

# FARMACOLOGIE CLINICĂ



Chișinău, 2009

Manual pentru instituții  
de învățământ superior

# FARMACOLOGIE CLINICĂ

Manual pentru instituții de învățământ superior

692927

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu  
Biblioteca Științifică Medicină

sl

CHIȘINĂU 2009

**Sub redacția: V. Ghicavii** – șef catedră farmacologie și farmacologie clinică, om emerit în știință, profesor universitar, Laureat al Premiului de Stat.

**Colectivul de autori :** - Victor Ghicavii – dr.hab.șt.med., profesor universitar  
- Nicolae Bacinschii – dr.șt.med., conferențiar universitar  
- Ludmila Bumacov – dr.șt.med., conferențiar universitar  
- Gheorghe Gușuică – lector superior  
- Lilia Podgurschi – lector superior

**Recenzenți:** Ion Butorov - șef catedră medicină internă nr. 6, dr.hab.șt.med.,  
prof. universitar  
Ion Țâbâră - șef catedră medicină internă nr. 3, dr.hab.șt.med.,  
prof. universitar  
Valeriu Revenco - șef catedră cardiologie, dr.hab.șt.med.,  
prof. universitar

Lucrarea de față constituie prima ediție a materialelor la farmacologia clinică, sistematizate conform celor mai importante realizări în domeniul selectării și utilizării raționale a medicamentelor.

Ea conține noțiuni contemporane din domeniul farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor, descrierea noilor mecanisme de interacțiuni în administrarea asociată a medicamentelor, principiile de profilaxie și combatere a efectelor adverse ale substanțelor medicamentoase.

Sunt reflectate principalele modalități clinico-farmacologice de selectare și utilizare eficientă și inofensivă a medicamentelor, expuse principiile și posibilitățile de individualizare și optimizare a administrării raționale a medicamentelor.

Cursul de prelegeri este destinat pentru studenții instituțiilor medicale.

#### **Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

**Farmacologie clinică:** [pentru uzul studenților] / col. de aut : Victor Ghicavii, N. Bacinschii, L. Bumacov [et al.]; sub red.: V. Ghicavii. – Ch.: CEP „Medicina”, 2009 (Î.S. F.E.P. „Tipogr. Centrală”). – 1068 p.

Bibliogr.: p. 1066-1067 (45 tit.); – 500 ex.

ISBN 978-9975-9912-4-7.

615.03(075.8)

# FARMACOLOGIE CLINICĂ

Manual pentru instituții de învățământ superior

Sub redacția profesorului universitar  
Victor Ghicavii



Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*-al USMF  
2009

## CUVÂNT ÎNAINTE

Progresele remarcabile ale farmacologiei în general și ale farmacologiei clinice în special determină, fără îndoială, esența farmacologiei clinice drept bază științifică a terapiei medicamentoase.

Deja mai mult de 35 de ani farmacologia clinică se predă ca disciplină de sine stătătoare în instituțiile de învățământ superior medical. Scopul instruirii studenților în domeniul farmacologiei clinice constă în formarea „gândirii (cugetării)” farmacologice la patul bolnavului. Din punct de vedere practic farmacologia clinică vizează câteva domenii de aplicabilitate: cercetarea medicamentelor noi, interacțiunea medicamentelor și fundamentarea terapiei medicamentoase raționale.

Prezentul curs la farmacologia clinică oferă bazele necesare și importante pentru o disciplină care evoluează rapid și are o importanță primordială pentru medicină. Lucrarea include date ce contribuie la o farmacoterapie adecvată, eficientă, inofensivă și, totodată, individualizată.

Problema utilizării raționale a medicamentelor este extrem de importantă și merită o atenție sporită, deoarece piața farmaceutică din țară este inundată de un număr enorm de medicamente, cunoscute sub mai multe sinonime și care, indiferent de originea lor (sintetică sau naturală), sunt suficient de active, posedă diverse proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, efecte adverse, sunt utilizate în mai multe scopuri farmacoterapeutice și necesită respectarea unui număr mare de cerințe la administrarea lor concomitentă cu alte substanțe medicamentoase.

Manualul constă din două părți. În prima parte **Probleme generale ale farmacologiei clinice**, expunerea tradițională a materiei este completată cu date noi despre farmacocinetica și farmacodinamia substanțelor medicamentoase, sunt relatate posibilitățile utilizării principiilor acestora la individualizarea și optimizarea administrării raționale a medicamentelor. E cunoscut faptul că administrarea concomitentă a mai multor medicamente (polipragmazia), ce se impune la efectuarea unui tratament complex al unor afecțiuni și stări patologice ale organismului, poate fi însoțită de interacțiuni medicamentoase nefavorabile. Cele mai des întâlnite complicații ale tratamentului medicamentos de această proveniență sunt prezentate în compartimentul respectiv al lucrării.

În capitole aparte sunt reflectate direcțiile dezvoltării farmacologiei clinice, cum sunt farmacogenetica clinică, farmacoeconomia, farmacoepidemiologia, farmacologia socială etc., deosebit de utile pentru managementul farmacoterapeutic rațional.

Prezintă interes și modalitățile efectuării cercetărilor clinice ale medicamentelor și respectării anumitor cerințe (GCP), de care se ține cont în procesul de elaborare și implementare a medicamentelor.

Un compartiment aparte, în opinia noastră destul de important, este consacrat multitudinii manifestărilor nedorite (farmacovigilenței) ce pot apărea la nivelul diverselor sisteme și organe la administrarea celor mai des utilizate medicamente.

În partea a doua **Farmacologia clinică specială** sunt incluse principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a preparatelor farmacologice, relatate principiile de selectare rațională a remediilor medicamentoase, de apreciere a eficacității și inofensivității lor și posibilitățile administrării asociate la necesitate a medicamentelor din grupe diverse.

Vom menționa că informațiile la temele abordate în lucrare sunt destul de numeroase. În acest volum sunt colectate și prezentate doar acele aspecte ce sunt mai accesibile și necesare. În ansamblu, lucrarea prezintă un rezumat al vastelor date acumulate în literatura de specialitate și include un volum de informații util tuturor medicilor care urmăresc cu seriozitate și profesionalism o terapie corectă și eficientă.

La scrierea acestui manual autorii au folosit materialele expuse în monografii și culegeri la farmacologia clinică editate în ultimii ani în țară și peste hotare, fiind selectată cea mai valoroasă și actuală informație în domeniul farmacologiei clinice. Sperăm că el va contribui nu numai la creșterea nivelului de instruire al studenților, dar va deveni și un ghid util pentru medicii practicieni de diverse specialități la realizarea unui tratament efektiv și inofensiv, cu prevenirea apariției efectelor adverse la prescrierea unor medicamente și a complicațiilor farmacoterapeutice la efectuarea tratamentului medicamentos al afecțiunilor și stărilor patologice ale organismului.

Conștienți fiind de faptul că această lucrare este perfectibilă, vom fi recunoscători tuturor celor care, prin observațiile și sugestiile lor, ne vor permite să îmbunătățim conținutul edițiilor următoare.

Acest volum este rodul colaborării dintre subsemnatul, primul titular al cursului de farmacologie clinică, care a fost implementat la USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 1980, și actualii specialiști în domeniu, construindu-se, astfel, o punte peste timp cu rezultate pe care le dorim benefice pentru cei cărora le dedicăm acest volum, și anume studenților, rezidenților și medicilor practicieni.

**V. Ghicavii, Profesor universitar**

# CUPRINS

## *Partea I. Probleme generale ale farmacologiei clinice*

Cuvânt înainte .....	4
1.1. Farmacologia clinică și sarcinile ei de bază .....	9
1.2. Aplicarea principiilor farmacocineticii, farmacogeneticii și farmacodinamiei la individualizarea și optimizarea administrării raționale a medicamentelor .....	11
1.2.1. Farmacocinetica clinică .....	11
1.2.2. Farmacodinamia clinică .....	37
1.2.3. Aspectele farmacogenetice în farmacologia clinică .....	48
1.3. Farmacoeconomia. Analizele farmacoeconomice în utilizarea rațională a medicamentelor .....	52
1.4. Farmacoepidemiologia. Analizele farmacoepidemiologice în administrarea rațională a medicamentelor .....	61
1.5. Farmacologia socială (farmacologia și societatea) .....	75
1.6. Interacțiunea medicamentelor .....	79
1.7. Acțiunile adverse ale medicamentelor. Complicațiile tratamentului medicamentos .....	114
1.8. Cercetările preclinice și clinice ale substanțelor medicamentoase .....	183
1.9. Conceptul utilizării raționale a medicamentelor .....	200

## *Partea a II-a. Farmacologia clinică specială*

2.1. Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a remediilor colinergice .....	207
2.2. Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor adrenergice .....	220
2.3. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a anestezicelor generale și locale .....	233
2.3.1. Anestezicele generale .....	233
2.4. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a analgezicelor opioide și neopioide .....	261

2.5. Farmacologia clinică a preparatelor hipnotice, anticonvulsivante, antiepileptice, antiparkinsoniene și antispastice ale musculaturii striate.....	285
2.5.1. Preparatele hipnotice .....	285
2.5.2. Anticonvulsivantele .....	305
2.5.3. Antiepilepticele .....	308
2.5.4. Antiparkinsonienele .....	320
2.5.5. Antispasticele musculaturii striate (miorelaxantele centrale).....	327
2.6. Farmacologia clinică a preparatelor psihotrope.....	329
2.6.1. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a psiholepticelor.....	329
2.6.1.1. Antipsihoticele (neurolepticele) .....	329
2.6.1.2. Tranchilizantele (anxioliticele).....	341
2.6.1.3. Sedativele .....	348
2.6.2. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a psihoanalepticelor .....	355
2.6.2.1. Antidepresivele.....	355
2.6.2.2. Nootropele (neurotonicele).....	371
2.6.2.3. Psihostimulantele sau excitantele SNC .....	375
2.6.2.4. Analepticele.....	380
2.7. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a remediilor medicamentoase în afecțiunile organelor sistemului respirator .....	383
2.8. Farmacologia clinică a medicamentelor antihipertensive și antihipotensive .....	415
2.8.1. Antihipertensivele.....	415
2.8.2. Antihipotensivele (hipertensivele).....	449
2.9. Farmacologia clinică a medicamentelor antiaritmice.....	462
2.10. Farmacologia clinică a medicamentelor antianginoase .....	486
2.11. Farmacologia clinică a remediilor cardiotonice și cardiostimulatoare. Medicamentele utilizate în insuficiența cardiacă.....	500
2.12. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a diureticelor .....	529



2.13. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a preparatelor cu acțiune asupra echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic .....	549
2.14. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a substituenților de volum plasmatic .....	558
2.15. Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor cu influență asupra hemostazei .....	563
2.16. Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor cu influență asupra tubului digestiv .....	587
2.17. Farmacologia clinică a preparatelor hormonale și antihormonale .....	651
* 2.18. Farmacologia clinică a preparatelor antiinflamatoare și imunomodulatoare .....	755
* 2.19. Farmacologia clinică a preparatelor antialergice .....	774
2.20. Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor vitaminice și stimulatoarelor metabolismului .....	785
2.21. Farmacologia clinică a enzimelor, antienzimelor și preparatelor hipolipemiante .....	808
2.22. Farmacologia clinică a preparatelor antimicrobiene .....	823
2.22.1. Antibioticele .....	823
2.22.2. Sulfamidele antibacteriene. Chimioterapicele cu structură chimică diversă .....	862
2.22.3. Preparatele antituberculoase .....	882
2.22.4. Particularitățile utilizării preparatelor antibacteriene la diverse contingente de pacienți .....	898
2.22.5. Antimicoticele .....	926
2.22.6. Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a preparatelor antivirolice .....	946
<b>Anexă.</b> Interacțiunea substanțelor medicamentoase .....	963
<b>Bibliografie</b> .....	1066

# PARTEA I. PROBLEME GENERALE ALE FARMACOLOGIEI CLINICE

## 1.1. FARMACOLOGIA CLINICĂ ȘI SARCINILE EI DE BAZĂ

**FARMACOLOGIA CLINICĂ** (farmacologia omului) este știința care se preocupă de studiul interacțiunii remediilor medicamentoase cu organismul omului în condiții de patologie (clinică). (Definiția OMS. Seria rapoarte tehn. OMS, 1971, nr.446 p.8).

Farmacologia clinică studiază acțiunea medicamentelor asupra organismului sănătos și bolnav, elaborează principii și metode de cercetare și utilizare rațională a preparatelor medicamentoase în condiții clinice.

**Scopul de bază** al farmacologiei clinice constă în optimizarea tratamentului medicamentos la om, adică de a-l face maxim efectiv și inofensiv.

*Farmacologia clinică* constă din 2 compartimente de bază:

- farmacologia omului și
- aprecierea terapeutică a medicamentului.

*Farmacologia (omului)* include de asemenea două părți (compartimente):

- Farmacocinetica** clinică ce studiază evoluția (soarta) medicamentului în organism (absorbția, transportul, distribuția, metabolismul, excreția), adică în ce mod organismul omului sănătos sau al bolnavului influențează asupra medicamentelor. Ce face organismul cu medicamentul?
- Farmacodinamia** clinică – studiază în ce mod medicamentul, folosit ca remediu de bază, precum și în asociere cu alte medicamente, acționează asupra organismului omului (tânăr, adult, în etate) sănătos sau bolnav (realizează efectul farmacologic respectiv). Ce face organismul cu medicamentul?

*Aprecierea terapeutică a medicamentului* – determinarea valorii clinice a medicamentului și a celui mai eficient mod de utilizare a lui (Lourens D.P., Bennit P.N. *Farmacologia clinică* M. 1991. v.1, p.68). La rândul său acest compartiment include:

- cercetări terapeutice oficial controlate (supravegheate);
- supravegherea eficacității și inofensivității (farmacovigilența) medicamentelor.

### Sarcinile farmacologiei clinice importante pentru medicina practică:

- Elaborarea și aprobarea schemelor noi și modalităților de utilizare a preparatelor, adică reieșind din farmacocinetica și farmacodinamia medicamentului, particularitățile individuale ale pacientului. Farmacologia clinică concretizează:
  - schemele administrării medicamentelor;
  - dozarea lor și alte condiții ce asigură o eficacitate curativă maximă a preparatului cu o influență negativă minimă a lui asupra omului; cu un risc minim pentru sănătatea pacientului;
- Elaborarea recomandărilor și ajutor medicilor în selectarea medicamentelor pentru tratamentul atât al anumitor grupuri de pacienți, cât și al unui pacient concret;
- Prezentarea în instituțiile oficiale din țară a datelor despre necesitatea de excludere a unui medicament oarecare din lista remediilor medicamentoase în vigoare, autorizate pentru utilizare;

4. Efectuarea cercetărilor clinice și controlul preparatelor medicamentoase noi;
5. Prezentarea rezultatelor cercetărilor clinice ale preparatelor noi, efectuate conform autorizării Comisiei Medicamentului (cu condiția autorizată de Comitetul Etic), în instituțiile oficiale de înregistrare din țară (Comisia Medicamentului a MS RM);
6. Studiarea interacțiunilor medicamentoase la administrarea lor concomitentă (asociată);
7. Efectuarea supravegherii și farmacovigilenței medicamentelor. Informarea medicilor și a pacienților despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor. Elaborarea măsurilor de combatere și prevenire a efectelor adverse și de tratare a complicațiilor farmacoterapeutice (tratamentului medicamentos).

## **Etaple de dezvoltare a farmacologiei clinice în Republica Moldova**

Necesitatea de dezvoltare a farmacologiei clinice ca știință și folosirea realizărilor ei în activitatea practică a medicilor-clinicieni se resimțea de mult timp. În 1971 a fost elaborată o dispoziție de recomandare a OMS despre includerea pretutindeni a farmacologiei clinice ca disciplină de sine stătătoare.

În 1980 în cadrul Universității de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu” a fost fondat primul în Republica Moldova curs de farmacologie clinică, care în 1982 a fost reorganizat în catedra de farmacologie clinică. Aceste structuri au jucat un rol important în predarea disciplinei în cauză studenților, rezidenților și medicilor veniți la perfecționare, în elaborarea programei și metodologiei de predare a farmacologiei clinice, în crearea sistemului „farmacologia clinică” în țară și pregătirea cadrelor naționale în acest domeniu prin rezidențiat (Ordinul MS nr. 97 din 02.04.1999).

Din 1982 farmacologia clinică a fost aprobată ca disciplină de sine stătătoare și obligatorie în procesul de instruire a studenților la Universitate. Farmacologia clinică națională implementează în permanență direcții noi: sistemul de formular, sistemul de supraveghere și farmacovigilență, farmacoeconomia, farmacoepidemiologia, metode de combatere a rezistenței microbiene față de antibiotice etc. La un nivel nou se studiază biotransformarea substanțelor medicamentoase, reacțiile adverse ale medicamentelor și complicațiile tratamentului medicamentos, se elaborează măsurile de profilaxie și combatere a lor, metodologiile selectării și utilizării raționale a medicamentelor.

Farmacoterapia – noțiune integrală, ce include ansamblul metodelor de tratare, bazate pe utilizarea substanțelor medicamentoase, examinează tactica utilizării raționale a medicamentelor în diverse variante de evoluție a bolii (individual – pacient concret). Farmacoterapia eficientă se bazează, pe de o parte, pe cunoștințe exacte despre diagnoza și baza patogenetică a bolii, și pe de alta – pe datele farmacologiei clinice (farmacocinetica și farmacodinamia substanțelor medicamentoase).

Sunt cunoscute mai multe tipuri de farmacoterapie:

- **farmacoterapia etiotropă** – tratament medicamentos pentru corectarea sau înlăturarea cauzei afecțiunii (de ex. folosirea antibioticelor în afecțiunile infecțioase);
- **farmacoterapia patogenetică** – influențarea asupra mecanismelor de evoluție a bolii (utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în hipertensiunea arterială);

- **farmacoterapia simptomatică** – aplicată atunci când nu este posibilă influența asupra cauzei sau patogeniza bolii (de ex., administrarea analgezicelor opioide pacienților cu tumori maligne sau a antipireticelor pacienților cu gripă);
- **farmacoterapia de substituție** – în insuficiența substanțelor biologic active naturale (administrarea insulinei pacienților cu diabet zaharat sau enzimelor digestive bolnavilor cu insuficiența funcției pancreasului). Fără a înlătura cauza bolii, farmacoterapia de substituție asigură o activitate vitală a organismului de lungă durată;
- **farmacoterapia de profilaxie** (preventivă) (vaccinuri; seruri; prescrierea acidului acetilsalicilic pacienților cu boala ischemică a cordului etc.).

## 1.2. APLICAREA PRINCIPILOR FARMACOCINETICII, FARMACOGENETICII ȘI FARMACODINAMIEI LA INDIVIDUALIZAREA ȘI OPTIMIZAREA ADMINISTRĂRII RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR

### 1.2.1. FARMACOCINETICA CLINICĂ

**Farmacocinetica clinică** este un compartiment al farmacologiei clinice care studiază particularitățile absorbției, transportului, distribuției, biotransformării și excreției medicamentelor și a metaboliților lor din organism. Principalul obiectiv al farmacocineticii este mărirea eficacității și în același timp micșorarea incidenței și manifestărilor adverse ale terapiei medicamentoase. Farmacocinetica clinică studiază corelația dintre concentrația preparatului (în sânge, țesuturile-țintă etc.) și efectele lui (terapeutice, adverse) și permite a aprecia cantitativ dependența efectului de doză și a interpreta dinamica concentrației medicamentului în lichidele biologice.

Principalii parametri ai farmacocineticii sunt biodisponibilitatea, bioechivalența, volumul aparent de distribuție, clearance-ul medicamentelor, timpul de înjumătățire, concentrația plasmatică (maximă și minimă, în echilibru sau staționară, toxică), timpul concentrației maxime, constanta sau coeficientul de eliminare.

**Biodisponibilitatea (Bd)** prezintă acea parte din cantitatea de medicament administrată oral care ajunge în sânge. Biodisponibilitatea exprimă proporția din cantitatea de medicament administrată intern disponibilă pentru acțiune. Ea se calculează astfel:

$$Bd (\%) = \frac{C_0}{C_{iv}} \times 100\%,$$

unde:  $C_0$  este concentrația plasmatică după administrarea orală, iar  $C_{iv}$  – concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă.

Cunoașterea biodisponibilității este necesară pentru estimarea dozei medicamentului care urmează a fi administrată oral.

Valori mici ale biodisponibilității pot arăta o absorbție incompletă, cauzată de:

- proprietăți fizico-chimice intrinseci ale moleculei medicamentului;
- forma farmaceutică necorespunzătoare;
- tranzitul intestinal rapid;
- modificări patologice ale mucoasei tubului digestiv;
- inactivarea medicamentului în tubul digestiv sau la primul pasaj hepatic.

**Bioechivalența (Be)** sau biodisponibilitatea relativă reprezintă raportul dintre cantitatea preparatului ce a ajuns în circulația sistemică la utilizarea lui în diferite forme sau remedii medicamentoase, produse de diferite firme farmaceutice. Dacă preparatele date (substanța activă, doza, forma medicamentoasă) sunt similare, dar produse de diferiți producători, acestea se numesc generice și în acest caz pentru ele se studiază Be. Două produse sunt bioechivalente dacă asigură o Bd egală.

**Volumul aparent de distribuție (Vd)** este volumul ipotetic al lichidului biologic din organism necesar pentru distribuirea uniformă a substanței medicamentoase în concentrație egală cu cea plasmatică.

El se calculează astfel:

$$Vd = \frac{D}{C_0},$$

unde: D – indică doza administrată (mg);

C<sub>0</sub> – concentrația plasmatică inițială (mg/l).

Volumul aparent de distribuție reprezintă cât de efectiv (activ) substanța medicamentoasă se amplasează în organe și țesuturi și se exprimă în l sau l/kg. Valori înalte ale volumului de distribuție semnifică o distribuire rapidă și repartizare bună a preparatului în lichidele biologice și țesuturi. Astfel, dacă preparatul este legat activ, spre exemplu, de țesutul adipos, concentrația lui practic scade brusc, iar volumul de distribuție atinge cifre enorme, depășind volumul real al lichidelor organismului. Când valoarea volumului de distribuție (la un adult de 70 kg) este de circa 3 litri (0,04 l/kg), ceea ce corespunde celor 3 l de plasmă circulantă, distribuția s-a făcut în lichidul vascular. Valori în jur de 14 l (0,20 l/kg) arată distribuția extracelulară, iar valori de aproximativ 42 l (0,60 l/kg) arată că distribuția s-a făcut în întreaga apă din organism. De aceea acest indice se mai numește volum aparent de distribuție.

Semnificația volumului de distribuție este relativă, deoarece presupune o distribuție uniformă, respectiv concentrații egale în toate țesuturile și spațiile organismului, ceea ce, de multe ori, nu corespunde realității.

Volumul de distribuție depinde de diverși factori: fizico-chimici, fiziologici și patologici. Proprietățile fizico-chimice ale preparatului (masa moleculară, nivelul de ionizare, polarizare, hidro- și liposolubilitatea) influențează trecerea lui prin membrane și, prin urmare, și volumul de distribuție. De asemenea, el este influențat de factori fiziologici ai pacientului: vârsta, sexul, cantitatea totală de țesut adipos în organism etc. În paralel, volumul de distribuție se modifică în urma unor stări patologice, îndeosebi celor ale ficatului, rinichilor, sistemului cardiovascular (SCV) etc.

Distribuția exclusiv în compartimentul vascular caracterizează substanțele cu molecule mari – cum sunt heparina sau dextranii – care nu traversează practic peretele capilar. Legarea în proporție mare de proteinele plasmatică, care nu pot trece în țesuturi – de exemplu în cazul fenilbutazonei sau warfarinei, determină la fel un volum de distribuție apropiat de volumul plasmatic. Distribuția în spațiul extracelular este valabilă pentru substanțele polare, care pătrund cu greutate în celule – de exemplu: tubocurarina sau antibioticele aminoglicozidice (gentamicina etc.). Substanțele liposolubile – cum sunt barbituricele, diazepamul, fenitoina – traversează cu ușurință membranele și se distribuie în apa totală din organism. Legarea de anumite țesuturi,

acumularea în grăsimi pot crește aparent volumul de distribuție mult peste valorile apei totale. Morfina, digoxina, propranololul, clorpromazina, imipramina fac parte din această categorie de medicamente. Digoxina, de exemplu, are volum aparent de distribuție de circa 8 l/kg, ceea ce revine la aproximativ 560 l la un adult cu greutate obișnuită; aceasta se explică prin acumularea în mușchi și legarea puternică de ATP-aza transportoare de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ . În aceste condiții echilibrarea se face lent, volumul de distribuție constant fiind realizat după un timp anumit.

În practica medicală volumul aparent de distribuție servește pentru calcularea dozei de saturație necesară pentru crearea concentrației efective a medicamentului în sânge.

**Clearance-ul (Cl)** este o măsură a vitezei de eliminare (V) a unei substanțe medicamentoase, relativ la concentrația medicamentului (C) în lichidele biologice:

$$\text{Cl} = \frac{V}{C}$$

Clearance-ul plasmatic (Clp) al unui medicament reprezintă volumul plasmăi, din care substanța medicamentoasă se elimină într-un anumit interval de timp și se determină în ml/min sau l/oră, raportat la greutatea corporală.

Clearance-ul plasmatic se apreciază după realizarea concentrației plasmatice constante ( $C_c$ ), obișnuit în condițiile administrării medicamentului în perfuzie intravenoasă cu o viteză constantă (V):

$$\text{Clp} = \frac{V}{C_c}$$

Perioada de perfuzie trebuie să fie suficient de lungă pentru a asigura concentrația constantă (circa de 5 ori să depășească timpul de înjumătățire) sau se administrează inițial o doză de saturație, pentru a realiza mai repede echilibrul.

Clearance-ul plasmatic poate fi calculat după 2 formule:

$$\text{Clp} = k_e \times V_d \quad \text{sau} \quad \text{Clp} = \frac{D}{\text{ASC}}$$

unde:  $k_e$  – notează constanta de epurare (proprie medicamentului) și este egală cu:  $0,693 / T_{1/2}$ ;

$V_d$  – volumul de distribuție în condiții de echilibru;

D – doza administrată;

ASC – aria totală sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

Deoarece căile de bază ale eliminării substanțelor medicamentoase din organism sunt rinichii și ficatul, clearance-ul sistemic total (Clt) este format din Cl hepatic (Clh) și renal (Clr). Alte căi de eliminare nu se iau în vedere, deoarece sunt mai puțin importante pentru eliminare.

$$\text{Clt} = \text{Clh} + \text{Clr}$$

Clearance-ul renal reflectă excreția preparatului cu urina, cel hepatic se caracterizează prin inactivarea metabolică a remedului medicamentos în ficat (Cl metabolic) și eliminarea lui cu bila (Cl biliar). Exemplu poate servi clearance-ul cimetidinei, Cl renal fiind de 600 ml/min, Cl metabolic – 200 ml/min., Cl biliar – 10 ml/min., de aceea clearance-ul total (Clt) constituie 810 ml/min.

Factorii fiziologici de bază ce determină clearance-ul total sunt:

- starea funcțională a organismului;
- volumul sângelui circulant;
- viteza circulației sangvine.

Clearance-ul hepatic depinde de viteza circulației în ficat sau proprietățile funcționale ale enzimelor metabolice. De exemplu: clearance-ul lidocainei, care se metabolizează intens de enzimele hepatice, depinde în mare măsură de viteza afluxului preparatului spre ficat. În cazul insuficienței cardiace de stază clearance-ul lidocainei este micșorat. Însă clearance-ul fenotiazinelor depinde în cea mai mare parte de activitatea enzimelor metabolice, de aceea la afectarea hepatocitelor clearance-ul acestor medicamente scade brusc și concentrația lor în sânge crește esențial.

În condiții de clinică clearance-ul servește pentru calcularea dozei necesare pentru menținerea echilibrului concentrației preparatului în sânge, adică dozei de menținere:

$$D_{\text{menț.}} = Cl \times C_{ss},$$

unde:  $D_{\text{menț.}}$  – indică doza de menținere,

$Cl$  – clearance-ul total;

$C_{ss}$  – concentrația staționară sau în echilibru.

**Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ )** este timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului scade cu 50% ca rezultat al proceselor de eliminare.

Practic într-un  $T_{1/2}$  din organism se elimină 50% din substanța medicamentoasă, în doi  $T_{1/2}$  – 75%, în trei  $T_{1/2}$  – 90%.

Timpul de înjumătățire se exprimă prin relațiile:

$$T_{1/2} = \frac{0,6933 Vd}{Clp},$$

din care rezultă că  $T_{1/2}$  este direct proporțional cu volumul de distribuție și invers proporțional cu clearance-ul plasmatic.

De exemplu, în cazul teofilinei, care are  $Vd = 0,5$  l/kg și  $Cl = 0,65$  ml/min./kg:

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times (0,5 \text{ l/kg} \times 70 \text{ kg})}{0,00065 \text{ l/min./kg} \times 60 \text{ min.} \times 70 \text{ kg}} = 8,9 \text{ ore}$$

Timpul de înjumătățire permite:

- aprecierea rapidității de instalare a efectului terapeutic și/sau de eliminare a medicamentului din organism;
- stabilirea dozelor și a intervalului dintre doze;
- aprecierea intervalului de timp în care concentrația plasmatică scade către zero, când se suspendă tratamentul;
- obținerea concentrației echilibrate a remediului medicamentos ( $C_{ss}$ ) în sânge (de obicei 5-7  $T_{1/2}$ ) la o frecvență adecvată a introducerii.

**Concentrația plasmatică ( $C_p$ )** reflectă aproximativ și relativ concentrația medicamentului în țesutul-țintă, la locul de acțiune. Corelarea cu efectul este valabilă numai

după realizarea echilibrului între concentrația plasmatică și cea tisulară. Deoarece medicamentul persistă, de regulă, timp mai îndelungat în țesuturi, durata efectului este mai mare decât timpul concentrației plasmatice eficiente.

Concentrația plasmatică se caracterizează prin următoarele particularități: mai adecvat exprimă corelația cu concentrația medicamentului la locul de acțiune; eficacitatea terapeutică mai bine și mai direct corelează cu ea decât cu doza medicamentului; mai bine poate fi estimat riscul reacțiilor adverse; este deosebit de utilă în aprecierea eficacității și riscului reacțiilor adverse la pacienții cu afecțiuni patologice grave (insuficiență renală, hepatică, cardiovasculară); este necesară determinarea ei în caz de indice sau spectru terapeutic mic, variații individuale semnificative, corelației strânse dintre efect și nivelul plasmatic.

Există mai multe tipuri de concentrații plasmatice:

1) concentrația plasmatică eficientă terapeutică:

- a) concentrația plasmatică minimă ( $C_{pl\ min}$ ) –  $C_{pl\ (min)} = C_{pl\ (max)} \times F$  reziduală
- b) concentrația plasmatică maximă ( $C_{pl\ max}$ ) reprezintă concentrația pe care preparatul la administrarea extravasculară o atinge la un anumit interval de timp.

$$C_{pl\ (max)} = \frac{Doza \times F\ absorbită}{Vd \times F\ epurată},$$

unde:  $F$  – fracția,  $Vd$  – volumul aparent de distribuție.

- 2) concentrația plasmatică în echilibru sau staționară, stabilă ( $C_{ss}$ ) exprimă concentrația ce se atinge în starea când în intervalul dintre administrarea dozelor consecutive, cantitatea de preparat absorbită este egală cu cea eliminată. La atingerea  $C_{ss}$  mai amplu se manifestă efectul terapeutic. Cu cât este mai mică perioada de înjumătățire cu atât mai rapid se atinge  $C_{ss}$  și cu atât mai mari vor fi variațiile ei. Astfel, în cazul preparatelor cu  $T - 0,5$  mic se elaborează formele retard cu eliberarea lentă a substanței active pentru a preîntâmpina și reduce oscilațiile  $C_{ss}$ . În practică  $C_{ss}$  se calculează după formula:

$$C_{ss} = \frac{Bd \times D \times T_{1/2}}{Vd \times T} \times 1,44,$$

unde:  $Bd$  – biodisponibilitatea;  $D$  – doza,  $T_{1/2}$  – perioada de înjumătățire,  $Vd$  – volumul aparent de distribuție,  $T$  – intervalul între doze.

- 3) concentrația plasmatică toxică ( $C_{tox}$ ) exprimă nivelul plasmatic al medicamentului la care se dezvoltă efectele toxice.

**Timpul concentrației maxime ( $T_{max}$ )** este intervalul de timp când preparatul atinge cea mai înaltă concentrație în sânge la administrarea extravasculară.

Monitorizarea concentrației plasmatice în condițiile clinice este importantă pentru controlul terapiei medicamentoase, asigurând o probabilitate minimă de reacții toxice.

**Constanta de eliminare ( $K_e$ )** reprezintă partea sau procentul de preparat eliminat din organism într-o unitate de timp. Eliminarea include procesele de biotransformare și excreție. Constanta de eliminare este importantă în cazul utilizării preparatelor cu capacitate mare de cumulare și eliminare lentă.



## Utilizarea modelării pentru optimizarea regimului dozării

Un model farmacologic este o relație matematică, care încearcă să definească variația concentrației în funcție de timp pentru sistemul studiat (de ex. plasmă). În acest scop va fi împărțit corpul în compartimente (camere de distribuție). Un compartiment este caracterizat printr-un anumit volum și o anumită concentrație de substanță medicamentoasă, care este identică în toată camera de distribuție. Compartimentele sunt deschise, aceasta înseamnă că substanțele medicamentoase pot să pătrundă în ele, la fel cum se pot și înlătura.

În cazul modelului monocompartimental, tot organismul va fi considerat un compartiment. După ce medicamentul ajunge în corp (fie prin injecție i/v, fie prin absorbție după administrarea extravasculară, ca de exemplu calea orală), se realizează o stare staționară, după care substanța medicamentoasă se elimină.

Pentru modelul bicompartimental se va împărți corpul în două compartimente: unul central (în care se va determina concentrația) și unul periferic. Desfășurarea curbei concentrației în funcție de timp ne permite să tragem următoarele concluzii:

1. După introducerea medicamentului în organism el se găsește numai în compartimentul central.
2. Substanța medicamentoasă se distribuie în compartimentul central și periferic; coborârea curbei concentrației depinde de distribuție.
3. După stabilirea stării de echilibru între compartimentul central și periferic, concentrația din compartimentul central scade lent.

Variațiile curbei concentrației în funcție de timp sunt, pentru majoritatea substanțelor medicamentoase, suficient caracterizate cu ajutorul modelelor cu două sau trei compartimente. De exemplu, variația concentrației în funcție de timp se poate descrie pentru digoxină prin model cu două compartimente, iar pentru mexiletină prin model cu trei compartimente.

### *Absorbția medicamentelor*

Absorbția este procesul penetrării medicamentului din locul administrării în sistemul sangvin și/sau limfatic. Ea depinde de căile de administrare, solubilitatea în locul administrării și circulația din țesuturi, forma medicamentoasă și proprietățile fizico-chimice.

**Căile de administrare.** Medicamentele pot fi introduse în organism fără afectarea sau cu afectarea tegumentelor. Printre căile fără afectarea tegumentelor se evidențiază:

a) *enterală* prin tubul digestiv (internă, orală, sublinguală (perlinguală), transbucală, rectală); b) *topică* sau *locală* (cutanată (transdermală), oculară, auriculară, electroforeză); c) *intracavitare* (inhalatorie, intravaginală, intrauretrală, intranasală). Căile prin afectarea pielii (parenterală) se pot subdiviza în: a) *intravasculare* (intravenoasă, intraarterială, intralimfatică); b) *extravasculare* (subcutanată, intramusculară); c) *intracavitare* (intrapertoneală, intrapleurală, intrapericardiacă, intraarticulară, intraventriculară, subarahnoidiană).

Gama largă a căilor de administrare se explică prin tendința medicului de a acționa cu maximă rapiditate asupra procesului patologic sau permanent asupra lui prin intermediul terapiei medicamentoase îndelungate. Un factor important în alegerea căii de administrare este simplitatea, forma și accesibilitatea preparatului medicamentos.

**Calea enterală** (internă, orală) este cea mai fiziologică și se caracterizează prin: absorbție prin mucoasa gastrică sau/și intestinală; prezența sucului gastric sau/și intestinal, ce conține HCl, enzime, bilă etc.; suprafață de absorbție mare sau foarte mare; vascularizare bogată sau foarte bogată; variații foarte mari ale pH-ului 1-3 în stomac, 4,8-8,2 în intestin; timpul de contact dependent de peristaltism; sângele venos drenat prin vena portă etc. Se absorb preponderent substanțele cu masă moleculară mică, liposolubile și hidrosolubile neionizate.

Avantajele acestei căi de administrare sunt: cale fiziologică, acceptabilă pentru autoadministrare; comodă pentru tratamentul de întreținere (de durată) și utilizarea medicamentelor de tip retard; se pot forma compuși activi ai medicamentelor; prin formele medicamentoase respective se pot administra preparatele cu gust sau miros neplăcut, cu acțiune iritantă. În același timp calea internă prezintă și unele dezavantaje: latența de acțiune relativ mare; biodisponibilitate variabilă (mai redusă decât la căile parenterale) dependentă de un șir de factori fiziologici și patologici; medicamentele se supun efectului primului pasaj intestinal și hepatic; această cale nu poate fi utilizată la bolnavii în stare de comă, cu vomă, în crize convulsive, la sugari.

Pe cale enterală se pot administra: comprimate obișnuite sau retard; drajeuri, capsule, pulbere, soluții, suspensii, emulsii, infuzii, decocturi, tincturi, extracte, sisteme cu eliberare controlată, forme cu transportori la țintă (liposomi, anticorpi).

**Calea sublinguală** (perilinguală) se caracterizează prin următoarele particularități comparativ cu cea enterală: absorbția are loc prin mucoasa sublinguală subțire, bine vascularizată; o suprafață de absorbție mică; un timp de contact scurt datorită secreției salivare permanente; un pH al mediului 6,2-7,2; sângele venos drenează în sistemul venos cefalic, apoi în vena cavă superioară, ocolind bariera hepatică; se absorb substanțele cu lipofilitate mare.

Această cale este avantajoasă deoarece: asigură o absorbție rapidă cu latență scurtă de acțiune; medicamentele nu se inactivează sub influența sucurilor digestive și nu se supun primului pasaj intestinal și hepatic. Totodată un șir de circumstanțe limitează utilizarea acestei căi de administrare: nu se pot folosi medicamentele cu acțiune iritantă și gust neplăcut; înghițirea unei părți din substanța activă datorită secreției salivare permanente.

Cel mai frecvent utilizabile sunt preparatele sub formă de soluții dozate cu picături, comprimate sublinguale (de dimensiuni mici) cu dizolvare rapidă, capsule cu soluții uleioase, granule, pelicule solubile.

**Calea rectală** poate fi binevenită în anumite situații datorită anumitor particularități: absorbția are loc prin membrană lipidică cu pori și suprafață mică; pH-ul 5,5-7,5; venele hemoroidale inferioare și mijlocii drenează sângele în vena cavă inferioară, ocolind vena portă; vena hemoroidală superioară drenează sângele în vena portă; se absorb substanțele lipo- sau hidrosolubile.

Avantajele acestei căi de administrare sunt: ocolirea preponderentă a primului pasaj intestinal și hepatic; nu se supun acțiunii sucului digestiv; comodă la copii, bolnavii comatoși și cu vomă, cu intoleranță gastrică. În același timp, e necesar de luat în considerare că are loc o absorbție incompletă și inegală, cu variații ale concentrației și efectului; dozele trebuie să fie cu 25-30% mai mari ca la calea orală; este o suprafață

mică de absorbție; e posibilă apariția efectului de respingere cu diminuarea timpului de contact. Pentru calea rectală de administrare sunt disponibile supozitoarele, soluțiile și mucilagiiile sub formă de clisme și microclisme.

**Dintre căile topice**, cel mai frecvent se recurge la administrarea cutanată a preparatelor medicamentoase sub formă de: soluții apoase, alcoolice și uleioase; emulsii, suspensii, geluri, unguente, paste, creme, emplastre; sisteme terapeutice transdermice (TTS). Absorbția medicamentelor are loc pe cale transfoliculară (la nivelul foliculilor piloși și glandelor sebacee) și cea transdermală, la nivelul epidermei în care se diferențiază: a) stratul lipidic foarte ușor permeabil; b) stratul cornos cu keratină, practic impermeabil, ce reglează schimburile cutanate; c) stratul Malpighi cu o permeabilitate selectivă. Pielea este permeabilă pentru: gaze ( $H_2S$ , HCN etc.); substanțe volatile; substanțe organice liposolubile cu masă moleculară mică.

Preparatele medicamentoase sunt utilizate pentru acțiune locală, reflexă și sistemică. Absorbția este dependentă de starea fiziologică și patologică, precum și de proprietățile substanțelor.

Absorbția transdermală a preparatelor a căpătat o importanță semnificativă pentru asigurarea acțiunii sistemice. Aplicarea pe piele asigură următoarele priorități față de calea enterală: absența efectului primului pasaj intestinal și hepatic; evitarea majorării sau micșorării excesive a concentrației medicamentelor în sânge; posibilitatea întreruperii rapide a penetrării preparatelor în organism; variație individuală mică a absorbției; o durată mai mare de acțiune.

Sistemele terapeutice transdermice (TTS) sunt rezervoare cu substanță activă, imbibată pe o matrice, având și un strat adeziv ce se poate fixa pe piele la nivelul brațului, precordial etc. Substanța activă se cedează controlat, constant printr-o membrană semipermeabilă.

**Calea inhalatorie** permite de a folosi aerosoli sub formă de soluții apoase, pulbere pentru inhalații sau gaze și lichide volatile administrate cu ajutorul unui aparat special. Particularitățile de absorbție se caracterizează prin: absorbția prin mucoasa bronșică și epiteliul alveolar; epiteliul alveolar are o suprafață mare și rețea capilară bogată; substanțele lipo- și hidrofile penetrează prin mucoasa bronșică, iar cele gazoase, volatile, lipo- și hidrofile – prin epiteliul alveolar; necesitate de doze mai mici decât pentru calea enterală; evitarea efectelor generale, sistemice; dependența de diametrul particulelor și starea căilor respiratorii. La administrare inhalatorie substanța medicamentoasă se absoarbe repede în plămâni, în cea mai mare parte prin difuzie pasivă. Ca rezultat, acțiunea locală și generală se dezvoltă momentan. Inhalator se administrează substanțele pentru anestezic generală inhalatorie,  $\beta_2$ -adrenomimeticele, M-colinoblocantele, glucocorticoizii. Inhalatoarele dozate conțin particule de aerosol cu diametrul  $\approx 2 \mu m$ , ceea ce permite atingerea nivelului bronhiolilor și bronhiilor de calibrul mic. Particulele aerosolului cu diametrul mai mare de  $20 \mu m$  se depun în bronhiile de calibrul mare, posedând efect iritant asupra mucoasei, provoacă tuse și expectorație.

**Calea intravenoasă (i/v)** prevede introducerea preparatului direct în sânge și respectiv, apariția rapidă a efectului, totodată dozarea este precisă. Administrarea i/v este de neînlocuit în stările de urgență. Injectarea i/v poate fi efectuată rapid – în bolus, încet – timp de câteva minute, și lent – perfuzie. Perfuzia i/v frecvent este asociată cu

administrarea în bolus a medicamentelor în scopul atingerii concentrației terapeutice a substanței medicamentoase în sânge și pentru menținerea îndelungată a efectului ei (spre exemplu, administrarea lidocainei în infarct miocardic acut, complicat cu extrasistolie ventriculară). La administrarea i/v și intraarterială preparatul medicamentos nu este supus biotransformării rapide în ficat, proces ce se produce la administrarea perorală a preparatului, deoarece se evită primul pasaj hepatic. De aceea doza preparatului la administrarea i/v și intraarterială de obicei este mai mică. Folosirea căii intraarteriale se indică doar în cazuri rezervate.

Printre căile extravasculare se numără cea intramusculară și subcutanată, care în majoritatea cazurilor asigură o absorbție în timp mai redus decât pe cale enterală, dar mai lentă ca cea intravenoasă.

Preparatele administrate pe aceste căi (s/c, i/m) pot fi utilizate în cazurile de urgență, precum și forma depozit cu eliberare lentă și acțiune durabilă.

De regulă prin aceste căi nu pot fi administrate soluții iritante, hipertone. La rândul lor soluțiile trebuie să fie sterile, totodată persistă posibilitatea infectării la încălcarea regulilor de injectare. Pentru pacienți deseori prezintă incomodități modul de administrare și necesită personal medical pentru efectuarea lor.

La administrarea **intramusculară** (i/m) absorbția substanței medicamentoase depinde de pH-ul său și de hidrosolubilitate și se realizează la nivelul endoteliului capilar din țesutul muscular, ce reprezintă o membrană lipidică cu pori mari. Calea intramusculară se caracterizează: printr-o rețea bogată de vase sangvine și limfatice; o inervație senzitivă mai mică; un timp de absorbție relativ scurt; se pot administra volume de 2-20 ml (preferabil până la 5 ml); se pot administra preparate lipo- și hidrosolubile în soluții izotone sau ușor hipertone. Preparatele hidrosolubile se distribuie rapid în lichidul extracelular, ulterior în sânge. Viteza absorbției de asemenea depinde de intensitatea vascularizării locului injectat. Spre exemplu, lidocaina mai rapid se absoarbe după administrarea în mușchiul deltoid, comparativ cu mușchiul gluteus maximus. Substanțele slab hidrosolubile sau solubile la un pH nefiziologic au o biodisponibilitate joasă la inocularea intramusculară. Astfel, absorbția preparatelor liposolubile (difenina, digitoxina, diazepamul etc.) după administrarea i/m are loc foarte lent, nivelul absorbției fiind variabil. Uneori în acest scop absorbția lentă se folosește pentru mărirea duratei de acțiune a preparatelor.

La administrarea **subcutanată** (s/c) rapid se absorb substanțele hidrosolubile și mai lent – cele uleioase. Absorbția se realizează la nivelul endoteliului capilar din țesutul adipos subcutanat, care reprezintă o membrană lipidică. Calea subcutanată, față de cea intramusculară, se caracterizează: printr-o rețea mai redusă de vase sangvine și limfatice; o inervație senzitivă mai mare; un timp de absorbție relativ mai mare; se pot administra volume de 0,5-2 ml (preferabil până la 5 ml); se pot administra preparate lipo- și hidrosolubile în soluții izotone. Recent au fost elaborate sisteme de implantare subcutanată (anticoncepționale hormonale) cu un control dozat de eliberare a preparatelor ce pot asigura un efect timp de luni sau ani de zile.

În ultimele decenii au fost propuse căi alternative de administrare a medicamentelor prin utilizarea anticorpilor monoclonali și liposomelor pentru transportul medicamentelor la locul de acțiune. Liposomele reprezintă niște vezicule sferice formate prin dispersarea în apă a unor lipide (fosfolipide, colesterol). La homogenizarea în soluțiile

apoase fosfolipidele formează membrane bistratificate sub formă de mono- sau poli-meri. Liposomele se pot menține intacte timp îndelungat în sânge, iar la pătrunderea în țesuturi se pot fixa cu componenții membranelor (de exemplu, cu ergosterolul membranei fungilor) cu eliberarea substanței active. Astfel, se poate realiza un efect selectiv asupra substratului specific fără a afecta celulele macroorganismului. Sunt elaborate forme liposomale pentru amfotericina B, gentamicină, doxorubicină etc.

Absorbția se realizează prin intermediul câtorva mecanisme: difuzia pasivă, filtrare, transport activ, transport facilitat, pinocitoză. La absorbția preparatului medicamentos predomină unul din mecanismele enumerate mai sus, în funcție de calea de administrare și proprietățile fizico-chimice ale medicamentului. Astfel, în cavitatea bucală, stomac, intestinul subțire și gros, de pe suprafața pielii absorbția are loc preponderent prin difuzie pasivă și minoritar prin filtrare.

**Filtrarea** se caracterizează prin: are loc prin pori sau discontinuități ale membranei lipidice umplute cu apă; presupune un flux al apei determinat de diferențele de presiune hidrostatică și osmotică; are loc după gradientul de concentrație sau electrochimic; penetrează medicamentele hidrosolubile cu masă moleculară mică (sub 150 daltoni) prin epiteliul mucoasei gastrointestinale, epidermis, iar cele cu masă mai mare (30000) prin endoteliul capilarelor.

**Difuziunea pasivă (simplă)** se realizează prin următoarele legități: are loc la nivelul complexului lipoproteic membranar; trec ușor medicamentele liposolubile și neionizate; are loc după gradientul de concentrație fără consum de energie; este în funcție de gradul de ionizare și deci de relația dintre pK și pH, precum și de constanta de permeabilitate.

Difuziunea simplă este dependentă de gradul de ionizare și de interrelația pH-pK. Cantitatea de substanță ionizată se calculează după ecuația Henderson-Hasselbach. Pentru o substanță cu proprietăți acide  $Lg \frac{AH}{A^-} = pK_a - pH$ , iar pentru cea cu proprietăți bazice  $Lg \frac{BH^+}{B} = pH - pK_a$ . Pentru un acid predomină forma nedisociată când  $pK_a > pH$  și  $pK_a - pH > 0$ . Pentru bază – predomină forma neionizată când  $pH > pK_a$  și  $pH - pK_a > 0$ . Forma ionizată și neionizată va fi egală, când  $pH = pK_a$ .

**Transportul activ** are următoarele particularități: necesită sisteme de transport; are loc cu consum de energie; este limitat într-o unitate de timp; funcționează, de regulă, contra gradientului de concentrație sau potențialului electric; trec substanțele ionizate și cu masă moleculară mare; se caracterizează printr-o specificitate sterică.

**Difuziunea facilitată** se efectuează cu sisteme de transport după gradientul de concentrație sau electric fără consum de energie.

**Difuziunea de schimb** asigură transportul în celulă al unei substanțe, iar din celulă al alteia, folosind același sistem transportor.

**Pinocitoza** are loc cu consum de energie prin înglobarea de către celulă a picăturii ce conține substanța dizolvată cu formarea veziculei ce se detașează de membrană și se deplasează în citoplasmă.

Viteza totală a absorbției depinde de suprafața ariei absorbante. Cea mai mare suprafață de absorbție, pe seama microvilozităților, o are tractul gastrointestinal (aproximativ  $120 \text{ m}^2$ ), puțin mai mică – pulmonii ( $70\text{-}100 \text{ m}^2$ ). Aria suprafeței pielii corespunde în medie valorii de  $1,73 \text{ m}^2$ , în afară de aceasta, absorbția medicamentului prin piele este

dificilă din cauza structurii și particularităților sale anatomice. Plenitudinea și viteza absorbției medicamentelor depind de mai mulți factori:

**Tabelul 1.2.1.1**

**Influența patologiei tractului gastrointestinal asupra absorbției preparatelor medicamentoase administrate per os**

Creșterea absorbției	Patologia	Diminuarea absorbției
	Aclorhidrie	Fenoximetilpenicilină, tetraciclină, Vit. B <sub>12</sub>
Cefalexină, alcool etilic, levodopă, PAS-ul, fenoximetilpenicilina	Postgastrectomie	Etambutol, etionamid, acid folic, chinidină, preparatele fierului
Acid acetilsalicilic, cefalexină, co-trimoxazol, eritromicină, metildopă, propranolol, izadrină, PAS	Celiachie	Acetaminofen, rifampicină
Co- trimoxazol, eritromicină, propranolol	Boala Crohn, stenoza bulbară	Drajeuri, acid acetilsalicilic
	Pancreatită, steatoree	Vit. B <sub>12</sub> , fenoximetilpenicilină, digoxină, vitaminele liposolubile

1. Particularitățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și formei medicamentoase: hidro- și liposolubilitatea, constanta disocierii, masa moleculară etc.;
2. Starea tractului gastrointestinal: pH-ul în stomac, activitatea enzimelor sucului gastric și intestinal, viteza evacuării din stomac, timpul trecerii remediului medicamentos prin intestin, patologia tractului gastrointestinal (vezi tab. 1.2.1.1).
3. Metabolismul substanțelor medicamentoase în pereții intestinului și sub acțiunea microflorei intestinale;
4. Interacțiunea medicamentului cu conținutul gastric și intestinal.

În cavitatea bucală medicamentul contactează cu saliva. Multe forme medicamentoase pentru administrare perorală sunt acoperite cu o membrană specială, ce protejează medicamentul de acțiunea enzimelor salivei, din care cauză preparatele indicate per os (nu și cele sublinguale), de regulă, nu se recomandă de mestecat.

pH-ul sucului gastric influențează asupra medicamentului, care reprezintă o bază organică slabă, deoarece ele ionizează în mediul acid. Drept exemplu poate servi eritromicina, chinidina, teofilina, care sunt baze slabe și se administrează pe stomac gol, cu lichid slab alcalin. La bolnavii cu aciditatea majorată a sucului gastric, ca rezultat al spasmului regiunii pilorice, scade viteza de evacuare din stomac, ulterior absorbția medicamentelor în duoden de asemenea scade. Se recomandă în aceste cazuri înaintea administrării preparatului, de a lua substanțe ce neutralizează aciditatea, de exemplu, lapte, apă minerală (plată), soluție de hidrocarbonat de sodiu sau utilizarea preparatului cu o cantitate mare de apă. Vom menționa că administrarea remediilor medicamentoase slab acide (tetraciclinele) concomitent cu hidrocarbonatul de sodiu, reduce absorbția mai mult de 50%. În achilie, aclorhidrie, golirea stomacului se produce mai rapid, de

aceea medicamentele alcaline se absorb mai intens și respectiv acțiunea lor se manifestă mai devreme.

Din stomac medicamentul nimerește în duoden, unde se deschide ductul biliar comun și ductul pancreatic. Prin ele pătrunde și o cantitate mare de amilază, lipază, nucleaze, alți fermenți și activatori ai metabolismului. pH-ul sucului intestinal depășește 8,0. Componentii bilei facilitează dizolvarea preparatelor lipofile, învelișurilor, capsulelor, pastilelor cu eliberarea în intestin a substanței medicamentoase din forma medicamentoasă.

Substanța eliberată interacționează cu sucii intestinali. Sărurile acizilor biliari pot forma cu unele preparate medicamentoase (de exemplu, tubocurarina, nistatina, polimixina) complexe nedizolvabile, ceea ce duce la scăderea biodisponibilității.

Acizii biliari facilitează emulgarea substanțelor lipofile, absorbția cărora are loc preponderent prin intermediul difuziei pasive rapide prin membranele lipofile. Viteza difuziei în patul vascular în mare măsură depinde de vascularizarea intestinului în zona absorbției. Substanțele hidrofile se dizolvă în sucii intestinali, însă absorbția lor pe calea difuziei pasive prin membrane se realizează foarte lent. Unele preparate se absorb cu ajutorul transportului activ.

Absorbția unor substanțe medicamentoase poate avea loc prin pinocitoză, astfel membrana celulei epiteliale absoarbe medicamentul legat cu unul sau alt sistem transportor, apoi se înglobează în celulă, formând o veziculă. În celulă substanța medicamentoasă se eliberează de transportor și apoi pătrunde în circuitul sangvin. Asupra vitezei și absorbției totale poate influența modificarea peristaltismului intestinal: majorarea ei diminuează absorbția medicamentului, iar micșorarea – o mărește.

Absorbția medicamentelor este reglată de asemenea de P-glicoproteină, care reprezintă un transportor membranar specific ce funcționează ca o pompă de eflux ce contribuie la eliminarea substanțelor în lumenul intestinal și preîntâmpină absorbția lor. P-glicoproteina se găsește în intestinul subțire, ficat, rinichi, bariera hematoencefalică, placentă, testicule, celulele tumorale. Astfel, la nivelul intestinului acest transportor limitează absorbția intestinală, contribuie la eliminarea substanțelor în bilă și urină, protejează celulele creierului, fătului, testiculului de acțiunea nefavorabilă a xenobioticelor. Activitatea P-glicoproteinei în țesuturi este controlată de o genă specială, care poate determina variații la fiecare individ cu influențarea distribuției substratelor. Activitatea P-glicoproteinei poate fi influențată de inhibitori (ciclosporina A, chinidina, verapamil, itraconazol etc.) și inductori (rifampicina etc.).

Viteza și plenitudinea absorbției depind de tipul formei medicamentoase. Cel mai bine se absorb soluțiile, ulterior în descresștere se pot enumera: suspensiile, capsulele, comprimatele obișnuite, comprimatele acoperite cu peliculă, formele medicamentoase cu eliberare lentă a substanței active.

Pentru majoritatea medicamentelor e caracteristică încetinirea absorbției din cauza acțiunii alimentelor. În particular, reținerea evacuării din stomac ca rezultat al ingestiei alimentelor duce la micșorarea absorbției multor preparate (de exemplu, izoniazida, levodopa, eritromicina etc.). Îndeosebi, diminuează golirea stomacului alimentele fierbinți, acide, grase, foarte sărate, dulciurile, precum și cele de o consistență crescută. Însă în unele cazuri stagnarea îndelungată a medicamentelor în stomac facilitează dizolvarea lor, iar după trecerea himusului în intestin biodisponibilitatea poate fi accentuată (de

exemplu, nitrofurantoina, hidroclorotiazida). Alimentația, accelerând secreția gastrică, poate influența proprietățile fizico-chimice ale substanțelor auxiliare. În particular, scindarea în mediul acid al carbonatului de magneziu – substanță auxiliară a comprimatelor acetaminofenului – poate accelera absorbția ultimului în intestin.

Interacțiunea alimentelor cu medicamentele în intestin este complicată și neuniformă:

1. Alimentele pot servi drept barieră mecanică, împiedicând contactul medicamentului cu epiteliul intestinal.
2. Alimentele, măbind vascularizarea tractului gastrointestinal, facilitează creșterea absorbției.
3. Alimentele pot interacționa cu substanța medicamentoasă cu formarea complexelor chelate (lapte, produse lactate și amestecuri alimentare, care conțin ioni de Ca, Mg, Fe, se pot lega cu tetraciclinele, formând complexe insolubile). Alimentele cu un conținut sporit de glucide, lipide și proteine micșorează mult absorbția ampicilinei, oxacilinei, izoniazidei, dar acționează benefic asupra absorbției grizeofulvinei. În masa alimentară bine se dizolvă substanțe medicamentoase cu o masă moleculară mare (spironolactona, nitrofuranele, grizeofulvina). Alimentele accelerează secreția acizilor biliari în urma cărui fapt se îmbunătățește solubilitatea, respectiv și absorbția medicamentelor liposolubile (de ex.: carbamazepină, spironolactonă).

Încetinirea absorbției nu întotdeauna este însoțită de diminuarea cantității medicamentului, nimerit în patul vascular, dar poate duce doar la micșorarea concentrației maxime ( $C_{max}$ ) a medicamentului în sânge sau creșterea timpului atingerii  $C_{max}$ . Luând în considerație că efectele terapeutice depind de concentrația preparatului medicamentos în sânge, micșorarea absorbției poate duce la diminuarea efectului, îndeosebi în cazul indicării preparatului cu  $T_{1/2}$  mic (spre exemplu, furosemid). Ca urmare, dacă este necesar de a crea rapid o concentrație mare a medicamentului în sânge, mai benefic ar fi de administrat preparatul înainte de mese. În restul cazurilor este rațional de administrat preparatele după mese.

Substanțele medicamentoase ce se caracterizează printr-o biotransformare sporită la primul pasaj hepatic necesită a fi administrate postprandial (spre exemplu: propranololul, hidralazina, verapamil, etmozina), astfel biodisponibilitatea lor crește din contul scăderii eliminării presistemice.

Este de menționat că micșorarea absorbției (și biodisponibilității) la ingerarea unor medicamente cu alimentele nu necesită folosirea lor înainte de mese, deoarece substanțele medicamentoase, posedând acțiune iritantă, pot provoca gastrită, ulcer peptic și pot facilita dezvoltarea fenomenelor dispeptice.

Luând în considerație farmacodinamia preparatelor enzimactice și a vitaminelor, este indicată administrarea lor în timpul ingerării hranei, sărurilor și tincturilor vegetale – după mese (dacă nu sunt indicații speciale).

Multe substanțe medicamentoase, mai ales la o folosire îndelungată, pot deregla absorbția unor ingrediente alimentari și provoca diverse stări patologice. Astfel, contraceptivele orale hormonale dereglează absorbția acidului ascorbic și folic, riboflavinei, anticoagulantelor indirecte, vitaminei K etc.



La copii pH-ul sucului gastric are valori slab acide, ceea ce duce la evacuarea mai lentă din stomac. În același timp la copii este crescută activitatea glucuronidazei în intestin, iar funcția de eliminare a bilei este relativ scăzută. Din această cauză la copiii mici este necesară utilizarea formelor medicamentoase speciale, care asigură absorbția adecvată a preparatelor.

La cei senili de asemenea este micșorat pH-ul sucului gastric, este diminuată motilitatea intestinală și vascularizarea lui, ceea ce duce la micșorarea absorbției medicamentelor. Absorbția preparatelor în tractul gastrointestinal este dereglată de asemenea în diverse maladii (de ex., patologia stomacului și intestinului, sindromul alergic, hipotensiunea arterială).

### *Distribuția medicamentelor în organism*

Distribuția preparatelor în organism presupune:

- I. *Transportul în sânge* – transportarea medicamentelor de la nivelul capilarelor căilor de absorbție la nivelul capilarelor țesutului pentru acțiune.
- II. *Difuziunea în țesuturi* – trecerea medicamentelor din compartimentul intravascular în cel interstițial prin membrana capilară și intracelular prin membrana celulară.
- III. *Distribuirea propriu-zisă* – distribuirea sau redistribuirea în compartimentele hidrice (intravascular, intercelular) și în țesuturi (uniformă, selectivă, bifazică).
- IV. *Fixarea în țesuturi* – stocarea, legarea cu proteinele (plasmatică și tisulare) și cu substratele receptoare.

În marea lor majoritate substanțele medicamentoase se distribuie egal în organism. Unele nu sunt în stare să treacă prin membranele celulare și de aceea se distribuie doar în lichidul extracelular. Altele liber trec prin membranele citoplasmatică și se răspândește în toate compartimentele hidrice. Rezultatul de bază al procesului de distribuție din punctul de vedere al farmacologiei clinice se consideră apariția substanței medicamentoase la locul acțiunii sale, unde ea se leagă cu receptorii specifici, determinând efectul terapeutic al preparatului.

Pentru moleculele mai mari condiția de bază a absorbției și distribuirii în țesuturi este liposolubilitatea.

Moleculele insolubile în apă și lipide au capacitatea de trecere intracelular prin canalele membranare sau prin intermediul sistemelor de transport. Cantitatea medicamentului într-un țesut sau altul într-un moment oportun de timp se calculează prin suma algebrică a cantității substanței nimerite din sânge în țesut și din țesut în sânge. Cantitatea substanței medicamentoase, nimerită din sânge, depinde de relația vitezei circulației sangvine și difuziunea remediilor medicamentoase în țesut. Dacă viteza potențială de nimerire a preparatului în celulă este mai mare decât viteza fluxului sangvin prin țesutul respectiv, atunci viteza de penetrare a preparatului în țesut va fi egală cu viteza circulației sangvine prin el. Așadar, distribuirea depinde de factorul țesut predominant transportul transmembranar sau sangvin.

În organele-țintă substanțele medicamentoase (moleculele):

- pot fi legate de receptorii specifici, care și determină efectul clinic al preparatului dat;
- pot fi cuplate cu receptorii nespecifici, de obicei cu proteinele tisulare;

- pot să rămână în forma liberă solubilă (dizolvată);
- pot să se reîntoarcă în plasmă în forma inițială;
- pot fi supuse biotransformării;
- pot să se elimine sub formă neschimbată (de ex.: cu laptele matern).

După eliminarea preparatului din celule orice factor ce mărește gradientul de concentrație între mediul extra- și intracelular poate duce la micșorarea nivelului intracelular al substanței, iar factorii ce micșorează acest gradient provoacă acumularea preparatului în celule. Ca urmare, dacă procesul disponibilității depinde de transportul membranal, atunci legarea cu proteinele plasmei scade intensitatea distribuirii, iar legarea cu componentele intracelulare majorează efectul. Dacă însă disponibilitatea este limitată de fluxul sangvin, atunci concentrația preparatului în țesuturi va fi aproape de concentrația lui în sânge. Deci, micșorarea concentrației formei libere a medicamentului în plasma sangvină mai mică decât cantitatea ei în țesuturi duce la redistribuirea medicamentului din țesuturi în sânge.

Starea hemodinamicii este un factor determinant în distribuirea preparatelor medicamentoase. Dereglarea hemodinamicii poate schimba esențial cinetica disponibilității. De exemplu, în caz de șoc sau insuficiență cardiacă de stază, perfuzia majorității organelor scade (vascularizarea creierului și miocardului scade într-o măsură mai mică), de aceea diminuarea filtrației glomerulare și a fluxului sangvin hepatic reduce respectiv clearance-ul renal și hepatic. Concentrația remediilor medicamentoase în plasma sangvină, îndeosebi după administrarea i/v, poate brusc crește, ceea ce duce, de exemplu, la creșterea duratei de acțiune a tiopentalului sodic.

### *Transportul în sânge*

Practic orice preparat ajuns în sânge se supune cuplării cu componentele plasmei (albuminele, gama-globulinele, alfa-1-glicoproteina acidă, lipoproteinele) sau formele figurate ale sângelui (eritrocitele etc.). Astfel, în plasmă fiecare medicament se află în stare liberă și cuplată cu proteinele. Cuplarea cu proteinele plasmatică depinde de: a) medicament (structura chimică, proprietățile acide sau bazice, constanta de ionizare); b) organism – vârstă (nou-născut, adult, senil); stări fiziologice (sarcină etc.); stări patologice (hiper- sau hipoalbuminemie etc.); c) asocierea medicamentelor (procentul de cuplare a diferitor medicamente).

Fracția liberă a medicamentului este: responsabilă de efectul farmacologic; capabilă să penetreze prin membranele și barierele fiziologice; se supune biotransformării; se poate elimina mai repede; determină o latență mai mică, o potență mai mare și o durată mai scurtă de acțiune.

Fracția cuplată cu proteinele are următoarele caracteristici: este neactivă farmacologic; reprezintă un „depozit” sangvin; are o latență și durată mai mare de acțiune, intensitate mai redusă a efectului; se elimină și metabolizează mai lent; limitează procesele de difuziune prin membranele și barierele fiziologice și distribuția; crește hidrosolubilitatea preparatelor liposolubile cu consecințe pozitive; poate căpăta proprietăți antigenice; la o proporție de cuplare cu proteinele peste 90% se pot constata interacțiuni medicamentoase.

Substanțele medicamentoase se leagă cu proteinele în proporție diferită ce influențează farmacodinamia medicamentului. Fracția cuplată a substanței medicamentoase nu interacționează cu receptorii, enzimele și nu penetrează membranele celulare. Viteza

și puterea fixării substanței medicamentoase cu centrii activi ai proteinelor plasmatică depind de conformația (configurația) și nivelul de corespundere a acestor centri cu moleculele remediei medicamentoase și de legăturile chimice. Puterea legăturilor poate fi prezentată în descresștere în felul următor: legătura covalentă, ionică, hidrogenică, hidrofobă, Van-der-Vaals.

Substanțele medicamentoase formează cu macromolecule biologice câteva feluri de legături în același timp. În calitate de substanțe fixatoare pot servi aproape toate proteinele (albuminele, globulinele, lipoproteinele,  $\alpha$ -glicoproteinele acide) și formele celulare ale sângelui (vezi tab. 1.2.1.2).

**Tabelul 1.2.1.2**

**Fixarea medicamentelor cu proteinele plasmei și substratul celular al sângelui**

<b>Proteinele</b>	<b>Medicamentele</b>
<b>Albuminele.</b> Cu albuminele se cuplează preponderent preparatele cu proprietăți acide care la pH-ul plasmei disociază în proporție mare și se leagă pe sediile cationice prin legături ionice ( $-\text{NH}_3^+$ ). Aceste sedii au un număr redus (1-6) și pentru ele pot concura medicamentele cu caracter acid.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină, ibuprofen, ketoprofen, acid flufenamic, salicilații);</li> <li>- antiepilepticele (fenitoină, acid valproic, diazepam etc.);</li> <li>- anticoagulantele indirecte (acenocumarol, etilbiscumacetat, warfarină etc.)</li> <li>- diureticele (acid etacrinic, furosemid, tiazidele);</li> <li>- penicilinele;</li> <li>- sulfamidele antimicrobiene;</li> <li>- sulfonamidele antidiabetice (glibenclamidă, tolbutamidă, clorpropamidă etc.).</li> </ul>
<b>Lipoproteinele.</b> Cu lipoproteinele se cuplează preparatele cu proprietăți slab bazice	Clorpromazină, imipramină, chinidină, tetracilinele, alprenolol, chinidină etc.
<b><math>\alpha_1</math>-glicoproteina acidă.</b> Se cuplează substanțele cu proprietăți bazice ce la pH-ul plasmei disociază în proporție mică.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- beta-adrenoblocantele (propranolol, alprenolol etc.)</li> <li>- antidepresivele triciclice (amitriptilină, imipramină);</li> <li>- antiaritmicele (chinidină, lidocaină, verapamil, fenitoină etc.);</li> <li>- neurolepticele (clorpromazină și alte fenotiazinice);</li> <li>- <math>\alpha_1</math>-adrenoblocantele (prazosină);</li> <li>- macrolidele (eritromicină);</li> <li>- dipiridamolul.</li> </ul>
$\gamma$ -globulinele	Tubocurarină, fenadonă, codeină, morfină etc.
Eritrocitele	Chinidină, clorpromazină, imipramină, pentazocină

*Difuziunea în țesuturi*

Preparatele medicamentoase ce au ajuns în sânge se pot distribui sau redistribui în lichidul intravascular, interstițial și intracelular prin formarea unui echilibru. Difuziunea în țesuturi este influențată de: a) medicament (structura chimică); masa (greutatea) moleculară; solubilitatea în apă și grăsimi; constanta de ionizare (pKa); afinitatea pentru țesut; concentrația plasmatică și interstițială; b) organism (pH-ul mediului; presiunea

hidrostatică; gradul de vascularizare al țesutului; tipul membranei sau barierei biologice; starea și permeabilitatea capilarelor; masa țesutului).

Atât în procesele de absorbție, cât și în cele de distribuție preparatele medicamentoase vor necesita de a trece prin membrane și bariere fiziologice prin anumite mecanisme. Se disting următoarele mecanisme de absorbție sau transport prin membrane: a) pasiv (filtrația, difuziunea pasivă); b) specializat (transport activ, difuziune facilitată și de schimb, pinocitoză).

*Transportul medicamentelor* prin membrane și bariere biologice este dependent de: a) substanța medicamentoasă (structura chimică; masa moleculară; constanta (pKa) și gradul de ionizare; liposolubilitate; doză și concentrație); b) membrana biologică (tipul membranei; lipidele; porii; sistemele active de transport; polarizarea; starea fiziologică și patologică); c) mediu (pH-ul mediului; prezența proteinelor; vascularizarea și debitul sanguin; utilizarea cu alte substanțe).

În funcție de caracteristicile de permeabilitate se evidențiază:

- a) membrana lipidică ușor permeabilă pentru medicamente lipofile și neionizate (pielea; mucoasa bucală; mucoasa gastrică; bariera sânge/lichid cerebrospinal (+ transport activ); bariera sânge/creier (+ transport activ); epiteliul tubular renal (+ transport activ));
- b) membrana lipidică cu pori, bine permeabilă pentru medicamente lipofile și neionizate, și limitat permeabilă pentru medicamente hidrofile și cu moleculă relativ mare (mucoasa intestinului subțire (+ transport activ); mucoasa colonului și rectului; mucoasa oculară; mucoasa nazală; mucoasa vezicii urinare; bariera sânge/lapte);
- c) membrana lipidică cu pori mari, permeabilă pentru medicamente lipofile, hidrofile și cele cu masă moleculară mare (alveolele pulmonare; capilarele din piele și mușchi; placentă (+ transport activ); bariera sânge/ficat și ficat/bilă (+ transport activ); bariera creier/sânge (+ transport activ);
- d) membrana poroasă permeabilă pentru medicamente cu masă moleculară până la 50 000 (glomerulii renali).

*Membrana capilară* este o membrană lipidică cu pori mari și suprafață foarte mare. Ea este constituită din: a) endoteliu (celule pivotante, unistratificate legate de o substanță ce le cimentează cu pori de 60-80 Å); b) membrana bazală; c) periteliu (țesut conjunctiv lax cu fibre de reticulină și de colagen). Prin membrana capilară medicamentele pot difuza prin: a) filtrare – molecule cu masă până la 60 000; b) difuziune simplă; c) transport specializat. Printre acestea se numără cele gazoase (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>), energetice (glucoza, acizii grași, vitaminele etc.) și plastice (aminoacizii, acizii grași, calciul etc.). Transportul prin membrana capilară poate fi influențat de: pH-ul mediului; presiunea hidrostatică a sângelui; gradul de vascularizare și de capilare active; permeabilitatea capilară; masa țesutului; stările patologice.

*Membrana celulară* reprezintă o membrană lipidică cu pori mici și sisteme de transport ce desparte mediul intracelular cu un pH mai acid de cel interstițial și sanguin. Această membrană constă dintr-un strat bimolecular fosfolipidic perpendicular pe suprafața membranei cu părți polare spre extremități și 2 structuri glicoproteice așezate spre extremitățile stratului lipidic care formează: a) porii (8 Å); b) transportori („cărăușii”). Are o grosime de 100 Å și este polarizată electric. Medicamentele penetrează prin

membrana celulară prin transport pasiv (filtrare, difuziune simplă) și specializat (activ, difuziune facilitată, de schimb, pinocitoză).

Prin membrana capilară difuzează preparatele: hidrosolubile cu masa moleculară sub 100 daltoni (prin pori); liposolubile cu masa moleculară sub 350 daltoni (prin stratul lipidic – în celulă și invers); bazice (se concentrează mai mult, deoarece disociază în celulă la un pH mai acid); polare (prin sisteme de transport). Penetrarea lor poate fi influențată de: pH-ul intracelular, interstițial, sangvin; concentrația plasmatică, interstițială, intracelulară.

*Bariera hematoencefalică* este o varietate de membrane lipidice cu sisteme de transport (sânge – creier și sânge – lichid cefalorahidian (LCR) și membrane lipidice cu pori mari și cu sisteme de transport specializat (creier – sânge, LCR – sânge). În cadrul acestei bariere se disting:

- I. bariera sânge – creier constituită din: a) endoteliul capilarelor cerebrale (cu celule mai strâns unite între ele); b) stratul de mucopolizaharide; c) țesutul glial (neuroglia → astrocite) → țesut de protecție și nutriție. Straturile indicate prin b) și c) sunt prezente doar la 85% din capilarele cerebrale.
- II. sânge – LCR: a) endoteliu capilar → plexul coroid; b) epiteliu.
- III. LCR – creier.
- IV. creier - sânge.
- V. LCR – sânge.

Transportul medicamentelor are loc prin difuziune pasivă și transport specializat. Ușor penetrează preparatele liposolubile în funcție de coeficientul de repartiție lipide/apă, substanțele neionizate și medicamentele polare ce au structură similară cu substanțele fiziologice. Transportul poate fi influențat de: vârstă; gradul de vascularizare; afinitatea substanței pentru creier; coeficientul de repartiție lipide/apă; stările patologice (inflamația etc.).

*Placenta* reprezintă o membrană lipidică cu pori mari și suprafață mare dintre sângele matern și cel fetal. Ea este constituită din: endoteliul capilarelor vilozitare; strat subțire de țesut conjunctiv; lamele citoplasmice ale sincițiotrofoblastului.

Medicamentele se pot transporta de la mamă la făt prin difuziune pasivă și transport specializat (activ și pinocitoză), iar de la făt la mamă prin difuziune pasivă. Prin aceste mecanisme de la mamă la făt pot penetra preparatele: liposolubile, hidrosolubile (vitamine, hormoni etc.); acide slabe cu  $pK_a > 4,3$ , nedisociate; baze slabe cu  $pK_a < 8,5$ , nedisociate; ionii, medicamente polare cu sisteme specializate; glucoza, aminoacizi (difuziune de schimb); imunoglobulinele (prin pinocitoză). În același timp de la făt la mamă pot difuza medicamentele nedisociate, liposolubile și hidrosolubile.

Transportul preparatelor este influențat de: suprafața placentei (crește pe măsura creșterii termenului gravidității); fluxul sangvin placentar; prezența sistemelor de transport prezente la mamă și absente la făt; sisteme enzimatice (prezente la mamă și absente la făt → moment pozitiv la făt, deoarece nu pot apărea metaboliți hidrosolubili); sisteme neenzimatice (prezente la făt, cu formarea unor metaboliți, ce se concentrează la făt).

*Epiteliul glandelor mamare* reprezintă o membrană lipidică cu pori ce separă două medii cu pH diferit (7,4 – sânge și 6,4-7,0 – lapte). În structura barierei intră endoteliul

capilar și epiteliul glandelor mamare. Transportul se efectuează prin difuziune pasivă și transport specializat pentru substanțele lipofile, neionizate hidrosolubile și cele cu masă moleculară relativ mică.

Penetrarea medicamentelor prin epiteliul glandelor mamare este influențată de: pH-ul mediilor (duce la acumularea substanțelor bazice); intensitatea vascularizării; intensitatea lactației; particularitățile preparatelor.

*Pielea* reprezintă o membrană lipidică. Este o barieră compusă ce diferă mult după structură în funcție de regiune și poate conține: stratul de lipide; stratul epidermal (stratul cornos cu keratină, Malpighi); stratul dermal cu capilare; glandele sebacee și sudoripare; foliculii piloși. Preparatele se pot transporta prin difuziune simplă și transport specializat. Acestea pot fi realizate prin: calea transfoliculară – la nivelul foliculilor piloși, glandelor sebacee și sudoripare; calea transdermică – la nivelul epidermei ușor permeabile datorită stratului lipidic; stratul cornos cu keratină, practic impermeabil, ce reglează schimburile cutanate; stratul Malpighi cu permeabilitate selectivă.

Pielea este permeabilă pentru gaze, substanțe volatile și substanțe liposolubile cu masă moleculară mică. Penetrarea poate fi influențată de: coeficientul de repartiție lipide/apă; coeficientul de repartiție (egal sau mai mare decât 1) între stratul cornos și excipientul formei medicamentoase (unguent, cremă, paste etc.); gradul de vascularizare al segmentului cutanat; grosimea pielii și stratului cornos dependente de vârstă; hidratarea pielii; integritatea pielii; procese patologice (inflamație, combustii, keratoză etc.); pH-ul formei medicamentoase.

*Distribuția propriu-zisă sau redistribuția* are loc în compartimentele hidrice intravasculare (3-5 l), interstițiale (10-14 l) și intracelulare (25-30 l). Distribuția în țesuturi poate fi uniformă, neuniformă, selectivă sau bifazică.

*Fixarea în țesuturi.* Medicamentele se pot fixa în diferite țesuturi cu substraturi specifice – receptori – cu următoarele consecințe: declanșarea efectelor biologice sau farmacodinamice; stocarea (fixarea cu receptori de rezervă); fixarea reversibilă sau ireversibilă cu urmări farmacodinamice și farmacocinetice.

Preparatele în sânge pot prezenta: depozit intravascular pentru substanțele ce se cupleză intens cu proteinele plasmatică (>95%) când rezervele sangvine depășesc 50% din medicament; efect farmacodinamic retard de origine farmacocinetică.

Pentru unele medicamente este caracteristică fixarea în țesutul adipos cu: depozitarea și eliminarea lentă, cu efecte pozitive, dar mai frecvent nedorite; excluderea unei cantități de medicament din circulația sistemică.

În majoritatea țesuturilor preparatele prezintă: depozit celular în funcție de afinitatea față de proteinele tisulare ce poate să difere față de cele plasmatică (de ex., digoxina etc.); deseori determină depozit responsabil de reacții adverse și toxice; creșterea perioadei de eliminare ( $T_{1/2}$ ); posibilitatea acțiunii selective asupra proceselor patologice în organul respectiv (tumori etc.); persistența în țesuturi timp îndelungat ce pot fi folosite ca teste de diagnostic în intoxicații.

*Epurarea medicamentelor.* Epurarea preparatelor medicamentoase include procesele de metabolizare (biotransformare) și excreție.

*Biotransformarea* reflectă modificările biochimice pe care substanțele medicamentoase le suportă în organism. În cadrul acestor procese, de regulă, preparatele își pierd

lipofilitatea cu creșterea solubilității în apă cu modificarea proprietăților farmacologice, ce pot avea următoarele consecințe: a) transformarea substanței active în neactivă (caracteristică pentru majoritatea preparatelor); b) formarea din substanța activă a unor metaboliți activi cu acțiune identică sau diferită ca la preparatul inițial; c) metabolizarea promedicamentului neactiv în metabolit activ; d) formarea de substanțe netoxice sau toxice cu acțiune directă și indirectă.

Biotransformarea poate avea loc în ficat, intestin, pulmonii, rinichi, creier și alte țesuturi prin 2 etape consecutive sau prin una din ele: I – metabolizare nesintetică (oxidare, reducere, hidroliză); II – conjugare (glucuroconjugare, acetilare, metilare, sulfoconjugare, glicinoconjugare).

Una din cele mai importante reacții la etapa I este oxidarea microzomială (dependentă sau independentă de citocromul P-450 (CYP-450) și nemicrozomială. Astfel, oxidarea microzomială cu participarea CYP-450 poate realiza:

- a) hidroxilarea aromatică (propranolol, fenobarbital, fenitoină, fenilbutazonă, amfetamină, warfarină, clorpromazină, lidocaină, estradiol);
- b) hidroxilarea alifatică (clorpropamidă, ibuprofen, fenilbutazonă, tiopental de sodiu);
- c) N-dealchilarea oxidativă (morfină, etilmorfină, cafeină, teofilină, codeină, atropină, imipramină, fentanil, izoprenalină);
- d) O-dealchilarea oxidativă (codeină, fenacetină);
- e) Epoxidarea (carbamazepină);
- f) N-oxidarea aminelor binare (paracetamol, clorpromazină, imipramină, morfina);
- g) N-oxidarea aminelor terțiare (nicotină);
- h) S-oxidarea (cimetidină, clorpromazină);
- i) dezaminarea (diazepam, histamină);
- j) dehalogenizarea (halotan, enfluran);
- k) desulfurarea (tiopental de sodiu, tioridazină).

Oxidarea independentă de CYP-450 se poate realiza cu participarea flavinmonooxigenazei (amitriptilină, clorpromazină), aminooxidazelor (epinefrină) sau prin dehidrogenare (etanol).

Oxidarea microzomială se realizează prin enzimele localizate pe membranele reticulului endoplasmatic din hepatocite și alte țesuturi. Aici se află oxigenazele cu funcții mixte (monooxigenaze), dintre care rolul principal în procesele de oxidoreducere îl joacă flavoproteina NADP-H-citocrom P-450-reductaza (NADP-citocrom C-reductaza) și citocrom P-450 (hemoproteină cu funcții de oxidază terminală). Pentru oxidarea microzomială a preparatelor este necesară prezența CYP-450, citocrom P-450-reductazei, NADP-H și a oxigenului molecular. Schematic reacția de oxidare se prezintă astfel: CYP-450 oxidat ( $Fe^{3+}$ ) se cuplează cu preparatul medicamentos și formează un complex, iar NADP-H cedează un electron flavoproteinreductazei, care reduce complexul CYP-450 – medicament oxidat. NADP-H cedează al doilea electron prin intermediul flavoproteinreductazei cu reducerea oxigenului molecular și formarea complexului oxigen activat+CYP-450-substrat, care transportă oxigenul activat pe medicament cu formarea produsului oxidat.

**CYP-450** reprezintă o grupă de enzime ce participă în metabolismul medicamentelor și xenobioticelor, precum și la sinteza hormonilor steroizi, colesterolului, acizilor biliari, prostaglandinei  $I_2$  și tromboxanului  $A_2$ . Cea mai mare cantitate de citocrom s-a depistat în ficat, iar unele izoenzime și în intestin, rinichi, pulmoni, creier, piele, suprarenale, placentă, miocard. În funcție de identitatea aminoacizilor, există peste 17 familii (peste 40% aminoacizi), care se marchează prin cifre romane, și peste 39 subfamilii (peste 55% aminoacizi), care se marchează cu litere latine. Există de asemenea o varietate mare de izoenzime care se menționează familia – cifre arabe, subfamilia – litere latine, izoenzima – cifre arabe (1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, 2E1 etc.).

Izoenzimele CYP-450 se caracterizează prin specificitatea substratului și reglatorii activității lor (inductori sau supresori). În ficatul uman se determină în ordine descrescând în procente următoarele izoenzime ale CYP-450 – 3A4 (28), 2C9 (18), 1A2 (13), 2E1 (7), 2A6 (4), 2D6 (2,5), 2C19 (1) și 1A1, 1B1, 2B6 (sub 1), care asigură metabolismul respectiv în 34,1% (3A4); 15,8% (2C9), 8,2% (1A2), 4,1% (2E1), 2,5% (2A6), 18,8% (2D6), 8,3% (2C19), 2,55% (1A1) și 3,4% (2B6). Diferite gene, care codează izoenzimele CYP-450, sunt localizate pe anumiți cromozomi. Astfel, pe cromozomul 7 se află gena ce codează 3A4, 15 – 1A1 și 1A2, 10 – 2C9, 2C19 și 2E1, 19 – 2A6 și 2B6, 22 – 1D6.

Izoenzimele CYP-450 din familia CYP I participă la metabolismul xenobioticelor (medicamente și hidrocarburi aromatice policiclice – componentele de bază ale fumului de tutun și produsele arderii carburanților organici). Aceste enzime pot fi induse de hidrocarburile aromatice, inclusiv dioxina și tetraclordibenzo-p-dioxina. În organism sunt prezente CYP I 1A (1A1 și 1A2) și 1B (1B1). Izoenzima CYP 1A1 se determină preponderent în pulmoni și mai puțin în limfocite și placentă și nu participă la metabolismul medicamentelor. E necesar de menționat importanța ei în metabolizarea hidrocarburilor aromatice (benzpiren, nitrozamine) cu transformarea lor în substanțe cancerigene. La fumători hidrocarburile aromatice pătrund în celulă unde se cuplează cu proteina reglatoare a transcripției, iar complexul format cu participarea proteinei ARNt penetrează în nucleu și stimulează expresia genei CYP 1A1. Ca rezultat, la fumători inducția 1A1 are loc mai intensiv cu bioactivarea cancerigenelor, ceea ce explică incidența mai mare a cancerului pulmonar la părinții în cauză.

Izoenzima 1A2 s-a depistat preponderent în ficat și participă nu numai la metabolizarea hidrocarburilor aromatice, dar și a medicamentelor. Substrate specifice pentru 1A2 sunt așa preparate ca: fenacetina, paracetamolul, teofilina, aminofilina, cafeina, antipirina, cocaina, clozapina, haloperidolul, amitriptilina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, propranololul, verapamilul, estrogenii, tamoxifenu, tacrinul, precum și unele produse alimentare: pasternacul, țelina, pătrunjelul, sucul de grepfrut. Activitatea izoenzimei poate fi indusă de: omeprazol, lansoprazol, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, eritromicină, claritromicină, rifampicină, ritonavir, insulină, precum și de componenții fumului de tutun, grăsimi, cărbunii din lemn.

Subfamilia CYP IIA, care participă în metabolismul medicamentelor, este prezentată preponderent prin izoforma 2A6, existentă în ficat. Substrate pentru CYP 2A6 sunt: nicotina, ciclofosfamida, ifosfamida, ritonavirul. Această izoenzimă participă în bioactivarea nitrozaminelor din fumul de tutun, precum și a unor substanțe mutagene. CYP IIA sunt induse de fenobarbital.



Subfamilia CYP IIC este reprezentată preponderent prin formele 2C9 și 2C19. CYP 2C9 participă la inactivarea antiinflamatoarelor steroidiene și nesteroidiene, fenobarbitalului, fenitoinii, dicumarolului, lozartanului, tolbutamidei, dapsonei, sulfonamidelor, zidovudinei, diazepamului, temazepamului, moclobemidei, fluoxetinei. Inductori ai acestei enzime sunt rifampicina, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina, iar supresori – omeprazolul, amiodarona, fluvoxamina, ritonavirul, cimetidina, antifungicele, derivații de azot.

CYP 2C19 participă la metabolismul antidepressivelor triciclice, diazepamului, temazepamului, omeprazolului, lansoprazolului, propranolului, fenitoinii, barbituricelor, acidului valproic, zidovudinei, rifampicinei. Izoenzima respectivă poate fi activată de prednisolon, noretindron și preparatele ce induc CYP 2C9, în timp ce supresia este cauzată de ticlopidină, fluoxetină, paroxetină și supresorii caracteristici pentru CYP 2C9.

Subfamilia CYP IID este reprezentată de izoforma 2D6 care participă la metabolizarea în ficat a circa 20% din medicamente, printre care: antidepressivele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, venlafaxina, neurolepticele (clozapină, flufenazină, haloperidol, perfenazină, tioridazina, risperidon, tiotixen etc.), mexiletina, propafenona, flecainida, encainida, chinidina, propranololul, metoprololul, timololul, alprenololul, fenformina, amfetamina, codeina, morfina, dextrometorfanul, codeina, oxicondonul, hidrocodonul, omeprazolul, halotanul, selegilina etc. Spre deosebire de alte izoenzime ale CYP-450, CYP 2D6 nu are inductori, iar în calitate de supresori sunt: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fenotiazinele, haloperidolul, ketoconazolul, cimetidina, statinele, ritonavirul, amiodarona, encainida, clorfeniramina, antidepressivele triciclice, venlafaxina.

CYP IIE este specific indusă de etanol, iar izoforma 2E1 din ficat este implicată în metabolismul a circa 7% de medicamente, printre care: etanolul și alți alcoolii, paracetamolul, anestezicele inhalatorii (halotan etc.), dapsona, cafeina, sulfonamidele, clorzoxazona. CYP 2E1 împreună cu 1A2 asigură transformarea paracetamolului în N-acetilbenzochinonimine, care posedă hepatotoxicitate înaltă. În același timp, CYP 2E1 este implicată în metabolismul nitrozaminelor, hidrocarburilor aromatice (de tipul benzolului și anilinei) și alifatică, precum și în oxidarea colesterolului lipoproteinelor de densitate mică (LDL). CYP 2E1 poate fi indusă de etanol, izoniazidă, clofibrat și inhibată de cimetidină, etanol, izoniazidă, disulfiram.

Subfamilia CYP IIIA este reprezentată prin izoformele 3A3, 3A4, 3A5 și 3A7, ce constituie 30% din izoenzimele hepatice și 70% din cele intestinale. Ficatul conține preponderent 3A4, iar peretele stomacului și intestinului 3A3 și 3A5. Izoenzima 3A7 s-a depistat doar în ficatul fătului. Cel mai important în metabolismul medicamentelor este CYP 3A4, care participă la inactivarea a circa 60% din preparatele utilizate în medicină: antidepressive (amitriptilină, clomipramină, imipramină, desipramină, fluoxetină, fluvoxamină etc.), tranchilizante (alprazolam, bromazepam, diazepam, midazolam, triazolam), blocantele canalelor calciului (nifedipină, verapamil, diltiazem, felodipină), macrolide (eritromicină, claritromicină), antiaritmice (chinidină, lidocaină, propafenonă, amiodaronă, dizopiramidă), preparatele hormonale steroidiene și steroizii endogeni (cortizol, dexametazonă, testosteron, etinilestradiol, progesteron), inhibitorii HIV - proteazei, cisapridă, ciclosporină, tamoxifen, lovastatină, simvastatină, atorvasta-

tină, alfentanil, dextrometorfan, astemizol, terfenadină, loratadină, vinblastină, dapsonă. Substrate specifice pentru CYP 3A4 sunt: dapsonă, eritromicină, nifedipină, lidocaină, testosteron și cortizol. Inductori ai CYP 3A4 sunt: fenitoină, barbiturice, rifampicină, eritromicină, omeprazol, lansoprazol, dexametazonă, steroizii sexuali, ciclofosfamidă; supresori: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicină, claritromicină, antidepressivle triciclice, fluvoxamină, fluoxetină, sertralină, ciclosporină, tacrolimus, omeprazol, lansoprazol, blocantele canalelor calciului (îndeosebi diltiazemul), corticosteroizii, tamoxifen, midazolam, sucul de greipfrut.

Printre reacțiile de reducere putem menționa: azo-reducerea (sulfamide), nitro-reducerea (cloramfenicol, clonazepam, nitrazepam) sau reducerea carbonilică (naloxin, prednisolon).

Hidroliza se poate produce prin hidroliză eterică (acidul acetilsalicilic, procainamidă, cocaină, norepinefrină) sau amidică (procainamidă, lidocaină, indometacină, pilocarpină, izoniazidă, fentanil).

**Faza a II a biotransformării** se caracterizează prin conjugarea cu un substrat endogen. Cea mai mare pondere îi revine glucuronoconjugării.

*Glucuronoconjugarea* reprezintă cuplarea substratului cu acidul glucuronic cu participarea UGT-glucuroniltransferazei (enzimă microzomială) din subfamiliile UGT1 și UGT2 și peste 20 de izoenzime. UGT-glucuroniltransferaza s-a depistat în ficat, intestin, pulmoni, creier, rinichi, dar glucuronoconjugarea are loc preponderent în ficat. Genele ce controlează expresia UGT-glucuroniltransferazelor se localizează în cromozomii 1 (UGT1) și 4 (UGT2). Glucuronoconjugării se supun: fenolii (propofol, paracetamol, naloxon), alcoolii (cloramfenicol, codeină, oxazepam), aminele alifatice (ciclopirox, lamotrigin, amitriptilină), acizii carbonici (fenilbutazonă etc.) și carboxilici (naproxen, ketoprofen, fenoprofen, ibuprofen etc.), sulfanilamidele, amitriptilina, imipramina, doxepina, ciproheptadina, clorpromazina, acidul valproic, labetalolul, etinilestradiolul, clofibratul, diflunisalul, morfina, oxazepamul. Glucuronoconjugarea, de regulă, contribuie la formarea metaboliților neactivi și, mai rar, la cei activi (morfină-6-glucuronid). UGT-glucuroniltransferaza are un rol fiziologic important reflectat prin glucuronoconjugarea substratelor endogene: bilirubinei (preîntâmpină acumularea fracției libere), hormonilor (tiroxinei, triiodtironinei, hormonilor steroizi), acizilor biliari, retinoizilor. UGT-glucuroniltransferaza poate contribui la activarea cancerigenelor cu formarea de glucuronizi cancerigeni (N-glucuronid 4-aminobifenil, N-glucuronid-N-acetilbenzidin, O-glucuronil 4-nitrozo-amino-1-(3-piridil)-1-butanon).

*Acetilarea* este una din metodele cele mai vechi de inactivare a medicamentelor și toxinelor. În procesul de acetilare participă N-acetiltransferaza (tip NAT1 și NAT2), localizată în citosol, și coenzima A. Acetilarea depinde de starea funcțională a ficatului și a altor organe ce conțin NAT. Intensitatea acetilării în organism este controlată de beta-2-adrenoreceptori, acidul pantotenic, piridoxină, tiamină, acidul lipoic. NAT1 acetilează o cantitate mică de arilamine și nu manifestă polimorfism genetic. NAT2, localizată în cromozomul 8, este responsabilă de acetilarea majorității medicamentelor și posedă polimorfism genetic. Substrate pentru NAT2 pot fi procainamida, hidralazina, sulfamidele (sulfasalazina, sulfametoxazolul, sulfacetamida etc.), aminoglutetimida, izoniazida, nitrazepamul, cafeina.

*Glutationconjugarea* reprezintă alipirea glutationului la substrat cu participarea glutation-S-transferazei, enzimă citozolică și microzomială. Acestui proces se supun epoxidele, arenoxidele, hidroxiaminele. Dintre medicamente, glutacionconjugarea este utilizată pentru inactivarea paracetamolului, îndeosebi în condiții fiziologice, precum și acidului etacrinic.

*Metilarea* presupune fixarea substratului exogen cu S-adenozilmetionina, cu participarea transmetilazei citozolice. Acest tip de conjugare este caracteristic pentru catecolamine (epinefrină, dopamină, norepinefrină), histamină și acidul nicotinic.

*Sulfoconjugarea* contribuie la alipirea la substrat a acidului sulfuric prin intermediul sulfotransferazei citozolice. Conjugării cu rezidul sulfuric se supun arilaminele, fenolii (paracetamolul), catecolaminele (izoprenalina) și morfina.

*Conjugarea hidrică* se caracterizează prin fixarea apei prin intermediul epoxidhidrolazei microzomiale sau citozolice. Substrate pentru acest tip de conjugare servesc arenoxidele, alchenoxidele, epoxidele acizilor grași și carbamazepina.

Vom menționa că între procesele de metabolizare în fazele I și II există o corelație strânsă. Un exemplu tipic este inactivarea paracetamolului. În condiții normale circa 80-90% din preparat se supune glucurono- și sulfoconjugării cu formarea de metaboliți neactivi ce ușor se elimină prin rinichi. O parte neconsiderabilă (10-17%) se poate oxida cu participarea CYP 2E1 și 1A2 cu formarea N-acetilbenzochinoniminei, metabolit toxic, care ulterior se supune glutacionconjugării cu formarea de metabolit neactiv. În condiții de supradozare a paracetamolului se formează cantități excesive de metabolit toxic și, în caz de deficit al glutacionului (leziuni hepatice etc.), exercită acțiune hepatotoxică. Această situație se poate constata și la pacienții ce fac abuz de alcool, la folosirea dozelor terapeutice de paracetamol. Alcoolul în acest caz diminuează nivelul glutacionului și induce CYP 2E1 cu formarea excesivă de N-acetilbenzochinonimină.

Acțiunea hepatotoxică a izoniazidei este determinată de formarea prin acetilare în 30-40% a acetilizoniazidei, care parțial se supune hidrolizei amidinice cu producerea de acetilhidrazină.

*Intestinul ca organ de metabolizare.* Se consideră că intestinul este al doilea organ după ficat implicat în metabolizarea medicamentelor. În peretele intestinal au loc reacțiile fazelor I și II, care determină metabolismul presistemic al unor medicamente (nifedipină, midazolam, verapamil, ciclosporină etc.).

Din enzimele fazei I se întâlnesc izoformele CYP-450, îndeosebi 3A4 (circa 70%). Conținutul acestor izoenzime este mai important în sectoarele proximale ale intestinului cu diminuarea spre cele distale. Cantitatea cea mai mare de CYP-450 se află în vilozități și, mai puțin, în cripte. UGT-glucuroniltransferaza și sulfotransferaza sunt cele mai importante enzime de faza II depistate în peretele intestinal. Localizarea lor este similară cu cea a CYP-450. Spre exemplu, sulfoconjugarea poate fi importantă în inactivarea intestinală a terbutalinei, izoprenalinei.

La utilizarea repetată sau asociată a unor medicamente acestea pot influența (induce sau suprima) activitatea enzimelor microzomiale hepatice. Astfel, printre inductorii hepatici se pot menționa: antibiotice (rifampicină, grizeofulvină); hipnotice (barbiturice, glutetimidă, cloralhidrat); antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină); tranchilizante și neuroleptice (diazepam, clordiazepoxid, clorpromazină); antiinflama-

toare (fenilbutazonă); antidiabetice (tolbutamidă). În calitate de supresori ai enzimelor microzomiale pot fi: antibiotice (cloramfenicol, eritromicină); analgezice-antipiretice (paracetamol, acid acetilsalicilic);  $H_2$ -antihistaminice (cimetidină); antituberculoase (izoniazidă); anticoncepționale orale; antidepresive triciclice și inhibitorii MAO; chi-mioterapice (metronidazol, sulfamide); antihipertensive (hidralazină, beta-adrenoblo-cante); disulfiram; hipolipemiente (clofibrat).

#### *Excreția preparatelor medicamentoase.*

Principalele căi de excreție (eliminare) a medicamentelor din organism sunt: cu urina, prin tubul digestiv (bilă, intestin, salivă), pulmonii, sudorație, lapte (tab. 1.2.1.3).

**Eliminarea renală.** Este cea mai importantă cale de excreție a medicamentelor sub formă de metaboliți sau neschimbată, care posedă hidrosolubilitate și sunt polari-zate. Procesul de eliminare renală include: a) filtrare glomerulară pentru substanțele hidrosolubile; b) secreție tubulară: pasivă (pentru substanțele liposolubile) și activă (pentru substanțe cu structuri speciale prin intermediul sistemelor membranare active, nespecifice, specializate pentru acizi și baze); c) reabsorbție tubulară: pasivă (substan-țele nedisociate la pH-ul urinei (4,5-7,5) și activă (cu ajutorul sistemelor membranare active – substanțele ionizate sau macromoleculare).

Eliminarea cu urina poate fi influențată de:

- **diureză** – volumul de urină eliminat, ce variază în funcție de fluxul renal, starea de hidratare a organismului și cea funcțională a rinichilor, vârstă;
- **pH-ul urinei** – influențează gradul de ionizare și respectiv procesul de reabsorb-ție tubulară. Substanțele bazice se elimină la un pH acid, iar cele acide la un pH bazic;
- **mecanismul de eliminare** – eliminarea cea mai intensă se constată prin secreție tubulară, iar reabsorbția tubulară, dimpotrivă, se opune proceselor de excreție;
- **distribuția în sectoarele hidrice** – viteza de eliminare este invers proporțională cu numărul de sectoare hidrice în care se distribuie preparatul și cu  $V_d$  al ace-s-tuia;
- **cuplarea cu proteine** – cu cât mai intens se cuplează cu proteinele tisulare și plasmatică, cu atât mai lent se elimină;
- **vârstă** – se constată diminuarea funcțiilor renale la vârstnici;
- **stările patologice** – insuficiența renală, cardiacă, hiper- sau hipotensiunea arte-rială, starea de deshidratare, utilizarea concomitentă a altor medicamente.

**Eliminarea pe cale digestivă.** Prin tubul digestiv medicamentele se pot elimina prin salivă, mucoasa gastrică, bilă și masele fecale.

Excreția prin salivă este importantă pentru: studiul profilului farmacocinetic; moni-torizarea farmacoterapiei cu determinarea concentrației medicamentelor (la copii) sau a formei libere necuplate cu proteinele plasmatică; testul de diagnostic al stării circula-ției sanguine. În salivă o concentrație mare realizează procainamida, litiul, paracetamo-lul, lidocaina, izoniazida, antipirina, digoxina, teofilina, cafeina, fenacetina, chinidina, carbamazepina, iodurile, alcaloizii, fenitoina. Mecanismul principal de eliminare este difuziunea simplă, viteza căreia depinde de lipofilitate și  $pK_a$ , gradul de cuplare cu pro-teinele plasmei și pH-ul salivei.

## Căile de bază ale excreției remediilor medicamentoase din organism

Calea de excreție	Mecanismul de excreție	Remediile medicamentoase
Urină	Filtrarea glomerulară, secreția tubulară activă, reabsorbția tubulară	Majoritatea medicamentelor în forma liberă (nелеgată cu proteine)
Bilă	Transportul activ, difuziunea pasivă, pinocitoza	Digitoxina, penicilinele, tetraciclonele, streptomicina, chinina, stricnina
Intestin	Difuziunea pasivă, secreția biliară fără reabsorbție	Doxiciclina, acizii organici ionizați
Salivă	Difuziunea pasivă, transportul activ	Penicilinele, sulfamidele, salicilații, benzodiazepinele, tiamina, etanolul
Plămâni	Difuziunea pasivă	Anestezicele generale inhalatorii, iodide, camfora, etanolul
Sudorație	Difuziunea pasivă	Unele sulfamide, tiamina
Lapte	Difuziunea pasivă, transportul activ	Anticoagulantele, antibioticele, tirostaticele, litiul, carbamazepina

Eliminarea prin mucoasa gastrică se realizează prin difuziune simplă. Este posibilă participarea preparatelor în ciclul enterogastric cu prelungirea duratei de acțiune, precum și diminuarea simptomelor intoxicației prin spălături gastrice. Se pot elimina substanțele bazice nedisociate la un  $\text{pH} = 7,4$  al plasmiei.

Excreția prin bilă are loc la nivelul hepatocitului prin mecanisme fiziologice: difuziune pasivă și transport activ (preponderent cu participarea glutatión-S-transferazei) al medicamentelor neschimbate sau metaboliților lor. E necesar de reținut posibilitatea participării la ciclul entero-hepatic, utilizării în tratamentul afecțiunilor biliare (infecțiilor) și pentru efectuarea unor metode de diagnostic (colecistografie); acumulării medicamentului în perioada de concentrare a bilei în vezica biliară, în perioada dintre mese; apariției unor efecte toxice în obstrucția biliară; realizării de concentrații mari și prelungirea  $T_{1/2}$ . Prin bilă se pot elimina acizii, bazele, glucuronoconjugatii și hidrații de carbon. În unele cazuri glucuronoconjugatii se pot hidroliza sub influența florei intestinale cu reabsorbția repetată și atingerea unor picuri noi ale preparatului în sânge.

Prin scaun are loc eliminarea substanțelor neabsorbite la administrarea orală sau cele eliminate prin salivă, mucoasa gastrică și bilă. De regulă, se elimină prin scaun substanțele insolubile (cărbunii activi, ulei de parafină), antiacidele (săruri de bismut, caolin), salazosulfamidele intestinale, precum și cele solubile, dar care nu se absorb (aminoglicozidele,  $\text{MgSO}_4$  etc.).

*Excreția pulmonară* se realizează prin: secreție nazală; secreția glandelor bronșice; epiteliul alveolar. Prin această cale se pot elimina iodurile, substanțele volatile și sublimabile (expectorante), camforul, etanolul, anestezicele generale inhalatorii (gazoase și volatile). Ea poate avea efect pozitiv în cazul expectorantelor; sau efect nedorit de

congestie pulmonară sau iritația mucoaselor. Eliminarea pulmonară este determinată de proprietățile fizico-chimice ale preparatului, solubilitatea în sânge și țesuturi, ventilația pulmonară și fluxul pulmonar.

*Excreția prin epiteliul glandelor mamare* are loc la nivelul epiteliului glandelor mamare (laptele are un pH mai acid ca plasma – 6,2-6,6) și depinde de proprietățile fizico-chimice ale preparatului, gradul cuplării cu proteinele plasmatică, doza medicamentului, calea și frecvența administrării, regimul de alăptare etc. De exemplu, preparatele ce se cuplează intens cu proteinele rămân în sângele mamei, iar preparatele liposolubile se vor elimina și concentra în lapte. Penetrează bine în lapte eritromicina, tetraciclina, teofilina, cloramfenicolul, izoniazida, acidul acetilsalicilic, terbutalina, meprobamatul, precum și substanțele bazice: alcool; alcaloizi (cafeină, nicotină, codeină, morfină, atropină); bromurile, sedativele; purgativele (fenolftaleină); anticpilepticele (fenitoină, fenobarbital). Cel mai frecvent aceasta este o cale nedorită de eliminare cu efecte farmacodinamice și toxice la sugar. Mamele care alăptează trebuie să evite contactul cu preparatele ce au potențial alergizant marcat, precum și cu insecticidele fosfororganice, care pot penetra ușor în lapte datorită liposolubilității înalte.

*Excreția cutanată* are loc prin: secreția glandelor sudoripare și sebacee; descuamarea țesuturilor pielii (celule cornoase etc.). Ea este caracteristică pentru: substanțe volatile, uree, ioduri, arseniu, metale grele și grizeofulvină. Calea cutanată este indicată în tratamentul dermatomicozelor, infecțiilor bacteriene, precum și pentru depistarea unor compuși în piele, păr, îndeosebi în intoxicații.

### 1.2.2. FARMACODINAMIA CLINICĂ

**Farmacodinamia clinică** are drept obiect investigarea mecanismelor de acțiune, caracterul, intensitatea și durata efectelor farmacologice ale medicamentelor la om.

Farmacodinamia este un compartiment al farmacologiei care studiază acțiunea medicamentelor asupra organismului, adică ea reflectă modificările anumitor funcții ale organismului ca răspuns la interacțiunea cu preparatele medicamentoase.

Acțiunea farmacodinamică reprezintă rezultatul interacțiunii medicament – organism, care se manifestă prin fenomene fizice, chimice, biochimice și fiziologice, caracterizate prin modificarea unor funcții fiziologice sau/și diminuarea sau înlăturarea unor tulburări ale acestor funcții.

Acțiunea farmacodinamică primară este interacțiunea inițială la nivel molecular, de ordin chimic, fizico-chimic sau biochimic dintre moleculele de medicament și moleculele componente ale materiei vii.

Efectul farmacodinamic global este rezultatul complexului de reacții declanșate în organism de acțiunea primară, al reflectării acesteia într-o formă integrată la nivelul sistemelor (răspunsul organismului la medicament).

$$FD = M + R = MR + Ef$$

*Parametrii acțiunii farmacodinamice.* În urma contactului dintre medicament și organism, se pot declanșa fenomene fizice sau, mai frecvent, fenomene biochimice, care depind de numeroși parametri, cum ar fi: sensul, intensitatea, durata, timpul acțiunii, potența, eficacitatea, selectivitatea medicamentului.

*Sensul acțiunii farmacodinamice* este determinat de calitatea (structura chimică) și cantitatea (doza, concentrația) medicamentului. El poate fi: stimulator; inhibitor; bisens (stimulator sau inhibitor în funcție de doză).

*Selectivitatea acțiunii farmacodinamice* reprezintă proprietatea unei substanțe de a influența un teritoriu cât mai limitat din organism și de a avea un număr cât mai mic de acțiuni farmacodinamice. De exemplu:  $\beta_1$ -adrenoblocantele (atenolol, talinolol);  $\beta_2$ -adrenomimeticele (terbutalină, fenoterol);  $M_1$ -colinoliticele (pirenzepină); inhibitorii MAO-B (selegilină). Ea poate fi consecința: existenței de subtipuri de receptori cu localizare preponderentă în anumite organe și țesuturi; realizării unei concentrații mai mari în țesutul sau organul respectiv datorită afinității deosebite; permeabilității crescute a membranelor țesutului respectiv.

Selectivitatea deseori este dependentă de doza preparatului (efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic la doze mici și cel antiinflamator la doze mari).

*Eficacitatea maximă* (intensitatea) este capacitatea unei substanțe medicamentoase de a avea activitate biologică cu un anumit efect maxim. Este dependentă de proprietățile farmacocinetice, farmacodinamice (îndeosebi de activitatea intrinsecă) și de organism. După activitatea intrinsecă preparatele se clasifică în: agoniști totali sau parțiali; antagoniști totali sau parțiali.

Agoniștii totali au efect maxim datorită activității intrinseci maxime, iar cei parțiali – submaxime. Antagoniștii totali sunt substanțe cu activitate intrinsecă zero.

Eficacitatea maximă poate fi diferită și la medicamente ce acționează pe receptori diferiți; locuri diferite; mecanisme diferite, având același efect (diuretice). Din punct de vedere clinic pentru a obține un efect terapeutic necesar se folosesc dozele respective (echivalente) de medicamente.

*Potența acțiunii farmacodinamice* reprezintă capacitatea unei substanțe de a avea activitate biologică. Punctul de reper al ei sunt dozele eficace (DE). Cu cât acestea sunt mai mici, cu atât potența este mai mare. Pentru a compara potența unui șir de substanțe cu efecte similare se folosește noțiunea de potență relativă (*Prel*) – raportul dintre dozele eficace medii ( $DE_{50}$ ):

$$Prel = \frac{DE_{50A}}{DE_{50B}}$$

*Prel* este dependentă de proprietățile farmacocinetice, farmacodinamice ale substanței medicamentoase (în special de afinitatea pentru substrat) și de organism (reactivitatea individuală, polimorfismul enzimatic și biotransformarea lentă sau rapidă).

*Latența acțiunii farmacodinamice* sau debutul efectului este timpul scurs de la administrarea medicamentului până la apariția efectului.

Se exprimă prin formula:

$$L = A + T + D + B.$$

A – timpul de absorbție;

T – timpul de transport;

D – timpul de distribuție;

B – timpul de apariție a efectelor biologice.

Factorii care determină latența sunt: biofarmaceutici, farmacocinetici, farmacodinamici (mecanismul intim de acțiune) și calea de administrare. Dacă preparatul se administrează intravenos –  $L = T + D + B$  ( $A = 0$ )

Formele farmaceutice retard au o latență mai mare decât cele cu eliberare rapidă.

Preparatele ce se cuplează mai intens cu proteinele plasmatică au un timp de transport mai mare. Medicamentele ce acționează prin metaboliți activi (promedicamente) au o latență mai mare fiindcă se sumează și timpul de metabolizare ( $M$ ).

$L = A + T + D + M + B$ . Substanțele cu mecanism indirect au o latență mai mare, fiindcă și  $B$  este mai mare. Latența este deseori folosită ca un criteriu de clasificare a preparatelor.

*Timpul efectului maxim* al acțiunii farmacodinamice este influențat de aceiași factori ca și latența. El este important pentru cazurile de urgență.

*Durata* acțiunii farmacodinamice reprezintă intervalul de timp în care se menține efectul. Factorii ce determină durata sunt: biofarmaceutici, farmacodinamici (afinitatea pentru substrat și timpul de legătură) și calea de administrare.

Durata acțiunii se exprimă prin  $T_{1/2}$ , care servește de asemenea ca criteriu de clasificare a preparatelor. Totodată  $T_{1/2}$  în majoritatea cazurilor determină regimul de dozare.

**Factorii ce influențează acțiunea farmacodinamică** pot fi dependenți de:

- A. Medicament:** factori fizico-chimici (structura chimică, coeficientul de repartiție lipide/apă); farmacocinetici (timpul de absorbție, rata absorbție/eliminare); farmacografici (doza, parametrii de securitate, ritmul administrării, concentrația plasmatică); farmacodinamici (locul acțiunii; mecanismul acțiunii).
- B. Organism:** calea de administrare; specia; sexul; tipul fiziologic; starea fiziologică; starea patologică; starea sistemelor enzimatică; starea substratului receptor.
- C. Asocieri de medicamente:** interacțiuni *in vitro* (incompatibilități); interacțiuni *in vivo*: farmacodinamice; farmacocinetice; farmacotoxicologice.
- D. Alte condiții:** alimentația; factori de mediu (temperatura, presiunea, lumina, altitudinea etc.); viața socială; stresul; momentul administrării ținând cont de mese, bioritmuri.

#### **Tipurile de acțiune:**

**A. Acțiune principală**, care are o anumită intensitate și pentru care medicamentul este utilizat în terapeutică; **secundară** de obicei de intensitate mai slabă, și care poate fi benefică (de ex. – acțiunea euforizantă a glucocorticoizilor) sau adversă (de exemplu, uscăciunea gurii – după atropină).

**B. Acțiune locală** (pe tegumente, mucoase, în tubul digestiv); acțiune **generală** sau sistemică ce apare după absorbția unei substanțe.

**C. Acțiune reversibilă** ce durează până la eliminarea sau inactivarea substanței administrate; **irreversibilă** ce produce modificări ireversibile în organism.

**D. Acțiune selectivă** (specifică) asupra unui anumit sistem sau organ-țintă; acțiune **nespecifică**, care se exercită prin intermediul unor substanțe biologice active, mediatori chimici, enzime, hormoni etc.



## **Mecanismele de acțiune ale medicamentelor:**

1. acțiuni bazate pe mecanisme fizico-chimice simple;
2. acțiuni bazate pe mecanisme enzimatic;
3. acțiuni prin intermediul receptorilor;
4. mecanisme bazate pe eliberarea din depozitele celulare a unor substanțe active;
5. mecanisme bazate pe formarea legăturilor covalente;
6. mecanisme de acțiune pe canalele ionice;
7. mecanisme de acțiune directă asupra aparatului genetic al celulei;
8. mecanisme bazate pe formarea de „pori” în membrana celulară;
9. mecanisme bazate pe captarea de radicali liberi.

### **1. Medicamente cu acțiuni bazate pe mecanisme fizico-chimice simple**

Acțiunea lor se poate exercita prin diferite mecanisme de acest tip:

- a) Medicamentele aplicate pe piele sau mucoasă și care formează un strat protector față de agenții fizici sau chimici (unguente cu silicon, unguente ce absorb razele ultraviolete, subcitratul coloidal de bismut utilizat în ulcer peptic etc.);
- b) Absorbantele – sunt substanțe insolubile care au o mare suprafață de contact, fiind bine divizate (cărbunele activat, utilizat în intoxicații pentru a absorbi substanțele toxice din conținutul gastrointestinal);
- c) Substituenții de plasmă care mențin presiunea osmotică și oncotică normală în circuitul vascular (substituenții macromoleculari – dextran-70, dextran-40, gelatină și micromoleculari – sol. NaCl 0,9%, soluții complexe Ringer, Locke etc.);
- d) Purgativele osmotice (săruri greu absorbabile – sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu, lactoza etc.) – soluțiile hipertone atrag apa în intestin, conținutul crescut stimulează peristaltismul;
- e) Diureticele osmotice (ureea, manitolul) – măresc mai întâi presiunea hidrostatică în sânge și respectiv filtrarea glomerulară, iar apoi împiedică reabsorbția de sodiu din tubii renali;
- f) Acțiuni datorate proprietăților acide sau bazice: antiacidele alcalinizante (bicarbonatul de sodiu), neutralizante (carbonatul de magneziu, de calciu), spermicidele aplicate intravaginal pentru acidifierea mediului;
- g) Schimbătorii de ioni, care pot capta sau ceda ioni în tubul digestiv (colestamina schimbă ionii de clor cu diverși ioni acizi, fixând îndeosebi acizii biliari și fiind utilă în hipercolesterolemie și icter mecanic).

### **2. Medicamentele bazate pe mecanisme enzimatic**

Medicamentele ce acționează:

- a) prin inhibiție enzimatică:
  - Inhibitorii de tripsină, kaliecină – aprotinina, utilizată în pancreatită acută;
  - Inhibitorii ciclooxigenazei (enzimă necesară pentru formarea prostaglandinelor, prostaciclinelor, tromboxanilor);
  - Inhibitorii citocromilor – cianurile;
- b) prin competiție cu substratul enzimatic normal: - antimetaboliții, după structura lor fiind asemănătoare cu substanțele enzimatic normale, le înlocuiesc, dar nu mențin și funcția (de ex.: sulfamidele intră în competiție cu acidul paraamino-

- benzoic și îl substituie în sinteza microbiană a acidului folic). Rezultă un compus asemănător cu acidul folic, dar incapabil să asigure multiplicarea celulelor;
- c) prin deplasarea coenzimei și cuplarea cu apoenzimă, formând un complex incapabil să îndeplinească funcția enzimei respective (de ex.: anticoagulantele cumarinice deplasează vitamina K de pe enzimele ce sintetizează protrombina și alți factori de coagulare).

Neostigmina inhibă activitatea colinesterazei ce duce la excitarea SNC parasimpatic.

Inhibitorii MAO – iprazida, nialamida – duc la activarea inervației simpatice.

Fenobarbitalul stimulează activitatea glucoroniltransferazelor hepatice ce duce la scăderea nivelului de bilirubină în sânge.

### 3. Medicamente cu acțiuni prin intermediul receptorilor

Receptorii sunt macromolecule cu rol de transmitere a informației în cadrul unui sistem biologic. Majoritatea receptorilor sunt proteine sau acizi nucleici. Ei pot avea funcții enzimaticе, pot interveni ca mecanisme transportoare prin membrane sau reprezintă componente structurale importante pentru biologia celulei. Din punct de vedere biochimic, receptorii sunt molecule ce leagă selectiv, în mod saturabil și cu afinitate mare un ligand. Tipul receptorilor fiecărei celule este determinat genetic.

Receptorii pot fi situați:

- la suprafața celulelor (de ex.: receptorii pentru mulți hormoni peptidici, glicoproteici, catecolamine, acetilcolină, prostaglandină);
- la nivel sinaptic și postsinaptic (de ex.: receptorii adrenergici, colinergici etc.);
- intracelular, în citozol (de ex., receptorii steroizi);
- în interiorul nucleului celular (receptorul pentru triiodtironină);
- pe membranele nucleare, microzomiale și ale aparatului Golgi (receptorii pentru catecolamine, prolactină, hormonul somatotrop, somatomedină).

Celulele din organism emit și primesc informații care le modifică activitatea. Coordonarea activității celulare subordonate se realizează prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt reprezentate de substanțe, care fiind produse de anumite celule specializate, ajung în mediul extracelular de unde prin intermediul receptorilor își exercită acțiunea asupra altor grupuri celulare. Din această categorie de substanțe fac parte: hormonii, neuromediatorii, substanțele biologic active, ansamblul acestor factori constituind sistemul mesagerilor primari.

Receptorii au următoarele proprietăți:

- a. se cuplează în anumite puncte, numite situsuri de afinitate și situsuri de activitate, cu substanțe ce prezintă o structură complementară cu cea a situsurilor anumite;
- b. în urma cuplării, receptorii își modifică structura spațială și repartiția sarcinilor electrice transmițând pe această cale un stimul molecular;
- c. modificările configurației spațiale și electrice ale receptorului sunt însoțite de pierderea afinității pentru moleculă;
- d. în mod normal receptorii sunt stimulați de moleculele ce au rol fiziologic în organismul respectiv. Alte molecule pot stimula receptorii numai dacă configurația lor spațială și electrică este suficient de asemănătoare cu cea a moleculelor cu rol de stimulator fiziologic. Medicamentele ce acționează prin intermediul receptorilor sunt substanțe a căror structură imită substanțele endogene.

Astfel, putem concluziona că nu există „receptori farmacologici”, medicamentele folosesc doar receptorii existenți în organism, necesari pentru funcțiile de autoreglare.

O altă concluzie e că medicamentele nu pot crea nicio funcție nouă într-un organism, ele pot numai stimula sau inhiba funcțiile, pentru care este programat biosistemul respectiv;

- e. forțele intramoleculare ce fixează legătura dintre receptori și mesagerul chimic cu care se cuplează sunt slabe (legături ionice, punți de hidrogen, forțe Van-der-Waals), deoarece în mod fiziologic legătura trebuie să fie reversibilă;
- f. pentru ca o moleculă să se lege de receptor e necesar ca o parte a ei să fie complementară cu situsul de afinitate. Pentru ca molecula cuplată să declanșeze secvență, procesul fiziologic cărui ea este destinat receptorul, trebuie ca o altă parte a ei să fie complementară cu situsul de activitate.

Medicamentele agoniste (stimulatoare, mimetice) seamănă cu agonistul natural, iar cele două zone critice ale moleculei medicamentului se află la aceeași distanță ca la agonistul natural.

Dacă o substanță se cuplează cu receptorul numai la situsul de afinitate, receptorul nu este stimulat, iar substanțele agoniste găsind acest situs ocupat, sunt împiedicate să se cupleze cu receptorul și să-și exercite acțiunea. Antagoniștii competitivi ai receptorilor sunt identici cu agonistul la partea moleculei care se cuplează cu situsul de afinitate, dar diferă de agonist la partea unde aceasta se leagă de situsul de activitate.

De exemplu: cuplarea unui antagonist competitiv al acetilcolinei – izopropamidei – cu receptorul pentru acetilcolină: capătul moleculei ce conține atomul de azot cuaternar este foarte asemănător cu acetilcolina și ocupă situsurile de afinitate, iar capătul opus, ce diferă mult din punctul de vedere al conformației spațiale și electrice, nu se mai poate cupla cu situsul de activitate.

Există și antagoniști care posedă totodată și acțiune agonistă. Ei se numesc antagoniști sau blocați cu acțiune mimetică intrinsecă. Acțiunea intrinsecă e mai slabă ca cea a agonistului natural. De exemplu: acebutololul, talinololul, practololul sunt  $\beta_1$ -blocați cu acțiune simpatomimetică intrinsecă slabă. Comparativ cu alte  $\beta$ -blocați care nu posedă această acțiune, nu reduc frecvența cardiacă precum și forța de contracție a miocardului în cardiopatiile cu bradicardie, deci nu agravează insuficiența cardiacă;

- g. antagoniștii competitivi deplasează agoniștii de pe receptori și la rândul lor sunt deplasați de către agoniști conform legii acțiunii maselor. De exemplu: terapia cu insulină (în funcție de ce predomină – glucagonul sau insulina – o să fie efectul respectiv).

#### **4. Mecanisme bazate pe eliberarea unor substanțe active din depozitele celulare**

Stimularea unor receptori poate provoca eliberarea din celule a unor substanțe active care, la rândul lor, acționează asupra receptorilor altor celule din vecinătate sau aflate la distanță determinând reacții locale sau generale. Fenomenul de eliberare poate fi declanșat și de traumatisme, arsuri, radiație. De exemplu: efedrina utilizată în terapie ca simpatomimetic, eliberează norepinefrina.

## 5. Mecanisme bazate pe formarea legăturilor covalente

Majoritatea absolută a medicamentelor formează cu receptorii sau cu enzimele legături reversibile.

Există însă și substanțe care formează cu structurile biologice legături covalente care, având o energie de legătură mare (de aproximativ 100 kcal/mol), sunt practic ireversibile la temperatura corpului, și duc la distrugerea lor.

Exemple:

- compușii organofosforici (toxicele de luptă, insecticidele) blochează ireversibil colinesteraza;
- fenoxibenzamina se leagă ireversibil cu receptorii pentru norepinefrină, realizând o blocadă simpatică de lungă durată (până când se formează noi receptori);
- alfa-neurotoxinele din veninurile de cobră se leagă cu receptorii pentru acetilcolină, blocând ireversibil transmisia musculară.

## 6. Mecanisme de acțiune prin canalele ionice

Se cunosc substanțe active ce deprimă transportul membranal al unor ioni:

- blocante ale canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$  (nifedipină, verapamil, diltiazem);
- blocante ale canalelor de  $\text{Na}^{+}$  (antiaritmicele membranostabilizatoare: chinidină, procainamidă etc.);
- blocante ale canalelor de  $\text{K}^{+}$  (clorpropamidă);
- blocante ale canalelor de  $\text{Cl}^{-}$  (picrotoxină);
- activatori ai canalelor de  $\text{K}^{+}$  (nicorandil, pracidil, diazoxid etc.).

## 7. Mecanisme cu acțiune directă asupra aparatului genetic

Unele medicamente acționează direct asupra acizilor nucleici: ADN sau ARN, influențând informația genetică și transmiterea ei. De exemplu: ciclofosfamida (alchilant antineoplazic).

## 8. Mecanisme bazate pe formarea de „pori” în membrana celulară

Exemple:

- nistatina acționează prin realizarea unui „por prin inhibarea sintezei unor componenți” la nivelul peretelui fundic;
- toxinele ciupercilor *Amanita muscaria* formează „pori” în membranele hepatocitelor, în caz de intoxicații.

## 9. Mecanisme bazate pe captarea de radicali liberi:

De exemplu: vitamina E.

## Dozele și varietățile lor

**DOZA** este cantitatea de substanță medicamentoasă care produce un anumit efect biologic.

Dozele se pot subdiviza după mai multe principii:

### I. După durata tratamentului:

- doza pentru o dată (priză);
- doza pentru 24 ore (nictemerală);

3. doza pentru o cură.

## II. După intensitatea efectelor biologice:

1. doze eficace:

- minimă ( $DE_{25}$ );
- medie ( $DE_{50}$ );
- maximă (DM sau  $DE_{99}$ )

2. doze toxice;

3. doze letale:

- minimă ( $DL_{25}$ );
- medie ( $DL_{50}$ );
- maximă ( $DL_{100}$ ).

## III. După modalitatea și viteza de realizare a stării de echilibru:

- doza de atac (de încărcare);

- doza de menținere (de întreținere).

**Parametrii de securitate.** Pentru o utilizare mai efectivă și inofensivă în timpul testării unor preparate medicamentoase noi se determină un șir de indici, care asigură securitatea medicamentelor:

*A. Indicele terapeutic (IT)* în condiții experimentale exprimă raportul dintre doza letală medie și doza eficace medie:  $IT = DL_{50}/DE_{50}$ ,

dacă:

a)  $IT > 10$  – SM (substanța medicamentoasă) poate fi folosită în terapeutică;

b)  $IT < 10$  – SM poate fi utilizată numai dacă nu sunt altele, cu IT mai mare.

În condiții terapeutice IT se determină ca raportul dintre doza eficace medie și doza toxică medie:  $IT = DE_{50}/DT_{50}$

*B. Factorul de securitate cert ( $F_s$ )* se definește ca raportul dintre doza letală ce provoacă moartea unui animal și doza eficace la 99%:  $F_s = DL_1/DE_{99}$

*C. Limita de securitate standard (LSS)* reprezintă procentul de securitate al utilizării preparatului medicamentos, reieșind din raportul diferenței  $DL_1$  și  $DE_{99}$  către  $DE_{99}$ ,

$$LSS = \frac{DL_1 - DE_{99}}{DE_{99}} \times 100.$$

*D. Zona manubilă terapeutic (diapazonul terapeutic)* reprezintă intervalul dintre doza eficace minimă ( $DE_{25}$ ) și doza maximă (DM).

### Calcularea dozelor la copii în funcție de:

*A. Suprafața corpului.* Doza la copil este egală cu raportul dintre suprafața corpului la copil și adult ( $1,73 \text{ m}^2$ ), înmulțită la doza adultului.

*B. Greutatea corpului.* După formula Hambuegr: doza la copil se determină ca produsul dintre raportul greutății corporale a copilului cu cea a adultului (70 kg) și doza adultului. În caz de obezitate aceasta se determină la greutatea reală dacă medicamentul este lipofil și la cea ideală dacă acesta este hidrosolubil.

*C. Vârsta.* După formula Dilling: doza la copil este egală cu  $A/20$  (A-vârsta) înmulțită la doza adultului.

După formula Cowling: doza la copil este egală cu produsul dintre raportul  $A/24$  și doza adultului.

După formula Young: doza la copil este egală cu produsul dintre raportul  $A/A+12$  și doza adultului.

*D. Dozis-factor.* Dozis-factorul reprezintă: raportul dintre suprafață și greutate la o anumită vârstă a copilului. De exemplu: la 6 luni acesta este egal cu 1,8; între 1-6 ani – cu 1,6; 6-10 ani – cu 1,4; 10-12 ani – cu 1,2. Mai întâi raportăm doza adultului la 70 kg, apoi înmulțim acest număr cu dozis-factorul și cu greutatea copilului la vârsta respectivă.

*E. Raportul față de doza adultului.* Dacă doza adultului o considerăm egală cu 1,0, atunci la copiii până la un an doza va constitui  $1/40-1/12$  din doza adultului; la 2 ani –  $1/10$ ; 3 ani –  $1/8$ ; 4 ani –  $1/6$ ; 5 ani –  $1/5$ , 6 ani –  $1/4$ ; 8-10 ani –  $1/3$ ; 11-14 ani –  $1/2$ ; 15-16 ani –  $2/3$ .

*F. Tabele speciale.* Drept conduită, îndeosebi pentru copiii până la un an, servesc tabele speciale pentru majoritatea preparatelor, dar în primul rând pentru cele cu spectru terapeutic mic.

#### **Factorii individuali, care influențează acțiunea medicamentelor în organism:**

Efectele farmacologice pot fi influențate de astfel de factori ca: greutatea și dimensiunile corporale, vârsta, sexul, starea de sănătate sau boala, factorul psihic, administrarea anterioară a medicamentelor. Acești factori pot modifica compartimentul farmacocinetic și respectiv cel farmacodinamic.

**Greutatea și dimensiunile corporale** influențează concentrația medicamentului la locul de acțiune. Dozele medii sunt calculate pentru persoanele între 18 și 65 ani cu greutatea medie 70 kg. Corectarea se poate face după formula:

$$\text{Doza individuală} = \frac{\text{Doza medie}}{70} \times \text{greutatea corporală (kg)}.$$

Raportul la suprafața corporală permite o ajustare mai riguroasă a dozei (după nomogramă)

*Vârsta:* influențează efectul. În afara influenței greutateii corporale (în special la copii) apar influențe cauzate de deficitul procesului de absorbție și epurare (metabolizare, excreție renală) la copii mici și bătrâni.

*Sexul:* pot fi deosebiri în metabolizarea medicamentelor în funcție de sex. De exemplu: morfina are acțiune excitantă mai puternică la sexul feminin.

*Stările patologice* pot de asemenea condiționa efectul medicamentelor. Exemplu:

- stimularea miocardului cu glicozide are consecințe hemodinamice favorabile numai la bolnavii cu insuficiență cardiacă;
- diureticele sunt eficiente numai în condiții de retenție hidrosalină;
- hipertiroidienii sunt foarte sensibili la catecolamine, dar relativ slab răspund la digoxină;
- insuficiența hepatică și insuficiența renală limitează metabolizarea și eliminarea medicamentelor crescând riscul intoxicațiilor.

#### **Efectele declanșate la administrarea repetată a medicamentelor**

Pot apărea stări de hipo- sau hiperreactivitate.

**Toleranța** – este micșorarea treptată sau dispariția completă a efectului substanței datorită: micșorării reactivității receptorilor; intensificării metabolismului; declanșării

șării mecanismelor reglatoare homeostatice, ce compensează efectele provocate de preparat.

Drept rezultat se constată o sensibilitate redusă a organismului la acțiunea medicamentelor. Poate fi înăscută sau dobândită. În ultimul caz poartă denumirea de obișnuință (apare mai frecvent la hipnotice etc.), e reversibilă dacă se întrerupe administrarea pe un timp.

**Idiosincrazia** constă în declanșarea unor reacții particulare ale organismului la medicamente obținute prin exagerarea unor efecte obișnuite, cunoscute, sau apariția unor efecte deosebite. Poate fi de natură cantitativă (efecte de supradozare sau ineficiență) și calitativă (reacție anormală diferită de acțiunea farmacodinamică). De regulă, la baza idiosincraziei stau defectele genetice cu polimorfismul genetic al enzimelor cu manifestări farmacodinamice (deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază; hemoglobinopatii; acata-lazie; deficit de glucuroniltransferază; deficit de methemoglobin-reductază eritocitară) și farmacocinetice (deficit de pseudocolin-esterază; polimorfismul N-acetiltransferazei; polimorfismul oxidazelor microzomiale).

**Tahifilaxia** – este fenomenul care constă în diminuarea până la dispariție a efectului unui medicament administrat repetat la intervale scurte de timp. De exemplu: tahifilaxia la efedrină, ce are un mecanism dublu – epuizarea rezervelor de mediator chimic și acționarea directă la nivelul receptorului. Tahifilaxia se consideră ca o toleranță acută care: se instalează repede; este reversibilă; poate merge până la dispariția efectului; este de scurtă durată după suspendarea tratamentului. Mecanismele de instalare se datorează: desensibilizării receptorilor și saturării sau epuizării unor receptori sau factori intermediari.

**Cumularea** – constă în amplificarea efectelor unui medicament, chiar până la fenomene toxice când biotransformarea și eliminarea sunt lente. Deosebim cumulare materială și funcțională. Cea materială se reduce la diminuarea metabolismului și eliminării preparatului ca rezultat al patologiei ficatului și rinichilor, sau supradozării în raport cu viteza epurării lui din organism (de ex. – barbituricele, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace etc.). Cumularea funcțională survine când majorarea efectului curativ și apariția efectelor toxice precedă cumularea materială a preparatului.

**Dependența** apare la unele medicamente și poate fi de 2 tipuri: fizică și psihică. Dependența psihică sau/și fizică se caracterizează prin manifestări de comportament și alte reacții, care necesită de a utiliza substanța continuu sau periodic, pentru a căpăta efecte psihice benefice, sau a evita suferințele privațiunii. Pentru dependența medicamentoasă este caracteristică triada:

- I. deprinderea sau atracția față de preparat/drog;
- II. toleranța (diminuarea efectului cu necesitatea de a majora doza);
- III. sindromul de abinență (stare fizică caracterizată prin dezvoltarea unor simptome grave la întreruperea administrării drogului ce se pot termina cu decesul pacientului). Dependența psihică de regulă include deprinderea și toleranța, iar cea fizică generează sindromul de abinență, cauzat și de faptul că drogul participă obligatoriu în metabolism.

## Efectele declanșate la întreruperea bruscă a tratamentului

**Efect „rebound” (de ricoșeu).** Acest efect se declanșează la întreruperea unui tratament de lungă durată cu antagoniști farmacologici:  $H_2$ -antihistaminice;  $\beta$ -adrenoblocante; colinoblocante centrale.

Mecanismul dezvoltării acestui efect se explică prin faptul că la blocarea receptorilor sistemul se adaptează compensator prin creșterea numărului de receptori. La întreruperea bruscă agonistul fiziologic va influența asupra sistemului receptor sensibilizat cu dezvoltarea efectelor exagerate.

Manifestările clinice se vor reduce la revenirea simptomelor bolii tratate cu manifestarea lor exagerată.

**Sindromul de retragere (suspendare).** Se declanșează la întreruperea bruscă a unui tratament cu agoniști farmacologici dintr-un sistem modulator sau inhibitor: opioide de tip morfină; barbiturice; benzodiazepine.

La baza dezvoltării acestui sindrom stă mecanismul hetero „up-regulation”, caracterizat prin deprimarea eliberării mediatorului chimic la nivelul heterosinapsei unui sistem activator cuplat (sistemul adrenergic cu cel opioid). Compensatoriu crește numărul de receptori, iar la suspendarea agonistului farmacologic, mediatorul sistemului activator (NoAdr) va fi eliberat normal și va excita receptorii sensibilizați cu efecte majore.

Manifestările clinice se vor reduce la simptome psihice și somatice opuse sau complementare acțiunilor farmacodinamice ale medicamentului. Ele reprezintă o manifestare a hiperfuncției unui sistem activator modulat de sistemul în care a activat preparatul suspendat. Sindromul poate varia după simptomatologie, intensitate și durată în funcție de grupă.

**Insuficiența funcțională (sindromul de lipsă).** Se declanșează la întreruperea unui tratament de durată cu un hormon normal sau de sinteză, utilizat ca medicație fiziopatologică, la doze farmacologice: glucocorticoizii.

Mecanismul dezvoltării acestui sindrom se explică prin includerea principiului feed-back hipotalamo-hipofizar negativ, prin diminuarea secreției de hormon hipotalamic și ACTH.

Simptomatologia este caracteristică hipofuncției glandei endocrine cu perturbări grave ale homeostazei organismului până la deces.

### Rolul factorului psihic în farmacoterapie

Complexitatea psihicului uman și contextul social în care trăiește omul îl fac deosebit de susceptibil la sugestie și autosugestie.

S-a stabilit că 30% din efectele unor medicamente (tranchilizante și altele) se datoresc efectului placebo, adică autosugestiei bolnavului (de ex.: ATP, drotaverina).



**Farmacogenetica clinică** reprezintă compartimentul farmacologiei ce studiază rolul factorilor genetici în formarea răspunsului farmacologic al organismului la preparatul medicamentos. Elucidarea mecanismelor influenței factorilor genetici asupra eficacității și inofensivității farmacoterapiei constituie una din sarcinile principale ale farmacogeneticii. Datorită ei putem înțelege mai amplu etiologia și patogeneza unor maladii, principiile de corecție a dereglărilor survenite, posibilitățile de preîntâmpinare a reacțiilor adverse, de sporire a eficacității medicamentelor. Studiarea polimorfismului genetic, care poate influența farmacocinetica și farmacodinamia preparatelor, va permite de a elabora o strategie individuală de selectare și utilizare rațională a tratamentului.

#### **Influența factorilor genetici asupra farmacocineticii medicamentelor**

Factorii genetici pot influența toate etapele farmacocineticii, dar cel mai bine din punct de vedere clinic este studiată acțiunea lor asupra proceselor de metabolizare, atât în I, cât și în a II-a fază. Mutațiile genetice pot determina modificarea sintezei enzimelor responsabile de inactivarea preparatelor cu creșterea sau diminuarea efectelor farmacologice. În funcție de viteza metabolizării preparatelor medicamentoase printre populație se evidențiază:

- a) Metabolizatori „activi” – persoane la care activitatea enzimelor ce participă în metabolismul medicamentelor nu este modificată (majoritatea populației);
- b) Metabolizatori „lenți” – purtătorii de mutații ale genei ce determină inhibarea sintezei, sau sinteza unei sau altei enzime ce participă la metabolismul preparatelor. În aceste cazuri efectul medicamentului va fi mai mare, fapt ce va necesita micșorarea dozei;
- c) Metabolizatori „rapizi” sau „superactivi” – persoane la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei și care contribuie la micșorarea sau absența efectului la preparatul respectiv. În acest caz dozele vor fi superioare celor terapeutice medii.

**Polimorfismul genetic al butirilcolinesterazei.** Butirilcolinesteraza sau pseudocolinesteraza în condiții fiziologice hidrolizează acetilcolina, iar în cazul tratamentului – hidroliza suxametonului, miorelaxant depolarizant. Se constată trei tipuri de mutații, care determină sinteza butirilcolinesterazei (defecte) cu diminuarea activității enzimei date și creșterea sensibilității la suxametoniu, reflectată prin dezvoltarea apnoeei mai durabile (peste 30 min față de 5-10 min). Frecvența acestei enzimopatii printre populația europeană constituie 2-4% pentru heterozigoți și 1 : 25000 pentru homozigoți. Pentru evidențierea ei se folosește testul cu dibucaină, care în condiții standard inhibă activitatea butirilcolinesterazei. În condiții normale acesta constituie 80%, la homozigoți – 20%, iar la heterozigoți – 60%, ceea ce permite nu numai evidențierea persoanelor cu sensibilitate la suxametoniu, dar și a heterozigoților, fapt important pentru profilaxia complicațiilor la generațiile următoare la utilizarea miorelaxantului.

**Polimorfismul genetic al N-acetiltransferazei.** N-acetiltransferaza (NAT1 și NAT2) catalizează acetilarea sulfamidelor, izoniazidei, procainamidei, hidralazinei etc.

Polimorfism genetic prezintă NAT2. Astfel, la acetilatorii lenți se constată creșterea  $T_{0,5}$  al izoniazidei și al incidenței polinevritelor, cauzată de inhibarea de către preparat a formării piridoxalfosfatului, necesar pentru sinteza mielinei. În același timp sunt și acetilatorii rapizi ai izoniazidei, la care  $T_{0,5}$  este de 2 ori mai mic cu diminuarea efectului. Viteza de acetilare este mai importantă în cazul utilizării întrerupte, periodice, a preparatului antituberculos, decât în cazul tratamentului continuu. Acetilatorii lenți sunt homozigoți, iar cei rapizi homo- și heterozigoți după NAT2. Polimorfismul genetic al NAT este caracteristic și pentru hidralazină și procainamidă. Astfel, la acetilatorii lenți crește incidența leziunilor hepatice. Ca marcheri ai polimorfismului genetic sunt dapsona și sulfadimezina.

**Polimorfismul genetic al tiopurin-S-metiltransferazei (TPMT).** TPMT reprezintă enzima ce contribuie la S-metilarea tiopurinelor – citostaticelor din grupa antagoniștilor purinei – mercaptopurinei, azatiopurinei, tioguaninei. La circa 0,3% din populație (predomină la homozigoți) activitatea acestei enzime este foarte mică sau absentă și atunci se constată o sensibilitate crescută la preparatele respective cu dezvoltarea reacțiilor adverse (hematologice și hepatotoxice) grave, datorită formării unor metaboliți toxici (6-tioguanin nucleotide în cazul mercaptopurinei). La pacienții cu deficitul TPMT dozele mercaptopurinei trebuie să fie de 10-15 ori mai mici ca cele terapeutice medii pentru a evita efectele toxice.

**Polimorfismul genetic al P-glicoproteinei.** P-glicoproteina manifestă funcții de pompă de eflux în peretele intestinal cu creșterea eliminării din sânge a unor preparate – digoxinei, verapamilului, diltiazemului, inhibitorilor HIV-proteazei. Printre populația europeană la circa 24% persistă mutații la homozigoți cu diminuarea funcției P-glicoproteinei ce duce la creșterea concentrației în sânge a digoxinei cu dezvoltarea reacțiilor adverse.

**Polimorfismul genetic al dihidropirimidindehidrogenazei (DPDG).** Rolul fiziologic al DPDG constă în reducerea uracilului și timidinei până la beta-alanină. Această enzimă este responsabilă de metabolizarea fluoruracilului, component frecvent al terapiei antitumorale. În cazul activității joase al DPDG crește  $T_{0,5}$  al fluoruracilului de la 8-22 min până la 160 min, contribuind la dezvoltarea unor reacții adverse (neurotoxicitate, cardiotoxicitate) grave.

**Polimorfismul genetic al paraoxonazei (esterază aromatică).** Enzima respectivă este implicată în metabolismul paraoxonului, preparat anticolinesterazic utilizat în tratamentul glaucomului. S-a constatat că paraoxonaza participă și în hidroliza eterică a compușilor organofosforici, carbamaților, eterilor acidului acetic, substanțe folosite ca insecticide, gaze toxice, preparate medicamentoase. Purtătorii de mutații, îndeosebi homozigoții, manifestă o sensibilitate mai mare la compușii organofosforici, fapt constatat la japonezi (41,4%). Acest fapt argumentează un număr mai mare de decedați la utilizarea zarinei în timpul celui de al doilea război mondial.

**Polimorfismul genetic al CYP 2D6.** Izoenzima respectivă este implicată în metabolismul neurolepticelor, antidepresivelor, beta-adrenoblocantelor etc. ce determină diferențe în efectele benefice și adverse. La metabolizatorii lenți după CYP 2D6 mai frecvent se constată reacții adverse la preparatele metabolizate prin această enzimă. Astfel, metoprololul poate pierde cardioselectivitatea cu dezvoltarea bronhospasmului,

iar propafenona manifesta activitate beta-adrenoblocantă prin metabolitul 5-hidroxi-propafenonă. Acțiunea analgezică a codeinei se poate diminua, deoarece nu se formează morfină din cauza diminuării O-demetilării codeinei. Imipramina în insuficiența CYP 2D6 datorită acumulării desipraminei, nortriptilinei crește probabilitatea hipotensiunii arteriale, cardiotoxicității, tremorului, acțiunii sedative. În aceste cazuri va fi necesară o micșorare a dozelor preparatelor respective la metabolizatorii „lenți” după CYP 2D6.

În unele situații prin diminuarea formării unor metaboliți activi se poate reduce incidența unor reacții adverse. Astfel, la utilizarea procainamidei la metabolizatorii „lenți” se micșorează incidența sindromului lupoid datorită diminuării formării N-hidroxiprocainamidei. S-a constatat de asemenea că la metabolizatorii „lenți” poate crește incidența cancerului pulmonar cauzat de dereglarea metabolismului nicotinei. La metabolizatorii „rapizi” se constată diminuarea efectelor terapeutice ale preparatelor metabolizate de CYP 2D6.

**Polimorfismul genetic al CYP 2C9.** CYP 2C9 participă la metabolizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, fenitoinii, derivaților sulfonilureei (antidiabetice orale), varfarinei etc. La metabolizatorii „lenți” inactivarea preparatelor respective se reduce și poate crește incidența reacțiilor adverse, ceea ce va necesita micșorarea dozelor.

**Polimorfismul genetic al CYP 2C19.** CYP 2C19 participă la metabolizarea imipraminei, diazepamului, barbituricelor, acidului valproic, antimalaricelor din care cauză la metabolizatorii „lenți” va crește incidența reacțiilor adverse sau va avea loc reducerea efectului terapeutic (hidroxiclorochinei, care necesită transformarea în forma activă).

**Polimorfismul genetic al CYP 2A6.** CYP 2A6 este implicată în metabolismul unui număr mic de preparate (nicotinei, ciclofosfamidei, ritonavirului, cumarinelor). În cazul deficienței acestei enzime pot surveni reacții adverse (hemoragii în cazul utilizării cumarinelor).

### **Influența factorilor genetici asupra farmacodinamiei medicamentelor**

**Polimorfismul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-FDG).** Rolul fiziologic al G-6-FDG se reduce la transformarea glucozei-6-fosfat în fosfogluconat cu reducerea NADP în NADP-H. Ultimul cedează un electron în reacția de trecere a glutatationului oxidat în glutatation redus, care este un antioxidant puternic ce protejează proteinele membranei celulare de oxidare. La insuficiența G-6-FDG va surveni hemoliza eritrocitelor la utilizarea preparatelor cu proprietăți oxidative (sulfamidele, dapsona, nitrofuranele, chinidina, primachina, acidul nalidixic și, mai rar – fenacetina, acidul acetilsalicilic, clorochina, chinidina, metacrina, metadona, nitrații, cloramfenicolul). Se evidențiază două forme ale deficitului acestei enzime: „negroidă” și „mediteraneană” Forma „negroidă” se caracterizează prin inactivarea mai rapidă a enzimei cu liza eritrocitelor „vechi (peste 55 zile)” cu dezvoltarea unei hemolize acute la primele administrări ale preparatelor, iar la utilizarea de durată se constată o hemoliză cronică slab marcată. În cazul formei „mediteraneene” se depistează un defect al G-6-FDG cu reducerea activității și hemolizei eritrocitelor tinere și vechi și dezvoltarea unei hemolize intense, ce se manifestă pe toată perioada utilizării preparatelor. Incidența acestei enzimopatii constituie 1-15%, iar la europeni este mică.

### **Polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinamidei (ECA).**

Polimorfismul genei ECA e cauzat de inserția (I - insertion) sau absența (D - deletion) perechii 287 a bazelor nucleotidice și a căpătat denumirea de I/D polimorfism. Există mai multe tipuri de polimorfism: DD-genotip, când activitatea ECA este cea mai mare, ID – moderată și II – minimă. La persoanele cu genotipul II inhibitorii enzimei de conversie (IEC) provoacă cel mai accentuat efect antihipertensiv, o reducere mai pronunțată a nivelului angiotensinei II și aldosteronului în plasmă. IEC nu vor exercita efect nefroprotectiv la pacienții cu genotip DD în cazul afectării rinichilor, dar vor fi efective la persoanele cu genotip II și ID.

**Polimorfismul genetic al beta-2-receptorilor.** Mutațiile genei beta-2-receptorilor vor fi responsabile de absența efectului bronhodilatator la administrarea beta-2-adrenomimeticelelor cu acțiune scurtă (salbutamol etc.), determinat de diminuarea densității acestor receptori. Homozigoții acestor mutații pot constitui până la 40% din populația europeană, fapt ce trezește mari dificultăți în tratamentul maladiilor obstructive pulmonare. Preparatele de elecție vor fi: beta-2-adrenomimeticele cu acțiune de lungă durată (salmeterol, formoterol), deoarece efectul bronhodilatator al acestora nu va fi influențat de mutațiile respective ale genei.

Farmacogenetica clinică studiază de asemenea și modificarea efectului farmacologic în cazul maladiilor congenitale.

**Porfirie** – maladie caracterizată prin defecte genetice ale enzimelor ce participă la sinteza hemului. În urma creșterii activității sintetazei  $\delta$ -acidului aminolevulinic va contribui la acumularea  $\delta$ -acidului aminolevulinic și porfobilinogenului. Există forma eritropoietică, hepatică și mixtă de porfirie ce se moștenesc după tipul autozomal-dominant. La acutizarea maladii se constată dureri acute în abdomen, polineuropatii, dereglări psihice, convulsii. Unele medicamente sunt capabile să provoace acutizarea porfiriei, posibil, prin creșterea activității enzimei respective. Printre acestea se enumeră: antipirina, sulfamidele, barbituricele, diazepamul, diclofenacul, carbamazepina, izoniazida, ketoprofenul, imipramina, metoclopramida, metildopa, nitrazepamul, rifampicina, ranitidina, teofilina, fenilbutazona, fenitoina, furosemidul, cloramfenicolul, estrogenii, grizeofulvina etc. Utilizarea acestor medicamente la bolnavii cu porfirie necesită precauții.

**Methemoglobinemia congenitală.** Maladia poate fi cauzată fie de anomalia moleculei de hemoglobină, fie de diminuarea activității diaforazei I, ce participă în oxidarea hemoglobinei (determinată autozomal-recesiv). La utilizarea unor remedii (sulfamidele, fenacetinei, nitraților etc.), chiar în doze terapeutice, se poate constata o creștere excesivă a nivelului methemoglobinei. În acest caz va fi necesar tratamentul de urgență cu acid ascorbinic, albastru de metilen etc. Din aceste considerente la astfel de pacienți este necesar de evitat utilizarea preparatelor capabile să provoace methemoglobinemie.

### 1.3. FARMACOECONOMIA. ANALIZELE FARMACOECONOMICE ÎN UTILIZAREA RAȚIONALĂ A MEDICAMENTELOR

Un compartiment semnificativ al medicinei bazate pe dovezi și, desigur, al farmacologiei clinice, este farmacoeconomia. Acest domeniu actualmente devine tot mai important, deoarece cheltuielile în medicină în majoritatea țărilor sporesc și este important ca mijloacele limitate alocate pentru sănătate să fie corect distribuite.

Farmacoeconomia este un domeniu economic al sistemului de sănătate, care analizează costul (cheltuielile) și rezultatele utilizării medicamentelor, adică stabilește raportul dintre cheltuielile pentru tratamentul cu medicamente și eficacitatea lui. Însă mai amplă este analiza clinico-economică care ia în considerare atât cheltuielile pentru medicamente, cât și pentru prestările (serviciile) medicale.

Principala premisă de apariție a farmacoeconomiei a fost creșterea cheltuielilor în sănătate, care în diferite țări ating zeci și sute miliarde de dolari.

Motivele creșterii costului asistenței medicale pot fi:

- costul considerabil al tratamentului multor afecțiuni (oncologice, HIV-infecții etc.);
- creșterea duratei medii a vieții populației și a contingentului de oameni vârstnici, care necesită asistență medicală permanent;
- ameliorarea diagnosticării;
- implementarea tehnologiilor noi de tratare a bolilor.

Actualmente niciun stat, chiar cu un sistem economic mai dezvoltat, nu este în stare să asigure complet toate necesitățile sistemului de sănătate național. Din aceste considerente aprecierea farmacoeconomică a eficacității metodelor de diagnostic și tratare este necesară pentru adoptarea deciziilor referitor la finanțarea programelor de perspectivă și administrarea economiei sistemului de sănătate în totalitate.

În ultimul deceniu în întreaga lume are loc reevaluarea metodelor vechi de tratament și cercetarea preparatelor medicamentoase noi nu numai din punctul de vedere al eficacității și inofensivității lor, dar și al rentabilității lor prin aplicarea următorilor parametri:

- eficacitatea (efficacy) – acțiunea argumentată a medicamentului sau metodei de tratament în condiții controlate (adică în cercetări clinice randomizate);
- eficacitatea clinică (effectiveness) – aprecierea acțiunii medicamentului sau metodei de tratament în condiții standarde (nonexperimentale) de utilizare;
- inofensivitatea (salety) – frecvența și severitatea reacțiilor adverse la utilizarea medicamentului sau metodei de tratament;
- complianța la tratament (compliance) – gradul de respectare de către bolnavi a regimurilor prescrise de utilizare a medicamentului sau metodei de tratament;
- analiza clinico-economică – aprecierea eficacității de cheltuire a resurselor în utilizarea medicamentului sau metodei de tratament.

În majoritatea țărilor problema autorizării utilizării curative a unui nou medicament sau tehnologii, se rezolvă în baza argumentelor clinico-economice. Fiecare medic este obligat ca în activitatea sa încontinuu să țină cont de aspectul economic al tratamentului. Cu regret, astfel de probleme de obicei se rezolvă destul de simplu, adică din câteva medicamente preferință deseori se dă celui mai ieftin. În realitate este necesar mai întâi de

toate de a considera raportul dintre costul tratamentului și eficacitatea lui. De exemplu, s-a demonstrat că tratamentul de lungă durată cu așa medicamente hipocolesterolemice, cum sunt statinele, contribuie la reducerea mortalității pacienților cu boala ischemică a cordului. Preparatele acestui grup sunt foarte scumpe și nu are sens de a le substitui cu medicamente mai ieftine, eficacitatea cărora nu este argumentată sau trezește dubii. Cu regret, sistemul imperfect al asistenței medicale din țară nu permite astăzi de a garanta tuturor pacienților un tratament efectiv, ceea ce impune medicii de a prescrie frecvent medicamentele mai ieftine. La aprecierea costului tratamentului este necesar să se ia în calcul nu numai prețul preparatului concret, dar și economia pe care o creează un astfel de tratament, de exemplu prin reducerea numărului de spitalizări sau a incapacității temporare de muncă. În același timp vom menționa că este incorect să ne orientăm la utilizarea numai a preparatelor noi costisitoare. Sunt mai multe exemple când medicamentele mai vechi și controlate practic cu nimic nu cedează preparatelor mai noi. De exemplu, benzilpenicilina elaborată cu mai mult de 50 ani în urmă se utilizează și azi pe larg în practica medicală, în special, pentru tratarea pneumoniei comunitare sau endocarditei infecțioase. Prin urmare, costul este important, însă pe departe nu unicul criteriu de apreciere a medicamentului. Cu mult mai mare importanță are eficacitatea reală a lui, care trebuie demonstrată în evaluările respective. Farmacoeconomia este tocmai acea disciplină complicată care permite de a răspunde la multe diverse întrebări, în special, de a aprecia eficacitatea economică a diverse investigații.

Există două criterii cărora e necesar să corespundă cercetările economice:

- designul comparativ, adică includerea în analiză ca minimum a două metode de tratament;
- analiza costului și rezultatului (eficacitatea clinică, inofensivitatea) fiecărei metode de tratament incluse în cercetare.

În aprecierea farmacoeconomică a medicamentelor în principiu se folosesc rezultatele a două metode de evaluări clinice:

- datele cercetărilor randomizate în grupuri de pacienți identice după vârstă, sex, patologii concomitente, selectate în baza unor criterii concrete de includere și excludere (cercetări clinice);
- datele cercetărilor la o populație reală de pacienți heterogeni, în care aceștia nu sunt selectați în mod artificial în baza criteriilor de includere și excludere (cercetări farmacoeconomice).

Lipsa datelor de eficacitate clinică reduce exactitatea calculului farmacoeconomic și impune cercetătorii de a recurge la metode noi de evaluări clinico-economice ale medicamentelor sau la aplicarea modelării economice (matematică). Pe lângă eficacitatea medicamentului, calculele economice deseori se bazează pe evidența inofensivității medicamentului (efectele adverse ale medicamentului). În unele cazuri complicațiile farmacoterapiei pot foarte simplu să contribuie la suspendarea tratamentului cu preparatul dat, în altele – să necesite utilizarea suplimentară a altor metode de corecție, deseori destul de costisitoare.

Analiza eficacității cheltuielilor de resurse la folosirea medicamentului și a metodelor nemedicamentoase de tratament se efectuează cu ajutorul următoarelor metodologii:

- analiza costului bolii (COI – cost of illness);
- aprecierea tehnologiilor alternative medicale:
- analiza cheltuielilor minimizezate (cost minimization);
- analiza „cheltuieli-eficacitate” (cost – effectiveness);
- determinarea eficacității asistenței medicale:
- analiza „cheltuieli-utilitate” (cost-utility).
- analiza „cheltuieli-beneficiu (cost-benefit).

Prima etapă a analizei este identificarea și calcularea cheltuielilor. Cheltuielile se împart în directe, indirecte și nemateriale.

Cheltuielile directe se determină ca cheltuieli nemijlocite (naturale), legate de acordarea asistenței medicale (costul medicamentelor, zi/pat etc.) și se notează ca Cd (Direct costs). Ele pot fi divizate în medicale și nemedicale. Cheltuielile directe medicale includ toate cheltuielile suportate de sistemul de sănătate:

- cheltuielile pentru întreținerea pacientului în instituția medicală, inclusiv cheltuielile pentru întreținerea administrației, serviciilor auxiliare;
- costul serviciilor medicale profesionale (plata pentru consultații medicale, precum și pentru timpul de activitate a medicilor sau asistentelor medicale);
- costul remediilor medicamentoase;
- costul investigațiilor de laborator și medicale;
- costul procedurilor medicale (intervențiilor chirurgicale, manipulărilor de reabilitare, măsurilor sanitaro-antepidemice);
- costul transportării bolnavului cu transport sanitar;
- costul folosirii utilajului medical, suprafețelor și resurselor (repartizarea cheltuielilor stabilite conform articolelor bugetare).

O mare parte de cheltuieli medicale directe se determină prin aplicarea clasificatoarelor de ramură „Servicii medicale simple” și „Servicii medicale complicate și complexe”. În această împrejurare costul serviciilor se calculează în funcție de locul efectuării cercetărilor și, e de dorit, concomitent pentru toate cheltuielile (o perioadă unică de timp). Pentru comoditate se recurge la transferarea costului din valuta națională în dolari SUA sau euro (în Europa), deoarece aceasta ne permite de a compara mai precis cercetările, efectuate în diferite regiuni și în timp diferit.

În prezența tarifelor aprobate se folosesc valorile costului serviciilor medicale incluse în acest document, în alte cazuri – tarifele instituțiilor medicale concrete sau tarifele medii a câtorva instituții medicale. În mod analogic se calculează și costul medicamentelor: fie prețurile de achiziționare, conform tenderului, fie costul unui furnizor, fie prețurile medii ale furnizorilor câtorva întreprinderi farmaceutice.

În funcție de particularitățile analizei concrete a costului, de sarcinile ei, în componența cheltuielilor directe, în plus la cele enumerate, deseori se includ cheltuielile pe care le suportă alte organizații și servicii (organele protecției sociale, organizațiile sociale), precum și pacienții și familiile lor:

- costul serviciilor acordate pacienților la domiciliu;
- cheltuielile pentru transferul pacienților cu transport propriu sau obștesc (dar nu sanitar) ș.a.

Cheltuielile indirecte sunt legate de pierderile de producție din cauza pierderii de către pacient a capacității de muncă din cauza bolii, tratamentului sau morții, sau lipsei

la muncă a membrilor familiei sau a prietenilor care au vizitat pacientul. Acestea se notează ca IC (indirect cost). La cheltuielile indicate pot fi atribuite următoarele:

- cheltuielile perioadei de lipsă a pacientului la locul lui de muncă din motivul bolii sau pensionării premature;
- „costul” timpului de lipsă la muncă a membrilor familiei sau prietenilor;
- pierderile economice la reducerea productivității la locul de muncă;
- pierderile economice la survenirea morții premature.

Partea cheltuielilor indirecte constituie, de regulă, cota majoră a lor la astfel de afecțiuni ca astmul bronșic, depresia, schizofrenia și epilepsia, deoarece ele apar în contingentul relativ tânăr al populației, fiind vorba în fond de persoane active, apte de muncă. În cazuri cu afecțiuni caracteristice preponderent pentru persoane de vârstă înaintată, partea cheltuielilor indirecte va fi mai puțin semnificativă.

Cheltuielile nemateriale prezintă niște factori care nu pot fi precis măsurăți cantitativ (exprimați în unități monetare) – de exemplu durerea, suferința, neliniștea, suportate de pacient ca urmare a efectuării de către el a curei de tratament. Factorii de acest gen sunt îndeosebi greu de măsurat și de apreciat, și de aceea ei deseori rămân în afara limitelor analizei efectuate. În ultimul timp pentru aprecierea cheltuielilor nemateriale se aplică analiza calității vieții.

Determinarea volumului cheltuielilor în procesul efectuării aprecierii economice include în componența sa 4 etape, identice pentru toate felurile lor:

1) Identificarea resurselor folosite (lista metodelor de diagnosticare și tratament, substanțelor medicamentoase, timpului consumat de personalul medical ș.a.).

2) Aprecierea cantitativă a resurselor indicate în unități fizice (numărul zilelor de afare în clinică, operațiilor chirurgicale efectuate, vizitelor medicului, testelor instrumentale și de laborator, procedurilor medicale efectuate de asistente).

3) Aprecierea fiecărei resurse utilizate cu exprimarea în bani (costul zi/pat, testului de laborator sau instrumental, timpului consumat de personal).

4) Includerea rectificărilor referitor la incertitudine și timp (scontare).

În cercetările economice în medicină, efectuate în special în cadrul lucrărilor medicinale prin asigurare obligatorie, la noi se calculează costul bolii. Analiza economică se bazează pe evidența cheltuielilor suportate de instituția medicală la efectuarea diagnosticului și tratamentului afecțiunilor. În acest caz nu se iau în considerare costurile asistenței medicale acordate. Pentru calcule se aplică formula:

$$C_b = C_d + C_i,$$

unde:  $C_b$  – indicele costului bolii;  $C_d$  – cheltuieli directe;  $C_i$  – cheltuieli indirecte.

Efectuarea acestor calcule, în primul rând, este justificată în cadrul instituțiilor medicale în parte cu scopul aprecierii tarifelor pentru asistența medicală.

La necesitatea aprecierii costului total al bolii în tratamentul ei la diverse nivele (ambulatoriu – 1; spitalicesc – 2; reabilitare – 3) se sumează cheltuielile de la fiecare nivel. În acest caz formula va fi următoarea:

$$C_b = (C_{d1} + C_{i1}) + (C_{d2} + C_{i2}) + (C_{d3} + C_{i3}),$$

unde indicările condiționale sunt analogice formulei precedente, iar indicii 1, 2 și 3 re-dau etapele respective în diagnostic și tratament.



Sumarea costului bolii în instituții medicale separate cu considerarea datelor statistice și epidemiologice din regiune, servesc drept temelie pentru determinarea resurselor necesare sistemului regional de sănătate.

Determinarea costului bolii nu permite de a aprecia tehnologiile medicale alternative, nu dă posibilitatea de a acționa economic asupra calității asistenței medicale acordate. În diferența semnificativă a tehnologiilor de acordare a asistenței medicale caracteristicile valorice devin puțin comparabile. Aceste aspecte ale analizei costului bolii se iau în considerare la selecția metodei cercetărilor economice:

- analiza cheltuielilor minimizezate (cost minimization)
- analiza „cheltuieli-eficacitate” (cost-effectiveness).

Analiza cheltuielilor minimizezate se folosește pentru confirmarea preferinței metodei de tratament mult mai acceptabile din punct de vedere economic. Totodată se admite sau se argumentează că ambele metode de tratament sau ambele medicamente au o eficacitate terapeutică similară. Calculul de minimizare a cheltuielilor se efectuează după formula:

$$C_m = C_{d1} - C_{d2} \quad \text{sau} \quad C_m = (C_{d1} + C_{i1}) - (C_{d2} + C_{i2}),$$

unde  $C_m$  – indicele diferenței de cheltuieli;  $C_{d1}$  – cheltuielile directe la aplicarea primei metode;  $C_{i1}$  – cheltuieli indirecte la aplicarea primei metode;  $C_{d2}$  și  $C_{i2}$  – cheltuieli directe și indirecte respective la folosirea metodei 2.

Metoda de minimizare a cheltuielilor permite de a compara tehnologiile alternative, selectând cele mai ieftine. Totodată un astfel de mod este puțin aplicat în practică, deoarece sunt puține tehnologii ce posedă efecte clinice identice și care să difere exclusiv prin cost. Astfel, din punctul de vedere al aprecierii calității asistenței medicale, această metodă are importanță limitată.

Analiza „cheltuieli-eficacitate” este una din cele mai frecvent aplicate cercetări economice în scopul de a determina, cerceta și compara valoarea (costul) și rezultatele medicamentelor și intervențiilor medicale comparate. Valoarea se exprimă în echivalente monetare, iar rezultatele în parametri obișnuiți pentru practica medicală (numărul cazurilor de eficacitate clinică, numărul anilor de viață păstrată, numărul de vieți salvate, de complicații prevenite, de boli vindecate etc.). Această analiză se folosește în cazurile când prin două sau mai multe intervenții medicale cu eficacitate de diverse nivele se urmărește unul și același scop (sau scopuri) de tratament. Analiza dată permite concomitent să considerăm și să comparăm atât cheltuielile, cât și eficacitatea (rezultatele) măsurilor curative.

În analiza „cheltuieli-eficacitate” se includ medicamentele folosite pentru tratamentul (profilaxia) unei afecțiuni. Se deosebește analiza în cauză de analiza cheltuielilor minimizezate prin aceea că preparatele comparate posedă eficacitate diversă. De exemplu, este necesar de a compara două preparate A și B, utilizate în tratamentul afecțiunii, la care rezultatul clinic este numărul de cazuri de însănătoșire (convalescență). La administrarea preparatului A rezultatul clinic constituie „X”, iar în grupul B – „Y”, costul (valoarea), respectiv – M și N. În compararea farmaco-economică se calculează pentru fiecare grup coeficientul „cheltuieli-eficacitate”. În cazul dat acesta va fi pentru medicamentul A –  $M/X$ , pentru preparatul B –  $N/Y$ . Coeficientul indică valoarea medie a tratamentului la eficacitatea clinică. Dacă preparatul A depășește după cost și eficacitate

preparatul B, se determină coeficientul incremental al relației „cheltuieli-eficacitate”. Acesta se determină ca un raport al diferenței costului dintre preparatele A și B către diferență și eficacitate – M-N / X-Y. Coeficientul incremental al relației „cheltuieli-eficacitate” determină valoarea suplimentară a preparatului cercetat conform diferenței în eficacitate dintre preparatul studiat și cel de comparare. Acest indice contribuie la analiza posibilităților investițiilor financiare suplimentare pentru obținerea unei eficacități clinice mai avantajoase. De obicei analiza „cheltuieli-eficacitate” constă din două etape:

- analiza rezultatelor intervențiilor medicale, scopul cărora constă în determinarea valorilor cheltuielilor medii și/sau maxime pentru un pacient (deseori se efectuează în baza metodelor matematice ale analizei deciziilor (rezultatelor);
- calculul și compararea coeficienților eficacității cheltuielilor pentru fiecare din variantele examinate ale tratamentului pacienților.

Cercetarea raportului „cheltuieli-eficacitate” permite de a răspunde la întrebările „Care anume avantaje clinico-economice suplimentare vor fi obținute la aplicarea metodei noi și care vor fi cheltuielile suplimentare la utilizarea ei?”. Pentru aceasta se efectuează calculul sporirii eficacității cheltuielilor – compararea indicelui „cheltuieli-eficacitate” al uneia din variantele de tratament cu cealaltă variantă. În acest caz analiza va stabili costul unității suplimentare a rezultatului final al tratamentului. La aprecierea creșterii eficacității cheltuielilor, diferența dintre cheltuielile a două variante alternative de tratament se împarte la diferența dintre eficacitatea lor:

$$CEC = \frac{(Cd1 + Ci1) - (Cd2 + Ci2)}{Ef1 - Ef2}$$

unde CEC – indicele creșterii eficacității cheltuielilor; Cd1 – cheltuielile directe la folosirea metodei 1; Ci1 – cheltuielile indirecte în folosirea metodei 1; Cd2 și Ci2 – cheltuielile directe și indirecte respective la metoda a doua; Ef1 și Ef2 – eficacitatea tratamentului la folosirea metodelor 1 și 2.

În urma analizei „cheltuieli-eficacitate” putem descoperi că o tehnologie medicală este mai efektivă decât alta, dar este totodată și mai costisitoare. Dacă stabilim prin calcule că o variantă de tratament nu numai că este mai efektivă, dar și mai ieftină, atunci ea se consideră o alternativă dominantă.

Pentru aprecierea eficacității asistentei medicale actualmente se aplică câteva căi reciproc complementare clinice, social-demografice și matematice:

- studierea influențelor directe asupra tabloului clinic al afecțiunii;
- studierea dinamicii indicilor de sănătate (morbiditatea, durerea, mortalitatea, durata vieții);
- cercetarea calității vieții (calculul indicilor calității vieții QALY și DALY).

Analiza „cheltuieli-utilitate (folos)” (cost-utility) se efectuează pentru compararea valorii tratamentului medicamentos cercetat, care include cheltuielile pentru tratament și utilitatea ce o posedă tratamentul studiat, unde ambii parametri – costul și utilitatea – sunt exprimați în echivalente monetare. Acest mod de analiză poate fi aplicat pentru compararea programelor medicale, când resursele sunt limitate și există posibilitatea de a realiza numai unul din ele. Elecția se face în favoarea programului

cu un mai mare beneficiu net, care se determină prin diferența dintre utilitatea programului (exemplu, numărul prevenirilor noilor cazuri de îmbolnăvire) și costul ei. În cazurile când resursele nu sunt limitate analiza „cheltuieli-utilitate” ajută la aprecierea profitului net al programului.

Analiza „cheltuieli-utilitate” este considerată de unii autori ca un caz particular al analizei cheltuieli-eficacitate, dar în acest caz se iau în considerare nu atât rezultatele (succesele) unor sau altor efecte clinice, cât părerea pacientului referitor la rezultatele obținute din punctul de vedere al utilității lor, adică predilecția pacientului față de unele sau alte rezultate ale intervenției.

Utilitatea se califică ca maximă, adică efectul terapiei apreciat sub formă de folos pentru viață. Pe parcursul efectuării analizei „cheltuieli-utilitate” utilitatea maximă exprimată monetar poate să prezinte cheltuieli financiare legate de aflarea pacientului în starea dată pe parcursul unui ciclu.

Calculul indicelui „cheltuieli-utilitate” se efectuează conform formulei:

$$CU = \frac{(Cd1 + Ci1) - (Cd2 + Ci2)}{Ut1 - Ut2},$$

unde CU – indicele „cheltuieli-utilitate”; Cd1 și Ci1 – cheltuielile directe și indirecte la prima metodă de tratament; Cd2 și Ci2 – cheltuielile directe și indirecte la metoda a doua de tratament; Ut1 și Ut2 – utilitatea la prima și a doua metodă de tratament.

Analiza „cheltuieli-beneficiu” (cost-benefit) deseori este considerată ca o varietate a analizei „cheltuieli-eficacitate”. Principala deosebire constă în aprecierea rezultatelor. În analiza „cheltuieli-beneficiu” cheltuielile medicale directe și rezultatele tratamentului se apreciază în unități monetare. Una din metodele acestei aprecieri este interogarea pacienților cu clarificarea cât de mult ei pot să achite (ipotetic) pentru a evita un anumit risc de moarte. În analiza dată la aprecierea rezultatelor se folosesc parametrii calității vieții și deseori rezultatele sunt exprimate în numărul de ani ai vieții calitative păstrate.

Rezultatul analizei „cheltuieli-beneficiu” este determinarea profitului direct (în bani) de la aplicarea tehnologiei sau medicamentului în comparație cu metodele alternative. Această metodă este cea mai complicată și costisitoare și în cercetările farmaco-economice se aplică rar. Sunt evidențiate patru situații când e necesar să fie aplicată:

- când calitatea vieții prezintă unul din indicatorii importanți ai afecțiunii, de exemplu în astmul bronșic;
- când calitatea vieții este un indice important al rezultatului tratamentului, de exemplu chimioterapia cancerului poate prelungi durata vieții și concomitent reduce calitatea vieții din cauza fenomenelor nedorite;
- când programul exercită influență asupra morbidității și mortalității;
- când programul are un spectru larg al rezultatelor, de exemplu programul orientat la lărgirea blocului terapiei intensive.

Cercetarea calității vieții completează datele clinice despre caracterul influenței bolii și procesului de tratament asupra vieții pacientului și servește drept factor independent de prognosticare. Aprecierea calității vieții ne permite să obținem date obiective

despre dereglări și evoluția stării de sănătate în tratamentul îndelungat al afecțiunilor cronice.

Prin analiza farmacoeconomică se determină indicele calității vieții pus în raport cu durata vieții QALY (quality – adjusted – life – years) – numărul anilor de viață calitativă dobândiți ca rezultat al intervenției medicale.

Pentru calculul indicelui QALY se folosesc chestionarele standarde de apreciere a calității vieții, în care la fiecare întrebare (și respectiv la fiecare variantă de răspuns) se atribuie o valoare (mărime) de grad și se calculează gradele răspunsurilor în ansamblu. Calitatea vieții se apreciază cu mărimea de la 0 la 1, unde 0 corespunde morții, iar 1 este starea deplinei prosperități fizice și psihice. Valorile (mărimile) gradelor se stabilesc prin interogarea bolnavilor referitor la aceea ce consecințe preferă ei, obținând astfel costul diverselor rezultate ale intervențiilor medicale.

Metodologia QALY e destul de universală și poate fi folosită la aprecierea oricărei populații, oricărei tehnologii medicale. Totodată, pentru a fi comparabile, aceste cercetări trebuie să se bazeze obligatoriu pe aceeași unitate de măsură a parametrilor și aceeași metodă de calcul. În afară de aceasta, aprecierea QALY include un șir de permisiuni:

- indicii QALY sunt egali între ei la vârste diverse (adolescenți și bătrâni), la persoane de diferite profesii, femei și bărbați;
- din punct de vedere economic, valorile sporului nu prea mare de ani ai vieții calitative pentru un număr mare de oameni și sporului mare de ani calitativi de viață pentru un număr nu prea mare de bolnavi sunt echivalente (identice);
- ponderile relative ale stării sănătății nu depind de aceea cât de mult timp durează această stare;
- predilecția individului pentru modalitatea de modificare a stării sale poate fi apreciată prin analiza afirmațiilor lui referitoare la preferințe și parametrii de timp.

Aprecierea calității vieții în urma intervențiilor medicale este o procedură destul de complicată și cercetările se efectuează de obicei pe parcursul câtorva ani.

În paralel cu QALY în multe lucrări de apreciere a calității asistenței medicale se folosesc calculele **indicelui DALY** (disability adjusted life years) – pierderea de ani ai vieții sănătoase în consecința incapacității de muncă sau morții premature.

#### Datele pentru calculul indicelui DALY

Vârsta în ani	0-1	1-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Greutatea	0-0,2	0,2-0,8	0,8-1,4	1,5	1,4-1,3	1,3-1,0	1,0-0,8	0,8-0,6	0,6-0,5

Această metodă atribuie o importanță inegală vârstei și introduce noțiunea de ani echivalenți de viață. Totodată semnificația fiecărui an se calculează reieșind din următoarele date.

Metoda de calculare DALY reflectă efecte populare, atât de la folosirea tehnologiilor medicale, cât și ca rezultat al influenței asupra populației a factorilor economici, sociali, ecologici, urbanistici și altor factori nefavorabili. De aceea acest criteriu poate fi aplicat pentru calculele economice „globale”, de exemplu pentru diferențierea și egalarea resurselor ocrotirii sănătății în teritoriile în care se atestă diferențe semnificative

conform acestui indice, dar el nu se potrivește pentru efectuarea cercetărilor farmacoeconomice obișnuite.

În lipsa datelor farmacoeconomice suficiente în literatura de specialitate sau a datelor modelării economice este posibilă efectuarea cercetării farmacoeconomice locale. La planificarea acesteia se cere a lua în vedere următorii factori: prezența resurselor, inclusiv a personalului cu experiență în cercetările farmacoeconomice; timpul cât va dura cercetarea; volumul selecției; greutatea randomizării; imposibilitatea comparării preparatului cercetat cu placebo.

Etapile principale în efectuarea studiului farmacoeconomic în condițiile instituției medicale:

- determinarea problemei;
- determinarea scopului studiului;
- formarea echipei pentru realizarea cercetării;
- determinarea perspectivei studiului;
- selecția preparatului(elor) de comparare și determinarea rezultatelor cercetate;
- selecția metodei de analiză farmacoeconomică;
- determinarea valorii (costului) parametrilor pentru analiză;
- determinarea resurselor aplicate în procesul de utilizare a medicamentelor studiate;
- stabilirea probabilității fiecărui final al tratamentului și/sau maladiei;
- realizarea analizei hotărârii;
- efectuarea scontării costului și/sau efectuarea analizei receptivității sau analizei incrementale;
- prezentarea datelor obișnuite;
- elaborarea modalității sau politicii de utilizare a medicamentelor;
- implementarea modalității sau politicii utilizării medicamentelor în practica clinică și efectuarea instruirii personalului medical;
- înregistrarea în procesul de control al datelor de modificare a calității asistenței medicale și cheltuielilor după utilizarea preparatului studiat.

Farmacoeconomia este specifică pentru fiecare țară. Particularitățile constau nu în diversitatea metodologică de efectuare a cercetărilor farmacoeconomice, ci în diferențele ce țin de epidemiologia bolilor, costul substanțelor medicamentoase, costul serviciilor medicale, sursele de finanțare a sistemului de sănătate. Acești factori descori limitează extrapolarea datelor farmacoeconomice din străinătate și necesită efectuarea cercetărilor farmacoeconomice locale.

#### 1.4. FARMACOEPIDEMIOLOGIA. ANALIZELE FARMACOEPIDEMIOLOGICE ÎN ADMINISTRAREA RAȚIONALĂ A MEDICAMENTELOR

„Patologia sau boala (afecțiunea) medicamentoasă” este o realitate și impune includerea în epidemiologie a factorului medicamentos ca factor epidemiologic și dezvoltarea farmacoepidemiologiei în cadrul farmacologiei.

Farmacologia clinică a fost prima care a definit tipurile principale de reacții adverse și caracteristicile lor, dar modul de depistare postmarketing al acestora este atât de laborios, încât el i-a incitat pe cercetătorii epidemiologi la organizarea de studii clinice despre efectele largi populaționale ale administrării de medicamente. Deci farmacoepidemiologia este o știință interdisciplinară, ce împrumută obiectul de studiu de la farmacologia clinică și metodele de studiu de la epidemiologie.

Referiri despre farmacoepidemiologie ca o direcție științifică (în calitate de supliment la metodele epidemiologice de studiu al efectelor remediilor medicamentoase în societate) se atribuie către începutul anilor '80 ai secolului trecut, când s-a început realizarea măsurilor de valoare ca:

- înființarea în SUA a Unității de Epidemiologie a Medicamentului, ce aplică anamneza de expunere la droguri la pacienții spitalizați, în scopul organizării de studii caz-martor (Slone D. și al., 1977);
- constituirea Comisiei Reunite asupra Prescrierii de Medicamente – comitet interdisciplinar de experți pentru revizuirea bazelor farmacoepidemiologiei la momentul respectiv și oferirea de recomandări pentru viitor (Joint Commission on Prescription Drug Use, 1980);
- înființarea sistemului computerizat „Online Medicaid Analysis and Surveillance System” – sistem de supraveghere și analiză computerizată a datelor (Strom B.L. și al., 1985).

În paralel cu creșterea interesului față de inofensivitatea substanțelor medicamentoase, atenția societății atrăgea problemele legate de consecințele sociale, medicale și economice ale utilizărilor în cantități mari a substanțelor medicamentoase.

Ulterior, contribuțiile potențiale ale farmacoepidemiologiei s-au lărgit și, în afara activității de farmacovigilență (ce evaluează și depistează sistematic iatrogeniile medicamentoase), asupra: studiului efectelor benefice ale medicamentelor și prescrierii raționale a lor; modelelor de utilizare a medicamentelor; evaluării economice a preparatelor farmaceutice; studiilor de calitate a vieții, metaanalizei etc.

Dintre cele mai evidente contribuții potențiale ale farmacoepidemiologiei pot fi numite următoarele:

- Informații ce le suplimentează pe cele din studiile premarketing, estimând mai bine incidența efectelor adverse și benefice ale medicamentelor prin precizie crescută; studiul pacienților ce nu au fost cuprinși în faze premarketing (de ex., vârstnici, copii, gravide); evaluarea modificărilor determinate de administrarea simultană a altor medicamente sau de boli concomitente; compararea cu alte medicamente având aceleași indicații.
- Tipuri noi de informații ce nu sunt disponibile prin studii premarketing, cum

sunt descoperire de reacții nedetectate anterior și de efecte benefice (efecte neobișnuite sau efecte întârziate); modele de utilizare a medicamentelor; efectele supradozării medicamentelor; implicații economice ale administrării de medicamente.

- Contribuții generale ale farmacoepidemiologiei prin reasigurări cu privire la siguranța medicamentelor și îndeplinirea obligațiilor etice și legale.

Farmacoepidemiologia studiază utilizarea substanțelor medicamentoase și efectele lor la nivel de populații sau grupuri mari de oameni pentru utilizare rațională a celor mai eficiente și inofensive medicamente.

Ea este menită să depisteze și să studieze bolile de etiologie medicamentoasă, cu mare răspândire, boli care prin frecvență, consecințe economico-sociale și suferință constituie probleme pentru sănătatea publică și societate. Prof. D. Dobrescu (1981) menționa că farmacoepidemiologia este un nou domeniu, o ramură aplicativă a farmacotoxicologiei, cu două funcții principale: una profilactică și una de combatere.

*Obiectivele generale* ale farmacoepidemiologiei constau în studierea motivelor de apariție, extindere și dispariție a bolilor de etiologie medicamentoasă, cu mare răspândire și elaborarea metodelor de profilaxie și combatere a procesului epidemiologic medicamentos.

*Obiectivele concrete* de studiu ale farmacoepidemiologiei sunt următoarele:

1. evaluarea reacțiilor adverse (RA) și intoxicațiilor, în corelație cu consumul medicamentelor;
2. studierea și elaborarea de măsuri și metode pentru prevenirea apariției tulburărilor farmacotoxicologice; cunoașterea situațiilor restrictive în care anumite medicamente nu pot fi administrate la indivizii cu unele particularități de ordin fiziologic sau patologic, deoarece le-ar putea fi dăunătoare (contraindicațiilor) și măsurilor de precauție menite să minimizeze posibilele efecte nedorite ale medicamentelor (precauțiilor);
3. studierea și elaborarea de măsuri și metode pentru întreruperea sau diminuarea procesului epidemiologic medicamentos;
4. formularea legilor generale ale procesului epidemiologic medicamentos;
5. determinarea în cadrul activității de farmacovigilență (FV) a tipurilor și tendințelor fenomenelor farmacotoxicologice pe grupe de medicamente, zone geografice și pe grupe de vârstă, în funcție de caracteristicile personale și de condițiile de mediu natural și socio-cultural;
6. depistarea efectelor noi (atât favorabile, cât și nefavorabile) ale medicamentului, anterior necunoscute, și determinarea legăturilor reciproce a acestor efecte cu administrarea substanțelor medicamentoase.

Studiile de farmacoepidemiologie efectuate în diferite țări au demonstrat că 4-8% din totalul internărilor în spitale se datorează patologiei medicamentoase, iar 8-35% din bolnavii spitalizați prezintă reacții adverse.

Procentul frecvenței reacțiilor adverse diferă în funcție de medicament, numărul de medicamente asociate, localizarea anatomică a reacțiilor adverse și țară. Sunt cunoscute mari diferențe între medicamente, în privința potențialului lor farmacotoxicologic. Așa, conform datelor lui D. Dobrescu (1981) numai ~ 1% din medicamente au fost implicate în 30% dintre reacțiile adverse raportate la centrul de farmacovigilență OMS. Dintre aceste medicamente, pe primul loc se află ampicilina, iar  $\frac{1}{4}$  este reprezentată de con-

trapeptivele orale. Numai  $\approx 1\%$  dintre medicamente au fost implicate în 40% din cazuri letale, raportate ca fiind provocate de medicamente.

Frecvența reacțiilor adverse crește cu numărul medicamentelor asociate. Astfel, la un singur medicament administrat s-au înregistrat 16% cazuri cu RA, la 3 medicamente asociate – 18%, la 6-8 medicamente – 80% și la 10 medicamente asociate, cazurile cu reacții adverse s-au ridicat la 100%.

Cele mai frecvente motive de deces provocate de medicamente sunt:

- anemie aplastică (cloramfenicol, citotoxice, săruri de aur, fenilbutazonă);
- insuficiență renală (analgezice: fenacetină);
- leziuni hepatice (izoniazidă, clorpromazină, paracetamol);
- hemoragie și ulceratie gastrointestinală (glucocorticosteroizi, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare, anticoagulante);
- hemoragii cu alte localizări (anticoagulante, citotoxice);
- reacții anafilactice (penicilină, antiseruri);
- infecții (imunosupresive: corticosteroizi, citotoxice).

Aspectele negative determinate de patologia medicamentoasă sunt: suferința oamenilor și pagubele materiale suplimentare (cheltuieli pentru tratamentul RA și al complicațiilor tratamentului medicamentos, întreruperea activității de muncă, 1/5 din zilele de spitalizare fiind datorate patologiei medicamentoase).

Obiectivele de studiu ale procesului farmacoepidemiologic sunt:

- definiția;
- etapele;
- formele de manifestare, factorii farmacoepidemiologici.

**Definiție:** Procesul epidemiologic medicamentos, sau farmacoepidemiologic reprezintă totalitatea tulburărilor și fenomenelor patologice și economico-sociale care se manifestă în rândul unei populații, afectată de efectele farmacotoxicologice ale unui medicament.

**Etapele** procesului farmacoepidemiologic sunt:

- debutul (la implementarea medicamentului în terapeutică);
- evoluția – oscilantă (ascendentă și descendentă), corelată cu consumul, factorii determinanți și favorizanți;
- reducerea sau lipsa în cazul retragerii medicamentului din terapeutică.

Evoluția utilizării în terapeutică a procesului epidemiologic medicamentos este diferită, în funcție de potențialele farmacoterapeutice și farmacotoxicologice ale medicamentelor.

Astfel, talidomida (tranchilizant cu RA teratogenă la fătul uman) în anul 1960 a declanșat un proces epidemiologic de tip epidemic, când au fost înregistrate în unele regiuni ale Germaniei malformații 5/1000 nașteri față de 4/100000. Procesul epidemiologic medicamentos a avut o stingere bruscă, prin scoaterea talidomidei din terapeutică.

- **Aminofenazona** (analgezic – antipiretic și spasmolitic) a fost utilizată pe scară largă timp îndelungat în terapeutică, inclusiv în pediatrie, dezvoltând un proces epidemiologic de tip endemic cu manifestare alergică (erupții cutanate) și hematologică (leucopenie). Ulterior, prin activitatea de farmacoepidemiologie, aminofenazona a fost incriminată în favorizarea cancerului gastric, datorită nitrozaminelor pe care le generează în mediul acid gastric. La recomandarea centrului de farmacovigilență



al OMS, în unele țări a fost interzisă în terapeutică, iar în altele (ca Republica Moldova, România) s-a indicat eliberarea numai pe baza de prescripție medicală. Astfel, evoluția în platou a procesului epidemiologic a înregistrat o pantă descendentă.

- **Acidul acetilsalicilic** (analgesc-antipiretic și antiinflamator) utilizat pe scară largă în terapeutică, a fost însoțit de un proces epidemiologic de tip endemic, cu patologie alergică și gastroenterologică (sindrom ulceros, microhemoragii). După descoperirea acțiunii antiagregante plachetare, evoluția utilizării a fost ascendentă, deoarece acidul acetilsalicilic a început să fie utilizat la doze mici, dar aproape continuu. Abuzul utilizării în scop profilactic este relativ frecvent, de aceea și procesul epidemiologic înregistrează o evoluție relativ ascendentă.

**Formele de manifestare** ale procesului farmacoepidemiologic pot fi:

- sporadice – rare;
- endemice – în mod curent;
- epidemice și chiar pandemice – în unele cazuri.

**Endemia** (gr. *demos* = popor) medicamentoasă apare când prezența agentului bolii (medicamentul) este permanentă, dar cu mică frecvență, deci și prezența bolii medicamentoase este permanentă, dar cu mică frecvență.

**Epidemia** se manifestă cu o frecvență mare a bolii, dar numai pentru o anumită perioadă de timp.

**Pandemia** este o epidemie cu o întindere pe un teritoriu foarte mare (chiar pe tot globul).

Morbiditatea și mortalitatea prin medicamente sunt calculate după metodele epidemiologice.

$$\text{Morbiditatea} = \frac{\text{nr. cazurilor de RA}}{\text{nr. populației}} \times 1\,000$$

Factorii farmacoepidemiologici sau „factorii de risc”: determinanți și favorizanți (D. Dobrescu, 1981).

Cei *determinanți* sunt:

- izvorul epidemiogen, reprezentat de medicament, cu structura lui chimică, ce imprimă profilul farmacotoxicologic;
- populația sensibilă, cu particularitățile biologice dependente de: reactivitatea individuală, factori genetici, factori patologici proprii, comportament și particularități regionale.

Factorii *favorizanți* sunt:

- abuzul de medicamente;
- supradozarea: absolută și relativă;
- asocierile de medicamente sau cu alimente; însoțite de interacțiuni;
- factorii naturali: geografici și climatici;
- factorii economico-sociali: nivelul educației sanitare, nivelul de trai, alimentația, factorii profesionali, stresul;
- cunoștințele științifice incomplete asupra mecanismului de acțiune, farmacodinamică;
- cunoașterea și aplicarea deficitară a măsurilor de prevenire, diminuare și tratare a reacțiilor adverse. Abuzul de medicamente reprezintă – în sensul strict – con-

sumul constant al unor medicamente după terminarea indicației medicale, iar în sens larg – recurgerea frecventă la medicamente, ori cu regularitate, uneori și în cantități mari, fără justificare terapeutică; situațiile de „farmacomanie”.

Formele activității de farmacoepidemiologie includ măsuri de profilaxie și de combatere.

Activitatea de profilaxie constă în cunoașterea „proprietăților farmacotoxicologice” ale fiecărui medicament, contraindicațiilor și precauțiilor necesare la anumite categorii de bolnavi, în scopul anticipării și evitării reacțiilor adverse posibile, înainte de manifestarea lor clinică. Aici sunt necesare:

- măsuri organizatorice privind: păstrarea, eliberarea și circulația medicamentelor în condiții corespunzătoare, conform legislației farmaceutice, pentru a le feri să ajungă la îndemâna indivizilor neavizați;
- educația sanitară.

Referitor la cunoașterea profilului (proprietăților farmacotoxicologice) medicamentului, e necesar de a lua în considerare un aspect deosebit de important al problemei, și anume că, raportate la momentul introducerii în terapeutică, reacțiile adverse se clasifică în: cele cunoscute înainte de autorizarea pentru implementarea în terapeutică și cele cunoscute în timp, după includerea în terapeutică.

#### **Profilaxia reacțiilor adverse cunoscute**

*Reacțiile adverse cunoscute*, prin cercetările preclinice și clinice efectuate pentru dosarele necesare autorizării medicamentului, sunt de două categorii în raport de posibilitățile de anticipare:

- *previzibile*, dependente de mărimea dozelor și durata administrării (reacții adverse secundare și toxice, toleranță, farmacodependență, sindrom de abstinență, efect rebound, insuficiență funcțională glandulară);
- *imprevizibile* (reacții adverse alergice și idiosincrazice), independente de doze (anemia aplastică la cloramfenicol, manifestare a unei reacții adverse alergice la indivizii sensibilizați; anemia hemolitică la antimalarice, manifestare a unei reacții adverse idiosincrazice, la indivizi cu enzimopatie de tip G6PD).

*Măsurile de profilaxie* în cazul reacțiilor adverse cunoscute constau în următoarele:

- prescrierea dozelor minime posibil, pentru atingerea scopului terapeutic la bolnavul respectiv;
- anamneza minuțioasă pentru cunoașterea unei sensibilizări anterioare;
- monitorizarea concentrațiilor plasmatică în cazul medicamentelor ce sunt metabolizate de sisteme enzimatică cunoscute ce prezintă polimorfism: hidralazină, procainamidă (acetilare); anticoagulante cumarinice, sulfamide hipoglicemizante, propranolol (oxidare microzomială); suxametoniu (dezesterificare).

#### **Profilaxia reacțiilor adverse necunoscute**

Cunoașterea întregului profil farmacotoxicologic al medicamentului, înainte de momentul introducerii lui în terapeutică, nu este posibilă, deoarece:

- există numeroase reacții adverse ce nu pot fi evidențiate în cercetările pe animale de laborator (de ex.: amețea, cefalee, grețuri, insomnie, dureri precordiale, depresie etc.);

- în cazul efectelor teratogene există deosebiri între om și diferite specii de animale de laborator, în privința prezenței și localizării. Așa, referitor la talidomida, utilizată pentru acțiune tranchilizantă, înainte de comercializare, cercetările efectuate pe șobolance gestante nu au pus în evidență efectul teratogen. Cu toate acestea, au apărut efecte teratogene la fătul uman, manifestate prin malformații la nivelul brațelor. Ulterior au fost evidențiate efecte teratogene la șoarece și iepure, dar nu cu localizarea ca la om, ci cu localizări la nivelul SNC, ochi, schelet;
- o serie de reacții adverse au o incidență relativ rară, depistarea necesitând o utilizare mai extinsă și deci timp mai îndelungat;
- unele reacții adverse au cauze genetice și sunt imprevizibile și greu de depistat.

În consecință, multe reacții adverse sunt detectate și cunoscute doar după utilizarea lor pe scară largă în terapeutică. Astfel, au fost evidențiate, după introducerea în terapeutică, de ex.: reacțiile anafilactice provocate de ampicilină, anemia aplastică la cloramfenicol, depresia cu tendință de suicid indusă de rezepină.

Statistic, s-a demonstrat că:

- 50 % din reacțiile adverse observate curent sunt evidențiate numai în studiile pe om;
- în cercetările preclinice și clinice, efectuate înainte de introducerea în terapeutică, reacțiile adverse sunt puse în evidență numai cu o frecvență de 1:1000 de administrări;
- numai după comercializare, în activitatea de farmacovigilență, este posibilă detectarea reacțiilor adverse cu frecvență de 1:10 000 sau 1:50 000, această frecvență fiind relevantă clinic.

De aceea, profilaxia reacțiilor adverse, necunoscute încă, presupune următoarele măsuri:

- utilizarea restrânsă, cu prudență și sub supraveghere medicală strictă, a medicamentelor noi introduse în terapeutică;
- excluderea din tratamentele cu medicamente noi a categoriilor: gravide, nou-născuți, copii până la 15 ani.

*Comercializarea supravegheată* se aplică în cazul unor medicamente noi, ce aparțin la următoarele categorii: medicamente destinate unor boli fără tratament, cu tratament inefficient sau cu indice terapeutic mic. Comercializarea supravegheată presupune o punere în circulație restrânsă, înainte de încheierea tuturor studiilor clinice, cu dispoziții speciale pentru supravegherea terapeutică a pacienților tratați și permite obținerea rapidă a unor informații suplimentare privind eficacitatea și farmacotoxicologia medicamentului respectiv, pe baza cărora se ia decizia finală de utilizare largă.

*Măsurile de combatere* a procesului epidemiologic medicamentos constau în:

- depistarea precoce și diagnosticul corect al reacțiilor adverse și intoxicațiilor medicamentoase;
- aplicarea de urgență a tratamentului adecvat al reacțiilor adverse și patologiei provocate.

Activitatea de depistare și diagnosticare corectă a reacțiilor adverse este continuată cu înregistrarea și raportarea acestora, organizată în cadrul sistemului de farmacovigilență.

Din punctul de vedere al gravității și măsurilor de combatere, reacțiile adverse au fost clasificate în patru categorii:

- *ușoare*, ce nu necesită antidot, tratament și prelungirea spitalizării;
- *moderate*, ce necesită modificarea tratamentului și pot prelungi spitalizarea pentru tratarea patologiei adăugate;
- *severe*, potențial letale, ce necesită întreruperea tratamentului și prelungirea spitalizării pentru tratament specific;
- *letale*, ce contribuie la moartea pacientului.

Tratamentul RA este în funcție de categoria de RA:

- în cazul RA dependente de doză, se reduc dozele la minimum posibil;
- în cazul RA independente de doză, se întrerupe imediat administrarea și se evită o expunere viitoare.

Patologia severă, indusă medicamentos, se tratează farmacoterapeutic corespunzător.

*O complianță conștientă* (când pacientul scade dozele sau chiar întrerupe administrarea medicamentului în urma unei interpretări corecte a apariției unor simptome noi, asociate cu introducerea unui nou medicament în tratamentul său) este binevenită atât în cazul RA cunoscute și asupra cărora a fost avizat de către medic sau farmacist, cât și în cazul RA necunoscute încă.

**FARMACOVIGILENȚA (FV) sau profilaxia efectelor nocive ale medicamentelor.**

Farmacovigilența (FV) este activitatea de: depistare, examinare, înregistrare, validare și evaluare sistematică a RA la medicamente.

*Obiective:*

- reducerea duratei de timp până la depistarea unei RA în clinică și ambulatoriu;
- cunoașterea pentru fiecare medicament a tipurilor de RA, a frecvenței și gravității lor;
- cunoașterea metodelor de prevenire și tratament pentru fiecare tip de RA;
- dezvoltarea informației privind profilul farmacotoxicologic al fiecărui medicament.

Consecințele activității de FV se răsfrâng asupra întregii activități de farmacoepidemiologie, atât de combatere, cât și de profilaxie:

- combaterea rapidă – prin depistare și diagnosticare corectă, precoce;
- profilaxie – prin cunoașterea cât mai completă.

Sistemul de FV este format din:

- Centrul Internațional de Farmacovigilență (al OMS);
- Centre regionale de Farmacovigilență;
- Centre Naționale de FV.

Centrul Internațional de FV al OMS, ce funcționează din anul 1968, are următoarele atribuții:

- primește de la centrele naționale informații privind RA, pe fișe de raportare – model OMS;
- prelucrează informațiile și întocmește rapoarte;
- trimite periodic rapoarte la centrele naționale fără nicio recomandare, hotărârea finală fiind luată de organele naționale de specialitate.

Necesitatea mărită de standardizare a definițiilor și criteriilor folosite în practică justifică și înființarea unor Centre Naționale de Farmacovigilență, cât mai bine organizate și a căror activitate se bazează pe Centrele Regionale de Farmacovigilență.

Pentru majoritatea țărilor aparținând Comunității Europene, este obligatorie declararea efectelor adverse către Centre de Farmacovigilență; modul în care se realizează declararea și centralizarea datelor diferă de la o țară la alta.

Directiva europeană 83/570 (articolul 12) prevede că, în cazuri particulare de interes comunitar, autoritățile statelor membre pot sesiza, în caz de necesitate, Comitetul de specialitate al Comunității Europene (Bruxelles). Acesta poate decide, în caz de necesitate, suspendarea sau retragerea autorizației de lansare pe piață a unui medicament.

În SUA există, de asemenea, un larg sistem de reguli care obligă la raportarea oricărui efect advers către FDA (Food and Drug Administration) în termen de 15 zile, precum și la efectuarea unor bilanțuri periodice cu privire la toate efectele nedorite legate de administrarea unui medicament.

Din ianuarie 1995 a fost înființată și o Agenție Europeană pentru Evaluarea Medicamentelor – la care poate apela orice companie de medicamente pentru urmărirea postmarketing a efectelor adverse medicamentoase și s-au stabilit două noi proceduri de înregistrare a efectelor secundare. Sistemul se bazează pe o colectare descentralizată și o validitate ale datelor de către statele membre, iar apoi pe o evaluare centralizată și un proces de decizie finală al acestei Agenții Europene, realizate de către Comitetul pentru Brevetarea Produselor Medicamentoase și de grupul său de lucru pentru farmacovigilență.

În septembrie 1997, în Sicilia, a avut loc o conferință internațională asupra dezvoltării comunicării eficiente în farmacovigilență, în urma căreia a fost adoptată „Declarația de la Erice”, (de către cele 30 de țări care au participat la acest eveniment științific prin medici, cercetători, academicieni, scriitori, mass-media, reprezentanți ai industriei farmaceutice și organismelor reglatoare, pacienți, avocați, consumatori și organizații internaționale de sănătate).

Această declarație cuprinde următoarele puncte de bază:

- ▶ Informațiile despre siguranța medicamentului trebuie să servească sănătății publice. Astfel de informații trebuie să fie comunicate etic și eficient, atât în privința conținutului, cât și a metodologiei.  
Datele, ipotezele, diagnosticele probabile și concluziile ar trebui să fie clar definite, iar informațiile prezentate într-un mod adaptat necesităților generale, precum și celor individuale.
- ▶ Pentru publicul larg (atât pentru pacienți, cât și pentru terapeuți) este esențială educația în scopul folosirii adecvate a medicamentelor, inclusiv interpretarea informațiilor despre siguranța medicamentului.

Acest tip de educație necesită resurse financiare și organizații specializate. Informațiile despre medicamente oferite publicului (în orice formă) trebuie să respecte un echilibru cu privire la riscuri și beneficii.

- ▶ Toate dovezile necesare pentru atestarea și înțelegerea riscurilor și beneficiilor trebuie să fie perfect transparente.
- ▶ Fiecare țară are nevoie de un sistem independent de expertiză pentru a se asigura

că informațiile despre toate medicamentele folosite sunt colectate adecvat, evaluate imparțial și accesibile tuturor.

Pentru susținerea acestui sistem sunt necesare finanțări adecvate și nepărtinitoare. Trebuie, de asemenea, încurajat schimbul de date și evaluări dintre țări.

► S-au pus baze solide pentru monitorizarea siguranței medicamentului o perioadă îndelungată, deși uneori ca răspuns la adevărate dezastre.

Sistemul de farmacovigilență din Republica Moldova, organizat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 75 din 1999 și revăzut prin ordinul MS nr. 20 din 2006 este format din:

- Comisia Medicamentului, care activează pe lângă Agenția Medicamentului;
- Secția autorizare, evaluare clinică și Farmacovigilență a AM al MS RM;
- Centrele de referință și Nucleele de Farmacovigilență în clinicile universitare și în spitalele publice.

La activitatea farmacovigilenței participă toți medicii, farmaciștii și personalul tehnic auxiliar.

Raportarea se face pe fișe-tip de comunicare (model din ordine).

SURSELE DE INFORMAȚIE asupra reacțiilor adverse constau din rezultatele studiilor de farmacovigilență și farmacoepidemiologie.

Metodele de studiu în farmacovigilență și farmacoepidemiologie sunt:

- spontană;
- intensivă;
- la scara populației.

*Farmacovigilența spontană* constă în raportări voluntare, individuale, făcute de medic sau farmacist.

*Farmacovigilența intensivă* constă în raportările făcute de către o echipă de specialiști, în urma unor studii organizate asupra tuturor bolnavilor dintr-un spital sau mai multe spitale, într-o anumită perioadă.

Se fac studii organizate privind:

- un medicament sau un grup de medicamente (în cazul medicamentelor nou introduse în terapeutică);
- categorii de bolnavi (în scopul descoperirii grupelor de bolnavi sensibili la anumite medicamente);
- tipuri de reacții adverse (pentru reacțiile adverse grave).

Echipele de specialiști sunt formate din: statistician, farmacolog clinician, medic clinician specialist, epidemiolog, farmacist clinician.

*Farmacovigilența la scara populației* constă în înregistrarea consumului de medicamente și RA semnalate la o populație și în analizarea asocierilor probabile între diferite medicamente și diferite tipuri de reacții adverse.

În încercarea de a optimiza administrarea de medicamente, unul dintre principiile centrale ale farmacologiei clinice este individualizarea terapiei, pentru care este necesară determinarea unui raport beneficiu/risc la fiecare caz în parte. Medicul care prescrie un tratament trebuie să fie conștient atât de efectele benefice, cât și de cele nocive ale medicamentelor.

Studiul reacțiilor adverse la medicamente a realizat multă vreme doar o colectare a raportărilor spontane cu privire la morbiditatea și mortalitatea medicamentoasă.

Incriminarea medicamentelor în apariția efectelor secundare poate fi însă dificilă, ceea ce a impus studierea lor la grupe populaționale mari și extragerea anumitor algoritmi de diagnostic. S-au organizat studii asupra efectelor adverse în care cercetătorii examinează cazurile raportate și încearcă să stabilească printr-un raționament clinic subiectiv individual dacă acest efect a fost indus de o administrare anterioară de medicament. Tot prin modele oferite de farmacoepidemiologie s-au realizat apoi studii controlate, ce urmăresc dacă efectul advers studiat apare mai frecvent la populația expusă decât la cea neexpusă. Așadar, câmpul caracteristic de preocupare al farmacoepidemiologiei este studiul reacțiilor adverse la medicamente. Farmacoepidemiologia este folositoare în oferirea de informații despre aceste efecte dorite, dar și despre cele nedorite ale medicamentelor, permițând o evaluare cât mai bună a raportului beneficiu/risc pentru fiecare drog și pacient în parte.

Scopurile cercetărilor farmacoepidemiologice constau în studierea eficacității și inofensivității (frecvenței dezvoltării efectelor medicamentelor, inclusiv a celor noi și îndepărtate) și frecvenței utilizării substanțelor medicamentoase în practica clinică reală.

Rezultatele cercetărilor farmacoepidemiologice sunt importante nu numai pentru determinarea corelațiilor beneficiu/risc în utilizarea medicamentelor, dar și pentru obținerea argumentărilor economice, adică pentru farmacoconomie.

Cercetările clinice randomizate au posibilități limitate pentru studiul farmacoepidemiologic al eficacității și inofensivității medicamentelor din următoarele motive:

- selectarea strictă a bolnavilor pentru cercetările clinice și complianța înaltă a bolnavilor la tratament;
- numărul nu prea mare de pacienți incluși (rareori depășește 1000);
- durata mică a tratamentului și supravegherii (de obicei, nu mai mult de 1 an), absența aprecierii consecințelor îndepărtate ale tratamentului;
- excluderea tratamentului concomitent și a interacțiunii medicamentoase;
- necesitatea de a respecta un plan strict de vizite pentru monitorizarea eficacității și inofensivității tratamentului.

Drept consecință, aprecierea eficacității și inofensivității medicamentelor, conform datelor unor astfel de cercetări, semnificativ se deosebește de practica clinică reală.

Astfel, conform rezultatelor cercetărilor clinice eficacitatea hipotensivă a diferitor preparate la bolnavi cu hipertensiune arterială atinge 60-85%. În același timp, conform datelor cercetărilor farmacoepidemiologice nivelul bine determinat al presiunii arteriale la bolnavi în practica clinică reală se obține în nu mai mult de 27% cazuri. Un rol și mai important cercetările farmacoepidemiologice îl au în stabilirea efectelor adverse rare noi sau a celor îndepărtate ale medicamentelor.

#### **Tipurile de studii clinice folosite în farmacoepidemiologie**

Se folosesc 4 tipuri de cercetări farmacoepidemiologice legate de determinarea eficacității și inofensivității remediilor medicamentoase:

- studii de tip cohortă;
- studii transversale;
- studii „caz-martor”;
- studii experimentale.

Selecția unui sau altui tip de studii se determină ținând cont de frecvența dezvoltării

efectului și administrării medicamentului. Pentru aprecierea relației cauză-efect dintre dezvoltarea efectului și utilizarea medicamentului în studiile de cohortă și cercetările de tip „caz-martor” se calculează 2 parametri caracteristici cercetărilor epidemiologice: riscul absolut și riscul relativ.

**Riscul absolut** este diferența dintre frecvența dezvoltării efectului la administrarea medicamentului și frecvența dezvoltării efectului în absența utilizării medicamentului.

**Riscul relativ (odds ratio)** este raportul frecvenței dezvoltării efectului la utilizarea medicamentului către frecvența dezvoltării efectului în lipsa administrării medicamentului.

În cercetarea clinică, o cohortă reprezintă un grup de subiecți urmăriți împreună în timp. Studiile de tip cohortă presupun deci urmărirea în timp a unor grupuri de subiecți, având două scopuri principale: descriptiv (de a descrie incidența unor rezultate în timp) și analitic (de a analiza asocierea dintre aceste afecțiuni și anumiți factori de risc).

Există două tipuri de studii-cohortă: prospective (cercetătorul definește eșantionul și măsoară factorii de risc înaintea apariției oricărui efect) și retrospective (cercetătorul definește eșantionul și colectează date despre factorii de risc după ce au apărut efectele).

**Studiile de tip cohortă** sunt folosite pentru cercetarea efectelor medicamentelor, utilizate foarte rar, și se planifică mai des prospectiv. În cohorta de bolnavi, selectată într-o perioadă de lungă durată de supraveghere, se studiază frecvența dezvoltării efectului la utilizarea medicamentului în comparație cu grupul de bolnavi, care nu au administrat preparatul.

Întreaga cohortă este urmărită pentru a vedea dacă apariția ulterioară de noi cazuri de boală diferă între grupurile cu și fără expunere.

Referindu-se la diverse momente în timp, studiile de tip cohortă sunt longitudinale. Ele oferă cele mai bune informații despre cauza unei boli și constituie o modalitate directă de a măsura riscul de a face boala. Deși simple din punct de vedere teoretic, aceste tipuri de studii sunt dificil de realizat, întrucât necesită perioade lungi de urmărire (boala e posibil să apară la mult timp după expunere).

Urmărirea cohortei permite cercetătorului să descrie incidența efectului expunerii la factorul de risc. Luând în considerare durata lungă de supraveghere a bolnavilor, cercetările de tip cohortă permit de a stabili relația cauză-efect veridică între dezvoltarea efectului și administrarea medicamentului.

**Studiile de tip cohortă** (după Hulley S.B. și al., 1990; Duhaut P., 1995) au următoarele **avantaje**:

- sunt convenabile în special pentru studiul bolilor frecvente;
- stabilesc secvența evenimentelor;
- permit calculul incidenței riscului relativ și al altor variabile ce evaluează riscul suferit de populația expusă și neexpusă;
- permit studierea a numeroase variabile (toate consecințele unui tratament medicamentos), spre deosebire de studiul caz-martor limitat la un singur rezultat;
- nu sunt supuse la majoritatea erorilor ce afectează studiile caz-martor:
  - bias de supraviețuire selectivă;
  - bias de măsurare retrospectivă a factorilor de risc (bias de reamintire).



### **Dezavantaje:**

- sunt de lungă durată, costisitoare;
- necesită includerea unui mare număr de subiecți în faza inițială;
- nu sunt studii exploratoare;
- nu sunt potrivite pentru studiul bolilor rare;
- sunt expuse potențial la:
  - bias de selecție;
  - bias de clasificare defectuoasă;
  - bias determinat de pierderea în urmărire a subiecților.

E de menționat că studiile de tip cohortă rămân „standardul de aur” al cercetărilor epidemiologice. Însă acestea sunt cele mai costisitoare, necesită o selecție mare și, ca regulă, o perioadă îndelungată de supraveghere.

**Studiile transversale** – analizează prezența unei situații într-o populație P la un anumit moment T, fără nicio referire la trecut sau intenția de a urmări în viitor; mai sunt numite studii de prevalență sau de supraveghere. După unii autori ele reprezintă echivalentul unui sondaj constituit în mod riguros științific sau instantaneul fotografic al unei condiții precise în populația studiată.

Structura acestor studii este similară cu cea a studiilor de tip cohortă, cu excepția faptului că toate înregistrările se fac deodată, fără perioadă de urmărire.

### **Avantajele studiilor transversale:**

- posedă un grup de comparație (permit astfel studiul asociației dintre o stare patologică și un factor presupus de risc);
- pot reprezenta prima etapă a unui studiu de tip cohortă (faza de includere a subiecților); spre exemplu, un raport asupra asocierii transversale dintre un medicament și o anumită afecțiune poate fi o demonstrație precoce a relației dovedite ulterior a fi de tip cauză-efect (reacție adversă medicamentoasă);
- permit studierea simultană a asocierilor dintre mai multe stări patologice și mai mulți factori presupuși de risc (servind astfel la formularea de ipoteze pentru studii mai elaborate);
- sunt singurele studii ce pot stabili prevalența (indicator util pentru aprecierea amplitudinii unui fenomen, a repercusiunilor sociale ale unei boli, ale distribuției sale geografice);
- factorii cofondanți pot fi controlați prin stratificarea subiecților bolnavi și sănătoși în funcție de elementul confondat;
- se pot realiza în timp relativ scurt, fiind puțin costisitoare, și nu există problema de pierdere în urmărire.

### **Dezavantajele studiilor transversale:**

- nu permit stabilirea unei secvențe temporale a evenimentelor;
- nu permit estimarea incidenței și nici a riscului relativ;
- nu permit estimarea de asociații, dacă boala este rară în populație;
- nu permit să se concluzioneze asupra unei relații de tip cauză-efect chiar la constatarea unei asocieri între starea patologică și un factor presupus de risc;
- sunt expuse biasului de supraviețuire selectivă și reamintire;
- sunt supuse posibilității apariției de elemente cofondate neprevăzute;

- permit însă studiul bolilor rare, dacă eşantionul este extras dintr-o populație de pacienți (și nu din populația generală).

**Studiile „caz-martor”** presupun studierea efectelor medicamentelor mai rar manifestate la administrarea frecventă a medicamentului în populația pacienților. Pentru astfel de cercetare se selectează 2 grupuri de bolnavi, diferite între ele prin prezența efectului („caz”) sau lipsa lui („martor”).

Compararea frecvenței administrării medicamentului în aceste grupuri de bolnavi permite de a aprecia riscul dezvoltării efectului studiat. De obicei, astfel de cercetări se efectuează retrospectiv, în baza unor efecte deja dezvoltate. Ele identifică grupe de subiecți cu și fără boală, apoi observă înapoi în timp care sunt diferențele dintre factorii de risc ce pot explica de ce cazurile au făcut boala, iar martorii nu.

Studiile caz-martor sunt mai puțin riscante decât altele, dar mult mai ieftine și uneori surprinzător de utile. Rezultatele acestor cercetări în mare măsură depind de selectarea grupului martor (corespunderea grupului de bază conform tuturor factorilor dependenți și independenți). Cercetările „caz-martor” sunt deosebit de folositoare pentru cercetarea acelor efecte ale medicamentelor care se caracterizează printr-o lege cauză-efect pronunțată cu utilizarea medicamentelor.

**După Hulley S.B. și al., 1990 avantajele studiilor „caz-martor”:**

- permit studierea mai multor factori de risc pentru aceeași boală;
- sunt cele mai potrivite pentru studiul bolilor cu o lungă perioadă de latență;
- sunt rapid realizabile și puțin costisitoare, comparativ cu studiile de tip cohortă;
- sunt special concepute pentru studiul bolilor rare.

**Dezavantajele studiilor „caz-martor”:**

- sunt supuse în mod special unor biasuri (de selecție și de reamintire);
- nu pot calcula direct incidența bolii în populațiile expuse sau neexpuse;
- sunt puțin rentabile pentru evaluarea factorilor de risc rari, cu excepția cazului în care riscul este foarte mare;
- uneori sunt dificil a fi stabilite relația de tip cauză-efect și secvența temporală dintre factorul de risc presupus și boală.

**Studii experimentale.** Experimentele sunt studii de tip cohortă în care cercetătorul „manipulează” factorul studiat și observă efectul asupra unui rezultat.

Avantajul major asupra studiilor observaționale este acela al unei mari puteri de deducție și al posibilității de a testa eficiența propunerilor de tratament. Ele sunt, de asemenea, cel mai bun mod de a controla influența variabilelor confundate.

La o cohortă de subiecți urmărită în timp se examinează relația dintre variabila cercetată și variabila-rezultat și se compară rezultatele observate la subiecții clasificați în funcție de intervenția pe care au primit-o (acțiune de depistare, prevenție, terapie medicamentoasă sau chirurgicală, educație). Experimentele dintre grupuri compară rezultatele observate în două sau mai multe grupuri de subiecți ce primesc intervenții diferite, iar experimentele din interiorul grupurilor compară rezultatele observate într-un singur grup înainte și după aplicarea intervenției.

Cele mai folosite în cercetarea clinică sunt proiectele experimentale dintre grupuri; unul dintre acestea – clasicul studiu controlat randomizat – este considerat frecvent ca standard optim față de care ar trebui comparate orice alte studii.

Într-un experiment, cercetătorul compară rezultatele între grupuri de subiecți ce primesc intervenții diferite (un grup care primește un tratament ce urmează a fi testat și un grup-martor care fie nu primește niciun tratament activ, fie primește un tratament standard, de comparație).

Ori de câte ori este posibil, intervenția ar trebui astfel proiectată încât nici subiecții studiului și nici altcineva care are contact cu ei să nu aibă cunoștință despre stabilirea grupului de studiu. Într-un studiu neorbit cercetătorul poate, de exemplu, să acorde mai multă atenție pacienților care primesc tratamentul activ (ceilalți primind placebo).

Într-un studiu dublu-orb corect realizat, orice intervenție nedorită care apare afectează în mod egal toate grupurile studiate (cu excepția maldistribuțiilor întâmplătoare în ceea ce privește randomizarea) și nu poate afecta comparațiile rezultatelor dintre grupuri.

Alegerea tratamentului implică alegerea unui anumit medicament, a unei doze sau proceduri educaționale de sănătate din câteva opțiuni, atunci când nu se știe sigur care este cea mai bună. Sunt folosite toate dovezile cercetărilor anterioare și studii-pilot asupra eficienței potențiale și a efectelor adverse ale fiecărei opțiuni.

Există și alte tipuri de proiecte experimentale:

- *Proiecte nonrandomizate între grupuri;*
- *Studii neorbite între grupuri;*
- *Studii în serii de timp;*
- *Studii în interiorul grupului;*
- *Experimentele naturale.*

Experimentele sunt deci consumatoare de timp și bani, mai ales când rezultatul este un eveniment rar (de exemplu, un anumit tip de efect advers medicamentos). Uneori este posibil să apară bariere etice pentru efectuarea intervențiilor.

Studiile experimentale pot oferi cea mai puternică dovadă pentru relația cauză-efect; prezintă uneori un răspuns mai rapid și mai ieftin la întrebare decât studiile observaționale; pot fi singurul proiect valabil pentru unele tulburări cercetate; sunt deseori costisitoare (ca timp și bani); tind să restrângă scopul și îngustează problema cercetată; intervențiile standardizate pot să difere de practica obișnuită, scăzând generalizabilitatea. Multe aspecte de cercetat nu sunt potrivite pentru proiecte experimentale: nu sunt etice și rezultatele sunt prea rare.

Pentru unele probleme de cercetat un experiment este singura abordare disponibilă.

Cercetarea utilizării medicamentului în societate se realizează cu ajutorul interogărilor sau anchetărilor speciale, precum și al analizei pieței remediilor medicamentoase.

Interogarea și anchetarea pot fi realizate în rândurile medicilor, pacienților, precum și conform datelor documentației și statisticii medicale. Aceasta permite de a studia nu numai frecvența utilizării medicamentelor, dar și aspectele calitative ale terapiei medicamentoase (eficacitatea și inofensivitatea medicamentelor, raționalitatea indicării medicamentelor și regimurilor de dozare, respectarea schemelor standarde și protocoalelor de tratament).

Analiza pieței medicamentelor permite de a aprecia volumul utilizării lor într-o regiune concretă sau instituție medicală într-o unitate de timp. Cantitatea de medicamente folosite poate fi apreciată în cifre absolute (cantitatea comprimatelor, flacoanelor,

ambalajelor etc.) și cu ajutorul calculului „dozei nictemerale medii” (defined daily dose – DDD), în calitatea de unitate de utilizare a medicamentelor de populație. DDD este o mărime calculată, care se determină în baza informației despre dozele substanței medicamentoase real utilizate.

Determinarea DDD permite de a urmări dinamica utilizării medicamentelor în procesul de administrare a sistemului de sănătate (implementarea în practica medicală a noilor scheme standard de tratament, formularelor medicamentoase etc.). Datele despre utilizarea substanțelor medicamentoase ne permit să obținem informația despre extinderea unui șir de afecțiuni cronice (diabet zaharat, astm bronșic etc.), să evaluăm perspectiva producerii și domeniile prioritare de lansare a substanțelor medicamentoase pe piață. În asociere cu informația despre rezultatele tratamentului ele ce folosesc pe larg în cercetări analitice.

Cercetările farmacoepidemiologice ale utilizării medicamentelor prezintă o informație importantă referitoare la folosirea medicamentelor în practica medicală reală și la calitatea tratamentului medicamentos.

Aceasta permite de a adopta și a controla hotărâri administrative referitoare la raționalitatea utilizării medicamentelor, de a elabora programe curative economic avantajoase, de a mări eficacitatea, inofensivitatea și calitatea terapiei medicamentoase (de a elabora scheme standarde și protocoale de tratament, formulare medicamentoase, programe de instruire pentru medici și pacienți etc.).

## **1.5. FARMACOLOGIA SOCIALĂ (FARMACOLOGIA ȘI SOCIETATEA)**

Farmacologia socială prezintă o ramură nouă a farmacologiei care studiază consecințele expunerii populației la medicamente și factorii sociali care influențează utilizarea agenților farmacologici chiar și atunci când nu există o bază rațională sau clinică de folosire a acestora.

Obiectivele de studiu ale acestui nou domeniu sunt:

- aspectele (cu excepția administrării raționale sau clinice) ce influențează utilizarea medicamentelor;
- motivațiile (cu excepția celor raționale și clinice) prescrierii sau autoadministrării medicamentului;
- motivații ce determină eliberarea actelor de autorizare (aceeași excepție);
- implicații sociale ca urmare a expunerii la medicamente;
- interacțiuni între medicamente și mediul ambiant.

### **Factorii implicați**

#### *1. Nivelul medic-pacient-farmacist*

Medicul – ca autor al prescripției medicale – nu este întotdeauna obiectiv în conceperea acestui act, și în așa fel permite un procent de iraționalitate să se strecoare în activitatea sa farmacoterapeutică. Se acordă importanță chiar și nivelului cultural al medicului care în funcție de origine are o altă reprezentare asupra bolii.

Pacientul intră în raport cu medicamentul nu numai prin intermediul unor factori obișnuiți (vârstă, sex, educație, stare materială), ci și al unor factori mai deosebiți, cum

ar fi originea sau religia. Astfel, populația unor zone asiatice nu acceptă administrarea rectală a medicamentelor, alții nu solicită analgezice, deoarece acceptă durerea ca o pedeapsă divină.

S-a demonstrat că la populația de aceeași limbă, dar de religii diferite (catolici-protestanți) există deosebiri semnificative la consumul unor medicamente (de exemplu antibiotice în aceleași maladii). Aceasta se explică prin scepticismul protestant care demonstrează neîncredere în posibilitatea controlării bolii prin medicamente, lăsând acest control în voia soartei. De fapt, părerile pacienților referitoare la medicamente, eficacitatea sau periculozitatea lor sunt adesea foarte diferite de ale medicilor sau farmaciștilor.

Farmacista are un rol deosebit de important, mai ales, în țări în curs de dezvoltare, cu nivel de educație și informare mai scăzut decât în țările dezvoltate. El este plasat adesea în locul medicului la care pacientul se prezintă din diverse motive, și este persoana principală de control al automedicației și al evitării de interacțiuni periculoase.

## 2. *Industria farmaceutică*

E cunoscut faptul că industria farmaceutică este principalul responsabil de elaborarea și punerea pe piața farmaceutică a medicamentelor noi. Selectarea domeniului de elaborare a medicamentelor depinde de importanța socială a unor maladii în raport cu altele, pentru un anumit teritoriu geografic. Datele statistice demonstrează faptul că valoric aproape 85-87% dintre medicamente sunt utilizate de către 20-25% din populația lumii. Aceasta confirmă că mult mai rentabile sunt investițiile în produse cu cerere mare și profit pe măsură (cardiovasculare, hipocolesterolemizante, contraceptive, anxiolitice, analgezice etc.), decât pentru elaborarea unor medicamente utilizate în maladii rare unde cererea este mai mică (așa-numitele medicamente „orfane”) și profitul nu se înregistrează decât dacă produsul este subvenționat de stat.

Industria influențează membrii societății direct (prin tipul de informații oferite consumatorilor despre medicament pe diverse căi) sau indirect, prin presiunea exercitată asupra medicilor de către reprezentanții medicali (în continuă creștere numerică în lumea întreagă, inclusiv în R. Moldova). În dorința de a se menține cu succes pe piață, marile companii farmaceutice au cheltuieli de promovare egale uneori cu cele pentru cercetare (aproximativ 10-15% din cifra de afaceri). Riscul devine mare atunci când unele produse dezamăgesc, deoarece consecințele nu sunt numai medicale, ci și sociale. Să zicem, neconfirmarea eficacității medicamentului în practică, urmată de o cădere catastrofală a acțiunilor firmei și respectiv soldată cu concedierea și lipsirea de locuri de muncă a mii de muncitori de la întreprinderile unde se produce produsul farmaceutic incriminat.

La noi în republică, trecerea la economia de piață a determinat un șoc al prețurilor, concurența produselor străine a constrâns activitatea majorității firmelor autohtone producătoare de medicamente. Creșterea prețului la materiile prime, controlul nesatisfăcător al prețurilor la produsele finite, tehnologia învechită, manageriatul insuficient a determinat, pentru câțiva ani, o stare dificilă în acest domeniu.

Redresarea prin privatizare nu a ameliorat nicidecum situația de asigurare a populației cu medicamente calitative, inofensive și accesibile, strict necesare și vital importante.

### 3. *Organizații guvernamentale și neguvernamentale.*

Organizațiile (Direcția Farmaceutică a MS, AM, CNAS) sunt deja implicate în probleme ce țin de farmacologia socială. Acestea încearcă să mențină un echilibru armonios între necesitățile de medicamente ale populației și resursele financiare existente. În sistemul de sănătate se înregistrează însă un dezechilibru semnificativ în acest sens, dovadă este problema „compensatorilor” și „gratuităților”, conflictele spitalelor și farmaciilor cu CNAS pe tema achitării contravalorii medicamentelor livrate. Organizațiile neguvernamentale (asociații profesionale, fundații etc.) pot juca un rol important în cadrul farmacologiei sociale, unele implicându-se activ în schimbarea percepției membrilor societății față de unele produse farmaceutice. De exemplu, este cunoscută reacția „catastrofică” a bolnavilor și unor medici față de a exclude de pe piața farmaceutică a unor derivați pirazolonici (amidopirina, metamizol etc.) sau a integra opioidele în arsenalul terapeutic util al unor maladii noncanceroase însoțite de dureri cronice persistente. Puțin sunt însă aceia care știu că morfina administrată pacienților cu durere nu dă dependență.

### 4. *Instituțiile de învățământ și cercetare.*

În instituțiile de învățământ superior medical și farmaceutic absolvenții necesită a fi pregătiți să facă față problemelor legate de diversele situații ale utilizării medicamentului la nivel populațional (deci nu numai de aspecte clinice). Acest fapt ar impune includerea după modelul universităților din vestul Europei și SUA a unor cursuri de farmacologie socială.

De asemenea, trebuie identificate resursele umane și financiare pentru informare adecvată în școli asupra utilizării avizate a medicamentelor, a pericolelor automedicației și a utilizării nemedicale a produselor farmaceutice. O astfel de educație ar fi o investiție pe termen lung, deoarece dintre elevii de astăzi se vor înregistra viitorii bolnavi (sau eufomani).

Cercetărilor le revine sarcina de a îndrăzni acolo unde industria farmaceutică nu este tentată să se implice, și anume la descoperirea și studiul medicamentelor „orfane”.

### 5. *Mijloacele mass-media.*

Promovarea prin mijloace media specifice (presă, radio-tv, afișaj generalizat, internet sau linii telefonice specializate) are un impact deosebit atunci când este vorba despre produsele care implică sănătatea și starea de confort a omului. În societatea modernă omul caută o alinare farmacologică nu numai pentru bolile de care suferă, ci și pentru unele stări trecătoare nepatologice (indispoziție, grija pentru siluetă, disfuncție erectilă pasageră, teama de creștere a colesterolului, doliu, șomaj etc.). Pentru toate acestea pacientul caută un medicament, iar industria farmaceutică identificând această tendință (și întreținând-o abil prin mass-media) i-l oferă. La aceasta se mai adaugă și unele produse cu caracter alimentar cărora li se conferă calități de medicament, fără însă a le trece prin verificările clinice respective. Aceste produse aliment-medicament, numite suplimente alimentare sau adaosuri biologice active (de tip margarină „specială”, derivate apicole etc.), sunt promovate zgomotos împreună cu unele „ceaiuri” miraculoase ce sunt recomandate uneori în afecțiuni de o gravitate extremă.

Uneori suntem șocați de apariția zilnică pe ecrane a unor persoane care afirmă că au fost vindecate afecțiuni grave (tumoră, ciroză) doar cu „ceaiuri”. O astfel de manipulare grosolană a populației ar trebui să indigneze instanțele respective care să solicite

departamentele în drept interzicerea unor astfel de pseudoleacuri, iar producătorilor să le prezinte studii serioase pentru atestarea vreunei eficacități terapeutice a produselor menționate în conformitate cu normele comunitare.

Este de așteptat ca să se impună în acest domeniu niște reguli elementare de bioetică vizând producerea, promovarea și desfacerea acestor produse.

Folosirea cu înțelepciune a mass-media (apelând și normele de deontologie profesională a slujitorilor ei) ar putea constitui un mijloc eficient de informare corectă asupra avantajelor și riscurilor utilizării medicale sau nemedicale a agenților farmacologici. Sunt deja promovate pe internet aspecte de farmacologie socială pentru droguri precum cocaina, extasy, crak și altele, materiale care tratează impactul populațional al utilizării acestor substanțe ce pot dezagrega personalitatea.

Importanța studiilor de farmacologie socială se confirmă și prin necesitatea înregistrării nemedicale a unor agenți farmacologici, așa cum este cazul utilizării lor în scopuri de dopaj. În acest domeniu asistăm la o cursă înverșunată, dar discretă între cei interesați să descopere și să utilizeze noi substanțe dopante și laboratoarele specializate în depistarea lor. Problema este deosebit de serioasă, deoarece în destule cazuri sportivii utilizatori plătesc cu sănătatea sau chiar cu viața lor.

Nu este lipsită de impactul provocat de utilizarea nemedicală a produselor medicamentoase nici lumea interlopă. Pe lângă drogurile cunoscute s-au înregistrat cazuri de utilizare a unor medicamente pentru comiterea unor infracțiuni (clonidina în administrare per os, unele benzodiazepine), cazuri frecvent semnalate în Republica Moldova. Pe de altă parte, „farmacologia spionajului” cunoaște valoarea scopolaminei (capabilă de amnezie retrogradă) și a altor substanțe utilizate pentru aflarea unor secrete bine ascunse.

Mai evident s-a conturat în ultimii ani un fel de „pastilizare” a societății cu consecințe comportamentale și economice exprimate prin dorința oamenilor de a nu înregistra nici cel mai mic disconfort fizic sau psihic, de a apela zilnic la stimulente, vitamine, anxiolitice. Răspândirea ariei de consum a medicamentelor, facilitată de penetrarea companiilor supranaționale, a determinat de asemenea și o mondializare a medicamentului cu consecințe dintre cele mai diverse.

Așadar, farmacologia socială există de mult timp, dar obiectivele ei s-au conturat mai clar în ultimele trei decenii, odată cu apariția farmacoepidemiologiei. Medicamentul a devenit un indiciu al vieții sociale a individului și circulația acestuia în aria care este societatea are consecințe semnificative, uneori dăunătoare. Actualii studenți și viitorii medici necesită a fi sensibilizați asupra aspectelor menționate prin organizarea de manifestări și cursuri de farmacologie socială. Publicațiile specializate clasice sau electronice pe teme de farmacologie socială, așa ca: eufomaniile, publicitatea agresivă și incorectă, automedicația abuzivă, dopajul etc., pot prezenta informații și chiar dezbateri destul de importante și necesare.

## 1.6. INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR<sup>1</sup>

În tratamentul unor maladii medicul deseori recurge la asocierea mai multor medicamente, administrate bolnavului simultan. Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate produce modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau al efectelor secundare, determinând în consecință rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Prescrierea științific argumentată și rațional combinată a remediilor medicamentoase constituie partea pozitivă în realizarea farmacoterapiei contemporane. Medicul, ținând cont de diagnoză, evoluția bolii, combină rațional remediile terapiei etiologice, patogenetice și simptomatice. Totodată urmărește scopul de a intensifica și prelungi acțiunea terapeutică asupra diferitor verigi etiologice și patogenetice, atingerea complexului de efecte pozitive constituit din particularitățile de acțiune a diferitor medicamente. Farmacoterapia asociată permite micșorarea dozei unor preparate, înlăturarea sau corijarea substanțială a proprietăților toxice nedorite, intensificarea (potențarea) acțiunii terapeutice a medicamentelor, lichidarea toleranței etc. Necesitatea în tratamentul asociat crește în prezența a două și mai multe procese patologice, fiecare impunând efectuarea farmacoterapiei. Numeroase asocieri sunt utile în sensul că ameliorază efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse.

Studiile în clinici au demonstrat că pacientul primește în medie 6-8 medicamente, rar 1-2, iar uneori 10-12 și mai multe preparate. În afară de aceasta, industria chimico-farmaceutică livrează în rețeaua farmaceutică mai mult de cinci mii denumiri de preparate medicamentoase, dintre care multe sunt combinate. Toate acestea în mod inevitabil duc la apariția reacțiilor determinate de acțiunea simultană a preparatelor indicate.

Cu părere de rău, în cazurile de farmacoterapie combinată nu întotdeauna se iau în considerare interacțiunile complicate ale substanțelor medicamentoase, ce se dezvoltă în organism la prescrierea simultană. Cunoașterea insuficientă a rezultatelor finale de utilizare a câtorva preparate constituie frecvent cauza erorilor la selectarea acestora. Deseori prescrierile de medicamente, insuficient argumentate, complică evoluția afecțiunii de bază, aduc prejudicii întregului complex de tratament sau nu asigură efectul terapeutic dorit. De aceea interacțiunea medicamentoasă poate fi considerată ca unul din factorii principali în etiologia apariției reacțiilor adverse medicamentoase, iar incidența și gravitatea reacțiilor adverse cresc în raport cu numărul de medicamente asociate.

Așadar, în practica medicală este necesar de ținut cont de interacțiunile medicamentoase din următoarele motive:

- fiecare pacient ia câteva preparate (4-5 sau uneori 10-12);
- multe preparate sunt combinate (2 sau mai mulți componenți);
- o parte din bolnavi, în condiții de ambulatoriu, folosesc un șir de preparate (laxative, analgezice, hipnotice etc.), despre care medicul poate afla întâmplător după o anamneză riguroasă;
- un șir de pacienți pot consulta mai mulți medici fără a informa despre recomandările făcute de alții;
- pacienții de vârstă înaintată deseori necesită utilizarea câtorva preparate, însă ei sunt mai mult predispuși la reacțiile adverse.

<sup>1</sup> Recomandări mai detaliate – vezi anexa.



**Interacțiunea medicamentelor** este un fenomen de creștere sau diminuare a efectului terapeutic ce apare la administrarea concomitentă sau succesivă a 2 sau mai multe preparate și desfășoară un efect care semnificativ se deosebește de efectul fiecăruia din ele în parte.

Prin noțiunea de interacțiune medicamentoasă se subînțelege modificarea calitativă și/sau cantitativă a efectelor unuia sau a unor medicamente sub influența altui sau a altor preparate.

În funcție de rezultatul interacțiunii, medicamentele pot fi:

- cu efect pozitiv, când crește eficacitatea și inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza asocierilor raționale a medicamentelor;
- cu efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei – asocieri iraționale ale medicamentelor;
- cu efect potențial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacții adverse periculoase pentru pacient – asocieri potențial periculoase ale medicamentelor.

Majoritatea reacțiilor determinate de interacțiunea medicamentoasă au acțiune terapeutică pozitivă. De exemplu, administrarea combinată a vasodilatatoarelor,  $\beta$ -adrenoblocanților și diureticilor în tratamentul hipertensiunii arteriale este eficientă și mai bine tolerată, decât administrarea în parte a remediilor din grupele respective în doze mult mai mari, necesare pentru acest scop. Acțiunea sinergică se folosește și în alegerea combinației medicamentelor antibacteriene cu scop de majorare a efectului terapeutic. Ușurarea captării aminoglicozidelor de către microorganisme în prezența inhibitorilor sintezei peretelui celulei bacteriene este importantă pentru administrarea lor concomitentă cu antibioticele beta-lactamice și glicopeptide.

Însă, concomitent cu efectele pozitive, în procesul de interacțiune a medicamentelor administrate simultan este posibilă dezvoltarea fenomenelor opuse și chiar reacțiilor neprevăzute. Frecvența dezvoltării reacțiilor nedorite e direct proporțională cu numărul remediilor medicamentoase administrate simultan. Uneori la prescrierea combinată a medicamentelor se dezvoltă hipertensiunea arterială bruscă, sindromul hemoragic, apare paralizia respirației, hipoglicemia, aritmii cardiace, efect ototoxice și altele. Mai puțin dramatică este micșorarea sau lipsa totală a efectului unuia dintre preparate; dar această variantă de interacțiune de asemenea este nedorită, deoarece în acest caz practic se exclude valoarea terapeutică a medicamentelor și farmacoterapiei efectuate în general.

În urma interacțiunii medicamentelor administrate simultan, se modifică farmacocinetica, farmacodinamia și activitatea farmacologică a preparatelor. Luând în considerare că omul, practic mereu întrebuințează diverse xenobiotice (conservanți, remedii cosmetice, suplimente alimentare, cafeină, hidrocarburați policiclici), ce influențează esențial asupra farmacocineticii și interacțiunii medicamentelor, actualmente e destul de clară necesitatea de a acorda o atenție înaltă și deosebit de semnificativă problemei interacțiunii medicamentoase.

Interacțiunile medicamentoase mai des întâlnite se clasifică în funcție de nivelul desfășurării lor, de mecanismul și valoarea clinică a interacțiunii. Nivelele de desfășurare a interacțiunii medicamentelor pot fi: tehnologia farmaceutică (procesul de fabricare); lumenul și peretele intestinal; metabolismul hepatic; procesul de legare și deplasare

de pe proteinele plasmatic; sistemul transportor celular; receptorii; excreția renală etc. Așadar, interacțiunile sunt de două tipuri:

- a) interacțiuni și incompatibilități farmaceutice care se produc *in vitro*, mai ales în cazul asocierilor în soluție a 2 sau mai multe medicamente;
- b) interacțiuni farmacologice care se produc în organism.

### **Interacțiunile farmaceutice**

Interacțiunile farmaceutice sunt interacțiunile sau incompatibilitățile *in vitro*, ce apar înaintea pătrunderii medicamentelor în organism și se datoresc unor fenomene de ordin fizico-chimic, manifestate prin: precipitare, complexare, hidroliză, lichefiere, efervescentă, modificarea culorii etc.

Aceste interacțiuni pot surveni la prepararea și/sau păstrarea produselor farmaceutice combinate și, deci, cel mai frecvent țin de preocupările farmacistului. În practica medicală aceste probleme sunt mai rare, deoarece majoritatea preparatelor sunt livrate sub forme industriale și ele se rezolvă până preparatul ajunge în farmacie. Totuși, astfel de interacțiuni pot fi comise de medici la prescrierea formelor magistrale, iar de farmacist la prepararea lor.

Cele mai frecvente și actuale sunt incompatibilitățile pentru soluțiile injectabile, în condițiile când acestea se amestecă în seringă, și mai ales, în flaconul pentru perfuzii intravenoase. Interacțiunile de ordin fizico-chimic sunt puțin cunoscute sau chiar imprezvizibile și pot fi cauzate de:

- a) interacțiunea medicamentelor între ele;
- b) interacțiunea medicamentelor cu soluțiile perfuzabile folosite ca solvenți sau diluanți.

Incompatibilitățile medicamentelor în soluții constituie o problemă destul de dificilă atât prin cunoașterea ei (din literatură), cât și prin respectarea recomandărilor pentru medicii practicieni.

Cele mai tipice erori ce duc la interacțiuni farmaceutice pot fi:

1. Nerespectarea regulilor și condițiilor de păstrare a preparatelor (termenul de valabilitate,  $t^{\circ}C$ , sensibilitatea la lumină, aer – de exemplu, unele unguente, nifedipina etc.).

2. Amestecarea diferitor preparate într-o seringă sau flaconul pentru soluții perfuzabile fără a cunoaște incompatibilitățile sau nerespectarea acestora. Trebuie luate în considerare recomandările producătorului (firmei). Deoarece este imposibil de a cunoaște toate incompatibilitățile, este necesar de a evita pe cât e posibil asocieri necunoscute.

3. Instabilitatea soluțiilor perfuzabile (soluțiile catecolaminelor ce se află un timp în contact cu aerul sau sunt supuse insolajiei), ceea ce necesită ca acestea să fie administrate după prepararea *ex tempore*.

4. Absorbția substanțelor pe suprafața sistemelor de perfuzie, mai ales în cazul dizolvării intense a preparatelor și administrării îndelungate a lor (de exemplu insulina, nitrații etc.), din care motiv unele preparate vor necesita sisteme speciale de perfuzie, pregătite de producător.

5. Asocierea la necesitate a altor preparate la sistemele de perfuzie. Acest procedeu, de regulă, trebuie efectuat nu prin acul sau dopul flaconului, ci printr-un difuzor special sau în locul bifurcației sistemului.

Cauza efectelor nedorite provocate de interacțiunea farmaceutică a medicamentelor poate fi, în primul rând, incompatibilitatea fizică, chimică și fizico-chimică.

Incompatibilitatea fizică e determinată de solubilitatea insuficientă, neamestecul reagenților, volatilitatea, absorbția sau coagularea principiilor active, modificarea componenței coloidale, umectarea sau topirea amestecului. În urma interacțiunii fizice a ingredientilor aleși se pierde valoarea farmacoterapeutică a întregii asocieri, se dereglează precizia dozării, administrarea medicamentului devine mai dificilă, se modifică proprietățile fizice și aspectul exterior al formei medicamentoase preparate (modificarea culorii, formarea precipitatului, umectarea amestecului).

Interacțiunea chimică apare în urma reacției chimice (oxidare, reducere, hidroliză etc.) reciproce a substanțelor. Rezultatul interacțiunii chimice este inactivarea preparatului. Prin urmare, se pierde valoarea terapeutică a compoziției medicamentoase sau se modifică efectul ei, sau compușii nou-formați devin toxici. Cel mai frecvent interacțiunile fizico-chimice apar la indicarea mixturilor neraționale, pulberilor compuse, perfuziilor intravenoase ale soluțiilor ce conțin câteva preparate medicamentoase. La baza așa-numitelor reacții fizico-chimice stă formarea legăturilor dintre moleculele de medicamente, adică sunt obligatorii interacțiunile de contact. În particular, e posibilă și reacția chimică directă. Anume acest tip de interacțiune are loc la administrarea diferitor antidoturi pentru tratamentul intoxicațiilor: neutralizarea efectului heparinei cu protamine; polibren; neutralizarea efectului fibrinolizinei cu inhibitorii fermenților proteolitici (aprotinina); legarea multor metale cu EDTA etc. Interacțiunea chimică a substanțelor medicamentoase uneori se manifestă deja la amestecarea lor în seringă înainte de administrare. Astfel, antibioticele aminoglicozide (streptomicina, gentamicina, canamicina și tobramicina) nu se recomandă a fi amestecate într-o seringă cu penicilinele. Meticilina se inactivează în soluție de canamicină, iar gentamicina – cu benzilpenicilină și ampicilină. Benzilpenicilina se inactivează în soluție cu tetraciclină și hidroclorid. În afară de aceasta, așa antibiotice ca eritromicina și cloramfenicolul se inactivează de vitaminele B și C, dacă acestea se adaugă în soluția pentru infuzie intravenoasă. Soluțiile slab acide de glucoză pot reduce activitatea canamicinei și benzilpenicilinei, iar tetraciclina și cloramfenicolul se inactivează în soluția ce conține lactați.

Toate tipurile și căile de interacțiuni indicate modifică esențial efectul așteptat al complexului de preparate administrate.

Interacțiunea farmacologică a medicamentelor administrate simultan poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice ori adverse.

După mecanismul de dezvoltare, interacțiunea farmacologică a medicamentelor se împarte în 2 grupe:

1. **Interacțiunea farmacocinetică**, în care unele medicamente influențează procesele farmacocineticii altor medicamente. Aceasta modifică fie procesul de absorbție a preparatelor din tractul gastrointestinal, fie legarea lor cu proteinele plasmatiche, bio-transformarea sau excreția medicamentelor. Ca rezultat are loc modificarea concentrației substanțelor medicamentoase în plasma sangvină și, prin urmare, în regiunea moleculelor-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice).

2. **Interacțiunea farmacodinamică** are loc atunci când un medicament influențează activitatea farmacologică a altui preparat administrat concomitent. Concentrația preparatelor în sânge poate să nu fie modificată.

În interacțiunea de tip farmacocinetic un preparat modifică activitatea și metabolismul altui preparat. În interacțiunea de tip farmacodinamic a două sau mai multe preparate administrate concomitent, acestea acționează direct asupra țesuturilor organului-țintă.

Complicațiile de tip farmacocinetic apar pe neașteptate și sunt mult mai greu de prevăzut. Totodată, complicațiile ce se dezvoltă din cauza acțiunii farmacodinamice directe a preparatului asupra receptorilor pot fi prevăzute și preîntâmpinate mult mai ușor.

**Modificările acțiunii farmacologice a remediilor medicamentoase** au loc la interacțiunea lor la diferite nivele de mișcare a preparatelor în organism. Astfel, interacțiunile fizico-chimice, în mod analogic celor ce decurg în afara organismului (în procesul de preparare a medicamentelor compuse pentru administrarea enterală sau a soluțiilor pentru administrarea parenterală), se pot manifesta de asemenea în TGI dintre medicamente, alimente și enzimele digestive, în plasma sangvină și lichidul interstițial cu proteinele, lipoproteinele, glucidele, biometalele și alte substanțe. Cu alte cuvinte, preparatele medicamentoase pot interacționa la orice etapă de trecere a lor prin mediile biologice ale organismului.

**Interacțiunea farmacocinetică** este o acțiune reciprocă a medicamentelor între ele la nivelul proceselor de absorbție, transportare, distribuire, biotransformare și eliminare. Rezultatul interacțiunilor farmacocinetice este modificarea concentrației preparatului, necesară pentru acțiunea specifică asupra receptorilor din organele și țesuturile recepti-ve (sensibile).

În cazul interacțiunii farmacocinetice, un preparat modifică viteza și plenitudinea de absorbție, volumul fixării cu proteinele plasmatiche, caracterul distribuției în țesuturi și biomediiile organismului, viteza de biotransformare și eliminare, adică „soarta” sau circulația altui preparat în organism și, ca rezultat, influențează intensitatea și caracterul efectelor lui. Posibilitatea implicării preparatelor în interacțiunea farmacocinetică nu întotdeauna poate fi prevăzută și ea nu este caracteristică pentru toate preparatele aceleiași grupe, dar se manifestă numai la cele ce posedă parametri farmacocinetici asemănători.

**Interacțiunile medicamentelor la nivelul procesului de absorbție.** Există medicamente ce inhibă sau sporesc absorbția altor preparate administrate concomitent. Importanță clinică a interacțiunii medicamentoase la acest nivel are modificarea atât a vitezei, cât și a plenitudinii de absorbție a medicamentelor.

Modificarea vitezei de absorbție are consecințe importante în stări acute pentru atingerea valorilor concentrațiilor maxime și timpul de realizare a acesteia. Acestea din urmă vor determina modificarea timpului de instalare și intensitatea efectului, care poate avea semnificație clinică în cazul unor doze unice pentru obținerea cât mai rapidă a unei acțiuni dorite, de obicei, în situațiile urgente sau grave (analgezicele, hipnoticele, antiastmaticele). În tratamentul afecțiunilor cronice viteza de absorbție nu joacă un rol important.

Încetinirea vitezei absorbției are importanță clinică numai dacă este necesară crearea unor concentrații plasmatiche sporite ale preparatelor (de ex., la administrarea antibioticelor). Plenitudinea de absorbție a medicamentului totdeauna are importanță semnifi-

cativă, deoarece ea influențează raportul dintre doza administrată a preparatului și concentrația lui din sânge. Modificarea biodisponibilității substanței medicamentoase echivalează cu majorarea sau micșorarea dozei date pacientului. Creșterea fracției absorbite are drept consecință mărirea efectului, precum și a riscului de reacții toxice. Aceasta poate avea consecințe clinice pentru medicamentele cu indice terapeutic mic (digoxină, anticoagulantele orale, aminofilină etc.). Situația respectivă este semnificativă mai ales la administrarea repetată la anumite intervale de timp cu modificarea concentrației în platou sau a concentrației constante. Micșorarea cantității totale a preparatelor absorbite poate micșora eficacitatea terapeutică.

Absorbția medicamentului în TGI se modifică sub influența altor preparate, dacă acestea:

- interacționează cu el chimic cu inactivarea sau complexarea lui;
- modifică aciditatea conținutului gastric sau intestinal;
- influențează timpul de traversare a conținutului prin TGI;
- influențează microflora TGI;
- afectează mucoasa gastrointestinală;
- influențează glicoproteina P.

În mod mai pronunțat este dereglată absorbția medicamentelor în cazurile când preparatul este fixat (legat) de alte preparate sau devine insolubil sub influența acestora. Complexarea în tubul digestiv (formarea complexelor sau compușilor chelați) – poate avea consecințe pozitive sau negative cu creșterea sau diminuarea absorbției. Astfel, cărbunele medicinal și antiacidele semnificativ inhibă absorbția practic a tuturor medicamentelor. Administrarea concomitentă a fluorochinolonelor (ciprofloxacina, levofloxacina etc.), tetraciclinelor cu antiacide sau sucralfat reduce eficacitatea tratamentului antibacterian. Acest fenomen se explică prin interacțiunea acestor preparate cu ionii bi- și trivalenți de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ai antiacidelor sau cu sucralfatul formând complexe practic insolubile, și el poate fi manifestat clinic dacă intervalul dintre administrările acestora este mai mic de 2-3 ore.

Tetraciclinele formează în TGI compuși chelați cu ionii de Al, Ca, Zn, Mg, Bi și Fe, din care motiv absorbția lor se reduce la asocierea cu antiacidele, preparatele bismutului, precum și cu produsele alimentare ce conțin Ca (de ex., lactatele), iar la administrarea concomitentă cu preparatele Fe diminuează atât eficacitatea tratamentului antibacterian, cât și al anemiei fierodeficitare.

Absorbția metaciclonei și doxaciclinei aproape complet este inhibată de sulfatul de fier și alte preparate ale fierului. Mulți pacienți administrează preparate antiacide ce conțin ioni bivalenți concomitent cu antibiotice. În aceste situații absorbția ultimelor se reduce brusc. Antiacidele micșorează plenitudinea absorbției blocantelor  $\text{H}_2$ -receptorilor histaminici și reduc  $C_{\text{max}}$  și AUC. Din aceste considerente, utilizarea  $\text{H}_2$ -histaminoblocantelor necesită a fi efectuată cu 2 ore mai târziu după administrarea antiacidelor. Colestiramina, utilizată în hiperlipemie, micșorează absorbția trimetoprimului, clindamicinei, cefalexinei, tetraciclinei, tiroxinei, digoxinei, anticoagulantelor orale, diureticelor tiazidice, hormonilor tiroidieni, vitaminelor liposolubile. Astfel de interacțiuni ale medicamentelor pot fi evitate, dacă administrările acestor preparate se vor efectua cu intervale de cel puțin 3-4 ore.

Majorarea sau micșorarea acidității conținutului gastric și intestinal poate contribui la ionizarea moleculelor substanțelor medicamentoase și solubilității lor în lipide și, prin urmare, la modificarea absorbției acestor medicamente.

Este bine cunoscut, din punct de vedere teoretic, că pH-ul acid favorizează ionizarea medicamentelor slab bazice, iar cel alcalin, a celor slab acide, micșorând astfel absorbția.

În peretele intestinal sunt prezente membrane lipidice, care sunt ușor penetrate de substanțele neionizate, bine solubile în lipide. Substanțele antiacide, blocantele  $H_2$ -histaminoreceptorilor, inhibitorii pompei protonice mărind pH-ul conținutului gastric și prin aceasta și ionizarea substanțelor medicamentoase acide, micșorează solubilitatea lor în lipide, ceea ce reduce absorbția. Antiacidele inhibă absorbția anticoagulantelor indirecte, digoxinei, unor sulfamide, nitrofurantoinii, salicilaților, fenilbutazonei, chetoconazolului. Acest efect al antiacidelor este pe deplin suficient, pentru a bloca complet acțiunea hipnotică a barbituricelor la utilizarea lor concomitentă. Totodată, majorarea pH-ului conținutului gastric în urma administrării antiacidelor sporește absorbția medicamentelor alcaline, de exemplu a buforminei, aproximativ cu 25%, ceea ce mărește posibilitatea apariției hipoglicemiei. Bicarbonatul de sodiu, modificând pH-ul sucului gastric, inhibă absorbția tetraciclinoi. La același rezultat contribuie și inhibarea secreției sucului gastric sub acțiunea cimetidinei. Conform anumitor surse, cimetidina reduce absorbția ampicilinoi, trimetoprimii, sulfametoxazolului etc.

Astfel de interacțiuni la nivelul absorbției pot fi evitate, dacă medicamentele vor fi administrate cu intervale nu mai mici de 2 ore.

O anumită influență asupra absorbției medicamentelor pot exercita preparatele cu acțiune asupra motilității TGI. În primul rând, aceasta se referă la medicamentele ce se absorb lent sau incomplet (digoxina, tetraciclina) la administrarea lor concomitentă cu colinoblocantele, anticolinesterazicele și laxativele.

Modificarea motilității tractului gastrointestinal poate contribui fie la sporirea, fie la diminuarea absorbției medicamentelor.

În unele cazuri acțiunea medicamentului este influențată de modificările florei intestinale, provocate de alte substanțe medicamentoase. Așa, remediile antimicrobiene pot semnificativ reduce sinteza vitaminei K de către microorganismele intestinale și ca rezultat potențază acțiunea anticoagulantelor orale. Substanțele antimicrobiene, în special cele cu spectru larg de acțiune, influențând microflora normală, pot modifica absorbția altor preparate administrate concomitent. De exemplu, 10% din digoxina administrată intern este metabolizată până la metaboliți inactivi de microflora intestinală normală (*Eubacterium lentum*). Administrarea asociată a digoxinei și eritromicinei contribuie la creșterea concentrației de digoxină în sânge, însoțită de efecte adverse nedorite, inclusiv intoxicarea glicozidică. Salazopirina își manifestă acțiunea numai după scindarea moleculei ei de către microflora intestinală normală cu formarea metaboliților săi activi. Administrarea asociată cu tetraciclinoi sau alte antibacteriene cu spectru larg de acțiune, care inhibă microflora, diminuează semnificativ acțiunea salazopiridinoi.

## Modificarea motilității gastrointestinale manifestată prin:

**a) Întârzierea golirii  
stomacului**

parasimpatoliticele,  
analgizicele opioide,  
antidepresivele  
triciclice

*micșorează  
absorbția*

paracetamolului,  
fenilbutazonei,  
izoniazidei,  
levodopei,  
fenobarbitalului,  
dar crește eficacitatea  
antiacidelor

**b) accelerarea  
golirii stomacului**

metoclopramida

*crește absorbția*

etanolului,  
paracetamolului,  
acidului  
acetilsalicilic,  
ciclosporinei,  
diazepamului,  
propranololului,  
tetracinelor,  
sărurilor litiului,  
pivampicilinei,  
deoarece  
substanțele  
medicamentoase  
mai repede ating  
suprafața mare  
de absorbție a  
intestinului subțire.  
Aceasta accelerează  
aparitia atât a  
efectului terapeutic,  
cât și a reacțiilor  
adverse nedorite.

**c) micșorarea  
motilității intestinale  
și creșterea timpului  
de tranzitare a  
medicamentului prin  
TGI**

M-colinoblocantele,  
neurolepticele fenotia-  
zinice, H<sub>1</sub>-antihistami-  
nicele, antidepresivele  
triciclice, analgezicele  
opioide

*crește absorbția și  
biodisponibilitatea*

anticoagulantelor orale,  
digoxinei, prin urmare  
crește și riscul efectelor  
adverse.  
Astfel, ca urmare a  
reducerii motilității  
TGI, crește timpul de  
contact al substanțelor  
cu acțiunea iritantă topic  
(acidul acetilsalicilic)  
cu mucoasa gastro-  
intestinală și  
manifestarea acțiunii  
ulcerogene a lor.

**d) creșterea  
motilității  
intestinale**

laxativele,  
metoclopramida,  
domperidonul,  
cizapridul,  
eritromicina,  
substanțele  
iritante ale  
mucoasei  
intestinale

*reduc absorbția  
medicamentelor  
lent absorbabile:*

cimetidinei,  
digoxinei cu  
20% din motivul  
tranzitului sporit  
prin TGI  
și reducerii  
timpului  
(de absorbție)  
de contact  
cu mucoasa  
intestinală

Administrarea de lungă durată a unor substanțe medicamentoase citostatice (ciclofosfamidă, vincristină, procarbazină) în chimioterapia tumorilor maligne, a neomicinei, acidului aminosalicilic, colchicinei, polimixinelor etc. afectează toxic mucoasa intestinală și inhibă absorbția digoxinei, contribuie la apariția sindromului de malabsorbție cu carențele respective ale preparatelor Fe, cianocobalaminei, acidului folic.

*Influența medicamentelor asupra glicoproteinei P.* Glicoproteina P este o proteină transportor ATP-dependentă, localizată pe membrana celulară a mucoasei intestinale (enterocite), ce exercită funcția de eliminare a unor substanțe medicamentoase din celulă în lumenul intestinal. Unele medicamente (verapamil, chinidină, ciclosporină, midazolam, tamoxifen, chetoconazol etc.) inhibă activitatea glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P cu medicamentele – substrat pentru glicoproteina P, cum sunt vinblastina, vincristina, hidrocortizonul, dexametazona, digoxina, domperidonul, colchicina, lovastatina, loperamidul, ondansetronul, rifampicina, chinidina, eritromicina, etopozidul etc., poate provoca creșterea concentrației în ser a acestora și, în consecință, crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

Uneori absorbția medicamentelor se modifică și la administrarea concomitentă parenterală a lor. În practica anesteziologică și chirurgicală este pe larg folosită asocierea anestezicelor locale cu substanțele vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină). Ultimele, încetinind absorbția anestezicelor locale, măresc durata anesteziei. Substanțele analgezice folosite în infarctul miocardic reduc plenitudinea și viteza de absorbție a digi-toxinei și dizopiramidei. Vom menționa că nu întotdeauna poate fi explicat mecanismul dereglării absorbției la administrarea concomitentă a unor medicamente, de exemplu: reducerea absorbției grizeofulvinei sub influența fenobarbitalului; dereglarea absorbției indometacinei și diclofenacului la utilizarea acidului acetilsalicilic; inhibarea absorbției rifampicinei sub influența PAS-ului și izoniazidei.

**Interacțiuni la nivelul distribuției medicamentelor.** Interacțiunile la acest nivel pot fi determinate de:

- a) deplasarea de pe proteinele sangvine și tisulare.
- b) modificarea fluxului regional sangvin.
- c) masa și afinitatea țesutului pentru medicament.

Medicamentele, administrate parenteral sau enteral, pătrund în sânge și sunt distribuite prin tot organismul. Viteza și nivelul de distribuire în organism a medicamentelor semnificativ pot fi influențate de volumul circulației sangvine, care depinde de debitul cardiac și tonusul vaselor sangvine. Astfel, preparatele cu acțiune asupra sistemului cardiovascular (glicozide tonicardice, hipotensive, hipertensive, antiaritmice, diuretice) pot influența repartizarea (distribuția) altor medicamente și, prin urmare, intensitatea și durata acțiunii lor.

**Modificarea fluxului sangvin regional.** Remediile cardiotonice și vasodilatatoare vor crește efectul diureticelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă, datorită ameliorării fluxului sangvin renal.

Preparatele ce ameliorează microcirculația (substituenții plasmatici, pentoxifilina, xantinolul nicotinat etc.) vor crește distribuția substanțelor medicamentoase în sectoarele afectate de dereglările microcirculației.

$\beta$ -adrenomimeticele vor crește eficacitatea prin distribuirea mai profundă a cromoglicatului disodic, glucocorticoizilor.



Modificarea fluxului sangvin hepatic poate avea consecințe hotărâtoare în evaluarea efectelor terapeutice a unor substanțe medicamentoase, ce se supun așa-numitului „prim pasaj hepatic”.

– alprenolol	– morfină	– nitrați
– labetalol	– fenacetină	– izoprenalina
– metoprolol	– acid acetilsalicilic	– metoclopramidă
– oxprenolol	– pentazocină	– rezerpină
– propranolol	– clorpromazină	– hidralazină
– etmozină	– imipramină	– metiltestosteron
– verapamil	– nortriptilină	– aldosteron
– lidocaină	– salicilamidă	– cortizon

Preparatele medicamentoase cu efect de micșorare a fluxului hepatic: norepinefrina, epinefrina, dopamina în doze mari, indometacina, cimetidina, ranitidina, labetalolul, propranololul, vor reduce și metabolismul substanțelor ce sunt supuse „primului pasaj hepatic”.

În același timp, remediile ce măresc fluxul hepatic: izoprenalina, salbutamolul, dopamina în doze mici, fenobarbitalul, clonidina, fentolamina etc., micșorează concentrația plasmatică a aceluiași preparate.

**Modificările proceselor de legare cu proteinele.** Majoritatea preparatelor, într-o măsură sau alta, sunt capabile să se lege reversibil cu proteinele plasmei sangvine și țesuturilor. În starea fixată cu proteinele medicamentele sunt inactice și nu exercită acțiune farmacologică. Mai multe substanțe medicamentoase, cum sunt: fenilbutazona, indometacina, warfarina, sulfadimetoxina etc., se leagă cu proteinele plasmatică la 90-98%.

Există medicamente care măresc sau reduc interacțiunea cu proteinele altor preparate. Dacă pacientul utilizează concomitent mai multe preparate, unul dintre acestea, posedând o afinitate mai mare față de aceleași proteine, poate influența cuplarea altui preparat cu proteinele și corespunzător mărește cantitatea preparatului (fracțiunea liberă), forma farmacologică activă, ce pătrunde din sânge la ținta lui de acțiune. Ca rezultat, poate spori nu numai eficacitatea terapeutică a lui, dar și toxicitatea. Reducerea fixării preparatului cu proteinele duce la creșterea concentrației sangvine a formei libere a lui. Capacitatea substanței medicamentoase de a deplasa alte preparate din complexul cu proteinele sporește pe măsura creșterii concentrației lui și afinității către albumine. Astfel de acțiuni manifestă: clofibratul, salicilații, fenilbutazona, oxifenilbutazona, indometacina și altele, care deplasează de pe proteine fenitoina, anticoagulatele indirecte, warfarina, sincumar, fenilina, fiind foarte des motivul hemoragiilor interne. Sulfamidele, dicumarolul și salicilații potențează acțiunea tolbutamidei și metotrexatului. Creșterea vădită a efectului se observă numai în cazul când preparatul în mod normal se leagă cu proteinele mai puțin de 90% (de ex., fenilbutazona, sulfamidele, tolbutamida – 96%), fenitoina – 90%, warfarina – 96% etc.

Medicamentul care deplasează trebuie să ocupe 50% sau mai mult din locul de legare a altui preparat. Sulfamidele antibacteriene și acidul acetilsalicilic pot deplasa alte medicamente (anticoagulate orale, sulfamide antidiabetice etc.) de pe proteine, crescându-le efectul. Riscul reacțiilor adverse crește considerabil când indicele terapeutic al substanței deplasate este mic (anticoagulate orale, sulfamide antidiabetice).

Dar și în acest caz, dereglarea legării cu proteinele duce numai la potențarea tranzi-

torie, deoarece preparatul care nu e legat cu proteinele se elimină rapid. E de menționat că capacitatea de a deplasa de pe proteine alte medicamente o posedă nu numai substanțele medicamentoase, dar și metaboliții lor. Un exemplu de astfel de metabolit este acidul triclic racetic – produs metabolic al clorhidratului.

**Deplasarea de la locurile de legare la nivelul țesuturilor** poate interveni în cazul unor interacțiuni medicamentoase. Astfel, chinidina, verapamilul, nifedipina și amiodarona pot deplasa digoxina mărindu-i concentrația plasmatică. În cazul interacțiunii chinidină – digitoxină riscul este mare, cu atât mai mult, cu cât are loc diminuarea procesului de epurare a glicozidului cardiac. De aceea, administrarea chinidinei în timpul tratamentului tonicardiac impune supravegherea bolnavului și eventual scăderea dozei de digitoxină.

Deplasarea de pe proteine este importantă în cazul administrării substanțelor, când creșterea neînsemnată a deplasării de pe proteine poate duce la creșterea considerabilă a fracției libere și a riscului de reacții adverse. Deplasarea digitoxinei din locurile de legare cu proteinele de la 98% la 96% de către clofibrat provoacă dublarea fracției libere a digitoxinei. În același timp pentru digoxină aceasta nu va avea importanță clinică.

Interacțiunile cauzate de deplasarea de pe proteine pot fi și indirecte. Astfel, heparina activează lipaza lipoproteinelor, care duce la formarea acizilor grași nesaturați din trigliceride. Aceștia, la rândul lor, vor contribui la deplasarea lidocainei, propranololului, chinidinei, fenitoinii, verapamilului, digitoxinei de pe proteine.

**Influența asupra metabolismului.** Majoritatea preparatelor medicamentoase se metabolizează în ficat. Biotransformarea medicamentelor se realizează sub influența enzimelor microzomiale hepatice, activitatea cărora poate să se modifice. De obicei biotransformarea substanțelor medicamentoase decurge în 2 etape. În prima – se formează metaboliții, care pot poseda activitate farmacologică mai pronunțată, identică sau mai redusă comparativ cu cea a compusului inițial. În etapa a doua aceștia se transformă în conjugați hidrosolubili, care ușor se elimină din organism. Actualmente sunt cunoscute mai mult de 300 medicamente ce influențează metabolismul altor substanțe medicamentoase.

**Interacțiunea prin inducție enzimatică.** Multe preparate posedă capacitatea de a spori sinteza și majora activitatea enzimelor ce catalizează transformarea altor substanțe medicamentoase, administrate concomitent. Fenomenul se numește inducție enzimatică. Inducției pot fi supuse atât enzimele fazei I a metabolismului (izoenzimele citocromului P-450), cât și enzimele fazei II – glucuroniltransferaza etc.

Substanțele medicamentoase, inductoare ale enzimelor, nu posedă vreo analogie structurală, doar unele caracteristici generale: capacitatea de a se dizolva în lipide (lipofile); deseori servesc ca substrat pentru enzimele pe care le induc; de regulă, sunt cu perioada mare de semiexistență. Diverse preparate sunt capabile de a induce izoenzimele citocrom P-450 cu diversă masă moleculară, capacități de substrat, caracteristici imunochimice și spectrale (tab. 1.6.1). Există și divergențe individuale semnificative în intensitatea de inducție a enzimelor metabolismului. Unul și același inductor poate majora activitatea enzimii la diferiți subiecți de 15-100 ori.

#### **Inductorii și inhibitorii izoenzimelor citocrom P-450.**

Izoenzima	Inductorii	Inhibitorii (supresorii)
CYP1A <sub>2</sub>	Insulina Nicotina	Diltiazem

Cel mai frecvent sunt implicate enzimele microzomiale, îndeosebi, oxidazele hepatice. Însă pot fi influențate și altele, precum: glucuroniltransferaza, ALA – sintetaza, aldehiddehidrogenaza. Mecanismul acțiunii se datorează capacității de legare a lor cu enzimele corespunzătoare (de exemplu, cu citocrom P-450), adică interacțiunea moleculei inductorului cu receptorii specifici referitor la tipul proteine-reglatoare a transcripției (inducția izoenzimelor citocrom P-450, 1A1, 3A4, 2B6). Este posibilă și influența directă a inductorului asupra funcțiilor reglatoare ale genei responsabile de sinteza enzimei. Acest mecanism este mai caracteristic pentru autoinducție, adică sporirea activității enzimei ce metabolizează xenobioticul, sub influența aceluiași xenobiotic (exemplu de autoinductori tipici sunt barbituricele).

#### **Consecințele inducției enzimatică sunt:**

- a) creșterea metabolismului, respectiv clearance-ului și micșorarea concentrației plasmatice cu diminuarea sau lipsa activității farmacologice și efectelor terapeutice;
- b) accelerarea metabolizării unor substrat endogene (colesterol, steroizi, bilirubină etc.);
- c) creșterea metabolismului promedicamentelor cu formarea de metaboliți activi din substanța inițială neactivă cu beneficiul terapeutic sau cu risc de efecte toxice, precum și de metaboliți cu efecte diferite de preparatul inițial.
- d) autoinducția substanței medicamentoase însăși.

În urma **inducției enzimelor** se reduce perioada de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) a preparatului. Stimularea metabolizării este reversibilă. După suspendarea inductorului  $T_{1/2}$  al preparatului crește și nivelul medicamentului din sânge revine la inițial sau chiar îl depășește. Inducția activității sistemelor enzimatică microzomiale hepatice de către un preparat poate treptat mări viteza metabolizării altuia, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice și micșorarea efectului lui (de ex: contraceptivele perorale, anticoagulantele indirecte). La sistarea inductorului, în plasmă se măresc concentrațiile preparatelor și apare riscul acțiunii toxice. Actualmente s-a stabilit că barbituricele, grizeofulvina, majoritatea antiepilepticelor (fenitoina), rifampicina, glutetimidul, cloralfenazona, clofibratul sunt cei mai importanți inductori ai enzimelor hepatice. Astfel, fenobarbitalul micșorează acțiunea anticoagulantă a warfarinei, ceea ce impune de a majora doza ultimei. La suspendarea fenobarbitalului metabolismul warfarinei revine la nivelul inițial și, dacă pacientul continuă să folosească acest preparat în doza majorată, pot apărea hemoragii. E de menționat că inducția enzimelor sub influența altor medicamente este cauza hemoragiilor în administrarea anticoagulantelor în 14% cazuri.

Inductorii enzimelor oxidării microzomiale pot spori metabolismul substanțelor endogene. Așa, fenobarbitalul mărește biotransformarea bilirubinei, vitaminei K și D. Micșorarea nivelului vitaminei D și a metaboliților activi ai ei poate provoca dereglarea metabolismului Ca și fracturi spontane ale oaselor la persoanele de vârstă înaintată și senili, care mai mult timp au folosit hipnotice, inclusiv noxiron. Fenitoina intensifică metabolismul glucocorticoizilor, testosteronului și tiroxinei. Din aceste considerente au fost făcute încercări de a folosi preparatele inductoare, în special zixorina, în afecțiunile ficatului, icterul nou-născuților. Printre inductorii mai des folosiți în practica medicală se numără rifampicina (inductor al izoenzimelor citocrom P-450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4,

3A5-7) și barbituricele (inductori ai izoenzimelor P-450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). Spre deosebire de barbiturice, la care pentru obținerea efectului de inducție sunt necesare câteva săptămâni, rifampicina ca inductor acționează rapid, acțiunea ei putând fi depistată deja peste 2-4 zile. Inducția enzimelor provocată de rifampicină și barbiturice poate determina micșorarea eficacității farmacologice a anticoagulanțelor indirecte (warfarină, acenocumarol, fenilină), ciclosporinei, glucocorticosteroidelor, ketokonazolului, teofilinei, chinidinei, digitoxinei și verapamilului, ceea ce necesită corecția regimului de dozare a acestor preparate (vezi tab. 1.6.4).

Vom menționa în mod special că la suspendarea inductorului enzimatic al metabolismului substanțelor medicamentoase doza medicamentului administrat concomitent (asociat) trebuie micșorată, deoarece are loc creșterea concentrației lui în sânge.

**Interacțiunea prin inhibiție enzimatică.** Unele substanțe medicamentoase sunt în stare de a inhiba sinteza și activitatea enzimelor participante la metabolismul altor preparate. Fenomenul se numește *supresia* sau *inhibiția* enzimatică. La dereglarea metabolismului unui preparat de către altul, în organism se mărește concentrația plasmatică a ultimului, fapt ce duce rapid la intensificarea efectului cu riscul dezvoltării acțiunii toxice (de ex: anticoagulanțele indirecte, fenitoina).

Acest proces interesează, de regulă, enzimele microzomiale, mai ales cele oxidative (P-450). De obicei, aceasta se datorește competiției pentru locurile de legare ale substratului pe enzimă. Citocromul P-450 este cel mai susceptibil, deoarece poate fixa mai multe substanțe și are locuri de legare aproape saturate la dozele terapeutice. Sunt posibile și fenomene ca legarea substanțelor medicamentoase cu gena ce reglează sinteza anumitor izoenzime citocrom P-450 (cimitidină, fluoxetină, omeprazol), precum și inactivarea directă a izoenzimelor citocrom P-450 și inhibiția interacțiunii citocromului P-450 cu NADF-N-citocrom P-450-reductaza (flavonoizii).

**Tabelul 1.6.1**

**Inductorii enzimatici și medicamentele cu eficacitate terapeutică redusă**

Inductorul enzimatic	Medicamentele la care este crescută metabolizarea
Barbituricele, îndeosebi fenobarbitalul (izoenzimelor citocromului P-450 – 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7)	anticoagulanțele orale, antidepressivele triciclice, β-adrenoblocanțele, blocanțele canalelor calciului, chinidina, ciclosporina, doxiciclina, estrogenii, fenotiazinele, glucocorticoizii, grizeofulvina, metotrexatul
Rifampicina (izoenzimelor citocromului P-450 – 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7)	anticoagulanțele orale, β-adrenoblocanțele, chinidina, ciclosporina, digitoxina, (posibil, digoxină), fenitoina, ketokonazolul, metadona, mexiletina, sulfamidele antidiabetice, teofilina, verapamilul
Carbamazepina	anticoagulanțele orale, antidepressivele triciclice, doxiciclina, estrogeni, glucocorticoizi, haloperidol
Fenitoina	β-adrenoblocanțele, chinidina, ciclosporina, doxiciclina, estrogenii, glucocorticoizii, metadona, teofilina, verapamilul

Efectul inhibitor se dezvoltă mai repede decât inducția (deja după 24 ore), depinde de doza inhibitorului (cu cât este mai mare, cu atât mai rapid și puternic acționează), de calea administrării (la i/v se dezvoltă mai rapid) și este mai mare când funcția hepatică este afectată.

#### **Consecințele inhibiției enzimatic:**

- a) micșorarea clearance-ului și creșterea concentrației plasmatice a medicamentului cu majorarea efectului terapeutic, dar și cu apariția mai frecventă a reacțiilor adverse.
- b) blocarea metabolizării unor metaboliți cu efecte benefice sau nefaste pentru pacient.

#### **Cele mai tipice inhibitoare enzimaticice dintre medicamente sunt:**

- |                                |                 |
|--------------------------------|-----------------|
| - cimetidina-                  | - sulfpirazona  |
| - cloramfenicolul              | - eritromicina  |
| - fenilbutazona                | - izoniazida    |
| - alcoolul (intoxicație acută) | - ketokonazolul |

#### **Acestea inhibă metabolismul:**

- |                                   |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|
| - anticoagulantelor orale         | - benzodiazepinelor          |
| - antidepressivelor triciclice    | - $\beta$ -adrenoblocantelor |
| - blocantelor canalelor calciului | - teofilinei                 |
| - fenitoinei                      |                              |

Astfel, anticoagulantele indirecte, izoniazida, fenilbutazona, metilfenidatul, disulfiramul, sulfafenazolul inhibă biotransformarea remediului anticonvulsivant fenitoina și deseori provoacă manifestarea acțiunii ei toxice. La administrarea concomitentă a tolbutamidei cu fenilbutazona sau cu anticoagulantele indirecte sau cloramfenicolul, antidiabeticul provoacă hipoglicemia chiar în dozele terapeutice obișnuite. Sunt cunoscute cazuri letale la administrarea concomitentă a azatioprinei sau 6-mercaptopurinei, metabolizate de xantinoxidază cu alopurinolul, inhibitorul acestei enzime. Cimetidina inhibă metabolismul varfarinei și antipirinei. Inhibitori ai enzimelor metabolizante pot fi nu numai substanțele medicamentoase, dar și unii compuși chimici conținuți în produsele alimentare. Astfel, flavanoidii sucului de grapefruit sunt inhibitori ai izoenzimelor citocrom P-450 3A4. Un pahar de suc de grapefruit reduce de 2 ori clearance-ul nifedipinei (substrat al izoenzimei citocrom P-450 3A4), administrate intern. În acest caz apare o hipotensiune arterială pronunțată și tahicardie.

În afară de enzimele microzomiale oxidative, în procesele metabolice pot fi implicate și alte enzime:

- anticolinesterazicele, procaina, propanididul – blochează butircolinesteraza cu creșterea efectului suxamoniului (ditilinci);
- alopurinolul inhibă xantinoxidaza cu amplificarea efectului 6-mercaptopurinei, azatioprinei;
- IMAO – crește efectul tiraminei;
- disulfiramul, metronidazolul etc. – blochează aldehiddehidrogenaza și măresc efectul toxic al alcoolului.

Capacitatea unor medicamente de a deregla metabolismul altor preparate uneori este folosită în practica medicală. De exemplu: utilizarea disulfiramului în tratamentul

alcoolismului. Acest preparat inhibă descompunerea acetaldehidei, a cărei acumulare în sânge provoacă o senzație neplăcută la om. În mod analogic acționează și metronidazolul și derivații sulfonilureei.

**Influența asupra excreției renale.** Substanțele medicamentoase pot interacționa și la etapa eliminării lor din organism. O importanță mai mare au două căi de eliminare a medicamentelor – prin rinichi și cu bila. Preparatele medicamentoase se elimină prin rinichi atât în urma filtrării glomerulare, cât și a secreției active în tubii renali. Interacțiunea medicamentelor la eliminarea lor din organism poate include modificări ale filtrației glomerulare, secreției tubulare sau reabsorbției tubulare.

Filtrația glomerulară și volumul urinei – procesul de intensificare a acestora (diureza forțată), sunt folosite în tratamentul intoxicațiilor cu toxice dializabile. Unele medicamente, ca antiinflamatoarele nesteroidiene, micșorează filtrația glomerulară prin inhibiție a sintezei prostaglandinelor și astfel pot diminua eliminarea substanțelor dializabile. Medicamentele ce reduc viteza filtrației glomerulare, de obicei micșorează presiunea de filtrare prin reducerea volumului sângelui circulant sau prin micșorarea presiunii arteriale sau tonusului arterelor renale. Administrarea asociată a medicamentelor ce micșorează viteza filtrației glomerulare cu preparate care se elimină preponderent prin filtrarea pasivă contribuie la creșterea concentrației ultimelor în sânge și la dezvoltarea efectelor adverse. De exemplu, reducerea vitezei filtrării glomerulare de către furosemid duce la inhibiția filtrării antibioticelor aminoglicozidice și cloramfenocolului cu creșterea concentrației lor în sânge (micșorarea clearance-ului renal) și majorarea riscului nefrotoxicității. Nefrotoxicitatea medicamentelor, așa ca aminoglicozidele, poate provoca reducerea numărului nefronilor funcționali și scăderea vitezei filtrării glomerulare cu cumulara în organism a unor substanțe medicamentoase, de exemplu a digoxinei.

Mai multe medicamente, îndeosebi acizii organici, penetrează din sânge în urină prin epiteliul tubular, datorită transportului activ, și pot concura pentru această cale (secreția tubulară). Inhibiția acestui proces de asemenea poate contribui la creșterea concentrației în sânge a substanțelor medicamentoase, preponderent eliminate din organism pe această cale (vezi tab. 1.6.2).

**Tabelul 1.6.2**

**Interacțiunea substanțelor medicamentoase la nivelul secreției tubulare**

<i>Inhibitorii secreției tubulare</i>	<i>Substanțele medicamentoase secreția tubulară a cărora se inhibă</i>
Fenilbutazonă Sulfamide Acid acetilsalicilic Diuretice tiazidice Indometacină	Peniciline Zidovudină Indometacină
Verapamil Amiodaron Chinidină	Digoxină
Diuretice	Sărurile litiului
Acid acetilsalicilic Antiinflamatoare nesteroidiene	Metotrexat

Concurența apare între preparatele ce utilizează mecanisme unice ale transportului activ în tubii contorți proximali ai nefronului (de ex: probenicidul încetinește excreția multor preparate, inclusiv penicilinele, unor cefalosporine, indometacinei, dopsonei, acidului acetilsalicilic, poate intensifica toxicitatea metotrexatului). Diureticele, în special furosemidul, de asemenea inhibă secreția tubulară a penicilinelor și cefaloridinei, prelungesc  $T_{1/2}$  și măresc concentrația lor în sânge. Chinidina, inhibând secreția tubulară a digoxinei, mărește aproximativ de 2 ori concentrația ei în sânge, ciclosporina mărește concentrația citostaticului etopozid, ceea ce contribuie la majorarea riscului de apariție a efectelor toxice ale etopozidului (hemato- și nefrotoxicitatea).

Reabsorbția substanțelor medicamentoase filtrate și secretate are loc în partea distală a tubului contort distal și tubii colectori.

Reabsorbției sunt supuse numai moleculele neionizate ale substanțelor medicamentoase.

În majoritatea cazurilor substanțele medicamentoase prezintă electroliți slabi, iar solubilitatea lor depinde de gradul de ionizare. Se știe că o influență mare asupra gradului de ionizare al substanțelor exercită aciditatea soluției. Modificările pH-ului provocate de alte preparate pot semnificativ schimba eliminarea medicamentelor cu urina. pH-ul urinei crește la utilizarea bicarbonatului de sodiu și se micșorează în tratamentul cu acid ascorbic.

La un pH alcalin se intensifică eliminarea acizilor slabi (barbiturice, salicilați, sulfamide, acid paraaminobenzoic etc.) și, dimpotrivă, la un pH acid crește eliminarea bazelor slabe (chinidină, trimetoprim, amfetamină).

Prin administrarea substanțelor medicamentoase ce provoacă alcalinizarea urinei (bicarbonat de sodiu) se poate intensifica eliminarea barbituricelor și salicilaților. Acest efect este aplicat în practica medicală la tratarea intoxicațiilor cu aceste preparate. În tratamentul cu sulfamide (acizi slabi) pentru a preveni efectele adverse nedorite (cristaluria) se folosesc băuturi alcaline (ape minerale alcaline). La micșorarea pH-ului urinei se inhibă reabsorbția tubulară a amfetaminei, imipraminei, codeinei, morfinei, procainei, chininei, clorochinei, iar la majorarea pH-ului – aminoacizilor, barbituricelor, acidului nalidixic, nitrofurantoini, salicilaților, sulfamidelor, fenilbutazonei.

Interacțiunea substanțelor medicamentoase la nivelul de eliminare din organism poate contribui la apariția efectelor adverse sistemice și renale. Astfel, fenobarbitalul, inhibând eliminarea oxiacetohexamidinei, provoacă dezvoltarea hipoglicemiei. Clorura de amoniu, micșorând pH-ul urinei pacienților, ce utilizează sulfadimezină, contribuie la formarea acetilsulfadimezinei, care în mediul acid se depune și provoacă lezarea rinichilor.

Preparatele eliminate cu bila nimeresc în intestin, unde ele se reabsorb sau se elimină cu fecalele în stare neschimbată sau sub formă de metaboliți ce se formează sub influența enzimelor intestinale, bacteriilor etc. Cu bila parțial se elimină penicilinele și cefalosporinele, fapt ce trebuie luat în considerare în farmacoterapia afecțiunilor ficatului și căilor biliare. Este rațional ca aceste preparate să fie utilizate în tratamentul colecistitei și colangitei.

Rezultatul interacțiunii farmacocinetice a preparatelor simultan indicate este dereglarea esențială a procesului normal de absorbție, transportare, distribuire, metabolizare

și excreție a lor, modificarea cantității principiului activ al medicamentelor ce acționează asupra receptorilor specifici din organele și țesuturile sensibile către ele.

**Foarte variate sunt rezultatele interacțiunii medicamentelor după indicii farmacodinamici.** Noțiunea de farmacodinamie include tot spectrul de efecte biochimice și fiziologice ale substanțelor medicamentoase, precum și localizarea și mecanismul dezvoltării acestor efecte. Rezultatul final de acțiune a substanțelor medicamentoase în acest caz poate depinde esențial de influența lor unidirecțională sau multidirecțională asupra aceluiași sau diferitor receptori din organe și țesuturi, de diferite funcții ale organismului.

Interacțiunea farmacodinamică este interacțiunea când o substanță medicamentoasă modifică răspunsul farmacologic al organismului la acțiunea altui medicament. Este interacțiunea substanțelor medicamentoase la nivelul moleculelor-țintă (receptori, enzime, canale ionice, etc.) și alte mecanisme de acțiune, fără modificarea biodisponibilității lor (concentrației lor în sânge).

Rezultatul clinic important al interacțiunilor farmacodinamice ale substanțelor medicamentoase administrate concomitent poate fi sinergismul (acțiunile substanțelor se desfășoară în același sens) și antagonismul (efectele sunt opuse).

Antagonism – interacțiune a medicamentelor asociate ce contribuie la diminuarea sau lipsa (parțială sau totală) a efectelor farmacologice a unuia sau ambelor substanțe medicamentoase.

Antagonismul poate fi fizic, dacă la baza acțiunii opuse stau legăturile fizice; chimic – dacă interacțiunea preparatelor este determinată de reacțiile chimice.

Antagonismul fiziologic (funcțional) se dezvoltă când substanțele medicamentoase manifestă influențe diverse asupra unor și aceluiași (antagonism direct, competitiv) sau diferite ținte celulare (antagonism indirect, necompetitiv). În afară de sinergism și antagonism, există sinergo-antagonism sau antagonismo-sinergism, când două substanțe în dependență de doză manifestă și sinergism și antagonism. Antagonismul fiziologic pe larg este folosit în practică pentru tratamentul intoxicațiilor (atât cu medicamente, cât și cu toxice) și corecția influenței negative a medicamentelor.

Ca exemplu de interacțiune de tip antagonist clinic importantă poate servi micșorarea de către antiinflamatoarele nesteroidiene a eficacității substanțelor antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice,  $\beta$ -adrenoblocante) și mărirea frecvenței decompensărilor în insuficiența cardiacă cronică (posibil prin micșorarea eficacității diureticelor și IEC) prin inhibarea acestora a sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi.

Sinergism – acțiune unidirecțională a medicamentelor administrate concomitent care asigură un efect farmacologic mai pronunțat decât acțiunea fiecărui medicament în parte.

Fenomenul de sinergism are importanță teoretică și practică semnificativă. Dorind să obțină un efect terapeutic de o anumită intensitate, medicul poate indica o doză mai mică a preparatelor ce acționează în același sens, cu reducerea toxicității compușilor folosiți și sporirea acțiunii terapeutice a combinației. Ca rezultat al interacțiunilor farmacodinamice sinergice se produce intensificarea efectelor principale și/sau celor adverse.



Astfel,  $\beta$ -adrenoblocantul propranolol și blocantul canalelor lente de calciu verapamil micșorează contractilitatea miocardului (efect inotrop negativ), reduc frecvența contracțiilor cardiace (efect cronotrop negativ), inhibă conductibilitatea atrio-ventriculară etc. Administrarea concomitentă a acestor două preparate sporește efectele farmacologice menționate, asocierea dintre propranolol și verapamil este potențial periculoasă. Acțiunea hipoglicemică a insulinei poate fi semnificativ intensificată de preparatele hipoglicemice – derivații sulfonilureei. Deși uneori astfel de interacțiuni se folosesc cu scopuri terapeutice, acestea pot provoca efecte nedorite (hipoglicemie) și necesită un control mai strict al inofensivității lor. Asocierea teofilinei cu  $\beta_2$ -adrenomimeticele, de exemplu salbutamolul, provoacă o acțiune bronholitică cu mult mai pronunțată decât acțiunea acestor medicamente în parte, însă în acest caz semnificativ se mărește riscul dereglărilor ritmului cardiac.

Majoritatea antibioticelor inhibă activitatea microflorei intestinale normale, care sintetizează vitamina K, de aceea la administrarea lor concomitentă cu anticoagulantele indirecte (după mecanismul de acțiune acestea sunt antagoniști ai vitaminei K) crește semnificativ riscul complicațiilor hemoragice.

Există următoarele tipuri de interacțiune sinergică a preparatelor administrate concomitent, ce duc la amplificarea efectului farmacologic comparativ cu efectul la utilizarea lor separată:

- a) acțiunea sensitizantă – intensificarea efectului farmacologic al unui medicament de către altul, care de sine stătător nu provoacă acest efect farmacologic;
- b) acțiunea aditivă – acțiunea medicamentelor asociate este mai mare decât acțiunea unuia dintre componenți, dar mai mică decât suma efectelor lor;
- c) acțiunea sumară – efectul farmacologic final al asocierii preparatelor este egal cu suma efectelor produse de fiecare preparat în parte;
- d) acțiunea potențată – efectul final produs prin asociere este mai mare ca suma efectelor în administrarea separată.

În funcție de mecanismul interacțiunilor antagonismul și sinergismul pot fi: direct și indirect.

Interacțiunea farmacodinamică directă are loc când ambele substanțe medicamentoase acționează asupra unuia și aceluiași biosubstrat: moleculele-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice etc.), sistemele intermediare secundare, sisteme mediatore transportoare.

**Interacțiuni la nivelul receptorilor specifici.** A concura pentru receptori specifici pot atât agoniștii, cât și antagoniștii. Exemplu clasic de interacțiune competitivă este utilizarea M-colinoblocantului atropina în supradozarea substanțelor M-colinomimetice sau intoxicările cu ele. Interacțiunea competitivă a acestor substanțe medicamentoase în alte situații poate fi periculoasă. Astfel, la pacienții cu glaucom ce utilizează pilocarpina, administrarea atropinei în calitate de remediu spasmolitic, în unele din afecțiunile asociate, poate duce la creșterea bruscă a presiunii intraoculare. Un alt exemplu de antagonism competitiv poate fi interacțiunea adrenoblocanțelor cu adrenomimeticele. La supradozarea  $\beta$ -adrenoblocanțelor se folosește  $\beta_1$ -adrenomimeticul – dobutamina.

**Modificarea cineticii medicamentelor la locul de acțiune.** Substanțele medicamentoase pot modifica transportul, biotransformarea și fixarea (legarea) cu sectoarele

tisulare inactice ale altor substanțe. Aceste modificări cinetice, în esență, totuși se referă la interacțiuni farmacodinamice ale medicamentelor, deoarece ele se realizează în regiunea receptorilor specifici și sunt strâns legate de mecanismul de acțiune al preparatelor. Ca exemplu de o astfel de interacțiune poate servi modificarea acțiunii hipotensive a guanetidinei sub influența antidepresivelor triciclice.

Guanetidina penetrează în terminațiunile neuronilor adrenergici și provoacă eliberarea noradrenalinei, care este scindată de MAO. Pe fondul de epuizare a rezervelor de noradrenalină scade tensiunea arterială. Antidepresivele triciclice, blocând sistemul transportor membranar, dereglează absorbția guanetidinei de varicozitățile fibrelor adrenergice și preîntâmpină acțiunea ei. Administrarea dezipraminei pacienților care cu succes au fost tratați cu guanetidină sau betidină de asemenea contribuie la creșterea TA, iar în unele cazuri – la înlăturarea completă a acțiunii hipotensive a preparatului.

**Influența la nivel de transmisie sinaptică (sistemelor mediatoare).** Efectul terapeutic al unor substanțe medicamentoase se datorează nu excitației sau inhibiției receptorilor specifici, ci influenței asupra diverselor etape în transmiterea excitației. Eficacitatea a astfel de preparate se modifică semnificativ la utilizarea concomitentă a substanțelor medicamentoase cu influență asupra unuia și aceluiași mediator. De exemplu, interacțiunea rezerpinei cu inhibitorii MAO. Rezerpina dereglează depozitarea noradrenalinei în vezicule, fapt ce contribuie la epuizarea rezervelor de mediator. Înlăturarea efectului de către inhibitorii MAO duce la creșterea conținutului scăzut de catecolamine din creier.

Inhibitorii MAO, micșorând scindarea mediatorilor, intensifică și prelungesc acțiunea efedrinei și altor simpatomimetice, contribuie la creșterea tensiunii arteriale, deoarece inhibitorii MAO măresc conținutul noradrenalinei în regiunea presinaptică, iar efedrina contribuie la eliminarea ei în fisura sinaptică. În anesteziologie pe larg se aplică antagonismul dintre substanțele curareforme, care blochează receptorii sensibili la acetilcolină și anticolinesterazicele, adică inhibitorii acetilcolinesterazei – enzimă ce inactivează acetilcolina. La administrarea neostigminei (prozerinei), galantaminei și altor preparate din această grupă, crește concentrația acetilcolinei, ceea ce duce la substituirea (deplasarea) miorelaxanțelor de pe receptorii musculaturii scheletice și restabilirea transmiterii excitărilor neuromusculare.

Interacțiunile farmacodinamice indirecte se realizează prin influența substanțelor medicamentoase asupra diverselor biosubstrate și pot evolua la nivelul celulelor efectoare, organelor și sistemelor funcționale. Interacțiunea substanțelor medicamentoase ce posedă diverse mecanisme de acțiune poate modifica manifestarea efectului clinic.

De exemplu, intensificarea efectului hipotensiv poate fi observată la utilizarea antagoniștilor de Ca și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), datorită influenței lor asupra diverselor mecanisme de reglare a tonusului vascular (sinergism). Efectul hipotensiv se intensifică la asocierea  $\beta$ -adrenoblocanțelor cu diureticele, deoarece ultimele înlătură reținerea nedorită a lichidului în organism, provocată de  $\beta$ -adrenoblocante. Interacțiunea farmacodinamică se manifestă la combinarea bronhodilatatoarelor cu diverse mecanisme de acțiune –  $\beta_2$ -adrenomimetice și colinoblocanțului ipratropiu bromid, ceea ce duce la intensificarea efectului bronhodilatator.

La interacțiunea preparatelor cu diverse mecanisme de acțiune poate avea loc și reducerea efectului. Astfel, substanțele antiinflamatoare nesteroidiene micșorează acțiunea hipotensivă a inhibitorilor enzimei de conversie (ECA), datorită inhibiției sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în peretele vascular. În urma interacțiunii farmacodinamice indirecte se diminuează activitatea antibacteriană a antibioticelor bactericide ( $\beta$ -lactamine, aminoglicozide) la asocierea lor cu antibioticele bacteriostatice (tetraciline, macrolide, lincozamide), deoarece primele sunt active față de celulele bacteriene în faza de creștere și multiplicare, iar celelalte inhibă creșterea și înmulțirea lor.

Interacțiunile farmacodinamice la nivelul organelor efectoare sunt prezentate în tabelul 1.6.3 și indică necesitatea de a evita administrarea concomitentă a substanțelor medicamentoase ce provoacă acțiune toxică asupra aceluiași organ.

**Tabelul 1.6.3**

**Substanțele medicamentoase ce posedă efecte organotoxice**

<b>Hepatotoxicitate</b>	<b>Nefrotoxicitate</b>	<b>Ototoxicitate</b>	<b>Hematotoxicitate</b>	<b>Substanță ulcerogenă</b>
Alcool Grizeofulvină Fenitoină Izoniazidă Inhibitorii MAO Itraconazol Cloramfenicol Metotrexat Mercaptopurin Oxacilină Paracetamol Fenotiazine Rifampicină Tetraciline Fenacetină Fluconazol Cloralhidrat	Aminoglicozide Fenilbutazonă Grizeofulvină Sulfamide Fenacetină Furosemid Cefalosporine	Aminoglicozide Furosemid Acid etacrinic	Derivații pirazolonei Tiamazol Cloramfenicol Ticlopidină Fenotiazine Citostatice	Glucocorticoizi Antiinflamatoare nesteroidiene Reserpina

Așadar, teoretic și clinic aspectele interacțiunii remediilor medicamentoase sunt foarte actuale, deoarece în ultimii ani s-au întesit comunicările despre interacțiunea lor, sunt descrise mai multe cazuri de apariție a complicațiilor, uneori chiar cu sfârșit letal.

Deci, paralel cu aspectele pozitive, farmacoterapia asociată are și dezavantajele sale, ce constau în reacțiile adverse ale preparatelor în urma interacțiunii lor.

Studierea mecanismelor de interacțiune, precum și informarea la timp a medicilor despre posibilele complicații ale politerapiei, cunoscute la ora actuală, constituie una din căile reale de mărire a eficacității terapiei combinate. Toate acestea necesită un studiu minuțios și multilateral al oricărei manifestări de aplicare asociată a medicamentelor, eforturi comune mari din partea clinicienilor și farmacologilor. Progresul

farmacoterapiei e strâns legat nu numai de cercetarea și elaborarea preparatelor noi, dar și de elaborarea celor mai raționale și mai efective căi de utilizare a lor, de depistarea și studierea unui număr mare de posibile asocieri de medicamente. Elaborarea asocierilor raționale de medicamente, deși nu substituie crearea substanțelor medicamentoase noi, totuși prezintă o necesară completare a ei și totodată, din punct de vedere economic, este mult mai avantajoasă. Doar studiile comune multiplanice ale experimenterilor și clinicienilor permit elucidarea și prognozarea rezultatelor finale ale asocierii mai multor medicamente. Fără îndoială, asocierea rațională a medicamentelor constituie o metodă efectivă de optimizare a farmacoterapiei. Ea asigură amplificarea necesară a proprietăților substanței medicamentoase pentru cazul concret și în același timp previne dezvoltarea aspectelor negative ale acțiunii preparatului.

Ținând seama de numeroasele situații și de complexitatea mecanismelor de acțiune, nu se pot prevedea toate interacțiunile posibile, fiind necesar să se evite, eventual, asocierile, cu excepția unor situații bine justificate, când se utilizează scheme sau asocieri fundamentate pe date de farmacologie și verificate clinic.

Necesită a fi cunoscute, în special, interacțiunile medicamentelor utilizate curent în terapeutică și cele care pot determina riscuri deosebite (vezi tab. 1.6.4).

**Tabelul 1.6.4**

**Principalele interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic**

Medicament 1	Interacțiuni cu 2	Efecte nedorite 3
Acid acetilsalicilic (vezi și AINS)	Anticoagulante orale Corticoizi	Crește efectul anticoagulant Risc de sângerări digestive
Acid etacrinic (vezi diuretice saluretice)		
Acid folic	Barbiturice Fenitoină	Scade efectul barbituricelor Scade efectul fenitoinii
Acid nalidixic	Bacteriostatice Anticoagulante orale	Scade activitatea Poate crește efectul anticoagulant
Acid valproic (valproat de sodiu)	Barbiturice Fenitoină Salicilați	Crește efectul barbituricelor Crește efectul fenitoinii Crește efectul acidului valproic
Alopurinol	Anticoagulante orale	Crește efectul anticoagulant
	Azatioprină Ciclofosfamidă Mercaptopurină Teofilină	Crește toxicitatea substanțelor asociate
Aminoglicozide	Acid etacrinic Bumetanid Furosemid	Crește ototoxicitatea
	Ciclosporină Cefalosporine Cisplatină	Crește nefrotoxicitatea
	Tubocurarină	Crește efectul curarizant

1	2	3
Amiodaronă	Anticoagulante orale	Crește efectul anticoagulant
	Antagoniști calcici Beta-blocante Antiaritmice	Efecte cronotrop-negative marcate
	Digoxină Fenitoină	Crește nivelul digoxinei Crește efectul fenitoinii și scade efectul amiodaronei
Amfotericina B	Ciclosporină Cardiotonice Curarizante	Nefrotoxicitate Aritmii Crește efectul curarizant
Amantadină	Anticolinergice Simpatomimetice Alcool	Cresc efectele secundare anticolinergice Cresc efectele centrale Scade toleranța la alcool
Analgezice opioide	Deprimante centrale Alcool	Cresc efectele deprimante
Androgeni, anabolizante	Anticoagulante orale Ciclosporină	Crește efectul anticoagulant Crește efectul ciclosporinei
	Insulină Antidiabetice orale	Hipoglicemie
Anestezice locale (procaină, tetracaină)	Sulfamide	Scade efectul antibacterian
Anestezice locale amide (lidocaină)	Propranolol Cimetidină	Crește toxicitatea lidocainei
Antiacide (Ca, Al, Mg)	Ciprofloxacina Izoniazidă Ketonazol Norfloxacina Tetraciclina (cu excepția doxaciclinei) Digoxină Fier Florură de sodiu	Scade absorbția substanțelor respective
	Chinidină	Crește toxicitatea chinidinei
Anticolinergice	Amantadină Antidepresive triciclice Antihistaminice H <sub>1</sub> Alte anticolinergice Chinidină Neuroleptice	Cresc efectele secundare anticolinergice
	Ketoconazol Levodopa	Scade efectul substanțelor respective
	Digoxină	Crește efectul digoxinei

1	2	3
Anticoagulante orale	Acid nalidixic Acid valproic Amiodaronă Androgeni și anabolizante Alopurinol Antireumatismale (AINS) Antitiroidiene Antibiotice macrolide Benzafibrat Chinidină Cloralhidrat Cloramfenicol Cimetidină Clofibrat Cotrimoxazol Disulfiram Fluconazol Hormoni tiroidieni Isoniazidă Ketoconazol Metronidazol Miconazol Tetraciclină Vaccin antigripal	Crește efectul anticoagulant
	Alcool Aminoglutetimidă Barbiturice Carbamazepină Chinolonefluorate Colestiramină Contraceptive orale Glucocorticoizi Glutetimidă	Tendință la hemoragii dacă există leziuni hepatice sau în caz de abuz de alcool  Scade efectul anticoagulant
	Griseofuivină Primidonă Rifampicină Sucralfat	Scade efectul anticoagulant
	Fenitoină Sulfamide antidiabetice	Poate crește concentrația fenitoiniei Crește efectul hipoglicemiant

1	2	3
Antidepresive triciclice	Alcool acut Anticolinergice Barbiturice Chinidină Clonidină Cimetidină Guanetidină Simpatomimetice	Crește efectul deprimant al alcoolului Cresc efectele secundare anticolinergice Scade efectul antidepresiv Crește cardiotoxicitatea Scade efectul hipotensor Cresc efectele secundare antidepresive Scade efectul guanetidinei Hipertensiune, aritmii
Antidiabetice orale (sulfamide)	Alcool intoxicație acută	Crește efectul hipoglicemiant Reacții de tip disulfiram
	Alcool utilizare cronică	Scade efectul hipoglicemiant
	Androgeni și anabolizante	Crește efectul hipoglicemiant
	Acid acetilsalicilic (doze mari)	
	Anticoaguriante orale	
Beta-blocante		
Ciclofosfamidă		
Clofibrat		
Fenilbutazonă și derivați		
Fluconazol		
Tetraciclină		
	Diuretice (tiazidice)	Echilibrare dificilă a diabetului
	Adrenergice	Scade efectul antidiabetic
	Acid nicotinic	
	Clorpromazină	
	Corticoizi	
	Tiroidiene	
	Contraceptive orale	Modifică toleranța la glucide
Antihistaminice (H <sub>1</sub> )	Alcool	Crește efectul deprimant (cu excepția astemizolului)
	Deprimante centrale	
	Anticolinergice	Creșc efectul secundare anticolinergice (cu excepția astemizolului)
Antihistamine (H <sub>2</sub> )	Alcool acut	Crește activitatea (durata) substanțelor asociate
	Anticoagulante orale	
Antidepresive triciclice		
Fenitoină		
Benzodiazepine		
Beta-blocante		
Chinidină		
Carbamazepină		
	Nifedipină	Crește toxicitatea lidocainei Scade absorbția ketoconazolului Scade absorbția cimetidinei
	Teofilină	
	Lidocaină	
	Ketoconazol	
	Antiacide Al.,Mg.	

1	2	3
Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)	Antihypertensive	Reducerea efectului hipotensor, mai ales pentru indometacină, ibuprofen, naproxen, piroxicam, salicilați în doze mari
	Anticoagulante orale	Crește efectul anticoagulant în special pentru fenilbutazonă, acid acetilsalicilic, acid meclofenamic, mefenamic, azapropazonă, oxifenbutazonă
	Inhibitorii enzimei de conversie	Scade efectul hipotensor, mai ales captopril și enalapril
	Litiu	Crește toxicitatea litiului, în special a preparatelor diclofenac, fenilbutazonă, indometacină, naproxen, piroxicam
	Metotrexat	Crește toxicitatea metotrexatului, mai ales pentru azapropazonă, fenilbutazonă, indometacină, ketoprefen, naproxen, salicilați
Antitiroidiene	Medicamente cu iod Tiroxină Cumarinice Propranolol	Scade efectul antitiroidienelor Scade efectul tiouracilului Crește efectul anticoagulant Crește efectul propranololului
Preparatele de aur	Pirazoloni Citostatice	Crește medulotoxicitatea
	Fier oral	Scade efectul aurului
Azatioprina, mercaptopurina	Alopurinol Curarizante Substanțe medulotoxice	Crește toxicitatea azatioprinei Scade efectul curarizant Crește toxicitatea medulară
Barbiturice	Acid folic Acid valproic Alcool intoxicație acută Alcool utilizare cronică Anticoagulante orale Antidepresive Cloramfenicol	Scade efectul barbituricelor Crește efectul barbituricelor Crește efectul barbituricelor Scade efectul barbituricelor Scade efectul anticoagulant Scade efectul antidepresiv Scade efectul cloramfenicolului, crește efectul barbituric
	Ciclosporină	Scade efectul ciclosporinei
	Cisplatină	Scade efectul cisplatinei
	Chinidină	Scade efectul chinidinei
	Contraceptive orale	Scade efectul contraceptiv
	Corticosteroizi	Scade efectul corticosteroizilor
	Deprimante centrale	Crește efectul barbituric
	Disopiramidă	Scade efectul disopiramidei
	Doxiciclină	Scade efectul doxiciclinei
	Felodipină	Scade efectul felodipinei
	Fenitoină	Crește sau scade efectul fenitoiniei în cazul schimbării medicației



1	2	3
	Nifedipină Teofilină Verapamil	Scade efectul nifedipinei Scade efectul teofilinei Scade efectul verapamilului
Benzodiazepine	Alcool intoxicație acută Deprimante centrale în general Diltiazem	Crește efectul benzodiazepinelor
	Macrolide	Crește efectul benzodiazepinelor, mai ales triazolamului
	Cimetidină Contraceptive orale Disulfiram	Crește efectul benzodiazepinelor cu excepția: lorazepam, oxazepam, temazepam
Blocante beta-adrenergice	Amiodaronă Blocantele canalelor Ca Clonidină	Deprimare sinusală și AV Scade funcția cardiacă Crize hipertensive după întreruperea clonidinei
	Cardiotonice Insulină Lidocaină Prazosină Sulfamide antidiabetice Verapamil	Bradycardie, bloc A-V Hipoglicemie Crește efectul lidocainei Hipotensiune ortostatică Hipoglicemie Deprimare sinusală și AV
	Cimetidină Clorpromazină Furosemid Hidralazină	Reduc metabolizarea hepatică a substanțelor respective (mai ales propranololului, metoprololului)
	Indometacină	Scade efectul antihipertensiv
Calciu (săruri parenteral)	Beta-blocante Cardiotonice	Aritmii
Carbamazepină	Anticoagulante orale Doxiciclină Cimetidină Contraceptive orale Corticosteroizi Tiroidiene (hormoni tiroidieni) Izoniazidă Macrolide Teofilină Verapamil	Scade efectul anticoagulant Scade efectul doxiciclinei Crește efectul cimetidinei Pierderea efectului contraceptiv Scade efectul corticosteroizilor Crește necesarul de tiroidiene  Crește efectul carbamazepinei Crește efectul carbamazepinei Scade efectul teofilinei Crește efectul carbamazepinei
Cardiotonice	Simpatomimetice Beta-blocante Săruri de calciu Colestiramină Fenitoină Saluretice (hipopotasemie) Aminoglutetimidă	Aritmii Bradycardii, bloc A-V Aritmii Scade efectul cardiotonicelor Scade efectul cardiotonicelor Crește toxicitatea cardiotonicelor Scade efectul digitoxinei Crește efectul digitoxinei

1	2	3
	Chinidină Rifampicină Amiodaronă Blocantele canalelor Ca Chinidină Macrolide Anticolinergice Ciclosporină, Metoclopramidă	Scade efectul digitoxinei Crește efectul digoxinei Crește efectul digoxinei, mai ales verapamilului, nu influențează nifedipina  Crește efectul digoxinei
Cefalosporin	Alcool intoxicație acută	Reacție de tip disulfiram, mai ales pentru cefamandol, cefoperazonă, latamoxef
	Aminoglicozide, Polimixina B Colistin Saluretice în doze mari	Creșterea nefrotoxicității
	Anticoagulante	Risc de sângerare
Chinidină	Amiodaronă Antiacide în general Anticoagulante orale Antidepresive triciclice Anticolinergice Barbiturice Cimetidină Cardiotonice Fenitoină Metoclopramidă Rezerpină Rifampicină	Aritmii ventriculare Cresc toxicitatea chinidinei Crește efectul anticoagulant Crește cardiotoxicitatea chinidinei Cresc efectul anticolinergic Scad efectul chinidinei Crește efectul chinidinei Crește efectul cardiotonic Scade efectul chinidinei Crește efectul chinidinei Crește efectul chinidinei Scade efectul chinidinei
	Timolol (colir) Verapamil	Bradycardie Scade TA
Ciclofosfamidă	Antidiabetice orale Alopurinol Suxametoniu	Crește efectul hipoglicemiant Medulotoxicitate Cresc efectul suxametoniu
Ciclosporină	Aminoglicozide Amfotericina B	Crește toxicitatea ciclosporinei, în special renală
	Androgeni și anabolizante	Crește efectul ciclosporinei
	Barbiturice Blocantele canalelor Ca	Scade efectul ciclosporinei Crește toxicitatea ciclosporinei (diltiazem, verapamil)

1	2	3
	Contraceptive orale Corticosteroizi	Crește toxicitatea ciclosporinei Crește efectul dozelor mici de corticosteroizi; dozele mari pot crește toxicitatea ciclosporinei
	Digoxină Diuretice antialdosteronice	Crește efectul digoxinei Hiperpotasiemie
	Estrogeni Fenitoină Inhibitorii enzimei de conversie	Crește toxicitatea ciclosporinei Scade efectul ciclosporinei Hiperpotasiemie
	Ketoconazol Macrolide Melfalan Norfloxacină Potasiu săruri Progestative Rifampicină	Crește toxicitatea ciclosporinei Crește toxicitatea ciclosporinei Crește efectul nefrototoxic Crește efectul ciclosporinei Risc de hiperpotasiemie Crește toxicitatea ciclosporinei Scade efectul ciclosporinei
Cimetidină – vezi H <sub>2</sub> -antihistaminice		
Chinolone fluorurate	Antiacide Teofilină Cafeină Anticoagulante orale Rifampicină	Scade absorbția chinolonelor Scade eliminarea substanțelor respective, toxicitatea crescută Scade metabolizarea acestora Poate să scadă nivelul plasmatic al chinolonelor
Cisplatină	Aminoglicozide Alopurinol	Oto- și nefrotoxicitate Medulotoxicitate
Clofibrat ș.a.	Anticoagulante orale Antidiabetice orale	Crește efectul anticoagulant Crește efectul hipoglicemiant
Clonidină	Deprimante centrale și alcool Antidepresive triciclice Beta-blocante Cardiotonice Diuretice Vasodilatatoare	Crește activitatea deprimantă Scade efectul antihipertensiv Bradycardie, bloc A-V, crize hipertensive după oprirea clonidinei Bradycardie bloc A-V Crește efectul hipotensiv
Cloramfenicol	Substanțe medulotoxice Metotrexat Anticoagulante orale Hidantoine Sulfamide antidiabetice	Crește toxicitatea medulară Crește toxicitatea metotrexat Crește efectul substanțelor asociate

1	2	3
Colestiramină	Anticoagulante orale Cardiotonice Diuretice tiazidice Paracetamol Tiroidiene (hormoni) Tetraciclină	Scade efectul anticoagulant Scade efectul cardiotonic Scade efectul diuretic Scade efectul paracetamol Scade efectul tiroidienelor Scade efectul tetraciclinei
Contraceptive orale	Barbiturice Benzodiazepine  Carbamazepină Ciclosporină Fenitoină Rifampicină Teofilină	Pierdere efectul contraceptiv Crește efectul benzodiazepinelor, cu excepția: lorazepam, oxazepam, temazepam Pierdere efectului contraceptiv Crește toxicitatea ciclosporinei Pierdere efectului contraceptiv Pierdere efectului contraceptiv Crește toxicitatea teofilinei
Corticosteroizi	Antihipertensive Barbiturice Carbamazepină Ciclosporină	Scade efectul antihipertensiv Scade efectul barbituricelor Scade efectul corticosteroizilor Crește efectul dozelor mici de corticosteroizi, dozele mari pot crește toxicitatea ciclosporinei
	Diuretice saluretice Fenitoină Izoniazidă Ketoconazol Rifampicină	Hipopotasiemie Scade efectul corticosteroid Scade efectul izoniazidei Crește efectul corticosteroizilor Scade efectul corticosteroizilor
Digitalice (vezi cardiotonice)		
Diuretice	Colestiramină Inhibitorii enzimei de conversie Antidiabetice orale	Scade efectul colestiramină Hipotensiune severă  Echilibrarea dificilă a diabetului
Diuretice antialdosteronice (spironolactonă)	Antiinflamatoare nesteroidiene Carbenoxolonă	Scade efectul spironolactonei Scade efectul carbenoxolonei
	Ciclosporină Inhibitorii enzimei de conversie Potasiu-săruri	Hiperpotasiemie (hiperkaliemie)
	Hipotensive Alcaloizi din seacă cornută	Risc de hipotensiune Vasoconstricție periferică, risc de gangrenă

1	2	3
Diuretice saluretice	Aminoglicozide Antiinflamatoare nesteroidiene Antidiabetice orale Cefalosporine Cisplatină Corticosteroizi Cardiotonice Litiu Propranolol	Ototoxicitate (furosemid) Scade efectul diuretic Crește efectul hipoglicemiant Nefrotoxicitate Ototoxicitate Hipopotasiemie Hipopotasemie Toxicitatea cardiotonicelor crescută Crește toxicitatea litiului La diabetici o creștere a glicemiei
Disulfiram	Anticoagulante orale Barbiturice Benzodiazepine	Crește efectul anticoagulant Scade interacțiunea cu alcoolul Crește efectul benzodiazepinelor, cu excepția: lorazepam, oxazepam, temazepam
	Fenitoină Izoniazidă Teofilină	Crește toxicitatea fenitoinii Tulburări psihice Crește efectul (toxicitatea) teofilinei
Dopamină	Alcaloizi din seara cornută	Vasoconstricție periferică, risc de gangrenă
Doxiciclină	Barbiturice Carbamazepină Fier (oral)	Scade efectul doxiciclinei Scade efectul doxiciclinei Scade efectul doxiciclinei și al preparatelor de fier
Dihidroderivații ergotoxinei	Macrolide	Risc crescut de ergotism
	Dopamină Spironolactonă	Vasoconstricție periferică
Eritromicină	Anticoagulante orale Benzodiazepine Carbamazepină Ciclosporină Digoxină Dihidroergotamină Teofilină	Crește efectul anticoagulant Crește efectul benzodiazepinei Crește efectul carbamazepinei Crește toxicitatea ciclosporinei Crește toxicitatea digoxinei Efect vasoconstrictor Crește toxicitatea teofilinei
Fenitoină	Acid valproic Alcool intoxicație acută Anticoagulante orale Amiodaronă Cimetidină Cloramfenicol	Crește efectul (toxicitatea) fenitoinii

1	2	3
	Disulfiram Fluconazol Fenilbutazonă Izoniazidă Metronidazol Neuroleptice	
	Cardiotonice Ciclosporină Contraceptive Corticosteroizi Metadonă	Scade efectul substanțelor asociate
	Metotrexat	Crește toxicitatea metotrexatului
	Acid folic Alcool cronic	Scade efectul fenitoinii
	Barbiturice	Efectul fenitoinii scade sau crește în cursul schimbării tratamentului
Fier oral	Tetraciclină	Scade efectul reciproc
	Antiacide Colestiramină	Scade absorbția fierului
Furosemid și acid etacrinic (vezi diureticele saluretice)		
Griseofulvina	Anticoagulante orale Barbiturice Contraceptive	Scade efectul substanțelor asociate
Guanetidină	Antidepresive triciclice Barbiturice Contraceptive orale Efedrina	Scade efectul substanțelor asociate
Haloperidol	Litiu	Toxicitate crescută
Heparină	Salicilați	Risc de hemoragii
Inhibitorii enzimei de conversie	Antiinflamatoare nesteroidiene Ciclosporină Diuretice Antialdosteronice Litiu	Scade efectul hipotensiv  Hiperpotasiemie Hipotensiune marcantă Hiperpotasiemie Nefrotoxicitate

1	2	3
Insulină	Acid acetilsalicilic Clofibrat Anabolizante Beta-blocante Ciclofosfamidă Metildopă	Cresc efectul insulinei
	Acid nicotinic Antidepresive triciclice Corticosteroizi Fenitoină Heparină Izoniazidă Saluretice, doze mari	Scad efectul insulinei
Izoniazidă	Alcool Antiacide Anticoagulante orale Carbamazepină Disulfiram Fenitoină	Scade toleranța la alcool Scade efectul izoniazidei Crește efectul anticoagulant Crește efectul carbamazepinei Crește efectul disulfiramului Crește toxicitatea fenitoinii
Ketoconazol	Alcool intoxicație acută Antiacide Anticolinergice Ciclosporină Cimetidină Corticosteroizi Anticoagulante orale	Reacție tip disulfiram Scade efectul ketoconazolului Scade efectul ketoconazolului Crește toxicitatea ciclosporinei Scade efectul ketoconazolului Crește efectul corticosteroizilor Crește efectul anticoagulant
Levodopă	Anticolinergice Piridoxină Rezerpină Neuroleptice Opioide	Scade efectul levodopei
	Antihipertensive Guanetidină Simpatomimetice	Crește efectul antihipertensiv Aritmii Crește efectul simpatomimetic
Lincomicină	Macrolide Tubocurarină	Antagonism Crește efectul curarizant
Litiu	Acetazolamidă Antiinflamatoare nesteroidiene	Scade efectul litiului Crește toxicitatea litiului, mai ales diclofenacului, indometacinei, naproxenului, fenilbutazonei, piroxicamului

1	2	3
	Haloperidol Inhibitorii enzimei de conversie Săruri de iod Metildopa Metociopramidă Saluretice Teofilină Verapamil	Crește toxicitatea SNC Nefrotoxicitate  Hipotiroidie Crește toxicitatea litiului Crește toxicitatea litiului Crește efectul litiului Scade efectul litiului Crește toxicitatea litiului
Magneziu (săruri parenteral)	Calciu i.v. Tubocurarină	Scade efectul magneziului Crește efectul tubocurarinei
Melfalan	Acid nalidixic Ciclosporină	Enterocolită hemoragică Nefrotoxicitate
Meprobamat	Deprimante centrale și alcool	Crește efectul deprimant
Metaqualonă	Deprimante centrale și alcool	Crește efectul deprimant
Metildopă	Litiu Deprimante centrale, alcool	Crește toxicitatea litiului Crește efectul deprimant
Metociopramidă	Litiu Neuroleptice Diverse medicamente	Crește toxicitatea litiului Tulburări extrapiramidale Scade absorbția
Metotrexat	Antiinflamatoare nesteroidiene Barbiturice Cloramfenicol Etretinat Fenitoină Probenecid Sulfamide	Cresc toxicitatea metotrexatului
Metronidazol	Alcool acut Anticoagulante orale Fenitoină	Reacție de tip disulfiram Crește efectul anticoagulant Crește toxicitatea fenitoiniei
Neuroleptice	Anticolinergice Antihipertensive Antidepresive triciclice Deprimante centrale și alcool Fenitoină Levodopă Metoclopramidă Propranolol	Crește efectul anticolinergicilor Hipotensiune marcantă Crește toxicitatea neuroleptic Crește deprimarea SNC  Crește toxicitatea fenitoiniei Crește toxicitatea levodopei Tulburări extrapiramidale Crește efectul neuroleptic



1	2	3
Nifedipină	Barbiturice Cimetidină Hipotensive	Scade efectul nifedipinei Crește efectul nifedipinei Crește efectul hipotensiv
Nitrofurantoină	Antiacide (Mg) Acid nalidixic	Scade efectul nitrofurantoinii Antagonism
Nitroglicerină	Hipotensive Alcool Antidepresive triciclice	Crește efectul hipotensor
Paracetamol	Alcool utilizare cronică Zidovudină	Crește hepatotoxicitatea paracetamolului Crește toxicitatea zidovudinei
Penicilină	Anticoagulante orale Contraceptive orale	Complicații la doze mari de penicilină i.v. Scade efectul contraceptiv
Prazosin	Beta-blocante	Hipotensiune ortostatică
Pirazinamidă	Antigutoase Antidiabetice orale	Scade eliminarea acidului uric Crește efectul hipoglicemiant
Rifampicină	Anticoagulante orale Chinidină Ciclosporină Cloramfenicol Contraceptive orale Corticosteroidi Digitoxină Fenitoină Sulfamide antidiabetice Teofilină  Izoniazidă Medicamente hepatotoxice	Scade efectul medicamentelor asociate          Crește hepatotoxicitatea
Simpatomimetice	Antidepresive triciclice Antihipertensive Beta-blocante Cardiotonice Levodopă Teofilină	Hipertensiune, aritmii  Controlul dificil al TA Scade bronhodilatația Aritmii Hipertensiune arterială Crește toxicitatea simpatomimeticelelor (doze mari)
Spironolactonă (vezi diuretice antialdosteronice)		
Tamoxifen	Anticoagulante orale	Crește efectul anticoagulant

1	2	3
Teofilină	Alopurinol Cimetidină Ciprofloxacină Contraceptive orale Disulfiram Norfloxacină Propranolol Vaccin antigripal	Cresc efectul (toxicitatea) teofilinei
	Adrenergice (efedrină doze mari)	Crește toxicitatea adrenergicelor
	Barbiturice Carbamazepină Tiroidiene Rifampicină	Scade efectul teofilinei
	Litiu	Scade efectul litiului
Tetraciclină	Antiacide (Al, Ca, Mg) Calciu oral Colestiramină Fier oral	Scade absorbția tetraciclinei
	Antidiabetice orale Anticoagulante orale Metotrexat Metoxifluran	Crește efectul hipoglicemiant Crește efectul anticoagulant Crește toxicitatea metotrexatului Crește toxicitatea renală
Tiroidiene (hormoni)	Adrenergice Anticoagulante orale Antidiabetice orale Carbamazepină Colestiramină Teofilină	Risc de aritmii Crește efectul anticoagulant Scade efectul antidiabeticelor Scade efectul tiroidienelor Scade efectul tiroidienelor Scade efectul teofilinei
Trimetoprim	Fenitoină Anticoagulante orale	Crește nivelul fenitoiniei Crește efectul anticoagulant
Verapamil	Amiodaronă Beta-blocante	Reduce funcția sinusală și conducerea A-V
	Antihipertensive Barbiturice Carbamazepină Chinidină Ciclosporină Digoxină Litiu Prazosină	Crește efectul antihipertensiv Scade efectul verapamilului Crește efectul carbamazepinei Risc de hipotensiune Crește toxicitatea ciclosporinei Crește efectul bradicardizant Crește toxicitatea litiului Risc de hipotensiune
Vitamina D <sub>2</sub>	Tiazide	Risc de hipercalemie
Zidovudină	Ganciclovir	Neutropenie gravă
	Interferon Paracetamol Probenecid	Cresc toxicitatea zidovudinei

## 1.7. ACȚIUNILE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR. COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS

Utilizarea remediilor medicamentoase pe cap de locuitor se dublează la fiecare 10 ani. Multe substanțe medicamentoase, exercitând acțiune terapeutică benefică, pot provoca reacții nedorite, în unele cazuri contribuitoare la complicații grave și chiar cu sfârșit letal. Reacții adverse (RA) apar la utilizarea oricărui medicament. Anual se măjorează numărul persoanelor ce nu suportă unul sau câteva medicamente. Frecvența reacțiilor adverse la administrarea medicamentelor în ultimii 15 ani a crescut de la 18 la 40%. În tratamentul ambulatoriu frecvența acestora ajunge la 10-20%, în 4-6% acestea servesc drept motiv de adresare la medic, iar 0,5-5% de pacienți necesită chiar internare (spitalizare), inclusiv 3% – în secția de terapie intensivă pentru tratarea complicațiilor provocate de substanțele medicamentoase. Gradul riscant de dezvoltare al reacțiilor adverse la utilizarea diverselor substanțe medicamentoase este destul de variabil. De exemplu, la administrarea nistatinei riscul reacțiilor adverse este practic nul, pe când la utilizarea imunodepresivelor sau citostaticelor este foarte înalt.

Farmacotoxicologia reprezintă o parte a farmacologiei care studiază reacțiile adverse și efectele nedorite ale medicamentelor.

Conform definiției OMS, reacțiile adverse (nefavorabile) medicamentoase reprezintă reacții dăunătoare, periculoase pentru organism, apărute la administrarea substanțelor medicamentoase în dozele obișnuite (recomandate) utilizate la om pentru prevenirea (profilaxia), diagnosticarea și/sau tratarea afecțiunilor, precum și pentru corecția și modificarea funcțiilor fiziologice.

Există mai multe definiții ale reacției adverse medicamentoase, care diferă doar prin puține nuanțe, conținutul lor fiind în esență același. Astfel, definiția suplimentară a OMS, ce ia în considerare nivelul gravității reacțiilor adverse la medicamente, precum și reacțiile la contaminante (de ex. în fitopreparate) și, probabil, la excipienții inactivi (ex., conservanți) este următoarea: reacții adverse sau reacții medicamentoase nefavorabile – sunt reacțiile dăunătoare (nocive) apărute în consecința intervenției prin intermediul utilizării produsului medicamentos, care face periculoasă continuarea administrării acestuia și necesită profilaxie sau tratament specific, modificări ale regimului de dozare, sau suspendarea preparatului. Sinonimele acțiunii secundare (adverse) a medicamentelor sunt: afecțiuni medicamentos-asociate, medicamentos-condiționate sau iatrogene. Termenii „reacții adverse (nefavorabile)” și „efecte adverse (nefavorabile)” sunt interschimbabili, însă termenul „reacții” se folosește la caracterizarea răspunsului pacientului, iar „efecte” – la denumirea proprietăților medicamentului.

Statistica și evidența RA ale medicamentelor prezintă o problemă dificilă, deoarece mai multe reacții rămân nedepistate și/sau necomunicate de către medici în centrele respective de monitorizare a lor. Astfel de centre sunt organizate în mai multe țări. Acestea colectează și duc evidența comunicărilor respective. În țara noastră supravegherea medicamentelor o efectuează secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a Agenției Medicamentului în colaborare cu catedra farmacologie și farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”. Actualmente organizarea rețelei naționale

de supraveghere a medicamentelor și activitatea respectivă în această direcție cu formarea unui fond de date referitoare la reacțiile adverse ale medicamentelor se realizează în baza ordinului MSPS nr.20 din 12.01.2006. Pentru a evidenția reacțiile adverse mai rar întâlnite, la inițiativa OMS-ului, în Suedia a fost fondat Centrul monitoringului internațional al reacțiilor adverse ale medicamentelor, care analizează comunicările spontane ale medicilor și colectează baza internațională de date.

În perioada de până la înregistrare, adică a procesului de elaborare a medicamentelor – premarketing, sursele informaționale de bază despre reacțiile adverse ale preparatelor sunt cercetările clinice. Însă în aceste evaluări este implicat un număr limitat de pacienți (câteva mii) și durata administrării medicamentului în aceste cazuri nu este îndelungată (pacienților li se administrează medicamentul pe parcursul evaluărilor clinice).

De aceea multe reacții adverse grave sunt depistate deja după înregistrarea medicamentului – perioada de postînregistrare sau postmarketing, în cadrul acțiunilor *sistemului de farmacovigilență*. Aceasta se referă la reacțiile adverse rare, ce apar cu frecvența de 1:10000 – 50000. Evidența acestor reacții e posibilă numai cu ajutorul rapoartelor spontane ale medicilor. Fiecare medic are obligația de a semnală orice reacție adversă constatată în practica sa medicală. Însă inițiativa medicilor în majoritatea țărilor și regiunilor este joasă – se comunică mai puțin de 10% din reacțiile adverse.

Frecvența înaltă a reacțiilor adverse ale medicamentelor este un nou motiv al morbidității și mortalității, ceea ce sporește esențial costul tratamentului. Frecvența reacțiilor adverse în condițiile de spitalizare este în medie de 15%, dar oscilațiile sunt foarte mari. Bătrânii, copiii, femeile însărcinate prezintă un risc foarte mare.

Așa, conform datelor metaanalizei a 30 cercetări clinice, realizate în anii 1966-1996 în SUA, frecvența reacțiilor adverse grave la medicamente la pacienții spitalizați constituie 6-7%, în comparație cu frecvența generală de 15%. Aproximativ 25% din toate spitalizările sunt datorate bolii medicamentoase. În SUA într-un spital obișnuit de 700 paturi pentru tratamentul complicațiilor iatrogene anual se cheltuiesc 5,6 mln dolari. Cheltuielile cauzate de morbiditatea condiționat medicamentoasă și mortalitatea în SUA constituie 76 mln dolari anual.

Cu regret până în prezent dificultățile legate de constatarea afecțiunilor iatrogene nu sunt învinse, în pofida organizării unei rețele întregi de centre la nivel statal și regional referitor la monitoringul reacțiilor adverse ale medicamentelor. Vere (1976) a descris aptitudinea reacțiilor adverse la medicamente de a camufla (masca) boala inițială și a argumentat 5 motive de ce reacțiile adverse rămân neconstatate:

- reacțiile adverse pot fi într-atât de neobișnuite și neprevăzute, încât este greu de a suspecta legătura lor cu medicamentul, aparent inofensiv, folosit de către pacient;
- dereglările provocate de medicamente deseori pot imita afecțiuni naturale;
- reacțiile adverse apar cu o perioadă de latență îndelungată;
- medicamentul poate provoca o recidivă a bolii naturale sau dereglări la persoanele sensibile;
- tabloul clinic al bolii poate fi într-atât de complicat, încât reacțiile provocate de medicament decurg neobservat.

Reacțiile adverse ale medicamentelor sunt greu deslușite de reacțiile obișnuite ale organismului la diverse influențe dăunătoare și afecțiuni idiopatice, deoarece organismul are un set foarte limitat de reacții de răspuns, care în majoritatea cazurilor sunt nespecifice.

Foarte anevoioasă este diagnosticarea manifestărilor tardive ale afecțiunilor iatrogene. De exemplu, fibroza pulmonară, asociată cu utilizarea îndelungată a nitrofuranelor în calitate de uroantiseptice, sau anemia hemolitică autoimună, descrise peste 9 ani după tratamentul cu metildopă. Din aceste considerente din partea medicilor se cere o vigilență pe toată durata utilizării medicamentului. E foarte dificil a determina legătura reacțiilor nedorite cu utilizarea medicamentelor. De exemplu, dezvoltarea adenocarcinomului vaginal la fetițele născute de mame care au utilizat în perioada gravidității doze mari de estrogeni, este greu a o diferenția de situațiile apariției tumorii de altă etiologie.

Reacțiile iatrogene pot prezenta manifestări asemănătoare cu simptomele afecțiunii însăși, în tratamentul căreia se folosesc deja medicamente, mai ales dacă aceste dereglări prevalează în tabloul clinic. Astfel, utilizarea analogului nucleozidelor fialuridina la pacienții cu hepatită virală B poate provoca dereglări ale funcției ficatului. Drept urmare, agravarea funcției ficatului poate fi condiționată atât de progresarea hepatitei, cât și de hepatotoxicitatea medicamentului. Mai mult ca atât, includerea acestui medicament în metabolismul intracelular al proteinelor se păstrează și după suspendarea lui, ceea ce agravează prognosticul pacienților.

Depistarea efectelor adverse ale medicamentelor poate fi anevoioasă și în caz de tratament concomitent. Astfel, de exemplu, corticosteroizii și antihistaminicele pot semnificativ influența apariția complicației iatrogene și împiedică depistarea ei.

Frecvența apariției reacțiilor adverse și gravitatea acestora depind de particularitățile individuale ale pacientului, de sexul și vârsta lui, gravitatea afecțiunilor de bază și intercurrente, de caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale substanței medicamentoase, dozele ei, durata utilizării, căile administrării, precum și de interacțiunile medicamentoase.

Reacțiile adverse medicamentoase se atestă la utilizarea lor atât în condiții de ambulatoriu, cât și în cele spitalicești (staționare). În condițiile tratamentului ambulatoriu reacții adverse mai frecvent provoacă glicozizii cardiaci, hormonii, substanțele antihipertensive, anticoagulantele, unele diuretice, antibioticele, antiinflamatoarele nesteroidiene. Destul de frecvent se dezvoltă și reacțiile alergice. Administrarea acidului acetilsalicilic (inclusiv în calitate de antiagregant) la 8% din pacienți poate provoca apariția ulcerului și hemoragii din segmentele superioare ale TGI. În tratamentul spitalicesc reacțiile adverse la medicamente sunt înregistrate la 17-30% din pacienți. Efecte adverse provoacă antibioticele (până la 25-30% din totalul efectelor adverse), analgezicele, substanțele psihotrope, glicozii cardiaci, diureticele, antidiabeticele, sulfamidele, preparatele de potasiu. Mai răspândite sunt reacțiile anafilactice, afecțiunile pielii (la 25 %) și ficatului, trombozele și trombemboliile, dereglările hemopoiezei și coagulabilității, TGI, psihicii, conținutului electrolitic.

Cauzele de bază responsabile de apariția reacțiilor adverse:

#### **A. Cauze ce țin de medicamente**

1. Medicamente care, pe lângă acțiunea de bază, posedă numeroase efecte nedorite (secundare), inclusiv dezvoltarea dependenței față de ea.
2. Medicamente necercetate complet (multilateral), din care cauză unele efecte nocive nu au fost depistate.
3. Medicamente necalitative. Calitatea joasă a medicamentelor și condițiile de păstrare a medicamentelor (în încăperi nepotrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).
4. Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacții adverse.
5. Numărul mare de medicamente suspecte (dubioase).
6. Medicamentele falsificate (contrafăcute).

#### **B. Cauze ce țin de pacient**

1. Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.
2. Nesuportarea unor medicamente.
3. Motive genetice.
4. Utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat.
5. Autotratamentul necontrolat răspândit – 9%.

#### **C. Cauze ce țin de medic**

1. Utilizarea nerațională a medicamentelor.
2. Complanța necorespunzătoare a bolnavului (45%).
3. Erori de posologie (supradozare) și în modul de administrare (42%).
4. Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%) (numai în 13-14% de cazuri utilizarea este argumentată, corectă; în 23% – suspectă; în 63-64% – irațională);
5. Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).
6. Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%). Polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele – pe contul pacientului).
7. Lipsa de competență a personalului medico-sanitar (5%).
8. Abuzul (sau înclinația) de medicamente noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (herbalaif, picăturile Beriș).
9. Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna reflectă obiectiv informația despre reacțiile adverse.
10. Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.
11. Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termen expirat.
12. Utilizarea medicamentelor inutile (de prisos) cărora li se face publicitate la TV, radio, mass-media.

Principalele simptome ale reacțiilor adverse, în ordinea descendentă a frecvenței, se situează la nivelul pielii (14-43,5%), tubului digestiv (8-29%), sistemului nervos central (8-26%), sângelui (9-31%), aparatului circulator (19-25%).

Cel mai frecvent provoacă reacții adverse (conform OMS) următoarele grupe farmacoterapeutice:

- preparatele cardiovasculare – 20,7-59,2%;
- preparatele neuropsihotrope – 6,5-17,4%;
- preparatele antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene – 7,5-17,4%;
- antibioticele – 0,1-22,4%;
- anticoagulantele – 8,7%.

Frecvent sunt incriminate în RA:

- asocierile estrogen – progestativ (ca anticoncepționale);
- asocierile agenților antimicrobieni;
- unele deprimante centrale;
- unele asocieri de antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazona, indometacina, nimesulid etc.).

După incidența declanșării, RA se subdivizează în:

- frecvente – peste 10% din pacienți;
- ocazionale (uncori) – 1-10%;
- rare – 0,1-1%;
- foarte rare – 0,001-0,1%;
- cazuri izolate – necuantificabile (< 0,001%).

Efectele adverse pot provoca și sfârșit letal la 0,24-5% din pacienții aflați în tratamentul spitalicesc. Motivele lor pot fi hemoragiile gastrointestinale și complicațiile ulcerelor (la utilizarea glucocorticoizilor, antiinflamatoarelor nesteroidiene, anticoagulantelor), alte hemoragii (la administrarea citostaticelor), anemii aplastice și agranulocitoza (la utilizarea cloramfenicolului, citostaticelor, preparatelor aurului, unor AINS), afecțiunile ficatului (mai frecvent la utilizarea preparatelor antituberculoase și psihotrope, citostaticelor, tetraciclinei), șocul anafilactic (îndeosebi la folosirea penicilinelor și procainei), leziunile rinichilor (la administrarea AINS, aminoglicozidelor), diminuarea rezistenței către infecții (la utilizarea citostaticelor, glucocorticoizilor).

Complicațiile medicamentoase mai frecvent se dezvoltă la următoarele grupe de risc:

- pacienții cu dereglări ale funcțiilor hepatice și renale;
- pacienții care utilizează concomitent mai multe medicamente, precum și preparate cu indicele terapeutic mic;
- pacienții de vârstă înaintată (senilă). Frecvența relativ mare a reacțiilor adverse la aceștia se explică prin autotratament, administrarea concomitentă a unui număr mare de substanțe medicamentoase (la administrarea a 4-5 medicamente interacțiunea se manifestă la 4-5% pacienți, a 20 medicamente – 40-45%), modificările de vârstă ale funcțiilor organelor și sistemelor organismului, reducerea volumului de redistribuire a substanțelor medicamentoase, particularitățile farmacodinamice ale medicamentelor (de ex., reducerea sensibilității și densității β-adrenoreceptorilor). Mai frecvent sunt menționate dereglările funcțiilor SNC și TGI, complicațiile hemoragice. Din aceste considerente e necesar de a reduce doza medicamentelor (uneori de 1,5-2 ori) în cazul pacienților senili și de vârstă înaintată;
- graviditatea. Cu o deosebită precauție și atenție se cere de a selecta tratamentul medicamentos (la necesitate) la gravide, îndeosebi a substanțelor medicamentoase ce posedă o acțiune teratogenă.

În afară de substanțele active medicamentoase, responsabile de RA pot fi și substanțele adjuvante. În ultimii ani au fost semnalate RA pentru anumiți excipienți:

- propilenglicolul, dizolvant universal pentru unele medicamente i/v, provoacă colaps la injectarea rapidă;
- metabisulfitul de Na, substanță conservantă, este responsabil de bronhospasm la asmatici;
- tartrazinele, agenți coloranți, pot provoca erupții cutanate și bronhospasm;
- reglisa, excipient pentru formele orale, poate induce retenția hidrosalină și creșterea presiunii arteriale.

### **Clasificarea reacțiilor adverse**

Există mai multe clasificări ale reacțiilor adverse ale medicamentelor.

#### **I. După prognozare:**

- prognozate – cele provocate de acțiunea farmacologică a medicamentelor. Ele sunt frecvente (constituie 80% din toate reacțiile adverse), dozodependente și se caracterizează printr-un anumit tablou clinic (ex., hipotensiunea arterială la utilizarea  $\beta$ -adrenoblocanților, parkinsonismul medicamentos în tratamentul cu clorpromazină, hipertensiunea arterială la administrarea glucocorticoizilor).
- neprognozate – cele ce nu sunt cauzate de acțiunea farmacologică a medicamentelor. Ele sunt mai rare, dozoindependente, deseori fiind determinate de dereglările sistemului imun și acțiunea factorilor exogeni ai mediului și nu au manifestări clinice specifice.

#### **II. După caracterul apariției – directe și indirecte.**

#### **III. După localizarea manifestărilor clinice – locale și sistemice.**

#### **IV. După evoluție:**

- formele acute, ce se desfășoară în primele 60 min. după administrarea medicamentului (șocul anafilactic, anemia hemolitică acută, voma, bronhospasmul grav);
- formele subacute, ce survin peste 1-24 ore după utilizarea medicamentului (vasculite alergice, diareea, boala serului);
- formele latente, ce apar peste 48 ore și mai mult după folosirea medicamentului (erupții cutanate, organotoxicitate, dischinezii tardive ale TGI etc.).

#### **V. După gradul evoluției clinice:**

- ușoare – când nu este necesară suspendarea administrării preparatului; acțiunea adversă dispare doar la micșorarea dozei preparatului sau la administrarea de scurtă durată a preparatelor antihistaminice (erupție cutanată, urticarie, modificarea gustului);
- medii – necesită corecția tratamentului, suspendarea administrării preparatului și efectuarea unui tratament specific, de exemplu cu glucocorticoizi (câte 20-40 mg/zi timp de 4-5 zile în condiții de staționar (dermatită exematoasă, miocardită toxicoalergică, febră, hipokaliemie);
- grave – stări ce prezintă pericol pentru viață sau necesită prelungirea tratamentului staționar (ex., șocul anafilactic, dermatita exfoliativă) necesită suspendarea administrării preparatului și tratamentul urgent al complicațiilor (administrarea glucocorticoizilor, imunomodulatorilor, antihistaminicilor).



### **Clasificarea clinică:**

- reacții generale (șoc anafilactic, edem Quinke, sindrom hemoragic);
- afecțiunile pielii și mucoaselor (sindrom Laiela);
- leziunile organelor respiratorii (astm bronșic, pleurită alergică, pneumonie, edem pulmonar);
- leziunile miocardului (dereglarea conductibilității, miocardite toxice).

### **După gravitatea clinică reacțiile alergice pot fi:**

- *ușoare*, fără necesitatea suspendării preparatului sau a unui tratament special. Astfel de reacții adverse deseori dispar cu timpul (cefalee la utilizarea nitraților) sau la reducerea dozei preparatului (hipotensiune la administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei);
- *moderate*, necesită suspendarea preparatului și un tratament special (ex., urticarie);
- *grave*, prezintă pericol pentru viața pacientului sau pot provoca invaliditatea (ex., șoc anafilactic, atrofia nervului optic, hemoragia ulcerului gastric);
- *letale*.

### **Clasificarea etiopatogenetică a acțiunii adverse a substanțelor medicamentoase:**

#### **1. Efecte toxice.**

- 1.1. Majorarea absolută a concentrației substanțelor medicamentoase în sânge – în supradozarea acestora.
- 1.2. Majorarea relativă a concentrației substanțelor medicamentoase în sânge.
  - ca o consecință a modificărilor farmacocinetice sau farmacodinamice determinate genetic;
  - ca o consecință a modificărilor farmacocinetice (în dereglările funcțiilor ficatului, rinichilor, glandei tiroide) și farmacodinamice (modificarea sensibilității  $\beta$ -adrenoreceptorilor în legătură cu administrarea îndelungată a  $\beta$ -adrenomimeticilor inhalatorii) nedeterminate genetic.
- 1.3. Efecte tardive fără modificări esențiale ale concentrației substanțelor medicamentoase (ex., acțiunea teratogenă și cancerigenă).

#### **2. Efecte determinate de proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase.**

- 2.1. Efecte farmacodinamice nefavorabile directe (ex., efectul ulcerogen al AINS și glucocorticoizilor, reacții ortostatice ale ganglioblocantelor).
- 2.2. Efecte farmacodinamice nefavorabile mediate de:
  - suprainfecție și disbacterioză (la administrarea preparatelor antibacteriene);
  - bacterioliză (reacția Iariș - Herxheimer) în administrarea antibioticelor;
  - sindromul suspendării (aparitia acceselor) hipertensive grave la suspendarea bruscă a clonidinei);
  - dependență (pasiunea) medicamentoasă.

#### **3. Reacții alergice autentice (reale).**

- 3.1. De tip imediat;
- 3.2. De tip citotoxic;
- 3.3. De tip imunocomplex;

3.4. Hipersensibilitate de tip întârziat (tardiv).

4. Reacții pseudoalergice (acutizarea astmului bronșic în consecința eliberării histaminei la administrarea substanțelor colinomimetice).
5. Idiosincrazia – reacție perversă, determinată genetic, la prima utilizare a medicamentului.
6. Efecte psihogene (cefalee, transpirație).
7. Efecte iatrogene (în polipragmazie, administrarea incorectă a medicamentelor, politerapie).

După mecanism și timpul dezvoltării reacțiilor adverse, precum și după manifestările clinice se diferențiază 5 tipuri de efecte adverse ale medicamentelor:

**Tip A** – efecte prognozate:

- reacții toxice primare sau toxicitatea cauzată de supradozarea substanțelor medicamentoase (de ex., apariția insuficienței hepatice la administrarea dozelor mari de paracetamol);
- efecte adverse proprii (de ex., acțiune sedativă a preparatelor antihistaminice);
- efecte adverse secundare (diareea în disbacterioza provocată de administrarea antibioticelor);
- efecte provocate de interacțiunea medicamentelor (acțiunea toxică a teofilinei la asocierea ei cu eritromicina).

**Tip B** – efecte neprognozate:

- intoleranța individuală a substanțelor medicamentoase – efecte nedorite provocate de acțiunea farmacologică a lor în doze terapeutice sau subterapeutice (zgomot în urechi la utilizarea acidului acetilsalicilic);
- idiosincrazie (anemia hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, provocată de antioxidanți);
- hipersensibilitate (imunologică) sau alergie (anafilaxia la administrarea penicilinelor);
- reacții pseudoalergice (neimunologice) – reacții cu manifestări externe asemănătoare cu cele alergice, însă lipsite de caracter imun (de ex., la administrarea substanțelor radioopace).

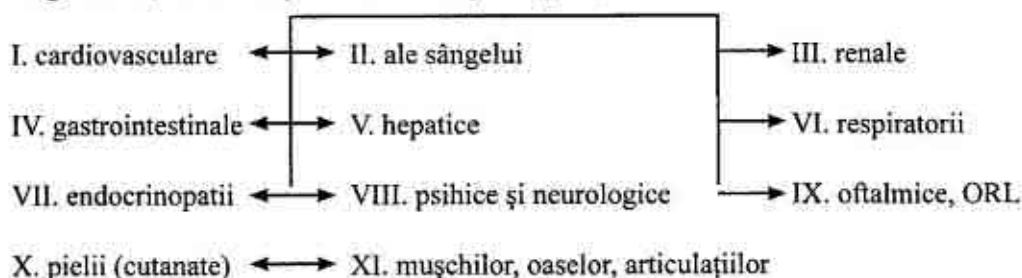
**Tip C** – reacții provocate de utilizarea îndelungată a medicamentelor (dependența sau pasiunea față de benzodiazepine, nefropatia la administrarea metamizolului, insuficiența suprarenală secundară la utilizarea glucocorticoizilor).

**Tip D** – efectele tardive (cancerigene, mutagene și teratogene sau dismorfogene ale medicamentelor).

**Tip E** – ineficacitatea neprevăzută a tratamentului.

## Stări patologice produse de medicamente

RA la medicamente se pot manifesta printr-un sindrom sau boală, care sunt greu de diagnosticat, de diferențiat cu alte stări patologice, inclusiv cea tratată.



### *Caracteristica efectelor adverse ale medicamentelor*

**Reacțiile de tip A.** Aproximativ 80% din efectele adverse ale substanțelor medicamentoase se referă la cele de tip A. Reacțiile adverse a mai multor medicamente utilizate sunt bine cunoscute și descrise în îndrumare.

Reacțiile de tip A se caracterizează prin:

- originea farmacologică a efectului
- dependența de doză
- de obicei prognozate
- apar destul de frecvent
- majoritatea lor sunt depistate până la utilizarea largă în practică
- letalitate relativ mică.

**Reacții adverse toxice primare sau toxice cauzate de supradozarea substanțelor medicamentoase.** Reacțiile adverse toxice sunt dependente de doză, apar în condiții de supradozare relativă, frecvența și intensitatea lor crește cu doza. Se manifestă prin tulburări funcționale, eventual leziuni la nivelul unor organe și sisteme.

Factorii favorizanți ai reacțiilor adverse de tip toxic depind de medicament:

- indicele terapeutic mic, respectiv intervalul mic între zona terapeutică și cea toxică (citostaticele anticanceroase, antibioticele aminoglicozidice, digoxina, adrenalina, canamicina, warfarina, insulina, teofilina, fenitoina, carbamazepina) sau activitatea intrinsecă mare;
- biodisponibilitatea variabilă a unor produse farmaceutice, care semnifică inechivalența terapeutică, respectiv posibilitatea eficacității slabe, dar și riscul crescut de reacții adverse toxice pentru dozele uzuale (digoxina, fenitoina);
- anumite interacțiuni medicamentoase de tip farmacocinetic sau farmacodinamic sunt semnificative prin riscul mare al reacțiilor adverse de tip toxic (asociația halotan + adrenalină cu risc de aritmii severe, asociația anticoagulante cumarinice + acid acetilsalicilic cu risc de accidente hemoragice), asociația antiinflamatoare nesteroidiene + glucocorticoizi cu risc crescut de lezare a mucoasei gastrice, uneori până la ulcer, asociația tranchilizante + băuturi alcoolice cu risc de sedare excesivă.

Supradozarea relativă se poate manifesta la doze obișnuite dacă se atestă:

- 1) reducerea funcției antitoxice a ficatului (se reduce intensitatea metabolismului medicamentos – de exemplu a antiaritmicelelor; se micșorează conținutul albuminelor în sânge și, respectiv, crește toxicitatea medicamentului, care intensiv se leagă cu proteinele serului sanguin);
- 2) dereglarea funcțiilor renale (se reduce eliminarea medicamentului din organism (strofantină, corglicon));
- 3) enzimopatii genetice sau particularități farmacocinetice ale SM genetic-determinate. Efectele toxice pot evolua la utilizarea dozelor terapeutice medii ale medicamentelor. Exemplu, apariția nefritei pseudolupoide la administrarea procainamidei sau hidralazinei la pacienții cu viteza redusă de acetilare. Modificări genetice provocate de majorarea concentrației medicamentului în serul sanguin pot fi depistate prin determinarea activității izoenzimelor citocromului P-450 în ficat, intestin și plămâni;
- 4) reactivitate individuală sau modificări ale sensibilității moleculelor-țintă către SM (de ex., majorarea sensibilității miocardului față de adrenalină în anestezia cu halotan, ceea ce provoacă aritmii);
- 5) erori de posologie și de administrare prin folosirea nejustificată a unor căi de administrare cu risc toxic mare (injecțiile, îndeosebi cele intravenoase de adrenalină sau aminofilină) sau a schemelor de administrare inadecvate, care pot favoriza reacții adverse de tip toxic mai ales în cazul medicamentelor cu potențial cumulativ mare (digalice).

Toxicitatea cauzată de supradozarea absolută a medicamentelor. Supradozarea absolută poate fi motivată de:

1. eroarea medicului (ignorarea faptului că dozele recomandate ale medicamentelor sunt calculate pentru persoane cu masa corporală 60-70 kg, iar la administrarea lor pacientului cu masa mult mai mică, apar manifestări de intoxicație legate direct de proprietățile farmacologice ale SM sau administrarea conștient intenționată parenterală a dozelor mari de medicamente (ex., benzilpenicilină mai mult de 200 mln UA pe zi în sepsis), îndeosebi la pacienții cu insuficiență renală, poate provoca somnolență, confuzie mintală, accese convulsive. Posibil acestea sunt legate de administrarea cantităților mari de potasiu pe care le conțin preparatele penicilinei sau de hiponatriemie);

2. utilizarea întâmplătoare;

3. folosirea cu scop suicidal;

4. utilizarea cu scop de tentativă de omor etc.

Toxicitatea specifică a SM față de un organ sau altul sau concomitent față de mai multe organe și sisteme, de exemplu neuro-, nefro-, ototoxicitatea aminoglicozidelor dozodependente, teratogenitatea și cancerigenitatea.

Riscul de apariție a efectelor adverse toxice este deosebit de mare la utilizarea preparatelor cu indicele terapeutic mic, de ex. aminoglicozidele, warfarina, insulina, digoxina, teofilina, carbamazepina.

Pentru aprecierea toxicității medicamentelor se determină marja de siguranță sau marja terapeutică.

Medicamentele ce posedă o marjă terapeutică mare, rar provoacă complicații toxice la utilizarea lor în doze terapeutice. În marja terapeutică mică e foarte greu de a evita

reacții toxice, ca de exemplu, la folosirea aminoglicozidelor. Aminoglicozidele, utilizate îndelungat, la 26% din pacienți provoacă dereglarea funcției rinichilor, de obicei, rapid reversibilă, fapt ce se explică prin cumularea pronunțată a acestor preparate în tubii proximali ai rinichilor. Deja imediat după inițierea tratamentului, apare enzimuria din cauza eliminării enzimelor tubilor renali, îndeosebi în segmentul distal al nefronului. Mai târziu se micșorează funcția de concentrație cu apariția proteinuriei și cilindriuriei. Necroza acută gravă a rinichilor apare rar, însă creșterea nu prea pronunțată temporară a nivelului de creatinină în sânge e posibilă pe deplin. Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor depinde de doza preparatului și se reduce la utilizarea lui o dată pe zi. Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor este potențată de ciclosporină, cisplatină, furosemid. Ea este periculoasă prin aceea că se dereglează eliminarea preparatului, fapt ce contribuie la intensificarea ototoxicității, caracteristice pentru acest grup de medicamente.

Ototoxicitatea aminoglicozidelor se manifestă prin diminuarea auzului. Ea poate fi legată de disfuncția aparatului vestibular și nervului auditiv ca rezultat al acumulării progresive a antibioticelor în limfa urechii interne. Difuziunea reversibilă a preparatului în sânge este slab pronunțată. De obicei ototoxicitatea se dezvoltă la conținutul înalt al preparatului în sânge timp îndelungat, însă uneori chiar administrarea unimomentană a tobramicinei duce la afectarea auzului. Ultima este rezultatul disfuncției progresive a celulelor vestibulare și cohleare senzitive. Cure repetate de tratament cu aminoglicozide duc la surditate.

Pentru unele substanțe medicamentoase evitarea acțiunii toxice în general este imposibilă. Astfel, citostaticele nu numai că inhibă creșterea celulelor tumorale, dar și lezează toate celulele ce se divizează rapid și inhibă funcția măduvei osoase.

**Reacții adverse proprii.** Cel mai frecvent sunt întâlnite reacțiile adverse, care apar inevitabil la folosirea preparatului în doze terapeutice și sunt condiționate de proprietățile lui farmacologice. De exemplu, antidepresivele triciclice, clorpromazina nu numai că exercită acțiune asupra SNC, dar și provoacă cefalee, greață, uscăciune în gură și vedere dublă. Citostaticele provoacă dereglări ale hemopoiezei; atropina utilizată în bradicardie provoacă xerostomie (uscăciune în gură), midriază (dilatarea pupilei), creșterea presiunii intraoculare, diminuarea motilității intestinale;  $\beta$ -adrenoblocantele – slăbiciune, oboseală, disfuncții sexuale, bronhospasm. În unele situații efectul advers al preparatului poate fi chiar folositor. Astfel, izoprenalina, care este utilizată în calitate de substanță bronhodilatatoare, exercită acțiune stimulatorie asupra cordului și provoacă apariția tahicardiei și aritmiilor. Acest efect al preparatului poate fi folosit pentru restabilirea ritmului cardiac în asistolii. La mărirea dozei medicamentului riscul de apariție a reacțiilor adverse sporește. La elaborarea substanțelor medicamentoase noi sau a derivaților preparatelor deja cunoscute se întreprind încercări de a le spori specificitatea. Astfel, salbutamolul stimulează preponderent  $\beta_2$ -adrenoreceptorii bronhiilor și exercită o acțiune nesemnificativă asupra  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor inimii. Prednisolonul și cortizonul posedă activitate antiinflamatoare similară, însă primul într-o măsură mai redusă reține sodiul în organism. Reacțiile adverse ale medicamentelor depind și de caracterul afecțiunilor de bază. Așa, hipertensiunea arterială steroidă mai frecvent se dezvoltă în lupusul eritematos sistemic ce decurge cu leziuni ale rinichilor. Efectele adverse ale glucocorticoizilor în afecțiunile difuze ale țesutului conjunctival pot fi asemănătoare cu

acelea ale bolii de bază (de ex., psihoze, osteoporoză, miocardodistrofie, hipertensiune arterială), ceea ce complică diagnosticul diferențial.

Factorii care fac ca dozele uzuale să provoace fenomene toxice țin de bolnav și de produsul farmaceutic. Dintre factorii dependenți de bolnavi se pot enumera:

- reactivitatea biologică individuală, manifestată prin sensibilitatea crescută la medicamentul respectiv;
- insuficiența organelor responsabile de epurare – ficat, rinichi – care grefează procesul de inactivare metabolică și/sau eliminare a unor medicamente;
- anumite stări patologice de organ sau metabolice, care cresc reactivitatea (miocardul bolnav sau hipokaliemia, care favorizează aritmiile).

**Efecte adverse secundare** – sunt efecte nedorite inevitabile ale medicamentelor, datorate farmacodinamiei lor. Ca regulă, ele sunt provocate de lipsa selectivității acțiunii medicamentelor. De exemplu, izoprenalina (izadrina) excită  $\beta_2$ -adrenoreceptorii musculaturii netede nu numai a bronhiilor, dar și  $\beta$ -adrenoreceptorii cordului, provocând aritmii. În acest caz efectul aritmogen este un efect advers secundar al izadrinei. Utilizarea remediilor antiinflamatoare nesteroidiene poate provoca efect advers secundar prin acțiune ulcerogenă asupra mucoasei TGI ca rezultat al inhibiției sintezei prostaglandinelor grupului E (PGE). Efectul sedativ al antihistaminicelor de generația I se datorează capacității lor de penetrare prin bariera hematoencefalică.

**Efecte adverse de ordin secundar** (postacțiune primară a medicamentului). Aceste efecte, de exemplu, manifestate prin modificarea florei bacteriene a organismului, aparute la administrarea antibioticelor foarte active și altor substanțe antimicrobiene, contribuie la apariția suprainfecției, disbacteriozei și candidomicozei. Mai frecvent sunt lezați plămânii și intestinul. Disbacterioza – modificări cantitative și calitative ale microflorei TGI, provocate de utilizarea preparatelor antimicrobiene. Restabilirea componenței microflorei intestinale uneori are loc după suspendarea administrării preparatelor, ce au provocat dereglările ei, însă sunt posibile și dereglări stabile ale funcției TGI cu afectarea metabolismului proteic, absorbției ionilor de Ca, Fe, dezvoltarea hipovitaminozei (îndeosebi a vitaminelor grupei B). Suprainfecția este apariția și dezvoltarea intensivă a microorganismelor condiționat-patogene în urma inhibiției vitalității microflorei normale. Astfel de complicații pot provoca, de exemplu antibioticele și/sau imunodepresivele.

Suprainfecția poate fi endogenă (de obicei provocată de stafilococi, bacilul piocianic, proteu) și exogenă (determinată de contaminarea secundară cu agenți patogeni noi sau cu tulpini de microorganisme rezistente, care au provocat contaminarea inițială, de exemplu, dezvoltarea candidomicozei sau aspergilozei). În suprainfecții, de exemplu, se lezează mucoasa intestinală, mai rar evoluează forme viscerale cu tablou clinic atipic (de ex., candidomicoza pulmonară se manifestă prin pneumonia interstițială cu o evoluție prelungită, greu diagnosticată radiologic). Candidoza de obicei se observă în tratamentul cu tetraciline. Tratamentul îndelungat cu antibiotice al afecțiunilor pulmonare cronice contribuie la apariția infecției stafilococice. Glucocorticoizii și imunodepresivele diminuează imunitatea, iar ca rezultat crește riscul de apariție a bolilor infecțioase. Tratamentul de lungă durată a pacienților cu imunodepresive după transplantarea rinichilor poate să se complice cu infecții citomegalovirotice și micotice, ce duc la sfârșit letal.

Bacterioliza – (reacția Herxheimer) poate evolua la administrarea preparatelor anti-bacteriene bactericide în doze mari. Tabloul clinic (simptomatologia) se caracterizează prin înrăutățirea (dereglarea) rapidă a stării generale a pacientului sau prin intensificarea de scurtă durată a simptomelor patologiei respective în legătură cu distrugerea în masă a celulelor bacteriene (salmonelle, spirochete, bacilul Koch și piocianic) și eliberarea în cantități mari de endotoxine.

**Toxicitate, provocată de interacțiunile medicamentoase** – sunt efecte adverse ale substanțelor medicamentoase, mai des apărute în urma interacțiunilor farmacocinetice. Astfel, teofilina, utilizată în doze terapeutice obișnuite, poate provoca o acțiune toxică la asocierea ei în tratamentul cu eritromicină, care inhibă metabolismul hepatic al teofilinei și duce la supradozarea celei din urmă.

*Diagnosticul reacțiilor de tip A* (toxicitatea, efectele secundare și cele de post-acțiune primară a medicamentului) de obicei nu prezintă dificultăți, ele sunt prognozate, deoarece sunt rezultatul acțiunii farmacologice a medicamentului. Tactica de bază se reduce la utilizarea dozelor mai mici ale medicamentului, însă dacă efectele apar la folosirea dozelor subterapeutice, probabil va fi nevoie de a utiliza medicamente alternative.

La reacțiile adverse ce sunt rezultatul interacțiunii medicamentoase, administrarea repetată a preparatului dat va necesita corecția dozelor sau modificarea tratamentului asociat.

**Reacțiile de tip B.** Acestea nu sunt dozodependente și, cu excepția intoleranței, nu se datorează activității farmacologice a substanțelor medicamentoase. Ele diferă calitativ de efectele uzuale ale medicamentelor sau apar la doze obișnuite lipsite de nocivitate. La baza lor stau particularitățile individuale ale organismului – alergია sau dereglările genetice condiționate ale sistemelor enzimatic. Particularitățile reacțiilor de acest tip constau în faptul că ele sunt greu de prevăzut. De obicei aceste reacții nu sunt descrise până la înregistrarea medicamentului și sunt identificate la utilizarea clinică largă a lui. Așadar, reacțiile adverse de tip B se caracterizează prin:

- reacții de hipersensibilitate
- sunt independente de doză
- nu sunt prognozate
- apar rar
- de obicei sunt grave
- letalitatea relativ înaltă.

**Intoleranța medicamentoasă** – efecte nedorite ale substanțelor medicamentoase legate de proprietățile farmacologice ale medicamentelor și apărute la utilizarea dozelor terapeutice sau subterapeutice. Poate fi constatată intoleranța medicamentoasă individuală a oricărui medicament (de exemplu, zgomet în urechi la administrarea acidului acetilsalicilic).

**Reacțiile hipersensibilității sau reacțiile alergice** – reacții datorate implicării mecanismelor imunologice, manifestate printr-o hipersensibilitate specifică a organismului către alergeni în urma contactării precedente.

Uneori reacțiile alergice sunt considerate ca idiosincrazie, deoarece ele se referă la cele imprevizibile și nu sunt dozodependente. Însă reacțiile alergice se deosebesc de

idiosincrazie prin antrenarea sistemului imun. Pot apărea la doze foarte mici, deoarece presupun o sensibilizare prealabilă. Reacțiile alergice constituie de la 20 până la 70% din toate efectele adverse. Alergenii provocatori de reacții alergice se subdivid în exogeni și endogeni.

Alergenii exogeni se divizează:

- după calea penetrării în organism: topici (de contact), inhalatori, enterali, paren-  
terali;
- după proveniență – sociali (praful casnic), epidermali (epidermis, puf, mă-  
treață, lâna animalelor domestice), de polen (polenul copacilor, de iarbă), sub-  
stanțe chimice (substanțe cosmetice, coloranți, solvenți, reagenți), substanțe  
medicamentoase (antibiotice, sulfamide, vaccinuri, vitamine), alimentare și  
bacteriene.

Alergenii endogeni se formează în organism sub influența diferitor factori.

Frecvența generală a reacțiilor alergice la medicamente se situează în jur de 10%.

Sensibilizarea alergică se dezvoltă de obicei după 5-14 zile de la prima administra-  
re, uneori mai mult în cazul tratamentului continuu. Riscul de apariție a alergiei medi-  
camentoase la administrarea enterală (per os) a medicamentelor este mai mic, decât la  
celelalte căi de administrare, și maxim la administrarea i/v. Alergia este specifică la o  
anumită substanță, dar poate cuprinde și compuși înrudiți structural – reacțiile sunt de  
exemplu comune pentru toate penicilinele.

Reacțiile hipersensibilității se subdivid în funcție de mecanismul de dezvoltare în  
cele potențate de anticorpi medicament-specifici și de limfocite T medicament-specifice.  
Majoritatea substanțelor medicamentoase posedă proprietăți antigenice slabe. Reacțiile  
alergice pot fi provocate de diverse medicamente (alergeni de valoare reală, de exemplu  
vaccinurile, serurile, insulina sau cele ce dobândesc proprietăți antigenice după legarea  
cu proteinele). Substanțele medicamentoase pot deveni alergeni și din cauza transfor-  
mării lor în timpul păstrării, precum și după biotransformare (de ex., vitaminele grupei  
B, fenotiazinele). Activitate antigenică înaltă posedă substanțele medicamentoase ce  
conțin grupele  $\text{NH}_2$  și  $\text{Cl}$  legate de inelul benzolic (de ex., sintomicina). Așadar, reacția  
alergică evoluează dacă medicamentul prescris:

- prezintă o haptенă chimică și se fixează cu proteinele, formând ulterior anti-  
corpi;
- modifică proprietățile proteinelor unor țesuturi, provocând reacție autoimună;
- provoacă producerea anticorpilor, care în mod încrucișat reacționează cu prote-  
inele tisulare.

Reacțiile alergice evoluează în faze de sensibilizare, rezolvare (dezlegare) și de-  
sensibilizare. Sensibilizarea se dezvoltă pe parcursul câtorva zile (de la momentul  
penetrării primare a alergenului până la apariția reacției alergice) și se păstrează un  
timp considerabil, durata căruia o determină originea alergenului, doza lui, calea de  
pătrundere în organism, durata interacțiunii, precum și starea sistemului imun al orga-  
nismului. Stadiul (etapa) de declanșare evoluează fie la pătrunderea repetată a alerge-  
nului, fie la alergenul care se păstrează în organism mai mult de 2 săptămâni. Reacția  
poate fi de tip imediat (de la câteva secunde până la 6 ore) și întârziat (tardiv) (timp  
de 24-48 ore).



În desensibilizare reactivitatea organismului poate reveni la starea inițială fie spontan la înlăturarea influenței alergenului, fie după cura de administrare a alergenului în microdoze.

Riscul de evoluare a reacțiilor alergice este sporit de polipragmazie, administrarea de lungă durată a substanțelor medicamentoase, predispoziția ereditară, precum și în afecțiunile recurente (astm bronșic, polinoză, afecțiuni micotice etc.)

Se evidențiază următoarele tipuri de reacții ale hipersensibilității:

- reacțiile hipersensibilității imediate, atopice, anafilactice (tip I)
- reacțiile citotoxice (tip II)
- reacțiile complexelor imune (tip III)
- reacțiile hipersensibilității întârziate (tardive) (tip IV).

Unele reacții alergice nu pot fi clasificate (tipizate), deoarece mecanismele lor de evoluție nu sunt cunoscute și reproducerea acestor reacții la animale este imposibilă.

**Reacțiile anafilactice** – reacții ale hipersensibilității de tip imediat, manifestate prin producerea la alergenii pătrunși în organism (antigeni) a anticorpilor (IgE), care activează mastocitele și bazofilele. La pătrunderea repetată a alergenului în organism are loc faza de declanșare a reacției alergice, care evoluează în cele 3 etape: *imunobiologică* formarea complexului dintre alergen (antigen) și IgE (anticorp) fixate pe mastocite sau bazofile și modificarea proprietăților membranei celulare); *biochimică* (degranularea mastocitelor și bazofilelor cu eliberarea mediatorilor alergiei, în special, histaminei, serotoninei, leucotrienelor etc.) și *patofiziologică* (caracterizată prin dezvoltarea proceselor patofiziologice locale, de exemplu în inflamație; creșterea permeabilității pereților vasculari, dereglări ale circulației regionale, hipoxie, tromboza microvaselor, edem tisular, precum și prin dereglări generale ale vitalității organismului). Deseori astfel de reacții sunt provocate de antibiotice, sulfamide, antiinflamatoarele nesteroidiene etc. Fenomenele alergice de acest tip se manifestă prin vasodilatație, eventual hipotensiune, permeabilizare capilară, edem, bronhospasm etc. Simptomele caracteristice se încadrează în câteva entități clinice: polinoze, dermatită, urticarie, edem angioneurotic, rinită seroasă, astm bronșic exogen; sindromul cel mai acut și spectaculos este șocul anafilactic, care poate fi letal. Penicilinele și acidul acetilsalicilic sunt exemple de medicamente cu risc mare de reacții alergice anafilactice.

Anafilaxia se caracterizează prin neliniște, vertij, scăderea bruscă a presiunii arteriale, dispnee, dureri acute abdominale, greață și vomă, urinare și defecație involuntare, precum și prin convulsii, pierderea conștiinței în caz de șoc anafilactic.

Atopia evoluează în predispunerea ereditară și se manifestă prin astm bronșic, urticarie, polinoză (rinită alergică, de obicei provocată de alergeni de polen), edem angioneurotic sau eczemă infantilă (apărută la alergeni alimentari). Medicamentele cu un risc înalt de reacții anafilactice sau anafilactoides și mecanismul de dezvoltare a lor sunt prezentate în tabelul 1.7.1.

**Medicamentele cu risc înalt de provocare a reacțiilor anafilactice și anafilactoide și mecanismul de dezvoltare a lor**

Mecanismul de dezvoltare	Substanțele medicamentoase
IgE-condiționate	Peniciline Cefalosporine Albumină Adjuvanți pentru medicamente Benzodiazepine
Activarea sistemului complimentului	Substanțe radioopace Dextranii
Histamino-liberatori	Dextranii Substanțe radioopace Albumină Manitol Morfină Polimixină B Tiopental-sodiu Protamină sulfat Tubocurarină clorid
Alte medicamente	Proteinele serului sangvin Anestezicele locale (ex., procaina) AINS Antiinflamatoarele nesteroidiene

**Reacții citotoxice și citolitice (tip II)** legate de formarea IgG- și IgM-anticorpilor și reacția complementului, direcționați specific asupra unor celule purtătoare ale haptenei medicamentoase. Ele pot fi provocate de sulfamide, barbiturice, derivații pirazolonei, fenotiazinei, metildopă, chinidină, fenacetină, salicilați, cefalosporine, peniciline etc. Se manifestă prin anemie hemolitică, granulocitopenie și trombocitopenie imună. O categorie particulară a alergiei de tip II sunt reacțiile citotoxice autoimune. În cazul reacțiilor autoimune, se formează antigeni nativi pe suprafața anumitor celule ale organismului, de exemplu ficatului, mielinei, membranelor bazale ale glomerulilor renali, colagenului, modificate ca rezultat al lezării lor de bacterii, virusuri, substanțe medicamentoase, componentele proteice ale membranei celulare sau structuri necelulare. Aceste reacții se manifestă prin fagocitoză, activarea celulelor-chiler sau liza celulară, determinată prin sistemul complementului. Exemple de manifestări clinice ale acestui tip (II) de hipersensibilitate sunt leziunile sângelui (citopeniile imune – eritro-, leuco-, trombocitopeniile medicamentoase), anemia hemolitică la metildopă sau sindromul lupoid produs de hidralazină, sulfasalazină, beta-blocante, formele alergice sau infecțio-alergice de nefrită, miocardită etc.

Reacțiile de tip citotoxic stau la baza patogenezei lupusului medicamentos ce are loc în utilizarea procainamidei, hidralazinei, clorpromazinei, izoniazidei, metildopei, penicilaminei. Manifestările clinice (febra, micșorarea masei corporale, leziunile

și afecțiunile aparatului locomotor, plămânilor și pleurei, rinichilor, ficatului, vaselor sangvine) se dezvoltă de obicei peste 1 an de la inițierea tratamentului cu preparatele enumerate mai sus și dispar de sine stătător în timp de 4-6 săptămâni după suspendarea medicamentelor.

**Reacțiile complexelor imune (tip III)** sunt determinate de dereglările imunității celulare și formarea IgG—ce conțin complexe imune. Sunt intermediare de formarea complexelor antigenului cu anticorpii respectivi, cu dimensiuni critice. Complecșii neînlăturați din circuitul sangvin se rețin în capilarele tisulare ale organismului unde și activează sistemul complementului (îndeosebi fracțiunile C3a, C4a și C5a) și provoacă creșterea permeabilității vaselor și hemotaxisul neutrofilelor, care concomitent cu activarea sistemului chininic, eliberarea aminelor active și sporirea agregării trombocitelor contribuie la dezvoltarea vasculitei sistemice cu microtromboze, dermatită, alveolită. Afecțiuni clinice ale complexelor imune sunt boala serului (la administrarea proteinelor străine sau substanțelor medicamentoase), lupusul eritematos, glomerulonefrita, alveolitele, artrita reumatoidă. Acest tip de reacții pot provoca AINS, retinoulul, izoniazida, metotrexatul, chinidina, penicilinele.

**Reacțiile hipersensibilității de tip întârziat (tardiv), mediate celular (tip IV)** — se datorează limfocitelor sensibilizante, care eliberează limfokine generatoare de infiltrate macrocelulare perivenulare. Reacțiile alergice întârziate evoluează în câteva faze: inițial are loc sensibilizarea organismului cu formarea unui număr mare de limfocite T (efectori și chileri), peste 24-48 ore are loc faza de dezlegare când limfocitele T sensibilizate determină antigenul și elimină limfokine ce contribuie la dezvoltarea reacției inflamatorii. Aceste reacții celulo-intermediate stau la baza erupțiilor rujeoliforme și dermatitei alergice de contact. Efectele adverse alergice medicamentoase se manifestă prin cele mai diverse forme ale dermatopatologiei — de la eritem în locul de administrare a medicamentului și erupție medicamentoasă fixată până la erupție papuloasă sau veziculoasă. Mai frecvent dezvoltarea acestor sindroame provoacă sulfamidele, anticonvulsivantele, AINS, alopurinolul, vaccinurile și serurile. Se deslușesc anumite forme de reacții alergice cutanate, de exemplu, sindromul Lyell și sindromul Stevens — Jonson (formă gravă de eritem exsudativ polimorf).

Dezvoltarea reacțiilor imunologice nedorite în mare măsură depind de structura chimică a substanțelor medicamentoase. Preparatele cu masa moleculară mică nu sunt în stare să activeze mecanismele imune din organism, însă ele pot provoca reacțiile hipersensibilității prin formarea legăturilor covalente cu substanțele macromoleculare. Substanțele medicamentoase pot fi supuse metabolismului cu formarea metaboliților activi, provocatori ai reacțiilor citotoxice și citolitice ca rezultat al interacțiunilor cu acizii nucleici și dereglarea formării genelor, sau care formează legături covalente cu compușii macromoleculari. De exemplu, sulfamidele pot forma metaboliți reactivi care provoacă reacții citotoxice și imune ca urmare a formării legăturilor covalente cu macrocompușii.

Frecvența sensibilizării organismului față de substanțele medicamentoase sporește esențial în cazul dozelor mari ale acestora, creșterii numărului de administrări, din cauza diverselor suplimente (emulgatori, solvenți), la utilizarea preparatelor cu durată lungă de acțiune. Factorii ce contribuie la apariția reacțiilor alergice sunt: vârsta tranzitorie,

graviditatea, ciclul menstrual, postmenopauza, influența radiației solare, stresurile emoționale. La 78-80% din pacienți alergia medicamentoasă se finalizează prin însănătoșire, iar în 10-12% cazuri evoluează cronic sub formă de astm bronșic atipic, agranulocitoză recidivantă, hepatită medicamentoasă și nefrită interstițială. În 0,005% cazuri este posibil sfârșitul letal, motivele cele mai frecvente ale căruia sunt șocul anafilactic, agranulocitoza, encefalita hemoragică, miocardita, anemia aplastică.

**Reacțiile pseudoalergice** – manifestări clinic asemănătoare reacțiilor adverse alergice, nu posedă mecanisme imunologice de dezvoltare. Ele sunt legate de eliberarea directă sau indirectă a substanțelor endogene biologice active, de exemplu histaminei, liberinei, serotoninei din mastocite (celulele Ehrlich) sub influența substanțelor medicamentoase. Reacțiile pseudoalergice pot imita reacțiile alergice de tip I (anafactoide sau de tip anafilactic), de exemplu, în tratamentul cu acid acetilsalicilic și alte substanțe antiinflamatoare nesteroidiene; la administrarea intravenoasă a vancomicinei, polimixinei B, remediilor anestezice, radioopace, miorelaxantelor (tubocurarină), opioidelor.

Reacțiile pseudoalergice pot imita reacțiile de tip II (citotoxice) și provoca hemoliză, de exemplu, utilizarea preparatelor antimalarice, sulfamidelor. Expresivitatea (intensitatea reacțiilor pseudoalergice) depinde de doza substanțelor medicamentoase. Clinic, reacțiile pot să se manifeste prin urticarie, hiperemie și prurit cutanat (inclusiv la locul aplicării), cefalee, scăderea tensiunii arteriale. Metildopa, fentolamina, preparatele rauwolfiei pot provoca edem și hiperemia mucoasei nazale; administrarea AINS pacienților cu triada aspirinică – bronhospasm.

**Idiosincrazia** – reacție nespecifică (netipică) la medicament, genetic determinată, prin defecte ale sistemului enzimatic, manifestată prin intensificarea sensibilității față de el și cu efecte pronunțate și/sau de lungă durată, care nu poate fi explicată prin acțiunea farmacologică a lui.

Sunt reacții adverse independente de doză și se manifestă prin reacții neobișnuite, fie diferite calitativ de efectele produse de medicamente la populația majoritară, fie determinate de doze lipsite de nocivitate.

Sub termenul „idiosincrazie” se subînțelege o reacție patologică genetic determinată la un anumit preparat medicamentos. Această reacție se caracterizează printr-o sensibilitate crescută a pacientului către preparatul respectiv cu un efect de o intensitate neobișnuită și/sau de lungă durată. La baza idiosincraziei stau reacțiile determinate de defectele ereditare ale sistemelor enzimatice. Ele se întâlnesc mai rar decât reacțiile alergice. Reacțiile idiosincrazice se datorează fie modificării unor procese de biotransformare a medicamentelor, fie unei reactivități tisulare neobișnuite. Sunt cunoscute multe exemple de idiosincrazii. Un exemplu de tulburare idiosincrazică datorită unei reactivități tisulare neobișnuite este hemoliza (anemia hemolitică) pe care o provoacă la unele persoane dozele obișnuite de antimalarice (primachină, chinină, clorochină etc.); sulfamide antibacteriene (inclusiv cotrimoxazol); nitrofurani (furazolidonă, nifuroxazidă); nitroxolină; derivați de naftiridină și fluorchinolone (acid nalidixic, pefloxacină, norfloxacină etc.); sulfine (dapsonă); analgezice antipiretice (salicilați, metamizol, paracetamol, fenacetină, baralgină); acidul 5-aminosalicilic (mesalazină); cloramfenicol.

Substratul biochimic este deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6PD), care determină scăderea marcantă a glutationului, tioaminoacid indispensabil

pentru menținerea integrității membranei acestor celule; se dezvoltă anemia hemolitică. Asemenea reactivitate particulară se transmite ereditar printr-o genă legată de cromozomul X, ceea ce explică predominanța la bărbați. Persoanele care prezintă acest deficit enzimatic sunt de regulă originare din zone de paludism endemic – mai ales bazinul mediteraneean (8-10%) – fiind selecționate dintre cei cu rezistență crescută la această boală. La inducția sintetazei acidului  $\epsilon$ -aminolevulinic, intensificată de barbiturice, se dezvoltă accesul de porfirie hepatică. Hipertermia malignă sub influența anestezicelor, de asemenea se referă la această categorie de reacții. Deficitul methemoglobinreductazei în tratamentul cu nitrați duce la methemoglobinemie. Efect analogic provoacă și utilizarea nitraților în prezența hemoglobinelor patologice și fenacetinei în micșorarea dezalchilinizării acestui preparat. Deficitul hipoxantin-guanin-fosforiboxiltransferazei în tratamentul gutei cu alopurinol se manifestă prin excreția intensivă renală a purinelor, uneori cu formarea calculilor.

La copiii cu vârste antepreșcolare în tratamentul cu cloramfenicol (levomicetină) la a 2-9-a zi pot să apară complicații sub formă de așa-numitul sindrom Grei: meteorism, diaree, vomă, cianoză și ulterior cu dereglări circulatorii sangvine, ce provoacă moartea. Aceasta se datorează insuficienței (carenței) în organism a glucuroniltransferazei. Din aceste considerente utilizarea levomicetinei la copii este nedorită. Un exemplu de reacție idiosincrazică a unei anomalii de metabolizare este apneea de tip toxic, care se produce la doze mici de suxametoniu, un ester al colinei cu proprietăți curarizante. Proporția în populație a persoanelor cu asemenea reactivitate este de circa 0,25%. Fenomenul se explică prin existența unei colinesteraze plasmatică atipice cu capacitatea redusă de a hidroliza și inactiva curarizantul.

Așadar, la reacțiile de tip B, în special la intoleranța medicamentoasă, administrarea repetată a substanței medicamentoase e posibilă dacă reacția a fost nepronunțată.

În caz de idiosincrazie se cere o precauție în rezolvarea problemei referitoare la posibilitatea administrării repetate a preparatului. Gravitatea reacției va determina tactica. Dacă reacția a fost gravă, e mai bine de evitat administrarea repetată a preparatului. În reacția negravă se poate de efectuat un test de provocare și la rezultatele lui negative, preparatul poate fi repetat. Uneori se aplică testul cu placebo pentru excluderea placebo-efectelor și confirmarea prezenței ideosincraziei.

În reacțiile hipersensibilității este necesar de a efectua toate cercetările de diagnosticare posibile. În cazul veridicității rezultatelor negative medicamentul poate fi administrat repetat, în celelalte cazuri e necesar a evalua beneficiul și riscul de apariție a anafilaxiei și, dacă există acest risc, e mai bine de evitat prescrierea acestui medicament.

**Reacții de tip C.** Dependența (pasiunea) medicamentoasă – o stare psihică și (uneori) fizică de intoxicare cronică, însoțită de necesitatea administrării repetate sau încontinuu a substanței medicamentoase sau toxice pentru jugularea simptomelor, motivate de suspendarea utilizării lui (sindromul abstenenței).

Dependența medicamentoasă poate fi fizică, ce se manifestă prin apariția sindromului de abstenență, sau psihică – fără de el. Dependența medicamentoasă se caracterizează printr-o reactivitate a organismului, modificată față de medicamentul utilizat, ce se manifestă prin schimbarea efectelor și dezvoltarea toleranței către preparat, ceea ce necesită utilizarea dozelor majorate.

Dependența medicamentoasă poate apărea față de una sau câteva substanțe medicamentoase.

*Sindromul dependenței psihice* este o stare a organismului care se caracterizează prin necesitatea patologică de administrare a unei oarecare substanțe psihotrope cu scopul de a evita dereglările psihice sau disconfortul apărut la suspendarea administrării. Acest sindrom decurge fără fenomenul abstenenței.

*Sindromul dependenței fiziice* constituie o stare caracterizată prin evoluarea abstenenței la suspendarea administrării substanței medicamentoase sau după administrarea antagoniștilor ei. Sindromul este caracteristic în primul rând pentru medicamentele ce posedă efect stupefiant.

Variantele dependenței medicamentoase:

- 1) toxicomania – o grupă de stări provocate de pasiunea de utilizare a preparatelor psihoactive (psihomimetice);
- 2) narcomania – o toxicomanie către substanțele medicamentoase raportate la grupul stupefiantelor (analegezicele opioide, barbituricele, derivații efedrinei).

Substanțele capabile să provoace dependență au, de cele mai multe ori, acțiuni psihofarmacologice – euforizantă, liniștitoare, stimulantă, psihomotorie, halucinogenă. Principalele substanțe cu potențial de dependență sunt: morfina, heroina și alte opioide, amfetaminele, cocaina, alcoolul etilic, barbituricele și alte hipnotice, benzodiazepinele și alte tranchilizante, lisergida, canabinoidele (marijuana, hașiș) și, în măsură mai mică, nicotina (tutunul) și cafeina (cafeaua).

**Reacțiile de tip D.** Tipuri particulare de reacții adverse toxice sunt efectele dismorfogene sau teratogene, efectele mutagene și efectele cancerigene.

**Efectele cancerigene** – efecte adverse ale medicamentelor ce provoacă dezvoltarea tumorilor maligne, exemplu administrarea imunodepresivelor mărește riscul de apariție a limfomului, sarcomului, cancerului pielii, al buzelor.

Stabilirea legăturii reciproce incontestabile dintre dezvoltarea tumorii și utilizarea medicamentului este dificilă din cauza perioadei de timp îndelungate ce delimitează aceste evenimente. Astfel, este stabilită legătura reciprocă dintre dezvoltarea cancerului endometrial și utilizarea de lungă durată a estrogenilor; dintre cancerul vezicii urinare și utilizarea ciclofosfamidei. Uretanul, agenții alchilanți citostatici, DDT-ul sunt exemple de compuși care în anumite condiții au proprietăți cancerigene. Substanțele cancerigene sunt de regulă prescrise atunci când folosirea lor nu poate fi evitată. Ele trebuie administrate sub control medical riguros.

**Efectele mutagene** – efecte adverse ale medicamentelor ce contribuie la dezvoltarea dereglărilor și afecțiunilor genetice (adică mutații genetice, cromozomiale și genomice). Efectele mutagene au drept consecință modificări permanente ale fenotipului, care ulterior, chiar după mai multe generații, pot determina afectarea fenotipului, manifestată prin diferite boli genetice. Exemple de medicamente cu risc mutagen cert sunt: citostaticele anticanceroase și imunodepresivele, unele antiepileptice, unele neuroleptice, metronidazolul, pesticidele organofosforice. Reglementările actuale interzic introducerea în terapeutică a medicamentelor cu risc mutagen, cu excepția celor care sunt indispensabile în anumite situații – de exemplu citostaticele la bolnavii neoplazici.

**Efectele dismorfogene** se manifestă prin defecte morfologice la copii, în cazul administrării medicamentelor la femeile însărcinate. Când defectele sunt majore, având caracter de monstruoziitate, efectul se numește teratogen.

**Efectele teratogene** – efecte adverse ale medicamentelor, ce exercită acțiune toxică directă asupra fătului și organelor reproductive la maturi ca urmare a dereglărilor cromozomiale, genetice și altor dereglări ereditare.

Medicamentele teratogene pot poseda acțiune embriotoxică directă sau să deregleze metabolismul proteinelor cu dezvoltarea embriopatiilor, fetopatiilor. O multitudine de factori favorizează efectele dismorfogene și teratogene. Dintre medicamentele cu risc cert sunt citostaticele anticanceroase, unele antiepileptice (mai ales fenitoina și trimetadona), sărurile de litiu, anticoagulatele cumarinice, anumiți derivați de vitamină A, îndeosebi izotretinoina, hormonii sexuali androgeni și progestativele cu proprietăți androgene (care pot provoca masculinizarea fătului feminin), unele antibiotice și preparate antimicotice. Vârsta sarcinii este un alt factor major pentru riscul dismorfogen. Sensibilitatea este maximă în primul trimestru de sarcină, mai ales între zilele 20 și 40 (la om), când organogeneza și determinanții ei chimici sunt la apogeu.

Efectele dismorfogene, respectiv teratogene, sunt relativ rare, dar consecințele pot fi dezastruoase. Aceasta impune o serie de măsuri profilactice, printre care:

- evitarea, în măsura posibilului, a medicamentelor în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru;
- dacă se impune folosirea anumitor medicamente în timpul sarcinii, acestea se administrează în dozele cele mai mici eficiente;
- incompatibilitatea între sarcină și medicamente cu risc dismorfogen indispensabile în anumite situații clinice, obligă la evitarea sarcinii (prin mijloace contraceptive) sau la întreruperea acesteia.

În mai multe țări există o divizare oficial acceptată a medicamentelor pe grupe în raport de gradul teratogenității lor. În special FDA evidențiază următoarele categorii de acțiune a medicamentelor asupra fătului:

- categoria A – preparate, acțiunea teratogenă a cărora nu este identificată nici în clinică, nici experimental (însă cercetările efectuate nu permit excluderea completă a riscului teratogenității);
- categoria B – preparate ce conform datelor experimentale nu posedă teratogenicitate, iar date clinice pentru această problemă nu există;
- categoria C – preparate care în experiențe exercită acțiune nefavorabilă asupra fătului, însă un control clinic adecvat nu există;
- categoria D – preparate ce exercită acțiune teratogenă, însă necesitatea utilizării lor depășește riscul potențial de lezare a fătului; aceste preparate sunt administrate conform indicațiilor vitale; femeia trebuie să fie informată despre posibilele consecințe pentru făt;
- categoria X – preparate cu teratogenicitatea argumentată experimental și clinic; sunt contraindicate în graviditate.

Atunci când sunt dovezi (argumente) despre acțiunea adversă a substanței medicamentoase, însă există necesitatea de a administra din nou preparatul dat, e necesar de a folosi următoarea tactică și strategie.

La interogarea pacientului e principal de a determina dacă au existat la el anterior reacții adverse la administrarea medicamentelor, caracteristica lor; în ce perioadă a tratamentului a apărut actuala reacție, ce substanțe medicamentoase asociate și în ce doze au fost utilizate în perioada de dezvoltare a reacției, cum le-a suportat pacientul mai înainte, dacă a dispărut reacția la suspendarea medicamentului.

Nu este complicat de a determina legătura dintre reacție și medicament, dacă pacientul primește monoterapie. Însă în prezența tratamentului asociat pot apărea dificultăți în diferențierea substanței medicamentoase care a provocat reacția adversă. Tipul de inițiere a reacției de asemenea poate avea importanță. Astfel, dacă pacientul a folosit medicamentul pe parcursul mai multor ani, probabilitatea de evaluare a reacției adverse este nu prea mare.

Reacțiile hipersensibilității de obicei nu se dezvoltă după prima administrare a medicamentului, deoarece formarea IgE-anticorpilor medicamentodependenți nu are loc imediat, dacă numai pacientul nu a folosit mai înainte medicamentul dat sau unul asemănător după structura chimică. Reacția apărută mai întâi poate fi pseudoalergică, nedependentă de mecanismele imune, de exemplu, la administrarea vancomicinei, substanțelor radioopace, blocantelor transiterii neuro-musculare. Selecția metodelor de cercetare a acțiunii adverse a medicamentelor depinde de faza de dezvoltare a reacției. Pentru testarea efectelor adverse se utilizează datele anamnezei și ale actelor medicale, examinări fizicale și instrumentale de laborator.

## **COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS (FARMACOTERAPIEI)**

Există mai multe clasificări ale complicațiilor farmacoterapiei, dar niciuna din ele nu poate fi considerată ca una definitivă. La baza clasificării prezentate mai jos este principiul etiopatogenetic.

1. Complicațiile cauzate de supradozarea remediilor medicamentoase (absolută, relativă).
2. Complicațiile provocate de acțiunile adverse specifice și nespecifice și proprietățile organotrope ale medicamentelor (neurotoxică, hepatotoxică, nefrotoxică, ulcerogenă, embriotoxică, fetotoxică, teratogenă, cancerigenă, psihoze medicamentoase)
3. Complicațiile condiționate de hipersensibilitatea bolnavilor (reacții imunoalergice de tip imediat, citotoxice, cu participarea complexelor imune, de tip întârziat etc.)
4. Complicațiile cauzate de factorii genetici (idiosincrazia, enzimopatiile, inducția și supresia enzimelor metabolice hepatice).
5. Complicațiile cauzate de administrarea repetată a medicamentelor (cumularea, toleranța, dependența medicamentoasă (psihică și fizică, tahiflaxia)
6. Complicațiile determinate de suspendarea tratamentului medicamentos (sindromul rebound, sindromul de lipsă).
7. Complicațiile determinate de dereglările capacităților imunobiologice ale macroorganismului (suprainfecția, recidiva infecțiilor, disbacterioza, candidomicoza, aspergiloza medicamentoasă etc.).



8. Complicațiile manifestate prin reacția de acutizare (bacterioliză).
9. Complicațiile cauzate de interacțiunile medicamentoase (farmaceutice, farmacologice: de ordin farmacocinetic și farmacodinamic etc.)
10. Complicațiile cauzate de autotratementul răspândit
11. Complicațiile cauzate de medicamente falsificate (contrafăcute).

### ***1. Complicațiile cauzate de supradozarea preparatului***

Supradozarea poate fi absolută și relativă. Supradozarea absolută este rezultatul erorilor medicului, administrării ocazionale sau conștiente a remediiului în doze mari. În supradozarea relativă acțiunea adversă, toxică a preparatului survine după utilizarea remediiului în doze terapeutice. Aceasta are loc din cauza diminuării funcției antitoxice a ficatului, dereglării funcției excretorii a rinichilor (maladiile sau afecțiunile acestor organe, vârsta înaintată). Simptome ale supradozării preparatelor medicamentoase se observă în enzimopatiile determinate genetic, când are loc defectul enzimelor metabolismului medicamentelor. Fenomenele supradozării relative a unei substanțe pot evolua ca urmare a utilizării ei concomitente cu un alt preparat, care este inhibitor activ al enzimelor metabolismului medicamentelor. Sinteza acestora este inhibată de codeină, etilmorfină, cloramfenicol și alte preparate. Supradozarea relativă survine de asemenea și la majorarea excesivă a fracției libere a substanței medicamentoase. Concentrația fracției libere a preparatului în sânge se mărește în hipoproteinemie, ca rezultat al inaniției, hemoragiilor masive sau bolilor. Fenomene asemănătoare se observă la utilizarea concomitentă a două sau a mai multor preparate medicamentoase, când ele concurează pentru cuplarea cu proteinele plasmatiche sau tisulare. În acest caz agentul ce posedă o afinitate mai mare față de albumine substituie celălalt remediu și concentrația fracției libere a acestuia crește vădit.

### ***2. Complicațiile provocate de acțiunile adverse specifice și nespecifice și proprietățile organotrope ale medicamentelor***

Acțiunea adversă și toxică a preparatelor nu se manifestă tot timpul. Ele sunt posibile la persoanele cu premisele respective (dereglări ale funcției SNC, ateroscleroză, maladiile cordului, ficatului etc.). Această grupă de complicații poate fi ilustrată după influența remediilor asupra sistemelor și organelor (vezi tab. 1.7.2).

**Acțiunea neurotoxică.** Sistemul nervos posedă hipersensibilitate la agenții chimici, care, în afară de tulburări funcționale (convulsii, excitație, somnolență, depresie psihică etc.), pot provoca fenomene de distrofie și chiar moartea celulelor și fibrelor nervoase. Afecțiunile deseori au o localizare destul de specifică (lezarea nervului vestibulocohlear la utilizarea aminoglicozidelor, atrofia nervului optic – derivații 8-oxi-chinolinei etc.).

**Complicațiile cauzate de acțiunea adversă și toxică specifică sau nespecifică  
a remediilor medicamentoase**

Tipul complicației	Preparatele
<b>Neurotoxică</b> - convulsii  - depresii	- aneletticele – pentetazolul, bemegridul etc; derivații pirazolonei la administrarea intravenoasă, supradozarea anestezicelor locale, injectarea intrahidrană a penicilinelor, dihidrostreptomisinei, stricinei; supradozarea unor colinomimetice, remediile anticolinesterazice; - hipnoticele, neurolepticele, tranchilizantele, anestezicele generale, rezerpina.
- dereglări psihice  - nevrite periferice - ototoxicitate - atrofia nervilor optici	- în intoxicații cu atropină, digitalice, tratament îndelungat cu diuretice; - sulfamidele, nitrofuranele; - aminoglicozidele; - enteroseptolul, mexaza, mexaformul, intestopanul, acidul nalidixic.
<b>Hepatotoxică</b> - coleastă, icter - steatoză  - hepatită	- clorpromazina și derivații ei, anabolizantele steroidiene, estrogenii, androgenii, tetracilinele, co-trimoxazolul, eritromicina etc.; - uniolul, cloral hidratul, barbituricele, alcoolul etilic, antibioticele, corticosteroizii, AINS; - indometacina, nitrofuranele, fenilbutazona, halotanul, anticoncepționalele, sulfamidele, amfotericina B, metotrexatul etc.
<b>Nefrotoxică</b> - insuficiență renală acută  - afecțiuni acute ale vaselor renale  - hematurie  - nefropatii  - calculi renali  - dereglarea diurezei (frecvența, cu eforturi și iritație) - retenția urinei	- sulfamidele, compușii aurului, bismutului, mercurului, aminoglicozidele, cefalosporinele, polimixinele, amfotericina B, indometacina, fenilbutazona; - antibioticele, sulfamidele, sărurile metalelor grele;  - anticoagulantele indirecte; mai rar – salureticele, cefalosporinele, sulfamidele, penicilinele, barbituricele, salicilații; - penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, polimixinele, amfotericina B, fenacetina, paracetamolul, acidul acetilsalicilic, aminofenazona, fenilbutazona; - triamterenul, fenilbutazona, acetazolamida, alopurinolul, sulfamidele, vitamina D în doze mari; - sulfamidele, anticoagulantele, citostaticele;  - M-colinoblocantele, ganglioplegicele, morfina, tranchilizantele, hipnoticele.
<b>Ulcerogenă</b>	- glucocorticoizii, AINS, rezerpina, tetracilinele, sulfamidele, PAS, citostaticele, spironolactona.

**Acțiunea hepatotoxică.** Ficatul este o barieră specifică între vasele mezenteriale și circulația sangvină generală la administrarea enterală a preparatelor. El primul primește asupra sa „lovitura toxică” a dozei totale a remediei medicamentoase. Concentrațiile maxime ale substanțelor medicamentoase după orice cale de administrare se determină, practic, în majoritatea cazurilor, în ficat și rinichi. Majoritatea preparatelor medicamentoase exercită acțiune nefavorabilă asupra ficatului, alterând parametrii funcționali (hiperglicemia provocată, proba bromsulfalenică etc.). În ficat apare, morfologic, distrofie adipoasă, vacuolizarea celulelor, iar în cazuri grave – necroze centrolulare cu regenerarea ulterioară sau dezvoltarea țesutului conjunctiv (cirozei).

**Acțiunea ulcerogenă a remediilor.** Epiteliul stomacului se deosebește prin existența efemeră. În el au loc permanent procese de regenerare fiziologică, care fac epitelul foarte sensibil la acțiunea substanțelor medicamentoase. Acestea, pe de altă parte, pot stimula secreția acidului clorhidric și pepsinei, capabile să lezeze mucoasa. Acțiunea lezantă a preparatului asupra mucoasei și inhibiția producției sucului protector contribuie de asemenea la apariția ulcerelor medicamentoase. La diferite substanțe prevalează unul din multitudinea mecanismelor de acțiune. De obicei, acțiunea lezantă este mai pronunțată la administrarea preparatelor per os. Însă remediile ulcerogene tipice acționează similar (identice) și la introducerea parenterală. Ulcer gastric mai frecvent provoacă salicilații (acidul acetilsalicilic etc.), atofanul, fenilbutazona, tetraciclinele, rezerpina, corticosteroizii, ACTH și remediile anticanceroase. Acțiunea ulcerogenă a remediilor se manifestă, de obicei, brusc: pe fondul stării satisfăcătoare apare hemoragie gastrică sau perforația ulcerului („abdomen acut”). Riscul manifestărilor ulcerogene crește brusc dacă pacientul prezintă ulcer gastric sau duodenal în anamneză. Acesta se consideră ca o contraindicație a administrării preparatelor respective.

**Acțiunea nefrotoxică.** În rinichi, ca și în ficat, se concentrează o cantitate maximă de substanțe medicamentoase și produsele metabolismului lor. E clar că acestea pot influența destul de puternic și durabil asupra parenchimului rinichilor.

Majoritatea dereglărilor nefrotice sunt cauzate de dezvoltarea procesului alergic. Lezarea rinichilor are loc sau prin inflamația aparatului glomerular (glomerulonefrită), sau prin distrofia epitelului tubilor renali (nefroză). În ambele cazuri se dereglează funcția excretoare a organului. Primele simptome ale complicațiilor de obicei sunt dureri în regiunea lombară cu retenția lichidului.

**Acțiunea teratogenă.** Preparatele influențează asupra fătului, provocând diferite malformații. Dificultățile experimentale de rezolvare a problemei constau, în special, în acțiunea teratogenă specifică și care depinde de specie. Astfel, cortizonul și analogii săi manifestă acțiune teratogenă la șoareci și iepuri, dar nu provoacă un astfel de defect la șobolani etc. Așadar, nu-i nicio garanție că substanța cercetată pe animale și confirmată ca nepericuloasă, se va comporta la fel și la oameni. Gravitatea, printre altele, deseori se intercalează cu diferite maladii cronice (reumatism, diabet etc.). Evoluția ei se poate agrava cu vomă incoeribilă, hipertensiune arterială, infecții intercurrente etc. Toate acestea necesită efectuarea unei farmacoterapii, la care trebuie recurs cu multă prudență (vezi tab. 1.7.3).

**Clasificarea substanțelor medicamentoase teratogene  
(după I.V.Markova etc., 1979)**

<b>Foarte periculoase</b>	<b>Periculoase</b>	<b>Condițional periculoase</b>
Talidomidă Antagoniștii acidului folic (metotrexat)	Compușii alchilanți (novembitol, ciclofosfan, tiofosfamidă etc.). Antagoniștii purinici (6-mercaptopurină). Antagoniștii pirimidinici (5-fluordezoxiuridină).	Antibioticele (tetraciline, cloramfenicol, streptomicine, peniciline). Sulfamidele.  Derivații nitrofuranului (nitrofurantoină, furazolidon).
Androgenii (testosteron, metiltestosteron etc.).	Antibioticele anticanceroase (actinomicină, bruneomicină etc.). Alcaloizii antitumorali (colchicină, vinblastină). Antiepilepticele (fenitoină). Antidiabeticele orale (tolbutamidă, clorpropainidă etc.). Derivații sintetici ai vitaminei A (tigazon, izoretinoin).	Metronidazol. Antimalaricele (chinină, pirimetamină, chingamină). Glucocorticoizii (hidrocortizon, triamcinolon). Salicilații și alte remedii antiinflamatoare nesteroidiene. Antihistaminicele. Analgizele opioide (morfină, codeină). Anestezicele generale inhalatoare (halotan, eter, protoxid de azot). Hipnoticele (fenobarbital). Anticoncepționalele (infecundină). Progesteron. Estrogenii.

Cel mai periculos, din punctul de vedere al unui posibil efect teratogen, este indicarea preparatelor în perioadele ce corespund implantației (ziua a 8-a - a 19-a a sarcinii) și organogenezei (săptămâna a 3-a - a 8-a a gravidației).

**3. Complicațiile condiționate de hipersensibilitatea bolnavilor  
(reacțiile imunologice)**

Reacțiile alergice la substanțele medicamentoase și produsele metabolismului lor în organism sunt cele mai frecvente din această grupă. Majoritatea remediilor, în comparație cu proteinele, reprezintă compuși, și în plan imunologic, cu unele excepții, sunt antigeni incomplecși (haptene). Pentru a sensibiliza organismul, ele trebuie să se transforme în antigeni complecși prin cuplarea ireversibilă cu proteinele. La dezvoltarea alergiei medicamentoase preparatul se transformă într-o astfel de formă care poate să interacționeze cu proteinele. Apoi are loc conjugarea haptenei cu proteina organismului sau cu o altă moleculă purtătoare respectivă cu formarea antigenului complet. Reacția imună se dezvoltă la acest complex devenit străin. Preparatele cu structură chimică asemănătoare pot provoca reacții alergice (încrucișate). Manifestările reacțiilor alergice pot fi destul de variate (vezi tab. 1.7.4).

## Preparatele care provoacă frecvent reacții alergice

Manifestări cutanate	Șocul anafilactic	Boala serului
Sulfamidele	Penicilinele	Penicilinele
Penicilinele	Vaccinurile	Streptomicina
Streptomicina	Serurile	Sulfamidele
Iodul și sărurile lui	Hidrolizatele	Metiltiouracilul
Bromurile	Preparatele organice	Mercazolilul
Barbituricele	Iodul și sărurile lui	Serurile
Salicilații	Procaina, dicaina	Apresina
Fenitoina	Vitamina B <sub>1</sub>	Heparina
Amidopirina	ACTH	Iodul și sărurile lui
Chinina	Acidul acetilsalicilic	Fenilbutazona
Cloralhidratul	Streptomicina	Salicilații
Antipirina	Difenhidramina	Chinidina
Fenilbutazona	Pantoponul	
Fenacetina	PAS-ul	
PAS-ul	Sulfamidele	
	Furosemidul	

Pentru reacțiile alergice, spre deosebire de multe alte tipuri de acțiuni nefavorabile, e caracteristică absența legăturilor cu proprietățile farmacologice ale preparatului. Unul și același medicament e capabil să provoace diferite fenomene și invers, diverse substanțe pot cauza aceleași simptome și sindroame. Preparatul medicamentos de obicei nu va duce la dezvoltarea imediată a reacției alergice, dacă nu este sensibilizare alternă. Substanța farmacologică, chiar în doze minime (micrograme), pe fundalul sensibilizării poate provoca aceeași reacție. După durata apariției se disting 3 grupe de reacții alergice: acute (până la 60 min.), subacute (în intervalul 1-24 ore) și de tip întârziat (nu mai devreme de 24 ore și chiar câteva săptămâni). Diverse manifestări clinice ale alergiei medicamentoase la bolnavii sensibilizați apar la diferite intervale de timp după administrarea preparatului. Șocul anafilactic se dezvoltă de la câteva minute până la 30-60 min. Urticaria, edemul Quinke, astmul bronșic pot decurge ca reacții alergice acute, subacute și întârziate. Pentru exantem și purpura vasculară e mai caracteristică dezvoltarea subacută, cu toate că aceste reacții pot apărea acut și întârziat. Trombocitopenia și agranulocitoza se semnalează după 24 ore și mai mult, cu toate că uneori se manifestă și peste 30-60 min. Fenomene analogice se observă și în febra medicamentoasă. Pentru sindromul bolii serului, afecțiunilor alergice ale diferitelor organe și sisteme e tipic caracterul lent de dezvoltare – la 8-10 zile după introducerea alergenului, iar uneori reacția se manifestă și mai devreme (după 1-24 ore).

Reacțiile alergice la preparatele medicamentoase se dezvoltă mai des la persoanele care în trecut au fost afectate de unul din fenomenele alergiei. De aceea, indicând un nou remediu, e necesar, în primul rând, de concretizat dacă, anterior, pacientul nu l-a administrat și care a fost reacția. Controlul periodic al sângelui este o condiție necesară la utilizarea preparatelor potențial periculoase în dezvoltarea complicațiilor hematologice.

Principalul mijloc de profilaxie a alergiei medicamentoase este anamneza. Utilitatea testelor cutanate și a unor teste de laborator este limitată. Evitarea sensibilizării alergice presupune, în primul rând, folosirea cu mult discernământ a substanțelor cu risc mare și evitarea aplicării locale a acestora. Când alergiile la un medicament este cunoscută, se recomandă evitarea acestuia și a substanțelor înrudite chimic. Dacă apar manifestări alergice, medicația cauzatoare se întrerupe. În situații speciale se poate încerca desensibilizarea specifică. Alergiile medicamentoase se tratează, după caz, cu antihistaminice, utile în formele ușoare-moderate ale alergiilor de tip anafilactic, glucocorticoizi, utili în toate tipurile de alergii, dar în general rezervați manifestărilor severe, și cu adrenalină, care este indispensabilă în șocul anafilactic. În caz de bronhospasm alergic se administrează bronhodilatatoare, cromoglicat sau ketotifen (inhibitori ai degranulării mastocitelor), glucocorticoizi inhalatori, la nevoie glucocorticoizi sistemici.

#### 4. Complicațiile cauzate de factorii genetici. Idiosincrazia

Idiosincrazia se caracterizează prin fenomene toxice netipice, neordinare a substanței date. Frecvent apare la doze mici și se transmite prin ereditate. Aceasta confirmă faptul că în mecanismul idiosincraziei rolul principal îi revine factorului genetic (vezi tab. 1.7.5). De exemplu, substanțele ce posedă activitate oxidantă înaltă pot provoca criză hemolitică acută la persoanele cu insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. Din aceste preparate fac parte derivații chinolinei (chinina, primachina, clorochina, chinidina, chinocida), sulfamidele (streptocidul, sulfamidina etc.), derivații nitrofuranelor (nitrofurantoină, nitrofurantoină, furazolidonul); analgezicele antipiretice (aminofenazona, antipirina, acidul acetilsalicilic, fenacetina), remediile antituberculoase (PAS-ul, derivații AHIN), antibioticele (cloramfenicolul, amfotericina B), novarsenolul, vitamina K, fenilhidrazina, acetilfenilhidrazina etc.).

Tabelul 1.7.5

#### Unele stări ereditare, însoțite de manifestări patologice la utilizarea medicamentelor

Starea ereditară	Localizarea defectului	Medicamentul sau factorul provocator	Manifestările clinice	Frecvența
1	2	3	4	5
Acatalazia	Țesut	Peroxidul de hidrogen (apa oxigenată)	La tratarea plăgilor cu H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> nu se formează spumă. Țesuturile se necrotizează	
Deficitul alcooldehidrogenazei	Ficat	Alcoolul etilic	Intoleranță, congestie, tulburări circulatorii	La orientali 30-50%
Coreea Huntington	Creier	Levodopa	Tremor specific	

1	2	3	4	5
Deficitul $\alpha_1$ -antitripsinei	Plasmă	Fumatul	Emfizemul pulmonar, ciroza ficatului	
Deficitul glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei	Eritrocite	Antimalaricele sulfamidele, nitrofuranele, analgezicele neopioide, chinidina	Hemoliză (anemie hemolitică acută)	8-10% la populațiile negroide și mediteraneene
Deficitul pseudo-coliesterazei	Plasmă	Suxametoniu	Apnee respiratorie și paralizie îndelungată a musculaturii striate (30 min. și mai mult)	1/2500 la albi, foarte rar și la alte populații
Paralizia periodică	Membrana celulară	Insulina, epinefrina	Paralizii	
Hiperpirexia (hipertermie) malignă (dereglarea metabolismului $Ca^{2+}$ în mușchii striati)	Reticolul sarcoplasmatic	Anestezicele generale inhalatorii (halotan, eter, protoxid de azot, ciclopropan), suxametoniu	Hipertermie, rigiditate musculară, moarte din cauza stopului cardiac	1/20000 la populația albă
Porfirie hepatică	Ficat	Barbituricele, noxiron, aminofenazona, antidiabeticele orale, clordiazepoxidul (elenium, clozepid); derivații sulfonilureei, fenitoina, anti-contraceptivele orale, estrogenii, griseofulvina	Accesele acute (stări de neliniște, halucinații etc.).	1,5/100000 (în Europa)

1	2	3	4	5
Metabolizarea lentă datorită unei acetiltransferaze atipice	Țesut	Izoniazidă, hidralazină, procainamidă, fenelzină, sulfasalazină, dapsonă	Toxicitate crescută (reacții adverse mai frecvente)	60% la albi și la negri, mai puțin la alte populații
Metabolizare redusă printr-un anumit deficit de citocrom P-450	Ficat	Debrizochină, sparteină, nortriptilină, metoprolol, etc.	Toxicitate crescută	Albi 6-9%, orientali 23-30%
		Fenacetină		Necunoscută
		Mefenitoină, metilfenobarbital		Albi 5%, japonezi 23%
		Fenitoină		Foarte rar
Deficit de methemoglobin reductază	Hematii	Medicamente oxidante (primachină, chinină, nitrofurani, sulfone, PAS, cloramfenicol, fenacetină, paracetamol etc.)	Methemoglobinemie, hemoliză	1% (purători heterozigoți)
Hemoglobine instabile	Hematii	Sulfonamide, oxidanți din mediu, plumb	Hemoliză, hemoglobinopatii	Foarte rar
Necunoscut		Cortizoni aplicați la nivelul ochiului timp îndelungat	Hipertensiune intraoculară	34% la populația albă (creștere medie sau marcantă a presiunii intraoculare)



## **5. Complicațiile cauzate de administrarea repetată a medicamentelor.** **Dependența medicamentoasă. Toleranța**

Dependența reprezintă starea patologică față de unele substanțe medicamentoase în speranța pacientului de a-și ridica dispoziția, de a înlătura senzațiile neplăcute, de suferință. Se modifică percepția mediului înconjurător, apare starea de liniște psihică, indiferență la cele din jur, suprimarea emoțiilor negative. Astfel de stare se numește euforie. Dependența este provocată de diverse substanțe în timp diferit. Substanța exogenă, pe măsura dezvoltării deprinderii, treptat se poate include în metabolismul celulei și deveni un reglator al funcției ei. La prima etapă se dezvoltă dependența medicamentoasă psihică. Dependența psihică este favorizată de beneficiul terapeutic – calmarea durerii, înlăturarea anxietății etc., de efectele psihice proprii substanței respective și de fenomenul de condiționare a administrării. O anumită reactivitate individuală determinată genetic, ca și intervenția unor factori de ordin social pot motiva, de asemenea, dependența. Morfina, heroina, alcoolul, barbituricele, benzodiazepinele, cocaina, amfetamina au potențial mare de dependență psihică; pentru lisergidă, canabinoide, tutun și cafea potențialul este relativ mic. Dependența psihică se reduce la aceea că întreruperea administrării unui sau altui preparat provoacă doar disconfort emoțional, și individul recurge la ingerarea repetată a remediului cu scopul înlăturării disconfortului și percepției euforiei. Administrarea repetată a unor medicamente sau toxice poate dezvolta toleranța și dependența fizică (toleranța poate apărea și în absența dependenței), când administrarea repetată a substanței e dictată nu numai de tendința de a restitui senzația de euforie, dar și de necesitatea de a jugula sindromul abstenenței. Ultimul survine la suspendarea bruscă la narcomani a tonizantului obișnuit. Procesul este favorizat de prezența continuă a unei concentrații mari de substanță activă la nivelul țesuturilor. Fenomenul prezintă specificitate chimică și/sau farmacodinamică. Se dereglează brusc activitatea sistemului nervos. Apar senzații subiective grave (neliniște, anxietate). În funcție de caracterul preparatului, ele se manifestă prin excitații psihice și motorii, agresivitate sau, invers, depresie profundă, prostrație. De asemenea sunt caracteristice tulburări vegetative (palpitații, aritmie, micșorarea presiunii arteriale sau crize hipertensive, anorexie, diaree etc.). Din cauza dereglărilor acute ale funcțiilor sistemului cardiovascular, poate surveni moartea.

Toleranța și dependența sunt încrucișate, pentru diferitele opioide de tip morfinic sau pentru alcool, barbiturice și în parte pentru benzodiazepinele tranchilizante. Toleranța apare mai ales pentru efectele centrale cu caracter subiectiv, mai puțin pentru cele periferice. Doza letală este modificată diferit în funcție de categoria de substanțe – crește mult pentru opioide, nu este sau este puțin modificată pentru alcool, barbiturice și benzodiazepine. După suspendarea administrării sensibilitatea normală revine în câteva zile. Ca mecanism, toleranța are obișnuit o semnificație farmacodinamică – se dezvoltă progresiv procese adaptative de sens contrar intervenției medicamentului sau toxicului respectiv. Uneori contribuie și interferențe de ordin farmacocinetic – îndeosebi creșterea procesului de inactivare metabolică, de exemplu prin autoinducția enzimatică produsă de barbiturice.

Bolnavul care a folosit repetat morfină sau alte opioide asemănătoare, barbiturice, benzodiazepine, băuturi alcoolice, prezintă la întreruperea administrării un sindrom

caracteristic – sindromul de abinență, care marchează dependența fizică, obligând la continuarea administrării. Sindromul de abinență diferă pentru diversele categorii de substanțe capabile de a dezvolta dependență; se descrie de exemplu un sindrom de abinență propriu opioidelor, altul de tip alcool – barbiturice. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse celor produse de medicamentele sau toxicele respective. Aceasta sugerează că în cursul administrării repetate se dezvoltă fenomene adaptative contrare, care rămân fără contrapondere la întreruperea administrării. Sindromul de abinență este mai grav în cazul substanțelor cu acțiune intensă și de durată relativ scurtă, cum sunt morfina sau heroina. Antagoniștii specifici – de exemplu naloxona în cazul morfinei – administrați la persoanele dependente declanșează repede un sindrom de abinență sever, datorită împiedicării acțiunii caracteristice a drogului respectiv.

Printre substanțele cu potențial mare de toleranță și dependență fizică se numără morfina și analogii, barbituricele, benzodiazepinele și alcoolul; potențialul este mic pentru amfetamine, lisergidă, canabinoide, tutun și cafea.

Psihotoxicitatea, o caracteristică a dependenței, se manifestă prin tulburări de comportament, uneori cu caracter psihotic. Acestea apar în condițiile folosirii îndelungate și abuzive de doze mari de barbiturice și alcool, amfetamine, cocaină, lisergidă.

Dependența pot provoca multe substanțe cu acțiune asupra SNC. Principalele sunt: 1) analgezicele opioide – morfina, heroina, omnoponul, trimeperidina etc.; 2) remediile hipnotice, tranchilizante și sedative – etaminolul (nembotalul), barbitalul și alte barbiturice, meprobamatul, benzodiazepinele; 3) excitantele SNC și halucinogenele – fenamina, pervintina, DLK-25, mescalina etc.; 4) preparatele vegetale – opiul, preparatele cânepii indiene (hașiș, marijuana, anașa, plan); frunzele plantei din America de Sud, ce conțin cocaină. Dependența, cel mai frecvent, se dezvoltă la analgezicele opioide și barbiturice (vezi tab. 1.7.6).

Tabelul 1.7.6

**Caracteristica comparativă a unor substanțe ce provoacă dependență medicamentoasă**

Preparatul	Dependența psihică	Dependența fizică	Toleranța	Acte antisociale în timpul	
				utilizării	abinenței
Opiul	++++	++++	++++	-	+++
Morfina și analogii ei	++++	++++	++++	-	+++
Codeina	+	++	++	-	+
Trimeperidina	+++	++	+++	-	++
Barbituricele	++++	++++	++	+++	+++
Cocaina	++++	-	-	++++	+++
Alcoolul etilic	++++	++++	++	++++	++++
Marijuana (plan, anașa, hașiș)	++	+	-	+++	++

Notă: Semnul (+) – manifestarea efectului; semnul (-) – absența efectului.

Tratamentul dependenței este foarte dificil datorită întrepătrunderii celor trei factori etiopatogenici: medicament psihotrop, teren psihic, condiții sociale favorizante. Sunt necesare, în primul rând, măsuri profilactice: acțiuni educative, folosirea judicioasă a medicamentelor cu risc, reglementări riguroase, privind asemenea substanțe (cunoscute în legislația noastră sub denumirea de „stupefiante”). Tratamentul se face în condiții de spitalizare, sub supraveghere. Pot fi utile, după caz: medicamente psihotrope, care înlătură fenomenele psihice favorizante ale dependenței, substanțe care atenuează sindromul de dependență (de exemplu, metadona pentru morfină sau heroină), substanțe care provoacă aversiune (cum este disulfiramul în cazul intoxicației alcoolice).

## **6. Complicațiile determinate de suspendarea tratamentului medicamentos.** **Fenomenul rebound (suspendare, contramandare)**

Sub fenomenul rebound se subînțelege un complex de simptome care se dezvoltă la întreruperea bruscă a administrării preparatului după utilizarea lui îndelungată, de obicei, în doze mari. Aceasta este una din cele mai dificile probleme ale terapiei medicamentoase contemporane. Totalitatea tulburărilor patologice, provocate de suspendarea preparatului, modifică esențial tabloul clinic al maladiei principale, care duce la greșeli diagnostice și, ulterior, terapeutice. Manifestările clinice ale fenomenului rebound pot fi destul de variate și într-o mare măsură depind de apartenența de grupă a agentului farmacologic. Fenomenele de abținere, care apar la persoanele cu dependență medicamentoasă după suspendarea substanței obișnuite, reprezintă o varietate a sindromului rebound. Fenomenul de suspendare cel mai frecvent survine după anularea bruscă a preparatelor hormonale (glucocorticoizilor, tireoidinei etc.), antihipertensive (clonidinei), antianginoase (beta-adrenoblocantelor), barbituricelor (fenobarbitalului etc.), benzodiazepinelor, anticoagulantelor (warfarinei etc.), H<sub>2</sub>-histaminoblocantelor (cimetidinei etc.). Micșorarea treptată a dozelor preparatului înainte de suspendarea lui permite a reduce la minimum riscul dezvoltării fenomenului rebound. Sindromul de suspendare după anularea terapiei glucocorticoide se manifestă prin insuficiență suprarenală acută (inhibiția sistemului suprarenohipofizar se distinge peste 5-7 zile după administrarea glucocorticoizilor în doze egale cu 40 mg prednisolon). Pot surveni de asemenea migralgii, artralgii, indispoziție, febră. Pentru profilaxie se recomandă diminuarea corticosteroidelor a câte 0,5-5 mg fiecare 3-7 zile. După contramandarea clonidinei, utilizată în doza 0,2 mg și mai mult în 24 ore, poate crește brusc presiunea arterială, pot apărea acuze de cefalee, insomnie, iritabilitate, tremor, greață, vomă, palpitații. În sânge și urină crește concentrația catecolaminelor. Simptomele crizei hipertensive se depistează în 24-48 ore, dar, posibil, și mai târziu, după suspendarea clonidinei. Pentru jugularea puseului se recomandă alfa-adrenoblocante (fentolamina) în combinație cu propranolol sau administrarea *de novo* a clonidinei. În anumite cazuri, după anularea bruscă a beta-adrenoblocantelor (propranololului), la bolnavii de ischemie crește numărul de accese anginoase și se poate dezvolta infarctul miocardic. Peste 1-2 săptămâni după contramandarea sau micșorarea dozei beta-adrenoblocantelor au fost elucidate simptome de hipertiroidism. Probabil la baza fenomenului rebound al propranololului stau câteva mecanisme: 1) stimularea excesivă a beta-adrenoreceptorilor; 2) dereglarea disocierii oxihemoglobinei; 3) reactivarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron; 4) intensifi-

carea agregăției plachetelor; 5) reactivarea inervației simpatice după suspendarea beta-adrenoblocanților; 6) hipersensibilitatea pacienților.

Manifestarea fenomenului rebound la barbiturice depinde de durata administrării precedente a preparatelor, de viteza metabolismului lor și de gradul deprinderii bolnavului cu aceste remedii. Riscul dezvoltării complicațiilor grave e cel mai mare la contramandarea barbituricelor de durată scurtă și medie la persoanele ce utilizau doze mari ale acestor substanțe. Fenomenul rebound la barbiturice se caracterizează prin tremor, slăbiciune, oboseală, hiperhidroză, insomnie, convulsii la 75% bolnavi. Simptomele enumerate, precum și cefaleea, mialgia, greața, voma, uscăciunea în gură, hiperreflexia, iritabilitatea, excitația psihomotorie acută, depresia sunt pronunțate maxim în primele 24 ore după suspendarea preparatului. Gravitatea dereglărilor neuropsihice (hiperchinezie, mioclonii, crizele convulsive desfășurate, sindromul delirului barbituric, halucinații, delir etc.) crește la majorarea dozei nocturne și duratei administrării barbituricelor. Delirul barbituric clinic se aseamănă cu tulburările celui alcoolic și poate duce la un sfârșit letal în cazul terapiei tardive.

Dependența psihică și fizică la benzodiazepine se dezvoltă în urma utilizării de lungă durată a dozelor obișnuite (20-40 mg diazepam pe zi). Suspendarea benzodiazepinelor în aceste cazuri provoacă agitație, tulburări ale cunoștinței, sindrom cerebral organic acut, convulsii, comă. Simptomatologia se intensifică treptat în primele 5 zile după contramandarea acestor remedii, atingând apogeul la a 5-9-a zi. Preparatele se anulează foarte lent la persoanele care folosesc doze mari (până la 300 mg/zi), deoarece poate surveni un sindrom convulsiv grav. Reacțiile psihotice de obicei apar la 3-8 zile după suspendarea preparatului. La apariția lor e necesar de restabilit administrarea benzodiazepinelor sau de indicat etaminalul de sodiu ca terapie de substituție. Tratamentul la timp contribuie la regresul psihozei peste 24-48 ore. Pentru tratamentul fenomenului rebound al barbituricelor și remediilor sedativ-hipnotice e rațional de indicat fenobarbitalul (vezi tab. 1.7.7).

**Tabelul 1.7.7**

**Dozele echivalente de fenobarbital pentru tratamentul fenomenului rebound, cauzat de contramandarea bruscă a remediilor sedativ-hipnotice, mg**

Preparatul	Doza sedativ-hipnotică	Doza echivalentă de fenobarbital
Barbituricele		
butabarbital	60	30
amobarbital	100	30
pentobarbital de sodiu	100	30
Alte preparate sedativ-hipnotice		
cloralhidrat	500	30
meprobamat	400-600	30
Benzodiazepinele		
clordiazepoxid	100	30
diazepam	50	30
oxazepam	100	30

Dozele recomandate în tabel se utilizează timp de 2 zile cu reducerea treptată a fenobarbitalului și suspendarea lui.

Suspendarea bruscă a anticoagulantelor mărește frecvența deceselor subite, infarctului miocardic și acceselor de angină pectorală. Ca fenomen rebound au fost descrise hipercoagularea sângelui și diferite variante de tromboembolii. Pentru profilaxia fenomenului rebound este obligatoriu de contramandat treptat preparatul.

Cu toate că cimetidina a fost introdusă nu demult în gastroenterologie pentru tratamentul bolii ulceroase, au apărut informații despre posibilitatea fenomenului rebound al  $H_2$ -blocantelor sub formă de perforația ulcerelor, cicatrizate sub influența cimetidinei.

### ***7. Complicațiile determinate de dereglările capacităților imunobiologice ale macroorganismului***

O altă formă de complicație a tratamentului medicamentos, apărută la utilizarea antibioticelor mai active și a altor substanțe antimicrobiene, este modificarea florei bacteriene normale a organismului, ce contribuie la suprainfecții, disbacterioză și candidomicoză. Mai des sunt afectați plămânii și intestinul.

**Disbacterioza medicamentoasă și infecția secundară.** Sub disbacterioză medicamentoasă se subînțeleg diverse dereglări ale microflorei organismului, ce se dezvoltă în timpul tratamentului bolnavilor cu diferite remedii chimioterapice, preponderent antibiotice. Preparatele chimioterapice modifică echilibrul simbiozei microflorei organismului. La pacienții extenuați apare un nou proces infecțios (infecția secundară) ca rezultat al inhibiției de agentul farmacologic a microflorei concurente. Infecția secundară e cauzată de microorganismele nesensibile la remediile chimioterapice, microorganismele cu rezistență dobândită la preparat până sau în procesul tratamentului pacientului. Candidoza de obicei se dezvoltă în tratamentul cu tetraciline.

Terapia îndelungată a afecțiunilor pulmonare cronice cu antibiotice contribuie la apariția infecției stafilococice. Glucocorticoizii și imunodepresivele diminuează imunitatea și, în consecință, sporește riscul de evoluare a maladiilor infecțioase. Tratamentul de lungă durată cu imunodepresive a pacienților după transplantarea rinichilor poate să se agraveze cu infecții citomegalovirotice și fungice, ce duc la sfârșit letal. Cauza suprainfecției de cele mai multe ori sunt unele bacterii (stafilococii, enterococii, bacilul piocianic, proteus, colibacilul, clebsiela pneumoniei) și fungi (candidele, aspergilele). Apariția suprainfecției necesită chimioterapie respectivă.

### ***8. Complicațiile manifestate prin reacția de acutizare (bacterioliză)***

Această formă a complicației farmacoterapiei se caracterizează prin activarea temporară a maladiei de bază (mai des a celei infecțioase sau neinfecțioase) ca rezultat al utilizării substanțelor farmacologice active. Ea apare după administrarea preparatelor chimioterapice în tratamentul maladiilor provocate de agenții (microorganismele) vii sau leucozelor și tumorilor maligne. Remediile foarte active pot provoca moartea masivă a microorganismelor, lizisul rapid al celulelor canceroase cu eliberarea unei cantități mari de endotoxine, microbi sau metaboliți proteici. Acești factori patogeni, nimerind în circulație, acutizează brusc maladia de bază și înrăutățesc rapid, deseori temporar, starea

pacientului. În unele cazuri poate să survină un colaps profund, uneori mortal. Reacția Herxheimer mai des se atestă în tratamentul luesului cu benzilpenicilină și tifosului abdominal cu cloramfenicol. În scopul profilaxiei acestei complicații se recomandă de început tratamentul cu preparate efective în doze minime.

### Afectarea diferitelor organe și sisteme

Efectele adverse ale remediilor, provocate de diferite cauze și având diverse mecanisme (proveniență alergică, genetică, proprietăți toxice organotrope, dereglarea imunității, alte particularități ale reacției organismului etc.), se pot manifesta prin afectarea diferitelor sisteme, organe și țesuturi (vezi tab. 1.7.8).

Tabelul 1.7.8

#### Cele mai frecvente manifestări ale reacțiilor adverse ale medicamentelor

Sisteme, organe, țesuturi	Manifestări ale reacțiilor adverse	Medicamentele care mai frecvent provoacă aceste reacții adverse
1	2	3
<i>Reacții sistemice</i>	<i>Anafilaxie</i>	Antibioticele $\beta$ -lactamice, vaccinurile, anestezicele locale
	<i>Reacții anafilactoide</i>	Substanțele radioopace, AINS, opioidele, polimixina B, tubocurarina, dextranii.
	<i>Febră medicamentoasă</i>	Bleomicina, amfotericina B, sulfamidele, antibioticele $\beta$ -lactamice, metildopa, clorpromazina, anti-convulsivante
	<i>Boala serului</i>	Preparatele proteice, alopurinolul, tiazidele, pirozoloanele, fenitoina
<i>Manifestări cutanate</i>	<i>Urticarie / edem Quinche</i>	Substanțele medicamentoase ce provoacă anafilaxia în asociere cu opioidele. Edemul Quinche limitat – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
	<i>Erupție rujeoliformă</i>	Sulfamidele, antibioticele $\beta$ -lactamice, barbituricele, antituberculoasele, anticonvulsivantele, guanidina
	<i>Fotosensibilizare</i>	Grizeofulvina, fluorochinolonele, fenotiazinele, tetraciclonele, sulfamidele, clorpromazina
	<i>Dermatită de contact</i>	Anestezicele locale, neomicina, etolendiamina, anti-histaminicele, preparatele mercurului
<i>Afecțiuni ale ficatului</i>	<i>Colestază</i>	Macrolidele, fenotiazinele, imipramina
	<i>Hepatotoxicitate</i>	Halotanul, izoniazida, metildopa, guanidina, fenitoina
<i>Afecțiuni renale</i>	<i>Glomerulonefrite</i>	Preparatele aurului, captoprilul, AINS, penicilamina, probenicida, anticonvulsivantele
	<i>Nefrită interstitală acută</i>	Antibioticele $\beta$ -lactamice, rifampicina, AINS, sulfamidele, captoprilul, alopurinolul

1	2	3
<b>Afecțiuni ale organelor respiratorii</b>	<i>Rinită</i>	Rezerpina, hidralazina, blocantele $\alpha$ -adrenoreceptorilor, anticolinesterazicele, preparatele iodului, levodopa
	<i>Astm bronșic</i>	Antibioticele $\beta$ -lactamice, AINS, $\beta$ -blocantele
	<i>Tuse</i>	IECA (în special captopril și enalapril)
	<i>Infiltrate eozinofilice în plămâni</i>	Metotrexat, AINS, sulfamidele, tetraciclinele, izoniazidele
	<i>Fibroza pulmonară</i>	Antineoplazicele
<b>Leziuni ale celulelor sangvine și organelor hematopoietice</b>	<i>Trombocitopenia</i>	Preparatele aurului, heparina, sulfamidele, guanidina
	<i>Euzinofilia</i>	Preparatele aurului, alopurinol, acidul acetilsalicilic, ampicilina, antidepresivele triciclicele, carbamazepina, digitalicele
	<i>Anemia hemolitică</i>	Penicilinele, cisplastina, sulfamidele, clorpromazina, novocainamida, metildopa
<b>Afecțiuni ale SNC</b>	<i>Ictus</i>	Contraceptivele orale
	<i>Surditatea</i>	Aminoglicozidele, furosemidul, acidul acetilsalicilic, bleomicina
	<i>Nevrita nervului optic</i>	Etambutolul, izoniazida, acidul aminosalicilic.

**Afecțiunile medicamentoase ale pielii.** Se întâlnesc destul de frecvent și ocupă unul din primele locuri în patologia medicamentoasă (vezi tab. 1.7.9). Ele se dezvoltă nu numai în urma utilizării topice a preparatelor cu scopul tratamentului bolilor pielii, dar și al unor boli nedermatologice.

În unele cazuri leziunile medicamentoase apar și se localizează numai pe piele, în altele simptomatologia cutanată survine ca o complicație a afecțiunilor altor organe și sisteme, în al treilea caz paralel și concomitent se dezvoltă lezarea pielii și altor organe și sisteme.

Simptomatologia afecțiunilor medicamentoase ale pielii variază în limite mari, indiferent de remediul utilizat. Pe piele se depistează eriteme, vezicule, bule, papule, papule hemoragice, pigmentări, noduli, eroziuni, ulcere, infiltrate, scuame, cruste. În unele cazuri combinațiile de erupții sus-numite pot fi asemănătoare cu unele maladii cutanate (lichen ruber plan, eritem exsudativ poliform, exanteme infecțioase, psoriazis, vasculită alergică etc.) sau să se manifeste prin sindroame speciale.

## Afecțiunile pielii

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Prurit	Vitamina B <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , acidul nicotinic, barbituricele, opioidele, cafeina, preparatele de beladonă, insulina, penicilinele, sulfamidele, compușii Au, AINS	În cazuri severe – sistarea administrării; schimbarea preparatului	Anamneza medicamentoasă
Urticaria medicamentoasă	Barbituricele, vitamina B <sub>1</sub> , preparatele degețelului, bromului, iodului, substanțele radioopace, ce conțin iod; morfina, codeina, insulina, ACTH, camfora, penicilinele, grizeofulvina, sulfamidele, izoniazida, compușii Au, AINS	Remedii antihistaminice, calciu clorid	Anamneza alergologică și medicamentoasă
Edemul Quinke (alergic)	Barbituricele, morfina, opiul, insulina, ACTH, vitamina B <sub>1</sub> , substanțele ce conțin brom și iod, penicilinele, streptomicina, sulfamidele, izoniazida, compușii Au, formaldehidei, tetraciclinele, arseniul	Sistarea preparatului; remedii antihistaminice; în cazuri severe – epinefrina, glucocorticoizi i/v; în edem pronunțat – furosemid	Anamneza alergologică și medicamentoasă
Eritematoïda discoidală	Barbituricele, sulfatiazona, fenotiazine (clorpromazina etc.), efedrina, tetraciclinele, compușii Au și Hg, penicilinele, salicilații	Schimbarea preparatului, calciu clorid	—”—”—
Afecțiuni buloase	Barbituricele, sulfamidele, iodurile, bromurile	Sistarea sau schimbarea preparatului	—”—”—
Exantem medicamentos	Penicilinele, sulfamidele, izoniazida, barbituricele etc.	Sistarea sau schimbarea preparatului	—”—”—
Exantem fixat	Tetraciclinele, sulfamidele, chinina, clozpidul, aminofenazona, preparatele antihistaminice, salicilații	Sistarea sau schimbarea preparatului	—”—”—



1	2	3	4
Eritem exsudativ polimorf	Sulfamidele, penicilinele, barbituricele, aminofenazona, acidul acetilsalicilic, remediile radioopace, AINS	Sistarea imediată a preparatului, antibiotice cu spectru larg de acțiune; antihistaminice, în cazuri severe – glucocorticoizi	– ” – ” –
Fotodermatita (în urma acțiunii razelor solare)	Sulfamidele, fenotiazinele (clorpromazina etc.), tetracilinele, PAS-ul, amiodarona, AINS	Protecția de insolatație	Evitarea radiației solare
Eritem exudativ malign (sindromul Stevens-Johnson)	Sulfamidele, barbituricele, derivații acidului salicilic, pirazolonei și alte AINS	Sistarea imediată a preparatului, antihistaminice, glucocorticoizi i/v, terapia de dezintoxicare, tratarea mucoasei bucale cu soluție de nitrofurane, $K_2MnO_4$ , aerosoli de oxicot	Elecția optimă a preparatelor; anamneza alergologică și medicamentoasă
Necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell)	Sulfamidele, penicilinele, streptomicina, barbituricele, clopromazină, acetazolamida, amidopirina, acidul acetilsalicilic și alte AINS, alopurinolul	Plasarea bolnavului sub cupolă; condiții sterile; doze masive de glucocorticoizi, în prezența focarelor de infecție – cefalosporine și macrolide	Elecția optimă a preparatelor; anamneza alergologică și medicamentoasă
Dermatita alergică de contact	Utilizarea topică (îndeosebi repetată) a medicamentelor, mai ales a antibioticelor, sulfamidelor, preparatelor antihistaminice, anestezicelor locale	Sistarea preparatului, topic – licoarea Burow, unguente, ce conțin glucocorticoizi	Anamneza alergologică și medicamentoasă, de evitat utilizarea repetată a alergenului

1	2	3	4
Eritem nodos	Salicilații, sulfamidele, anticontraceptivele orale, bromurile, iodurile, sărurile de Au	Sistarea (substituția) preparatului	Anamneza alergologică și medicamentoasă
Afecțiuni lichenoid cutanate	Penicilinele, PAS-ul, aminofenazona, metildopa, chingamina, chinina, preparatele fenotiazinei; As; preparatele Hg, Au, Bi	— " —	— " —

Mecanismul afecțiunilor medicamentoase cutanate sunt variate. Leziunile medicamentoase cutanate pot apărea ca rezultat al influenței preparatelor asupra histogenezei și morfogenezei pielii datorită inhibiției funcției celulelor cu dereglarea sintezei diferitelor proteine (printre care enzime, anticorpi). Un rol important îl joacă hipersensibilitatea alergică a elementelor structurale ale pielii. Afectarea lor duce la formarea autoalergenilor și dezlănțuirea proceselor autoimune. Leziunile cutanate apar în urma eliberării în țesuturi a substanțelor biologic active cu tulburări primare ale hemopoiezei, din cauza hipo- și avitaminozei.

Unul din primele locuri în patologia medicamentoasă îl ocupă afecțiunile organelor digestive. Aceasta are loc din cauza că structurile tubului digestiv se remarcă printr-o activitate biologică înaltă, datorită căreia ele sunt destul de vulnerabile față de diferite influențe nefavorabile, printre care și leziunile medicamentoase.

**Osteopatiile medicamentoase** (vezi tab. 1.7.10). Un șir de substanțe exercită o influență semnificativă asupra metabolismului oaselor. Osteopatiile medicamentoase survin în urma inhibiției de către remediile farmacologice a metabolismului proteic și mineral. Osteopatiile provocate de glucocorticoizi, tetraciclina și heparină sunt cele mai caracteristice osteopatii medicamentoase. Sub influența glucocorticoizilor se micșorează formarea matricei proteice a osului datorită inhibiției funcției osteoblastelor. În același timp, ca rezultat al acțiunii catabolice a preparatelor hormonale, se intensifică resorbția matricei deja formate. Are loc rarefierea substanței osoase. Se observă de asemenea demineralizarea osului. Osteopatiile glucocorticoide apar, de regulă, la utilizarea îndelungată a preparatelor, mai ales în doze mari. Însă astfel de simptome patologice se observă și la administrarea glucocorticoizilor în doze moderate.

Osteopatiile tetraciclinice sunt cauzate de formarea compușilor antibioticilor cu calciul ce se depun în țesuturile cu concentrații înalte ale acestui element (oase, dinți, rudiment de dinți). Antibioticele, concentrându-se în ele, inhibă sinteza proteinelor, ceea ce duce la dereglarea dezvoltării scheletului și dinților la copii. Creșterea oaselor în lungime se suprimă, des survine colorația galbenă, gri-cafenie a dinților, hipoplazia smalțului dentar, se dezvoltă caria. Tetraciclinele penetrează placenta și se elimină prin lapte. În legătură cu particularitățile menționate aceste antibiotice nu sunt recomandate femeilor însărcinate, mamelor care alăptează și copiilor până la 8 ani (după unii autori până la 14).

Pericolul osteopatiei heparinice apare mai frecvent când bolnavului, aflat în poziție orizontală de necesitate, timp îndelungat i se indică doze mari de heparină. Intervalul de la debutul tratamentului până la apariția primelor simptome clinice ale osteopatiilor poate varia de la câteva luni la câțiva ani. Osteoporoza heparinică e cauzată de inhibiția formării substanței osoase de novo și resorbția sporită a osului.

**Tablelul 1.7.10**

**Osteopatiile medicamentoase**

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Osteoporoza glucocorticoidă	Preparatele hormonale glucocorticoide	Sistarea imediată a glucocorticoizilor, administrarea anabolizantelor steroidiene, sărurilor de calciu	Se va evita utilizarea glucocorticoizilor la cei cu predispoziție față de osteoporoză (vârsta înaintată, alimentație insuficientă). Se indică alimentație proteică, anabolizante steroidiene, săruri de calciu
Osteoporoza tetracilinică	Antibioticele tetracilicice	Sistarea preparatului	Tetracilinele nu se administrează gravidelor, mamelor care alăptează și copiilor sub 8 ani
Osteoporoza heparinică	Heparina	Sistarea administrării. Protamina sulfat; anabolizante steroidiene, săruri de calciu	Evitarea utilizării îndelungate a dozelor mari de heparină bolnavilor imobilizați la pat.

**Afecțiunile medicamentoase ale sistemului sangvin (sângelui).** Multe substanțe medicamentoase provoacă leziuni ale sistemului sangvin și organelor hemopoietice datorită diferențierii intensive și participării active a elementelor sangvine în procesele metabolice și de protecție ale organismului. Aceste afecțiuni se manifestă mai întâi prin micșorarea numărului celulelor sangvine (citopenii), care pot fi de origine centrală (leziuni la nivelul măduvei osoase) și periferică (afectarea elementelor sangvine). Există leziuni medicamentoase ale trombopoiezei, leucopoiezei și eritropoiezei. În afară de aceasta, poate fi afectată starea agregantă a sângelui, ceea ce se manifestă prin coagulopatii medicamentoase.

**Trombocitopenia** – dereglare a hemopoiezei relativ mai rară și mai puțin periculoasă, care este de origine imunoalergică sau cauzată de acțiunea toxică nemijlocită a agentului farmacologic. În paralel cu reducerea numărului trombocitelor poate să se modifice funcția lor, de exemplu, capacitatea de adeziune, agregare etc. (vezi tab. 1.7.11).

**Dereglările trombopoiezei**

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Trombocitopenia toxică	Citostaticele, cloramfenicolul, sulfamidele, ciclosporina, AINS, (în special fenilbutazona, oxifenilbutazona, valproatul de Na, heparina	Micșorarea dozei sau sistarea administrării. În hemoragii masive – transfuzii de masă trombocitară proaspătă; hemostază locală, corticosteroizi, vitaminele B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , acidul folic	Controlul hematopoiezei în procesul tratamentului
Trombocitopenia imunoalergică	Chinidina, chinina, metildopa, sulfamidele, ajmalina, cotrimoxazolul, rifampicina, acidul acetilsalicilic, acidul mefenamic, derivații pirazolonei, sulindac și alte AINS; hidroclortiazida, heparina, sărurile de Au, digitoxina, fenitoina, fenilbutazona	Sistarea administrării; corticosteroizi, transfuzii de sânge proaspăt, citrat și masă trombocitară.	Anamneza imunoalergică minuțioasă. Controlul numărului trombocitelor
Modificarea funcției trombocitelor fără scăderea numărului lor cu dereglarea hemostazei; trombocitopenia	AINS, antihistaminicele, antidepresivele, barbituricele, metilxantinele (cafeina, teobromina, aminofilina)	Scăderea dozei sau sistarea administrării (în funcție de gravitatea leziunii și maladia de bază)	
Trombocitoza	Vinblastina, vincristina	Același	

La utilizarea medicamentelor se dereglează eritropoieza (vezi tab. 1.7.12). Administrarea lor îndelungată poate provoca anemii hemolitice și megaloblastice sau hemoglobinopatii.

## Dereglările eritropoiezei

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Anemia hemolitică imunoalergică	Chinidina, clorpromazina, metildopa, fenacetina, penicilinele, rifampicina, sulfamidele, chinina, sulfamidele antidiabeticele, AINS	Sistarea administrării preparatului. La dezvoltarea crizei hemolitice – glucocorticoizi; în anemia severă – masă eritrocitară; în colaps – substanțe cardiovasculare	Anamneza imunoalergică minuțioasă
Anemia hemolitică în hemoglobinopatii	Sulfamide	Sistarea administrării preparatelor, în timpul crizei – glucocorticoizi	Anamneza imunoalergică minuțioasă
Anemia megaloblastică folideficitară	Antagoniștii acidului folic (metotrexatul), hipnoticele (fenobarbitalul), nitrofuranele, anticoncepționale orale	Sistarea administrării preparatelor	Utilizarea neantagoniștilor acidului folic
Anemia megaloblastică B <sub>12</sub> -deficitară	PAS-ul, neomicina	Ciancobalamina, folicobalamina, vitohepat	
Anemia ferodeficitară în urma hemoragiilor gastrice latente	Salicilații, butadiona, rezerpina, cafeina, glucocorticoizii	Sistarea administrării; utilizarea parenterală a preparatelor de Fe	Anamneza minuțioasă a tractului digestiv. Controlul stării mucoasei gastrice și sângelui
Anemia hemolitică enzimopatică (insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei)	Cloramfenicolul, streptomicina, sulfamidele, chinina, acidul paraaminosalicilic, aminofenazona, metamizolul acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, chingamina	Sistarea preparatului; transfuzii de sânge proaspăt și masă eritrocitară	Anamneza genetică minuțioasă
Anemia hemolitică toxică	Fenacetina, sulfamidele, indometacina, alopurinolul, azatioprina, alopurinolul + azatioprina; AINS	Sistarea preparatului; transfuzii de sânge proaspăt și masă eritrocitară	Controlul hematologic minuțios

1	2	3	4
Anemia aplastică	Cloramfenicolul, fenilbutazona și alte AINS; hexamidina, trimetina, sulfamidele, butamida, clorpropamida, compușii aurului, acetazolamida, clordiazepoxidul, carbamazepina, chinidina, meticiclina	Sistarea imediată a preparatului, transfuzii de sânge proaspăt; masă eritrocitară și trombocitară; transplant de măduvă osoasă	Controlul hematologic minuțios
Anemia sideroblastică	Acidul paraaminosalicilic, cicloserina, rifampicina	Piridoxina	Preparatele vitaminei B <sub>6</sub>

Dereglarea leucopoiezei (vezi tab. 1.7.13) este cea mai răspândită formă de afectare a hemopoiezei la utilizarea medicamentelor. Leucopenia și agranulocitoza pot surveni la pacienții (de la 1 până la 10%) care timp îndelungat administrau unele preparate medicamentoase.

**Tabelul 1.7.13**

### Dereglările leucopoiezei

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Leucopenii și agranulocitoze toxice	Citostatice, fenotiazine, sulfamide; tireostatice, cloramfenicol, metildopă, alopurinol, azatioprină, ritodrină, AINS, preparatele aurului, ranitidină, metoclopramidă	În forme ușoare – micșorarea dozei sau sistarea temporară a administrării; în cele severe – suspendarea; în agranulocitoză – glucocorticoizi; vit. B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> ; acid folic, transfuzii de sânge, masă leucocitară. Pentru profilaxia infecției – antibiotice	Control sistematic al sângelui. Administrarea paralelă cu citostaticele a glucocorticoizilor
Limfopenie și eozinopenie	Glucocorticoizii, preparatele aurului	Micșorarea până la sistarea completă a administrării glucocorticoizilor	Controlul sângelui
	Röntgenterapie	Preparate chimioterapice, gama-globulină, radioprotectori	
Agranulocitoză alergică	Sulfamide, aminofenazonă, metamizol, clorpromazină, acidul paraminosalicilic, preparatele aurului, cotrimoxazol + ampicilină, cefalosporine	Sistarea administrării medicamentelor; glucocorticoizi; în infecții – antibioticele corespunzătoare, transfuzii de masă leucocitară; transplant de măduvă osoasă; vitaminele B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , acid folic	A se evita contactul bolnavului cu medicamentul, ce a produs leucopenie.
Leucocitoză	Glucocorticoizi, sulfamide, preparatele aurului	Formele ușoare nu necesită tratament; în formele grave – sistarea preparatelor corespunzătoare	

Destul de periculoasă este afectarea totală a hemopoiezei odată cu dezvoltarea sindromului hipo- și aplastic, care este destul de frecvent în hemopatiile medicamentoase (vezi tab. 1.7.14) și dereglarea coagulabilității sângelui (vezi tab. 1.7.15).

**Tabelul 1.7.14**

**Pancitopenia și panmielofizia medicamentoasă**

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Pancitopenia și panmielopatia toxică	Citostaticele, anti-metaboliții, AINS	Micșorarea dozei sau sistarea administrării, glucocorticoizi, în prezența infecției – antibiotice, transfuzii de sânge proaspăt, transplant de măduvă osoasă	Utilizarea după indicații stricte
Pancitopenia și panmielopatia imunologică	Cloramfenicolul, preparatele Au	Sistarea administrării; antihistaminice, glucocorticoizi, transfuzii de sânge proaspăt, transplant de măduvă osoasă, untiol – în cazul leziunilor provocate de sărurile aurului	Administrare după indicații stricte; controlul sângelui

**Tabelul 1.7.15**

**Coagulopatiile medicamentoase**

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Diateze hemoragice, provocate de anticoagulanțele directe	Heparină	Protamina sulfat	Controlul timpului de coagulare a sângelui
Diateze hemoragice, provocate de anticoagulanțele indirecte	Derivați ai cumarinei și indandionei (neodicumarină, fenitoină)	Sistarea administrării sau micșorarea dozei	Controlul protrombinei și prezența eritrocitelor în urină

1	2	3	4
Diateze hemoragice, produse de fibrinolitice	Fibrinolizină, streptoliază, streptodecază, urochinază	Sistarea administrării la apariția primelor simptome; inhibitori ai fibrinolizei	Excluderea factorilor ce favorizează fibrinoliza
Fibrinoliza medicamentoasă	Epinefrină, acid nicotinic	Inhibitorii fibrinolizei: trasilol, contrical, pantripin	
Tromboza și emboliile	Glucocorticoizi, fenotiazină, glucoză (i/v), soluții hipertionice (i/v), vit. K, sistarea bruscă a heparinei, utilizarea forțată a glicozizilor cardiaci și diureticilor	Heparină, anticoagulante indirecte, fibrinolitice	Administrarea crușătoare a soluțiilor i/v cu diluarea corespunzătoare; administrarea antiagreganțelor; anticoagulanțelor indirecte

Se pot dezvolta afecțiuni medicamentoase ale sistemului respirator (inhibiția, stimularea, dispneea), ale funcției de drenaj a căilor respiratorii (astm bronșic, bronhospasm), ale parenchimului pulmonar, pot apărea suprainfecții ca rezultat al modificării proceselor imune (vezi tab.1.7.16).

**Tabelul 1.7.16**

**Afecțiunile sistemului respirator**

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Inhibiția respirației, ca rezultat al suprimării funcției centrului respirator	Anestezice generale, analgezice opioide, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice, magneziu sulfat	Sistarea administrării; antagoniști specifici, în cazuri severe – ventilația artificială a plămânilor	Anamneza medicamentoasă, utilizarea cu precauție a preparatelor la categoriile corespunzătoare de bolnavi; dozare corectă
Inhibiția respirației ca rezultat al blocadei neuromusculare	Miorelaxante, aminoglicozide, magneziu sulfat, polimexine	Sistarea administrării; ventilația artificială a plămânilor, antagoniști specifici	Anamneza medicamentoasă, utilizarea cu precauție a preparatelor la categoriile corespunzătoare de bolnavi; dozare corectă



1	2	3	4
Stimularea respirației	Pentetrazol, niketamidă, bemegrid, teofilină, etimizol, cafeină, epinefrină (doze mici), salicilați	Sistarea administrării sau micșorarea dozei	Alegerea optimă a dozei
Hiperemia mucoasei nazale cu obturarea căilor nazale	Fentolamină, guanetidină, rezerpină, metildopă, ganglioblocante, acid aminocapronic	După posibilitate, micșorarea dozei, remedii atropinoide	Alegerea optimă a dozei
Uscăciunea mucoasei nazale	Atropină și remedii M-colinoblocante, clonidină	După posibilitate, micșorarea dozei	Alegerea optimă a dozei
Rinite alergice	Peniciline și alte antibiotice, AINS	Antihistaminice, $\alpha$ -adrenomimetice – picături nazale	Anamneza alergică și medicamentoasă
Hemoragii nazale	Anticoagulante indirecte, sulfamide, citostatice, acid acetilsalicilic, butamidă	Optimizarea dozelor, preparatele vitaminei K, B, C; $\alpha$ -adrenomimetice în picături nazale	Anamneza alergică și medicamentoasă; optimizarea dozelor, alegerea rațională a preparatelor la utilizarea lor combinată
Edemul laringian, virilizarea glasului	Androgeni, anabolizante steroidiene	Utilizarea rațională	
Hemoptizie	Anticoagulante, clo-ramfenicol, acetilcisteină	Optimizarea dozelor; preparatele vitaminei K, P, C; suspendarea preparatului	
Bronhospasm astmatic	Peniciline, aminoglicozide, cefalosporine, acid acetilsalicilic, preparatele iodului, bromului, fenilbutazonă, indometacină, antihistaminice, sulfamide, nitrofurane, vitamina B <sub>1</sub> , $\beta$ -adrenoblocante, reserpină, M-colinomimetice, substanțele anticolinesterazice; AINS	Sistarea preparatului, antagoniști corespunzători (atropina). Vezi: „astmul bronșic”	Respectarea strictă a indicațiilor către administrarea medicamentelor, în special la utilizarea inhalatorie și parenterală; anamneza minuțioasă (alergologică, medicamentoasă) a maladiiei

1	2	3	4
Pneumonii alergice	Peniciline, streptomycină, sulfamide, nitrofurane, acidul acetilsalicilic, acidul paraaminosalicilic, AINS	Sistarea preparatului, remedii simptomatice, în cazuri severe glucocorticoizi, anti-histaminice	Anamneza minuțioasă și respectarea strictă a indicațiilor.
Pneumonii infecțioase (suprainfecția endogenă și exogenă)	Antibiotice, glucocorticoizi, citostatice, metoxifluran	Sistarea preparatului, antibiotic bactericid cu spectru larg de acțiune, scăderea treptată a dozei	Supravegherea minuțioasă a bolnavilor, antibiograma sputei, lupta cu infecția exogenă
Pneumonii cronice	Ganglioblocante, nitrofurane, fenitoină, oleomicină	Sistarea preparatului, glucocorticoizi, remedii simptomatice	
Edem pulmonar	Butadină, acidul acetilsalicilic, peniciline, substanțele radioopace, deoxicorticosteronul acetat, remedii hipertensive (epinefrină), barbiturice, opiați	Sistarea preparatului. Vezi: Edemul pulmonar	Respectarea strictă a indicațiilor, cercetarea minuțioasă a bolnavului
Embolii pulmonare și tromboze	Anticoncepționale orale; glucocorticoizi, ACTH, diuretice, fenotiazine, sistarea bruscă a administrării anticoagulantelor, substanțele radioopace	Sistarea preparatului. Vezi: Embolii și tromboze pulmonare	Respectarea strictă a indicațiilor luând în considerare anamneza (vârsta senilă, maladii cardiace, hipochinezii)

Ficatul este organul principal în care are loc metabolismul substanțelor medicamentoase. În legătură cu aceasta el este supus acțiunilor negative. **Afecțiunile medicamentoase hepatice** depind de vârstă, sex, infecții cronice, hipoxie cronică și factorii genetici. Ele pot fi provocate de înseși preparatele medicamentoase și de metabolizii lor (vezi tab. 1.17.17). Afectarea medicamentoasă a tractului gastrointestinal este prezentată în tabelul 1.17.18.

## Afecțiunile hepatice

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Colestaza intrahepatică; icter	Fenotiazine (clorpromazină etc.), steroizi anabolici, estrogeni, androgeni, preparatele aurului, tetraciline, cotrimoxazol, clorpropamidă, tiouracil, eritromicină	Sistarea preparatului, dietă calorică, terapia de infuzie, electroliți, glucoză, vitamine	Anamneza medicamentoasă
Steatoza hepatică (hepatoza lipidică)	Unitiol, cloralhidrat, morfină, corticosteroizi, barbiturice, ACTH, acidul orotic, alcool, antibiotice	Sistarea preparatului, dietă calorică, vitamina B <sub>12</sub> , aminoacizi, colină, metionină	Anamneza medicamentoasă
Hepatita citolitică (cu manifestări ale sindromului de citoliză)	$\alpha$ -metildopă, flortotan, indometacină, nitrofurane, papaverină, pehexilină, fenilbutazonă și alte AINS, amfotericină B, labetalol, alopurinol	Sistarea preparatului, terapie hepatoprotectoare (legalon, esențiale, fecarbon)	Anamneza hepatologică și medicamentoasă, respectarea strictă a indicațiilor de utilizare a preparatelor
Hepatita mixtă (citolică și colestatică)	Fenitoină, indometacină, metotrexat, anticomptive, fenilbutazonă și alte AINS, sulfamide, amiodaronă, hidralazină	Vezi: Hepatita citolică	Vezi: Hepatita citolică

Tabelul 1.7.18

## Afectarea tractului gastrointestinal

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Dereglările dinamicii esofagului	Colinolitice	Sistarea administrării; micșorarea dozelor; în cazuri severe – M-colinomimetice; remedii anticolinesterazice	Dozarea optimă
Ulcer gastric și duodenal	Glucocorticoizi, AINS, acidul acetilsalicilic, butadionă, indometacină, rezerpină, sulfamide, tetracilină, acidul paraaminosalicilic, citostatice, spironolactonă	Substituirea preparatului; trecerea la administrarea parenterală; tratament antiulceros simptomatic	Anamneză ulceroasă minuțioasă. Respectarea indicațiilor absolute (stricte) pentru administrare; administrarea preparatului după masă

1	2	3	4
Candidomicoza esofagului	Glucocorticoizi, imunodepresive, antibiotice	Sistarea preparatului, utilizarea locală a nistatinei, clătirea cavității bucale cu mușetel, natriu hidrocarbonat, vitamine; transfuzii sangvine	Administrarea preparatului după indicații stricte; îngrijirea minuțioasă și tratamentul maladiilor țesuturilor moi ale cavității bucale
Ulcerul esofagian	AINS	Suspendarea preparatului	AINS cu cantități suficiente de lichid
Hemoragii gastrointestinale	Heparină, anticoagulante indirecte, AINS	Sistarea preparatului; antagoniștii anticoagulantelor, transfuzii de masă trombocitară; vitaminele C și P.	Anamneza medicamentoasă și ulceroasă minuțioasă, controlul sistemului de coagulare a sângelui
Steatoreea	Administrarea orală a aminoglicozidelor, tetracinelor, cloramfenicolului	Sistarea tratamentului, substituirea, trecerea la administrarea parenterală a antibioticelor; vitamine	Anamneza minuțioasă a stării tractului digestiv; anamneza medicamentoasă
Afecțiuni alergice ale intestinului subțire (diaree, dereglări de permeabilitate)	Antibiotice (peniciline, aminoglicozide, cefalosporine)	Măsuri antialergice	Anamneza alergologică și medicamentoasă
Rectocolita pseudomembranoasă	Clindamicină, lincomicină, betalactamine, AINS	Vancomicină, metronidazol, colesteramina, corecția balanței hidrosaline, administrare de lichid	Indicații stricte pentru administrarea medicamentelor
Disbacterioza (stafilococică, candidomicoza, aspergiloza)	Antibiotice, sulfamide, nitrofurane, remedii antituberculoase, glucocorticoizi, imunodepresive	Sistarea preparatului, antibiotice ce acționează etiotrop (nistatină, levorină, anfotericină B)	Indicații stricte pentru administrarea medicamentelor
Enterocolite	Tetraciline, cloramfenicol, cefalexină, neomicină, eritromicină, cotrimoxazol, preparatele aurului	Sistarea preparatului	Control asupra stării tractului digestiv

1	2	3	4
Colita eozinofilică acută	Naproxen, preparatele Au	Sistarea preparatului	Control asupra stării tractului digestiv, analiza sângelui, funcției ficatului
Constipații	Opiai, colinolitice, antacide (carbonatul de Ca, hidroxidul de Al; almagelul)	Modificarea regimului alimentar; remedii laxative	
Scăderea motricii gastrice și intestinale	Ganglioblocante, colinolitice, anti-depresive triciclice; remediile narcotice, clonidină, vincristină, miorelaxante	Micșorarea dozelor; M-colinomimetice, remedii anticolinesterazice	Control asupra stării tractului digestiv. Supravegherea bolnavilor
Pancreatitele	Corticosteroizi, ACTH, estrogeni, diuretice, salazosulfapiridină, citostatice, anticoagulante, indometacină, doze mari de vit. D, ranitidină, AINS, cimetidină, azatioprimă, 6-mercaptopurină, metildopă	Suspendarea preparatului. Vezi: Pancreatita	Control regulat al conținutului amilazei în sânge și urină

Probabilitatea **afecțiunilor medicamentoase ale rinichilor** este determinată de eliminarea majorității medicamentelor, care creează contact durabil între substanța medicamentoasă și componentele structurale ale organului (vezi tabelul 1.7.19). Rinichiul, în paralel cu ficatul, participă activ la oxidarea, reducerea, distribuția și cuplarea preparatelor. Ca rezultat, în majoritatea cazurilor se formează produse finale netoxice. Acestea deseori posedă o activitate mai mare, respectiv și toxicitate mai mare. Influența nefavorabilă a remediilor medicamentoase asupra structurilor rinichiului poate fi rezultatul toxicității propriu-zise a preparatului, iar în majoritatea cazurilor – afecțiunii renale de origine imună.

## Leziunile renale

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Glomerulonefrite acute cu caracter difuz și în focar	Seruri, vaccinuri, antibiotice (aminoglicozidele, unele $\beta$ -lactamice, cefaloridină), sulfamide, procaină, fenilbutazonă și alte AINS	Sistarea preparatului, doze mici de glucocorticoizi, antihistaminice, în hipertensiune pronunțată – cu precauție remedii antihipertensive	Anamneză imunoalergică minuțioasă, control regulat asupra funcției renale
Necroză simetrică corticală (totală sau parțială)	Preparate ce produc șoc anafilactic	Sistarea preparatului, anticoagulante (heparină), în anurie – în corespundere cu principiile generale de tratament al insuficienței renale acute	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Necroză papilară	Analgezice nenarcotice (salicilați, fenacetină, butadionă), sulfamide	Sistarea preparatului, remedii antimicrobiene, în anurie – în corespundere cu principiile generale de tratament a insuficienței renale acute	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Insuficiență renală acută	Sulfamide, preparatele Au, Bi, Hg; substanțe radioopace, aminoglicozide, cefalosporine, tetraciclina, polimixine, amfotericina B, propranolol, acid aminocaproic, indometacină, fenilbutazonă, ciprofloxacina, paracetamol	Sistarea preparatului	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale

1	2	3	4
Necroză (lipoidă, necrotică)	Preparatele Au, Bi, Hg; butamidă, fenilbutazonă, rifampicina, peniciline, percloratul de K, salicilați, tetraciclone	Sistarea preparatului, dietă, corticosteroizi, hormoni anabolici, vitamine A, B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> ; în edeme pronunțate – aldacton, triamteren	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Nefrită interstițială acută	Salicilați, fenacetină și alte AINS, meticilină, ampicilină, cefaloridină, cefaclon, rifampicină, polimixine, sulfamide, furosemid, fenilina, alopurinol, preparatele litiului, fenitoină, sărurile aurului	Sistarea preparatului, în azotemie și anurie în corespundere cu principiile generale de tratament ale insuficienței renale acute	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Leziuni acute ale vaselor renale	Antibiotice, sulfamide, sărurile metalelor grele	Sistarea preparatului, vitamine, glucocorticoizi, preparate de Ca	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Hematurie	Mai des anticoagulantele indirecte, mai rar saluretice; cefalosporine, sulfamide, peniciline, ciclofosfamidă, barbiturice, salicilați	Sistarea preparatului, vitaminele K, C, P	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Nefropatii produse de antibiotice	Antibiotice (peniciline, cefalosporine, aminoglicozide, polimixine, amfotericină B)	Sistarea preparatului, terapie nefrotropă, hormoni anabolici, vitaminele A, B.	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale
Nefropatii sulfamidice	Sulfamide	Sistarea preparatului, lichid abundent slab alcalin, căldură în regiunea lombară	Anamneză medicamentoasă, lichid abundent slab alcalin, evitarea substanțelor ce acidifică urina

1	2	3	4
Litiază renală	Triamteren, fenilbutazonă, acetazolamidă, alopurinol, sulfamide, doze mari de vitamina D.	Sistarea preparatului, corecția dietei și regimului igienic; lichid abundent slab alcalin, în păstrarea funcției renale – profilaxia și tratamentul infecțiilor cu antibacteriene (negram, furadonină, ampicilină, gramurin, cloramfenicol, amicacină)	Anamneză medicamentoasă, lichid abundent, profilaxia hipochineziei, dietă corespunzătoare, controlul funcției renale
Retenție de urină	M-colinoblocante, ganglioblocante, morfină, tranchilizante, remedii hipnotice	Sistarea preparatului, regim activ, colinomimetice (neostigmină, aceclidină)	Anamneză urologică minuțioasă și controlul funcției renale la bărbați, mai ales de vârstă senilă
Deregări de micțiuni (frecvență)	Sulfamide, anticoagulante, citostatice	Sistarea administrării, terapia cistitei	Anamneză medicamentoasă, control urologic
Alte nefropatii	Fenacetină, acidul acetilsalicilic, aminofenazonă, paracetamol, fenilbutazonă și alte AINS.	Sistarea preparatului, anabolizante, remedii antibacteriene	Anamneză medicamentoasă și controlul funcției renale

Substanțele medicamentoase (mai ales la administrarea lor parenterală) intră în contact rapid și nemijlocit cu tot sistemul cardiovascular. În primul moment ele sau nu se supun niciunui fel de modificări, sau suferă schimbări neînsemnate. Preparatele, datorită acestor particularități, acționează ca un complex sau antigen integru. De aceea, complicațiile la nivelul sistemului cardiovascular în unele cazuri pot fi neașteptate și manifestate brusc (vezi tabelul 1.7.20). Toate substanțele ce influențează transmisia impulsurilor în sinapsele colinergice și adrenergice pot exercita acțiune nefavorabilă asupra funcției cordului și vaselor, datorită rolului important al inervației vegetative în reglarea tonusului vascular. Remediile, în ultimul caz, pot fi indicate timp îndelungat și, la modificarea individuală bruscă a reactivității bolnavilor apar simptome de cumulație. Complicații ale farmacoterapiei sistemului cardiovascular, cauzate de acțiunea directă sau indirectă se întâlnesc frecvent (prin inervația vegetativă). Puțin mai rar se depistează complicații ale terapiei medicamentoase de origine hiperergică.



## Afecțiunile sistemului cardiovascular

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Spasmul vascular de origine musculotropă	Angiotenzinamidă, izoton	Sistarea preparatului, spasmolitice cu acțiune miotropă	Anamneză medicamentoasă și determinarea reactivității organismului
Hipotensiune și colaps ortostatic	Chinidină, nitroglicerină și analogii ei, remediile antihipertensive (clonidină, $\alpha$ -metildopă, guanetidina, ganglioblocante, neuroleptice, derivații fenotiazinei, inhibitorii MAO, preparatele acidului nicotinic, compușii aurului, aminofiliă, magneziu sulfat	Sistarea preparatului, micșorarea dozei, la necesitate – remedii antihipertensive (norepinefrină, fenilefrină, efedrină)	Anamneză medicamentoasă, determinarea sensibilității, controlul administrării, instructajul bolnavilor, prezența remediilor antihipertensive
Hipertensiune arterială; excitația adrenoreceptorilor	Substanțele ce excită $\alpha$ -sau $\alpha, \beta$ -adrenoreceptorii (fenilefrină, epinefrină, xilometazolină, norepinefrină, sanorină, fetanol)	Sistarea preparatului, $\alpha$ -adrenoblocante	Anamneză medicamentoasă și determinarea reactivității organismului
Șocul anafilactic	Benzilpenicilină și alte peniciline, procaina, aminoglicozide, tetraciline, tetraolean, eritromicina, seruri curative, vaccinuri curative, vitaminele B <sub>1</sub> și B <sub>12</sub> , metamizolul Na, substanțele radioopace, ce conțin iod, AINS	Sistarea preparatului, urgent – epinefrină 0,5-1,0 ml sol. 0,1% i/m; la necesitate – administrarea repetată. După indicații i/v lent 0,1 ml sol. 0,1% în 10-20 ml sol. glucoză 20%. Glucocorticoizi pentru administrarea parenterală, antihistaminice. În bronhospasm – aminofilină, oxigen	Anamneză medicamentoasă și imunoalergică minuțioasă. Probele medicamentoase. Prezența remediilor pentru tratamentul șocului anafilactic. Supraveghere. Poziția Trendelenburg
Endarterită obliterantă	Sulfamide, peniciline, norepinefrină, $\beta$ -adrenoblocante	Sistarea preparatului, spasmolitice, $\alpha$ -adrenoblocante	Anamneză medicamentoasă; respectarea curei și schemei de tratament

1	2	3	4
Tromboflebită localizată	Antibioticele: ristomicină, vancomicină, morfociclină, glicociclină. Glucocorticoizi, medii de contrast, anticoncepționale orale	Sistarea preparatului sau scăderea dozei	La administrarea intravenoasă – diluarea corespunzătoare cu spălarea ulterioară a venelor; anticoagulante
Retenția de electroliți și H <sub>2</sub> O (mărirea volumului sângelui circulant)	Preparate antihipertensive (utilizarea îndelungată este însoțită de activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron). Remedii antiinflamatoare, ce inhibă sinteza prostaglandinelor (derivații pirazolonei, indometacină). Preparate mineralocorticoide și glucocorticoide (doze mari, utilizarea îndelungată)	Sistarea sau micșorarea dozei; saluretice	Dietă, limitarea sării de bucătărie, scăderea dozei. Anamneză medicamentoasă Determinarea sensibilității. Elaborarea și respectarea minuțioasă a schemei de tratament
Fenomenul de lipsă (suprimarea mecanismelor vasoconstrictorii la suspendarea bruscă)	Clonidină, β-adrenoblocante	Micșorarea treptată a dozei și frecvenței β-adrenoblocanțelor	Elaborarea și supravegherea minuțioasă a curei și schemei de tratament
Periarterita nodulară	Sulfamide, tiouracil, preparate de iod, peniciline, acidul paraaminosalicilic	Sistarea preparatului, glucocorticoizi	Anamneză imunoalergică și medicamentoasă minuțioasă; respectarea curei și schemei de tratament
Miocardită acută	Chinidină, procainamidă, inderal, fenilbutazonă, metiltiouracil, dicumarine, reserpină, fluorouracil	Sistarea preparatului, doze mici de glucocorticoizi, vitamina B și E, în fatigabilitatea miocardului – strofantină	Anamneză medicamentoasă și imunoalergică minuțioasă; respectarea curei și schemei de tratament. După posibilitate, se va evita utilizarea îndelungată a preparatului
Angină pectorală	Reserpină, hidralazină, fenotiazine, izoniazidă, preparate degețelului, doze masive de glucocorticoizi, remedii antimalarice (utilizare îndelungată)	Sistarea preparatului; în angina pectorală persistentă – remedii antianginoase	Anamneză medicamentoasă și controlul permanent al funcției cardiace

1	2	3	4
Infarct miocardic	Preparate ce scad brusc TA – neuroleptice, ganglioblocante, rezerpină, $\beta$ -adrenoblocante (la suspendarea imediată), morfină, atropină	Sistarea preparatului; măsuri ale terapiei complexe a infarctului miocardic	Anamneză medicamentoasă și supravegherea minuțioasă a bolnavilor
Dereglările ritmului și frecvenței contracțiilor cardiace	Glicozizi cardiaci, guanetidină, rezerpină, procainamidă, ajmalină, $\beta$ -adrenoblocante, antagoniștii Ca, substanțe anticolinesterazice	Sistarea sau micșorarea dozei preparatului; după indicații – adrenomimetice, atropină	Anamneză medicamentoasă
Tahicardie	Substanțe atropinoide, $\beta$ -adrenomimetice	Sistarea sau micșorarea dozei preparatului; după indicații în tahicardia atropinoidă – fizostigmină, neostigmină, în tahicardia adrenergică – $\beta$ -adrenoblocante. Substanțe sedative și tranchilizante	Anamneză medicamentoasă
Extrasistolie	Glicozizi cardiaci, chinidină, adrenomimetice, ce acționează asupra $\beta$ -adrenoreceptorilor (epinefrină, izadrină); preparatele Ca	Remedii antiaritmice	Cercetarea minuțioasă a funcției cardiace; anamneza medicamentoasă și ECG
Dereglările de conductibilitate ale cordului (blocuri)	Glicozizi cardiaci, $\beta$ -adrenoblocante, chinidină, procainamidă, emitină, preparate, ce conțin K în doze mari, antagoniști Ca (verapamil, nifedipină)	Sistarea preparatului, după indicații – atropină, adrenomimetice ce excită $\beta$ -adrenoreceptorii. În intoxicații cu glicozizi cardiaci – untiol, lidocaină	Cercetarea minuțioasă a funcției cardiace; anamneză medicamentoasă și ECG

În ultimii ani, în legătura cu mărirea arsenalului de medicamente utilizate, tot mai frecvent se observă acțiunea lor adversă asupra *analizorului vizual* (vezi tabelul 1.7.21). La utilizarea locală a picăturilor și unguentelor oftalmice, cantitatea substanței active ce nimereste în sânge este relativ neînsemnată, totuși și la o astfel de administrare a medicamentelor pot evolua reacții adverse generalizate și invers – la administrarea internă a unor medicamente pot apărea complicații la nivelul ochilor. Un șir de preparate farmacologice joacă un rol important în apariția retinopatiilor postintoxicaționale, ce duc la procese ireversibile în retina ochiului și diminuarea acuității vizuale sau pierderea ei.

## Afecțiunile ochilor

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
1	2	3	4
Glaucom	Corticosteroizi (dexametazona, beta-metazonă), atropină	Sistarea preparatului, corecția chirurgicală. Barbiturice și inhibitorii carboangidrazei; $\beta$ -adrenoblocante (local)	Respectarea regulilor de administrare și sistarea preparatelor; măsurarea tensiunii intraoculare
Glaucom cu unghi închis	Atropină și derivații ei, bronhodilatatoare, antiparkinsoniene, antidepressive (triciclice, tetraciclice), $H_1$ -histaminoblocatorii, benzodiazepine	Sistarea preparatului, fenilefrină	— „—” —
Cataractă	Corticosteroizi, retinoizi	Sistarea preparatului, corecția chirurgicală	Examen oftalmologic sistematic
Neuropatie optică edematoasă (edemul papilei nervului optic)	Corticosteroizi	Sistarea preparatului, scăderea progresivă a dozei	— „—” —
Retinopatie	Clorochină, placvenil, corticosteroizi, hidroclorochină, etambutol, colchicină, metronidazol, indometacină, tamoxifen, cisplatină, retinoizi (carotinoizi), aminoglicozide	Sistarea preparatului, micșorarea dozei	— „—” —
Scăderea acuității vizuale (amvroza chininică)	Chinină, atropină	Sistarea preparatului, micșorarea dozei	— „—” —
Tezurismul corneean	Chinină, clorochină și alte remedii sintetice antipiretice	Sistarea preparatului, micșorarea dozei	— „—” —
Uscăciunea ochilor	Atropină, retinoizi	Sistarea preparatului	— „—” —

1	2	3	4
Hiperemia conjunctivei	Epinefrină, atropină	Sistarea preparatului	- „-”-
Conjunctivite, blefarite	Epinefrină, retinoizi	Igiena ochilor și pleoapelor, local – antibiotice (unguent de eritromicină), micșorarea dozei sau sistarea preparatului, retinoizi	- „-”-
Edemul macular	Epinefrină, vitamina A, steroizi, tetraciclina	Sistarea preparatului	Cercetarea neurooftalmologică completă
Leziuni toxic-alergice ale nervului optic (nevrite, edemul și atrofia nervului optic)	Etambutol, izoniazidă, pirazinamidă, PAS-ul, streptomycină, rifampicină, cloramfenocol, tetraciclină, sulfamide, preparate As, gentamicină, chinină, clo-rochină, minoxidil, perhexilenum maleat, rezerpină, glicozide cardiace, amiodaronă, nialamidă, corticosteroizi, clorpropamidă, infecundină, bisecurină, preparate antitumorale (sărurile de platină), desferal, penicilamină (cuprenil)	Sistarea preparatului; vitaminele grupei B, steroizi anabolici	Controlul funcției excretorii a rinichilor, funcțiilor vizuale. Control al bolnavilor până și după administrarea preparatelor

**Tulburările psihice**, ce apar în timpul tratamentului medicamentos se întâlnesc destul de frecvent (vezi tabelul 1.7.22). În geneza acestor complicații un rol determinant îl au medicamentele psihotrope. Preparatele altor grupe medicamentoase, de asemenea, pot fi cauza tulburărilor psihice grave. Patogeneza complicațiilor medicamentoase la nivelul sistemului nervos central și celui periferic are un caracter complex și nu este studiată până la capăt.

## Afectarea sistemului nervos central și periferic

Tipul și mecanismul dereglării	Preparatul	Tratamentul	Profilaxia
Parestezii	Chinolonă, streptomycină, sultiam, metacvalon, propranolol, fenilbutazonă, ergotamină	Sistarea preparatului	Efectuarea regulată a examenului neurologic cu examinarea clinică a bolnavului; electromiografia
Neuropatie senzorială	Procarbazină, cisplatină, fenicol, polimexine, etionamidă, ornidazol, piridoxină, hidralazină, contraceptive orale, talidomidă	— „ „ —	— „ „ —
Neuropatie senzorială motorie	Vincristină, vinblastină, nitrofurantoină, etambutol, izoniazid, metronidazol, emetină, cianat de Na, clorină, hidantoină, disulfiram, antidepresive, amiodaronă, dizopiramidă, perhexilen, sărurile de Au, indometacină, colchicină, tolbutamidă, clorpropamidă, carbamazol, dapson	— „ „ —	— „ „ —
Neuropatie motorie	Antimicotice, sulfamide, clofibrat, cimetidină, preparate de arseniu	— „ „ —	— „ „ —
Sindromul neuroleptic malign	Fenitoină, fenitoină + remedii neuroleptice	— „ „ —	— „ „ —
Dereglări psihice, depresii	Antiparkinsoniene, antiepileptice, diuretice, hipotensive cu acțiune centrală, H <sub>2</sub> -antihistaminice, corticosteroizi, AINS, β-adrenoblocante	Sistarea preparatului, individualizarea dozelor, controlul funcțiilor renale, hepatice, cardiace	— „ „ —

## EFECTELE ADVERSE ȘI AFECȚIUNILE CAVITĂȚII BUCALE PROVOCATE DE REMEDIILE MEDICAMENTOASE ȘI ALTE SUBSTANȚE BIOLOGIC ACTIVE

Efectele adverse și bolile cavității bucale, ca rezultat al administrării remediilor medicamentoase, pot fi sau manifestările particulare ale reacțiilor sistemice generalizate, sau răspunsul izolat la utilizarea preparatelor topic sau per os. Complicațiile cauzate de administrarea medicamentelor se divizează în:

1. efecte directe ale preparatelor;
2. efecte în urma acțiunii farmacologice;
3. efecte orale secundare;
4. efecte cumulative;
5. efecte specifice ale preparatelor.

**1. Efectele directe ale preparatelor.** Remediile medicamentoase pot leza țesuturile moi și dure ale regiunii maxilofaciale și modifică culoarea dinților în urma influenței directe a substanțelor. Astfel, acizii tari sau soluțiile alcaline, remediile astringente și adsorbante, pastele dentare și remediile pentru gargara cavității bucale pot fi cauza descuamării superficiale a mucoasei și chiar ulcerarea ei. Astfel de substanțe ca fenolul, argintul nitrat, crezolul, acidul tricloracetic, etanolul și acidul acetilsalicilic, la utilizarea fără precauția respectivă, provoacă senzație de arsură în caz că nimereste pe pielea feței, zonei periorale și pe mucoasa cavității bucale. Violetul de gențiană, utilizat încă uneori pentru tratamentul candidozei cavității bucale, poate cauza necroze superficiale. Izoprenalina, administrată sublingual, uneori duce la ulcerării ale mucoasei obrazului și limbii, ulcerării care dispar, de obicei, după suspendarea preparatului. Uneori diverse sucuri de fructe utilizate în cantități mari, precum și unele medicamente (acidul clorhidric, administrat fără precauție, soluțiile acide ale izoprenalinei) pot fi cauza distrucției și decalcificării dinților.

Tratamentul țesuturilor moi afectate de medicamente se reduce la înlăturarea cauzei, irigarea cavității bucale cu soluție salină hipotonă și indicarea analgezicelor. La nimerirea în cavitatea bucală a substanțelor alcaline e necesar urgent de spălat cavitatea bucală cu apă.

Fumatul, supraconsumul de ceai, cafea, substanțele colorante, prezente în alimente și bomboane, pot duce la colorarea dinților. Pastele fluorate uneori imprimă dinților nuanță gri-verde. Clorhexidina cauzează o culoare gri-cafenie a dinților. Tetraciclinele, penetrând în structura cristalină a dentinei, provoacă decolorarea nu numai a structurilor superficiale, ci și a celor profunde ale țesutului dentar. Dinții mai întâi capătă culoare galbenă, apoi gri sub influența razelor solare. În toate cazurile colorației superficiale a dinților se procedează la curățarea mecanică riguroasă. Profilaxia regulată a dinților este măsura principală pentru înlăturarea colorației lor. Problema cosmetică în cazul colorației profunde a dinților nu este rezolvată pe deplin. Unii autori recomandă de utilizat pentru înălbirea dinților soluție 35% apă oxigenată, aplicând-o pe suprafața lor.

**2. Efectele survenite în urma acțiunii farmacologice.** Multe remedii medicamentoase (anticolinergice, hipotensive, antihistaminice, antipsihotice, anorexigene, anticancerose, simpatomimetice, tranchilizante, diuretice) provoacă uscăciunea mucoasei ca-

vității bucale (xerostomie). Uscăciune în gură produc antidepresivele datorită efectelor anticolinergice, cauzate de blocada receptorilor colinergici muscarinici. Din aceste preparate fac parte antidepresivele heterociclice și inhibitorii MAO: amitriptilina (mai pronunțat) și în ordine descrescândă a efectelor – protripilina, clomipramina, trimipramina, doxepina, imipramina, dezipramina, maprotilina, amoxapina, trazodonul.

La utilizarea acestor preparate e necesar să ținem cont de unele principii generale:

- informarea pacienților despre efectele adverse posibile și profilaxia lor, ceea ce ar permite a se evita suspendarea pretimpurie a preparatelor și a micșora senzația de frică față de complicațiile inevitabile;
- după atingerea efectului clinic stabil, e necesar a determina doza de întreținere minimă efectivă, deoarece sunt așa categorii de pacienți (persoanele de vârstă înaintată) la care efectul curativ se manifestă la doze mai mici ca cele terapeutice;
- determinarea intervalelor de timp ale administrării preparatelor.

Xerostomia se depistează în 21% cazuri din toate afecțiunile cavității bucale după chimioterapie. Administrarea preparatelor în doze mari și depășirea duratei permise a tratamentului contribuie la dezvoltarea complicațiilor. Preparatele citostatice se concentrează mai întâi în glanda parotidă. La pacienți se micșorează brusc secreția salivei. În unele cercetări s-a demonstrat corelația dintre dezvoltarea xerostomiei și reducerea nivelului imunoglobulinei A și activității alfa-amilazei cu depistarea mai frecventă în cavitatea bucală a *Candidaei*, *S. aureus*, *S. faecalis* și coliforme gramnegative. Xerostomia, ca rezultat al chimioterapiei, are caracter reversibil după suspendarea medicamentelor sau administrarea remediilor ce normalizează fluxul salivei. Trebuie menționat că în condițiile uscăciunii exagerate a mucoasei cavității bucale se intensifică dezvoltarea cariei dentare, stomatitelor, se agravează masticăția și deglutiția, e posibilă apariția infecției ascendente a glandelor salivare, afecțiunilor traumatice ale mucoaselor uscate.

**Tratamentul xerostomiei (medicamentoase).** Pentru stimularea salivăției, bolnavilor li se recomandă guma de mestecat fără zahăr. Gumele ce conțin zahăr nu se utilizează, deoarece zahărul intensifică caria și mențin infecția. Preparatele salivei artificiale micșorează uscăciunea în gură. Cu acest scop se utilizează saliva artificială (câte 1-5 picături pentru umezire), irigații cu lămâie și glicerină (citrice și glicerinoase – acid citric 12,5 g, alcool citric – 20 ml și glicerină până la 100 ml) de la 5 până la 10 ml în 100 ml apă pentru spălături sau câteva picături compoziție intactă, acid ascorbic și glicerină pentru irigații (acid ascorbic – 15 g, flavoring – 5 ml, glicerină până la 100 ml) câte 5-10 ml la 100 ml apă sau câteva picături nedizolvate. Componenta flavoringului: ulei de cuișoare – 2 ml, mentol – 1 g, ulei de anason – 3 ml, ulei de scorțișoară – 1 ml, alcool etilic – 70% până la 100 ml.

Pentru gargara cavității bucale se folosește soluția de pilocarpină 1% (agonist al receptorilor colinergici) de 3-4 ori pe zi. Soluția de pilocarpină se pregătește în felul următor: se amestecă 4 picături soluție pilocarpină 4% cu 12 picături apă. Betanecolul (preparat colinergic), utilizat sublingual sub formă de comprimate ce conțin 5-10 mg preparat, intensifică salivăția. Trebuie luat în considerare faptul că însuși preparatul poate provoca reacții adverse în caz de utilizare sistematică: spasme abdominale, diaree, tremor, rinoree, lăcrimare.

Preparatele cu proprietăți colinergice pot fi cauza hipersecreției glandelor lacrimale – sialoreei (ptialismului); hipersecreție pot provoca de asemenea sărurile mercurului,



ioduri, bromuri și ketamina – remediu anestezic general. Preparatele în acest caz acționează sau nemijlocit asupra receptorilor parasimpatici (pilocarpina) sau inhibă colinesteraza (neostigmina).

Remediile medicamentoase pot cauza dureri în glandele salivare. Această complicație e provocată de ormid, guanetidină, metildopă, betanidină și clonidină (clofelină, hemiton) ca rezultat fie al acțiunii centrale a preparatelor, fie al blocadei activității adrenergice, ce duce la hiperemia glandelor.

Hipertrofia glandelor salivare (sialoză), asemănătoare cu parotita, e posibilă în caz de tratament cu fenilbutazonă (butadionă), oxifenilbutazonă, ioduri (inclusiv remedii radioopace), insulină, izoprenalină (izadrină), metildopă, warfarină, fenotiazine, tiouracil, tiocianat, clorură de kalium și sulfamide. Uneori se observă fenomene și simptome ale inflamației lor acute cu xerostomie. Simptomele enumerate capătă un caracter reversibil și dispar după suspendarea preparatelor.

Preparatele medicamentoase ca D-penicilamina, grizeofulvina, metronidazolul, antidiabeticile orale (metformina, fenformina etc.) modifică senzațiile gustative (disgeuzia). În unele cazuri e posibilă pierderea completă a gustului (ageuzia). Senzațiile gustative sunt strâns legate cu cele senzitive. De aceea de cele mai multe ori ele se deglează concomitent. Mecanismul acestor tulburări nu este clar.

D-penicilamina destul de des provoacă hipotonie, care poate trece pe fondul tratamentului continuu. Însă aceste dereglări, ca de obicei, necesită suspendarea preparatului.

La utilizarea de lungă durată a unor remedii medicamentoase se modifică microflora normală a cavității bucale. De exemplu, corticosteroizii în inhalatii inhibă local mecanismele imunologice. Ca rezultat se creează condiții pentru dezvoltarea *Candida albicans*. Condiții favorabile pentru creșterea fungilor se formează și sub influența clorpromazinei, imipraminei și fenotiazinei. Teoretic, toate antibioticele sunt capabile să suprimă bacteriile, care concurează cu fungii pentru substanțe nutritive. Ca rezultat, se stimulează multiplicarea fungilor și, concomitent, a altor infecții. În astfel de cazuri este vorba de suprainfecție. Tetracilinele, utilizate topic, ca remedii pentru gargarele cavității bucale, pot provoca candidoze orale, din această cauză ele trebuie indicate în combinație cu remedii antimicotice. Înnegrirea limbii se observă după utilizarea antibioticelor, îndeosebi a tetracinelor. Aceasta se lămurește prin creșterea intensivă a microorganismelor cromogenice în papilele ei. La aceste dereglări poate duce igiena insuficientă a cavității bucale.

Suspendarea preparatului în caz de candidoză uneori e suficientă pentru normalizarea microflorei. În unele cazuri e necesară terapia antimicotică sau chimioterapia în funcție de tipul infecției (suprainfecției) și sensibilității agentului la preparatele chimioterapice.

**3. Efectele orale secundare.** Din ele fac parte: dezvoltarea intensivă a *Candida albicans* și virusului herpesului tip I după utilizarea imunodepresivelor, ca izotioprina, și corticosteroizilor pentru suprimarea procesului imun sau inflamator.

Infecția cavității bucale aparține de grupa celor mai grave și periculoase complicații stomatologice ale terapiei anticanceroase. Deoarece cavitatea bucală are o microfloră variată, ea repede se traumează. Infecția cavității bucale, ca o complicație a chimioterapiei, constituie 33 de cazuri la 100 de pacienți. Bolnavii cu cantitatea de granulocite mai mică de  $1500 \times 10^9/l$  sunt îndeosebi sensibili la dezvoltarea infecției. Există infecția mucoaselor și odontogenă.

La pacienții cu sepsis sau febră de genă necunoscută e necesar de exclus infecția odontogenă. Cea din urmă, de regulă, este bacteriană.

Infecția mucoaselor poate fi de origine bacteriană, virotică sau micotică. *Candida albicans* este agentul patogen cel mai frecvent al cavității bucale la bolnavii cu limfopenie, granulocitopenie. Acest microorganism la persoanele sănătoase nu provoacă niciun fel de manifestări clinice. La pacienții cu imunitatea redusă are loc proliferarea, invazia și infectarea organismului. Manifestările clinice ale afecțiunii cavității bucale, căilor respiratorii superioare și segmentului superior al tractului gastrointestinal cu *C. albicans* are un caracter lejer. La bolnavii cu neutropenie gravă *C. albicans* se poate disemina, dacă nu se efectuează terapia la timp. În acest caz sunt atacate ficatul și plămânii, care adesea duc la exitus. *Aspergillus sp.* provoacă necroză locală în perspectivă cu afecțiuni ulceroase ale cavității bucale, ce se aseamănă cu coma. Complicații sistemice survin uneori în fungemii. Mucormicoza – infecție micotică ce afectează sinusul palatin, conținutul orbitelor și creierul – se manifestă adesea prin evoluție gravă, deseori cu exitus. Dureri, parestezii, edeme, perforația palatului dur, oftalmoplegia și simptomele neurologice sunt manifestările clinice ale acestei boli.

Infecția bacteriană este de diferită localizare – intra- sau periorală. Câteva focare cu infecții la bolnavii cu imunitatea redusă creează pericolul dezvoltării sepsisului și exitusului. Microorganismele pot fi patogene sau saprofite nepatogene. Ele pot deveni foarte agresive la pacienții cu statusul imun dereglat. În afară de aceasta, aerobii facultativi gramnegativi, ca colibacilul, *Klebsiella sp.*, *Proteus* și *Pseudomonas sp.*, ce populează cavitatea bucală, și cocci grampozitivi de asemenea pot infecta bolnavul. Orice microorganism ce populează cavitatea bucală, rinofaringele, căile respiratorii superioare și tractul gastrointestinal sunt, potențial, agenți patogeni.

Infecția provocată de virusul herpesului simplu (*Herpes simplex tip I. Varicella Zoster*, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr) apare frecvent la pacienții cu statusul imun dereglat. *Herpes Zoster* și *Herpes simplex* sunt agenții cei mai frecvenți. În această infecție sunt afectate buzele. Eroziunile și ulcerele gingiilor pot surveni în perioada activă a infecției virotice.

Profilaxia acestor complicații include efectuarea măsurilor igienice respective cu utilizarea periștelor dentare moi, spălături cât mai dese ale cavității bucale cu soluție salină izotonă. Preparatul corticosteroiđiene sunt contraindicate în afecțiunile ulceroase, deoarece inhibă procesele imune. În aceste cazuri sunt indicate irigații cu soluții antibacteriene și utilizarea regulată a soluției 0,2% clorhexidină bigluconat de 4-6 ori pe zi. În caz de necesitate se aplică topic diverse remedii analgezice, geluri cu lidocaină și geluri lidocaină cu clorhexidină. Periodic, pentru profilaxia infecției secundare și candidozei, sunt efective irigațiile cu tetraciclină și nistatină.

Preparatele ce conțin novocaină nu se recomandă, din cauza riscului dezvoltării hipersensibilizării.

Tratamentul infecției micotice este conservator. Mai întâi e necesar de identificat agentul patogen. Candidoza locală se tratează cu nistatină (irigații). Tratamentul trebuie început cât mai devreme. Ketoconazolul se indică în cazurile grave, progresive. Amfotericina B, introdusă parenteral, este preparatul de elecție în micozele sistemice grave. Terapia precoce cu amfotericina B e necesară în infecțiile cu *Aspergillus sp.* sau *Micor*. Tratamentul micozelor uneori durează timp îndelungat.

Terapia antimicotică mai des se efectuează cu amfotericină B (comprimate a câte 10 mg) câte un comprimat în cavitatea bucală până la dizolvare. Se iau măsuri suplimentare dacă sunt dinți mobili. În acest scop se folosește unguent de nistatină (1000 000 UA/g), care se aplică în strat subțire pe suprafața dinților curățați. Se indică și comprimate cu nistatină a 250 000 și 500 000 UA. Protezele se surplasează în soluție 5% clorhexidină gluconat (5 ml în 100 ml apă). După aceasta ele minuțios se spală. Preparate antifungice, efective față de fungii blastomicotici specia *Candida albicans*, sunt de asemenea levorina (comprimate per os și retrobucale a 500 000 UA) și decamina. Ultima se indică în maladiile inflamatorii ale cavității bucale și faringelui, în candidoza cavității bucale sub formă de caramele, ce conțin a câte 0,00015 g (0,15 mg) preparat. Una-două caramele se aplică sublingual sau retrobucal și se mențin până la dizolvare completă. Totodată, dacă e posibil, nu se efectuează deglutiții pentru ca preparatul mai mult să se rețină în cavitatea bucală. Caramelele se utilizează o dată la 3-5 ore, iar în infecții grave – la 2 ore. Levorina în bolile mucoasei cavității bucale provocate de fungii blastomicotici se indică (la adulți) sub formă de suspensie (1 : 500) pentru gargare de 2-3 ori pe zi timp de 15-20 zile. Suspensia nu trebuie să nimerescă în căile respiratorii.

Comprimatele transbucale ce conțin 500 000 UA antibiotice, pot fi folosite în candidozele mucoasei cavității bucale și purtătorilor de candidide. Comprimatele se dizolvă în cavitatea bucală 10-15 min. La adulți se indică câte un comprimat de 2-4 ori pe zi, copiilor de la 3 până la 10 ani – 1/4 comprimat (125 000 UA) de 3-4 ori pe zi; celor de la 10 până la 15 ani – 1/2 comprimat de 2-4 ori pe zi, copiilor după 15 ani se indică doza pentru adulți de 2-4 ori pe zi. Durata tratamentului este aceeași, ca și cu comprimate obișnuite sau capsule, indicate intern. Levorina la copii poate fi indicată sub formă de suspensie. La flaconul cu pulbere pentru suspensie (1 flacon conține 2 000 000 și 4 000 000 UA levorină) se adaugă apă fiartă până la indicația de pe flacon. Conținutul se amestecă, înainte de utilizare se agită. O linguriță (5 ml) conține 1 000 000 UA; 3 picături suspensie conțin 2000 UA. Suspensia se indică în aceleași doze ca și comprimatele sau capsulele.

Pentru pregătirea suspensiei (1 : 500) în gargare la 2 g levorină (pulbere pentru pregătirea suspensiei) se adaugă 20 ml alcool etilic 95% și se lasă pe 10-15 min. După aceasta suspensia alcoolică se transferă într-un vas ce conține 400-300 ml apă purificată, se amestecă și se adaugă apă până la 1000 ml. Suspensia se agită 10 min. Ea se pregătește în ziua utilizării, înainte de întrebuițare se agită.

Tratamentul infecțiilor microbiene în majoritatea cazurilor se efectuează cu antibiotice după identificarea agentului și determinarea sensibilității lui. În unele cazuri antibioticele se indică empiric până la rezultatele antibiogrammei. Penicilina G, introdusă intravenos, este preparatul de elecție în infecția streptococică. Cefalosporinele, meticilina sau vancomicina se indică intravenos, în infecția cu stafilococul auriu. Deoarece nafcilina inhibă sistemul imun, acest preparat nu trebuie utilizat până nu va fi stabilită diagnoza bacteriologică. Ea se folosește numai conform indicațiilor. Combinația cefalosporine și aminoglicozide se indică parenteral în infecția provocată de microorganismele gramnegative. Aciclovirul, intravenos sau local, și indoxuridina 0,5% se utilizează în infecția herpetică. Nistatina, derivații imidazolului, amfotericina B sunt de elecție în infecția micotică. Antibioticele și preparatele antifungice sunt recomandate în scop profilactic pacienților cu granulocitele mai puțin de  $150 \times 10^9/l$ . Tratamentul infecției

herpetice e dificil. În aceste cazuri se recomandă topic analgezice și idoxuridină. Ultima însă poate să provoace ea însăși transmutația virotică. În tratamentul afecțiunilor mucoasei cavității bucale sunt efective irigațiile cu soluții de tetraciclină și nistatină, creme umectante, calanolină și parafină, care preîntâmpină hemoragiile. Utilizarea topică a glucocorticoizilor e contraindicată în toate cazurile.

Dereglările hematologice (anemia aplastică, agranulocitoza, trombocitopenia) sunt provocate de citostaticele antimicrobiene, analgezice, diuretice și preparatele anticonvulsivante. Aceste complicații determină afecțiunile secundare ale cavității bucale. Astfel, în anemia aplastică cu pancitopenie, în cavitatea bucală se creează condiții favorabile pentru dezvoltarea proceselor infecțioase și hemoragice. În acest caz sunt recomandate suspendarea imediată a preparatului, hemotransfuzia, terapia antiinfecțioasă topică și sistemică. Agranulocitozele sunt însoțite de ulcerații necrotice ale mucoasei ca urmare a micșorării rezistenței la infecții, deficitului leucocitelor polinucleare. Ele necesită suspendarea urgentă a preparatului și utilizarea stimulanelor leucopoiezei. Antibioterapia sistemică se efectuează în caz de infecție bacteriană în cavitatea bucală.

Terapia corticosteroidă este contraindicată în anemiile aplastice și agranulocitoze. Trombocitopenia și dereglările funcțiilor plachetelor de genăz medicamentoasă duc la hemoragii considerabile, îndeosebi după intervenții chirurgicale stomatologice. De exemplu, acidul acetilsalicilic în doze obișnuite e capabil să inhibe agregarea trombocitelor și să modifice cu mult timpul hemoragiei. Această proprietate a preparatului trebuie luată în considerare înainte de intervențiile chirurgicale stomatologice la pacienții care utilizează de sine stătător acidul acetilsalicilic pentru analgezie sau urmează o cură cu salicilați în anumite maladii.

Hemoragiile în cavitatea bucală survin la bolnavii cu predispoziție ca rezultat al trombocitopeniei, coagulopatiei diseminate intravasculare. Cantitatea trombocitelor în mielosupresie se reduce până la  $50,0 \times 10^9/l$  (normal  $200,0-500,0 \times 10^9/l$ ), minimul pentru intervenții chirurgicale. La numărul trombocitelor  $40,0 \times 10^9/l$  bolnavii sunt predispuși la hemoragii. Hemoragiile spontane survin când cantitatea plachetelor e mai mică de  $20,0 \times 10^9/l$ . Hemoragii în cavitatea bucală au fost depistate la 15% bolnavi cu leucoze. Buzele, limba și gingiile sunt cele mai frecvente localizații ale hemoragiilor. Trauma, erupțiile gingivale, tartrul dentar, dinții mobili, fracturați și cariati sunt factorii predispozanți. Hemoragiile sunt cauzate de trombocitopenie și dereglările factorilor coagulației. Peteșiile, echimoza, purpura sau hemoragiile vădite sunt simptome clinice ale trombocitopeniei. În cavitatea bucală cel mai frecvent survin peteșii pe palatin, buze sau limbă. Sectoarele hemoragice trebuie curățate, saliva înlăturată. Unii autori recomandă de înlăturat cheagurile de sânge mecanic sau cu soluție slabă de apă oxigenată. Însă acestea pot da recidive la hemoragii sau prelungi durata lor. La cantitatea plachetelor mai puțin de  $20,0 \times 10^9/l$  e necesar de suspendat purificarea mecanică. Igiena cavității bucale se efectuează cu periuța de dinți moale sau cu un tampon de tifon. Tratamentul trombocitopeniei se realizează prin metode tradiționale.

La bolnavii care administrează citostatice sau salicilați se recomandă, înainte de intervențiile chirurgicale, de determinat timpul sângerării și factorii coagulabilității.

Maladiile țesuturilor moi ale cavității bucale sunt cauzate de deficitul vitaminelor și microelementelor. Astfel, în insuficiența vitaminelor B<sub>6</sub> și B<sub>12</sub> apar cheilite și glosite

atrofice, deficitul acidului nicotinic (vitamina PP) se manifestă prin cheilite, glosite și ulceratii în cavitatea bucală. Deficitul B<sub>12</sub> și al acidului folic contribuie la dezvoltarea glositelor atrofice dureroase și ulcerelor aftoase. Gingivitele dureroase și hemoragice sunt caracteristice pentru deficitul vitaminei C, iar hemoragiile – pentru insuficiența vitaminei K. Deficitul de Fe provoacă dereglări epiteliale, glosite atrofice, cheilite angulare, ulcere și candidoze orale. Cauzele principale ale deficitului vitaminelor și microelementelor enumerate și, respectiv, ale maladiilor țesuturilor moi ale cavității bucale, sunt insuficiența ingerării produselor alimentare (nutriție necalitativă) și influența negativă a remediilor medicamentoase asupra metabolismului vitaminelor (vezi tabelul 1.7.23).

Dereglarea sintezei vitaminei K de microorganismele intestinului, micșorarea absorbției și utilizării ei, cauzată de remediile medicamentoase, în paralel cu insuficiența asimilării acestei vitamine cu hrana, duc la hipoprotrombinemie cu diateză hemoragică, hemoragie și micșorarea coagulabilității.

Acidul acetilsalicilic și alți salicilați duc la hipoprotrombinemii cu diateză hemoragică. Utilizarea îndelungată a salicilaților este urmată de anemie feriprivă ca rezultat al hemoragiilor gastrointestinale.

**Tabelul 1.7.23**

**Caracterul influenței remediilor medicamentoase  
asupra metabolismului vitaminelor**

<b>Metabolismul vitaminei și caracterul modificării lui</b>	<b>Remediile medicamentoase</b>
1. Metabolismul vitaminei B <sub>6</sub> , folaților și B <sub>12</sub> a) intensifică metabolismul vitaminei B <sub>6</sub> sau intervin ca antagoniști ai metabolismului acestei vitamine;	Hidralazina, D-penicilamina, levodopa, contraceptivele orale, cicloserina;
b) intensifică utilizarea folaților;	Metotrexatul, fenitoina, fenobarbitalul, aminofenazona, triamterenul, sulfasalazina, acidul acetilsalicilic.
c) inhibă absorbția vitaminei B <sub>12</sub> ;	Biguanidele (metformina, fenformina), PAS, colestiramina, clorura de kalium.
e) dereglează metabolismul normal al vitaminei B <sub>6</sub> , folaților și B <sub>12</sub> datorită acțiunii toxice directe asupra tubului digestiv, hemopoiezei și ficatului.	Etanolul.
2. Insuficiența vitaminei C în țesuturi.	Alcoolul (alcoolismul cronic), anorexigenele, anticonvulsivantele, tetracilinele, acidul acetilsalicilic.
3. Asupra metabolismului vitaminei K a) inhibă sinteza de către microorganismele intestinului;	Antibioticele.
b) diminuează absorbția vitaminei;	Uleiurile minerale, colestiramina.
c) micșorează utilizarea vitaminei.	Anticoagulantele indirecte.

Complicații neurologice sub formă de dureri sau paretezii pot fi întâlnite la pacienții ce administrează alcaloizii din Vinca minor, îndeosebi vincristina sulfat (vinblastina, rozevina) și cisdiamindiclorplatina (cisplatina). Vincristina sulfat deseori provoacă reacții adverse neurologice. Manifestările reacțiilor neurologice toxice sunt strâns legate de doza totală și durata terapiei. Efectele neurotoxice se manifestă prin dereglările sistemului nervos periferic și vegetativ, de obicei acute de dureri cu parastezie în degete și membre sau fără ea. Nervii cranieni sunt atacați mai rar. Durerile maxilare, ce imită durerile odontogene sau periodontogene, sunt manifestările patologice ale nervului trigemen. Paretezii periorale survin la afecțiunile ramurilor II și III ale nervului trigemen. Slăbiciune a mușchilor faciali și disfonie se constată în leziunile grave ale nervului facial. Neuropatiile, cauzate de chimioterapice, sunt reversibile după suspendarea preparatelor.

**4. Efectele cumulative.** Dereglările metabolismului sau eliminării diferitelor substanțe din organism la ingerarea lor deplină duc la acumularea acestor preparate. Sunt bine cunoscute complicațiile cauzate de intoxicația cu metalele grele – bismut, mercur, argint, arseniu și aur. La stabilirea acestui diagnostic se utilizează antidoturi pentru cuplarea acestor compuși și eliminarea lor din organism.

**5. Efectele specifice ale preparatelor.** Fenitoina provoacă hiperplazia gingiilor. În acest caz se afectează țesutul conjunctiv fibros. Mecanismul hiperplaziei este studiat incomplet. Se recomandă suspendarea preparatului, uneori extirparea chirurgicală a țesutului abundent. Anticoncepționalele ce conțin estrogeni provoacă apariția pigmentației cafeniu-deschise a mucoasei cavității bucale, care trebuie diferențiată de pigmentația în boala Addison, melanom.

Anticoagulantele predispun la dezvoltarea hemoragiilor peteșiale și purperei mucoasei cavității bucale după traume. De aceea e necesar, înainte de intervenții stomatologice, de concretizat dacă pacientul utilizează aceste remedii și, în caz de necesitate, de corijat dozele.

Cercetările epidemiologice au depistat corelația administrării alcoolului, fumatului în dezvoltarea cancerului cavității bucale.

Diagnosticul la timp al acestei complicații grave are o importanță primordială. Ea include aprecierea activității clinice și histopatologice, afecțiunilor eritematoase și cheratice. În ulcerele persistente, ce nu dispar timp îndelungat după suspendarea factorului iritant, e indicată biopsia. Terapia tumorii cavității bucale se determină după localizare și tipul afecțiunii și include examinare regulată, criochirurgie, intervenții chirurgicale, radioterapie sau terapie citostatică.

Reacțiile imunologice de origine medicamentoasă pot fi rezultatul contactului direct al mucoasei cavității bucale sensibilizate cu alergenul (efecte directe), sau o parte a reacțiilor generalizate față de preparatele administrate sistematic (efecte indirecte). Reacțiile alergice de contact (directe) ale mucoasei cavității bucale sunt similare cu dermatitele alergologice de contact. Au fost descrise gingivostomatite atipice ce includ triada: cheilite, glosite, gingivite. Ele sunt provocate de mentol, timol, substanțe gustative din mentă, ce persistă în paste și gumele de mestecat. Sunt date despre dezvoltarea stomatitei și dermatitei orale de contact la utilizarea cafeinei solubile, soluțiilor pentru gargară, remediilor cosmetice, anestezicelor generale, iodurilor. Complicațiile alergice

se pot manifesta clinic prin edeme, usturime și eritem în locul contactului, formarea papulelor și ulcerelor.

Polieritemul, reacțiile lichenoidale, gingivitele descuamative, pemfigusul și manifestările lupusului eritematos sunt varietățile leziunilor medicamentoase (efecte indirecte).

Polieritemul complică terapia cu astfel de preparate ca tetraciclina, benzilpenicilina, clindamicina, sulfamidele, salicilații, fenolftaleina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, fenilbutazona, izoniazida, tiacetazonul, meprobamatul, amidopirina etc. Polieritemul de obicei are tendința de autolimitare. Însă în condițiile continuării tratamentului cu preparatele ce îl provoacă el poate persista timp îndelungat. În această patologie în cavitatea bucală se observă porțiuni descuamate ale mucoasei în locurile formării veziculelor sau bulelor, porțiuni hemoragice pe mucoasa extrabucală.

Reacții lichenoidale pot surveni pe fondul tratamentului cu alopurinol, clorochină, hidroxiclorochină, clorpropamidă, tolbulamidă, tetraciclina, clortiazidă, dapson, practolol, fenotiazine, chinidină, furosemid, PAS, sărurile aurului, bismutului, mercurului și arseniului.

Dereglări, clinic și histopatologic asemănătoare cu pemfigusul, sunt descrise la utilizarea D-penicilaminei. Suspendarea preparatului de obicei duce la evoluția reversibilă a simptomatologiei și doar în unele cazuri e necesară terapia cu glucocorticoizi pentru inhibiția sistemului imun.

Lupusul eritematos discoid, provocat de medicamente, se manifestă intraoral la 25% bolnavi. Pe gingii și alte porțiuni ale cavității bucale apar leziuni eritematoase, epitelul se transformă în ulcere dureroase. Apresina, novocainamida, fenitoina, izoniazida, metildopa, amidopirina și tiouracilul sunt preparatele ce provoacă afecțiuni de tipul lupusului eritematos.

Tratamentul leziunilor medicamentoase de genă imunologică se reduce la suspendarea preparatului, igiena minuțioasă a cavității bucale și utilizarea remediilor analgezice. Dacă suspendarea preparatelor nu duce la ameliorarea stării, atunci se recurge la terapia corticosteroidă sistemică. În cazul când maladia migrează din cavitatea bucală (polieritemul cu afectarea pielii, organelor genitale, conjunctivei), bolnavul se internează.

Majoritatea pacienților oncologici, supuși chimioterapiei, sunt predispuși la ulcerări ale mucoasei cavității bucale, hemoragii ale mucoaselor și gingiilor, infecții. Preparatele anticanceroase sunt citotoxice. Remediile chimioterapice citotoxice acționează preponderent asupra nucleului celular. Celulele trunchiare ale măduvei spinării, foliculii piloși, celulele superficiale ale mucoasei tractului gastrointestinal și cavității bucale sunt cele mai sensibile la acțiunea remediilor antitumorale în organismul sănătos. Efectele toxice ale remediilor chimioterapice pot fi directe și indirecte. Acțiunea citotoxică directă are loc atunci când preparatul interacționează și lezează celulele organelor sau mucoasei. Ele intervin în multiplicarea celulelor și pot fi cauza inflamației generalizate, ulcerării, polieritemului, reacțiilor lichenoidale, afecțiunilor vezicobuloase și xerostomiei. Acțiunea acestor preparate asupra celulelor specifice altui organ sau grupe de celule duce la toxicitate indirectă. Exemplu de toxicitate indirectă poate servi distrucția celulelor stem ale măduvei osoase, ce survine în urma mielosupresiei și care se manifestă prin mucozite, infecții și hemoragii.

Așadar, remediile citotoxice provoacă un șir de efecte adverse. Mucozitele, hemoragiile, xerostomia, neuropatia și infecția sunt cele mai frecvente afecțiuni ale cavității bucale la pacienții care utilizează preparate anticanceroase.

Mucozitele sunt cauza cea mai frecventă a chimioterapiei cancerului. Afecțiunile pot fi focale sau generalizate. Mucozita, uneori, este rezultatul acțiunii citotoxice directe asupra epitelului bazal sau acțiunii indirecte datorită inhibării funcției măduvei spinării. Ea se manifestă clinic peste 3 zile fie sub formă de zonă eritematoasă difuză, fie sub formă de zonă nodulară cu ulcerări peste 7 zile. Această complicație se poate manifesta prin modificări degenerative superficiale (eroziuni), iar uneori prin ulcerări grave. Aceste ulcerări ale mucoasei pot fi secundare față de neutropenia gravă.

Eritemul, leucoplachia sau petele galbene sunt principalele simptome ale formelor ușoare de mucozită. Formele intermediare de stomatită pot evolua cu pete eritematoase, eroziuni cu formarea crustei necrotice nodulare albe, epitelul subțiat și lax, acuze de disfagie. Formele grave de mucozită, provocate de chimioterapice, de obicei epuizează bolnavii și pot fi cauza suspendării tratamentului și prelungirii internării. Afecțiunile prezintă ulcerări profunde cu areole eritematoase și centru necrotic. Leziunile separate se contopesc și se extind pe zone imense ale cavității bucale, în stratul subseros poate pătrunde sânge sau exsudat seros. Epiteliul în timpul masticățiilor se desprinde, formând suprafețe dezgolite, ce creează condiții pentru infecții secundare. Mucozita de obicei durează 4-6 săptămâni. Vindecarea are loc fără formarea cicatricelor. Dar în cazuri grave e posibilă dezvoltarea cicatricelor fibroase. E important să se stabilească diferențierea mucozitei de infecție, precum și diagnosticul infecției secundare pe fondul mucozitei. Dereglările histopatologice la acțiunea remediilor chimioterapice au loc în stratul epitelial bazal. Ele includ descuamația, dezgolirea și subțierea epitelului mucoasei cavității bucale.

Diagnosticul afecțiunilor medicamentoase ale cavității bucale nu prezintă dificultăți, dacă simptomele maladiei survin îndată după folosirea preparatelor. Complicațiile cu caracter imunologic la preparat se determină într-un grad satisfăcător cu ajutorul testelor imunologice contemporane, orientate spre:

- a) determinarea legăturii cu administrarea preparatului;
- b) excluderea altor cauze posibile;
- c) identificarea preparatului medicamentos;
- d) determinarea gradului corelației dintre preparat și reacție.

## **1.8. CERCETĂRILE PRECLINICE ȘI CLINICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE**

În Republica Moldova sunt înregistrate mai mult de 5000 de medicamente. Numărul total de preparate și diverse asocieri ale lor existente în diferite țări depășește 200 000. Numărul substanțelor medicamentoase s-a majorat deosebit de rapid în ultimii ani. Cu 20-30 ani în urmă 60-80% din preparatele utilizate în timpul de față nu erau cunoscute sau rămăneau neutilizate. Anual lista medicamentelor se completează cu 200-300 denumiri. Totodată din lista medicamentelor autorizate pentru utilizarea clinică anual sunt excluse de la 100 până la 200 de denumiri.



În legătură cu extinderea considerabilă și dinamismul pieței substanțelor medicamentoase problema utilizării raționale a lor în ultimii ani prezintă un interes tot mai mare.

Procese deosebit de importante în farmacologia clinică sunt elaborarea, cercetarea, producerea și utilizarea largă a substanțelor medicamentoase. Reglementarea proceselor de producere și utilizare a medicamentelor este reflectată în 3 coduri principale:

- GLP (Good Laboratory Practice) – cercetări sau practice calitative de laborator – propune un studiu minuțios al substanței medicamentoase noi în experiențe pe diverse specii de animale pentru a exclude consecințele nefavorabile neașteptate la utilizarea preparatului la om.
- GCP (Good Clinical Practice) – cercetări sau practici calitative clinice – include principiile de bază și cerințele organizării cercetărilor clinice, care garantează siguranța și autenticitatea datelor obținute și asigură ocrotirea drepturilor celor cercetați.
- GMP (Good Manufacturing Practice) – fabricarea calitativă care asigură elaborarea substanțelor medicamentoase corespunzătoare standardelor aprobate de organul de stat.

Cercetările substanțelor medicamentoase permit de a obține o caracteristică multilaterală a preparatului, date despre toate proprietățile lui curative și posibilele reacții negative. Un studiu mult mai serios al substanțelor medicamentoase se efectuează la elaborarea medicamentelor noi și aceasta se realizează în 2 etape – preclinică și clinică.

### *Cercetările preclinice*

Scopul definitiv al cercetărilor preclinice ale substanțelor medicamentoase constă în selectarea modalității de producere a preparatului studiat (ex., sinteza chimică, ingineria genică), determinarea proprietăților farmacologice, eficacității potențiale, precum și inofensivității lor. Componente obligatorii ale evaluărilor preclinice ale SM constituie și elaborarea formei medicamentoase și aprecierea stabilității ei, precum și metodele normativ-analitice de control.

Indiferent de sursa de obținere, cercetarea substanței biologice active constă în determinarea farmacodinamiei, farmacocineticii, toxicității și inofensivității.

Cercetările farmacologice permit evidențierea acțiunii principale a substanței medicamentoase noi, influenței ei asupra principalelor sisteme anatomice și fiziologice ale organismului, stabilirea duratei acțiunii.

Pentru determinarea activității și selectivității acțiunii substanței sunt utile diverse teste (screening), executate în comparație cu preparatul de referință (etalon). Selectarea și numărul testelor depind de obiectivele studiului.

Preparatul studiat poate în mod diferit să acționeze asupra organismului sănătos sau bolnav, din aceste considerente cercetările farmacologice se efectuează pe modelele anumitor afecțiuni sau stări patologice (farmacoterapia experimentală).

Astfel, pentru studiul SM potențial antihipertensive, ce acționează ipotetic ca antagoniști ai  $\alpha$ -adrenoreceptorilor vaselor, se studiază in vitro capacitatea de legare (fixare) a lor cu acești receptori. Apoi se cercetează activitatea antihipertensivă a substanței pe modele experimentale de hipertensiune arterială pe animale (farmacoterapia experimentală), precum și a posibilelor efecte adverse. În urma acestor cercetări poate apărea necesitatea unor modificări chimice ale moleculei substanței pentru a obține proprietăți

farmacocinetice și farmacodinamice mult mai favorabile. Realizările științelor medico-biologice contribuie la efectuarea sintezei țintite a substanțelor cu proprietăți ameliorate și cu anumite acțiuni farmacologice.

Cercetările farmacocinetice permit de a obține informație despre absorbția, distribuția, biotransformarea și eliminarea substanțelor medicamentoase, precum și despre posibilele proprietăți ale metaboliților lor, ceea ce contribuie la determinarea profilului farmacocinetic al substanței în timp și crearea premiselor de elaborare a regimului de dozare. Modelele experimentale dau posibilitatea de a studia și interacțiunile medicamentelor.

În procesul de cercetare a farmacodinamiei substanței medicamentoase se determină nu numai activitatea specifică a ei, dar și posibilele reacții adverse legate de activitatea farmacologică. Pentru aceasta cercetările toxicologice determină caracterul și manifestarea posibilelor acțiuni dăunătoare ale preparatului asupra organismului animalelor. În studiile toxicologice se delimitează 3 etape:

- studiul toxicității acute a substanței la administrarea unimomentană – *toxicitatea acută*;
- se determină *toxicitatea cronică* a compusului la administrarea repetată timp de o lună, un an, uneori și mai mult;
- se determină *toxicitatea specifică* a preparatului – cancerigenă, mutagenă, embriotoxică, inclusiv acțiunea teratogenă, proprietățile alergice, precum și capacitatea de a provoca dependență (pasiune) medicamentoasă.

Rezultatele cercetării toxicității acute a potențialelor substanțe medicamentoase prezintă informație pentru ulterioarele cercetări farmacologice, pe parcursul cărora se determină gradul toxicității cronice al substanței și durata de cercetare a acesteia.

Studiul acțiunii dăunătoare a preparatului cercetat asupra organismului animalelor experimentale permite de a constata care organe și țesuturi sunt mai sensibile față de această substanță și asupra căror momente se vor concentra în mod deosebit cercetările clinice.

Determinarea toxicității reproductive se realizează în 3 faze: studiul influenței generale asupra proprietăților fertile și reproductive ale organismului; posibilele proprietăți mutagene, teratogene ale SM și embriotoxicității, precum și cercetarea influenței asupra implantării și embriogenezei; studii de lungă durată asupra dezvoltării peri- și postnatale. Posibilitățile de stabilire a proprietăților toxice ale SM sunt limitate și costisitoare, iar efectele adverse, rare de obicei, sunt depistate numai la etapa cercetărilor clinice. În aceste situații e necesar de a ține cont de faptul că datele obținute pe animale nu pot fi pe deplin extrapolate și nu garantează o inofensivitate totală a preparatului la om. Între animale există diferențe de specii esențiale, inclusiv referitor la intensitatea metabolismului, activitatea sistemului enzimatic, sensibilitatea receptorilor etc. Pentru determinarea legităților biologice comune de acțiune a preparatului cercetat asupra organismului viu și excluderea influenței particularităților de specie asupra sensibilității față de substanța studiată, cercetarea activității farmacologice și toxicității se efectuează la câteva specii de animale, care filogenetic sunt mai aproape de om (pisici, câini, maimuțe).

Actualmente ca alternativă a aprecierii preclinice experimentale pe animale, a inofensivității și toxicității SM, uneori se folosesc culturi celulare (microsoame, hepatocite sau mostre tisulare).

## *Cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase*

### *Standardele cercetărilor clinice: GCP (buna practică de cercetări clinice)*

În utilizarea substanțelor medicamentoase eficacitatea trebuie să predominie pericolul potențial de dezvoltare a efectelor adverse (reacțiilor nedorite). „Impresiile clinice” despre eficacitatea medicamentului pot fi neîntemeiate (false), parțial ca urmare a subiectivității medicului și pacientului, precum și a neobiectivității parametrilor de apreciere.

Cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase servesc drept raționament al farmacoterapiei bazate pe dovezi (argumentate). Cercetarea clinică este orice studiu al SM efectuat cu scopul de a obține argumente ale inofensivității și eficacității ei cu participarea subiecților umani, orientate la depistarea sau confirmarea efectului farmacologic, reacțiilor nedorite, studierea farmacocineticii. Însă până la inițierea cercetărilor clinice SM sunt supuse unei perioade complicate de cercetări preclinice.

O importanță esențială în procesul de elaborare a SM noi farmacologia clinică o manifestă în evaluarea cercetărilor clinice. Conform Tratatului Internațional a practicii clinice calitative (ICH/GCP), prin cercetări clinice se subînțelege studiul inofensivității și/sau eficacității preparatului cercetat la om, orientate spre depistarea sau confirmarea proprietăților clinice, farmacodinamice dorite ale preparatului studiat și/sau efectuat cu scop de depistare a efectelor adverse ale lui și/sau cu scop de a studia absorbția, distribuția, biotransformarea și eliminarea lui. Scopul studiului clinic este de a obține date incontestabile despre eficacitatea și inofensivitatea preparatului, fără a supune pacienții-subiecții cercetării riscului neargumentat. Anterior majoritatea rezultatelor cercetărilor farmacologice pe animalele de laborator automat se transferau la om. Ulterior, când savanții au conștientizat necesitatea de a folosi în calitate de subiect al cercetărilor anume omul, cercetările clinice de obicei se realizau pe pacienți fără consimțământul lor. Sunt cunoscute cazuri de efectuare a cercetărilor evident periculoase la persoane social neprotejate (deținuți, alienați mintal, minorități naționale ș.a.). A fost necesar mult timp pentru ca designul studiului comparativ (prezența grupei de „cercetare” și grupei de „referință”) să fie acceptat de toți. Posibil anume erorile în planificarea studiilor și analiza rezultatelor lor, iar uneori falsificarea acestora au devenit motivul unui șir de catastrofe umanitare, cauzate de elaborarea preparatelor toxice, de exemplu soluției sulfamidelor în etilenglicol (1937), benoxaprofenului (1982), precum și talidomidei (1961), care s-a administrat în calitate de medicament antivomitiv în perioadele precoce ale gravidității. În acea perioadă medicii nu cunoșteau capacitatea talidomidei de a inhiba angiogeneza, ceea ce a contribuit la nașterea a mai mult de 10.000 de copii cu focomelie (anomalie congenitală a extremităților inferioare). În 1962 talidomida a fost interzisă pentru utilizare clinică. În 1998 talidomida a fost autorizată de FDA americană (Food and Drug Administration) pentru utilizare în tratamentul leprei, actualmente se efectuează cercetări clinice pentru tratamentul mielomei și gliomei refractare multiple. Aceasta a necesitat participarea statului la protejarea intereselor subiecților cercetărilor și consumatorilor de medicamente. Prima instituție de stat ce reglează problemele cercetărilor clinice a devenit Food and Drug Administration (FDA) americană, care a înaintat în anul 1977 conceptul studiului clinic calitativ (Good Clinical Practice – GCP). Act semnificativ, ce

determină drepturile și obligațiunile participanților cercetărilor clinice, este Declarația de la Helsinki a Asociației Internaționale Medicale (1968). După multiplele completări a fost lansat actul final – Tratat al practicii clinice calitative (ICH Guidelines for Good Clinical Practice – ICH GCP). Regulamentul ICH GCP este corelat cu cerințele pentru efectuarea cercetărilor clinice în Republica Moldova și sunt reflectate în Legea RM „Cu privire la medicamente (nr. 1409-XIII din 17.12.1997)”. Un alt document oficial ce reglementează efectuarea cercetărilor clinice în RM constituie Regulile pentru buna practică în studiul clinic, aprobat prin ordinul MS nr.10 din 14.01.2002 „Cu privire la desfășurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova”.

Conform acestor acte prin cercetarea clinică calitativă se subînțelege „un standard de planificare, realizare, monitorizare<sup>1</sup>, audit<sup>2</sup> și perfectarea documentară a cercetărilor clinice, precum și a prelucrării și prezentării rezultatelor lor; standard, care servește pentru societate drept garanția incontestabilității și preciziei datelor obținute și a rezultatelor prezentate, precum și a ocrotirii drepturilor, sănătății și anonimității subiecților studiului”. Realizarea principiilor cercetărilor clinice calitative asigură respectarea următoarelor condiții de bază: participarea cercetătorilor calificați, repartizarea obligațiilor printre participanții studiului, atitudinea științifică față de planificarea studiului, înregistrarea datelor și analiza rezultatelor prezentate.

Executarea (efectuarea) cercetărilor clinice la toate etapele de realizare a lor este supusă unui control multilateral din partea sponsorului studiului (persoană fizică sau companie care adoptă hotărârea de a efectua studiul și care suportă responsabilitatea pentru organizarea, controlul și/sau finanțarea lui), auditului, organelor controlului de stat și comitetului de etică independent, iar activitatea aceasta în totalitate se realizează în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki.

**Scopul cercetărilor clinice.** Cercetarea poate înainta ca scop studierea acțiunii farmacologice a preparatului asupra omului, aprecierea eficacității terapeutice sau profilactice sau confirmarea acestor parametri în comparație cu alte substanțe medicamentoase, precum și determinarea spectrului utilizării terapeutice, adică acelei poziții care poate fi ocupată de preparatul dat în farmacoterapia contemporană, modul de suportare a medicamentului nou, determinarea celor mai raționale doze și elaborarea schemelor de utilizare a lui. Cercetarea poate fi o etapă de pregătire a preparatului pentru înregistrare, de contribuire la promovarea pe piață a preparatelor deja înregistrate sau să servească drept instrument de rezolvare a problemelor științifice.

În cadrul evaluărilor clinice pe oameni cercetătorul rezolvă 3 sarcini de bază:

1. A stabili în ce măsură efectele farmacologice, determinate în experimente pe animale, corespund datelor care pot fi obținute la utilizarea substanțelor medicamentoase la om.

2. A demonstra că utilizarea substanțelor medicamentoase asigură efecte terapeutice considerabile.

3. A demonstra că substanța medicamentoasă nouă este destul de inofensivă pentru utilizare la oameni.

<sup>1</sup> Operațiunea unui control continuu a mersului studiului clinic și corespunderea lui cerințelor GCP.

<sup>2</sup> Control sistematic și independent al documentației și activității părților implicate în cercetare.

## Norme etice și juridice ale cercetărilor clinice

Principiul de bază al eticii medicale a fost formulat aproximativ 2500 ani în urmă. În jurământul Hipocrate se spune: „Eu mă oblig să fac toate acestea în conformitate cu posibilitățile și cunoștințele mele în favoarea pacientului și să mă abțin de la toate cele ce i-ar putea pricinui daune”. Cerințele deontologiei medicale capătă o importanță deosebită în efectuarea cercetărilor clinice ale SM, deoarece acestea se realizează pe oameni și ating drepturile fundamentale ale omului – dreptul la sănătate și viață. În legătură cu aceasta problemele medico-juridice și medico-deontologice au importanță deosebită în farmacologia clinică.

La efectuarea cercetărilor clinice ale substanțelor medicamentoase (atât celor noi, cât și a celor deja studiate, însă utilizate după noi indicații) trebuie să ne călăuzim în primul rând de interesele pacientului. Decizia de a efectua cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase este pronunțată de organele competente (în R. Moldova – Comisia Medicamentului a MS) după studiul minuțios al ansamblului de date, obținute în studiul preclinic al substanței medicamentoase. Garanția drepturilor pacienților și respectarea normelor etice constituie o problemă dificilă a cercetărilor clinice. Pentru ocrotirea drepturilor omului se elaborează coduri etice. În anul 1947 Tribunalul militar internațional a elaborat codul Nürenberg. El include 10 puncte referitoare la efectuarea cercetărilor medicale la oameni. În cod se stipulează protecția intereselor omului, inviolabilitatea sănătății lui.

Următorul document mondial consacrat problemelor etice în cercetările clinice pe oameni a fost Declarația de la Helsinki din anul 1964, în care au fost prezentate recomandări pentru medici în cercetările biomedicale la oameni. Declarația a fost aprobată la cea de a 18-a Asamblée medicală internațională desfășurată la Helsinki (Finlanda) în anul 1964 și revăzută la cea de-a 29-a Asamblée medicală internațională de la Tokio (Japonia), în anul 1975. În această declarație s-a menționat că misiunea medicului constă în ocrotirea sănătății populației, iar cunoștințele și experiența lui se consacră realizării acestei misiuni.

Scopul cercetărilor biomedicale asupra oamenilor constă în ameliorarea procedurilor de diagnosticare, terapeutice și profilactice și elucidarea etiologiei și patogenezei afecțiunilor. Asambléea medicală internațională a elaborat recomandări pentru medici în efectuarea cercetărilor clinice.

În R. Moldova la 17.12.1997 a fost adoptată Legea nr.1409-XIII „Cu privire la medicamente” în care pe lângă alte articole în mod legislativ au fost aprobate normele etice și juridice privind efectuarea cercetărilor clinice ale substanțelor medicamentoase, elaborate în conformitate cu cerințele actelor internaționale menționate mai sus. Astfel, în art. 17 al legii, denumit „Drepturile pacientului, participant al cercetărilor clinice ale substanțelor medicamentoase ” se spune:

1. Participarea pacientului în cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase este benevolă și conștientă.
2. Pacientul prezintă acordul în scris semnat pentru participare în cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase.
3. Pacientul trebuie să fie informat pe deplin:

- despre substanțele medicamentoase și sensul cercetărilor clinice a substanțelor medicamentoase indicate;
  - despre consecințele posibile ale participării lui în studiul clinic concret;
  - despre eficacitatea preconizată, despre inofensivitatea substanțelor medicamentoase, gradul de risc pentru pacienți;
  - despre acțiunile pacientului în cazul efectelor neprevăzute ale influenței substanțelor medicamentoase asupra stării sănătății lui;
  - despre condițiile de asigurare a sănătății pacientului.
4. Pacientul are dreptul să refuze de a participa în cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase la orice etapă de efectuare a cercetărilor indicate. Principala cerință a ocrotirii drepturilor pacientului – respectarea confidențialității.
  5. Nu se permit cercetări clinice ale substanțelor medicamentoase la minori, cu excepția situațiilor când substanța medicamentoasă cercetată este destinată exclusiv pentru tratarea bolilor la copii sau când scopul cercetărilor clinice constă în obținerea datelor referitoare la o dozare mai avantajoasă a substanței medicamentoase pentru tratamentul minorilor. În ultimele situații cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase la minori trebuie să fie anticipate de evaluări clinice ale medicamentului la adulți.
  6. La realizarea cercetărilor clinice a substanțelor medicamentoase la minori este necesar consimțământul în scris al părinților lor.
  7. Se interzice efectuarea cercetărilor clinice ale substanțelor medicamentoase la:
    - minorii care nu au părinți;
    - femeile gravide, cu excepția situațiilor când se efectuează cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase destinate pentru femeile gravide. În cazul lor informația necesară poate fi obținută numai în evaluările clinice ale substanțelor medicamentoase și când este complet exclus riscul pricinuirii daunei femeii gravide și fătului;
    - militari;
    - persoanele care execută pedeapsa în locurile de privațiune de libertate, precum și persoanele aflate în stare de arest în izolatoarele de anchetare penală.
  8. Se permit cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase, destinate tratamentului afecțiunilor psihice, la persoanele cu boli psihice și incapabili, selectați în modul stabilit de Lege. Cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase în aceste situații se realizează în prezența consimțământului în scris al reprezentanților legali ai persoanelor selecționate.
  9. Contractul de asigurare a pacientului participant în cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase se încheie între instituția elaboratoare a substanțelor medicamentoase și instituția de asigurări medicale.

În octombrie 1998 la Sankt-Petersburg pentru prima dată a fost organizat un seminar internațional „Importanța și principiile de activitate a Comitetelor de Etică”. Rezoluția lui a servit drept bază pentru organizarea comitetelor de etică în țările CSI, inclusiv R. Moldova.

Există unele deosebiri în interpretarea obiectivelor și funcțiilor Comitetelor de Etică din Europa Centrală și de Nord, pe de o parte, și în țările Baltice, Rusia și Republica Moldova – pe de altă parte.

În interpretarea europeană unanimă Comitetele de Etică (ethics committees) – sunt societăți obștești independente, care se ocupă în exclusivitate cu problemele de etică a cercetărilor clinice cu participarea omului în calitate de subiect. Cu alte probleme etice (relațiile medicului și pacientului, etica medicală, expertiza actelor legislative etc.) se ocupă alte uniuni obștești, care de asemenea pot conține în denumirea lor cuvântul „etică”.

În Lituania, Letonia, Estonia și Rusia Comitetele de etică nu se limitează la examinarea problemelor de etică a cercetărilor clinice, dar se ocupă și cu problemele eticii medicale, bioeticii etc. Totodată, expertiza etică a cercetărilor clinice are în aceste țări o importanță deosebită. Așadar, dacă în interpretarea obiectivelor și funcțiilor comitetelor de etică în diverse țări și există unele deosebiri, acestea sunt neprincipiale, dar funcționale.

În activitatea Comitetelor de Etică ce se ocupă cu problemele etice ale cercetărilor clinice este necesară respectarea următoarelor principii:

- a aplica o metodologie în baza recomandărilor GCP (Good Clinical Practice) – Regulilor de Bună practică clinică;
- a promova independența deciziilor pentru a contribui la respectarea drepturilor subiecților cercetărilor;
- a acorda o atenție aparte consimțământului (acordului) informat al pacientului;
- a realiza programe de instruire a membrilor comitetelor de etică, medicilor-cercetători, pacienților;
- includerea în domeniul de activitate al comitetelor de etică a tuturor cercetătorilor (nu numai a celor care studiază substanțele medicamentoase, dar și substanțele biologice active, tehnologiile, materialele și produsele cu destinație medicală) cu participarea omului în calitate de subiect al cercetărilor;
- a menține spațiul etic cu ajutorul publicațiilor produselor medicale speciale, în special, a celor care ar reflecta numai rezultatele cercetărilor ce au fost supuse expertizei etice a comitetelor de etică;
- a elucida raționalitatea aprofundării ulterioare a condițiilor de utilizare a placebo în cercetările comparate.

Normele etice și juridice sunt reglementate prin actele menționate mai sus, iar rolul de garant al respectării drepturilor pacienților revin Comitetului de Etică, aprobarea căruia trebuie obținută până la inițierea cercetărilor clinice. Sarcina de bază a Comitetului o constituie protecția drepturilor și sănătății celor incluși în studiu, precum și garanția inofensivității lor. Comitetul de Etică examinează informația despre preparat, apreciază structura protocolului cercetărilor clinice, conținutul acordului (consimțământului) informat și curriculumul (biografia) cercetătorilor și apoi apreciază riscul potențial pentru pacienți și respectarea garanțiilor și drepturilor lor.

Cu regret, în această rezoluție nu este reflectată o problemă importantă, cum este expertiza etică a proiectelor de cercetare științifică cu participarea omului în calitate de subiect al studiului. Parțial această situație a fost corectată în anul 2006 de către Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare a cadrelor care a inclus în calitate de disciplină pentru susținerea examenelor de candidat „Istoria și metodologia domeniului (medicina)” unde se atenționează conducătorii instituțiilor universitare și academice,

președinții consiliilor specializate despre necesitatea organizării și realizării activității cercetărilor științifice clinice cu implicarea omului în calitate de subiect al studiilor în conformitate cu Constituția Republicii Moldova, Legea despre medicamente și ordinele Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. În afară de aceasta, în efectuarea cercetărilor similare este necesar de a obține consimțământul (acordul) în scris al persoanelor participante în cercetările biomedicale, sau de la reprezentanții legali ai lor, precum și aprobarea cercetărilor efectuate de către Comitetul de Etică local (teritorial).

Procesul de formare a comitetelor de etică în R. Moldova a demarat din anul 2002, când după adoptarea Legii „Cu privire la medicamente în RM” în anul 1997, în conformitate cu art. 17 și 18 ale acestei legi, prin ordinul nr.54-p § 12 din 09.07.2002 a MS a fost organizată Comisia Națională de Etică a medicamentelor. În anul 2006 această comisie a fost reorganizată în Comitetul Național de Etică prin ordinul nr. 38 din 24.01.2006 MS „Cu privire la reorganizarea și activitatea Comitetului Național de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor și metodelor noi de tratament în RM”. Din anul 2003 Comitetul Național de Etică al MS din RM a devenit membru al Forumului Comitetelor de Etică al țărilor CSI.

Sarcina principală a Comitetului Național de Etică este efectuarea expertizei etice calitative a cercetărilor clinice a substanțelor medicamentoase și metodelor noi de tratament elaborate.

Comitetul Național de Etică se conduce în activitatea sa de principiile internaționale de bază în realizarea evaluărilor clinice, precum și de legislația în vigoare și actele normativ-juridice din Republica Moldova.

**Participanții studiului clinic.** Prima verigă a cercetărilor clinice o constituie elaboratorul substanței medicamentoase sau sponsorul (de obicei compania farmaceutică), cea de-a doua – instituția medicală unde se realizează studiul cu cercetătorii, a treia – pacientul. În veriga de legătură dintre persoana care face o comandă și instituția medicală pot interveni organizații (instituții) de cercetare, care își asumă prin contract obiectivele și obligațiunile sponsorului și realizează controlul studiului dat.

**Efectuarea cercetărilor clinice.** Fiabilitatea rezultatelor cercetărilor clinice este determinată pe deplin de minuțiozitatea planificării, executării și analizei lor. Orice studiu clinic trebuie efectuat conform unui plan strict elaborat, identic pentru toate centrele medicale participante la el.

Consecutivitatea efectuării cercetării include:

- determinarea problemei de cercetare, de ex., cu adevărat medicamentul X cu certitudine reduce nivelul PA sau cu adevărat preparatul X este în stare să micșoreze nivelul PA mai efectiv decât preparatul Y. Un studiu poate permite de a răspunde concomitent la câteva întrebări;
- elaborarea protocolului studiului;
- designul cercetării. Cercetarea clinică poate avea diverse designuri. Studiul în care toți pacienții primesc un tratament identic, actualmente practic nu se folosește din cauza argumentării reduse a rezultatelor obținute. Mai răspândit este studiul comparativ în grupe paralele (grupa de intervenție și grupa de control). În calitate de control poate fi folosit „placebo” (cercetare placebo-controlată) sau un alt preparat activ. Astfel, în primul caz (influența preparatului X asupra



nivelului PA) mai oportun este cercetarea placebo-controlată comparativă (preparatul X contra placebo), iar în al doilea caz se vor compara preparatele X și Y între ele. Cercetarea cu designul comparativ necesită randomizare, adică repartizarea participanților în grupa de cercetare și grupa de control în mod aleatoriu, ceea ce permite de a reduce la minim eroarea sistematică și ideile preconceptuate. În principiu, cercetătorul poate obține acces la informația despre aceea care din substanțele medicamentoase se administrează pacientului (aceasta poate fi necesară la apariția reacțiilor adverse (grave), însă în acest caz pacientul trebuie să fie exclus din studiu);

- volumul selecției. Autorul protocolului trebuie să stabilească numărul de persoane ce vor fi supuse studiului pentru a dovedi ipoteza inițială (mărimea volumului selecției se determină (calculează) matematic, în baza legilor statisticii);
- durata cercetării, care trebuie calculată (efectul hipotensiv al clonidinei va fi înregistrat) deja după o administrare unimomentană, iar pentru cercetarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei contemporane – perioade de o durată mai lungă;
- criteriile de includere și excludere a pacienților. În exemplul de mai sus cercetările nu vor prezenta rezultate veridice dacă participanții lor vor fi persoane cu nivelul normal al PA. Incluzând în cercetări pacienți cu hipertensiune arterială, cercetătorii trebuie să selecteze bolnavii care să poseze un nivel aproximativ identic al PA. Nu trebuie incluse în cercetare persoane cu hipertensiune malignă (nu se supune niciunui tratament), gravidele (din considerente de inofensivitate), persoane cu modificări pronunțate ale metabolismului (insuficiență hepatică) și excreției (insuficiență renală). Așadar, protocolul studiului trebuie să includă criterii concrete, cu ajutorul cărora se va efectua selecția bolnavilor. Totodată, pacienții selectați pentru cercetare trebuie să corespundă contingentului de pacienți pentru care este destinat preparatul ipotetic X;
- aprecierea eficacității. Cercetătorul trebuie să selecteze indicatorii eficacității preparatului. În exemplul de mai sus acesta trebuie să concretizeze cum anume va fi apreciat efectul hipotensiv – prin măsurarea unică (de o singură dată) a PA; prin determinarea valorii PA medii nocturne sau eficacitatea tratamentului va fi apreciată luându-se drept criteriu influența asupra calității vieții pacientului sau capacitatea substanțelor medicamentoase de a preveni apariția complicațiilor hipertensiunii arteriale;
- aprecierea inofensivității. Autorul protocolului trebuie să prevadă controlul (analizele și cercetările necesare) pentru reacțiile medicamentoase nedorite și modalitățile de corecție a lor;
- modalitatea de prelucrare statistică a datelor obținute se elaborează împreună cu specialiștii în domeniul statisticii medicale;
- lucrul suplimentar asupra protocolului, reexaminarea lui, elaborarea formelor de înregistrare a datelor studiului;
- prezentarea protocolului cercetării în organele controlului de stat și Comitetul de Etică;
- efectuarea studiului (cercetării);

- analiza datelor obținute;
- formularea concluziilor și publicarea rezultatelor cercetării.

**Protocolul studiului** include descrierea științific argumentată a scopului și designului cercetării, criteriilor de includere (și excludere) în studiu și aprecierii eficacității și inofensivității tratamentului efectuat, tuturor metodelor și procedurilor de tratare a subiecților studiului, consecutivității acțiunilor, precum și metodelor și termenelor de apreciere, înregistrare și prelucrare statistică a parametrilor eficacității și inofensivității. Protocolul studiului este documentul ce conține principii obligatorii pentru executare de către toți participanții cercetării. Confirmarea cu strictețe exactă a tuturor indicațiilor protocolului garantează reproducerea rezultatelor, posibilități ale controlului biometric, argumentarea criteriilor de includere și excludere a subiecților studiului, respectarea normelor etice, depistarea la timp a fenomenelor nefavorabile și respectarea măsurilor de precauție, posibilitatea prelucrării statistice corecte a datelor și aprecierea obiectivă a rezultatelor obținute.

În conformitate cu scopul studiului clinic, protocolul acestuia trebuie concret să determine:

- substanța medicamentoasă cercetată, inclusiv dozajul;
- preparatul de referință (placebo, altă substanță medicamentoasă);
- grupul de pacienți la care se va studia substanța medicamentoasă dată;
- grupul de control;
- criteriile de determinare a eficacității și inofensivității preparatului;
- modalitățile de apreciere a rezultatelor.

În baza examinării protocolului se eliberează autorizarea (permisiunea) efectuării studiului. Controlul intern (monitoringul) și extern (auditul) al realizării studiului de asemenea apreciază în primul rând corespunderea acțiunilor cercetărilor procedurii (procedurii) descris în protocol.

Scopurile studiului trebuie să fie formulate exact. În cercetarea unei substanțe medicamentoase acestea sunt răspunsul la întrebarea: „Cu cât modalitatea terapeutică dată în anumite situații (condiții) este mai efektivă în comparație cu alte metode de tratare sau tratamentul în general lipsește, precum și aprecierea raportului beneficiu/risc (cel puțin prin înregistrarea frecvenței reacțiilor adverse)”. În unele cazuri scopul este mult mai simplu (îngust), de exemplu, determinarea regimului optim de dozare a medicamentului. Indiferent de scop, e necesar ca el să fie formulat concret, care anume rezultat final va fi determinat cantitativ.

Includerea pacienților în cercetare este exclusiv benevolă, condiții obligatorii pentru includere este familiarizarea pacientului cu posibilul risc, precum și cu beneficiul pe care el îl poate avea prin participare în studiu, și semnarea de către el a consimțământului informat.

Regulile ICH GCP nu permit utilizarea stimulului material pentru atragerea pacienților să participe în cercetări (cu excepția voluntarilor sănătoși, implicați în studiul farmacocineticii sau bioechivalenței substanțelor medicamentoase). Pacientul trebuie să corespundă criteriilor de includere/excludere. De obicei, nu se permite de a participa la cercetări gravidelor, femeilor care alăptează, pacienților alcoolici și narcomani care au dereglări grave ale funcțiilor ficatului și rinichilor, celor cu o anamneză alergică gravă;

participanților concomitent în alt studiu. Este inadmisibilă includerea în cercetări a pacienților incapabili fără acordul tutorilor, precum și a militarilor, deținuților.

Cercetările clinice cu pacienții minori se realizează numai în cazurile când substanța cercetată este destinată exclusiv pentru tratamentul afecțiunilor la copii sau cercetarea este efectuată pentru obținerea informației despre dozarea optimă a preparatului la copii. În aceste situații sunt necesare cercetări preventive ale SM la adulți cu afecțiuni analogice, rezultatele cărora pot servi suport pentru a planifica cercetări la copii. În studiul parametrilor farmacocinetici ai substanțelor medicamentoase e necesar de a ține minte și faptul că odată cu creșterea (dezvoltarea organismului copilului) indicii funcționali rapid se modifică.

În cercetări pot fi incluși pacienți cu diagnostic exact verificat și se exclud bolnavii care nu corespund anumitor criterii stabilite din timp pentru confirmarea diagnozei. De obicei, din cercetări se exclud pacienți cu un anumit risc al reacțiilor adverse, de exemplu, pacienții cu astm bronșic în studiul  $\beta$ -adrenoblocanților noi, cu boală ulceroasă în studierea noilor AINS. Cu anumite probleme este asociat studiul acțiunii SM la pacienții de vârstă înaintată în legătură cu prezența la ei a afecțiunilor intercurrente, ce necesită tratament medicamentos. În aceste cazuri pot evolua interacțiuni medicamentoase. Trebuie știut că efectele adverse la pacienții vârstnici pot apărea mai înainte și la administrarea dozelor mai mici, decât la pacienții de vârstă medie (de ex., numai după utilizarea largă a AINS benoxaprofenului s-a depistat că acesta este toxic pentru pacienții vârstnici în dozele relativ inofensive pentru cei mai tineri). În protocolul studiului pentru fiecare grup de pacienți incluși în cercetare trebuie să fie prezentate date despre preparatele folosite, dozele, căile și modalitățile de administrare, perioadele tratamentului, despre preparatele care sunt permise (inclusiv în tratamentul de urgență) sau excluse prin protocol. În compartimentul protocolului „Aprecierii eficacității” se cere a fi enumerate criteriile aprecierii eficacității, metodele și termenii de înregistrare a parametrilor (indicilor) ei. De exemplu, în cercetarea unui preparat antihipertensiv nou la pacienții cu hipertensiune arterială în calitate de criterii ale eficacității (pe lângă evoluția simptomelor clinice) se folosesc timp de 24 ore monitorizarea TA, măsurarea tensiunii sistolice și diastolice în pozițiile orizontală și verticală. Parametru efectiv în acest studiu este considerată TA medie sub 90 mmHg în poziția de ședere, sau scăderea acestui parametru cu 10 mmHg și mai mult după finalizarea tratamentului în comparație cu valorile inițiale.

Inofensivitatea substanței medicamentoase se apreciază pe parcursul întregului studiu prin analiza datelor fizice, anamnezei, efectuarea probelor funcționale, ECG, analizelor de laborator, determinarea parametrilor farmacocinetici, înregistrarea tratamentului asociat, precum și a efectelor adverse. Informația despre toate efectele adverse observate în timpul cercetării e necesar să fie inclusă în formularul de înregistrare individual și în formularul fenomenelor adverse. Fenomen advers constituie orice modificare nedorită a stării pacientului, diferită de starea de la începutul tratamentului, motivată sau nemotivată de studiul preparatului sau de un alt preparat utilizat în tratamentul medicamentos concomitent. Pacientul este în drept de a întrerupe participarea sa în cercetări în orice moment fără a lămuri motivele.

Prelucrarea statistică a datelor cercetării clinice este necesară, deoarece de obicei se studiază nu toate obiectivele ansamblului de interes, dar se recurge la selecția întâm-

plătoare a variantelor. Metoda folosită pentru rezolvarea acestor probleme statistice este cea randomizată, adică repartizarea celor incluși în studiu în grupul experimental și cel de control (martor) în mod aleatoriu. Procesul de randomizare, durata tratamentului, consecutivitatea perioadelor tratamentului și criteriile de suspendare a cercetării sunt reflectate în designul studiului. Cu problema randomizării este strâns legată metoda „oarbă” de cercetare. Scopul acestei metode constă în excluderea posibilității de influențare conștientă (sau întâmplătoare) a medicului, cercetătorului, pacientului asupra rezultatelor obținute. Ideală se consideră cercetarea cu utilizarea metodei „dublu orb”, când nici pacientul, nici medicul nu cunosc ce fel de tratament primește pacientul. Pentru excluderea factorului subiectiv, ce influențează tratamentul, în cercetările clinice se folosește metoda „placebo” (gol sau nul) care permite de a delimita efectele farmacodinamice proprii și cele subiective ale preparatului, a deosebi efectele SM de remisiunile spontane în evoluția afecțiunii și influența factorilor exteriori, a exclude concluziile fals negative (ex., când stabilim eficacitatea preparatului studiat ca fiind identică cu cea a placebo, ceea ce poate fi motivat prin utilizarea unei metode insuficient de sensibile pentru aprecierea efectului sau a unei doze mici de substanță medicamentoasă).

Carta (formularul) de înregistrare individuală prezintă un document tipărit, optic sau electronic, destinat înregistrării în protocol a întregii informații necesare despre fiecare subiect al cercetării clinice. Ea servește ca o sursă informativă pentru cercetător și sponsor, cel care a comandat studiul și include următoarele compartimente obligatorii: screeningul, criteriile de includere/excludere, blocurile de vizită, administrarea preparatului studiat, tratamentul anticipat și/sau concomitent, înregistrarea reacțiilor medicamentoase nedorite și finalizarea studiului clinic. În baza cartei individuale se întocmește baza datelor studiului pentru efectuarea prelucrării statistice a rezultatelor.

**Fazele cercetărilor clinice.** Și producătorul și societatea sunt interesați ca în procesul de cercetări ce anticipează înregistrarea, să fie obținută o informație cât mai precisă și mai completă despre farmacologia clinică, eficacitatea terapeutică și inofensivitatea medicamentului investigat. Întocmirea dosarului pentru înregistrare este imposibilă fără a avea răspunsuri la aceste compartimente. Din aceste considerente înregistrarea noului medicament este anticipată de câteva zeci de diverse cercetări, totodată cu fiecare an se mărește atât numărul cercetărilor, cât și numărul participanților în studiu.

Ciclul complet al cercetărilor substanței medicamentoase noi, de obicei, depășește 10 ani. În legătură cu aceasta elaborarea unui nou medicament devine domeniu numai al companiilor farmaceutice mari, iar costul total al unui proiect de cercetare depășește 350 milioane de dolari.

Primele cercetări preclinice sunt inițiate imediat după sinteza unei molecule noi, potențial efective. Sensul acestora constă în verificarea ipotezei despre acțiunea farmacologică presupusă a compusului elaborat. În paralel sunt studiate toxicitatea substanței, acțiunile teratogene și oncogene. Toate aceste cercetări sunt executate pe animale de laborator, iar durata lor constituie 5-6 ani. Ca rezultat al acestei activități din 5.000-10.000 de compuși noi sunt selectate aproximativ 200-250 substanțe.

Cercetările clinice ale substanțelor medicamentoase se efectuează în instituțiile sistemului de sănătate, care au licență pentru realizarea lor. Specialiștii ce participă în cercetările clinice trebuie să treacă o instruire specială, să cunoască regulile

de evaluare a cercetărilor clinice calitative. Controlul efectuării cercetărilor îl execută secția „Autorizarea medicamentelor, evaluarea clinică și farmacovigilență” a Agenției Medicamentului MS și Comitetul Național de Etică al MS.

Consecutivitatea studiului clinic al SM se împarte în 4 faze sau perioade (vezi tabelul 1.8.1).

**Tabelul 1.8.1**

**Fazele cercetărilor clinice**

<b>Fazele</b>	<b>Numărul pacienților</b>	<b>Obiectivele de bază</b>
<b>I</b> <i>(cercetări clinico-farmacologice)</i>	20-30	Aprecierea toxicității și inofensivității. Determinarea parametrilor farmacocinetici.
<b>II</b> <i>(cercetări-pilot și controlate)</i>	100-200-500	Determinarea eficacității. Determinarea regimului optim de dozare. Aprecierea inofensivității.
<b>III</b> <i>(cercetări clinice extinse)</i>	1000-5000	Confirmarea datelor eficacității și inofensivității. Efectuarea cercetărilor comparative cu preparatul de referință (etalon).
<b>IV</b> <i>(cercetări postînregistrare)</i>	mai mult de 10.000	Stabilirea particularităților acțiunii substanțelor medicamentoase. Suplimentar, aprecierea eficacității și inofensivității la un mare număr de pacienți. Depistarea proprietăților anterior necunoscute, îndeosebi efectele adverse rare în cercetările de lungă durată.

**Faza I** a cercetărilor clinice, de regulă, se realizează la 20-30 voluntari sănătoși. Scopul studiului constă în obținerea datelor despre farmacocinetica și farmacodinamia (acțiunea) potențialei SM, gradul de suportare al ei, concretizarea regimului de dozare și schemelor de utilizare, precum și obținerea datelor despre inofensivitatea preparatului.

Studiul acțiunii terapeutice a preparatului în această fază nu este obligatoriu, deoarece la voluntarii sănătoși un șir de proprietăți clinic importante ale SM noi nu se manifestă.

Cercetările fazei I încep cu studierea inofensivității și farmacocineticii dozei unimomentane la selectarea căreia se folosesc datele obținute pe modele biologice. Ulterior se studiază farmacocinetica preparatului la administrare repetată, excreția și metabolismul substanțelor medicamentoase noi, distribuirea ei în lichidele și țesuturile organismului.

Cercetările farmacodinamice în faza I includ stabilirea interrelațiilor doză-efect ale preparatului, determinarea duratei de acțiune, dozei maxime tolerate și celei minim efective. De obicei, toate aceste cercetări se efectuează pentru diverse doze, forme medicamentoase și căi de administrare. În faza I de studiu poate fi apreciată influența asupra farmacocineticii și farmacodinamiei preparatului nou a altor substanțe medicamentoase, stărilor funcționale ale organismului, alimentației etc.

Un scop important al fazei I a cercetărilor clinice este determinarea toxicității potențiale și reacțiilor medicamentoase nedorite, însă aceste cercetări nu sunt de lungă durată și se aplică la un număr limitat de participanți, deoarece în efectuarea acestei faze

se reușește a depista numai cele mai frecvente și pronunțate fenomene nedorite, cauzate de administrarea substanțelor medicamentoase noi.

În faza I pot fi efectuate cercetări farmacocinetice și ale inofensivității preparatului pe contingente speciale de pacienți (ex., cu dereglări funcționale hepatice și renale).

În unele cazuri (preparatele oncologice, preparatele pentru terapia infecției cu HIV etc.) cercetările fazei I pot fi efectuate pe bolnavi. Aceasta permite accelerarea elaborării noului preparat și a nu supune voluntarii unui risc neargumentat, deși această modalitate este mai curând o excepție.

Cercetările fazei I permit:

- aprecierea suportabilității și inofensivității noului preparat;
- în unele cazuri obținerea unor date despre farmacocinetica lui (la oameni sănătoși, ceea ce are importanță limitată);
- determinarea parametrilor farmacocinetici de bază ( $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $Cl$  ș.a.);
- compararea farmacocineticii preparatului nou la utilizarea diverselor forme medicamentoase, căi și modalități de administrare.

**Cercetările fazei II** – primele cercetări la bolnavi (cercetări-pilot și controlate).

Volumul acestor cercetări este considerabil mai mare decât în faza I, 100-200 (până la 500) pacienți. În faza II se concretizează eficacitatea și inofensivitatea preparatului nou, precum și dozele limită pentru tratarea pacienților. Aceste cercetări prezintă informație în fond despre farmacodinamia SM noi. Condiții obligatorii în executarea cercetărilor fazei II sunt design-ul comparativ și includerea grupei de control: controlul datelor inițiale, placebo-controlul, controlul activ (ceea ce nu este caracteristic pentru cercetările fazei I).

**Cercetările fazei II se subdivid în:**

- faza IIa – un număr nu prea mare de pacienți de probă (pivotal trial) pentru cercetare. Realizarea acestor cercetări permite de a demonstra eficacitatea potențială a preparatului nou pentru a rezolva problema raționalității elaborării lui în continuare și a planificării cercetărilor ulterioare mult mai costisitoare.
- faza IIb – cercetările clinice de bază (fundamentale) (pivotal trial), în procesul efectuării lor se determină eficacitatea preparatului nou pentru tratamentul sau profilaxia afecțiunii date.

Scopurile cercetărilor controlate sunt diverse și deseori acestea sunt de caracter comparativ: compararea eficacității și toleranței cu alte preparate; compararea eficacității diverselor doze ale medicamentului; compararea tolerării și calității vieții etc. În calitate de preparat pentru referință poate fi folosit placebo sau altă substanță medicamentoasă, precum și diferite doze ale preparatului respectiv.

Pentru comparare sunt folosite minimum 2 grupuri de pacienți: pentru cercetare și de control. Participanții studiului din ambele grupuri nu trebuie să se deosebească după sex, vârstă, greutate, gravitatea afecțiunii și alți factori, ceea ce se poate obține prin metoda de randomizare.

Randomizarea (randomization) – repartizarea pacienților în grupuri prin metoda selectării întâmplătoare (aleatorii) – este baza comparării statistice a grupurilor.

Cercetările controlate pot fi de două feluri: deschise și oarbe. Mai frecvent sunt efectuate cercetări deschise, când medicului și pacientului le este cunoscută esența tratamentului (preparatul cercetat sau preparatul de referință).

Cercetarea oarbă poate fi de 2 feluri:

- Cercetarea oarbă – simplă;
- Cercetarea oarbă – dublă.

În primul caz numai pacientul nu cunoaște ce substanță medicamentoasă i se administrează, în al doilea – despre aceasta nu sunt informați nici pacientul, nici medicul, dar numai sponsorul (comandatarul studiului).

Folosirea metodelor oarbe de cercetare majorează autenticitatea rezultatelor prin înlăturarea influenței factorilor subiectivi.

**Cercetările fazei III** se planifică la un număr mare de pacienți (până la 5000 și mai mulți), iar condițiile de realizare a lor sunt maxim apropiate de condițiile de tratare a pacienților cu afecțiunile respective. Cercetările acestei faze (de regulă, câteva cercetări efectuate paralel sau consecutiv) sunt mari (uni- sau multicentrice), în dimensiuni reale, randomizate și comparabile.

În cadrul lor obiect al studiului devine nu numai farmacodinamia substanțelor medicamentoase noi, dar și eficacitatea clinică a ei.

În faza III preparatul cercetat este comparat după eficacitate și inofensivitate cu placebo (cercetare placebo-controlată) sau/și cu un alt preparat de referință, adică substanța medicamentoasă de obicei utilizată în situația clinică dată și care posedă proprietăți curative bine cunoscute.

În studiul fazei III se cercetează particularitățile acțiunii preparatului la pacienții cu afecțiuni recurente, dereglări ale circulației sangvine, funcției ficatului și rinichilor, se apreciază avantajele terapeutice, influența asupra calității vieții, se pun în evidență cele mai rar întâlnite reacții adverse și particularitățile interacțiunii noului medicament cu alte substanțe medicamentoase, de asemenea se studiază aspectele farmacoeconomice.

Prezentarea de către compania-elaboratoare a cererii pentru înregistrarea substanței medicamentoase nu înseamnă finalizarea cercetărilor. Cercetările fazei III, realizate până la depunerea cererii constituie faza IIIa, iar după depunerea cererii – faza IIIb. Ultimele se efectuează pentru obținerea unei informații mai ample despre eficacitatea clinică și farmacodinamică a substanței medicamentoase în cauză. Astfel de cercetări pot lărgi indicațiile de administrare a substanțelor medicamentoase noi.

Inițiatorul cercetărilor suplimentare pot deveni și organele statale responsabile de procesul de înregistrare, dacă rezultatele cercetărilor precedente nu permit de a se pronunța univoc despre proprietățile și inofensivitatea substanțelor medicamentoase noi.

Spre sfârșitul fazei II din 250 compuși cu perspectivă rămân numai 4-5, elaborarea ulterioară a cărora prezintă interes. Cercetările fazei III se realizează la un număr mare de pacienți, ceea ce permite o apreciere mai precisă a eficacității terapeutice a preparatului nou în comparație cu cele existente. Concomitent se acumulează material suplimentar referitor la reacțiile medicamentoase nedorite și se determină domeniul de utilizare a noului preparat. În final pentru înregistrare ajunge numai 1 preparat din cele 5000-10000 de compuși potențial activi. Rezultatele cercetărilor fazei III sunt determinante la luarea deciziei privind înregistrarea substanțelor medicamentoase noi. O astfel de decizie poate fi aprobată dacă preparatul:

- este mai efectiv decât SM deja cunoscute cu acțiune analogică;
- posedă efecte ce nu sunt caracteristice preparatelor deja existente;

- prezintă o formă medicamentoasă mai avantajoasă;
- este mai convenabil în plan farmaco-economic sau permite utilizarea unor metode de tratament mai simple;
- posedă avantaje în administrarea asociată cu alte SM;
- posedă o modalitate mai simplă de administrare.

**Cercetările fazei IV.** Concurența cu preparatele noi impune necesitatea de a continua cercetările și după înregistrarea SM noi (cercetări post-marketing) pentru a confirma eficacitatea preparatului și locul lui în farmacoterapie.

În afară de aceasta, cercetările fazei IV permit de a răspunde la unele întrebări apărute în procesul cercetării SM (durata optimă a tratamentului, avantajele și dezavantajele preparatului nou în comparație cu altele, inclusiv substanțele medicamentoase cele mai noi, particularitățile administrării substanțelor medicamentoase la senili, copii, efectele tardive ale tratamentului, indicații noi de utilizare etc.).

Într-un șir de cazuri cercetările fazei IV se efectuează după mai mulți ani de la înregistrarea substanțelor medicamentoase. Exemplu de astfel de cercetări amânate cu mai mult de 60 ani sunt cercetările nitroglicerinei și altor nitrați.

Cercetările fazei IV includ număr diferit de pacienți (de la câteva zeci până la mii) și pot fi:

- *retrospective* – efectuate în baza datelor utilizărilor anterioare a diverselor substanțe medicamentoase sau modalităților de tratament confruntate cu datele din fișele bolilor;
- *prospective* – sunt planificate de perspectivă (până la colectarea pacienților) și realizate în baza protocolului general al grupelor echilibrate de pacienți.

Cercetările clinice ale tuturor fazelor se efectuează în centrele oficial certificate de organele statale de control (centrele medicale, spitale, policlinici), care dispun de echipamentul științifico-diagnostic respectiv și de posibilitatea de acordare a asistenței medicale calificate pacienților cu reacții medicamentoase nedorite.

Cu toate cheltuielile semnificative și în pofida aprecierii riguroase a eficacității, numai 1 din fiecare 10 preparate noi înregistrate se clasează printre primele locuri pe piața substanțelor medicamentoase (ex., loseg, zolter, lipitop, norvasc, pulmicort), asigurând producătorului un profit considerabil. Celelalte 8 substanțe medicamentoase noi înregistrate restituie cheltuielile pentru elaborarea lor, și un preparat din cele 10 aduce prejudicii financiare producătorului său și/sau este retras din producție (grefapfloxacină, lipobai).

**Cercetările de bioechivalență.** Majoritatea preparatelor pe piața farmaceutică sunt preparate reproduse (generice). Acțiunea farmacologică și eficacitatea clinică a substanțelor medicamentoase incluse în componența acestor medicamente, de regulă, sunt studiate destul de bine. Însă eficacitatea preparatelor generice poate esențial să difere, deoarece asupra eficacității substanțelor medicamentoase generice influențează deosebirile în tehnologiile de producție, controlul insuficient al calității producției, proprietățile excipienților și exponenților și altor factori greu pentru identificare.

Înregistrarea preparatelor generice poate fi simplificată (în timp și volumul cercetărilor). A trage o concluzie argumentată referitor la calitatea acestor medicamente ne permite cercetările bioechivalențelor. În aceste cercetări preparatul generic este comparat cu



cel original după biodisponibilitate (adică se compară porțiunile preparatului ce ajung în circulația sangvină sistemică și viteza cu care acest proces se desfășoară).

Dacă 2 substanțe medicamentoase posedă o biodisponibilitate identică, acestea sunt bioechivalente. Drept urmare se presupune că preparatele bioechivalente posedă și eficacitate și inofensivitate identică. Este însă imposibil de confirmat că 2 preparate farmaceutic echivalente (adică cu eficacitate și inofensivitate identică) întotdeauna posedă o farmacocinetică identică și biodisponibilitate comparabilă.

Bioechivalența se studiază la un număr relativ mic (20-30) de voluntari sănătoși, folosind proceduri farmacocinetice standarde pentru cercetare (construirea curbei farmacocinetice, determinarea valorilor AUC, Tmax, Cmax).

## 1.9. CONCEPTUL UTILIZĂRII RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR

Medicina secolului XXI dispune de un arsenal viguros de medicamente. Industria farmaceutică mondială actualmente produce zeci de mii de preparate, prezentate în diverse forme farmaceutice. Majoritatea din ele sunt cunoscute sub un număr mare de sinonime (exemplu, acidul acetilsalicilic – 200 denumiri, metamizolul – 69; paracetamolul – 70 etc.). Astfel, în practica farmaceutică a SUA, Rusiei etc. se produc medicamente ce însumează peste 20 000 de denumiri, dar în realitate sunt numai 600-700 medicamente, adică în medie câte 30 de denumiri pentru fiecare, celelalte sunt diverse medicamente reproduse ale diferitor firme, fiecare cu tehnologia, denumirea și prețurile sale (ex., captopril – 8 sinonime din 11 țări; ranitidină – 12 sinonime din 12 țări; diclofenac sodiu – 25 sinonime din 12 țări etc.). Mai mult de 5 mii de medicamente sub diverse denumiri sunt înregistrate în Republica Moldova și autorizate pentru utilizare în practica medicală din republică. Medicul contemporan dispune de un număr enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Cu alte cuvinte, secolul precedent a lăsat celui actual o moștenire științifică, farmacologică și medicamentoasă bogată, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficiență destul de înaltă, nu toate își găsesc utilizarea lor largă și deja s-a demonstrat că utilizarea rațională a acestei moșteniri nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- medicilor le revine sarcina să selecteze din această mare bogăție acele medicamente care în cea mai mare măsură corespund etiologiei, patogenzei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret;
- grupele farmacologice de medicamente actualmente se prezintă prin mai multe preparate deși apropiate după proprietățile farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranță și alți parametri;
- actualmente medicamentele (sintetice sau de altă origine) sunt mult mai efective, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (ex., antagoniștii Ca<sup>++</sup>, beta-adrenoblocanțele – ca hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – ca antiinflamatoare, antișoc, imunosupresive, antialergice etc.);
- un șir de probleme stringente ridică în fața medicului și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor remedii, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator;

- pacienții pot în mod diferit reacționa la unul și același preparat.

Toate acestea complică în mare măsură activitatea medicului în administrarea eficiente și inofensivă a medicamentului.

Prescrierea și utilizarea medicamentelor este influențată de mai mulți factori interconecși. Tratamentul irațional poate fi consecință a lipsei sistemelor reglementare de stat adecvate; insuficienței medicamentelor vitale și prezenței medicamentelor inutile; lipsei informației obiective despre medicamente, influenței reclamei asupra lucrătorilor medicali și pacienților; nivelului insuficient de instruire profesională a medicilor și farmaciștilor și unui alt șir de motive obiective și subiective.

În practica medicală deseori se întâlnesc prescrieri iraționale și neargumentate ale medicamentelor. Astfel, în baza analizei a circa 500 foi de observație a unor secții de profil terapeutic ale spitalelor republicane și raionale au fost depistate cele mai des întâlnite lacune: polipragmazia (71%), politerapia (42%), prescrierea neeficace a medicamentelor (40%), neconsiderarea contraindicațiilor (32%), cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeutic (15%), iar posibilitatea de a procura liber medicamente, neprescrierea rețetelor și nerespectarea ordinului MS nr.195 din 10.07.2000 „Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor” – una din cauzele principale ale autotratamentului.

În majoritatea țărilor până la 30-40% din finanțele alocate pentru sistemul de sănătate sunt cheltuite pentru achiziționarea medicamentelor. O mare parte din acești bani sunt pierduți ca rezultat al utilizării iraționale a medicamentelor și achiziționărilor neefective ale preparatelor. Principalele tipuri de utilizare irațională a medicamentelor pot fi:

- selectarea incorectă a medicamentelor;
- prescrierea medicamentului în cazurile când tratamentul medicamentos nu este indicat;
- prescrierea medicamentelor neefective sau cu eficacitate suspectă;
- prescrierea medicamentelor cu un risc sporit de reacții adverse;
- prescrierea medicamentelor dăunătoare fără a ține cont de raportul beneficiu/prejudiciu;
- prescrierea medicamentelor fără considerarea interacțiunii lor;
- prescrierea și dublarea neargumentată a medicamentelor;
- dozarea insuficientă a medicamentelor efective;
- utilizarea medicamentelor cu același mecanism de acțiune;
- utilizarea medicamentelor pe o durată incorectă de timp (foarte scurtă sau prea îndelungată);
- politerapia și polipragmazia etc.

Utilizarea irațională a medicamentelor creează un cerc vicios: resursele care puteau fi utilizate pentru profilaxia și tratamentul maladiilor, se cheltuiesc pentru lichidarea consecințelor tratamentului incorect. Utilizarea irațională a medicamentelor provoacă daună sănătății pacientului; determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor tratamentului medicamentos; contribuie la apariția „bolii medicamentoase”; grevează în mod inutil costul tratamentului; crește rezistența microorganismelor (la antibioterapia irațională) și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave; sporește cheltuielile financiare atât ale pacientului, cât și ale instituției medicale, ale bugetului de sănătate în general.

Astfel, consecința a utilizării iraționale pe larg și timp îndelungat a antibioticelor a devenit problema creșterii rezistenței microorganismelor practic la toate grupele de remedii antimicrobiene și moartea bolnavilor din cauza maladiilor infecțioase grave. În SUA ca rezultat al rezistenței la antibiotice anual mor 60 000 de oameni și se cheltuiesc suplimentar 4 miliarde de dolari.

Indicațiile medicului sunt determinate de nivelul cunoștințelor lui, experiența clinică și deprinderile lui, prezența informației autentice despre medicamente. Calitatea indicațiilor depinde de timpul pe care medicul îl poate acorda examinării pacientului și convorbirii cu el. Importanță semnificativă au comunicabilitatea medicului și pacientului, precum și relațiile reciproce dintre ei. Uneori se încearcă presiuni asupra medicului din partea pacientului, care pretinde un anumit tratament în corespundere cu concepția lui, nivelul cultural, tradițiile, informația selectată din cărți, opinia publică răspândită, reclamă, fapt ce impune medicul să recurgă uneori la indicații incorecte.

Utilizarea corectă a medicamentelor de către bolnavi în mare măsură este determinată de recomandările farmacistului. Eficacitatea activității farmacistului la rândul său depinde de nivelul instruirii lui profesionale, de sortimentul preparatelor existent în farmacie, prezența informației autentice despre medicamente și timpul rezervat pentru discuție cu pacientul, precum și de rezultatul controlului livrării medicamentelor.

Respectarea regimului tratamentului medicamentos de către pacient este în funcție de gradul de instruire, încrederea lui în medic și în eficacitatea medicamentului prescris, comoditatea administrării preparatului (calea de administrare, forma medicamentoasă, numărul prizelor pe zi ș.a.).

Pentru prescrierea rațională a medicamentelor medicul trebuie:

- să cunoască la perfecție principiile (strategia și tactica) generale ale farmacoterapiei contemporane;
- să posede informația autentică și oportună despre medicamente;
- să determine în fiecare caz scopurile medicale concrete;
- să cunoască despre medicamentul administrat pacientului toți parametrii chimici, farmacodinamici, farmacocinetici, toxicologici ș.a., contraindicațiile, toate particularitățile (pozitive și negative) ale medicamentului de noua generație propus, să fie ferm convins de necesitatea substituirii cu acestea a preparatului generației precedente etc.;
- să fie familiarizat și să țină cont de problemele farmacoekonomiei, atât de importante din punct de vedere practic și economic (accesibilitatea medicamentului pentru pacientul concret);
- să cunoască denumirile comune internaționale ale medicamentelor, de obicei, prezentate în materialele informative și pe etichete, menite de a acorda medicului posibilitatea de a se dumeri în mulțimea de denumiri comerciale (sinonime);
- să țină cont de posibilele interacțiuni la administrarea concomitentă a medicamentelor.

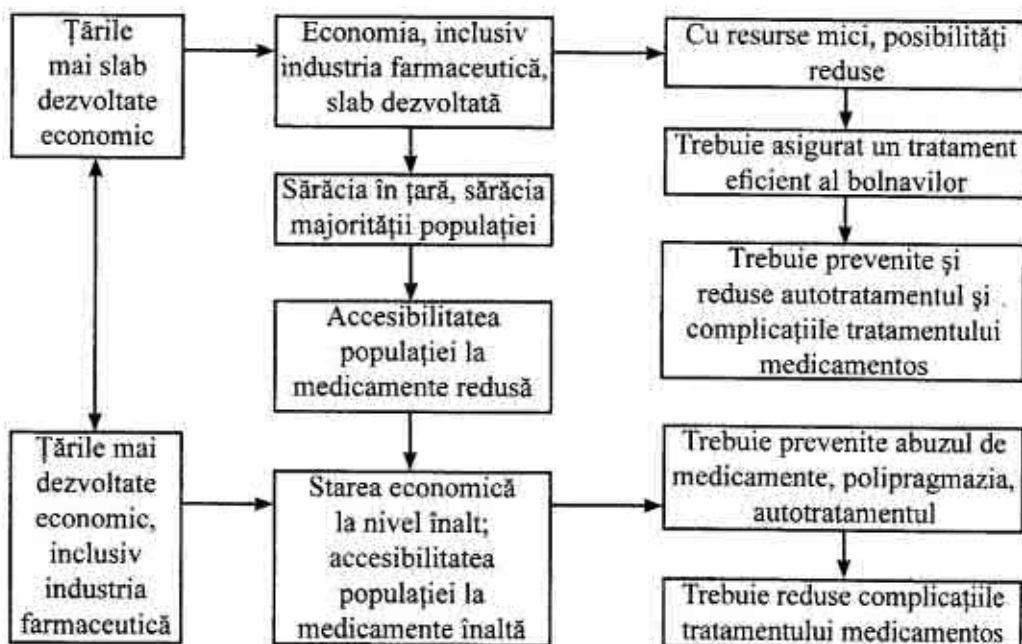
În legătură cu creșterea continuă a costului îngrijirilor medicale și a prețurilor la medicamente, în lumea întreagă s-a creat situația în care, conform experților OMS: „nici într-o țară nu sunt mijloace suficiente pentru sistemul sănătății”. Agravarea situației economice a sistemului de sănătate din țară se reflectă negativ asupra aprovizionării cu

medicamente, a procesului curativ-diagnostic al pacienților din staționare (spitalizați) și celor tratați ambulatoriu. În sistemul de sănătate s-a creat situația în care, pe de o parte, este garantată aprovizionarea gratuită cu medicamente a anumitor categorii de cetățeni, iar pe de altă parte, această măsură nu este susținută financiar.

O astfel de situație și experiența mondială arată că cea mai efectivă modalitate de optimizare a utilizării raționale a bugetului sistemului de sănătate este selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor, deoarece:

- profilaxia și tratamentul se folosesc în toate domeniile medicinei clinice (a crescut rolul factorului medicamentos);
- cheltuielile pentru medicamente constituie o parte semnificativă a bugetului sistemului de sănătate (5-25%);
- farmacoterapia determină atât rezultatele precoce, cât și cele tardive ale multor maladii, inclusiv supraviețuirea și calitatea vieții bolnavilor și, prin urmare, exercită o influență considerabilă atât asupra cheltuielilor sistemului de sănătate, cât și asupra cheltuielilor societății în întregime;
- piața farmaceutică enormă prezintă suficiente alternative pentru tratamentul unora și aceluiași afecțiuni și permite de a efectua o selecție rațională a medicamentelor, ținând cont de eficacitatea farmacoeconomică a lor.

Multe programe de stat în diferite țări limitează utilizarea medicamentelor costisitoare. Totodată frecvent se ia în considerare numai costul preparatelor, fără a se aprecia beneficiul potențial al tratamentului cu ele. Sub aspectul farmacoeconomiei, utilizarea preparatului mai scump, dar totodată și mai efectiv și inofensiv, poate în final contribui la un rezultat terapeutic mai bun, și, prin urmare, la o micșorare a posibilelor cheltuieli, o reducere a duratei tratamentului și aflării în staționar, a tratamentului complicațiilor ș.a.



Astfel, problema utilizării raționale a medicamentelor este destul de actuală, stringentă și de interes mondial (atât pentru țările mai slab dezvoltate economic, cât și pentru cele economic mai avansate).

În condițiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din țară, utilizarea rațională a medicamentelor este o problemă de importanță statală. Pentru rezolvarea ei s-a elaborat și se implementează **conceptul național de utilizare rațională a medicamentelor**.

**Utilizare rațională** înseamnă a asigura corect terapeutic și efectiv economic folosirea medicamentelor de către lucrătorii medicali și consumatori.

Prin utilizarea rațională a medicamentelor în primul rând se subînțelege selectarea și utilizarea corectă a medicamentelor, a căror eficacitate și inofensivitate clinică sunt bine argumentate.

Aprecierea economică a medicamentelor presupune analiza tuturor consecințelor clinice ale tratamentului cu preparatul respectiv și determinarea cantitativă a cheltuielilor, directe și indirecte, legate de utilizarea acestui medicament.

Principiile de bază ale utilizării raționale a medicamentelor și direcțiile generale de asigurare a farmacoterapiei raționale, deopotrivă cu asigurarea financiară a instituțiilor curative, sunt:

### **1. Utilizarea rațională a medicamentelor de către lucrătorii medicali:**

#### **a) limitarea sectorului farmaceutic prin:**

- elaborarea îndreptărilor (îndrumărilor) de standarde de tratament a celor mai răspândite boli și stări patologice la nivel de stat;
- elaborarea listelor medicamentelor de bază (vital-importante, esențiale etc.);
- crearea și asigurarea activității efective a comitetelor formularelor farmacoterapeutice și elaborarea formularelor;

#### **b) utilizarea rațională a medicamentelor prin:**

- prescrierea rețetelor și revizuirea listei medicamentelor eliberate fără rețetă (OTC);
- excluderea autotratementului (automedicației);
- reducerea polipragmaziei;
- selectarea rațională a medicamentelor ținând cont de starea individuală a pacientului (medicamentele – P);
- crearea unui spațiu informațional pentru medici (îndreptare-formulare) în domeniul farmacoterapiei raționale;
- supravegherea (monitoringul) medicamentelor (prezența lor, prețurile, comportamentul, reacțiile adverse);
- elaborarea programelor didactice și altor mecanisme efective de stimulare a utilizării raționale a medicamentelor de către lucrătorii medicali.

### **2. Utilizarea rațională a medicamentelor de către pacienți (consumatori):**

- crearea sistemelor efective de prezentare maselor largi a informației independente și obiective despre medicamente;
- informarea populației despre utilizarea rațională a medicamentelor și antrenarea ei cu scop de ameliorare a utilizării medicamentelor.

Utilizarea rațională a medicamentelor este condiționată de capacitatea medicului de a:

- determina momentele-cheie în evoluția bolii la pacientul concret (individual);
- selecta corect medicamentul (medicamentul – P);
- determina doza și regimul de administrare a medicamentului (tratamentul - P);
- prevedea posibilele fenomene adverse nefavorabile, inclusiv cele în urma interacțiunilor medicamentului cu altele, administrate concomitent (incompatibilitatea);
- preîntâmpina prescrierea și dublarea neargumentată a medicamentelor (polipragmazia, politerapia).

Farmacomania și polipragmazia trebuie excluse, nu se permite ca tratamentul să fie mai periculos decât boala însăși.

## PARTEA A II-A. FARMACOLOGIA CLINICĂ SPECIALĂ

### 2.1. PRINCIPIILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A REMEDIILOR COLINERGICE

Acetilcolina, ca mediator, acționează asupra receptorilor postsinaptici din regiunile: sistemului parasimpatic (ganglionii și fibrele postganglionare); sistemului simpatic (ganglionii și fibrele postganglionare care inervează glandele sudoripare); sinapsele neuromusculare; SNC.

Acetilcolina se produce, de asemenea, de unele țesuturi care nu au comun cu terminațiile nervoase, de exemplu placenta și celulele epiteliului ciliat, în care ea îndeplinește funcția de hormon local și acționează asupra receptorilor din teritoriul dat.

Efectele acetilcolinei sunt bine cunoscute. Putem constata unele detalii:

- 1) Influențele asupra sistemului simpatic sunt nivelate de acțiunea asupra celui parasimpatic și se pot manifesta numai la administrarea atropinei.
- 2) Acțiunea asupra SNC – de obicei, inițial are loc stimularea funcțiilor cu inhibarea lor ulterioară. Sunt caracteristice: excitare, confuzie mintală, neliniște, insomnie (somnia, dacă survine, este cu vise neplăcute), tremor, dizartrie, iar uneori convulsii și comă.
- 3) Efectele asupra vaselor sangvine – stimularea receptorilor colinergici postsinaptici duce la dilatarea vaselor. De asemenea, factor mai important este vasodilatarea fiziologică a arteriolelor și capilarelor, prin mecanisme ionice și de sinteză a oxidului nitric, nereglate de SNV. Remediile anticolinesterazice potențează efectele acetilcolinei, indiferent de inervație.
- 4) Efectele cauzate de excitarea ganglionilor simpatici și sinapselor neuromusculare (receptorii din regiunile care își au începutul din SNC) – sunt nicotinic, iar cele de excitare a receptorilor postsinaptici ai SNV și ganglionilor parasimpatici, glandele sudoripare și, în special, din vase sunt muscarinice.

Neurotransmisia colinergică este distribuită larg în organism, formând domeniul colinergic subdivizat convențional în cel central și periferic. Acetilcolina este neuromediatorul prin care se realizează transmisia impulsului nervos. Ea este eliberată permanent din vezicule prin exocitoză, în cantități mici pentru menținerea tonusului funcțional, precum și în cantități mari sub influența impulsului nervos și potențialului de acțiune. Reglarea eliberării se face prin intermediul auto- și heteroreceptorilor (alfa-, serotonin- și histaminergici) presinaptici, liganzilor endogeni, preparatelor colinergice, precum și al unor ioni. Astfel, la excitarea autoreceptorilor presinaptici și utilizarea preparatelor cu acțiune M-colinomimetică se constată micșorarea eliberării acetilcolinei din membrana presinaptică. Efect similar se atestă și la administrarea antagoniștilor de calciu, analgezicelor opioide, precum și la excitarea alfa-adrenoreceptorilor presinaptici și prezența ionilor de magneziu. În același timp la stimularea heteroreceptorilor presinaptici serotoninici sau la influxul ionilor de calciu eliberarea acetilcolinei crește.

Un rol deosebit în domeniul colinergic îl exercită receptorii postsinaptici, subdivizați în M și N-, iar fiecare din ei în subtipurile  $M_1$ - $M_4$ ;  $N_1$  și  $N_2$ . Aceștia sunt situați pe membrana postsinaptică, iar prin intermediul proteinelor G modulează activitatea ca-

nalelor ionice și enzimele membranare. Astfel, la stimularea M-colinoreceptorilor sunt influențate două sisteme efectoare – fosfolipaza C (prin intermediul proteinei Gq) și adenilatciclaza (prin intermediul proteinei G).

Fosfolipaza C activată metabolizează fosfatidilinozitolul difosfat cu formarea mesagerilor secundari intracelulari – inozitoltrifosfat ( $IP_3$ ) și diacilglicerol (DAG).

$IP_3$  eliberează calciul din reticulul endoplasmatic, care formează un complex cu calmodulina și activează calciu-calmodulinkinaza, care asigură fosforilarea proteinelor intracitoplasmatică. DAG, prin stimularea proteinkinazei C, intensifică de asemenea fosforilarea acestora.

Inhibarea adenilatciclazei este responsabilă de diminuarea biosintezei și concentrației AMPc, mesager secundar, ce activează proteinkinaza A.

Receptorii M- și N- colinergici sunt distribuiți atât în SNC, cât și la periferie. Astfel, în SNC ei au o distribuție largă, dar predomină receptorii  $M_1$  și  $M_4$ .  $N_1$ -colinoreceptorii sunt concentrați în nucleul interpeduncular, precum și terminațiunile presinaptice ale neuronilor corticali și mezastriatului. La nivelul măduvei spinării  $N_1$ -receptorii sunt responsabili de stimularea „celulelor Renshaw”. În sistemul limbic se află exclusiv  $M_1$  și  $M_4$ -colinoreceptorii, iar în cortex, corpii striați, hipocamp –  $M_1$ , în cerebel –  $M_2$ .

Colinoreceptorii nicotinicici sunt situați în ganglionii vegetativi simpatici și medulo-suprarenale ( $N_1$ ), plăcile neuromusculare ( $N_2$ ). În același timp cei muscarinici exclusiv se distribuie în organele interne la terminațiunile pre- și postganglionare parasimpatice, după cum urmează:  $M_1$  – ganglionii parasimpatici;  $M_2$  – miocard, musculatura netedă (vasculară);  $M_3$  – glandele exocrine, musculatura netedă (organele interne). Atât  $N_1$ , cât și  $N_2$ -colinoreceptorii sunt cuplați cu canalele ionice, îndeosebi,  $Na^+$  și mai puțin  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ , cu deschiderea lor și influxul ionilor în celule și respectiv apariția unor efecte stimulative.

M-colinoreceptorii sunt legați preponderent cu sistemele enzimatică după cum urmează:  $M_1$  și  $M_4$  – cu adenilatciclaza, micșorează conținutul AMPc și favorizează apariția efectelor deprimante. Concomitent  $M_2$  și  $M_3$  le închid, relevând respectiv acțiune de deprimare și stimulare.

Domeniul colinergic reglează multiple funcții fiziologice (nervoasă superioară, vegetativă și somatică), atât la nivel central, cât și periferic. Hipofuncția sistemului colinergic în SNC este responsabilă de tulburări de învățare și memorie spațială, demența tip Alzheimer, iar hiperfuncția – de boala Parkinson (tremor, rigiditate, bradichinezie).

La nivel periferic atât hipofuncția, cât și hiperfuncția sistemului colinergic pot fi cauza diferitor maladii și stări patologice (bradicardie, bloc atrioventricular, hipotensiune arterială, bronhospasm, colici viscerale, ulcer gastroduodenal, hipersecreția glandelor, miastenii etc.).

### **M-colinomimeticele**

Din M-colinomimetice fac parte muscarina, pilocarpina și aceclidina.

Muscarina – nu prezintă interes terapeutic, ci doar farmacotoxicologic. În cantități mici se găsește în ciupercile *Amanita muscaria* (bureții pestriți). Ele au fost denumite astfel, deoarece provocau moartea muștelor domestice (*Musca domestica*), iar denumirea „muscarina” provine de la substanța insecticidă din ciuperci. Însă cu timpul s-a constatat că muscarina nu este cea mai toxică pentru muște. Ciupercile, în afară de aceasta,



mai conțin substanțe cu proprietăți colinolitice și GABA-ergice, din care cauză și survin efecte psihoactivatoare asupra omului. Intoxicațiile cu ciuperci se manifestă prin simptome colinolitice, colinomimetice și GABA-ergice, toate de origine centrală, de aceea pentru determinarea stării pacientului este necesară o examinare minuțioasă.

O cantitate mai mare de muscarină conțin ciupercile din familia *Ynocybe*. Locuitorii Siberiei de Est folosesc ciupercile (bureți) ca stimulatori ai SNC. Vikingii le foloseau pe timpuri pentru majorarea voinței de luptă.

**Pilocarpină** – alcaloid din *Pilocarpus Jaborandi*, se livrează sub formă de colir 1% și 2% 10-15 ml; pelicule oftalmice cu 0,0027 pilocarpină.

Mioza, spasmul acomodatiei, micșorarea presiunii intraoculare sunt efecte oftalmice tipice. Mioza durează de la 3 la 24 ore. Spasmul acomodatiei dispare peste 2 ore. Efectul de micșorare a presiunii intraoculare începe după 10-15 min., devine maxim în 30 min. și durează 4-8 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Pilocarpina se folosește în tratamentul diferitor forme de glaucom.

În tratamentul sistematic al glaucomului se aplică câte 1-2 picături sol. 1% de 2-6 ori pe zi. În cazuri mai grave sau ineficace se utilizează în concentrații mai mari (până la 6%) sau sub formă de unguent. Unguentul se aplică 1-2 ori pe zi după pleoapa de jos, câte 1 cm sau pe vârful bețișorului de sticlă. În cazuri grave se recomandă membranele oftalmice cu pilocarpină 1-2 ori pe zi sau ocusertul (preparat care exercită un efect durabil – până la 7 zile). Este posibilă asocierea cu simpatomimetice, beta-adrenoblocante, inhibitorii carboanhidrazei etc.

În glaucomul acut se utilizează sol. pilocarpină 4% la fiecare 5-15 min., de 5-6 ori, în continuare la fiecare 30 min. de 3 ori, apoi în funcție de necesitate.

**Contraindicațiile.** Pilocarpina este contraindicată în: irită, iridociclită, maladii oftalmice în care mioza nu e dorită.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea pilocarpinei rar se constată cefalee, iar la utilizarea îndelungată – conjunctivită foliculară, dezvoltarea toleranței. În cataracta incipientă poate provoca dereglări de vedere.

**Aceclidină.** Se livrează sub formă de colir 2%; 3% și 5%, ung. 3% și 5%. Efectul de micșorare a presiunii intraoculare se dezvoltă după 10 min., maximum 30 min. și durează 6 ore și mai mult.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Aceclidina se utilizează în glaucom, atonia intestinală, pentru examinarea radiologică și ultrasonografică a tubului digestiv.

Aceclidina se indică preponderent în glaucomul cronic câte 3-4 instilații pe zi în sacul conjunctival. În atonia intestinală se indică sol. aceclidină 0,2% – 1-2 ml s/c, iar în caz de necesitate se repetă de 2-3 ori la interval de 20-30 min. Cu scop de cercetare radiologică a tubului digestiv se administrează 0,5-1 ml de sol. 0,2% s/c cu 15 min. înainte de procedură.

### ***M-N-colinomimeticele***

Preparatele din această grupă se subdivizează în cele cu acțiune directă (acetilcolina, carbacolul) și indirectă.

### ***M-N-colinomimeticele cu acțiune directă***

**Carbacolul** se livrează sub formă de colir 3% – 10 ml. Reprezintă un M-N-colinomimetic care constă din: carbamoilcolină și hidroxietilceluloză.

Spre deosebire de acetilcolină, nu se hidrolizează de colinesterază și exercită efect mai pronunțat și mai îndelungat. Mioza se dezvoltă în decurs de 15-20 min. și durează 4-8 ore. Micșorează presiunea intraoculară. Efectul începe în 20-30 min., maximum – 2 ore. Hidroxietilceluloza contribuie la penetrarea în iris.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Carbacolul se folosește în glaucomul acut și cronic. Preparatul se administrează câte 1-2 picături soluție 3% de 2-4 ori pe zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Carbacolul este contraindicat în caz de sensibilitate la componentă. Sunt necesare precauții la bolnavii cu defecte ale irisului.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea carbacolului se pot constata: cefalee, hiperemie ușoară a conjunctivitei, senzație de nisip, usturime în ochi, la persoanele peste 40 ani sunt posibile modificări în cristalin.

### ***M-N-colinomimeticele cu acțiune indirectă (Preparatele anticolinesterazice)***

Preparatele anticolinesterazice se subdivizează după câteva principii:

#### **I. Tipul acțiunii:**

1. ușor reversibile (10-20 min.) – edrofoniu;
2. moderat reversibile (1-8 ore) – neostigmină, fizostigmină, piridostigmină, galantamină, distigmină, ambenoniu, amipiridină;
3. ireversibile – compuși organofosforici:
  - a. medicamente – paraoxon, armină, ecotiopat;
  - b. insecticide – carbofos, diclofos etc.;
  - c. arme chimice – zorin, zoman etc.

#### **II. După acțiunea preponderentă asupra organelor și sistemelor de organe:**

**A. Cu influență asupra tubului digestiv, vezicii urinare:**

- |                  |               |
|------------------|---------------|
| - neostigmină    | - distigmină  |
| - fizostigmină   | - galantamină |
| - piridostigmină | - amipiridină |

**B. Cu influență asupra ochiului:**

- |                |               |
|----------------|---------------|
| - fizostigmină | - armină      |
| - ecotiopat    | - neostigmină |
| - paraoxon     | - demecariu   |

**C. Cu influență asupra musculaturii striate:**

- |               |                  |
|---------------|------------------|
| - galantamină | - piridostigmină |
| - ambenoniu   | - neostigmină    |
| - edrofoniu   | - distigmină     |

**D. Cu influență asupra SNC:**

- |                |                |
|----------------|----------------|
| - galantamină  | - rivastigmină |
| - fizostigmină |                |

### **Farmacocinetica preparatelor anticolinesterazice**

Modul de administrare depinde de apartenența de grup, de structura chimică. Din acest punct de vedere distingem:

- 1) amine terțiare – galantamină, fizostigmină;
- 2) amine biscuaternare – neostigmină, piridostigmină, ambenoniu, edrofoniu, demecariu, distigmină.

Aminele terțiare se absorb bine și mai ușor traversează barierele și membranele biologice, inclusiv pe cea hematoencefalică.

Aminele biscuaternare posedă o absorbție slabă și inegală. La administrarea perorală, practic nu penetrează bariera hematoencefalică. Se indică, de obicei, parenteral (s/c, i/m, i/v). Dozele pentru administrarea orală sunt de 20-30 ori mai mari decât cele pentru utilizare parenterală.

Durata efectului la administrare per os constituie: pentru neostigmină – 2-3 ore; piridostigmină – 3-6 ore și 4-10 ore pentru formele prolongate (retard); ambenoniu – 5-10 ore; distigmină – până la 24 ore.

La utilizarea în oftalmologie e necesar de reținut următoarele caracteristici ale preparatelor anticolinesterazice, importante pentru regimul de dozare (vezi tabelul 2.1.1).

**Tabelul 2.1.1**

**Durata micșorării presiunii intraoculare la utilizarea anticolinesterazicelor**

Preparatul	Începutul	Efectul maxim	Durata	Note
Neostigmină	10 min	30 min	2-3 ore	Slab penetrează în mediile ochiului
Fizostigmină	10 min	30 min	De la 4-8 la 24-48 ore	Nu este avantajos în cura prelungită
Demecariu	20 min	4-24 ore	4-5 zile	Potență mare și efect durabil
Ecotiopat	15 min		1-2 săpt.	Efect intens și durabil

La administrarea i/v durata efectului constituie: pentru edrofoniu – circa 10-20 min., survine după 15-30 sec; pentru neostigmină – circa 20 min., survine după 1 min.; pentru fizostigmină – circa 10-20 min.

După injectarea s/c sau i/m a neostigminei efectul survine peste 10 min., cu o durată de 3-4 ore; la fizostigmină – după 10-20 min. cu o durată de 2-4 ore; la galantamină efectul evoluează mai lent, dar este mai durabil comparativ cu neostigmina.

**Indicațiile și elecția anticolinesterazicelor:**

- glaucom – fiziostigmină, demecariu, ecotiopat, neostigmină, armină;
- atonia intestinală postoperatorie – neostigmină, piridostigmină, distigmină, galantamină, amipiridină;
- examenul radiologic al organelor tubului digestiv – neostigmină, fizostigmină, distigmină;
- atonia vezicii urinare – neostigmină, piridostigmină, galantamină, distigmină;
- intoxicații cu atropină, antidepresive triciclice, fenotiazine – fizostigmină, neostigmină, galantamină, amipiridină;
- miastenie – ambenoniu, galantamină, neostigmină, piridostigmină, distigmină;
- criza miastenică, diagnosticul miasteniei – edrofoniu, neostigmină;
- sechelele poliomielitei, traumele nervilor periferici – neostigmină, ambenoniu, galantamină, piridostigmină, distigmină;
- nevrite, polinevrite, radiculite – galantamină, neostigmină, piridostigmină;
- sechelele traumei SNC, ictusului cerebral, meningitelor, meningoencefalitei – galantamină;
- boala Alzheimer – galantamină, rivastigmină;
- decurarizarea miorelaxantelor antidepolarizante – neostigmină, galantamină, piridostigmină;
- tahicardie paroxistică supraventriculară – neostigmină.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Utilizarea remediilor anticolinesterazice este contraindicată în: astm bronșic, maladii cardiovasculare, bradicardie, hipotensiune arterială, boala ulceroasă, obstrucție mecanică a intestinului și vezicii urinare, peritonită, parkinsonism, epilepsie, trimestrul I al gravidității.

Particularitățile farmacologice ale unor preparate:

**Neostigmină.** Preparatul se livrează sub formă de comprimate a 0,015, fiole 0,05%-1 ml și 5 ml.

**Farmacocinetica.** Neostigmina este un compus cuaternar de azot ce se absoarbe insuficient și variază din tubul digestiv. Preparatul se indică cu 30 min. înainte de masă. Traversează greu membranele biologice, inclusiv cea hematoencefalică. Neostigmina se inactivează parțial la prima trecere prin ficat și este în parte hidrolizată de colinesterază. Preparatul parțial se elimină prin urină.

Efectele farmacologice sunt cauzate de influența asupra M și N-colinoreceptorilor și determinate de dozele utilizate. Acțiunea preponderentă, în ordine descrescândă, asupra sistemelor și organelor poate fi reprezentată astfel: tubul digestiv = vezica urinară > sinapsele neuromusculare > SCV > ochiul.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Neostigmina este prescrisă ținând cont de starea sistemului cardiovascular:

- 1) atonia intestinală postoperatorie, constipație atonă, pregătirea pentru urografie, retroperitoneum – oral 1-2 comprimate/zi sau s/c, i/m câte 0,5-1 ml sol. 0,05%), cu repetare la necesitate;
- 2) retenția urinară postoperatorie – 0,5 ml i/m sau s/c, cu repetare la necesitate în funcție de situația clinică;
- 3) miastenie – oral 75-300 mg/zi în 3-4 prize sau 1-4 ml s/c, i/m, concomitent cu atropină.
- 4) antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante – i/v 1-2,5 mg sau 2-5 ml, la necesitate, până la 5 mg (10 ml). Concomitent sau anterior se indică atropina 0,6-1,2 mg parenteral;
- 5) tahicardie paroxistică supraventriculară – dacă alte metode nu sunt efective;
- 6) glaucom primar și secundar – câte 1-2 picături soluție 0,5% la 2-3 ore sau după necesitate.

**Piridostigmină (Kalymin, instinon).** Preparatul se livrează în comprimate a 0,01 și drajeuri – 0,06; fiole – 1 ml soluție 0,1%.

După proprietăți este similară cu neostigmina și posedă următoarele particularități: se absoarbe mai bine din tubul digestiv; efectul se dezvoltă mai lent (peste 2 ore) și durează 3-6 ore, iar din comprimatele retard preparatul se eliberează lent cu o durată de la 4 la 10 ore; acționează preponderent asupra cordului, tubului digestiv.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Piridostigmina se indică în: miastenie; ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante; atonie intestinală, constipație atonă.

Particularitățile regimului de dozare în funcție de indicații:

- 1) miastenie – 1-3 drajeuri 2-4 ori pe zi sau 120-200 mg în 3-4 prize s/c, i/m, i/v, câte 0,0005 de 5 ori/zi sau 1-5 mg/zi;
- 2) ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante se administrează i/v lent 0,005 cu 0,5 mg atropină;
- 3) atonie intestinală, constipație atonă – câte un comprimat dimineața și seara, sau 1 drajeu la fiecare 4 ore.

Utilizarea piridostigminei necesită precauție în primele 3 luni de sarcină, precum și la asocierea cu morfină, barbiturice.

**Fizostigmină** (eserina). Preparatul este un alcaloid din semințele mature de *Phisostigma venenosum*. Se livrează în fiole a 2 ml cu 2 mg pulbere fizostigmina salicilat sau se pregătește colir (picături oftalmice) – 0,1-1%.

Fizostigmina prezintă următoarele particularități farmacologice: efectul este mai manifest asupra ochiului, intestinului și SNC; penetrează bariera hemato-encefalică și înlătură efectele colinomimetice, fenotiazinelor și antidepresivelor triciclice; interacționează cu ambele colinesteraze de care este hidrolizată; se elimină cu urina sub formă de metaboliți; colirul nu este stabil și se colorează în roz la acțiunea luminii cu formare de metaboliți, care exercită acțiune iritantă asupra conjunctivei.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Fizostigmina se prescrie în: glaucom; keratite, ulcere trofice ale irisului; intoxicații cu colinolitice, fenotiazine, antidepresive triciclice.

Pentru preparat sunt caracteristice unele particularități ale regimului de dozare:

- a) glaucom – colir 0,1-1% -1-2 pic 4-6 ori/zi (efectul apare peste 5-10 min și durează 4-5 ore);
- b) keratite, ulcere trofice ale corneei (alternând cu atropina pentru a împiedica aderența irisului);
- c) s/c sau i/v în intoxicații cu colinolitice, fenotiazine, antidepresive triciclice – 2 ml fizostigmină lent, la necesitate, câte 2-4 ml (2-4 mg) la fiecare 2-4 ore.

**Distigmină** (ubretid). Preparatul se livrează în comprimate a 0,005 și fiole 1 ml – 0,05 sau 0,1% (0,5 sau 1 mg):

Distigmina se caracterizează prin: efect anticolinesterazic de lungă durată (până la 24 ore); predomină efectele M-colinomimetice.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Indicațiile de bază ale distigminei sunt: atonia intestinală postoperatorie, constipații hipo- sau atonice, megacolon, atonia vezicii urinare și a ureterelor; paralizii periferice ale musculaturii striate, miastenia.

Regimul de dozare recomandat al distigminei este: i/m – 0,5 mg distigmină; următoarea injecție se efectuează peste 24 ore. În caz de tratament individual se prevede întrerupere 2-3 zile. Intern, în doza inițială 5 mg pe zi. În funcție de reacția pacientului doza se poate mări la 2 comprimate pe zi sau micșora la un comprimat în 2-3 zile.

**Galantamină** (nivalin). Preparatul se livrează în fiole a 1 ml – 1%; 2,5; 5 și 10%; 1% – 5 ml i/v; comprimate a 0,001; 0,005.

Printre particularitățile farmacologice ale galantaminei se enumeră: influență preponderentă asupra musculaturii striate, tubului digestiv; acțiune iritantă asupra conjunctivei, din care cauză nu se folosește în oftalmologie; penetrează bariera hematoencefalică; este mai puțin toxică ca fizostigmina.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Indicațiile de preferință ale galantaminei sunt: sechelele poliomielitei, nevrите, polinevrите, radiculite, radiculonevrите, paralizii spastice, sechele după accidente vasculare cerebrale, procese inflamatorii, afecțiuni toxice, traumatice (ictus, meningită, mielită, meningoencefalită etc.), antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante.

La adulți s/c de la 2,5-25 mg/zi. Tratamentul se începe cu doze minime, care treptat se majorează. Dozele mari se subdivizează în 3 prize. Durata curei – până la 50 zile. Se poate repeta de 2-3 ori cu intervale de 1-1,5 luni. Preparatul se recomandă de utilizat concomitent cu procedurile de fizioterapie, masaj, gimnastică curativă etc., care trebuie începute peste 1-2 ore după administrarea preparatului. Ca decurarizant se administrează la adulți – i/v 10-20 mg galantamină.

**Edrofoniu.** Preparatul se livrează în flacoane a 10 ml (10 mg într-un ml).

Proprietățile farmacologice ale edrofonului se caracterizează prin: acțiune intensă

asupra musculaturii striate prin mecanism direct (musculotrop) și indirect; efectele asupra musculaturii striate se manifestă la doze care nu influențează M-colinoreceptorii; spre deosebire de neostigmină, efectul are latență și durată scurtă de acțiune.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Indicațiile preponderente ale edrofonului sunt: antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante; diagnosticul miasteniei; criza miastenică.

Edrofonul se administrează câte 10 mg i/v. Efectul durează 10 min.

### Interacțiunile anticolinesterazicelor

Anticolinesterazicele potențează efectele: suxametonului, colinomimeticele,  $\beta$ -adrenoblocantelor, simpatoliticele. Combinații periculoase se constată la asocierea cu ultimele 2 grupe.

Efectele anticolinesterazicelor se sumează la asocierea cu: antidiabeticele orale, anesteziile generale, analgezicele opioide, psihostimulantele (excitante SNC), glicozidele cardiace, hipnoticele, vasodilatatoarele.

Efectele anticolinesterazicelor se micșorează la asocierea cu:  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenomimeticele,  $\alpha$ -adrenomimeticele, anesteziile locale.

Anticolinesterazicele micșorează efectul: miorelaxantelor antidepolarizante, anticolinergicele (M-colinoblocantelor, ganglioplegicele), miorelaxant al aminoglicozidelor (acțiune miorelaxantă).

Anticolinesterazicele manifestă antagonism cu:  $\beta$ -adrenomimeticele, antiaritmicele, antidepresivele triciclice, antiparkinsonienele, anticonvulsivantele, neurolepticele.

#### M-colinoblocantele

**M-colinoblocantele se clasifică după mai multe criterii:**

##### I. După structura chimică:

- Amine terțiare: atropină, scopolamină, platifilină, homatropină.
- Compuși biscuaternari: metociniu, pirenzepină, telenzepină, ipratropiu, oxitropiu, butilscolamină, metilscolamină, propantelină.

##### II. După proveniență.

- Naturale (alcaloizi) – atropină, hiosciamină, scopolamină, platifilină, homatropină;
- Sintetice: butilscolamină, metilscolamină, metociniu, ipratropiu, oxitropiu, propantelină, pirenzepină, telenzepină.

##### III. După utilizarea clinică.

- midriatice – atropină, homatropină, tropicamidă, scopolamină;
- antispastice – platifilină, metociniu, metilscolamină, butilscolamină, propantelină;
- antiastmatice – ipratropiu, oxitropiu, metociniu;
- antisecretorii – pirenzepină, telenzepină.

##### IV. După influența asupra receptorilor.

- Neselective – atropină, homatropină, scopolamină, platifilină, metociniu, butilscolamină, metilscolamină, tropicamidă, ipratropiu, propantelină oxitropiu.
- Selective –  $M_1$ -colinoblocante: pirenzepină, telenzepină  
 $M_2$ -colinoblocante: himbacină, galamină  
 $M_3$ -colinoblocante – hexahidroizildifendiol

**Atropină.** Alcaloid din frunzele și rădăcinile plantelor solanacee *Atropa belladonna* (mătrăguna) și *Datura Stramonium* (ciumăfaia). Reprezintă un racemat din părți egale de L și D-hiosciamină. În plantele proaspete se găsește îndeosebi L-hiosciamina, care este activă farmacodinamic. Atropina se formează în timpul uscării plantei și al extragerii alcaloidului. Intensitatea acțiunii sale constituie jumătate din cea a hiosciaminei.

**Farmacocinetica.** Atropina se absoarbe rapid după administrarea parenterală sau orală cu o biodisponibilitate mare. Este o amină terțiară ce ușor penetrează membranele și barierele biologice. Difuzează în toate organele și țesuturile organismului, în cantități mici trece în laptele matern și în sângele fetal. După administrarea internă și i/m sub formă de soluție efectul maxim se dezvoltă peste o oră, iar după injectarea i/v – 0,32 mg – peste 15-20 min. După utilizarea inhalatoare a 0,5-1,5 mg – efectul maxim survine peste 30-90 min. Circa 40-50 % preparat se cuplează cu proteinele plasmatică. Parțial se metabolizează în ficat în metaboliți inactivi prin hidroliză enzimatică. Se elimină 75-95% prin urină 30-50% sub formă neschimbată. După injectarea i/v cantitatea de substanță neschimbată eliminată prin urină crește.  $T_{0,5}$  după administrarea internă și parenterală a atropinei constituie 13-16 ore, care crește până la 38 ore la utilizarea repetată, iar după folosirea inhalatoare de la 4-5 ore la 24 ore.

**Farmacodinamia.** Acțiunea preparatului depinde de doze și căile de administrare.

Atropina ușor traversează bariera hematoencefalică, excită centrul respirator și inhibă centrul văomei, micșorează tremorul și încordarea musculară. Preparatul reduce vădit intensitatea proceselor anabolice. Efectul bronhodilatator se manifestă la nivelul bronhiilor de diametru mare și mediu. Concomitent, inhibă activitatea motorie a cililor epiteliului bronhiilor, cu diminuarea transportului mucociliar. Provoacă hiposecreția glandelor bronșice ce deseori constituie un dezavantaj la pacienții cu astm bronșic. Atropina inhibă eliberarea mediatorilor din macrofage ce contribuie la efectul antiastmatic.

La tratamentul sistematic cu M-colinoblocante se preîntâmpină hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor și hiperplazia glandelor bronșice. Efectul bronholitic survine peste 20-40 min., maximum 2 ore și durează 4-5 ore.

În doze mici (0,2-0,8 mg) atropina poate micșora frecvența contracțiilor cardiace (FCC) datorită stimulării centrului nervului vag, iar în doze mari (2 mg s/c) crește conductibilitatea, neînsemnat presiunea arterială (PA), diminuează presiunea în artera pulmonară. La doze foarte mari scade PA datorită inhibării centrului vasomotor și acțiunii N-colinoblocante.

Atropina reduce preponderent secreția bazală și nocturnă; scade aciditatea, volumul și activitatea enzimatică a sucului gastric.

Provoacă midriaza cu un efect maxim peste 30-40 min. și restabilirea funcției în 7-10 zile (vezi tabelul 2.1.2).

**Tabelul 2.1.2**

**Efectele oftalmice ale M-colinoblocantelor**

Preparatele	Midriaza		Cicloplegia	
	Max (min)	Durata	Max (min.)	Durata
Atropină	30-40	7-10 zile	40-60	8-12 zile
Scopolamină	20-30	3-5 zile	30-60	5-7 zile
Homatropină	40-60	24 ore	40-60	24-36 ore
Platifilină	20-40	3-5 ore	30-60	5-6 ore
Tropicamidă	20-45	1-2 ore	20-45	6 ore

Sensibilitatea M-colinoreceptorilor din țesuturi și organe poate fi prezentată în ordine descrescândă: glandele salivare = glandele bronșice > *m. sphincter pupillae* = *m. ciliaris* = cordul > musculatura netedă a organelor interne > glandele gastrice și motilitatea stomacului (consecutiv cresc și dozele atropinei pentru obținerea efectului necesar).

Asupra SNC atropina (în doze mari) provoacă excitație motorie și verbală (la copii până la 3-6 luni, în intoxicații, ea lipsește).

La copiii mici controlul vagusului e nedesăvârșit, de aceea și efectul atropinei poate fi neînsemnat sau chiar paradoxal. Preparatul în doze neadecvate vârstei la copii mici, și mai ales la nou-născuți, poate să inducă sau să mărească bradicardia (datorită inhibării M-colinoreceptorilor presinaptici și creșterii eliberării acetilcolinei). De aceea atropina trebuie indicată în doze terapeutice depline – la nou-născuți și sugari – 0,018 ml/kg; 1-5 ani – 0,014 ml/kg; 11-14 ani – 0,012 ml/kg. După 3 ani acțiunea atropinei este similară cu cea declanșată la adulți.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Atropina este utilizată în: irite, iridociclite, cercetarea fundului ochiului și selectarea ochelarilor; colici intestinale, biliare și renale; boala ulceroasă, enterite, colite; cistite; bradicardii și blocuri atrio-ventriculare; astm bronșic și bronhopneumopatia cronică obstructivă; premedicație; profilaxia cinetozelor; intoxicația cu M-colinomimetice și compuși organofosforici; adjuvant la anticolinesterazice pentru înlăturarea blocului produs de miorelaxantele antidepolarizante; adjuvant în parkinsonism.

Atropina se administrează s/c la adulți – 0,25-1 mg (0,25-1 ml) 1-2 ori/zi; în urgențe se poate introduce și i/v. La copii de vârsta 1-7 ani – 0,2-0,4 ml 1-2 ori/zi, 7-15 ani – 0,5-1 ml 1-2 ori/zi (sau reieșind din doza la kg/corp și vârsta copilului).

În premedicație la adulți – 0,02 mg/kg (cel mult 0,5 ml) i/m cu 30-60 min. înaintea inducției sau i/v, nemijlocit înaintea acesteia, iar la copii – 0,002 mg/kg i/m cu 30-60 min. sau oral cu 2 ore înainte de inducție.

În oftalmologie se indică atropina sub formă de colir 1% câte 1-2 picături cu scop de tratament sau de diagnostic.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Atropina este contraindicată sau se folosește cu precauții în: ateroscleroză și insuficiență cardiacă avansată, glaucom, ileus paralytic (atonie intestinală), hipertrofia și adenomul prostatei, retenție urinară, psihoze, tahicardie, maladii respiratorii cu spută vâscoasă, graviditate, lactație; cu precauție se indică la nou-născuți și copii mici.

### **Particularitățile farmacologice ale M-colinoblocantelor.**

**Scopolamină.** Scopolamina are proprietăți asemănătoare atropinei, dar se deosebește de ea prin: mai puternic influențează asupra ochiului și secreției unor glande; midriaza survine peste 20-30 min și durează 2-5 zile; acționează timp mai scurt ca atropina; în doze terapeutice exercită efect sedativ și hipnotic; sub denumirea „aeron” se utilizează în cinetoză (răul de mișcare); acționează deprimant asupra sistemului extrapiramidal și transmiterii excitației de la căile extrapiramidale spre motoneuronii creierului; practic totalmente se metabolizează în organism.

**Butilscopolamină.** (Bucospan, Spanil, Hioscin – H), derivat al scopolaminei se livrează în compimate a 0,01; supozitoare rectale 0,01 și 0,0075 pentru copii, suspensie a 0,005 g – 5 ml; fiole 1 ml – 0,02 g. Exerciță un efect spasmolitic, M-colinoblocant și ganglioplegic util în colicile renale, biliare, intestinale. Micșorează secreția glandelor gastrice – efect benefic în acutizarea ulcerului gastric și duodenal.

Butilscopolamina se administrează la adulți și copii peste 6 ani – 1-2 comprimate sau o lingură de suspensie, sau 1-2 supozitoare de 3-5 ori/zi. În cazurile acute s/c; i/m



sau i/v 1-2 ml (până la 5 ml). La copii de vârstă 1-6 ani – 1-2 lingurițe de ceai sau un supozitor 3 ori/zi; s/c; i/m; i/v 0,25-0,5 ml 3 ori/zi.

**Homatropină.** Se deosebește de atropină prin efectul midriatic, este maxim peste 40-60 min. și durează 15-20 ore. Se utilizează preponderent în oftalmologie cu scop diagnostic și mai rar de tratament sistematic.

**Tropicamida.** (midriacil, midrium) reprezintă un M-colinoblocant care induce midriaza peste 5-10 min., max. 20-45 min. și pe o durată de 1-2 ore cu restabilirea la inițial după 6 ore. Se livrează sub formă de colir 0,5 și 1% – 10-15 ml. Este un M-colinoblocant utilizat preponderent în oftalmologie. Se caracterizează printr-un efect rapid și de scurtă durată (vezi tabelul 2.1.2). Tendința de creștere a presiunii intraoculare este mai slab pronunțată ca la atropină.

Cu scop diagnostic se folosește pentru cercetarea retinei (1-2 picături soluție 0,5% cu 15-20 min. sau 1-2 picături soluție 1% de 2 ori la interval de 5 min cu repetare la necesitatea prolongării efectului peste 20-30 min.). Cu scop curativ se utilizează soluția 0,5% – 1-2 picături până la 6 prize pe zi. De regulă, se suportă bine. Reacțiile adverse (accese de glaucom, dereglările acomodatiei, fotofobia și cele sistemice) apar doar la administrarea dozelor mari.

Tropicamida (midriacil) se livrează sub formă de colir în flacoane a 10-15 ml soluție de 0,5 și 1%.

**Platifilina**, un alcaloid terțiar, este mai puțin activă ca atropina. Midriaza și paralizia acomodatiei survin peste 20-40 min. cu o durată de 3-6 ore. Se deosebește de atropină prin acțiune ganglioplegică moderată și spasmolitică miotropă directă, inhibă centrul vasomotor. Este un preparat de elecție în colicile renale, biliare, intestinale. Utilizarea ei poate provoca o hipotensiune arterială.

**Metociniu.** Un M-colinoblocant sintetic, compus cuaternar de amoniu cu un efect bronholitic mai puternic.

**Ipratropiu și oxitropiu.** Sunt M-colinoblocante cu acțiune bronholitică mai selectivă și se utilizează inhalator în astmul bronșic. Spre deosebire de atropină, manifestă o afinitate față de M-colinoreceptorii bronhiilor. În mecanismul de acțiune se presupune că preparatele micșorează eliberarea tromboxanului  $A_2$  – cel mai puternic agent bronhospastic, implicat în patogenia bronhospasmului de diferită origine. Efectul bronholitic survine în 5-10 min., max. 30-120 min. cu o durată de 6-8 ore. Se indică (câte 1-2 doze 2-3 ori pe zi cu scop de profilaxie a acceselor de bronhospasm, de regulă, de origine vagală.

**Pirenzepină** (gastrozepină). Este livrată sub formă de comprimate a 25 și 50 mg și flacoane sau fiole care conțin 10 mg pulbere liofilizată. Este un preparat selectiv ce blochează  $M_1$ -colinoreceptorii din ganglionii parasimpatici intramurali ai stomacului și celulelor enterocromafinice. Acestea din urmă contribuie la diminuarea secreției gastrice bazale și induse de agenții specifici. Concomitent se micșorează și secreția de pepsinogen, precum și gastrină ca răspuns la acțiunea alimentelor. Sunt date precum că pirenzepina exercită efect gastroprotector, indiferent de cel hiposecretor, care nu este realizat prin intermediul prostaglandinelor.

Nu manifestă efecte sistemice, tipice M-colinoblocantelor neselective, îndeosebi ale atropinei.

Pirenzepina este un compus triciclic, derivat de benzodiazepine care manifestă numai acțiuni periferice. După administrarea internă se absoarbe în proporție de circa

30-50%. Concentrația maximă în ser se obține în 3-4 ore. Nu penetrează bariera hemoencefalică și placentă. Circa 10% se cuplează cu proteinele. În organism practic nu se supune metabolismului și se elimină prin rinichi sub formă neschimbată.

În ulcerul activ se indică, de regulă, câte 50 mg pirenzepină de 3 ori pe zi primele 2-3 zile cu 30 min înainte mesei, apoi câte 50 mg de 2 ori pe zi. Pentru profilaxia recidivelor se administrează câte 25 mg de 2 ori pe zi. În situațiile mai grave (dureri, eroziuni, sângerări) se recurge la introducerea i/v sau i/m a 5 mg pirenzepină la fiecare 12 ore timp de 2-3 zile, apoi se trece la utilizarea internă. În sindromul Zollinger-Ellison dozele recomandate obișnuit sunt de 150-200 mg/zi, iar în cazurile rebele – de 10 mg de 3 ori pe zi i/v sau i/m.

#### **Interacțiuni medicamentoase**

M-colinoblocantele manifestă antagonism cu:  $\alpha$ -adrenoblocantele,  $\beta$ -adrenoblocantele, simpatoliticele, inhibitorii colinesterazei, M-colinomimeticele, vasodilatatoarele, anesteziile generale (micșorează durata și profunzimea anesteziei).

Efectele se sumează la asocierea cu: adrenomimeticele, antiaritmicele (chinidina); antiparkinsonienele; ganglioplegicele; neurolepticele; hipnoticele; corticoizii, anesteziile locale.

Combinatii periculoase pot fi la asociere cu: opioidele (micșorează analgezia), digitalele (poate provoca extrasistolii), clonidină (induce dereglări ale conductibilității), fluorotan (tahicardie supraventriculară).

Atropina este incompatibilă în soluții cu: heparină, strofantină, bicarbonat de sodiu, cefalotină, hidroclorid hemisuccinat, soluții alcaline, tiopental sodic, aminofilină.

## **GANGLIOPLEGICELE**

### **(gangliolitice, ganglioblocante, deconectante ganglionare)**

Ganglioplegicele sunt substanțe cu afinitate pentru receptorii N-colinergici, ce întrerup temporar transmiterea impulsului nervos la nivelul ganglionilor vegetativi, acționând într-o singură fază, paralizantă a celulelor ganglionare.

#### **Ganglioplegicele se clasifică:**

##### **I. După structura chimică:**

1. Amine terțiare: pempidină, pahicarpină, temechină, trimetafan.
2. Compușii biscuaternari de amoniu: hexametoniu, azametoniu, trimetidiniu, trepiriu, dimecolină, cvateron.

##### **II. După durata acțiunii:**

1. De scurtă durată (10-20 min.): trepiriu, trimetafan.
2. De durată medie (2-4 ore): hexametoniu, azametoniu, cvateron.
3. De durată lungă (4-6 – 12 ore): pempidină, dimecolină, trimetidină, temechină.

#### **Efectele ganglioplegicelor.**

*Sistemul cardiovascular:* Ganglioblocantele provoacă arterio- și venodilatație cu micșorarea rezistenței periferice, presiunii arteriale, pre- și postsarcinii, ameliorarea microcirculației. Ca rezultat din partea cordului se poate dezvolta o tahicardie reflexă.

*Tubul digestiv.* Ganglioplegicele prin diminuarea tonusului parasimpatic pot provoca micșorarea motilității și secreției glandelor, constricția sfincterelor cu dezvoltarea constipației.

*Vezica urinară.* Ganglioblocantele relaxează detruzorul cu constricția sfincterului și instalarea oliguriei sau anuriei.

*Ochiul.* Efectele sunt similare M-colinoblocanțelor cu instalarea midriazei, paraliziei acomodatiei și creșterii presiunii intraoculare.

*Glandele salivare, sudoripare.* Ganglioblocantele micșorează secreția glandelor cu instalarea xerostomiei și uscăciunea pielii.

**Indicațiile.** Ganglioplegicele se prescriu în: terapia de urgență a crizelor hipertensive (preparatele de durată scurtă și medie); terapia sistematică a formelor grave de hipertensiune arterială în condiții spitalicești (preparatele de lungă durată); tratamentul edemului pulmonar, cerebral; hipotensiune dirijată; terapia complexă a șocului septic, hemoragic, traumatic.

**Reacțiile adverse.** Ganglioplegicele pot fi responsabile de: colaps ortostatic; micșorarea motilității tubului digestiv (constipație, ocluzie intestinală); midriază, paralizia acomodatiei; dizartrie, disfagie; retenția urinei; micșorarea efectului la utilizarea îndelungată (toleranță); rar – inhibiția respirației, convulsii.

## MIORELAXANTELE

Compuși terțiari sau guaternari de amoniu cu acțiune selectivă blocantă asupra sinapselor neuromusculare cu paralizia musculaturii striate.

**Miorelaxantele se clasifică:**

**I. După durata acțiunii:**

1. De scurtă durată (5-10 min.) – suxametoniu.
2. Durată medie (20-50 min.): tubocurarină, anatruxoniu, pipecuroniu, pancuroniu, melictină, diplacină.
3. De lungă durată (>60 min.): anatruxoniu, pipecuroniu, pancuroniu (în doze mari).

**II. După mecanismul de acțiune:**

1. Antidepolarizante:
  - A. Competitive: tubocurarină, anatruxoniu, pipecuroniu, pancuroniu, melictină, diplacină.
  - B. Necompetitive: prestonal.
2. Depolarizante – suxametoniu.
3. Mixte – dioxoniu.

**Mecanismul de acțiune.** Miorelaxantele antidepolarizante manifestă antagonism competitiv cu acetilcolina pentru N-colinoreceptorii membranei postsinaptice a plăcilor terminale a mușchilor striati, împiedicând interacțiunea mediatorului cu receptorii și contribuind la relaxarea musculaturii striate.

Miorelaxantele depolarizante datorită structurii asemănătoare cu acetilcolina interacționează cu N-colinoreceptorii membranei postsinaptice, manifestând „activitate intrinsecă”, măresc permeabilitatea membranei pentru ioni, provocând depolarizarea ei. Membrana depolarizată pierde capacitatea de a efectua procesele de depolarizare – repolarizare și ca rezultat impulsurile nu se transmit.

**Blocul neuro-muscular la miorelaxantele antidepolarizante se manifestă prin:**

- a) paralizie lentă fără faza de fibrilație și amplificare a contracțiilor înainte de bloc;
- b) lipsa durerilor musculare postanestezice;
- c) nu se modifică permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni și nu se pierde potasiul din celulă;
- d) nu survine o micșorare secundară a contractilității.

**Blocul neuro-muscular la miorelaxantele depolarizante se manifestă prin:**

- a) faza scurtă de contracții sau fibrilații, de obicei în anumită ordine (cutia toracică, gâtul, abdomenul, extremitățile);
- b) în perioada postanestezică sunt frecvente durerile musculare (mai ales la copii);
- c) crește permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni cu pierderea celor de potasiu și slăbiciune musculară.

**Indicații.** Miorelaxantele pot fi utilizate pentru:

1. Relaxarea coardelor vocale, mușchilor laringelui și gâtului înainte de intubație (suxametoniu).
2. Relaxarea mușchilor în efectuarea diferitor intervenții chirurgicale.
3. Transferarea bolnavilor la respirația asistată (în intoxicații cu hipnotice, tranchilizante, anticolinesterazice, în intervenții chirurgicale toracice).
4. Repoziția oaselor în fracturi și luxații.
5. Tratamentul simptomatic al convulsiilor.

### **Principiile decurarizării**

Ca antagoniști ai miorelaxantelor antidepolarizante se administrează remediile anticolinesterazice (neostigmină, galantamină, piridostigmină). Datorită blocării acetilcolinesterazei, care duce la acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică, are loc antagonismul concurent între mediator și miorelaxant. Concomitent se utilizează atropina, care înlătură efectele M-colinomimetice ale remediilor anticolinesterazice.

Antagoniști pentru miorelaxantele depolarizante nu sunt. Se utilizează sângele proaspăt conservat, ce conține butilcolinesterază, care hidrolizează suxametoniu.

### **Interacțiunile medicamentoase ale miorelaxantelor**

Efectele miorelaxantelor sunt accentuate de: aminoglicozide, amfotericină B, clindamicină, lincomicină, polimixine (parenteral), colistină (parenteral), acidul etacrinic, furosemid, tiazide diuretice, propranolol, chinidină,  $MgSO_4$ , tranchilizante, neuroleptice.

Anestezicele generale accentuează deprimarea respiratorie a miorelaxantelor.

Micșorarea efectelor se constată la asocierea cu: anestezicele generale i/v, opioidele, hipnoticele.

Efectele miorelaxantelor antidepolarizante sunt antagonizate de remediile anticolinesterazice.

Se consideră combinație periculoasă a miorelaxantelor cu inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO).

## **2.2. PRINCIPIILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR ADRENERGICE**

Neurotransmisia adrenergică este realizată prin intermediul mediatorilor dopamină, noradrenalină sau hormonului medulosuprarenalelor adrenalină. În sinapsele adrenergice există receptori pre- și postsinaptici de tip alfa- (alfa1 și alfa2), beta- (beta1, beta2 și beta3) și dopaminoreceptori (D1-D5). Preparatele pot exercita asupra receptorilor adrenergici efect stimulator (adrenomimetic) sau inhibitor (adrenoblocant).

### *Clasificarea farmacoterapeutică a adrenomimeticeilor*

- I. Vasoconstrictoare sistemice (ca hipertensive sau antihipertensive):
- epinefrină
  - norepinefrină
  - efedrină
  - dopamină
  - fenilefrină
  - metoxamină
  - metaraminol
  - midodrină
- II. Vasoconstrictoare locale:
- nafazolină
  - xilometazolină
  - indanazolină
  - oximetazolină
  - tetrahidrazolină
  - efedrină
  - pseudoefedrină
  - adrianol
  - fenilefrină
- III. Cardiotimulatoare:
- izoprenalină
  - dobutamină
  - dopamină
  - epinefrină
  - orciprenalină
  - efedrină
- IV. Bronhodilatatoare:
- izoprenalină
  - orciprenalină
  - efedrină
  - epinefrină
  - salbutamol
  - fenoterol
  - hexoprenalină
  - izoxuprină
  - clenbuterol
  - formoterol
  - salmeterol
  - terbutalină
- V. Tocolitice:
- fenoterol
  - salbutamol
  - terbutalină
  - hexoprenalină
  - ritodrină
- VI. Vasodilatatoare periferice:
- Izoxuprină, bametan, bufenină
- VII. Antihipertensive:
- clonidină
  - moxonidină
  - guanfacină.

### **ADRENOMIMETICELE**

#### **Adrenomimeticele utilizate ca vasoconstrictoare sistemice**

Datorită efectului  $\alpha$ -adrenomimetic are loc constricția vaselor periferice ale pielii și mucoaselor, mezenteriale și renale. Acest efect este mai puțin caracteristic pentru vasele musculaturii striate, cerebrale, coronariene. Ca rezultat, crește rezistența periferică generală cu majorarea presiunii arteriale (PA). Vasoconstricția este cu atât mai puternică, cu cât diametrul vasului este mai mic (sfincterele precapilare  $\rightarrow$  metarteriolele  $\rightarrow$  arteriolele  $\rightarrow$  arterele). Ea interesează atât arterele, cât și venele. În urma vasoconstricției se deschid anastomozele arterio-venoase cu șuntarea sau centralizarea hemodinamicii și asigurarea cu sânge a organelor vitale în cadrul hipotensiunii arteriale de tip hipoton.

Adrenomimeticele ca hipertensive sunt folosite, de regulă, pentru majorarea presiunii arteriale cu creșterea celei sistolice până la 80-100 mm/Hg, și mai puțin pentru menținerea ei datorită faptului că reduc semnificativ microcirculația cu consecințele respective (hipoxie, acidoză, necroză), inclusiv la nivelul rinichilor, intestinului. Micșorarea diurezei prin reducerea fluxului renal poate fi un criteriu al manifestării efectului vasoconstrictor.

După durata efectului hipertensiv la administrarea i/v adrenomimeticele se subdividează în:

- a) de durată ultrascurtă (2-5 min.) – epinefrină, norepinefrină;
- b) de scurtă durată (10-15 min.) – dopamină;
- c) de durată medie (20-40 min.) – fenilefrină, metoxamină, metaraminol, etileferină;
- d) de lungă durată (peste 60 min.) – efedrină, midodrină.

Epinefrina stimulează  $\alpha$ - și  $\beta$ -receptorii ce poate fi efectiv în hipotensiune cu depriarea sau insuficiența cardiacă, deoarece mai întâi se manifestă efectul cardiostimulator ( $\beta_1$ ) și apoi  $\alpha$ -adrenomimetic. Tahicardia, vasoconstricția și creșterea presarcinii pot duce la majorarea presiunii în circuitul mic, chiar până la edem pulmonar.

Norepinefrina și  $\alpha_1$ -adrenomimeticele pure vor provoca vasoconstricție cu creșterea presarcinii și respectiv a volumului sistolic și presiunii de ejecție în aortă. Ca rezultat, se vor excita baroreceptorii aortei cu creșterea tonusului vagusului și bradicardie reflexă. Acest efect nu se va manifesta în cazul reducerii volumului sângelui circulant (hemoragii, deshidratări etc.).

Efectele dopaminei depind de doza preparatului. În doze de 0,5-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . se excită dopaminoreceptorii periferici cu dilatarea vaselor renale, cerebrale, coronariene și mezenteriale, iar la nivelul cordului se constată acțiunea inotrop pozitivă fără semne de tahicardie. La perfuzia dopaminei cu viteza de 2-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . se excită  $\beta_1$ -receptorii cu efecte pozitive asupra cordului (inotrop, cronotrop, dromotrop și chiar batmotrop). Dozele de peste 10 (15-20)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . excită  $\alpha$ -receptorii cu efect vasoconstrictor tipic și consecințele tipice acestuia. Variația efectelor în funcție de doze face ca acest preparat să fie de elecție în diferite forme de insuficiență cardiovasculară de genă necunoscută, însoțită îndeosebi de hipotensiune arterială.

### Adrenomimeticele utilizate ca bronhodilatatoare

La excitarea  $\beta_2$ -receptorilor din bronhii (prin activarea adenilatciclazei și creșterea conținutului de AMPc) are loc relaxarea musculaturii netede a bronhiilor de toate diametrele. Se constată de asemenea și creșterea secreției glandelor bronșice cu conținut, preponderent, de ioni de Cl, și fluidificarea sputei cu accelerarea transportului mucociliar și drenajului bronhiilor.

După durata efectului bronholic (vezi tabelul 2.2.1) adrenomimeticele ( $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\beta$ ) se subdividează în:

- a) de scurtă durată – 20-90 min.: izoprenalină, epinefrină;
- b) de durată medie – 3-6 ore: orciprenalină, efedrină, salbutamol, terbutalină, fenoterol, hexoprenalină, izoxuprină;
- c) de durată lungă – 10-12 ore: clenbuterol, formoterol, salmeterol.

## Adrenomimeticele utilizate ca tocolitice

Efectul tocolitic este cauzat de excitarea  $\beta_2$ -receptorilor din uter cu relaxarea mio-metrului. Indicațiile principale sunt iminența avortului spontan și a nașterii premature. Tactica utilizării este determinată de situația clinică. Astfel, în cazurile de urgență se recurge la perfuzii i/v timp de 24-48 ore, apoi se administrează parenteral (s/c, i/m) și ulterior intern. În situațiile mai puțin critice se poate administra i/m, s/c sau per os și chiar rectal (vezi tabelul 2.2.2).

La administrarea îndelungată pot fi importante efectele sistemice și metabolice cu consecințe nedorite asupra fătului.

Tabelul 2.2.1

### Efectul bronholitic al $\alpha$ , $\beta$ , $\beta$ -adrenomimeticelelor

Preparatele	Efectul bronholitic		Modul de administrare
	începutul	durata	
Salbutamol	1-2 min	4-6 ore	Inhalator
Orciprenalină (alupent, astmopent)	10 min	4 ore	Inhalator
Terbutalină (brikanil)	2-5 min	4-6 ore	Inhalator
	5 min	4 ore	S/c
	60 min	7 ore	Oral
Fenoterol (berotec)	5 min	5-8 ore	Inhalator
Clenbuterol	5 min	12 ore	Inhalator
Formoterol	5 min	10 ore	Inhalator
Salmeterol	5-10 min	12 ore	Inhalator
Izoprenalină	2-5 min	30-90 min	Inhalator
Efedrină	2-5 min	30-90 min	Inhalator
	10-15 min	3 ore	I/m
Epinefrină (adrenalină)	45-60 min	5-6 ore	Oral
	3-5 min	20 min	S/c

Tabelul 2.2.2

### Utilizarea beta-adrenomimeticelelor ca tocolitice

Preparatul	Dozele și căile de administrare				
	I/v perfuzie	I/m	S/c	Oral	Rectal
Salbutamol (ventolin)	2,5 mg în 250 ml sol. glucozată timp de 2 ore, apoi i/m	0,5 mg la fiecare 6 ore timp de 2 zile		2 mg la 8 ore (avantajos în tratamentul de durată)	1 mg la 4-6 ore
Terbutalină	Timp de 60-90 min., apoi s/c		0,5 mg la fiecare 3-4 ore 2 zile	2,5-5 mg la fiecare 3-4 ore (tratamentul de durată)	
Fenoterol (partusisten)	1-3 $\mu$ g/min			5 mg la 3-6 ore	
Ritodrină	Doza de atac (150-300 $\mu$ g/min.) timp de 24-48 ore	câte 10 mg la fiecare 3-6 ore		10 mg la 4-6 ore (de întreținere)	
Izoxuprină (Duvadilan)	10 mg în 500 ml glucoză 5% cu viteza 1-1,5 ml/min până la ameliorarea stării	10 mg fiecare 3 ore timp de 24 ore; apoi câte 10 mg la 4-6 ore, următoarele 48 ore		20 mg 4 ori/zi timp de 2 zile	

## Adrenomimeticele utilizate ca vasodilatatoare periferice

Izoxuprina, bufenina și bamestanul prin excitarea  $\beta_2$ -receptorilor din vasele musculaturii striate produc vasodilatare și ameliorarea microcirculației și oxigenării țesuturilor în membre. Preparatele au o acțiune mai mult sau mai puțin selectivă asupra acestor  $\beta_2$ -receptori și sunt utilizate în tulburările circulației periferice (angiopatia diabetică, endarterita obliterantă, claudicația intermitentă, boala Raynaud, ulcere trofice și spasme vasculare de diferită origine). Sunt date despre eficacitatea lor, deși modestă, în afecțiunile vaselor retiniene și insuficiența cerebrală cronică de genăz aterosclerotică.

Din cauza reacțiilor adverse (tahicardie, aritmii, hipotensiune, amețeli, bufeuri de căldură, dureri anginale, neliniște, tremor etc.), preparatele respective vor fi contraindicate în maladiile cardiovasculare (aritmii, hipotensiune arterială, angină pectorală), hipertiroidism, hemoragii recente. Cu precauție pot fi recomandate la gravide și numai atunci când efectul pozitiv așteptat va depăși riscul posibil la mamă și făt.

Izoxuprina ca vasodilatator se va prescrie oral câte 20 mg 3-4 ori pe zi timp de 2-3 luni, iar în cazuri mai grave i/m câte 10 mg 3 ori/zi sau perfuzii i/v a câte 20 mg în 100 ml glucoză 2 ori/zi. Bufenina se va administra per os câte 15 mg 2-6 ori pe zi, iar bamestanul – 10 mg 3-6 ori pe zi.

## Farmacocinetica adrenomimeticelor

**Alfa-beta-adrenomimeticele.** Epinefrina, norepinefrina, dopamina nu se absorb la administrare enterală din care cauză se folosesc parenteral și, îndeosebi, intravenos prin perfuzie. Aceasta se datorește metabolismului rapid de către MAO sau COMT.  $T_{0,5} = 2$  min. Efedrina este utilă la administrarea intravenoasă și internă. Metabolizarea este mai lentă datorită faptului că este stabilă la acțiunea MAO. Se elimină cu urina sub formă neschimbată circa 90% în 24 ore în reacția acidă și doar 30% în reacția alcalină.  $T_{0,5}$  la un pH = 5 este de 3 ore, iar la un pH = 6 – de 6 ore. La administrarea repetată nu se modifică parametrii farmacocinetici, ceea ce ne dovedește că tahifilaxia este de ordin farmacodinamic. Se elimină parțial prin lapte.

**Alfa-adrenomimeticele.** Fenilefrina, metoxamina, metoraminozolul, etilefrina sunt mai stabile la MAO și COMT, din care cauză se metabolizează ceva mai lent cu o durată de acțiune de 20-40 min. la administrarea unimomentană i/v. Pentru unele preparate (midodrina, etilefrina), sunt create forme pentru administrarea internă ce le fac utile în tratamentul hipotensiunii arteriale cronice.

**Beta-adrenomimeticele.** La administrarea internă cel mai bine se absorb izoprenalina și salbutamolul, variat terbutalina (25-80%). Biodisponibilitatea la administrarea orală constituie 40-50% pentru salbutamol, terbutalină, iar a orciprenalinei și fenotero-lului peste 60%. Biodisponibilitatea la utilizarea inhalatorie constituie circa 10-15% din doză. Nu s-a stabilit cu certitudine corelația dintre concentrația în ser și gradul efectului bronholitic.

Relativ puțin se cuplează cu proteinele plasmatică (orciprenalina 10%; terbutalina 14-25%).

Viteza și căile de metabolizare depind de calea de administrare. Astfel, la injec-tarea i/v 50-60% izoprenalina, salbutamol, terbutalină se elimină sub formă neschim-



bată și 30-40% în stare conjugată. La utilizarea internă majoritatea se metabolizează. Izoprenalina rapid și practic complet se metabolizează („efectul primului pasaj”) în pereții intestinal și ficat cu participarea MAO și COMT. Alte  $\beta$ -adrenomimetice nu se metabolizează cu participarea acestora.

La administrarea inhalatoare preponderent se metabolizează fie în plămâni sau mai frecvent în ficat, deoarece 85-95% din doza inhalată se înghite. Preparatul inhalat din laringe și treimea superioară a traheei penetrează în vena jugulară, în ventriculul drept și apoi în plămâni. Din sectoarele inferioare ale tractului respirator prin venele pulmonare difuzează în ventriculul stâng și apoi în circulația coronariană.

La administrarea parenterală preparatele sunt capabile să atingă toate nivelele căilor respiratorii și să exercite efect bronholitic, fapt important pentru formele grave de astm.

Izoprenalina, salbutamolul, terbutalina penetrează placenta și se secretă prin laptele matern.

### **Interacțiunea adrenomimeticelor (simpatomimeticelor)**

Adrenomimeticile în asociere cu antidepresivele triciclice și IMAO pot provoca crize hipertensive. Interacțiunea se manifestă și câteva zile după întreruperea administrării antidepresivelor triciclice și 14 zile după sistarea IMAO.

Adrenomimeticile sunt antagoniste ale insulinei și antidiabeticelor orale.

Adrenomimeticile scad efectul antihipertensiv al  $\beta$ -adrenoblocantelor, clonidinei, guanetidinei, rezerpinei.

Adrenomimeticile la asocierea cu ciclopropanul, anestezicele halogenate, teofilina, digitalice determină aritmii cardiace.

Adrenomimeticile la asocierea cu derivații xantinici fac posibilă apariția unor efecte intense stimulative a SNC și cordului.

Cocaina crește acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelor.

### **Clasificarea adrenoblocantelor**

#### **$\alpha$ - adrenoblocante**

##### **$\alpha_1 + \alpha_2$ - adrenoblocante**

- fentolamină
- ergotamină
- ergometrină
- clorpromazină
- levomepromazină
- droperidol
- nicergolină

##### **$\beta$ -adrenoblocante**

##### **$\beta_1 + \beta_2$ - adrenoblocante (neselective)**

- propranolol
- oxprenolol
- pindolol

##### **$\alpha_1$ - adrenoblocante**

- prasosină
- terasosină
- doxasosină
- alfuzosină

##### **$\alpha_2$ - adrenoblocante**

- iohimbina

##### **$\beta_1$ - adrenoblocante (selective)**

- talinolol
- metoprolol
- atenolol

- alprenolol
- sotalol
- timolol
- nadolol
- acebutolol
- nebivolol
- bisoprolol

### $\beta_2$ -adrenoblocante – butoxamină

Unele beta-adrenoblocante manifestă un șir de efecte clinice suplimentare:

#### **$\beta$ -adrenoblocante cu acțiune membranostabilizatoare:**

- propranolol, alprenolol, oxprenolol, acebutolol

#### **$\beta$ -adrenoblocante cu acțiune vasodilatatoare:**

- celiprolol, nebivolol, dilevalol, bevantolol, carteolol etc.

#### **$\beta$ -adrenoblocante cu activitate simpatomimetică intrinsecă:**

- pindolol
- oxprenolol
- alprenolol
- practolol
- bopindolol
- acebutolol

#### **$\alpha - \beta$ -adrenoblocante :** labetalol, praxodolol, carvedilol

#### **Dopaminoliticele**

- clorpromazină
- levomepromazină
- haloperidol
- droperidol
- metoclopramidă

#### **Simpatoliticele**

- rezerpină
- guanetidină
- metildopă
- bretiliu

## **Alfa-adrenoblocantele**

**Efectele.** Preparatele dilată vasele renale, mezenteriale, pielii și mucoaselor, fapt ce duce la scăderea rezistenței periferice, presiunii arteriale și ameliorarea microcirculației. În urma hipotensiunii arteriale și sporirii eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică din cauza blocării  $\alpha_2$ -receptorilor presinaptici poate surveni o tahicardie reflexă. Alfa-1-adrenoblocantele selective mai puțin pot provoca tahicardie reflexă, aceasta fiind cauzată în principal de gradul de micșorare a presiunii arteriale.

Alfa-adrenoblocantele exercită preponderent acțiune indirectă asupra inimii prin scăderea rezistenței periferice, micșorarea presarcinii și presiunii în circuitul mic, fapt ce se răsfrânge pozitiv asupra activității ventriculului stâng (se micșorează lucrul lui, precum și presiunea telediastolică), iar apoi se reduce și postsarcina. Toate acestea, dacă nu este tahicardie, duc la micșorarea lucrului cordului și necesității în oxigen și ameliorarea circulației coronariene.

Preparatele din grupa respectivă pot manifesta o acțiune bronholitică indirectă (datorită majorării sensibilității  $\beta_2$ -receptorilor, precum și ca urmare a dilatării sfinctelor prealveolare mărind astfel suprafața respiratorie efectivă).

Alfa-adrenoblocantele pot provoca relaxarea sfincterelor tubului digestiv și al vezicii urinare.

La bolnavii cu hipertensiune arterială alfa-adrenoblocantele pot micșora concentrația lipoproteinelor aterogene la utilizarea îndelungată.

**Indicațiile.** Alfa-adrenoblocantele pot fi utilizate în: combaterea puseelor (crizele) hipertensive; tratamentul șocului traumatic, cardiogen, combustiv (numai după

normalizarea presiunii arteriale); diagnosticul, tratamentul și pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu feocromocitom; insuficiența cardiacă acută și cronică; insuficiența cardiacă congestivă (preponderent  $\alpha_1$ -adrenoblocantele); tratamentul complex al astmului bronșic, tratamentul ulcerelor trofice ale gambei; tratamentul complex al atoniei intestinale postoperatorii; edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic; oprirea metrorațiilor în perioada postnatală; profilaxia și tratamentul tromboflebitelor; endarterite, boala Raynaud; tratamentul hipertensiunii arteriale (preponderent  $\alpha_1$ -adrenoblocantele); adenomul prostatei ( $\alpha_1$ -adrenoblocantele).

**Contraindicațiile și precauțiile.** Alfa-adrenoblocantele sunt contraindicate sau utilizate cu precauție în: afecțiuni organice ale cordului; gastrită și ulcer (cu precauție); infarct miocardic, angina pectorală; hipotensiune arterială; dereglări ale circulației cerebrale; stenoză mitrală și aortică ( $\alpha_1$ -adrenoblocantele); embolie pulmonară ( $\alpha_1$ -adrenoblocantele); hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** Pentru alfa-adrenoblocante pot fi caracteristice următoarele reacții adverse: colaps ortostatic; tahicardie; creșterea peristaltismului intestinal și secreției sucului gastric (greață, vomă, diaree, acutizarea ulcerului, dureri în abdomen); hipoglicemie; efectul „primei doze” ( $\alpha_1$ -adrenoblocantele); slăbiciune, cefalee, amețeli, iritabilitate, somnolență.

## Beta-adrenoblocantele

Beta-adrenoblocantele pot fi clasificate:

### I. După activitate:

*Puțin active (0,3-0,5)* – acebutolol, talinolol

*Active (1)* – propranolol, atenolol, metoprolol, oxprenolol

*Foarte active (2-8)* – pindolol, nadolol, timolol

### II. După durata acțiunii:

*Scurtă ( $T_{0,5}$  2-4 ore)* – propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, talinolol, acebutolol

*Medie ( $T_{0,5}$  3-6 ore)* – pindolol, celiprolol, carteolol

*Lungă ( $T_{0,5}$  6-24 ore)* – nadolol, atenolol, sotalol, practolol, betoxalol, bisoprolol, nebivolol

### III. După solubilitate:

*Liposolubile* – propranolol, oxprenolol, pindolol, metoprolol, acebutolol, talinolol, timolol, betoxalol, bisoprolol

*Hidrosolubile* – nadolol, atenolol, sotalol, practolol, esmolol, celiprolol

**Efectele.** Beta-adrenoblocantele pot provoca la nivelul cordului: efect cronotrop negativ (micșorează FCC); efect inotrop negativ (diminuează contractilitatea); efect dromotrop negativ (diminuează conductibilitatea); efect batmotrop negativ (micșorează excitabilitatea).

Acțiunea hipotensivă a beta-adrenoblocanțelor se atribuie: micșorării lucrului cordului; blocării  $\beta$ -adrenoreceptorilor presinaptici, ce duce la micșorarea eliberării mediatorului; inhibiției secreției reninei cu micșorarea producției angiotensinei II și aldosteronului; efectului psiho-sedativ.

Beta-adrenoblocantele lipofile pot manifesta activitate psiho-sedativă moderată datorită penetrării prin bariera hematoencefalică (sunt considerate ca tranchilizante de zi) ce duc la înlăturarea spaimii, excitabilității, emoțiilor negative, insomniei.

Acțiunea antiaritmică se explică prin: blocarea beta-1-adrenoreceptorilor din miocard, excitații prin simpatic sau catecolaminele circulante; diminuarea depolarizării diastolice lente (faza 4) cu deprimarea nodului sinusal și respectiv automatismului în condiții de efort sau solicitare simpatică și catecolaminergică; antagonizarea efectului catecolaminelor de a reduce efluxul de  $K^+$  în faza 4 și de a crește influxul  $Ca^{++}$  în timpul depolarizării; micșorarea activității adenilatciclazei cu reducerea AMPc și secundar a ionilor de  $Ca^{++}$  cu micșorarea automatismului sinusal și ectopic; deprimarea nodului AV cu creșterea PRE; micșorarea conductibilității, FCC, contractilității. Poate fi importantă și acțiunea chinidinică, care este discutabilă și care se poate manifesta la doze mari, rar utilizate în clinică.

Beta-adrenoblocantele inhibă lipoliza și glicogenoliza, cresc contractilitatea miometrului.

Acțiunea antianginoasă a beta-adrenoblocanților este determinată de efectele cronotrop și inotrop negativ, care vor contribui la reducerea lucrului cordului și necesității lui în oxigen.

Acțiunea simpatomimetică intrinsecă se datorează comportării unor beta-adrenoblocante ca agoniști parțiali. Este evidentă numai în condițiile unui control simpatic redus, are intensitate slabă și se poate manifesta prin stimularea inimii, relaxarea bronhiilor și vasodilatație. În cazul efectului antihipertensiv beta-adrenoblocantele cu activitate simpatomimetică, spre deosebire de cele fără astfel de acțiune, nu produc micșorarea lucrului cordului (diminuarea debitului cardiac) și creșterea rezistenței periferice vasculare. Ulterior rezistența periferică scade. Posibilitatea stimulării adrenergice poate fi avantajoasă la bolnavii cu deficit de pompă sau tulburări de conducere, deoarece diminuează riscul deprimării contractilității și conductibilității. La persoanele cu dereglări ale circulației în membre (boala și sindromul Raynaud, endarterita obliterantă etc.) nu contribuie la instalarea vasospasmului periferic, iar la cele cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (astm bronșic, bronșită cronică obstructivă, emfizem) se va reduce pericolul bronhospasmului. S-a constatat de asemenea că la diabetici frecvența hipoglicemiilor este mai mică. Beta-adrenoblocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă la tratamentul de durată mai puțin vor modifica (majora) nivelul trigliceridelor și colesterolului lipoproteinelor aterogene, cu creșterea celor antiaterogene (HDL). Aceste efecte pot fi favorabile la pacienții cu dislipidemii.

**Indicațiile.** Beta-adrenoblocantele sunt indicate în: boala ischemică (angina pectorală, infarctul miocardic); hipertensiune arterială; aritmii; tireotoxicoză; la gravide cu toxicoze în trimestrele II și III; la copii cu tetrada Fallot; cardiopatiile hipertrofice; la copii excitabili (tremor, spaimă pe fundalul tahiaritmiilor); migrenă, glaucom; în travaliu la gravide cu patologie cardiovasculară; tratament sistematic și complex al bolnavilor cu feocromocitom, precum și pentru intervenția chirurgicală.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Printre contraindicațiile și precauțiile beta-adrenoblocanților se pot constata: insuficiența cardiacă, șocul cardiogen; blocul atrioventricular; astmul bronșic; boala ulceroasă; diabetul zaharat; graviditatea, lactația; hipertensiunea în circuitul mic; cordul pulmonar; dereglarea circulației în membrele inferioare

(endarterita obliterantă, boala Raynaud, ulcere trofice etc.); insuficiența hepatică severă; hipersensibilitatea la preparat.

**Reacțiile adverse.** Beta-adrenoblocantele pot provoca: insuficiență cardiacă, bloc atrioventricular, hipoglicemie; bradicardie; dureri ischemice în membre; creșterea trigliceridelor și lipoproteinelor de densitate foarte mică în ser; hipotensiune arterială; efect aritmogen; bronhospasm și agravarea astmului; dereglări ale funcțiilor sexuale (micșorarea ejaculării, libidoului), fenomen rebound (agravarea ischemiei miocardice până la infarct, creșterea presiunii arteriale până la crize, apariția aritmiilor severe etc.), agranulocitoză, purpură trombocitopenică, erupții cutanate, reacții anafilactice.

**Farmacocinetica.** După gradul de absorbție, preparatele se repartizează: mare (70-100% – acebutolol, alprenolol, pindolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, oxprenolol) și mică (15-60% – atenolol, nadolol).

Biodisponibilitatea  $\beta$ -adrenoblocantelor diferă după cum urmează: 90% – pindolol; 40-70% – timolol, talinolol, atenolol, metoprolol; 25-60% – oxprenolol, acebutolol, propranolol, labetalol; 10-15% – nadolol, alprenolol.

Beta-adrenoblocantele se cuplează variat cu proteinele plasmatică (80-90% – propranolol, alprenolol, acebutolol; 40-50% – labetalol, pindolol; 25-30% – nadolol; 1,5-10% – timolol, atenolol)

Inactivarea la primul pasaj hepatic constituie una din particularitățile farmacocinetice ale  $\beta$ -adrenoblocantelor. Acest fenomen este caracteristic pentru: propranolol, acebutolol, alprenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol.

În urma metabolismului se pot forma metaboliți activi, care sunt caracteristici în-deosebi pentru propranolol, acebutolol, alprenolol, labetalol.

Excreția prin urină sub formă neschimbată este invers proporțională cu procesele metabolice și constituie la atenolol 90-100%; nadolol 70-80%; talinolol 50-60%; acebutolol, pindolol 40%; propranolol, alprenolol, metoprolol 1-5%.

### Alfa-beta-adrenoblocantele

Din această grupă fac parte: labetalol (trandat), carvedilol (dilatrend, coriol) și proxodolol, bucindolol.

Labetalolul blochează ambele tipuri de adrenoreceptori ( $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$ ), inhibă recaptarea neuronală a noradrenalinei. Beta-adrenoreceptorii sunt mai sensibili la labetalol, decât alfa-adrenoreceptorii. Este mai slab decât propranololul după capacitatea de a bloca beta-adrenoreceptorii și decât fentolamina după inhibiția alfa-adrenoreceptorilor. Micșorează rezistența periferică generală a vaselor și induce hipotensiune arterială, însoțită de o tahicardie, mult mai ușoară decât cea după fentolamină.

Carvedilolul blochează selectiv  $\alpha_1$ -adrenoreceptorii și neselectiv  $\beta$ -adrenoreceptorii ( $\beta_1, \beta_2$ ). Acțiunea beta-adrenoblocantă este de 10-100 ori mai puternică decât cea alfa-adrenoblocantă. Reduce rezistența vasculară periferică și presiunea arterială fără tahicardie reflexă, scade nivelul plasmatic al reninei. Preparatul manifestă proprietăți antioxidante și efect benefic asupra metabolismului lipidic și glucidic.

**Indicațiile.** Labetalolul, ca alfa-beta – adrenoblocant, se utilizează preponderent în pusele hipertensive și hipertensiunea arterială, iar carvedilolul și proxodololul în hipertensiune arterială; angină pectorală; insuficiența cardiacă cronică etc.

**Contraindicațiile.** Printre contraindicațiile alfa-beta-adrenoblocanților se pot constata: insuficiența cardiacă, blocul atrioventricular de gradele II și III; șocul cardiogen; astmul bronșic; boala ulceroasă; diabetul zaharat; graviditatea; lactația; hipertensiunea în circuitul mic; cordul pulmonar; dereglarea circulației în membrele inferioare (endarterita obliterantă, boala Raynaud, ulcere trofice etc.); insuficiența hepatică severă; hipersensibilitatea la preparat.

**Reacțiile adverse.** Alfa-beta-adrenoblocanțele pot provoca: insuficiență cardiacă, bronhospasm și agravarea astmului; bloc atrioventricular, hipoglicemie; bradicardie; hipotensiune arterială; efect aritmogen; dereglări ale funcțiilor sexuale (micșorarea ejaculării, libidoului), fenomen rebound (agravarea ischemiei miocardice până la infarct, creșterea presiunii arteriale până la crize, apariția aritmiilor severe etc.), tulburări vizuale, dureri abdominale, erupții cutanate, reacții anafilactice.

**Farmacocinetica.** Labetalolul se absoarbe bine în administrarea enterală, dar biodisponibilitatea constituie 18%, deoarece în mare măsură se inactivează la primul pasaj prin ficat. Acționează timp de 8-10 ore. Se elimină prin rinichi (sub formă de metaboliți).  $T_{0,5}$  este de 5 ore. Carvedilolul se absoarbe bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 25-30%. Efectul hipotensiv durează circa 15 ore.

## SIMPATOLITICELE

Preparate ce acționează la nivel presinaptic prin dereglarea transmisiei excitației la nivelul varicozităților fibrelor adrenergice, fără a influența asupra adrenoreceptorilor. Din simpatolitice fac parte: metildopa (aldomet, dopegit); rezerpina; guanetidina (octadina, ismelina, izobarina, sanotenzina); guanadrelul (hilorel); debrizochina (declinax, tendor); bretiliul (ornid).

Simpatoliticele convențional pot fi clasificate în:

- a) cu acțiune predominant centrală: metildopa;
- b) cu acțiune predominant periferică: guanetidina; guanadrelul; debrizochina; bretiliul;
- c) cu acțiune mixtă: rezerpina.

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul de acțiune al simpatoliticelor nu este identic.

**Metildopa** (L- $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxifenilamina) este un analog al levodopei. Este predecesorul metilat al dopaminei, care se captează de neuroni și intră în antagonism concurent cu DOPA la nivelul decarboxilării reținând transformarea DOPA  $\rightarrow$  dopamină  $\rightarrow$  noradrenalină  $\rightarrow$  adrenalină, ce duce la deficitul mediatorului în granule. Metildopa parțial este transformată în țesutul nervos (prin decarboxilare) în  $\alpha$ -metildopamină  $\rightarrow$  metilnoradrenalină  $\rightarrow$  mediator „fals”. Acești neurotransmițători falși au acțiune stimulantă asupra receptorilor  $\alpha_2$  din SNC (tractul solitar etc.), care controlează inhibitor tonusul simpatic periferic și favorizează reflexele cardioinhibitoare.

Mecanismul de acțiune al guanetidinei se explică prin: a) acțiunea blocantă asupra membranei presinaptice și dereglarea procesului de eliminare a mediatorului, efect ce se manifestă îndeosebi la inițierea tratamentului, când nivelul de noradrenalină în vezicule nu este micșorat; b) deprimarea recaptării active a catecolaminelor în vezicule, deoarece guanetidina însăși se supune captării neuronale prin aceleași sisteme de transport ca și noradrenalina; c) substituirea noradrenalinei în depozitele intraneuronale; d) depozita-

rea în citosol și granule, substituind mediatorul din ele, eliminându-se apoi ca mediator „fals”; e) acțiunea inhibitoare asupra membranei veziculelor ce dereglează procesul depozitării noradrenalinei cu intensificarea inactivării prin monoaminoxidază (MAO) a mediatorului. Toate aceste efecte contribuie la diminuarea conținutului noradrenalinei în veziculele terminațiilor adrenergice, precum și în miocard, vase și alte organe și țesuturi, cu excepția SNC și medulosuprarenalelor.

**Bretiliul** acționează prin: a) blocarea influxului ionilor de calciu în membrana presinaptică, dereglând astfel eliberarea catecolaminelor; b) inhibarea MAO; c) împiedicarea recaptării noradrenalinei.

**Rezerpina** dereglează procesul depozitării noradrenalinei în vezicule prin: a) diminuarea procesului transportului activ al noradrenalinei din citosol în granule; b) blocarea depozitării în granule a mediatorului, recaptat din fanta sinaptică; c) intensificarea inactivării noradrenalinei acumulate în citosol de către MAO. Aceste mecanisme contribuie la reducerea concentrației noradrenalinei și, posibil, a serotoninei în granule. Rezerpina micșorează concentrația noradrenalinei în inimă, vase, medulosuprarenale, SNC și alte organe.

Este necesar de menționat că pe fundalul acțiunii simpatoliticelele efectul adrenomimeticele cu acțiune directă nu numai că nu se micșorează, dar chiar se mărește, în timp ce al adrenomimeticele cu acțiune indirectă (tiramina, efedrina, amfetamina) este mai slab ca de obicei.

**Efectele farmacologice.** Efectul principal, utilizat clinic, este cel antihipertensiv, care se manifestă variat în funcție de preparat și locul de acțiune.

**Metildopa** realizează efectul hipotensiv prin: a) diminuarea lucrului inimii (micșorează FCC și debitul cardiac); b) reducerea rezistenței periferice vasculare (dilatarea preponderentă a arteriolelor și a venelor); c) inhibiția slabă a secreției reninei. Acțiunea antihipertensivă coincide cu micșorarea concentrației noradrenalinei în sânge. Dozele terapeutice provoacă o scădere a presiunii arteriale, slabă la normotensivi și moderată la hipertensivi, care foarte rar poate duce la colapsul ortostatic și nu este modificată de efortul fizic. Majoritatea reflexelor vasomotorii se mențin. Fluxul renal nu este modificat. La utilizarea preparatului se poate constata o retenție hidro-salină ușoară cu creșterea compensatorie a volemiei. După administrarea enterală a unei doze unice efectul hipotensiv se dezvoltă în decurs de 1-2 ore, cu un maxim la 4-6 ore și o durată de circa 24 ore. La folosirea sistematică efectul stabil se instalează după 2-3 zile, iar după suspendarea tratamentului se menține 2 zile. Pentru formele intravenoase efectul se instalează în 2-4 ore, cu un maxim la 3-5 ore și o durată de 6-12 ore.

**Guanetidina** provoacă o hipotensiune arterială marcată prin: a) micșorarea lucrului cordului (bradicardie, reducerea debitului cardiac); b) inhibiția reflexelor presorii; c) diminuarea rezistenței periferice (la utilizarea de durată). Pentru preparat sunt caracteristice: a) o scădere treptată și stabilă a PA (în timp de 2-4 zile); menținerea efectului după suspendarea tratamentului timp de 6-14 zile; c) hipotensiunea poate fi precedată de o creștere de scurtă durată a PA (de la câteva minute până la 1 oră și mai mult) condiționată de eliminarea noradrenalinei din terminațiile adrenergice, fapt ce duce la creșterea debitului cardiac și constricția vaselor; d) fluxul sangvin renal, hepatic, splanhnic și cerebral poate fi micșorat; e) scăderea presiunii arteriale poate fi mai intensă în ortos-

tatism (dilatarea venelor), la efort și alte situații care solicită adaptarea prin mecanisme simpatice compensatorii (datorită deprimării reflexelor presorii).

Efectul antihipertensiv al rezerpinei se datorează: a) micșorării lucrului cordului (bradicardie, reducerea debitului cardiac); b) scăderii ușoare a rezistenței periferice vasculare; c) inhibării parțiale a reflexelor vasopresorii; d) diminuării secreției de renină; e) acțiunii sedative. Rezerpina scade presiunea arterială treptat și moderat (efectul maxim se dezvoltă peste 1-2 săptămâni), iar hipotensiunea se menține peste 1-6 săptămâni după suspendarea preparatului. Nu este caracteristic colapsul ortostatic. Rezerpina poate favoriza retenția hidro-salină. De obicei preparatul se utilizează în asociere cu alte antihipertensive. În cazul administrării intramusculare de doze mari efectul antihipertensiv se instalează după 1,5-3 ore, cu un maxim în 3-4 ore și o durată de 6-24 ore.

**Indicațiile.** Simpatoliticele sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale formele ușoare sau medii (rezerpina, metildopa) și formele grave (guanetidina); hipertensiunea arterială din insuficiența renală (metildopa); hipertensiunea la gravide (metildopa); în pusele hipertensive (rezerpina, bretiliul, metildopa – mai frecvent ca adjuvante); aritmii ventriculare (bretiliul), glaucom (ocazional guanetidina).

**Contraindicațiile.** Simpatoliticele sunt contraindicate în: insuficiență cardiacă gravă; bradicardie, bloc atrioventricular; nefroză; insuficiență renală marcată; ateroscleroză marcată a vaselor cerebrale; stări depresive; parkinsonism; epilepsie; ulcer gastric și duodenal; afecțiuni hepatice; colita ulceroasă; feocromocitom; infarct miocardic, angină pectorală; dereglări ale circulației periferice (boala Raynaud etc.).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale simpatoliticelor se pot constata: somnolență, depresie, amețeli; dereglări extrapiramidale; hipotensiune arterială, colaps ortostatic; fenomene ischemice; bradicardie, bloc atrioventricular, bronhospasm, bronhoree; ulcere peptice, diaree, retenție hidrosalină, dereglări sexuale (dereglarea ejaculării, micșorarea libidoului, ginecomastie, impotență); sindrom Raynaud; uscăciune în gură, anorexie, rinită medicamentoasă; erupții cutanate etc.

**Farmacocinetica.** *Metildopa* se absoarbe în mod diferit din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de aproximativ 25-42% din cauza efectului primului pasaj hepatic (oxidării și sulfatconjugării primare). Concentrația plasmatică maximă se realizează în decurs de 3-6 ore. Volumul aparent de distribuție (Vd) constituie 0,46 l/kg. Se elimină pe cale renală 40% sub formă neschimbată, iar restul ca metaboliți.  $T_{0,5}$  este de 1,8 ore.

*Guanetidina* se absoarbe variabil din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de la 3 la 50% din doză. Nu se cuplează cu proteinele plasmatică. Prin bariera hematoencefalică practic nu penetrează. O cantitate mică rămâne sechestrată în terminațiunile nervoase cu o tendință la cumulare. Biotransformarea parțială are loc în ficat. Preparatul se elimină preponderent sub formă neschimbată prin rinichi.

*Rezerpina* se absoarbe variat din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 50%. Concentrația maximă după o doză unică se realizează în 3,5 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 96%. Rezerpina penetrează bariera hematoencefalică, iar în doze mai mari de 0,75 mg trece prin placentă și epiteliul glandelor mamare (ceea ce duce la inhibiția respirației, actului de sugere, somnolență). Metabolizarea are loc în ficat. Preparatul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină și parțial în formă nemodificată prin scaun.  $T_{0,5}$  constituie 33 ore.



## 2.3. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A ANESTEZICELOR GENERALE ȘI LOCALE

### 2.3.1. ANESTEZICELE GENERALE

Anestezicele generale (AG) reprezintă remedii medicamentoase ce provoacă o deprimare generală neselectivă a funcțiilor SNC manifestată prin somn, analgezie, anestezie, suprimarea reflexelor viscerale, senzoriale și relaxarea musculaturii striate.

Anestezicele generale provoacă efecte de intensitate variabilă, în funcție de tipul anestezicului, doza lui și nivelul necesar al anesteziei, reieșind din situația clinică.

Deosebim următoarele tipuri de anestezie:

- 1) inhalatorie;
- 2) neinhalatorie;
- 3) combinată: neuroleptanalgezie; ataralgezie (tranchilanalgezie); antidepranalgezie; combinată cu M-colinoblocante sau miorelaxante etc.

Complicațiile ce pot surveni în timpul anesteziei generale sau în perioada postoperatorie sunt variate. Cu scopul prevenirii lor e necesară efectuarea premedicației, care include:

- calmarea pacientului cu utilizarea barbituricelor, tranchilizantelor, neurolepticilor etc.;
- favorizarea unei inducții rapide cu fenomene de excitație minime;
- micșorarea necesarului de anestezic general, respectiv evitarea dozelor cu risc toxic;
- completarea efectului analgezic și limitarea durerilor postoperatorii;
- împiedicarea stimulării vagale: reflexelor cardioinhibitoare nocive, hipersalivației, hipersecreției traheobronșice, vomei, spasmului laringian în timpul inhibiției. În acest scop se utilizează M-colinoblocantele – atropina, scopolamina, platifilina sau neuroleptice în doze mici;
- evitarea aritmiilor ectopice de patogenie catecolaminergică prin administrarea preventivă a  $\beta$ -adrenoblocanților sau simpaticolitice.

### Clasificarea anestezicelor generale

#### I. Anestezicele generale inhalatorii

A. Substanțe lichide volatile:

1. Eteri: eter dietilic;
2. Hidrocarburi: halotan, izofluran, enfluran, metoxifluran, desfluran, sevo-fluran;

B. Substanțe gazoase: protoxid de azot, ciclopropan.

#### II. Anestezice generale intravenoase (neinhalatorii)

1. Barbiturice: tiopental de sodiu, hexobarbital de sodiu, metohexital de sodiu;
2. Derivații engenolului: propanidid;
3. Remedii de structură steroidă: hidroxidion;
4. Benzodiazepine: diazepam, lorazepam, midazolam;
5. Derivații fenciclidinei: ketamină;

6. Derivații imidazolului: etomidat;
7. Derivații GABA: oxibutirat de sodiu;
8. Analgezice opioide: fentanil, trimeperidină, morfină;
9. Derivații de diizopropilfenil: propofol.

**Mecanismul de acțiune.** Anestezicele generale acționează asupra diferitor verige ale transmiterii impulsurilor nervoase în SNC. Segmentele importante implicate în acțiunea anestezică generală sunt cortexul cerebral și sistemul reticulat ascendent activator. Consecutivitatea implicării formațiunilor nervoase în anestezia generală: formațiunea reticulată ascendentă activatoare, cortexul cerebral, talamusul, măduva spinării, cerebelul, bulbul rahidian. Anestezicele generale interacționează cu lipidele și proteinele membranare și prin mecanisme electrofiziologice produc hiperpolarizarea membranelor cu dezvoltarea inhibiției neuronale.

Mecanismele la nivel celular se pot manifesta prin:

- a) potențarea proceselor GABA-ergice inhibitoare realizate prin creșterea influxului ionilor de clor cu hiperpolarizarea membranei și blocarea transmisiei impulsurilor nervoase (barbituricele, benzodiazepinele, derivații GABA, etomidatul, propofolul, halotanul și izofluranul);
- b) activarea sistemelor glicinerge inhibitoare prin creșterea influxului ionilor de clor cu hiperpolarizarea membranelor celulare (anestezicele inhalatorii, unele anestezice intravenoase);
- c) antagonism cu NMDA-receptorii activați de acidul glutamic cu inhibarea sistemului glutamatergic și diminuarea permeabilității membranare pentru natriu/kaliu/calciu (ketamina);
- d) activarea canalelor de kaliu de diferite subtipuri cu hiperpolarizarea membranelor celulare (halotan, izofluran, enfluran, desfluran, cloroform);
- e) eliberarea endorfinelor și enkefalinelor cu activarea sistemului antinociceptiv;
- f) deprimarea proceselor metabolice (oxidarea, formarea macroergilor);
- g) inhibarea eliberării mediatorilor din membrana presinaptică în fanta sinaptică;
- h) micșorarea sensibilității structurilor postsinaptice;
- i) interacțiunea cu lipidele, proteinele sau moleculele de apă din componența membranei cu modificarea consecutivă a fluidității materialului membranar și a dimensiunii porilor responsabili de translocările ionice;
- j) interacțiunea moleculelor de anestezic cu radicalii hidrofobi (ocuparea acestora) din SNC. Posibil, ei sunt punctul de acțiune al anestezicelor generale.

### **Anestezicele generale inhalatorii**

**Farmacodinamia.** Anestezicele generale inhalatorii exercită acțiuni importante nu numai asupra SNC, dar și asupra altor sisteme de organe (vezi tabelul 2.3.1).

**SNC.** Anestezicele generale scad viteza proceselor metabolice în creier. Majoritatea acestor preparate măresc tensiunea intracraniană. Caracterizarea comparativă a anestezicelor generale inhalatorii după influența asupra anesteziei este reflectată în tabelul 2.3.1.

Caracterizarea anesteziei generale inhalatorii

Parametrii	Halotan	Eter dietilic	Enfluran	Metoxifluran	Protoxid de azot	Ciclopropan
1	2	3	4	5	6	7
<b>I. Proprietăți fizico-chimice</b>						
Lichid volatili	+	+	+	+		
Gaz					+	+
Coefficientul de repartiție sânge/gaz	2,3	-	1,9	1	0,47	0,46
Inflamabil	-	+	-	-	-	+
Explozibil	-	+	-	-	-(+ cu O <sub>2</sub> )	+
Efect coroziv	+	-	-	-	-	-
Alterarea cauciucului	+	-	+	+	-	-
Gust	Dulciu	-	-	-	-	Dulciu
Miros	De fructe	Pătrunzător	-	-	-	Dulciu
<b>II. Efectul anestezic</b>						
Potența	+++	+	++	++++	+	+++
Concentrații ce produc pierderea cunoștinței	2-4%	10-15%	4%	2-3%	35-80%	6-8%
Concentrații pentru menținerea anesteziei	1-2%	3-5%	0,5-3%	0,2-0,5%	80%	20-25%

1	2	3	4	5	6	7
Perioada de inducție (min.)	Până la 10	15-20	Până la 10	10-30	2-4	2-3
Succesiunea fazelor	Rapidă	Lentă	Rapidă	Lentă	Rapidă	Rapidă
Fenomene de excitație	-	+	+	±	++	±
Analgizia	Slabă	Moderată	Slabă	Bună	Slabă	Bună
Relaxarea musculară	Incompletă	Bună	Moderată	Bună	Slabă	Bună
Deprimarea respirației	+	±	++	++	+	+
FCC	Bradycardie	Bradycardie	Tahicardie	Tahicardie	Tahicardie	0
Presiunea arterială	Micșorează	Nu modifică	Micșorează	Micșorează	Nu modifică	Nu modifică
Acțiunea iritantă	-	++	-	+	-	-
Revenirea după anestezie	Rapidă	Lentă	Rapidă	Lentă	Rapidă	Rapidă
Frecvența greșei și vomiei	Mică	Mare	Mică	Mică	Mare	Mică

Notă: + – prezența efectului și gradului de manifestare; 0 – nu influențează; – lipsa efectului; ± – efect posibil

## Caracterizarea comparativă a anesteziilor generale inhalatorii

Parametrii	Caracterizarea
După activitatea anesteziică (în ordine descrescândă)	Metoxifluran > halotan = ciclopropan > enfluran > eter dietilic = protoxid de azot
După durata inducției	rapidă – 2-4 min. – protoxid de azot, ciclopropan moderată – până la 10 min. – halotan, enfluran lentă – 10-30 min. – metoxifluran, eter dietilic
După succesiunea fazelor	rapidă – protoxid de azot, ciclopropan, halotan lentă – metoxifluran, eter dietilic
După prezența fenomenului de excitație (în ordine descrescândă a frecvenței)	Protoxid de azot, eter dietilic = enfluran > metoxifluran = ciclopropan > halotan
După prezența analgeziei	bună – metoxifluran moderată – eter dietilic slabă – halotan, enfluran, protoxid de azot
După gradul relaxării musculare	bună – eter dietilic, metoxifluran, ciclopropan moderată – enfluran slabă – halotan, protoxid de azot
După gradul inhibiției respirației	marcantă – metoxifluran, enfluran moderată – halotan, protoxid de azot, ciclopropan slabă – eter dietilic
După gradul inhibiției funcției cardiace	marcantă – metoxifluran moderată – halotan, enfluran, protoxid de azot slabă – eter dietilic
Revenirea din anestezie	rapidă – halotan, enfluran, ciclopropan, protoxid de azot lentă – metoxifluran, eter dietilic

**Sistemul respirator.** Toate anesteziile generale, cu excepția eterului și protoxidului de azot, scad volumul respirator, de aceea compensator măresc frecvența respirației. Anesteziile generale posedă un efect pronunțat bronhodilatator (mai ales halotanul) și se pot folosi în tratamentul acceselor de astm bronșic și în raul astmatic (status astmaticus). Administrarea preparatelor în aceste cazuri necesită suspendarea preventivă a simpatomimeticeilor.

**Sistemul cardiovascular.** Hidrocarburi micșorează TA. Halotanul și enfluranul prin scăderea debitului cardiac, iar izofluranul și desfluranul prin micșorarea rezistenței vasculare periferice. Eterul și ciclopropanul pot să nu modifice TA sau pot provoca o hipertensiune arterială prin acțiunea simpatomimetică directă. Halotanul provoacă bradicardie din cauza acțiunii directe asupra cordului, iar celelalte hidrocarburi provoacă tahicardie reflexă.

Anestezicele generale micșorează viteza circulației hepatice cu 15-45% din cea inițială.

**Sistemul urinar.** Într-o măsură mică sau mai mare toate anestezicele generale micșorează viteza circulației renale și filtrației glomerulare.

**Miometrul.** Hidrocarburile (halotanul, enfluranul, izofluranul) relaxează miometrul, iar protoxidul de azot practic nu influențează contractilitatea miometrului.

**Indicațiile.** Anestezicele generale inhalatorii se indică în: chirurgia cardiacă (halotan, ciclopropan, eter); pentru inducția anesteziei, când este contraindicată administrarea i/v (eter); anestezia nașterilor pentru profilaxia hemoragiilor post-partum (protoxid de azot); pacienții cu astm bronșic (halotan); în chirurgia abdominală (ciclopropan).

**Contraindicațiile.** Anestezicele generale inhalatorii în principal sunt contraindicate în: aritmii ectopice (hidrocarburile); afecțiuni hepatice (halotanul, metoxifluranul); hipertensiune intracraniană; diabet zaharat (eterul, ciclopropanul); maladii pulmonare; insuficiență hepatică (hidrocarburile); insuficiență renală (metoxifluranul); intoxicație cu alcool (protoxidul de azot); febră la copii (eterul).

**Reacțiile adverse.** Pentru anestezicele generale sunt caracteristice un șir de reacții adverse ca: hipotensiune arterială (hidrocarburile); deprimarea cordului (hidrocarburi); inhibarea respirației; hipersecreția bronșică (eterul); hipersalivația (eterul); stop cardiac (eterul); convulsii (eterul); atonie intestinală (eterul); nefrotoxicitate (metaboliții metoxifluranului); hipoxie (protoxidul de azot); necroză hepatică (halotanul și enfluranul la persoanele cu defectul genetic al membranei hepatocitelor); efect teratogen (protoxid de azot); methemoglobinemie (protoxidul de azot); edem pulmonar (protoxidul de azot); hiperglicemie (ciclopropanul); inhibiția hematopoezei (protoxidul de azot); anemie megaloblastică (protoxidul de azot).

**Farmacocinetica.** Profunzimea anesteziei e determinată de concentrația anestezicelor generale în SNC. Viteza de inducție depinde de mai mulți factori farmacocinetici, unul dintre care reprezintă solubilitatea, exprimată prin coeficientul de repartiție sânge/gaz. Pentru protoxidul de azot și ciclopropan el este egal cu 0,5, adică puțin solubil în sânge, de aceea repede se instalează echilibrul dinamic în SNC, și respectiv inducerea anesteziei va fi rapidă. Anestezicele generale bine solubile în sânge cu coeficientul de repartiție >10, de exemplu eterul și metoxifluranul, au perioada de inducere a anesteziei mai lentă (vezi tabelul 2.3.2). Acest factor are importanță și la viteza eliminării anestezicelor generale inhalatorii din organism prin căile respiratorii după anestezie.

**Particularitățile farmacologice ale eterului dietilic.** Eterul dietilic este indicat în: anestezia generală la pacienții cardiaci; chirurgia toracică; continuarea anesteziei după inducție cu halotan; pentru anestezia nașterilor; procedee obstetricale; pentru inducție când intubarea este dificilă, iar anestezicele intravenoase sunt contraindicate.

Printre contraindicațiile și precauțiile eterului dietilic sunt: hipertensiune intracraniană; afecțiuni pulmonare; șoc; diabet zaharat; insuficiență hepatică și renală, hipertiroidism; febră la copii (convulsii).

Reacțiile adverse caracteristice eterului dietilic sunt: hipersalivație; hipersecreția glandelor bronșice; laringospasm; stop cardiac (excitarea baroreceptorilor); micșorarea motilității și secreției glandelor tubului digestiv; convulsii (mai frecvente la copii); toleranță la alcoolici.

Farmacocinetica eterului dietilic se caracterizează prin: eliminarea preponderentă prin plămâni (85-90%) și parțială și prin piele, rinichi, lapte și sudorație; o mică parte se metabolizează; la contactul cu aerul, lumina și vaporii de apă poate forma peroxizi și acetaldehidă cu efecte toxice; datorită coeficientului mare de repartitie sânge/gaz inițial are loc saturația sângelui, după ce va difuza și în creier, deci inducția va fi lentă.

**Particularitățile farmacologice ale hidrocarburilor.** Halotanul se indică în: chirurgia toracică; chirurgia obstetricală și procedeele obstetricale; anestezia generală la bolnavii cardiaci; la bolnavii cu astm bronșic și bronșită cronică obstructivă; neurochirurgie; pentru inducție când intubarea este dificilă și anestezele i/v sunt contraindicate.

Metoxifluranul este folosit preponderent în: chirurgia obstetricală; pentru anestezia nașterilor.

Halotanul este contraindicat sau utilizat cu precauții: la bolnavii cu afecțiuni cardiovasculare, îndeosebi aritmii ectopice și dereglări ale conductibilității; în maladii hepatice; în timpul nașterii; în hipertensiune intracraniană; în febră la o anestezie anterioară. Metoxifluranul este contraindicat în afecțiuni hepatice și renale.

Printre reacțiile adverse ale hidrocarburilor se pot constata: hipotensiune arterială (mai marcată la halotan și mai puțin la enfluran); deprimarea respirației (mai marcantă la enfluran, metoxifluran); inhibă funcțiile miocardului (contractilitatea, conductibilitatea) și provoacă aritmii cardiace, creșterea sensibilității la catecolamine; necroză hepatică (îndeosebi halotanul, metoxifluranul); hipertermie malignă (halotanul); nefrotoxicitate (metoxifluranul); excitație motorie și chiar convulsii (enfluranul).

Printre caracteristicile farmacocinetice ale hidrocarburilor putem menționa: se elimină preponderent pe cale respiratorie (pentru 80%) cu viteză variată; parțial (3-12%) se metabolizează în ficat cu formarea unor metaboliți responsabili de afectarea toxică sau imună a ficatului; halotanul și enfluranul datorită coeficientului de repartitie sânge/gaz mic sunt mai puțin solubili în sânge și asigură o inducție rapidă a anesteziei. La întreruperea anesteziei ei difuzează rapid din sânge în alveole cu substituirea oxigenului și dezvoltarea anoxiei. Din aceste considerente timp de câteva minute bolnavii trebuie să primească inhalație cu oxigen. Metoxifluranul, dimpotrivă, este ușor solubil în sânge și are un coeficient de repartitie sânge/gaz mare, ce induce o anestezie mai lentă din cauză necesității saturației sângelui.

**Particularitățile farmacologice ale gazelor volatile.** Pentru protoxidul de azot sunt următoarele indicații: inducția și menținerea anesteziei generale în asociere cu alte anesteze (halotan, eterul dietilic, tiopentol, ketamină); în doze subanestezice ca analgezic în obstetrică, urgențe în tratamentul plăgilor, postoperatoriu, fizioterapie, iar ciclopropanul se utilizează în: chirurgia toracică; chirurgia obstetricală; chirurgia abdominală.

Protoxidul de azot este contraindicat sau se folosește cu precauții în: traumatisme craniene cu pierderea cunoștinței; pneumotorax, pneumopericardită; bronșită cronică obstructivă, emfizem; obstrucție intestinală; intoxicație acută cu alcool; plăgi faciale mari.

Protoxidul de azot poate avea ca reacții adverse: difuziunea în unele spații ale organismului (distensia viscerelor cavitare, creșterea pneumotoraxului); edem pulmonar; hi-

poxie; afecțiunea toxică a hemopoiezei, inclusiv asupra personalului; pericolul de efect teratogen la expunerea prelungită și repetată; methemoglobinemie (cauzată de oxizii de azot ce poluează preparatul) cu cianoză rapidă și progresivă. Ciclopropanul poate manifesta: hipersecreție și bronhospasm; aritmii; colaps; crește tonusul și peristaltismul tubului digestiv; hiperglicemie.

Din punct de vedere farmacocinetic, protoxidul de azot are următoarele caracteristici prin: se elimină rapid și complet prin plămâni (timp de 10 min.); nu se metabolizează; nu se cuplează cu hemoglobina și alte țesuturi; ca și ciclopropanul are un coeficient foarte mic de repartiție sânge/gaz cu consecințele respective. Ciclopropanul se elimină practic totalmente prin plămâni, iar circa 0,5% se poate metaboliza până la apă și bioxid de carbon. Datorită unui coeficient foarte mic de repartiție sânge/gaz, rapid difuzează în creier cu o fază de inducție scurtă, iar la întreruperea administrării poate fi cauză de anoxie.

#### **Anestezicele generale intravenoase (neinhalatorii).**

Anestezia generală neinhalatorie include administrarea preparatelor i/v, i/a, s/c, i/m, i/osos, i/intestinal, intern. Avantajele anesteziei neinhalatorii față de cea inhalatorie sunt: nu provoacă faza de excitație, inducerea fiind rapidă; nu irită mucoasa căilor respiratorii, ce are mare importanță în patologia acestui sistem; permite intervenții chirurgicale în regiunile gâtului, capului, căilor respiratorii superioare; anestezia se poate începe în salon și, astfel, se protejează psihicul pacientului; rar apare greață, vomă în perioada postoperatorie, fapt destul de important în chirurgia abdominală. Dezavantajul acestui tip de anestezie constituie posibilitățile reduse de reglare a anesteziei.

### **Clasificarea anestezicelor generale parenterale**

#### **I. După durata inducției și durata acțiunii**

- A. Inducție rapidă (10-30 sec.) și durata scurtă (până la 10 min.):
  - tiopental sodic, metohexital sodic, etomidat, ketamină i/v, propanidid.
- A. Inducție moderată (2-5 min.) și durata intermediară de acțiune (15-60 min.):
  - ketamină i/m, midazolam, fentanil, talamonal, sufentanil.
- B. Inducție lentă (15-60 min.) și durata lungă de acțiune (mai mult de 60 min.):
  - hidroxidion, morfină, lofentanil, oxibatul sodic, diazepam.

Caracteristica comparativă a diverselor anestezice generale intravenoase este prezentată în tabelele 2.3.3 și 2.3.4.

### **Particularitățile farmacologice ale tiobarbituricelor ca anestezice generale**

**Farmacodinamia.** Tiobarbituricele posedă o lipofilitate mare, iar sărurile lor de Na sunt bine solubile în apă, formând soluții injectabile intravenoase. Preparatele induc somnul în decurs de 10-30 secunde cu o succesiune foarte rapidă, care consecutiv se caracterizează printr-o stare de confuzie, somnolență, somn anestezic superficial. La injectarea lentă unele barbiturice pot produce agitație psihomotorie, cu tremor, hipertonic musculară, uneori mișcări involuntare. Tiobarbituricele nu influențează analgezia, la doze mici diminuează pragul durerii, iar relaxarea musculară de la începutul anesteziei este slabă și trecătoare, totodată dozele anestezice potențează efectul miorelaxantelor.



Reflexele tendinoase și palpebral sunt moderat deprimare. La utilizarea tiobarbituricelor pupilele sunt normale sau puțin miotice. Asupra creierului manifestă un efect protector prin micșorarea edemului cerebral (de origine traumatică, ischemică), ischemiei cerebrale cauzate de reducerea consumului de oxigen și asigurarea cu substanțe energetice (ATP, glicogen).

Influența asupra respirației se manifestă prin deprimarea acesteia dependentă de doză, viteza de administrare și concentrația soluției. Astfel, la injectarea i/v apare o apnee de scurtă durată, care poate fi marcată la introducerea rapidă sau a soluțiilor foarte concentrate. În faza de somn superficial se constată o diminuare a minut-volumului, tahipnee și creștere neînsemnată a  $PCO_2$ .

Acțiunea asupra hemodinamicii se caracterizează inițial printr-o creștere ușoară a PA prin excesul de catecolamine, apoi o scădere moderată datorită acțiunii deprimante asupra cordului și dilatarea venelor cu micșorarea semnificativă a presarcinii (rezistența periferică, de obicei, nu este modificată). Circulația cerebrală este redusă, presiunea intracraniană micșorată.

**Indicațiile.** Indicațiile barbituricelor sunt: inițierea anesteziei; intervenții chirurgicale de scurtă durată; anestezia în timpul gravidității; anestezia de durată medie sau lungă (administrări repetate); efectuarea unor teste funcționale; procedee ortopedice minore; inducția și menținerea anesteziei la copii; stări convulsive.

**Contraindicațiile.** Tiobarbituricele sunt contraindicate în: insuficiența renală gravă, boala Addison; porfirie; astm bronșic; status astmatic; obstrucție respiratorie; boli cardiovasculare grave, miastenie; mixedem; hipertensiune sau hipotensiune arterială, șoc; insuficiență cardiacă; hipertensiune intracraniană; anemie gravă.

**Reacțiile adverse.** Tiobarbituricele, chiar în doze mici la bolnavii cu șoc, insuficiență cardiacă și suprarenală, pot produce o deprimare circulatorie marcantă. Aritmiile (extrasistole, tahicardie sau chiar fibrilație ventriculară) sunt rare. Tiobarbituricele în doze mici cresc reflexivitatea laringiană și traheobronșică cu dezvoltarea tusei, tahipnoe, sughitului, strănutului, spasmului gastric la acțiunea factorilor iritativi (se pot atenua prin atropină).

**Farmacocinetica.** Proprietățile farmacocinetice ale tiobarbituricelor se caracterizează prin: fixarea rapidă și considerabilă cu proteinele plasmatice la administrarea i/v; forma liberă difuzează rapid în țesuturile bogat vascularizate (creier, ficat, rinichi, cord); creierul, îndeosebi substanța cenușie, captează în 30-40 sec. 10% din doza administrată; este importantă redistribuirea ce are loc în următoarele 20 min. cu formarea de depozite tisulare importante în mușchi, iar în următoarele ore și în țesutul adipos. Anume acest proces determină durata anesteziei, precum și prelungirea și intensificarea deprimării centrale la injecții repetate sau potențarea efectului altor deprimante centrale în perioada postoperatorie; epurarea se face prin metabolizare și eliminare urinară; forma neschimbată, fiind liposolubilă, se reabsoarbe din tubii renali, de aceea se elimină lent; barbituricele pot fi eliminate preponderent după metabolizare în ficat prin oxidarea catenei laterale și mai puțin N-dezalchilare și desulfurare, metaboliții rezultați sunt neactivi sau slab activi.

**Tiopentalul sodic** este larg utilizat în anesteziologie. La introducerea i/v pacientul pierde cunoștința în decurs de 10-30 sec și efectul durează 10-15 min. Se folosesc

soluții de 2,5% în apă injectabilă, soluție de glucoză sau saline. Preparatele se dizolvă *ex tempore* (deoarece se descompun și precipitează). Pentru inducție se injectează i/v 100-150 mg (4-6 ml sol. 2,5%) timp de 10-15 secunde. Dacă efectul nu apare, se repetă aceeași doză peste 30 secunde. Se poate recurge și la o inducere mai lentă, câte 50-75 mg la 20-40 secunde. Pentru menținerea anesteziei se folosesc 25-50 mg de fiecare dată când bolnavul începe să se miște; dozele necesare sunt în funcție de vârstă și sex (mai mari la tineri și la bărbați).

Tiopentalul sodic se folosește de obicei pentru inițierea anesteziei în asociere cu un opioid și un miorelaxant, în continuare utilizându-se un anestezic general inhalator.

Inducția și revenirea sunt rapide, practic fără fenomene de excitație.

Utilizarea tiopentalului sodic micșorează edemul cerebral ca urmare a micșorării consumului de oxigen și creșterii cantității de macroergi și glicogen în creier. De asemenea poate fi util pentru controlul stării convulsive.

**Contraindicațiile.** Alergia la barbiturice și status astmaticul sunt contraindicații absolute. Porfria, bolile cardiovasculare severe, șocul, insuficiența hepatică și renală, uremia, mixedemul, anemia gravă, boala Addison – prezintă contraindicații relative.

**Reacțiile adverse.** Poate produce frisoane postoperatoriu. Dozele mici cresc reflexele laringian și traheobronșic, fapt ce necesită atropinizarea prealabilă, dozele mari pot deprima aceste reflexe. La începutul anesteziei poate provoca o creștere ușoară a TA, datorită eliberării catecolaminelor, în continuare o scădere moderată a TA în urma deprimării cordului și scăderii debitului cardiac. Este necesară evitarea extravazării preparatului, care poate provoca necroză locală.

**Farmacocinetica.** Preparatul penetrează bine bariera hematoencefalică, însă repede se redistribuie în mușchi, ficat, rinichi și țesutul adipos. Se fixează în proporție mare cu proteinele plasmatică. Se metabolizează în ficat câte 12-16% pe oră. Se elimină sub formă metabolizată prin rinichi.

**Metohexitalul sodic (brietal).** Preparatul se livrează în formă de pulbere liofilizată a câte 0,1 sau 0,5 (în flacoane de 10 și 50 ml). Preparatul este un derivat de barbiturice de durată ultrascurtă la administrarea i/v și se caracterizează printr-o perioadă mai scurtă de revenire după anestezie în comparație cu alte tiobarbiturice. Analgezia ca și la tiobarbiturice este moderată. Regimul de dozare: se folosește i/v unimomentan sol. 1%, iar în perfuzie 0,2% (1ml/5 sec și/sau 3 ml/min.); pentru inducția anesteziei se indică de la 50 până la 120 mg (1-1,5 mg/kg) pentru adult. Se poate asocia cu anestezicele inhalatorii și miorelaxantele. Pentru menținerea anesteziei se folosește sol. 1% 2-4 ml (20-40 mg) la interval de 4-7 min., care se dizolvă în apă injectabilă sau sol. 5% glucoză, ser fiziologic.

Proprietățile farmacocinetice: după administrarea i/v deja peste 30 sec penetrează prin bariera hematoencefalică, ce asigură dezvoltarea rapidă a anesteziei; se metabolizează în ficat prin demetilare și oxidare; mai puțin cumulează ca alte barbiturice datorită depozitării mai reduse în țesutul adipos; excreția este preponderent prin urină.

#### **Propanididul (sombrevina)**

**Indicațiile.** Preparatul se utilizează în: inducția anesteziei; intervenții chirurgicale de scurtă durată; anestezie în timpul gravidității; anestezie de durată medie și lungă (injectări repetate); teste funcționale.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Propanididul este contraindicat în: angină pectorală; bradicardie și tulburări de conducere; antecedente convulsive; alcoolism; alergii în anamneză.

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate provoca ca reacții adverse: hiperventilație, urmată de hipoventilație; tahicardie neînsemnată; hipotensiune arterială ușoară; fasciculații musculare la începutul administrării; simptome de iritare (hiperemie și dureri) a venelor; tromboză; reacții alergice.

#### *Oxibatul de natriu*

**Indicațiile.** Oxibatul de natriu este utilizat în: inițierea anesteziei; anestezia în timpul gravidității; stări convulsive; anestezia de durată medie și lungă; anestezia bazală; edem cerebral, șoc; tulburări de somn.

**Contraindicațiile.** Preparatul este contraindicat în: epilepsie; alcoolism; hipertensiune arterială; bradicardie și tulburări de conductibilitate.

**Reacțiile adverse.** Oxibatul de natriu poate provoca: excitație psihomotorie, respirație aritmică, greață, vomă, somnolență, hipokaliemie.

**Etomidatul.** Preparatul se livrează în fiole a câte 10 ml 0,2%. Are un efect hipnotic rapid, folosit pentru somnul anestezic. Acțiunea se dezvoltă repede (timp de 10 sec) și cu o durată ≈ de 5 min. (mai lungă la bolnavii ce au primit sedative). Durata efectului depinde de doză. Revenirea se face rapid, somnolența de obicei lipsește. Practic nu influențează sistemul cardiovascular și nu are acțiune analgezică, anticonvulsivantă.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Etomidatul este folosit ca anestezic intravenos în: intervenții chirurgicale de scurtă durată; inducție în anestezia combinată; pregătirea bolnavilor pentru proceduri diagnostice; adjuvant în anestezia regională. Regimul de dozare: doză – 0,15-0,3 mg/kg (5-10 ml sol.), care la necesitate se administrează repetat în doză 0,15 mg/kg nu mai repede decât peste 4 min. după cea precedentă, ce crește durata anesteziei până la 10 min.; doză maximă 0,03 g. La copii și bătrâni – doză unică 0,15-0,2 mg/kg, apoi se corelează în funcție de efectul căpătat.

**Contraindicațiile.** Preparatul este contraindicat în: afecțiuni hepatice; asociere cu neuroleptice, analgezice opioide și sedative; graviditate și lactație; disfuncția corticosuprarenalelor în cazul intervențiilor chirurgicale.

**Reacțiile adverse.** Etomidatul poate provoca: hipotensiune arterială neînsemnată, tranzitorie; aritmii cardiace (foarte rar); tusea, bronhospasm, inhibiția respirației până la apnoe; laringospasm (foarte rar); greață, vomă; mișcări involuntare; reacții anafilactice; frisoane, sughiț, dureri în locul injectării; micșorarea nivelului cortizolului în ser.

**Farmacocinetica.** La administrarea i/v a etomidatului picul concentrației în creier se atinge peste 1 min., se elimină rapid din creier, ceea ce explică restabilirea rapidă a cunoștinței. Se cuplează circa 76% cu proteinele. Se metabolizează preponderent în ficat. Timp de 24 ore 78% se elimină prin urină și 13% prin scaun. Concentrația minimă ce provoacă efect hipnotic este de 0,3 mg/ml.

**Benzodiazepinele ca anestezice generale.** Benzodiazepinele tranchilizante sunt larg folosite: în administrare orală ca premedicație anestezică, fiind eficiente și puțin toxice; i/m pot fi utile ca premedicație pentru endoscopie, i/v – diazepamul, midazolamul, lorazepamul au acțiune relativ rapidă și sunt utilizate în cadrul anesteziei generale. Efectul deprimant central se dezvoltă mai lent decât pentru barbiturice și

are o intensitate mai mică. Perioada postanestezică este prelungită și amnezia este frecventă.

Benzodiazepinele i/v sunt utilizate pentru sedare intraoperatorie și reprezintă o componentă a anesteziei echilibrate. Răspunsul la benzodiazepine prezintă variații intraindividuale mari, ceea ce reprezintă un dezavantaj.

**Indicațiile.** Benzodiazepinele ca anestezice generale sunt folosite în: utilizarea în cadrul anesteziei generale ca o componentă a anesteziei echilibrate; tranchilanalgezie; sedare intraoperatorie; inducția și menținerea anesteziei; premedicație.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Benzodiazepinele sunt contraindicate sau se folosesc cu precauție în: miastenie; graviditate, lactație; intoxicații acute cu deprimante ale SNC; insuficiență respiratorie decompensată, insuficiența cardiacă; afecțiuni renale și hepatice; la vârstnici; alcoolism.

**Reacțiile adverse.** Pentru benzodiazepinele utilizate ca anestezice generale pot fi semnalate: apnoe de scurtă durată (până la 2 min.); amnezia (cu o durată de până la 6 ore); dependența psihică și fizică la tratamentul de durată. Benzodiazepinele, inclusiv diazepamul, traversează bariera placentară, de aceea fiind administrat imediat înaintea nașterii poate provoca la copil dificultăți cardiorespiratorii, deprimarea termoreglării și letargie, care se pot menține câteva zile. Local (i/v) pot fi semnalate dureri și flebită din cauza solventului, care are acțiune iritantă.

**Diazepamul** administrat i/v lent în doza de 0,5 mg/kg provoacă în 1-2 min. somnolență, apoi pierderea cunoștinței. Este lipsit de acțiune analgezică. Relaxează musculatura voluntară spastică (prin acțiune centrală) fără să influențeze efectul curarizantelor. Influențează puțin circulația – produce o ușoară scădere a PA sistolice și diastolice, nu modifică practic funcția inimii. Deprimă moderat respirația cu diminuarea volumului respirator, dar cu creșterea frecvenței respiratorii. Sensibilitatea centrului respirator la CO<sub>2</sub> este micșorată proporțional cu doza. La bolnavii cu sindrom obstructiv scăderea reactivității centrului respirator este accentuată și mai durabilă. Injectarea i/v rapidă poate fi cauza de apnoe trecătoare (împune prudență și necesită mijloace de asistență de urgență). Greșurile și vomele postoperatorii sunt rare și nu se produc fenomene vegetative nedorite.

Diazepamul permite micșorarea dozelor de anestezice inhalatorii.

**Midazolamul (dormicum etc.)** se livrează în fiole 0,5% – 1 ml. Preparatul are o potență de 3-4 ori mai mare ca diazepamul, iar efectul este mai rapid și de o durată mai scurtă. Midazolamul este mai puțin iritant (este o soluție apoasă). Regimul de dozare: doza obișnuită pentru maturi în premedicație – i/m 10-15 mg (0,1-0,15 mg/kg) cu 20-30 min. înainte de anestezie sau i/v 2,5-5 mg (0,05-0,1 mg/kg) cu 5-10 min. înainte de operație. La bătrâni doza se micșorează de obicei de 2 ori. Pentru inducția anesteziei se administrează i/v 10-15 mg (0,15-0,2 mg/kg) în asocieră cu anestezice. Pentru menținerea somnului necesar se injectează i/v doze mici suplimentare.

**Flunitrazepamul (rogipnol, somnubene)** se livrează în fiole 1 ml – a 0,002 (0,2%-1ml). Regimul de dozare: în premedicație – i/m la adulți – 0,001-0,002 (1-2 mg → 0,5-1ml) și la copii – 0,015-0,03 mg/kg cu 30-60 min. înainte de anestezie (singur sau asociat cu alte preparate). Inducția anesteziei – în cadrul neuroleptanalgeziei sau la asocierea anesteziei inhalatorii i/v la adulți – 1-2 mg (0,5-1 ml), 0,5 ml timp de 30 sec, iar la

copii – 0,015-0,03 mg/kg. Menținerea anesteziei – i/v în doze și la intervale determinate individual. Soluția se pregătește ex tempore.

**Ketamina** este un compus de sinteză, chimic înrudit cu petidina, ce provoacă somn superficial și analgezie intensă, cauzată de activarea receptorilor serotoninergici și opioizi. Perioada de inducție la introducerea i/v constituie 10-30 sec iar la introducerea i/m 3-4 min. La injectarea i/v a ketaminei în primele 10-15 sec. se constată obnubilare, detașare de mediul exterior, perturbarea percepțiilor vizuale și auditive, senzație de îngreunare (anestezie disociativă), iar peste 30 sec se produce pierderea cunoștinței, somn superficial și analgezie intensă. Se produc mișcări involuntare cu caracter tonico-clonic, mai ales ale extremităților. Ochii rămân deschiși, iar reflexele oculare (corneean și ciliar) nu sunt totdeauna abolite. La injectarea i/m anestezia se instalează în 3-4 min. După anestezie analgezia se menține încă 3-4 ore.

Preparatul produce stimulare circulatorie cu tahicardie, creșterea debitului cardiac și presiunii arteriale (prin eliberarea catecolaminelor) maxime la 2-4 min. și revenirea peste 10-20 min. De regulă, nu deprimă respirația, nu modifică reactivitatea la bioxidul de carbon și hipoxie. Dilată bronhiile, crește secrețiile salivare și traheobronșice (necesită administrarea atropinei). Greața și voma postoperatorie sunt relativ rare și pot fi evitate prin atropină. Mărește fluxul cerebral și presiunea intracraniană. Crește tonusul și motilitatea uterului.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ketamina este indicată în: inducția anesteziei; intervenții chirurgicale de scurtă durată; anestezia în timpul efectuării testelor funcționale; procedee ortopedice minore; inducția și menținerea anesteziei la copii.

Doza pentru anestezia i/v constituie de la 1,5 la 4,5 mg/kg (în medie 2 mg/kg). Sub formă de soluții 1-5%, doza fiind administrată timp de un minut, iar la necesitate se repetă o doză de 50-100% din cea inițială. Pentru anestezia i/m se folosesc doze de 6,5-13 mg/kg. Durata de acțiune 5-10 min. la introducerea i/v și 25 min. la introducerea i/m.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Ketamina este contraindicată sau se utilizează cu precauție în: hipertensiune arterială; insuficiență cardiacă; angină pectorală; infarct miocardic recent; tahicardie, aritmii; hipertensiune intracraniană; accidente cerebrovasculare recente; epilepsie, boli psihice; intervenții intraabdominale și intratoracice; intervenții chirurgicale ce implică faringele, laringele, bronhiile.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale ketaminei se enumeră: hipertensiune arterială; tahicardie, aritmii; tremor, contracții musculare tonice și clonice; inhibiția respirației; greață, hipersalivație; nistagmus, visuri neplăcute, reacții psihomotorii, halucinații; dureri în locul administrării.

Mărește presiunea intracraniană și intraoculară. Ketamina mărește secreția salivară și traheobronșică, deci necesită premedicație cu atropină. Crește debitul cardiac. Rezistența vasculară pulmonară crește. Greața și voma postoperatorii sunt destul de rare, dar care pot fi evitate prin utilizarea atropinei preventiv. Poate majora tonusul miometrului fiind un dezavantaj în perioada gravidității.

Principalul efect nedorit îl constituie tulburările psihice (delir, halucinații, excitații) în perioada postoperatorie, care pot dura de la câteva ore până la câteva zile cu o frecvență de 5-30% din pacienți. Tulburările psihice sunt mai frecvente la asocierea

ketaminei cu droperidol și atropină. Pentru profilaxia acestor complicații se recomandă administrarea preventivă a diazepamului în doza 0,2-0,3 mg/kg.

**Farmacocinetica.** Concentrația maximă este la un minut după injectarea i/v și 5 minute după cea i/m. Se distribuie inițial în creier (concentrațiile sunt de 3-5 ori mai mari ca în ser), apoi în țesuturile mai puțin vascularizate.  $T_{1/2}$  – 3,4 ore. Se metabolizează în ficat cu formarea de metaboliți (norketamina este responsabilă de efectul prelungit analgezic și psihic).  $T_{0,5}$ -inițial este de 7-11 minute ce corespunde efectului maxim (prin distribuție), dar  $T_{0,5}$  prin epurare constituie 2-3 ore. Se elimină prin urină sub formă de metaboliți și 20% neschimbată.

**Propofolul.** Preparatul se livrează în fiole 1 ml a 10 mg. Reprezintă un derivat de 2-6-diizopropilfenil, are proprietăți întrucâtva asemănătoare cu barbituricele i/v.

Propofolul posedă un efect rapid și de scurtă durată cu inducerea anesteziei foarte rapid – în 30 sec, revenirea se face mai rapid decât pentru tiopental – în decurs de 4 min. – cu stare confuzională minimă. Propofolul scade PA cu circa 30% pentru doza uzuală cauzată preponderent de vasodilatație și mai puțin de deprimarea inimii. Fluxul sangvin cerebral este redus și scade presiunea intracraniană. În primele 30 sec se poate produce o apnee trecătoare. Respirația este deprimată, reactivitatea centrului respirator la  $CO_2$  este micșorată. Funcția hepatică și renală nu sunt afectate.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatul se indică în: inducția anesteziei; intervenții chirurgicale de scurtă durată; asocieri în intervenții de durată; asigurarea efectului sedativ la bolnavii cu respirație asistată.

Inducerea anesteziei – indiferent de efectuarea sau neefectuarea premedicației la adulți (cu masa corporală medie și starea satisfăcătoare) i/v câte 4 ml fiecare 10 sec până la apariția simptomelor clinice ale anesteziei. Pentru majoritatea pacienților până la 55 ani doza constituie 2-2,5 mg/kg. Pentru pacienții peste 55 ani de obicei sunt necesare doze mai mici. Bolnavilor de clasele 3 și 4 ASA, preparatul se administrează aproximativ câte 2 ml (20 mg) la fiecare 10 sec.

La copiii peste 8 ani se introduce lent i/v conform vârstei și/sau masei până la apariția simptomelor clinice ale anesteziei, în medie 2,5 mg/kg, iar la cei sub 8 ani – dozele la kg/corp pot fi mai mari.

Pentru inducerea anesteziei doza inițială se recomandă să se amestece 20 părți propofol și până la 1 parte 0,5% sau 1% lidocaină în condiții aseptice.

Pentru menținerea anesteziei se introduce fie prin perfuzie permanentă, fie prin bolus repetat. Pentru perfuzie permanentă viteza se determină individual, de regulă, în limitele 4-12 mg/kg/oră. Prin bolus repetat, în funcție de clinica anesteziei, propofolul în doze de la 25 mg (2,5 ml) până la 50 mg (5 ml). La copii pentru asigurarea unei anestezii adecvate se inițiază o perfuzie cu viteza 9-15 mg/kg/oră sau prin bolus.

Pentru perfuzii i/v se dizolvă 1 parte de preparat și 4 părți sol. 5% glucoză. Concentrația soluției nu trebuie să depășească 2 mg/ml.

**Contraindicațiile.** Propofolul este contraindicat: în hipotensiune arterială; nu se recomandă la copii sub 3 ani; epilepsie; în maladii cardiovasculare, respiratorii, hepatice și renale; la pacienții cu surmenaj; în graviditate și lactație; dereglările metabolismului lipidic.

**Reacțiile adverse.** Propofolul poate fi responsabil de următoarele reacții adverse: efecte minime de excitație; hipotensiune arterială și apnoe temporară în timpul inducției

în funcție de doză și remediile folosite pentru premedicație; foarte rar au fost semnalate: simptome epileptiforme, convulsii și opistotonus; cazuri de anafilaxie cu bronhospasm și hipotensiune; eritem, febră postoperatorie, edem pulmonar; greață, vomă și cefalee în perioada postanestezică; modificarea culorii urinei la folosirea îndelungată, local, rar tromboză și flebită. În timpul inducerii sau revenirii se pot produce mișcări involuntare, tremor, rareori convulsii. Local pot fi simptome de flebită.

**Farmacocinetica.** Propofolul se distribuie rapid. Clearance-ul total = 1,5-2 l/min., ceea ce ne arată că propofolul se distribuie bine și rapid se elimină din organism. Se metabolizează preponderent în ficat, iar metaboliții se elimină prin urină. ( $T_{0,5}$  = 1-3 ore).

### **Particularitățile farmacologice ale analgezicelor opioide ca anestezice generale**

**Indicațiile.** Analgezicele opioide în calitate de anestezice generale se folosesc în: premedicație; perioada postoperatorie; anestezie combinată; neuroleptanalgezie; narco-neuroleptanalgezie (asocierea de talamonal cu tiopental); intervenții pe cord deschis; anestezia analgezică (fentanil în doze mari) în chirurgia cardiacă și alte intervenții majore.

**Contraindicațiile.** Analgezicele opioide ca anestezice generale sunt contraindicate în: insuficiența respiratorie; asocierea cu inhibitoarele SNC, protoxidul de azot.

Morfina în doza de 1-2 mg/kg, i/v lent (timp de 20 min.) realizează o analgezie puternică și pierderea cunoștinței cu deprimare circulatorie minimă, ceea ce este avantajos în intervențiile pe cord sau în intervențiile chirurgicale majore, atunci când rezerva circulatorie este mică. Poate produce deprimare respiratorie marcantă, inclusiv postoperatoriu, ceea ce face necesară uneori asistarea respirației și administrarea unor antagoniști de tip naloxonă. Deprimarea respiratorie poate fi redusă considerabil atunci când se folosesc doze relativ mici în cadrul anesteziei echilibrate, în asociere cu barbiturice sau benzodiazepine i/v și cu protoxid de azot.

**Fentanilul** (leptanal, sublimaze) se livrează în fiole 10 ml / 0,05% (1 ml – 0,05 mg). Preparatul are un efect analgezic mai mare ca morfina (0,1 mg – 2 mg) i/v cu o durată de 30 min., față de 90 min. a morfinei. În doze mari 50-70  $\mu$ g/kg – i/v lent provoacă pierderea cunoștinței și analgezie marcantă, permițând intervenții chirurgicale. În mod obișnuit, circulația nu este influențată semnificativ. Ocazional se produce bradicardie dependentă de doză (care este de natură vagală centrală și poate fi împiedicată prin atropină). La coronarieni cu contractilitatea miocardică păstrată survin uneori puseuri hipertensive. Deprimă respirația, efectul fiind proporțional cu doza și mai durabil ca analgezia. În cazurile folosirii de doze mari (peste 50  $\mu$ g/kg) este necesară ventilația artificială câteva ore după intervenția chirurgicală. Greața și voma sunt relativ rare.

Un efect nedorit important (caracteristic și pentru alte opioide la dozele mari) al fentanilului este creșterea tonusului muscular, cu rigiditate, îndeosebi la nivelul toracei și abdomenului, care împiedică mișcările respiratorii. Fenomenul este mai frecvent când injectarea i/v se face prea repede, la bătrâni și când se asociază cu protoxidul de azot. Administrarea prealabilă de miorelaxante periferice poate atenua contractura.

Fentanilul se cupleză 80% cu proteinele plasmatică, are un grad mare de fixare tisulară. Se distribuie rapid în creier datorită liposolubilității și de aici se redistribuie în alte țesuturi. Este metabolizat în proporție mare. Recircularea enterohepatică explică,

probabil, realizarea unui al 2-lea vârf plasmatic la 45-120 min. de la injectare (fenomen care determină durata lungă a deprimării respiratorii).

Pentru premedicație, precum și în perioada postoperatorie, la adulți fentanilul se administrează i/m 0,05-0,1 mg (1-2 ml) cu 2,5-5 mg droperidol, iar în anestezia combinată – i/v 0,1-0,2 mg (2-4 ml). Pentru neuroleptanalgezie se introduce i/v 0,06 mg, fracționat la fiecare 20 min. sub controlul frecvenței respirației. Pentru „narconeuroleptanalgezie” în asociație cu tiopentalul și droperidolul se folosesc doze de 5 μg/kg (0,005 mg/kg). În doze de 0,05-0,1 mg/kg fentanilul se utilizează în intervenții pe cord deschis, iar în doze mari 0,05-0,07 mg/kg – pentru „anestezia analgezică” în chirurgia cardiacă și pentru alte intervenții chirurgicale majore, cu condiția asigurării ventilației postoperatorii.

Fentanilul la copii cu scop de premedicație și anestezie postoperatorie se administrează i/m 0,002 mg/kg cu 30-60 min. înainte de intervenție. Pentru menținerea anesteziei, precum și în cea combinată la copii fentanilul se introduce i/v 0,002 mg/kg sau i/m 0,0015-0,0025 mg/kg; iar pentru anestezie chirurgicală – 0,01-0,15 mg/kg i/v sau 0,15-0,25 mg/kg i/m.

**Sufentanilul** are o potență mai mare ca fentanilul. Efectul este de durată ceva mai scurtă. Ca și fentanilul, asigură o bună stabilitate cardiovasculară. Riscul inhibării respirației și al rigidității musculare sunt similare fentanilului, dar este mai slab efectul euforizant, iar vomela sunt mai rare.

**Alfentanilul** (repifen) are acțiune analgezică mai rapidă și de durată mai scurtă decât fentanilul, cu o potență mai mică. Deprimarea respiratorie este mai puțin durabilă, voma este mai rară.

**Lofentanilul** este similar fentanilului, dar are o acțiune mai durabilă, deci este avantajos în intervenții durabile și postoperatoriu (în condițiile asigurării ventilației asistate).

**Talamonalul** introdus i/v provoacă o stare de liniște, indiferență și activitate motorie redusă, însoțită de analgezie marcantă, deja după 3-4 min. bolnavul poate adormi. În mod obișnuit circulația este puțin afectată. Se produce bradicardie (care poate fi evitată prin atropinizare prealabilă), PA scade moderat. Trebuie evitate modificările bruște de poziție orizontală în cea verticală PA. Funcția respiratorie este puternic deprimată, necesitând frecvent respirație asistată.

Unii bolnavi prezintă o stare de rigiditate musculară interesând îndeosebi mușchii respiratori (poate fi evitată printr-un curarizant preventiv). Uneori survin simptome extrapiramidale – distonie, akatizie, crize oculogire, care pot fi controlate prin antiparkinsoniene.

Pentru neuroleptanalgezie se folosește talamonalul ce conține 0,05 mg fentanil și 2,5 mg droperidol la 1 ml. Pentru premedicație se introduc i/m 0,5-2 ml cu o oră înaintea intervenției. În scopul inducerii anesteziei se folosește i/v 0,1 ml/kg în injecții fracționate sau în perfuzie. Pentru perfuzie se diluează 10 ml în 250 sol. glucoză 5%, introducând repede până la apariția somnolenței, după care se încetinește sau se stopează, administrând în continuare un anestezic inhalator, de exemplu protoxidul de azot. Pentru menținerea anesteziei în intervenții prelungite se pot adăuga câte 0,025-0,05 mg fentanil. Ca adjuvant al anesteziei regionale, atunci când este necesar un plus de sedare și analgezie



se introduc 1-2 ml talamonal i/m sau i/v lent. Dozarea talamonalului trebuie efectuată cu precauție la bătrâni și persoanele cu debilitate, în insuficiența renală și hepatică. Efectele de adiție sau potențare la asocierea cu barbituricele, tranchilizantele, analgezicele opioide, anesteziile generale necesită micșorarea dozelor de talamonal.

**Anestezia generală combinată** e cea pentru obținerea căreia se folosesc câteva anestezice, miorelaxante și alte preparate împreună. Combinarea preparatelor permite obținerea diferitor efecte (inducerea rapidă, analgezie, areflexie, de asemenea potențarea efectului fiecăreia din ele, dozele preparatelor fiind micșorate).

Analgezia efectivă prevede următoarele scopuri: analgezia la timp duce la lichidarea reflexelor somatomotorii, simpatică, vasomotorii, psihosomatice, ce sunt provocate de durere; în durerile cronice lichidează sau micșorează complicațiile.

**Neuroleptanalgezia.** Utilizarea unui neuroleptic și analgezic influențează selectiv asupra neuronilor, producând indiferență psihică, pierderea sensibilității durerii fără apariția somnului.

Neuroleptanalgezia se face cu talamonal, utilizând în premedicație atropina. Deoarece fentanilul poate deprima respirația până la apnee, se recomandă efectuarea respirației ajustate, folosind pentru intubație suxametoniu.

Avantajele neuroleptanalgeziei sunt următoarele: toxicitate minimă, diapazonul terapeutic mare, poate fi dirijată bine, manifestă protecție neurovegetativă a organismului, hemodinamic stabilă în timpul intervenției chirurgicale, posedă efect antișoc, posedă efect antivomic.

**Indicațiile:** intervenții chirurgicale de lungă durată și înalt traumatică, intervenții pe cord, tratamentul edemului pulmonar, tratamentul șocului cardiogen etc.

**Contraindicațiile.** Contraindicație absolută servește lipsa aparatului pentru respirație ajustată. Contraindicații relative sunt: psihoze depresive; alcoolism cronic; narcomanie; dereglări extrapiramidale; operații cezariene (din cauza inhibării centrului respirator la făt).

**Ataralgezia** (tranchiloanalgezia) prezintă administrarea combinată a tranchilizanților cu analgezice opioide. Se deosebește de neuroleptanalgezie prin dereglări respiratorii și hemodinamice mai puțin pronunțate în timpul inducției anesteziei.

**Antidepranalgezia** prezintă utilizarea antidepresivelor (uneori și a diazepamului) în complex cu analgezicele opioide în perioada postoperatorie. De asemenea, e înalt efectivă în suspendarea durerilor în infarctul acut de miocard.

**Clonidina** este un  $\alpha_2$ -adrenomimetic presinaptic central, ce posedă efect analgezic pronunțat indiferent de calea introducerii. Clinic s-a dovedit că administrarea i/m a 100  $\mu$ g de clonidină, imediat după intervenția chirurgicală, prelungește perioada indoloră până la 10-12 ore, indiferent de gradul de traumatizare. Administrarea clonidinei și ketaminei a dovedit o analgezie bună. De asemenea, clonidina e efectivă în: boli cronice, în asociere cu antipsihotice se utilizează în dureri pronunțate posttherpetice și dureri fantomă.

Caracterizarea comparativă a anestezicelor generale intravenoase

După faza de inducție	Preparatele	
A. rapidă (10-30 sec.)	Ketamină i/m Tiopental Metohexital	Propanidid Etomidat Propofol
B. moderată (2-5 min.)	Hidroxidionă Ketamină i/m Fentanil	Talamonal Midazolam
C. lentă (15-60 min.)	Morfină Oxibat de natriu Diazepam	
<b>Sucesiunea fazelor</b>		
A. rapidă	Ketamină Tiopental Metohexital Fentanil Talamonal	Etomidat Propanidid Propofol Sufentanil
B. lentă	Hidroxidionă Oxibat de natriu Diazepam	Midazolam Morfină
<b>Profunzimea anesteziei</b>		
A. somn superficial	Tiopental Metohexital Ketamină	Propanidid Midazolam Etomidat
B. somn anestezic (st. III)	Oxibat de natriu Diazepam	Fentanil Talamonal
<b>După prezența efectului anestezic</b>		
A. marcat	Ketamină, fentanil, talamonal, morfină, sufentanil, lofentanil	
B. slab	Tiopental, metohexital, propanidid, oxibutirat de natriu, hidroxidionă	
C. absent	Etomidat, propofol, diazepam, midazolam	
<b>Relaxarea musculară</b>		
A. marcată	Oxibutirat de natriu, diazepam, midazolam	
B. slabă	Tiopental, metohexital, etomidat	
C. lipsește	Ketamină, hidroxidionă	
D. crește tonusul	Fentanil, talamonal, propanidid	
<b>Inhibiția respirației</b>		
A. marcată	Fentanil, talamonal, morfină	
B. moderată	Tiopental, metohexital, propanidid, hidroxidionă, propofol, diazepam, midazolam	
C. practic absentă	Ketamină, oxibat de natriu, etomidat	
<b>Trezirea din anestezie</b>		
A. rapidă	Tiopental, metohexital, propanidid, etomidat, propofol	
B. lentă	Ketamină, hidroxidionă, diazepam, midazolam	

Caracterizarea anesteziei generale intravenoase

Parametrii	Barbituricele	Ketamină	Propanidid	Hidroxi-diona	Oxibutiratul de sodiu	Diazepam	Midazolam	Etomidat	Propofol	Fentanil
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Faza de inducere	10-30 sec	10-30 sec i/v 3-4 min i/m (2-8)	10-15 sec	2-4 min	15-40 min i/v 40-60 per os	1-2 min	2-3 min	10 sec	30 sec	2-3 min
Succesiunea fazelor	f. rapidă	f. rapidă	rapidă	lentă	lentă	lentă	lentă	rapidă	rapidă	
Profundimea anesteziei	somn superficial	somn superficial	somn superficial	somn anestezic	somn anestezic nivelul III	somn anestezic superficial	somn anestezic superficial	somn anestezic		somn anestezic
Fenomene de excitație	la introducerea lentă	persistă	relativ frecvente	lipsește	pot fi	-	-	rareori	rareori	-
Analgezia	slabă sau lipsește	intensă	slabă	insuficientă	slabă	lipsește	lipsește	lipsește	lipsește	puternic
Relaxarea musculară	slabă și trecătoare	nu e influențată	fibrilații la început	-	marcată	intensă	intensă	prezentă		crește tonusul muscular
Diminuarea respirației	moderată	lipsește	moderată	moderată	nu influențează	moderat	moderat	neseemnificativ	moderat	(marcat dependent de doză)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Diminuarea circulației	moderată	directă, însă nu se manifestă din cauză excesului catecolaminelor	persistă (↓ PA)	moderată	nu influențează	puțin	puțin	practic nu influențează	↓ PA, mai puțin deprimă inima	puțin
Durata anesteziei	10-15 min	5-10 min – i/v 25 min – i/m (12-40)	2-6 min	1-3 ore	1,5-3 ore – i/v 1,5-2,5 ore – per os	lungă	mai scurtă ca la diazepam	5 min (depen- dență de doză)	scurtă	20-30 min
Revenirea din anestezie	Rapidă de obicei fără excitație, vomă, persistă dezorientare peste 20-30 min	neplăcută (delir, halucinații, confuzie, excitație)	rapidă	lentă	lentă (câteva ore) cu greață, vomă	lentă (câteva ore) cu greață, vomă	prelungită greață și vomă rare, nu se produc fenomene vegetative	rapidă	mai rapidă ca după barbiturice (4 min)	greață, vomă (rar)

## Anestezicele locale

Substanțele care, introduse în imediata apropiere a formațiunilor nervoase în concentrație potrivită, provoacă pierderea reversibilă a sensibilității dureroase într-o zonă delimitată, împiedicând procesul de excitație-conducere, fără lezarea fibrelor nervoase.

### Clasificarea anestezicelor locale

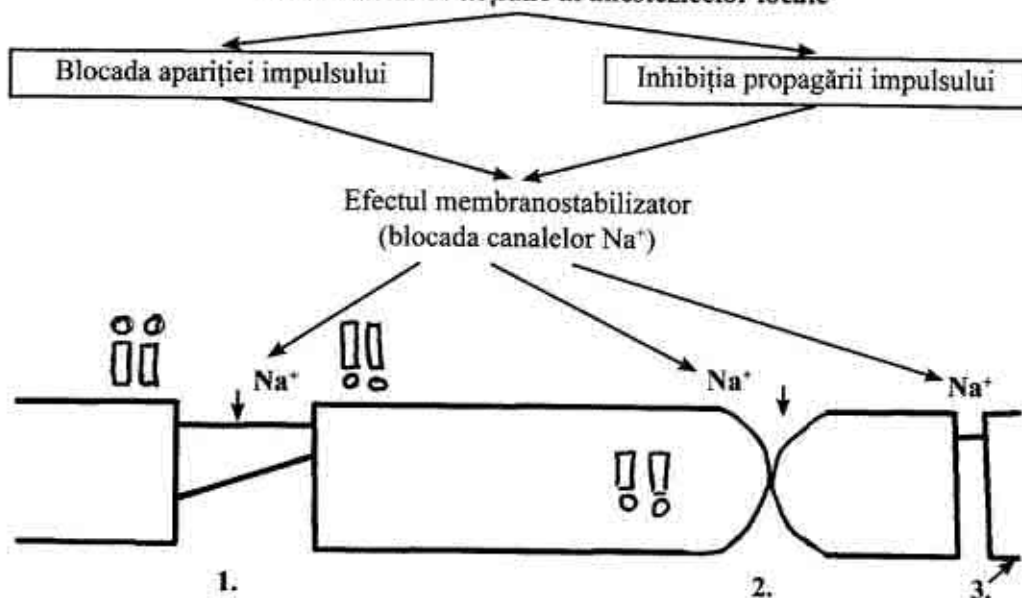
<i>I. După proveniență:</i>	
a) naturale	- cocaina;
b) sintetice	- tetracaina (dicaina), procaina (novocaina), cloroproca- ina (nescaina), lidocaina (xixaina), cincocaina (sovca- ina), prilocaina (xilonest), mepivacaina (carbocaina), bupivacaina (marcaina), etidocaina (duranest), benzo- caina (anestezina), articaia;
c) diverse	- fenolul, difenhidramina (dimedrolul), clorpromazina (aminazina) etc.
<i>II. După structura chimică:</i>	
a) derivații acidului paraami- nobenzoic	- procaina, cloroprocaia, tetracaina, benzocaina;
b) derivații acetanilidei (ami- dinici)	- prilocaina, lidocaina, trimecaina, etidocaina, bupivaca- ina, articaia, mepivacaina.
<i>III. După activitate (potența de acțiune):</i>	
a) foarte active	- tetracaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina, artica- ina;
b) active	- lidocaina, trimecaina, mepivacaina, benzocaina, coca- ina, prilocaina;
c) slab active	- procaina, cloroprocaia.
<i>IV. După toxicitate:</i>	
a) foarte toxice	- cincocaina, tetracaina, bupivacaina;
b) toxicitate medie	- lidocaina, trimecaina, etidocaina, mepivacaina, benzo- caina, cocaina, prilocaina;
c) puțin toxice	- procaina, cloroprocaia, articaia.
<i>V. După durata acțiunii:</i>	
a) lungă (3 ore și mai mult)	- bupivacaina, etidocaina, cincocaina, benzocaina;
b) medie (1-2 ore)	- lidocaina, trimecaina, prilocaina, mepivacaina, artica- ina;
c) scurtă (20-60 min.)	- procaina, cloroprocaia, cocaina, tetracaina.

<b>VI. După latența acțiunii:</b>	
a) cu dezvoltarea rapidă a efectului (până la 5 min.)	- cocaina, cloroprocaina, tetracaina, lidocaina, etidocaina, cincocaina;
b) cu dezvoltarea mai lentă a efectului	- procaina, benzocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina.
<b>VII. După tipul anesteziei:</b>	
a) superficială (terminală, de contact)	- tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina;
b) infiltrativă	- procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
c) de conducere	- procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
d) rahianestezia	- lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, cincocaina, articaina;
e) toate tipurile	- lidocaina, articaina.

**Mecanismul acțiunii anestezice.** Anestezicele locale stabilizează membrana fibrelor nervoase, crescând pragul excitabilității și micșorând procesul de depolarizare, până la împiedicarea dezvoltării potențialului de acțiune propagat, cu blocarea impulsului nervos. Acțiunea se datorează diminuării permeabilității membranare la ionii de sodiu. Moleculele de anestezic închid canalele membranare pentru ionii de sodiu. La aceasta contribuie forma neionizată și, îndeosebi, cea ionizată. Moleculele neionizate, care posedă liposolubilitate și difuzează cu ușurință prin membrană, ar comprima canalele de  $\text{Na}^+$  fie direct, fie ca urmare a modificării macromoleculelor lipoproteice din componența membranei. Moleculele ionizate pătrunse dinspre interiorul canalelor le-ar închide în porțiunea lor internă, dinspre axoplasmă unde se fixează probabil de receptori specifici. Aceasta explică de ce fibrele excitate, care au canalele de  $\text{Na}^+$  deschise prin depolarizare, sunt mai sensibile decât cele în repaus, când canalele sunt închise și moleculele anestezice ionizate nu pot ajunge la receptorul specific. Creșterea concentrației extraaxonale a  $\text{Ca}^{2+}$  antagonizează acțiunea anestezică locală, posibil prin competiție între calciul ionic și moleculele ionizate de anestezic, pentru sedii anionice de pe suprafața macromoleculei receptoare.

Anestezicele locale afectează oricare tip de neuron, însă mai cu ușurință fibrele nervoase cu diametrul mic și cele puțin mielinizate (teaca constituie un obstacol în difuziune), la fel și axonii scurți. Mai întâi se implică în anestezie fibrele vegetative și cele ale durerii și temperaturii, apoi cele proprioceptive, de tact și presiune și în fine fibrele motorii somatice. În ordinea descrisă mai sus dispar senzațiile, începând cu cele vegetative și terminând cu cele motorii. Revenirea se face invers.

## Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale



1. Molecule de anezic pe suprafața externă a membranei fibrei nervoase în stare de repaus (canalele de Na<sup>+</sup> sunt închise).
2. Moleculele neionizate ale anezicului pătrund în membrană și prin modificarea macromoleculilor lipoproteice comprimă canalele de Na<sup>+</sup> cu închiderea lor.
3. Moleculele ionizate din citoplasmă pătrund în interior, se fixează, probabil, de receptorii specifici și blochează pătrunderea ionilor de Na<sup>+</sup>.

## Farmacodinamia

Anestezicele locale se caracterizează prin potență, intensitate, durată de acțiune (vezi tabelul 2.3.5). Potența depinde de liposolubilitate. Compușii liposolubili (bupivacaina și etidocaina) pătrund în mare măsură, fiind activi în concentrații mici.

Intensitatea este proporțională concentrației soluției. Concentrații mari sunt necesare pentru anestezia infiltrativă, trunculară, epidurală, rahianestezie. Volumul soluției de o anumită concentrație este important pentru întinderea teritoriului cuprins de anestezie.

Durata depinde de: capacitatea anestezicelor locale de a se lega cu proteine; doză; circulația locală. Cele ce se leagă puternic cu proteinele membranare (bupivacaina, etidocaina) au un efect durabil. Efectul vasodilatator scurtează durata anesteziei. Creșterea circulației prin inflamație scurtează durata. Asocierea cu vasoconstrictoare (adrenomimetice) majorează durata efectului (cu 30% pentru anestezia infiltrativă și de 2 ori pentru cea regională). Vasoconstrictoarele mai puțin influențează durata anestezicelor locale liposolubile.

Alte efecte farmacologice (de obicei slab pronunțate la doze obișnuite și pronunțate în doze toxice).

**SNC.** La nivelul SNC inițial produce stimulare, probabil secundar datorită îndepărtării unor influențe inhibitoare. Se produc fenomene de excitație psihomotorie cu neli-

niște hiperreflexivitate, tremor, uneori confuzie și delir, care pot fi urmate de convulsii clonice. La doze toxice SNC este deprimat, apare somnolență, incoordonare motorie, pierderea cunoștinței și oprirea respirației.

**SCV.** Anestezicele locale în concentrații mari deprimă miocardul și scad debitul cardiac, produc bradicardie, micșorarea amplitudinii contracțiilor, crește perioada refractară, conductibilitatea scade, uneori se atestă fibrilații și stop cardiac în diastolă. Dilatarea arteriolelor produce scăderea PA. Cocaina are efect de constricție asupra vaselor și poate provoca hipertensiune arterială.

**Farmacocinetica.** Anestezicele locale conțin: a) aminogrupa – hidrofیلă, care poate fi sub formă ionizată și neionizată, raportul dintre ele depinde de pK și pH-ul soluției; b) lanțul intermediar – determină apartenența de grup – esterii sau amide; c) restul aromatic – determină gradul de solubilitate în grăsimi (lipofilitate), precum și capacitatea de cuplare cu proteinele, respectiv potența și durata de acțiune.

Anestezicele locale pot fi lipo- și hidrosolubile. Liposolubilitatea determină penetrarea în fibrele nervoase. Hidrosolubilitatea e importantă pentru difuzia preparatului din locul administrării spre locul de acțiune. Hidroliza acestor substanțe depinde de valoarea pH-ului tisular; la un pH acid scade eliberarea bazelor libere și se micșorează acțiunea anestezică. De aceea efectul lor anestezic se reduce în cadrul proceselor inflamatorii (în focarul de inflamație, unde este un mediu acid, cu pH 5,0-6,0).

Anestezicele locale se folosesc sub formă de săruri solubile în apă, de obicei clorhidrat. Soluțiile care le conțin au o reacție acidă și sunt stabile. Ele au cantități mici de molecule liposolubile, neionizate, capabile să difuzeze în țesuturi pentru a ajunge la locul de acțiune. Injectarea în țesuturile inflamate a soluției cu un pH scăzut, diminuează cantitatea de molecule neionizate, micșorând capacitatea de difuzie, respectiv și eficacitatea.

**Căile de administrare** (sau tipurile de anestezie).

**Anestezia de suprafață sau de contact** (vezi tabelul 2.3.6). Pielea intactă este impermeabilă pentru anestezic, acesta din urmă fiind ineficace. Ele sunt active numai dacă pielea este lezată (dermatoze acute, cronice). Aplicarea se face pe mucoase: conjunctivală, nazală, bucală, faringiană și esofagiană, a tractului traheobronșic și aparatului genitourinar. Această anestezie nu interesează țesutul submucos.

**Anestezia prin infiltrație.** Are loc injectarea în țesuturi, strat cu strat. Ea poate interesa pielea sau țesuturile profunde.

**Anestezie de conducere sau regională.** Anestezicul se injectează în preajma unei formațiuni nervoase mari. Se deosebesc:

a) Anestezia prin bloc nervos (trunculară sau plexală) – injectarea la nivelul nervilor periferici sau a plexurilor – nervii intercostali, nervii cranieni senzitivii, nervul ischiatic, femural, plex brahial, cervical etc. Zona anestezică este situată distal, începând de la câțiva centimetri de la locul injectării. Apare mai repede în cazul nervilor decât al plexurilor nervoase.

b) Rahianestezia (sau anestezia spinală) – introducerea soluției anestezicului în spațiul subarahnoidian, în lichidul cefalorahidian. Injectarea se face de obicei între vertebrele 3 și 4 lombare, realizând rahianestezia joasă utilă pentru intervențiile chirurgicale pe abdomenul inferior, perineu și extremități. Anestezicul acționează asupra



Utilizarea anesteziei locale în diferite tipuri de anestezie

Preparatele	Anestezia de suprafață		Anestezia epidurală		Anestezia infiltrativă		Anestezia de conducere		Rahianestezia	
	concentrația	durata	concentrația	durata	concentrația	durata	concentrația	durata	concentrația	durata
Lidocaina	2-4% soluții, unguente	30-45 min.	1-2%	1 oră	0,5-1%	50-60 min. (70-80 min. cu norepinefrină)	1-2%	1-2 ore (2 ore cu norepinefrină)	4-5%	1 oră
Mepivacaina			1,5-2%	1,5-3 ore	1%	1,5-3 ore	1-1,5%	1,5-3 ore	3% (hiperbară)	1,5-3 ore
Bupivacaina			0,5-0,75%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore
Etidocaina			1-1,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore	0,5-1%	4-8 ore	nu se recomandă	
Prilocaina			2-3%	1-2 ore	0,5-1%	1-2 ore	1%	1-2 ore		
Cincocaina	Unguent 0,5-1%	3-4 ore							0,25-0,5%	3-4 ore
Procaina			2%	30-60'	1%	45-60 min.	0,5-2%	20-45 min.	2%	30-60 min.
Clorprocaina			2%		1%					
Tetracaina	0,5% ochi, 2% nas, faringe	30 min. - 1 oră	0,4-0,5% limitat		0,1-0,2% limitat				1% limitat	
Cocaina	4-10%	30-45 min.								

Caracteristica comparativă a anesteziei locale

Denumirea preparatului	Liposolubilitatea	pK	Activitatea (potența)	Debutul acțiunii	Durata acțiunii	Toxicitatea
Derivații esterici						
1. Cocaina	mică	8,9	medie mică	rapid (2-5 min.) lent (15-20 min.)	30-45 min. 20-60 min. (în funcție de anestezie)	mare mică
3. Cloroprocaina	mică	8,7	mică (însă e dublă față de procaină)	rapid	scurtă (20-60 min.)	mică
4. Tetracaina	mare	8,5	mare	rapid (30 sec.) lent	scurtă (15-30 min.) lungă	mare medie
5. Benzocaina						
Derivații amidici						
6. Lidocaina	medie	7,9	medie	rapid (5-15 min.)	medie (1-2 ore)	medie
7. Mepivacaina	medie	7,6	medie	lent	medie (1,5-3 ore)	medie
8. Bupivacaina	mare	8,1	mare	lent (15 min.)	lungă (4-8 ore)	mare
9. Etidocaina	mare	7,7	mare	rapid	lungă (4-8 ore)	medie
10. Prilocaina	medie	7,9	medie	lent	medie (3-4 ore)	medie
11. Cincocaina	mare		medie	rapid	lungă (4-8 ore)	mare

Unele anestezice locale se pot utiliza în situații speciale:

- în cardiologie pentru suspendarea tahiaritmiilor ventriculare (lidocaina, trimecaina);
- migrenă, cefalee, dureri canceroase (procaina 1% – 5 ml intravenos);
- combaterea tulburărilor circulatorii, endarteritei obliterante, bolii Raynaud, degerăturilor (procaina peri- sau intraarterial);
- dereglări de somn, nervozitate, apatie, astenie, dificultăți de memorizare și concentrare la bolnavii în vârstă (i/m câte 100 mg o dată la 2 zile sau oral 200 mg zilnic în cure repetate) – procaina;
- ameliorarea troficii tisulare și întârzierea îmbătrânirii – gerovitalul, aslavitalul (conțin procaină);
- epigastralgie sau vome – benzocaina.

**Contraindicațiile.** Anestezicele locale sunt contraindicate în: sensibilitatea la preparat; hipotensiune arterială; șoc; miastenii, tireotoxicoză; insuficiența cardiacă congestivă; afecțiunile hepatice sau renale; blocul cardiac incomplet; bradicardie sinusală; bolile SNC – meningita, tumorile, poliomielite; anemie pernicioasă cu simptomatologie neurologică.

**Reacțiile adverse.** Anestezicele locale pot fi responsabile de un șir de reacții adverse, uneori grave: reacții alergice – relativ rar, mai frecvente la compușii esterici (prurit, erupții urticariene, erupții eczematoase, dispnee, crize astmatice, rar șoc anafilactic); hipertermie malignă – de tip idiosincrazie la anestezicele amidice; bradicardie, hipotensiune – în urma paraliziei simpatice, vasodilatației arteriale și venoase, mai ales în rahianestezie; cefalee – în rahianestezie; somnolență și amețeli – lidocaina; convulsii, hipertensiune și tahiaritmie, tahipnee la introducerea intravenoasă rapidă a lidocainei, apoi comă, bradicardie, scăderea presiunii arteriale și deprimarea respirației; methemoglobinemie – prilocaina; stimulare psihomotorie cu euforie și înlăturarea senzației de oboseală – cocaina; hipertensiune – cocaina (acțiune simpatomimetică indirectă).

rădăcinilor spinale și asupra structurilor superficiale ale măduvei, interesând fibrele senzitive și motorii somatice și fibrele simpatice. Deoarece fibrele vegetative sunt mai sensibile, blocul simpatic se produce începând cu circa 2 segmente spinale mai sus decât blocul senzitiv. Fibrele motorii fiind mai rezistente, paralizia motorie începe cu circa 2 segmente mai jos.

c) Anestezia epidurală – injectarea în spațiul epidural, de regulă în zona lombară (mai rar toracic). Anestezia caudală este o variantă realizată prin injectarea prin canalul caudal. Anestezicul difuzează prin dura în spațiul subarahnoidian, de asemenea pătrunde în spațiul paravertebral, provocând bloc nervos paravertebral. Cu cât volumul injectat este mai mare, cu atât nivelul anesteziei este mai înalt. Concentrațiile mici blochează fibrele simpatice, cele medii adaugă blocul senzitiv, iar cele mari provoacă și paralizie motorie. Nivelul blocului motor este la 4-5 segmente spinale sub cel al zonei de insensibilitate.

**Absorbția.** Absorbția din locul aplicării sau injectării depinde:

- 1) de caracteristicile anestezicului folosit;
- 2) de cantitatea de anestezic și volumul soluției;
- 3) de locul administrării. La cantități egale soluțiile mai concentrate realizează niveluri plasmatiche superioare, deci prezintă risc toxic crescut. Cu cât țesuturile sunt mai bine vascularizate, cu atât absorbția este mai bună. După anestezia infiltrativă concentrația este mică, iar a nervilor intercostali – mare, după anestezia epidurală – mare, după rahianestezie – mică. Absorbția de pe mucoase este semnificativă și crește la inflamația sau lezarea lor. De la nivelul mucoasei traheobronșice este rapidă și aproape completă. Tipul obținerii concentrației plasmatiche maxime este progresiv mai mare pentru aplicația pe mucoase (5 min.), mușchi (5 min), infiltrație subcutanată (45 min.).

**Distribuția.** În sânge anestezicele locale se leagă cu proteinele (amidele mai mult decât esterii). Ele sunt distribuite la început către țesuturile cu vascularizație bogată – creier, plămân, miocard, ficat, rinichi, apoi sunt treptat redistribuite la țesutul adipos și muscular. Penetreză cu ușurință bariera hematoencefalică și placenta.

**Metabolismul.** Compușii esterici rapid se metabolizează prin hidroliză de colinesteraza plasmatică și esterazele hepatice. Aceasta determină durata scurtă de acțiune și toxicitatea mică. Compușii amidici sunt metabolizați lent la nivelul hepatic prin N-dezalchilare (lidocaina și analogii ei), apoi hidrolizați și parțial conjugați. O mică parte se elimină sub formă neschimbată. Riscul toxic este mare.

**Indicațiile.** Anestezicele locale se indică:

- în oftalmologie – cheratite;
- în tratamentul hemoroizilor – se utilizează sub formă de supozitoare sau unguente;
- în stomatologie – tratamentul glositelor, pulpitelor, paradontitelor, cariesului, unor afecțiuni ale mucoasei bucofaringiene;
- pentru asocierea anestezicelor locale cu cele generale în chirurgie, blocate paraneurale în colici renale, blocate paravertebrale în radiculite;
- ca analgezic (1% intravenos) în dureri postoperatorii și arsuri – procaina;
- în eriteme solare, arsuri gr. I, fisuri, înțepături de insecte etc., pentru combaterea pruritului și durerii – benzocaina.

## 2.4. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A ANALGEZICELOR OPIOIDE ȘI NEOPIOIDE

Durerea este o senzație cu caracter de suferință, provocată de stimuli nocivi. Durerea acută se încadrează într-o reacție generală de apărare cu predominanță simpato-adrenergică, manifestată prin tahicardie, creștere tensională, midriază, transpirație, anxietate etc. Durerea acută netratată poate provoca dereglări somatice și psihice grave și poate evolua spre cronicizare. Durerea cronică (cu o durată ce depășește 3 luni), observată în boala coronariană, cancer, nevralgii etc., nu are caracter de apărare, ci un comportament depresiv, asociat cu fenomene de ipohondrie, reducere a activității.

Durerea este inițiată de stimularea nociceptorilor, receptori senzitivi specializați ce transmit impulsurile către măduva spinării prin fibre aferente nociceptive. Neuronii din coarnele posterioare ale substanței cenușii din măduvă primesc informația prin neuronii ganglionilor spinali, ce o difuzează în 3 direcții: asigură reflexele spinale motorii, reflexele simpatice și transmisia către creier. Informația dureroasă poate fi modificată la nivel spinal prin neuronii inhibitori intercalari și de formațiunile centrale, așa ca: substanța cenușie periaeductală, nucleul rafeului median, formațiunea reticulară laterală a mezencefalului, locus coeruleus. Informațiile ajunse în diferite zone ale creierului permit integrarea superioară a senzației dureroase.

Biochimismul senzației dureroase este complex. Intervin neuropeptide opioide (enkefaline, endorfine, dinorfine), substanțe algogene (histamina, serotonina, substanța P, bradikinina), peptidele vasoactive (endoteline, sistemul renină-angiotensină, kine plasmatic), factori antacoizi lipidici (prostaglandine, prostaciline, leucotriene). De asemenea, au loc descărcări hormonale adaptative de ACTH, tireotrop, somatotrop, prolactină, oxitocină, glucagon, gonadorfine, hormoni tireoidieni etc.

Peptidele opioide endogene se divizează în 3 grupuri: enkefaline, endorfine, dinorfine. Acționând asupra receptorilor membranari  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\epsilon$ , beta-endorfine, enkefalinele și dinorfinele eliberate în exces provoacă inhibarea transmiterii sinaptice nociceptive atât la nivelul neuromatrixului central, cât și în sens descendent până la nivelul cornului posterior medular.

Peptidele opioide reprezintă un mecanism fiziologic de protecție față de durere. Enkefalinele sunt cuprinse în terminațiunile axonilor neuronilor intercalari mici și deprimă transmisia informației senzitive asociate durerii și emoțiilor. Acțiunea se exercită atât presinaptic cât și postsinaptic și constă în inhibarea eliberării mediatorilor chimici excitatori, implicați în transmiterea senzației dureroase. Beta-endorfinele modifică funcția centrului termoreglator hipotalamic și influențează procesele de reglare a secreției hormonilor hipofizari, posibil, prin interferarea unor mecanisme dopaminergice.

S-a precizat de asemenea că atât mediatorii chimici, cât și substanțele hormonale, acționează la nivelul diverselor țesuturi și organe prin intermediul receptorilor membranari, citozolici sau nucleari, determinând răspunsuri celulare specifice cu participarea mesagerilor secunzi intracelulari de tipul nucleotidelor ciclice (AMPc, GMPc) sau a derivaților inozitolfosfat (IP<sub>3</sub> și DAG) eliberatori de Ca<sup>++</sup> și activatori de proteinkinaze.

## ANALGEZICELE

Analgezice se numesc preparatele medicamentoase ce prin diverse mecanisme de acțiune blochează apariția sau transmiterea impulsurilor nervoase în SNC și modifică perceperea emoțională a durerii.

Durerea se caracterizează prin doi componenți esențiali ca: perceperea și reacția la durere. Dacă primul este un fenomen neurologic, atunci cel de al doilea unul psihic, vegetativ, somatic. Influențarea medicamentoasă a durerii poate fi destul de variată și s-ar realiza la diferite nivele prin:

- A. Preparate ce blochează formarea impulsurilor nervoase la nivelul terminațiilor senzitive – anestezicele locale, antiinflamatoarele, spasmoliticele, antiangi-noasele, miorelaxantele, vasodilatatoarele, vasoconstrictoarele etc.;
- B. Medicamente ce inhibă transmisia influxului nervos prin fibrele senzitive – anestezicele locale;
- C. Remedii ce împiedică perceperea durerii la nivelul centrilor de integrare –
  1. neselective: anestezicele generale;
  2. selective: analgezice neopioide (blochează perceperea durerii); analgezicele opioide (diminuează perceperea și reacția la durere).

În funcție de gena efectului analgezic, mecanismele implicate în realizarea lui și ponderea în farmacodinamia preparatelor, putem distinge:

### I. Analgezice propriu-zise:

#### 1. Cu acțiune centrală:

- Analgezice opioide;
- Analgezice neopioide;
- Analgezice mixte (mecanism opioid și monoaminergic).

#### 2. Cu acțiune periferică:

- Analgezice antipiretice (inhibitorii ciclooxigenazei).

### II. Coanalgezice – medicamente care asociate cu analgezicele propriu-zise produc o potențare a analgeziei:

- Antidepresive triciclice;
- Neuroleptice;
- Miorelaxante;
- Calcitonină;
- Anticonvulsivante;
- Blocantele canalelor calciului etc.

### III. Paranalgezice – medicamente care, pe lângă efectele farmacologice de bază, manifestă acțiune analgezică nespecifică:

- Glucocorticoizi (în dureri inflamatorii);
- Nitrați (în accesele anginoase);
- Antiacide (în durerile ulceroase);
- Triptani (în accesele migrenoase);
- Acetazolamidă (în durerile glaucomatoase) etc.

## Preparatele analgezice propriu-zise

### I. Preparatele cu acțiune preponderent centrală

**A. Analgezice opioide:** morfină, trimeperidină, meperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, metadonă, dextromoramidă, propoxifen, butorfanol, buprenorfină, pentazocină, piritramid etc.

### B. Analgezice neopioide:

- Derivații paraaminofenolului sau analgezice antipiretice: *paracetamol*, fenacetină și preparatele combinate (citramon, solpadein, coldrex, saridon, panadol etc.).
- Preparate din diverse grupe: clonidină, amitriptilină, imipramină, ketamină, carbamazepină, valproat de natriu, baclofen, somatostatină, difenhidramină.

### C. Analgezice cu acțiune mixtă: tramadol.

### II. Preparatele cu acțiune preponderent periferică:

**A. Derivații acidului acetilsalicilic:** acidul acetilsalicilic, salicilamidă, metilsalicilat.

**B. Derivații pirazolonei:** metamizol și preparatele combinate (baralgină, spasmalgon, plenalgină etc.), fenilbutazonă etc.

**C. Derivații eteroacrilacetici:** ketorolac.

**D. Diverse grupe:** ketoprofen, dexketoprofen, nefopan.

**E. Antiinflamatoarele nesteroidiene:**

- neselective: diclofenac, ibuprofen, indometacină, acid niflumic, piroxicam etc.
- selective: nimesulid, celecoxib etc.

## Analgezicele opioide

Preparate capabile să suprimă durerea, inhibând perceperea și reacția la durere, prin acțiunea la nivelul căilor spino-talamice și centrilor superiori corticali de integrare a durerii.

### Clasificarea după afinitatea față de receptorii opioizi:

**1. Agoniști puternici ( $\mu$  și  $\kappa$ ):** morfină, hidromorfonă, oximorfonă, metadonă, dextromoramidă, piritramid, tilidină, fentanil, sufentanil, alfentanil;

**2. Agoniști medii și slabi ( $\mu$  și  $\kappa$ ):** trimeperidină, codeină, oxicodonă, petidină, dextropropoxifen, tilidină;

**3. Agoniști parțiali ( $\mu$ ) și agoniști-antagoniști ( $\kappa$ ):** buprenorfină;

**4. Agoniști parțiali ( $\kappa$ ) și antagoniști ( $\mu$ ):** butorfanol, pentazocină, nalbufină, nalorfină;

**5. Antagoniști:** naloxon, naltrexon, nalmefen, diprenorfină.

**Clasificarea după activitate și durata acțiunii** (vezi tabelul 2.4.1).

**Mecanismul de acțiune.** Acțiunea analgezicelor opioide la nivel celular se poate realiza prin mecanism: electric (modificări de conductanță transmembranară pentru ioni) și enzimatic (modularea activității sistemelor enzimactice intracelulare – adenil-

atciclazei, fosfolipazei C etc.). Astfel, prin activarea receptorilor miu ( $\mu$ ) și delta ( $\delta$ ) crește efluxul ionilor de kaliu cu hiperpolarizarea membranei presinaptice cu blocarea eliberării neuromediatorilor în spațiul sinaptic și transmisiei excitației.

**Tabelul 2.4.1**

**Caracterizarea comparativă a analgezicelor opioide după activitate și durata de acțiune**

Parametrii	Calea parenterală	Calea enterală
<b>I. După activitatea analgezică (doze echivalente)</b>		
1) slab active	30-100 mg trimeperidină, pentazocină, tramadol, petidină, tilidină	180-300 mg trimeperidină, pentazocina, petidină
2) active	5-10 mg morfină, metadonă, piritramid, dextromoramidă, nalbufină	50-100 mg morfină, dextropropoxifen, tramadol, tilidină
3) foarte active	0,01-4 mg fentanil, sufentanil, lofentanil, alfentanil, butorfanol, buprenorfină, levorfanol	5-20 mg metadonă, dextromoramidă, buprenorfină, piritramid
<b>II. După durata acțiunii</b>		
1) scurtă	20-45 min fentanil, alfentanil, sufentanil	3-4 ore trimeperidină, petidină, pentazocină, tramadol
2) medie	3-5 ore morfină, tramadol, trimeperidină, dextromoramidă, butorfanol, pentazocină, petidină, metadonă	4-6 ore morfină, metadonă, dextromoramidă, dextropropoxifen, piritramid
3) lungă	6-8 ore buprenorfină	6-8 ore buprenorfină

Activarea receptorilor kapa ( $\kappa$ ) inhibă deschiderea canalelor calciu-dependente cu micșorarea influxului acestor ioni în celulă cu diminuarea depolarizării, eliberării mediatorilor și transmisiei. Se estimează că receptorii miu ( $\mu$ ) și delta ( $\delta$ ) sunt cuplați de asemenea cu proteina Gi și determină inhibarea adenilatciclazei cu micșorarea nivelului AMPc. Analgezicele opioide selectiv influențează diverși receptori responsabili de efectul farmacologic (vezi tabelul 2.4.2).

Analgezicele opioide la nivel sistemic (antinociceptiv) influențează asupra structurilor nervoase la diferite nivele. Preparatele prin blocada transmisiei interneuronale a impulsurilor algogene în partea centrală a căilor aferente și dereglarea sesizării, aprecierii subiectiv-emotive a durerii și reacției la ea își realizează efectul analgezic la următoarele nivele:



**I nivel – coarnele posterioare ale măduvei spinării:**

- 1) influențează direct asupra structurilor sinaptice de transmisie de pe căile aferente fie la nivel postsinaptic, fie presinaptic (inhibarea eliberării neuromediatorilor, inclusiv substanței P);
- 2) indirect prin accentuarea controlului descendent inhibitor al structurilor centrale asupra măduvei spinării (coarnelor posterioare);

Aceste mecanisme contribuie la: diminuarea intensității impulsurilor nervoase pe căile ascendente; micșorarea reacțiilor motorii și vegetative spinale primitive.

**Tabelul 2.4.2****Tipurile de receptori opioizi și efectele farmacologice**

Parametrii	Receptorii opioizi		
	$\mu$ (miu)	$\delta$ (delta)	$\kappa$ (kapa)
Subtipurile	$\mu_1; \mu_2; \mu_3$	$\delta_1; \delta_2$	$\kappa_1; \kappa_2$
Agoniștii endogeni	$\beta$ -endorfina, enkefalinele, dinorfinele, endomorfinele	Leu-enkefalina, $\beta$ -endorfina, dinorfinele	dinorfinele
Sistemul efector	- adenilatciclaza cuplată prin intermediul proteinei $G_i$ ce duce la micșorarea conținutului AMPc; - cuplat cu canalele pentru $K^+$ prin intermediul proteinei $G_o$ cu creșterea influxului $K^+$ și hiperpolarizarea membranei	Ca și la $\mu$	- cuplate cu canale de $Ca^{2+}$ prin intermediul proteinei $C_o$ cu diminuarea influxului de $Ca^{2+}$ în celulă, reducerea eliberării neuromediatorilor și a transmisiei
Efecte farmacologice	- analgezie supraspinală (+++) și spinală (++); - analgezie periferică (++); - sedare (++); - inhibarea respirației (+++); - mioză (++); - euforie (+++); - disforie (-); - micșorarea motilității intestinale (++); - dependență medicamentoasă (+++); - hiperprolactinemie; - hiperalgezie	- analgezie supraspinală (+) și spinală (++); - analgezie periferică (-); - sedare (-); - inhibarea respirației (+) - mioză (-); - euforie (-); - disforie (+); - micșorarea motilității intestinale (+); - dependență medicamentoasă (-); - efecte endocrine (hormonul de creștere); - efecte vegetative (hipotensiune); - comportament de învățare de recompensă. - midriază	- analgezie supraspinală (+) și spinală (+); - analgezie periferică (++); - sedare (++); - inhibarea respirației (-) - mioză (+); - euforie (-); - disforie (+++); - micșorarea motilității intestinale (+); - dependență medicamentoasă (+); - efecte psihotomimetice

### ***Nivelul II – talamus, hipotalamus, formația reticulată, sistemul limbic etc.:***

- 1) micșorarea afluxului impulsurilor algogene;
- 2) împiedicarea sumăției impulsurilor dureroase;
- 3) intensificarea proceselor inhibitoare descendente.

Aceste mecanisme sunt responsabile de formarea unui complex de reacții motorii, vegetative și endocrine superioare.

### ***Nivelul III – scoarța cerebrală:***

- 1) micșorarea afluxului de impulsuri spre scoarță;
- 2) efectul sedativ.

Drept rezultat al acestor mecanisme se diminuează senzația de suferință și reacțiile psiho-emoționale, motorii, vegetative la durere.

**Farmacodinamia.** Deosebim 3 tipuri de efecte:

- a) Efecte utile terapeutic – analgezia; efectul anxiolitic;
- b) Efecte în funcție de situația clinică: greață, vomă, sedare, euforie, deprimarea tusei; deprimare respiratorie, constipație, spasmul sfincterului Oddi, retenția urinei etc.
- c) Efecte nedorite: disforie, bronhospasm, toleranță, dependență medicamentoasă (psihică și fizică), creșterea tensiunii intracraniene, hipotensiune arterială (în hipovolemii).

**Influența asupra SNC.** Analgezicele opioide exercită o influență variată asupra SNC cu un șir de efecte caracteristice.

**Acțiune analgezică.** Analgezicele opioide se caracterizează prin capacitatea de a bloca transmisia impulsurilor nociceptive pe căile ascendente (spino-talamice și talamo-corticale); împiedică perceperea durerii la nivel talamic și cortical; crește pragul de percepere a durerii (durerea va fi recunoscută la stimuli de o intensitate mai mare); majora pragul de reacție la durere (se va micșora intensitatea senzației dureroase și manifestările răspunsului la ele – psihice, vegetative, somatice); activa sistemele descendente inhibitoare și modulatorie (cortico-spinal, cortico-bulbar, hipotalamo-bulbar) a durerii. Astfel, analgezicele opioide vor diminua transmisia, perceperea și sumarea impulsurilor algogene și, ceea ce este esențial, aprecierea subiectiv-emoțională a durerii ce provoacă senzația de suferință. Un anumit rol în acțiunea analgezică îl pot avea efectul sedativ și somnolența. Preparatele sunt efective în durerea: somatică și viscerală acută și mai ales în cea cronică, nociceptivă (excitarea nociceptorilor cu păstrarea intactă a căilor de transmisie și mai puțin în cea neuropatică (afectarea structurilor nervoase).)

### **Caracterizarea efectului analgezic la opioide – vezi tabelul 2.4.3.**

**Efectul sedativ.** Acest efect poate fi cauzat de influența opioidelor asupra neuronilor scoarței cerebrale, formațiunii reticulare activatoare ascendente, sistemului limbic și hipotalamusului. Acțiunea sedativă poate influența benefic asupra aprecierii subiectiv-emoționale a durerii, posibil determinată de inhibarea reacției scoarței cerebrale, sistemului limbic și hipotalamusului la impulsurile aferente.

**Acțiunea asupra sferei psihice.** Proprietățile psihotrope ale preparatului constituie cauza principală a dezvoltării dependenței și a includerii morfinei și analogilor ei în grupa analgezicelor opioide. Se constată 3 faze succesive la acțiunea acestor substanțe asupra SNC:

1. Euforie morfinică; la nedrogați este mai puțin pronunțată și de o durată mai mică;
2. Somn morfinic: la nedrogați este mai pronunțat;
3. Abstenență morfinică: poate fi ștearsă sau chiar absentă la nedrogați și are un caracter grav la morfinomani; ea se manifestă prin acutizarea senzației de durere, restabilirea senzației de frică și neliniște, emoții negative, apariția unor devieri vegetative nedorite (dereglarea ritmului cardiac, frecvent – tahicardie, greață etc.).

**Influența asupra sistemului hipotalamo-hipofizar.** Morfina inhibă sinteza gonadolibेरinei și corticoliberinei cu micșorarea concentrației hormonului foliculostimulant și luteinizant, adrenocorticotrop și respectiv a testosteronului, estrogenilor și cortizolului. Unele opioide pot crește secreția hormonului somatotrop, dar nu o influențează pe cea a hormonului tirotrop. La utilizarea de durată efectele respective se reduc cu restabilirea proceselor fiziologice. Secreția vasopresiniei poate crește la stimularea  $\mu$ -receptorilor și se poate micșora la excitarea k-receptorilor cu diminuarea sau majorarea diurezei.

**Inhibarea centrului respirator.** Suprimarea funcției centrului respirator este unul din dezavantajele morfinei și ale altor opioide. Micșorarea frecvenței, profunzimii și minut-volumului respirator se constată la toți bolnavii, dar în grad diferit. La bolnavii normostenici deprimarea respirației la administrarea dozelor terapeutice de morfină este neînsemnată, dar poate fi periculoasă dacă bolnavii dorm sau sunt într-o stare inconștientă sau au o ventilație pulmonară dereglată (posttraumatică, posthemoragică, postcombustională). Se constată acumularea  $\text{CO}_2$  în serul alveolar și în sânge (hipercapnie) cu apariția acidozei respiratorii. Activarea respiratorie de către hemoreceptorii vasculari (în urma hipoxiei și hipercapniei) se păstrează, și de aceea inhalarea  $\text{O}_2$  în aceste condiții poate provoca apnee. Acțiunea slab inhibitoare a morfinei asupra respirației are loc după 7-10 minute de la introducerea intravenoasă, aproximativ după 30 minute de la injectarea intramusculară și după 60-90 minute de la injectarea subcutanată a preparatului în doze terapeutice. Activitatea centrilor respiratori și minut-volumul respirator se restabilesc complet după 4-5 ore.

Practic toate substanțele medicamentoase ce potențează efectul analgezic al morfinei intensifică acțiunea inhibitoare a acesteia asupra centrilor respiratori.

Majoritatea analgezicelor opioide în doze ecvianalgezice inhibă centrul respiratori în aceeași măsură ca și morfina.

**Inhibarea centrului termoreglator.** Morfina și analgezicele opioide inhibă centrul termoreglator din hipotalamus. Hipotermia marcantă se constată doar la administrarea dozelor mari. Sub influența opioidelor se poate micșora temperatura majorată și normală.

**Inhibarea centrului tusei (efectul antitusiv).** Morfina și alte opioide inhibă puternic centrul tusei, ceea ce agravează drenarea căilor respiratorii. Parțial efectul antitusiv este determinat de acțiunea directă asupra centrului bulbar al tusei. Se estimează că dextrometorfanul, care nu stimulează receptorii opioizi și nu provoacă analgezie, ar putea bloca receptorii NMDA-glutamatergici. Preparatele sunt efective în tusea seacă, chinuitoare.

**Stimularea centrului nervului optic (mioza).** Datorită excitării centrilor nervului oculomotor, morfina provoacă o mioză pronunțată (îndeosebi în doze mari), fenomen de o mare importanță în diagnosticul intoxicațiilor acute cu morfină. Această acțiune probabil este secundară și este cauzată de influența morfinei asupra sectoarelor superioare ale SNC, deoarece la animalele decorticate opioidele nu provoacă mioză.

**Influența asupra centrului vomei (efect vomitiv).** Morfina de regulă inhibă centrul vomei, însă administrarea opioidelor este însoțită deseori (la 20-40% din bolnavi) de greață și vomă (la 10-15%), provocate de acțiunea excitantă a preparatelor asupra hemoreceptorilor zonei Trigger a bulbului rahidian. Excitația centrului vomei se constată cel mai des la administrarea ambulatorie a opioidelor, precum și la accidentații de transport, ceea ce se explică prin includerea în reacție a aparatului vestibular. Aceeași cauză stă și la baza apariției vertijului – alt efect secundar des întâlnit (la 60-85% bolnavi). Remediile dopaminolitice (haloperidolul, torecanul, metoclopramida etc.) contribuie la oprirea acestor reacții adverse.

**Excitarea centrului nervului vag.** Analgezicele stimulează centrul nervului vag cu creșterea tonusului parasimpatic la periferie (vezi influența asupra organelor și sistemelor).

### Acțiunea asupra organelor și sistemelor

**Sistemul cardiovascular.** Analgezicele opioide manifestă o influență variată asupra funcției sistemului cardiovascular. La administrarea intravenoasă se constată la majoritatea preparatelor o hipotensiune arterială temporară, care, împreună cu alte proprietăți ale preparatului, explică utilizarea lor ca remedii de elecție în infarctul acut de miocard. O acțiune mai pronunțată asupra tonusului vascular o au analgezicele grupei fenilpiperidinei, care influențează nesemnificativ nivelul presiunii arteriale în condiții normale, dar contribuie la dezvoltarea hipotensiunii la bolnavii cu insuficiență cardiovasculară.

**Sistemul respirator.** În legătură cu creșterea tonusului vagal, morfina poate cauza accese de bronhospasm la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, ceea ce va necesita o terapie specială. Ca analgezice la bolnavii cu astm bronșic mai rațională este utilizarea preparatelor de tipul fentanilului sau trimeperidinei, la care acțiunea spasmogenă a bronhiilor este mai slabă.

**Tubul digestiv.** Influența morfinei asupra tonusului organelor cavitare are un caracter spasmogen, la baza căruia se află:

a) proprietatea morfinei și a altor opioide de a mări tonusul centrilor inervației parasimpatice (spasmul poate fi înlăturat parțial de atropină);

b) acțiunea tonogenă directă asupra pereților organelor cu musculatură netedă.

În urma spasmului porțiunii inițiale duodenale evacuarea gastrică durează până la 8-12 ore față de 3-4 ore în mod obișnuit. Introducerea sondei duodenale este dificilă, fiind totodată posibilă o dilatare acută a stomacului. Tonusul intestinelor (subțire și gros) crește, iar peristaltismul se micșorează, în pofida amplificării mișcărilor pendulare intestinale. Se contractă peretele intestinului gros și sfincterele, producând consecutiv o reținere a tranzitului intestinal și o reabsorbție intensă a apei. Chiar și în doze terapeutice, morfina provoacă spasmul sfincterului Oddi și mărirea presiunii în ductul coledoc,

în timp ce spasmul căilor biliare durează mai mult de 2 ore. Acțiunea spasmogenă a morfinei și a altor opioide constituie o problemă în cazul necesității îndepărtării sindromului de durere în accesele de colică renală și biliară. De aceea este strict necesară combinarea analgezicelor cu spasmoliticele miotrope.

Tabelul 2.4.3

Unele caracteristici farmacodinamice ale analgezicelor opioide

Preparatele	Agonist	Antagonist	Dozele echianalgezice		Efectul maxim		Durata efectului	
			parenteral (mg)	per os (mg)	parenteral (min.)	per os (ore)	parenteral (ore)	per os (ore)
Morfină	μ, κ	-	10	60	60	2	3-6	4-7
Hidromorfonă	μ, κ	-	1,5	7,5	Mai repede	Mai repede	Mai scurtă	Mai scurtă
Oxicodonă	μ, κ	-	10-15	20-30			4-6	4-6
Codeină	μ, κ	-	120	200	-		-	4-6
Trimeperidină	μ, κ	-	30-40	180-240			3-5	3-5
Piritramid	μ, κ	-	5-10		15-20		4-6	5-6
Metadonă	μ, κ	-	10	20			4-5	4-6
Petidină	μ, κ	-	75	300	60	1,25	2-4	3-5
Dextromoramidă	μ, κ	-	5	5-10			3-5	4-6
Dextropropoxifen	μ, κ	-	-	65	-		-	4-6
Fentanil	μ, κ	-	0,1	-	1-3	-	0,25-0,5	-
Tramadol	μ, κ, δ	-	50-100	50	Mai repede	Mai repede	3-5	4-7
Pentazocină	δ, κ	μ	30-60	180	15-60	1-3	3-5	3-5
Buprenorfină	μ (parțial)	κ, δ	0,3-0,6	0,2-0,4	Mai lent	Mai lent	6-8	6-8
Butorfanol	κ, δ	μ	0,5-4	-	10	-	3-4	-
Nalbufină	κ, δ (parțial)	μ	0,5-10 (ca antagonist.)	-	-	-	1-4	-
Levorfanolol	μ, κ	-	2-3	2-3			6-8	6-8
Naloxonă	-	μ, κ, δ	1 (ca antagonist.)		0,5-2	-	2-4	-
Naltrexonă	-	μ, κ, δ		50-100 mg				24-48

**Aparatul renal și genital.** Analgezicele opioide cresc tonusul sfincterului vezicii urinare, detrusorului și ureterelor cu tendința la retenția urinară (pot fi chemări false la urinare). Micșorarea diurezei este determinată și de o hipersecreție a hormonului anti-diuretic. Preparatele respective pot majora tonusul uterului gravid cu reducerea frecvenței contracțiilor și întârzierea relaxării.

**Indicațiile.** Analgezicele opioide sunt indicate în: sindromul algic acut foarte intens (postoperatoriu, posttraumatic etc.); infarctul acut de miocard; cancer inoperabil; colici biliare, renale, intestinale; durerile cronice; analgezie obstetricală; edemul pulmonar acut; diaree; neuroleptanalgezie; anestezia intravenoasă.

**Principiile de selectare și utilizare a analgezicelor opioide.** Jugularea sindromului algic constituie unul din scopurile utilizării analgezicelor opioide și necesită mai întâi de toate elucidarea cauzelor și tipurilor de durere. În funcție de evoluție, distingem: durere acută (prezentă în cadrul unei maladii sau stări patologice ce dispare după tratamentul acestora fără a lăsa sechele fizice și psihice și răspunde la terapia analgezică uzuală) și durere cronică (sau așa-numita „boală în sine”, care persistă 1-6 luni în funcție de timpul de vindecare a leziunii dureroase și este rezistentă la terapia analgezică obișnuită). Durerea acută este o reacție importantă pentru protecția organismului și stabilirea diagnosticului. Însă durerea acută foarte intensă și prelungită are un caracter negativ prin instalarea unui șoc sau a unor tulburări funcționale. Durerea cronică continuă după vindecarea leziunii primare prin migrarea de la periferie spre centru cu instalarea „în capul pacientului” (fenomenul „somatizarea durerii”). Algezia cronică, de regulă, poate fi însoțită de insomnie, depresie, reacții vicioase în cerc (senzitivo-senzoriale și somato-vegetative exagerate) determinate de nivele diminuate ale neuromediatorilor antalgici și pragului de durere.

În funcție de locul leziunii și durerii primare, există durere: somatică (la nivelul aparatului locomotor); viscerală (la nivelul unui organ intern); centrală (leziuni medulare sau cerebrale) și psihică (cauze psihogene).

Utilizarea analgezicelor opioide în durerea acută are un caracter simptomatic, dar nu înlătură cauza. În aceste cazuri e necesar:

- a) a concretiza raționalitatea utilizării analgezicelor;
- b) a determina cert diagnosticul și posibilitățile evoluției procesului patologic;
- c) a nu influența simptomele și semnele bolii;
- d) a evita agravarea evoluției patologiei în legătură cu care sunt utilizate (mărirea tensiunii intracraniene în hipoxia cerebrală, deprimarea centrului respirator în infarctul acut de miocard);
- e) a ține cont de pericolul efectelor adverse;
- f) a analiza posibilele interacțiuni medicamentoase esențiale la bolnavul dat;
- g) a lua în considerare pericolul toleranței și dependenței medicamentoase.

În durerile acute analgezicele se prescriu în conformitate cu „scara analgezică” în asociere cu preparatele adjuvante. Astfel, în sindromul algic acut slab sau moderat se recurge la analgezice neopioide + adjuvant (treapta I), în cel persistent – opioide slabe sau medii (tip tramadol, pentazocină) + neopioide + adjuvant (treapta II), iar în cel foarte intens – opioide puternice + adjuvant (treapta III).

În durerile postoperatorii tratamentul antalgic presupune, în funcție de intensitate, utilizarea de opioide (parenteral, rectal, intern) timp de 24-48 ore și neopioide (paren-

teral, rectal, intern) cât este necesar. Pentru profilaxia sindromului algic postoperator se poate efectua analgezia prin administrarea anticipată preoperatorie a analgezicului pentru reducerea duratei și intensității durerii și prevenirii celei cronice. Această metodă este determinată de prevenirea declanșării hiperexcitabilității medulare și hiperalgeziei induse de sistemul glutamat/NMDA - NO. Ea se consideră mai eficientă ca analgezia inițiată postoperatoriu, după ce hiperalgezia s-a instalat.

Durerile la bolnavii oncologici prezintă o suferință ce necesită indiscutabil prescrierea analgezicelor, inclusiv opioide. Obligațiunea medicului constă în suprimarea suferinței, de aceea analgezicele opioide prin efectul analgezic, sedativ și euforie ușurează viața pacientului. În acest caz nu se pune în discuție pericolul dependenței medicamentoase. Mai mult ca atât, nu trebuie să se aștepte până durerea va deveni insuportabilă, iar bolnavul să aibă intenții de suicid. Pacienții în cauză cu dependență fizică nu trebuie considerați ca narcomani, deoarece aceste stări nu sunt echivalente.

E necesar de reținut că la bolnavii oncologici sunt recomandate intervale nu prea mari și stabile pentru a obține un efect analgezic stabil și ca bolnavul să nu se teamă de reinstalarea durerii. Se știe că pentru preîntâmpinarea durerii sunt necesare doze mai mici decât pentru jugularea ei. În aceste cazuri preparatul de elecție este morfina, iar doza și calea de administrare se determină individual. Se preferă utilizarea internă a morfinei, inclusiv formele retard, indicate la 8-12 ore, ce permit obținerea unui efect mai mare la aceleași doze și reacții adverse de o frecvență mai mică, determinate de o concentrație stabilă a morfinei.

Analgezicele opioide la pacienții oncologici pot fi asociate cu amfetamina în scopul ameliorării dispoziției și micșorării durerii prin potențarea analgeziei. Dar e necesar să reținem că euforia nu va fi dorită la toți bolnavii, iar în plus la ei se poate micșora apetitul. Analgezicele opioide frecvent pot provoca constipație, din care cauză este necesar de indicat laxative, emoliente și lubrifiante.

La utilizarea îndelungată se poate instala toleranța, deși la mulți pacienți dozele prescrise pot fi efective săptămâni și luni de zile. În cazul instalării toleranței preparatul se suspendează și se substituie cu altul, deoarece la diferiți stimulatori ai receptorilor  $\mu$  nu s-a constatat o toleranță deplină.

Preparatele analgezice la bolnavii cu neoplasm se recomandă de utilizat în trepte:

treapta I – analgezice neopioide (paracetamol, ketorolac, dexketoprofen etc.);

treapta II – analgezice opioide slabe sau medii (codeină, tramadol, dextropropoxifen etc.);

treapta III – analgezice opioide puternice (morfina, metadonă, petidină, buprenorfina etc.).

Dacă analgezicele opioide, administrate prin căile enterale și parenterale, nu sunt efective, se poate recurge la introducerea epidurală sau intratecală, folosirea de dozator injector, de sisteme terapeutice transdermale (TTS). În cazul ineficienței analgezicelor opioide se recomandă administrarea clonidinei epidural.

În colicile biliare și renale eficacitatea analgezicelor opioide poate fi redusă ca urmare a intensificării spasmului sfincterului Oddi, tonizarea și contractura spastică a musculaturii netede a căilor biliare, ureterelor, din care cauză e necesar de asociat spasmoliticele miotrope (papaverină, drotaverină etc.). În aceste stări spastice se recomandă

utilizarea analgezicelor opioide cu efect spastic minim: omnoponul, pentazocina, trimeperidina, tratmadolul etc.

Pentru analgezia nașterilor analgezicele opioide se pot folosi cu precauție dat fiind pericolul de inhibare a respirației la nou-născut. Cele mai recomandate sunt meperidina (sau trimeperidina) și pentazocina.

În sindromul algic din infarctul miocardic se recomandă morfina, inclusiv intravenos. Însă e necesar de reținut că greața, voma, inhibarea respirației și hipertensiunea sunt efecte nedorite la bolnavii cu infarct miocardic. În caz de bradicardie excesivă se poate indica meperidina sau trimeperidina. Pentazocina și butorfanolul se consideră contraindicate din motivul creșterii sarcinii asupra ventriculului stâng și necesității miocardului în oxigen. Fentanilul poate fi eficient în infarctul miocardic acut, cu excepția cazurilor asocierii hipertensiunii în circuitul mic, atelectaziei pulmonare, pneumoniei, bronhospasmului.

Analgezicele opioide sunt mai efective în durerile cronice, decât în cele acute. Sindromul algic cronic necesită medicație etiopatogenetică în funcție de mecanismul producerii (antiinflamatoare, antispastice, antianginoase etc.). În durerile cronice intense de origine neoncologică se recomandă AINS, iar la ineficacitatea lor, asocierea cu analgezicele opioide cu reducerea dozelor antiinflamatoarelor și obținerea unui efect aditiv. Durerile neuropatice, inclusiv după traumele nervilor periferici, măduvii spinării, țesuturilor moi, precum și cele viscerale sunt mai puțin sensibile la analgezicele opioide, decât la AINS și antidepresive.

În nevralgia trigemenului se indică carbamazepina, iar în migrenă – analgezicele neopioide, triptanii și alcaloizii din ergot atât în crize, cât și pentru profilaxie.

În durerile cronice se pot folosi unele forme contemporane ale analgezicelor opioide, precum emplastru cu fentanil, care asigură o eliberare permanentă a preparatului timp de 48 ore.

Analgezicele opioide se utilizează în jugularea dispneei din edemul pulmonar acut. Preparatele pe de o parte micșorează pre- și postsarcina, micșorează dispneea, iar pe de altă parte calmează pacientul.

Unele opioide, ca difenoxilatul, se pot utiliza în tratamentul diareei.

Analgezicele opioide se pot utiliza ca anestezice generale intravenoase, în asociere cu alte preparate (neuroleptice, benzodiazepine, antidepresive etc.) pentru potențarea efectului. Analgezia regională necesită administrare epidurală sau subarahnoidiană.

### **Particularitățile administrării analgezicelor la diferite grupuri de pacienți**

**La copii.** Calea de administrare în situații cronice e orală, rectală, iar postoperatoriu i/v. Analgezia trebuie efectuată sistematic, astfel încât durerea să nu mai reapară. Se utilizează tratamente adjuvante. Medicația se efectuează pe trepte în dependență de intensitatea durerilor.

Treapta I – acid acetilsalicilic 50 mg/kg/zi per os, i/rectal, i/v sau paracetamol 60 mg/kg/zi în 4-6 prize.

Treapta II – tilidină 1 pic./an de viață sau propoxifen 3-10 mg/kg/zi în 3-4 prize.

Treapta III – meperidină 5-10 mg/kg/zi în 6 prize.



Utilizarea analgezicelor opioide impune combaterea constipației, vomei.

**La vârstnici.** Luând în considerare diminuarea absorbției, metabolismului și eliminării RM, se recomandă doze mai mici cu 25-50% față de dozele terapeutice medii pentru adulți. Se aplică tratament multimodal. Se selectează analgezicele cu durată scurtă de acțiune. Nu se recomandă utilizarea a două antiinflamatoare nesteroidiene (pentru evitarea potențării reacțiilor adverse). E necesară monitorizarea medicației.

**La gravide.** Din analgezicele opioide se recomandă trimeperidina, pentazocina și tramadolul. E necesar de reținut că utilizarea trimeperidinei în timpul nașterii poate provoca deprimarea centrilor respiratori la nou-născut. În acest caz sunt necesare măsuri de reanimare a copilului, utilizând antagoniștii opioidelor.

**La pacienții cu insuficiență hepatică și renală.** Morfina și analogii săi se metabolizează preponderent prin conjugare cu acidul glucuronic în ficat, de aceea în insuficiența hepatică durata de acțiune a preparatelor crește, deci e necesar de a micșora numărul administrărilor.

În insuficiența renală crește perioada de înjumătățire a analgezicelor, astfel dozele trebuie micșorate la priză, păstrând numărul de administrări.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Analgezicele opioide sunt contraindicate în: hipertensiune intracraniană, traumatisme cranio-cerebrale, stări convulsive, comă alcoolică, abdomen acut până la stabilirea diagnosticului, pancreatită acută, diaree infecțioasă, afecțiuni inflamatorii ale intestinului, afecțiuni ale căilor biliare, hipertrofia prostatei, hipotiroidism, boala Addison, travaliu în nașterea prematură, sarcină, hipersensibilitate la preparat. Opioidele sunt folosite cu precauție în: psihoze toxice, boli psihice, aritmii, cifoscolioză, obezitate, hipovolemie, cord pulmonar cronic, emfizem pulmonar, lactație, insuficiență hepatică, insuficiență renală, la vârstnici, copii.

**Reacțiile adverse.** Analgezicele opioide sunt responsabile de un șir de reacții adverse:

- a) la nivelul SNC: dependența medicamentoasă; deprimarea respirației; somnolență, insomnie; sedare/excitație, tulburări de orientare și vizuale; psihostimulare până la delir, convulsii;
- b) la nivelul tubului digestiv: xerostomie, anorexie; grețuri, vome, constipație; epigastralgie; alterarea funcțiilor hepatice;
- c) la nivelul sistemului cardiovascular: hipotensiune arterială, palpitații, sincopă, bradicardie;
- d) la nivelul sistemului respirator: bronhospasm; laringospasm; apnee la nou-născut;
- e) la nivelul sistemului urinar: retenție urinară sau incontinență urinară, disurie sau oligurie;
- f) imunodepresie;
- g) reacții alergice: prurit, urticarie, edem, șoc.

**Dependența psihică.** Se exprimă prin necesitatea constrângătoare, de ordin psihologic, de a folosi opioide. La dezvoltarea dependenței psihice contribuie efectele euforizant, antianxios, impresia de desprindere de mediu, nepăsarea față de agresioni și durere. Acestea mai pot fi suplimentate de factori individuali și influențe negative de ordin social. Pacienții cu timpul devin nervoși, iritați, pierd responsabilitatea, inițiativa, simțul datoriei. Se reduc interesele sociale, capacitatea de muncă.

**Toleranța.** Se dezvoltă relativ rapid (după 1-2 săptămâni de utilizare sistemică în doze terapeutice) și se manifestă prin diminuarea reacției la o anumită doză, aceasta fiind cauza creșterii treptate a dozelor pentru căpătarea efectelor necesare. Toleranța interesează efectele analgezic, euforizant, sedativ, deprimant respirator, vomitiv, antitusive, hipotensiv, dar practic nu interesează mioza, constipația și convulsiile. Probabilitatea ei este mai mare dacă se utilizează doze mari la intervale mici. În condiții clinice primul simptom de toleranță este micșorarea duratei analgeziei, când bolnavul cu dureri cronice necesită administrarea opioidului la intervale mai mici. Toleranța este, de regulă, încrucișată.

La baza toleranței stau mecanisme de tip farmacodinamic. Se presupune că membranele neuronale devin mai sensibile la mediatorii excitanți, de aceea sunt necesare doze mai mari pentru a inhiba suficient eliberarea lor. Posibil că are loc și o creștere compensatorie a sintezei de adenilatciclază, ca urmare a inhibării acesteia.

**Dependența fizică.** Se caracterizează prin reacții de comportament și alt tip, care obligatoriu includ necesitatea insistentă de a folosi permanent sau periodic drogul pentru a evita dezvoltarea unei stări grave – sindromul de abstenență – un complex de dereglări psihice, neurologice, vegetative și somatice.

Posibil, la baza acestora stau dezvoltarea unor mecanisme contraadaptive după principiul feed back negativ ce se reduc la creșterea sintezei neuromediatorilor stimulatori și funcției receptorilor opioizi în SNC (sensibilizarea lor exagerată la suspendarea opioidului).

Pentru narcomania opioidă este caracteristic: nervozitate, iritabilitate, uneori cu agresivitate, indispoziție, dereglări ale somnului, halucinații, diminuarea activității intelectuale și memoriei, micșorarea capacității de muncă, treptat survine demoralizarea, irresponsabilitatea, egoismul, bolnavul devine închis în sine, se modifică caracterul cu dezvoltarea mizantropiei (ura față de oameni), iar pentru căpătarea opioidului se comit acte criminale.

Sunt caracteristice și un șir de simptome vegetative și neurologice: pierderea în pondere, diminuarea apetitului sau bulimia, uscăciunea în gură și a pielii, transpirație majoră, palpitații, tahicardie, hipo- sau hipertermie, hipotonie, reducerea libidoului, creșterea reflexelor tendinoase, tremor, leucocitoză, permanent sunt prezente mioza și constipația.

Sindromul de abstenență se dezvoltă la întreruperea bruscă a administrării preparatului peste circa 6-12 ore și atinge maximum peste 1,5-3 zile. Primele simptome sunt: lacrimația, rinoreea, căscături, strănut, frisoane, excitație, neliniște, insomnie, apoi depresie, hiperventilație, tremor, anorexie, hipertermie, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, mialgii, artralгии, lombalgii, spasme musculare, hipotermia membrilor cu bufeuri de căldură, transpirație, uneori abundentă, leucocitoză. Destul de tipică este triada: midriaza, pielea găinii și deshidratarea (în urma vomei, diareei, transpirației și aportului insuficient de lichid cu dezvoltarea cetozei, dereglărilor echilibrului acido-bazic, iar uneori și a colapsului).

Fără tratament manifestările sindromului de abstenență se atenuează peste 5-10 zile la morfină, 1-2 zile – la meperidină, 14-20 zile la metadonă (dar și se dezvoltă destul de lent).

Tratamentul dependenței medicamentoase este destul de dificil. Înlăturarea sindromului de abținere nu este suficientă, deoarece atracția pacientului față de opioid se menține timp de câteva luni și este cauza utilizării repetate a drogului.

Una din cele mai efective și inofensive metode de tratament a dependenței medicamentoase este considerată cea prin care doza de opioid se micșorează treptat, substituind-o cu cantitatea respectivă de metadonă, la care dependența fizică se dezvoltă mai lent, iar sindromul de abținere este mai puțin intensiv (moale). Metadona se indică câte 5-10 mg 2-3 ori/zi timp de 3 zile, apoi zilnic doza se micșorează cu 20% de la cea inițială. Cu acest scop poate fi folosit levometadilul acetat (are o perioadă de înjumătățire mai mare), fiind indicat o dată în 2-3 zile.

Se mai pot folosi pentru micșorarea manifestărilor sindromului de abținere substanțe neopioide (clonidina etc.). O importanță mare au metodele psihoterapeutice.

**Farmacocinetica.** (vezi tabelul 2.4.4) **Absorbția** pentru majoritatea opioidelor este bună la administrarea subcutanată (s/c), intramusculară (i/m) și, îndeosebi, epidurală și intratecală. La folosirea internă, sublinguală, intranasală și transcutanată absorbția este dependentă de lipofilitatea preparatelor. De exemplu, morfina, ce posedă cea mai mică lipofilitate se absoarbe lent în proporție de circa 20%, din care cauză e necesar de a majora doza de 6 ori. Din aceste considerente pentru administrarea internă se folosesc preparatele morfinei retard. La folosirea sublinguală, cale cu suprafață mai mică de absorbție, sunt preferate preparatele cu lipofilitate mare și activitate intensă (fentanil, buprenorfina, metadonă). Cu toate că absorbția e bună, biodisponibilitatea opioidelor este variată și în mare măsură determinată de lipofilitate și metabolizarea presistemică – efectul primului pasaj hepatic (formarea glucuronizilor în ficat). Astfel, se delimitează analgezice opioide cu biodisponibilitate:

a) mică (15-50%) – morfina, hidromorfona, oximorfona, petidina, pentazocina, buprenorfina, butorfanolul;

b) medie (50-60%) – codeina, hidrocodona, oxicodona, piritramid, fentanilul;

c) mare (peste 60%) – metadonă.

Biodisponibilitatea crește la administrarea sublinguală, intratecală și intranasală.

**Tabelul 2.4.4**

**Date farmacocinetice ale unor analgezice opioide**

	Morfina	Buprenorfina	Fentanilul	Alfentanilul	Petidina	Nalbupina
Putere analgezică	1	30-40	135	40	1/10	1
Cuplarea cu proteinele (%)	35%	96%	85%	90%	58-70%	55-75%
Volum de distribuție (l/kg)	3,2	1,4	3,99	0,7	4,7	4
T <sub>1/2</sub> (ore)	1,9	2	2	1-2	3,2	5
Clearance-ul urinar (ml/min)	850-1200	900-1300	600-1300	600-900	600-900	500-700
Excreție biliară	0	85-90%	0	0	0	0
Excreție digestivă	10%	0	0	0	0	85-90%
Excreție urinară	90%	0	100%	5-10%	5%	10-15%

**Distribuția.** Analgezicele opioide se cuplează nesemnificativ cu proteinele plasmatică (majoritatea – 33-70%), cu excepția metadonei (90%). Preparatele se distribuie în organele parenchimotoase – pulmoni, ficat, rinichi, splină. Cumularea în țesutul adipos a preparatelor înalt lipofile (fentanil) încetinește metabolizarea lor. Penetrarea prin bariera hematoencefalică depinde de gradul de lipofilitate. Astfel, analgezicele opioide cu lipofilitate mică penetrează mai greu, iar la administrarea epidurală realizează o analgezie profundă și durabilă (12-24 ore). Bariera hematoencefalică este prematură la nou-născuți, de aceea la utilizarea opioidelor pentru analgezia nașterilor se poate inhiba centrul respirator al copilului.

**Metabolismul.** Analgezicele opioide ce conțin grupe de hidroxil (morfina, hidromorfona, oximorfona, levorfanolul) se conjugă cu acidul glucuronic. Eterii (meperidina) se hidrolizează de esterazele tisulare. S-a dovedit însă că acești metaboliți posedă o activitate analgezică mai pronunțată decât preparatul inițial. La pacienții cu insuficiență renală cumularea acestor metaboliți produce o analgezie mai puternică și mai durabilă. O parte din analgezicele opioide se supun O-dezalchilării (codeina, oxycodona, hidrocodona) sau oxidării (pentazocina etc.) cu glucuronoconjugarea ulterioară la etapa a doua. Un șir de preparate se metabolizează prin N-dezalchilare: petidina în norpetidină (metabolit toxic), propoxifenul în norpropoxifen (metabolit activ).

**Eliminarea.** Majoritatea metaboliților polari se elimină prin rinichi, la fel și o parte a analgezicelor opioide sub formă neschimbată. Glucuronoconjugății se elimină cu urina și bila. Prin bilă se elimină o parte foarte mică a opioizilor nemodificați.

**Posologia.** Actualmente în egală măsură cu căile tradiționale de administrare (intern, s/c, i/m) se folosesc forme prolongate (morfilong etc.), supozitoare rectale (cu morfină și hidromorfonă), emplastre transdermale (fentanil etc.), aerosol intranasal (butorfanol), dozatoare, sisteme de perfuzie programată, precum și introducerea epidurală și intratecală a analgezicelor opioide, îndeosebi la bolnavii cu dureri cronice.

**Interacțiunile medicamentoase.** Asocierea analgezicelor opioide cu hipnotice și sedative potențează efectul analgezic, deprimarea SNC și a respirației, iar cu antipsihotice – potențarea efectelor M-colinoblocant și  $\alpha$ -adrenoblocant. Asocierea cu IMAO poate provoca hipertensiune arterială.

### **Analgezicele neopioide cu acțiune centrală**

**Derivații paraaminofenolului. Mecanismul de acțiune.** Paracetamolul și fenacetina nu posedă proprietăți antiinflamatoare esențiale. Se presupune că mecanismul analgezic și antipiretic al derivaților paraaminofenolului este cauzat de inhibarea sintezei prostaglandinelor în SNC și nu influențează sinteza celor periferice.

S-au constatat manifestări individuale ale intensității sindromului algic la diferiți pacienți după intervenții chirurgicale identice după volum, ce sunt explicate prin particularitățile genetice de organizare a sistemelor endogene nociceptive și antinociceptive. Cercetările fundamentale au stabilit că prin administrarea paracetamolului se poate obține o inhibare sistemică a sensibilizării și hiperalgeziei centrale. Se consideră că preparatul inhibă COX-3 la nivelul măduvei cu micșorarea sintezei prostanoizilor – unul din factorii hiperexcitabilității.

Acțiunea analgezică a paracetamolului se estimează că este determinată și de influența asupra sistemului serotoninergic cu majorarea concentrației serotoninei, deoarece în sindromul algic se constată un deficit al neuromediatorului dat.

Proprietățile analgezice ale paracetamolului și fenacetinei se intensifică în cazul asocierii lor cu acid acetilsalicilic, metamizol sodic etc. La asocierea cu spasmolitice și colinoblocante, aceste preparate pot înlătura și unele dureri moderate de tip spastic. Preparatele nu provoacă dependență fizică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Paracetamolul este indicat în: cefalee, migrenă, dureri dentare, dureri musculare, dureri postoperatorii, artrite, nevralgii, stări febrile, dureri în dismenoree.

În anesteziologie prin infuzia intravenoasă a formei parenterale a paracetamolului (perfalgan – 1 g în 100 ml) s-a obținut un efect analgezic intens. Perfuzia se începe la sfârșitul intervenției chirurgicale și asigură o analgezie în momentul trezirii din anestezie, apoi se continuă analgezia bazală cu perfalgan prin perfuzie intravenoasă fiecare 6-8 ore (până la 4 g/zi). În Europa preparatul se folosește ca analgezic de prima linie în perioada postoperatorie cu reducerea dozei opioidelor și reacțiilor adverse la ele cu 30%. Paracetamolul se utilizează cu succes în intervențiile abdominale și oncologice necavitate. Restricții pentru administrarea preparatului sunt hipersensibilitatea la preparat și insuficiența hepatică.

Paracetamolul se indică intern câte 0,2–0,4 g de 2–3 ori pe zi, 0,5 g de 3 ori pe zi la adulți și 10 mg/kg corp de 3–4 ori pe zi la copii. Efectul analgezic al paracetamolului în doza de 500 mg în durerile ușoare sau medii este echivalent cu cel al acidului acetilsalicilic (500 mg) sau ibuprofenului (200 mg). După recomandările OMS dozele inofensive ale paracetamolului sunt 4 g/zi pentru adulți și 60 mg/kg/zi la copii.

Paracetamolul se livrează de asemenea în componența unor preparate combinate. Printre acestea se pot enumera: panadol extra, saridon, citramon etc.

**Contraindicațiile.** Paracetamolul este contraindicat în: boli hepatice și renale, afecțiuni hematopoietice, hipersensibilitate la preparat, precum și pacienților cărora li se administrează anticoagulante indirecte.

**Reacțiile adverse.** Derivații paraaminofenolului la unele persoane predispuse față de medicament provoacă: methemoglobinemie, anemie, trombocitopenie, agranulocitoză, hemoglobinurie, hematurie, cianoză, somnolență, colaps, erupții cutanate alergice, exanteme, urticarie, slăbiciune generală, transpirație abundentă, excitație nervoasă, convulsii; în caz de folosire îndelungată – nefrită. Paracetamolul, spre deosebire de alte AINS, nu provoacă afecțiuni ale mucoasei tractului gastrointestinal, nu influențează agregarea plachetară.

Fenacetina și, într-un grad mai mare, paracetamolul pot duce la formarea met- și sulfhemoglobinei în sânge și hemoliza eritrocitelor. Folosirea îndelungată a fenacetinei provoacă afecțiuni ireversibile ale tubilor renali (în special la bolnavii cu diabet zaharat), iar la asocierea unei infecții intercurrente se poate dezvolta pielonefrita. Sunt posibile reacții alergice.

**Farmacocinetica.** Aceste preparate se absorb bine din tractul gastrointestinal. Paracetamolul are o biodisponibilitate de circa 88%. Efectul primului pasaj hepatic este redus. Paracetamolul este produsul metabolismului fenacetinei. Cuplarea cu proteinele plasmatică este nesemnificativă, circa 20-50%. Preparatul se distribuie larg în orga-

nism, inclusiv penetrează și în SNC. Metabolizarea paracetamolului are loc pe trei căi: a) N-dezalchilare; b) glucurono- și sulfoconjugare (respectiv 60% și 35%); c) oxidare prin intermediul enzimelor microzomiale hepatice. Ultima cale de metabolizare are o pondere mai mică în inactivarea dozelor terapeutice, dar prevalează la administrarea dozelor mari sau la diminuarea nivelului glutatationului în ficat. În acest caz se formează un metabolit destul de toxic – N-acetilbenzochinonimină, responsabil de hepatotoxicitatea paracetamolului. Metabolitul toxic este cuplat de grupările SH ale glutatationului în condiții normale, iar la doze toxice se atașează de aceleași grupări ale proteinelor hepatice, inducând citoliza hepatică. Metaboliții săi se elimină preponderent prin rinichi. Paracetamolul are  $T_{0,5}$  de două ore (la bolnavii fără leziuni hepatice) și până la 8 ore și chiar mai mult (în cazul afecțiunilor hepatice, pentru că în ficat are loc conjugarea paracetamolului).

### Preparate din diverse grupe

**Flupirtina** (catadolon). Preparatul este un analgezic cu acțiune centrală de tip nou cu acțiune analgezică, miorelaxantă și neuroprotectoare.

**Mecanismul de acțiune.** Flupirtina manifestă un antagonism indirect cu NMDA (N-metil-D-aspartat)-receptorii cauzat de deschiderea canalelor  $K^+$ -potențial dependente ce duce la stabilizarea potențialului membranal al celulei nervoase ca răspuns la stimulii nociceptivi. Se întrerupe influxul ionilor de calciu în celulă, iar ionii de magneziu din nou blochează NMDA-receptorii. Se estimează de asemenea influența preparatului asupra sistemului noradrenergic descendent cu modificarea percepției durerii.

**Farmacodinamia.** Efectul analgezic se manifestă prin: inhibarea excitației nociceptive; blocarea sensibilizării nociceptive; preîntâmpinarea trecerii durerii acute în proces cronic; înlăturarea spasmului muscular asociat durerii; acțiune neuroprotectoare (protecția față de acțiunea citotoxică a ionilor liberi de calciu).

Efectul miorelaxant e determinat de blocarea transmisiei excitației la motoneuroni și neuronii intercalari. Preparatul înlătură spasmul musculaturii striate regionale, cauzat de durere, dar nu influențează tonusul muscular general.

Efectul neuroprotector este determinat de protecția față de concentrațiile majorate ale calciului liber prin blocarea canalelor neuronale ale calciului și micșorarea influxului lor în celule.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Flupirtina este indicată în: cefalee, dismenoree, spasme musculare cu dureri, dureri posttraumatice, dureri după intervenții traumatologice și ortopedice, chirurgicale și stomatologice. Preparatul se consideră preparat de elecție în durerea acută și cronică cu spasme musculare cu ameliorarea calității vieții pacienților. Utilizarea flupirtinei a permis reducerea folosirii AINS și opioidelor. Preparatul nu influențează semnificativ asupra reacțiilor la persoanele ce necesită atenție. În durerile după intervențiile chirurgicale și stomatologice, traume, spasme abdominale, cefalee, inclusiv migrenă, flupirtina nu ceda codeinei, pentazocinei și AINS (diclofenac, ketoprofen etc.), metamizolului, paracetamolului. În dureri musculare, nevralgii, dismenoree, reumatism, cancer preparatul era similar după eficacitate cu pentazocina. În durerile cronice cauzate de osteocondroză flupirtina era superioară placebo și similară cu anxioliticele cu efect miorelaxant, dar provoca mai rar reacții adverse.

Flupirtina se indică intern cu cantități mici de lichid. La adulți se recomandă câte 100 mg de 3-4 ori/zi, iar în dureri intense câte 2 capsule (200 mg) de 3 ori/zi, doza maximă nictemerală constituind 600 mg/zi. La pacienții peste 65 ani se prescrie câte 100 mg dimineața și seara, iar uneori în funcție de intensitatea durerii până la 300 mg/zi. La bolnavii cu afecțiuni renale sau hipoalbuminemie dozele constituie 300 mg/zi, iar la cei cu diminuarea funcției ficatului – 200 mg/zi. Durata curei depinde de evoluția sindromului algic și inofensivitatea preparatului.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Flupirtina este contraindicată în: insuficiența hepatică cu encefalopatie, coleastă, miastenia marcată, alcoolism, graviditate, la copiii până la 18 ani. Preparatul se folosește cu precauție la bolnavii cu afecțiuni renale și hepatice, la vârstnici (peste 65 ani).

**Reacțiile adverse.** La inițierea tratamentului se pot constata: slăbiciune, amețeli, eructație, greață, vomă, constipație sau diaree, meteorism, dureri abdominale (abdominalgie), xerostomie, anorexie, depresie, insomnii, sudorație, neliniște, nervozitate, tremor, cefalee. Se pot semna rar (0,1-1%) perturbări ale cunoștinței, dereglări ale văzului, reacții alergice (hipertermie, urticarie, prurit) sau foarte rar (sub 0,1%) – creșterea tranzitorie a transaminazelor, hepatită acută sau cronică cu sau fără icter, coleastă. Reacțiile adverse sunt dependente de doză și pot dispărea de la sine în timpul sau după finele tratamentului.

**Farmacocinetica.** Flupirtina se absoarbe rapid și practic complet din tubul digestiv (circa 90%). În organism se supune metabolismului cu formarea de metaboliți (unul fiind acetilflupirtina, posibil activ). Preparatul se elimină prin rinichi în proporție de 69%, din ele 27% sub formă neschimbată, iar o parte prin bilă și intestin. Perioada de înjumătățire pentru substanța inițială constituie 7 ore, iar pentru acetil-flupirtină – 10 ore. La vârstnici  $T_{0,5}$  crește până la 14 și 18,6 ore respectiv cu o concentrație de 2-2,5 ori mai mare în sânge.

**Interacțiunile medicamentoase.** Flupirtina crește efectul alcoolului, sedativelor și miorelaxanțelor. Necesită precauție asocierea cu preparatele ce se metabolizează în ficat. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu paracetamolul și carbamazepina.

**Ketamina** – anestezic general intravenos cu efect analgezic, cauzat de activarea receptorilor serotoninergici și opioizi. După anestezie analgezia se menține încă 3-4 ore. Un rol important în realizarea mecanismelor centrale ale durerii le revine sistemelor activatoare și inhibitoare. Cele activatoare se includ odată cu afluxul impulsurilor dureroase de la nociceptori la coarnele posterioare ale măduvei. Aici se includ sisteme neuromediatoare (peptide, aminoacizi excitatori) ce asigură transmisia impulsurilor către creier și motoneuroni cu realizarea efectelor de hiperexcitabilitate și hiperalgezie, responsabile de apariția unui sindrom algic puternic și slab influențat de terapie. Eliberarea substanței P contribuie la activarea NMDA-receptorilor cu stimularea producerii de prostanoizi și oxid nitric (NO) ce participă la menținerea hiperalgeziei centrale. Aceste mecanisme în ultimii ani sunt ținta unor analgezice noi. Unul dintre acestea este ketamina – antagonist al NMDA-receptorilor, efectiv în hiperalgezia postoperatorie. Incluzerea preparatului în doze mici (0,8 mg/kg/oră) în cadrul anesteziei intravenoase sau inhalatorii în asociere cu opioidele contribuia la o evoluție stabilă a anesteziei, perioadei postoperatorii precoce, la preîntâmpinarea dezvoltării sindromului algic acut postoperator și excitației

psihomotorii la trezirea din anestezie. În blocadele regionale administrarea ketaminei intravenos în microdoze (12,5-25 mg) reducea doza fentanilului și preîntâmpina hiperalgezia postoperatorie precoce.

Preparatul, în bolus 12,5 mg cu perfuzie intravenoasă 0,1 mg/kg/oră, asociat la anestezia epidurală, administrarea analgezicelor opioide și neopioide s-a dovedit efectiv în intervențiile oncologice asupra cavității abdominale și bazinului mic. În aceste cazuri se preîntâmpina sau se minimizează dezvoltarea sindromului algic postoperator grav și disfuncțiilor organelor interne (în primul rând ale tubului digestiv).

În cazul unui influx masiv de impulsuri nociceptive, de exemplu, în afecțiunile nervilor sau ischemia tisulară acută, se determină diminuarea densității receptorilor opioizi și micșorarea efectului analgezic, intensificarea excitării fibrelor-C și neuronilor spinali, implicarea în proces a fibrelor-A nociceptive, lipsite de receptori opioizi. Insuficiența controlului nociceptiv se asociază cu activarea NMDA-receptorilor – responsabili de hiperalgezie și fenomene neuropatice. Cu acest scop se folosesc sistemele neopioide centrale inhibitorii ca țintă pentru acțiunea antinociceptivă.

**Clonidina.** Controlul descendent al transmisiei durerii la nivelul măduvei îl exercită sistemele monoaminice centrale prin excitarea alfa-2-adrenoreceptorilor prin clonidină, guanfacină, ce provoacă o inhibare a nociceptivității. Clonidina reprezintă un  $\alpha_2$ -adrenomimetic cu acțiune centrală prin influențarea nivelelor segmentare și supra-segmentare. În condiții experimentale este mai puternică ca morfina. Nu inhibă respirația și nu provoacă dependență medicamentoasă.

În afară de aceasta, clonidina normalizează tulburările hemodinamice în sindromul dolo-diferit de geneză și înlătură manifestările motorii și emoțional-afective. La baza mecanismului de acțiune stă stimularea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor din SNC, ce participă la efectele sistemului antinociceptiv. Potențează efectele deprimantelor SNC.

În condiții clinice clonidina s-a dovedit efectivă în infarctul miocardic, perioada postoperatorie, dureri de origine tumorală, în obstetrică, traume, dureri postherpetice și de fantomă.

Poate fi folosită de asemenea pentru premedicație în anesteziologie, precum și în sindromul de abstenență produs de opioide și etanol. Clonidina în practica anesteziologică s-a dovedit benefică la pacienții care slab reacționează la opioide, cu hiperalgezie arteriolară pe fundal de analgezie opioidă insuficientă, la alcoolici și narcomani, pentru optimizarea analgeziei și stabilizarea stării. Administrarea perioperatorie a acestor preparate poate fi limitată de efectele cardiovasculare (hipotensiune, bradicardie).

**Anticonvulsivantele.** Sunt prioritare în tratamentul sindroamelor algice neurogene. Ele blochează efectiv impulsurile ectopice în nervii periferici și hiperactivitatea patologică în neuronii nociceptivi centrali. Mecanismul de acțiune e cauzat de: blocarea canalelor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Ca}^{++}$ ; modificarea metabolismului GABA; micșorarea eliberării glutamatului. Carbamazepina, oxacarbazepina, fenitoina realizează efectul analgezic prin blocarea canalelor  $\text{Na}^+$  cu inhibarea descărcărilor ectopice în nervul afectat și diminuarea excitabilității neuronilor centrali. Agonistul receptorilor GABA tip A de asemenea manifestă efect analgezic, binevenit în stările însoțite de dureri.

Efectul analgezic al anticonvulsivantelor, posibil, este determinat de inhibarea transmisiei impulsurilor nociceptive de la structurile subcorticale (talamus, sistemul



limbic, formațiunea reticulată ascendentă activatoare) la cele corticale prin potențarea acțiunii GABA-ergice.

Anticonvulsivantele (carbamazepina, fenitoina, gabapentina, valproatul de sodiu, lamotrigina) sunt mai efective în înlăturarea durerilor cronice din nevralgia trigemenală, neuropatia diabetică și psoriatică, pe când în durerea acută ele cedează altor preparate și sunt la nivel placebo. În aceste cazuri anticonvulsivantele sunt incluse în tratamentul complex, deoarece monoterapia cu ele nu permite de a combate durerea.

**Carbamazepina.** Remediul antiepileptic cu efect analgezic util în durerile cronice, inclusiv în nevralgia nervului trigemen.

Carbamazepina este un preparat de prima linie în tratamentul nevralgiei nervului trigemen și glosofaringian prin crearea concentrațiilor terapeutice egale cu cele pentru tratarea epilepsiei. Inițial preparatul este efectiv practic la majoritatea pacienților, ulterior la circa 30% efectul dispare, iar la 5-20% e necesar de suspendat tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Carbamazepina se utilizează pentru tratamentul durerii cronice peste 3 luni. La baza efectului analgezic stă blocarea canalelor de sodiu potențial dependente cu inhibarea descărcărilor ectopice în nervul afectat și micșorarea excitabilității neuronilor centrali. Diminuarea generării descărcărilor ectopice se atinge la concentrații de 2-3 ori mai mici decât acestea sunt necesare pentru influențarea asupra nervilor intacti.

În durerea cronică se constată inhibarea transmisiei impulsurilor prin fibrele senzitive și agonistă față de receptorii GABA-ergici a coamelor posterioare ale măduvei și nucleului cîii spino-corticale al nervului trigemen. Poate fi importantă și influența asupra componentelor psihologice ale durerii, datorată acțiunii asupra sistemelor neurotransmițătoare la nivel supraspinal, precum și asupra stării emoționale și dereglărilor vegetative.

Carbamazepina este indicată ca analgezic în: nevralgia nervului trigemen și glosofaringian; polineuropatii cu sindromul algic (diabetice etc.); poliradiculonevrite; colonicile cronice; dureri centrale la bolnavii care au suportat ictus; cefalee de diferită genă (sindromul SUNCT – cefalee unilaterală de tip neurologic cu hiperemia conjunctivei și lăcrimare; profilaxia migrenei). În tratamentul polineuropatiilor, inclusiv diabetice, carbamazepina, la fel ca și antidepresivele triciclice, se consideră preparat de prima linie. Utilizarea preparatului e determinată de particularitățile sindromului algic (caracter spontan, anamneză durabilă, alodinia, hiperalgezia, prezența tulburărilor de somn și ale dispoziției). Efectul pozitiv se poate obține la doze mai mici ca cele antiepileptice.

**Gabapentina.** Mediatorul inhibitor GABA este implicat în durerea acută, inflamație, neuropată. Nivelul acestuia crește în inflamație, dar se reduce în afectarea nervilor. Din aceste considerente pentru profilaxia și tratamentul durerii neuropate, inclusiv de fantomă, se folosește gabapentina. Preparatul permite obținerea analgezicului în durerea neuropată asociată cu activarea NMDA-receptorilor, hiperalgezie, micșorarea receptorilor opioizi și eficacității analgezicelor opioide.

**Mecanismul de acțiune.** Gabapentina, analog al acidului gama-aminobutiric (GABA), în condiții experimentale: a) intensifică sinteza GABA; b) exercită acțiune modulatorie asupra NMDA-receptorilor; c) blochează canalele calciului; d) micșorează eliberarea monoaminelor; e) diminuează sinteza și transportul glutamatului; f) contribuie la reducerea frecvenței potențialelor de acțiune a nervilor periferici.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Gabapentina se prescrie în durerile cronice din: polineuropatia periferică (diabetică, postherpetică), nevralgia trigemenială, scleroza difuză, sindromul algic regional complex, lumbalgii, cefalee, inclusiv în migrenă.

În neuropatia diabetică se recomandă inițierea tratamentului cu doze de 300 mg/zi care pe parcursul primei săptămâni se cresc până la cele recomandate – 1800-2400 mg/zi cu o durată a curei de 2-4 luni. În nevralgia trigemenială gabapentina este efektivă când bolnavii nu răspund la carbamazepină, fenitoină, valproați, amitriptilină, metilprednisolon intravenos, AINS. În nevralgia postherpetică se începe cu dozele inițiale de 300 mg/zi cu majorarea până la 1800-3600 mg/zi pe parcursul a 2-4 luni.

În scleroza difuză dozele inițiale constituie 300 mg/zi, cele medii de 900 mg/zi, iar variațiile – de la 600 la 2400 mg/zi. În lumbalgii dozele gabapentinei oscilează între 600-1200 mg/zi. S-a constatat eficacitatea gabapentinei în profilaxia și tratamentul formelor primare de cefalee și migrenă în doze de până la 2400 mg/zi.

**Miorelaxantele centrale.** Din miorelaxantele centrale frecvent se folosesc tolperisonul (midocalm), baclofenul, tizanidina, benzodiazepinele (tetrazepam, diazepam, fenazepam).

**Tolperisonul** datorită efectului membranostabilizator și micșorării eliberării glutamatului din terminațiunile centrale ale fibrelor aferente primare reduce frecvența potențialelor de acțiune în nociceptorii sensibilizați și inhibă activitatea reflexă polisimpatică în măduvă. Această acțiune asigură întreruperea ciclului vicios: afectare – durere – spasm muscular – durere. Preparatul se indică în: sindromul spastic cauzat de afectarea căilor descendente cerebro-spinale; sindroamele algice scheleto-musculare.

**Tizanidina** acționează prin diminuarea eliberării aminoacizilor excitatori în neuronii medulari datorită activării alfa-2-receptorilor adrenergici presinaptici. Preparatul se indică în: stări spastice ale musculaturii striate în afecțiunile medulare și cerebrale; spasme musculare în leziunile aparatului locomotor.

**Baclofenul.** Preparatul interacționează cu GABA-B-receptorii cu activarea lor ce duce la inhibarea gama-motoneuronilor și micșorarea sensibilității fibrelor musculare. Ca rezultat se blochează căile și reflexele mono- și polisimplice medulare. Baclofenul ca analgezic se folosește în tratamentul durerilor nespecifice în spate (colonalgie). Efectul este determinat în primul rând de acțiunea antispastică ce intervine în cercul vicios: durere – spasmul musculaturii striate – durere mai puternică – spasm mai marcat. Baclofenul este efektiv în colonalgiile însoțite de stări spastice ale musculaturii de origine medulară și mai puțin cerebrală. Sunt importante efectul analgezic și anxiolitic ce potențează acțiunea miorelaxantă centrală. Preparatul se indică în doze până la 30 mg/zi în tratamentul complex al colonalgiilor nespecifice moderate sau intense și permite de a reduce durata tratamentului acestor bolnavi.

**Antidepresivele.** Antidepresivele triciclice (amitriptilina, imipramina, desipramina, mianserina etc.) și inhibitoarele selective ale recaptării serotoninei (fluoxetina, paroxetina, viloxazine etc.) sunt frecvent utilizate în calitate de coanalgezice în neurologie.

**Mecanismul de acțiune.** Efectul analgezic al antidepresivelor poate fi cauzat de: blocarea recaptării neuronale a monoaminelor (noradrenalinei, serotoninei) în căile descendente, ce controlează transmisia impulsurilor nociceptive în coarnele posterioare ale măduvei spinării; creșterea tonusului sistemului antinociceptiv; înlăturarea componentului

asteno-depresiv în durerile cronice cu reducerea percepției durerii și suferinței pacientului; potențarea acțiunii analgezicelor opioide prin creșterea afinității către receptorii opioizi.

**Indicațiile.** Antidepresivele se indică: la pacienții cu manifestări depresive în sindromul algic cronic (se preferă amitriptilina, paroxetina, fluoxetina – efect analgezic și antidepresiv); la prezența dereglărilor anxio-fobice (alprazolam, clonazepam – antidepresive cu efect anxiolitic și amitriptilina, mianserina – antidepresive cu efect sedativ); la predominarea simptomatologiei ipohondriace se preferă doze mici de neuroleptice (tioridazină, frenolon). Antidepresivele sunt îndeosebi efective în durerile cronice cu elemente de depresie. Însă în asocieri cu remediile antipsihotice (flufenazină) se poate folosi în durerile acute determinate de neuralgia postherpetică, durerile de fantomă.

**Lidocaina.** Lidocaina se utilizează în tratamentul sindromului algic de diferită origine. Mecanismul acțiunii antalgice se reduce la blocarea canalelor de natriu din membranele neuronale ce duce la stabilizarea membranelor și inhibarea generării impulsurilor ectopice. Actualmente se utilizează sistemele terapeutice transdermale (TTS) – emplastru cu eliberare lentă a lidocainei, deoarece administrarea intravenoasă este urmată de reacții adverse grave, iar topică (creme, aerosol) posedă o durată scurtă de acțiune. Lidocaina se eliberează lent și creează concentrații în straturile superioare ale pielii, unde trec fibrele subțiri responsabile de sensibilitatea dureroasă și termică. Preparatul practic nu difuzează în straturile profunde, unde sunt prezente vasele sangvine, din care cauză efectele sistemice sunt minime.

Emplastre cu lidocaină sunt recomandate în tratamentul durerii neuropate:

A. Periferice: nevralgia postherpetică; nevralgia nervului ischiatic; nevralgia intercostală; nevralgia postoperatorie (după mastectomie sau toracotomie); radiculopatia vertebrogenă; sindromul algic regional complex; polineuropatia diabetică; polineuropatia senzorială idiopatică.

B. Centrală: leziuni medulare (dureri la nivelul leziunii musculoscheletice); lumbalgia, lumbișcialgia; dureri cervicale; durerea miofascială (îndeosebi în regiunea umărului, spatelui, bazinului); artralgi în osteoartroze.

### **Analgezicele cu mecanism mixt de acțiune (opioid și neopioid)**

Tramadolul manifestă acțiune analgezică prin influențarea asupra receptorilor opioizi și unor mecanisme serotonin- și adrenergice.

**Mecanismul de acțiune.** Tramadolul reprezintă un agonist neselectiv slab al receptorilor opioizi  $\mu$ ,  $\kappa$  și  $\delta$ , față de care manifestă afinitate relativ mică. Se consideră de asemenea că preparatul stimulează sistemul monoaminergic, ale căilor descendente inhibitoare ale durerii ce participă la transmiterea impulsurilor nervoase. În particular componentul neopioid se reduce la blocarea recaptării serotoninei și noradrenalinei. Ultima stimulează receptorii  $\alpha_2$ -adrenergici presinaptici ce induce analgezia. Puțin influențează asupra respirației și tubului digestiv. Posedă efect sedativ și antitusiv. Efectul este mai slab ca la morfină, dar comparabil cu cel al codeinei și dextropropoxifenului. Se instalează peste 15-30 min. și durează 3-7 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Tramadolul se indică în: durerea acută și cronică moderată, chirurgicală, în procedurile diagnostice, neoplaziile maligne, infarctul miocardic acut, nevralgii, traume la pacienții ce nu răspund la analgezicele neopioide.

Tramadolul se prescrie la adulți și adolescenți 50 mg (comprimate sau capsule) sau

20 picături per os cu puțin lichid sau cu zahăr, 1 supozitor sau 100 mg s/c, i/m sau i/v lent sau în perfuzie. Doza zilnică nu trebuie să depășească 400 mg. La copiii de 2-14 ani – 1-2 mg/kg. În administrarea orală se vor prefera picăturile. Tratamentul de durată poate dezvolta dependența psihică și fizică a pacientului.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Tramadolul este contraindicat în: intoxicația acută cu alcool, hipnotice, analgezice și alte deprimante ale SNC, în hipersensibilitatea la preparat, la vârsta sub 2 ani. Cu precauție se utilizează în maladii respiratorii cronice, sarcină.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale tramadolului pot fi: transpirație, amețeli, greață, vomă, uscăciune în gură, oboseală, palpitații, hipotensiune posturală, colaps, convulsii, depresie respiratorie, reacții alergice.

**Farmacocinetica.** Tramadolul la administrarea internă se absoarbe circa 90%, ceea ce face posibilă obținerea unor concentrații practic echivalente la utilizarea enterală și parenterală. Preparatul se supune metabolismului prin dezalchilare oxidativă și glucononconjugare. Oxidarea este catalizată de CYP2D6 și CYP3A4 ale citocromului P-450 cu formarea unui metabolit activ.

### **Analgezicele neopioide cu acțiune preponderent periferică (inhibitorii ciclooxigenazei)**

Prezintă preparate medicamentoase ce suprimă formarea și transmisia impulsurilor dureroase și combat febra.

**Mecanismul acțiunii analgezice.** Preparatele neopioide cu efect periferic acționează prin mecanism periferic și central. Principalul component al acțiunii analgezice este cel periferic datorită faptului că inhibă ciclooxigenaza cu diminuarea formării prostaglandinelor, diminuează simptomele inflamației (edemul și respectiv acțiunea mecanică asupra nociceptorilor), micșorează sensibilizarea nociceptorilor către alți mediatori (histamină, bradichinină etc.) implicați în excitarea nociceptorilor.

Componentul central se realizează prin inhibarea sintezei prostaglandinelor în SNC prin blocarea ciclooxigenazei. Influențează asupra transmisiei impulsurilor dureroase pe căile aferente la nivelul I (coarnele posterioare ale măduvei spinării) și II (formațiunea reticulară, sistemul limbic, hipotalamus etc.), iar la nivelul talamusului majorează pragul percepției durerii. La nivelul măduvei prin inhibarea sintezei prostaglandinelor diminuează eliberarea substanței P și suprimă hiperalgezia.

**Efectele.** Majoritatea analgezicelor periferice manifestă acțiune: analgezică, antipiretică, antiinflamatoare și antispastică. Efectul antipiretic se caracterizează prin micșorarea temperaturii majorate, dar nu celei normale. Ele readuc la normal nivelul funcțional ridicat al centrului termoreglator prin stimularea proceselor de termoliză (transpirație, vasodilatație periferică etc.). Mecanismul acestei acțiuni este de asemenea determinat de inhibarea sintezei prostaglandinelor PGE<sub>2</sub>, cu efect pirogen la nivel central hipotalamic.

**Indicațiile.** Analgezicele neopioide cu acțiune preponderent periferică cu scop de analgezie se indică în: nevralgii, artralgii, mialgii, cefalee, dureri dentare acute, dismenoree, fracturi, luxații, entorse, bursite, tendinite, tendovaginite, dureri postoperatorii moderate, migrenă, colici intestinale, biliare, renale. Pentru realizarea efectului antipiretic și parțial analgezic-antiinflamator se prescriu în: infecții virale acute ale căilor respiratorii cu febră, infecții microbiene cu febră (în asociație cu tratamentul etiotrop).

## 2.5. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR HIPNOTICE, ANTICONVULSIVANTE, ANTIEPILEPTICE, ANTIPARKINSONIENE ȘI ANTISPASTICE ALE MUSCULATURII STRIATE

### 2.5.1. PREPARATELE HIPNOTICE

Prezintă preparate din diverse grupe farmacologice capabile în anumite condiții să favorizeze instalarea unui somn asemănător celui fiziologic și/sau să înlăture tulburările de somn.

Somnul este o stare specifică a creierului și organismului în general și se caracterizează prin adinamie marcată, absența reacțiilor la excitanții exogeni, faze de activitate electrică a creierului și reacții somatovegetative specifice. Acest proces fiziologic se caracterizează prin 2 faze, care se repetă la un interval de aproximativ 1,5 ore, constituind circa 4-6 cicluri pe noapte.

**I – faza somnului lent sau sincronizat** – se caracterizează prin activitatea sincronizată a neuronilor scoarței cu diferite ritmuri și amplitudine, micșorarea intensității proceselor metabolice, secreției glandelor endocrine, temperaturii corpului, presiunii arteriale cu creșterea tonusului vagusului, musculaturii striate și mișcări involuntare ale corpului. Aceasta ocupă circa 75-80% din toată durata somnului și constă din următoarele stadii:

- 1 – instalarea somnului când pe electroencefalogramă sunt unde alfa caracteristice. Ea constituie circa 5% din durata somnului.
- 2 – somnul superficial caracterizat prin undele teta cu o frecvență de 3-7 Hz și care constituie 45% din durata somnului.
- 3 – somnul profund cu restabilirea funcțiilor fizice și unde de amplitudine mare 12-15 Hz și apariție a fusurilor somnului. Durează circa 15% din durata somnului.
- 4 – somnul profund cu unde delta (0.5-2 Hz) cu restabilirea funcțiilor fizice, constituie 10% din durata somnului.

**II – faza somnului rapid, paradoxal, desincronizat.** Se caracterizează pe electroencefalogramă prin unde rapide, de amplitudine mică și neuniforme, cu mișcări rapide ale globilor oculari, visuri, creșterea tonusului sistemului simpato-adrenal, intensificarea metabolismului, activității cardiace, cu diminuarea tonusului muscular și adinamie. Această fază constituie circa 20-25% din durata somnului.

Somnul rapid este unul reechilibrator și stabilizator psihic și contribuie la:

- mărirea autocontrolului;
- scăderea reacțiilor impulsive și agresivității;
- diminuarea sensibilității la stres.

Preparatele hipnotice trebuie să corespundă unor cerințe destul de importante:

- să posedă acțiune rapidă și sigură;
- să nu manifeste efect iritant asupra mucoasei tubului digestiv, gust și miros neplăcut;
- să fie inactivate și eliminate rapid, adică să nu cumuleze și să nu manifeste postacțiune;

- să nu exercite influențe nefavorabile asupra organelor și sistemelor;
- să nu dezvolte toleranță și dependență;
- să nu posede efect teratogen.

Durata totală a somnului și raportul dintre fazele lui depind de vârstă și se reprezintă astfel (vezi tabelul 2.5.1.1).

**Tabelul 2.5.1.1**

**Durata și raportul fazelor somnului în funcție de vârstă**

Vârsta	Durata totală a somnului (ore)	Raportul dintre fazele somnului	
		lent (%)	rapid (%)
Nou-născuți	18-20	50	50
1-2 ani	16-18	60-70	30-40
2-5 ani	10-16	70-80	20-30
6-9 ani	10-12	80-85	15-20
10-15 ani	8-10	80-85	15-20
Adulți	7-9	75-80	20-25
Bătrâni	5-7	75-80	20-25

Se cunosc mai multe principii de clasificare a hipotonicelor.

**Tabelul 2.5.1.2**

**I. Clasificarea hipnoticelor după durata acțiunii**

Durata	Instalarea efectului	Durata efectului	T <sub>1/2</sub>
<b>I. SCURTĂ</b> brotizolam, triazolam, temazepam, clotiazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbitol, secobarbitol, pentobarbitol, zolpidem, zopiclonă, bromizoval, carbromal	10-15 min.	2-5 ore	2-10 ore
<b>II. MEDIE</b> lormetazepam, nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, glutetimidă, metiprilonă, metacvalonă, cloralhidrat, difenhidramină, cloropiramină, prometazină, meprobumat, L-triptofan, butabarbitol	20-40 min.	4-7 ore	10-40 ore
<b>III. LUNGĂ</b> flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital	40-60 min.	8-12 ore	30-90 ore

**II. Clasificarea hipnoticelor după mecanismul de acțiune**

**A. nespecifice – hipnocoercitivele**

acționează asupra întregii membrane neuronale cu hiperpolarizarea ei prin influențarea asupra unor canale ionice cu deprimarea formațiunii reticulare ascendente activatoare.

## B. specifice – hipnoinductoarele

sunt agoniști ai situsurilor specifice de pe complexul receptor GABA-A-postsinaptic cu creșterea frecvenței și timpului de deschidere a canalelor de clor cu hiperpolarizarea membranei și inhibiție neuronală, precum și prin favorizarea eliberării de GABA.

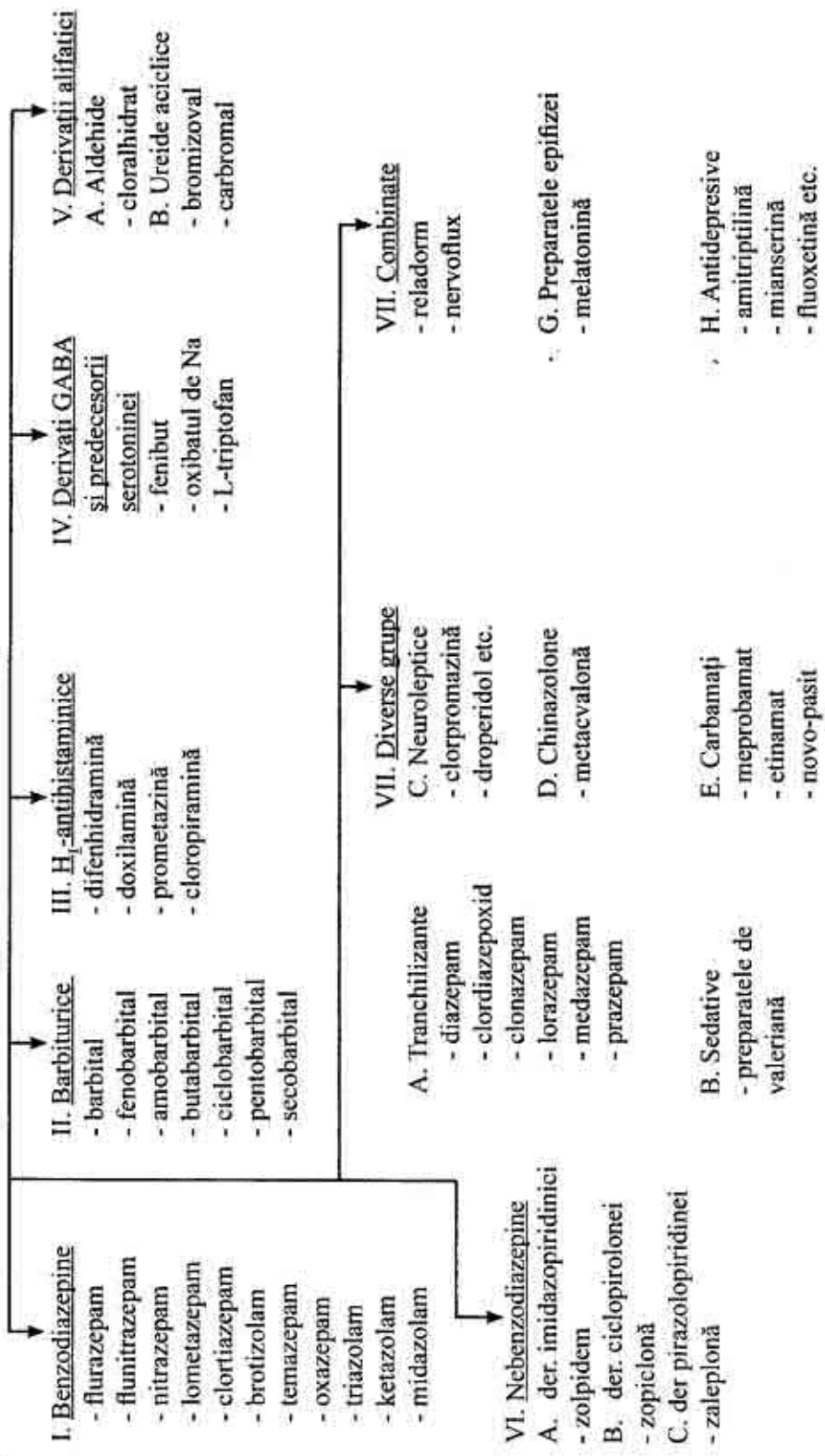
Hipnoticele acționează și asupra metabolismului neuronal, îndeosebi la nivel bulbar și hipotalamic prin: inhibarea respirației celulare prin blocarea enzimelor flavoproteice din lanțul citocromilor, blochează sinteza ATP, scad consumul de oxigen și glucoză, inhibă oxidarea glucozei.

Tabelul 2.5.1.3

### II. Clasificarea hipnoticelor după criteriul farmacodinamic și farmacoterapeutic

Hipnoticele	Particularitățile farmacologice
<b>A. Hipnoinductoare</b> 1. Benzodiazepine: <i>nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, oxazepam, midazolam, triazolam, brotizolam,</i> 2. Nebenzodiazepine: <i>zolpidem, zaleplonă, zopiclonă</i> 3. Sedative 4. Neuroleptice 5. Antidepresive 6. Melatonină	- acționează selectiv asupra situsurilor specifice din complexul receptor GABA-ergic; - deprimarea SNC nu este dozo-dependentă; - efectul hipnotic este mai evident în insomnii; - nu micșorează durata somnului rapid; - nu produc efect rebound cu vise neplăcute; - intrarea și ieșirea din somn sunt însoțite de somnolență; - trezirea din somn este ușoară; - somnolența reziduală este minoră; - nu provoacă inducție enzimatică sau este redusă; - toleranța și dependența sunt minore; - slab influențează asupra respirației, circulației, sistemului vegetativ
<b>B. Hipnocoercitive</b> 1. Barbiturice: <i>fenobarbital, barbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital</i> 2. Derivații alifatici: <i>cloralhidrat, bromizoval, carbromal</i> 3. Piperidindione: <i>Glutetimida, metiprilona</i> 4. Chinazolone: <i>metacvalonă</i> 5. H <sub>1</sub> -antihistaminice: <i>difenhidramină, prometazină, doxilamină, cloropiramină</i>	- acțiune neselectivă deprimantă asupra SNC; - efectele asupra SNC sunt dozo-dependente (sedare-somn-anestezie-comă-moarte); - inhibiție dozo-dependentă a respirației, temperaturii, sistemului cardiovascular; - forțează somnul și la oamenii normali; intrarea în somn este precedată de somnolență; - trezirea din somn este dificilă; - somnolența reziduală este marcată; - modifică electroencefalograma nocturnă; - reduc faza somnului rapid și o cresc pe cea a somnului lent; - influențează negativ echilibrul psihic la administrarea repetată (deficit de somn rapid); - toleranța și dependența sunt majore cu creșterea dozelor; - efect rebound marcant la întreruperea administrării cu vise neplăcute; - provoacă inducție enzimatică manifestă

### III. Clasificarea hipnoticelor după apartinența de grupă





O caracterizare mai amplă a hipertoniceilor după durata de acțiune este prezentată în tabelul 2.5.1.4.

Tabelul 2.5.1.4

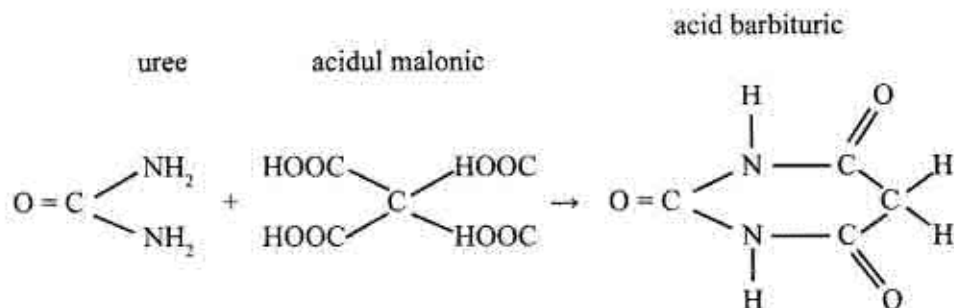
Caracterizarea hipnoticeilor după durata acțiunii

Preparatul	Timpul efectului (per os)			T <sub>1/2</sub> (ore)	
	începutul (min.)	maxim (ore)	durata (ore)	medicament	metaboliți
Flurazepam	40-60	1-3	8-12	scurt	≈ 50 (24-100)
Flunitrazepam	20-60	1-1,5	5-8	12-24	23-29
Nitrazepam	20-60	1-4	5-8 (la repetare până la 20)	23-29	-
Clotiazepam	10-20	0,5-1,5	3-5	4-7	3-5
Brotizolam	10-20	0,5-2	3-5	3-8	-
Triazolam	10-20	1-2	2-5	2-5	3-10
Midazolam	20	1-2	2-5	1,5-2,5	scurt
Oxazepam	10-20	1-2	3-5	4-10	-
Fenobarbital	30-60	2-8	8-12	48-144	-
Barbital	30-60	3-9	8-12	60-90	-
Amobarbital	30		5-7	8-42	-
Pentobarbital	15-20	0,5-2	3-6	30 (15-40)	-
Ciclobarbital	15	0,5-2	3-5	8-17	-
Zolpidem	rapid	1-2	2-3	2,5	-
Zopiclonă	rapid	1-2	2-3	5	4,5
Glutetimidă	20-30	?	16-8	5-22	?
Metacvalonă			medie 3-6	10-43	-
Cloralhidrat	20-30	0,5	5-7	4-10	8
Bromizoval	20-10		3-5	4-5	-
Difenhidramină	15-30	1-2	4-8	4-10 (24-40 în țesuturi)	-
Prometazină	20	1-2	4-8-12	7-12 (24-48 în țesuturi)	-
Clorpiramină	15-30	1-2	4-6	4-10	-
Oxibat de sodiu	20-30	1	2-3		ca substrat metabolic

## Barbituricele ca hipnotice

Derivații acidului barbituric, obținuți prin sinteză din acidul barbituric nu posedă proprietăți hipnotice. Substituția atomilor de H<sup>+</sup> de la atomul de carbon 5 prin lanțuri alifatiche sau aromatice induce proprietăți hipnotice. În acest caz crește solubilitatea substanțelor, se micșorează latența acțiunii și se amplifică metabolismul lor, drept consecință se reduce durata acțiunii. Însă dacă în catena substituită sunt mai mult de 4-5 atomi (sau 5-8 pentru ambele catene) de carbon, atunci activitatea preparatului scade, crește toxicitatea și el poate provoca convulsii.

Dacă se introduc 2 radicali: identici „compuși simetrici” sau diferiți „compuși asimetrici”, atunci cei asimetrici sunt mai activi. Radicalii pot fi alifatici (etil, izopropil, amil, izoamil, metilpropil, izobutil etc.) și aromatici (ciclici – fenil, ciclohexenil etc.).



Introducerea radicalului fenil la atomul 5 reduce activitatea hipnotică, iar substanța capătă proprietăți anticonvulsivante (fenobarbitalul).

La introducerea la atomii de azot (1 sau 3) a radicalilor alifatici (metil) crește acțiunea asupra SNC, latența e mai mică (efect rapid) și durata scurtă. Acești compuși se oxidează în țesuturi. La substituirea dublă în poziția 1 și 3 derivații au acțiune anticonvulsivantă.

Compușii ce au în poziția C<sub>2</sub> – oxigenul se numesc oxibarbiturice. Dacă substituim aici O<sub>2</sub> prin sulf căpătăm tiobarbiturice, care sunt mai solubile în grăsimi, acționează rapid și scurt. Ele se utilizează ca anestezice generale.

### Clasificarea barbituricelor după durata acțiunii:

1. durată ultrascortă (10-20 min.) și latență ultrascortă (până la 1 min.)  
- tiopental, hexobarbital, metohexital, tiobutabarbital
2. durată scurtă (2-4 ore) și latență scurtă (15-20 min.)  
- ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital
3. durată medie (5-7 ore) și latență medie (20-30 min.)  
- amobarbital
4. durată lungă (8-10 ore) și latență lungă (circa 60 min.)  
- barbital, fenobarbital

### Clasificarea barbituricelor după utilitatea terapeutică:

- 1) barbiturice narcotice (anestezice generale): tiopental, hexobarbital, metohexital;
- 2) barbiturice hipnotice și sedative: ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital, amobarbital, fenobarbital;
- 3) barbiturice anticonvulsivante simptomatice: barbital Na, tiopental, hexobarbital;
- 4) barbiturice antiepileptice: fenobarbital.

## Farmacocinetica

**Absorbția** este bună la administrarea orală, rectală și intramusculară. La ingerarea per os viteza de absorbție este mai mare dacă aceasta se face înainte de masă și, îndeosebi, dacă se folosesc sărurile de natriu ce se dizolvă rapid.

**Distribuția** este dependentă de gradul de liposolubilitate. Preparatele de durată scurtă și medie, cu o liposolubilitate mai mare, se cupleză mai intens cu proteinele circa 45-70%, pe când la cele de durată lungă fixarea cu proteinele plasmatice este mai mică, de la 5% la 40-60%. Substanțele difuzează în toate țesuturile și lichidele organismului, distribuindu-se neuniform în funcție de intensitatea circulației sanguine, liposolubilitate și afinitatea față de țesuturi. Concentrații mari se găsesc în ficat și rinichi, mai mici în mușchi și plămâni. În creier nu se depistează concentrații mai mari ca în alte țesuturi. Difuziunea este mai rapidă pentru barbituricele de durată scurtă și medie datorită lipofilității, iar pentru cele de durată lungă este mai lentă. Distribuția barbituricelor în diferite arii corticale pare a fi uniformă. În lichidul cefalorahidian nivelul acestora este similar fracției libere din sânge. Preparatele traversează placenta creând în sângele fetal concentrații egale cu cele din sângele matern. La devierea pH-ului sangvin spre acidoză difuziunea în țesuturi crește. În proporții mici se determină în laptele mamei și doar urme în sudorație și scaun.

Pentru preparatele mai liposolubile (pento-, ciclo-, seco- și amobarbital) este caracteristic procesul de redistribuire, pe când pentru barbital și fenobarbital acesta nu are importanță.

**Metabolismul** barbituricelor se face preponderent în ficat prin oxidarea catenei de la carbonul C<sub>5</sub> cu formarea de metaboliți inactivi, polari. Alte căi secundare de metabolizare sunt N-dezalchilarea și hidroliza heterociclului pirimidinic. Pentru compușii mai puțin liposolubili, ca fenobarbitalul, conjugarea cu acidul glucuronic reprezintă cea mai importantă cale de metabolizare. La utilizarea repetată metabolismul barbituricelor crește datorită inducției enzimatice pe care o produc ele însele. De asemenea se intensifică scindarea în ficat și a altor substanțe medicamentoase utilizate simultan.

**Eliminarea** barbituricelor se face preponderent prin urină sub formă de metaboliți sau neschimbată prin filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară dependente de fluxul urinar și pH-ul urinei. La compușii liposolubili de durată scurtă și medie eliminarea are loc sub formă de metaboliți, iar la fenobarbital și, îndeosebi, barbital sub formă nemo-dificată. La alcalinizarea urinei sau în cazul diurezei forțate se intensifică eliminarea barbituricelor, în special a celor de durată lungă. Perioada de înjumătățire ( $T_{0.5}$ ) este variată și cuprinsă, de regulă, între 8-50 ore pentru derivații cu durată scurtă și medie, și 60-120 ore pentru cei de durată lungă.

## Farmacodinamia

### A. Mecanismul de acțiune

Produc o deprimare centrală puțin selectivă prin:

1) *influența asupra sistemelor GABA-ergice:*

a) se consideră că acțiunea principală a barbituricelor constă în facilitarea și prelungirea efectelor GABA prin eliberarea și împiedicarea recaptării acestuia.

Deci, în așa fel, barbituricele mai mult prelungesc răspunsurile GABA, decât le intensifică, cu deschiderea canalelor de  $\text{Cl}^-$  și hiperpolarizarea membranei.

- b) preparatele pot acționa și postsinaptic, asemănător cu GABA, intrând în competiție la nivelul receptorilor cu antagoniștii acestora. La concentrații mari barbituricele pot acționa și ca GABA-mimetice, influențând direct asupra canalelor  $\text{Cl}^-$ .

Fixarea poate avea loc cu receptorii GABA cu un sediu diferit de cel al benzodiazepinelor.

1) *acțiunea asupra altor sisteme neurotransmițătoare.*

- a) diminuarea acțiunii depolarizante a glutamatului și altor mediatori excitatori din SNC;
  - b) abolirea excitațiilor noradrenergice și colinergice (la doze anestezice) cu micșorarea eliberării mediatorilor;
  - c) modificarea proprietăților membranelor în afara sinapselor putând contribui la efectul deprimant central.
- 2) *la nivel celular:* barbituricele inhibă oxidarea glucozei și piruvatului, decuplează fosforilarea de procesul de oxidare, micșorează consumul de oxigen cu 50%, îndeosebi, când sunt folosite ca anestezice generale și numai cu 10% în timpul somnului.

### **Efectele barbituricelor.**

1. Efectul hipnotic este rapid, efectiv chiar și în cazurile rebele, dar somnul indus de barbiturice diferă de cel fiziologic.

El se caracterizează prin:

- a) creșterea duratei totale a somnului;
- b) modificarea duratei și raportului dintre faza somnului lent și celui rapid cu creșterea primei și diminuarea celei de a doua;
- c) accelerarea procesului de adormire, de instalare a somnului;
- d) prelungirea stadiului II (somnului superficial) a somnului lent cu micșorarea parțială sau marcată a stadiilor III și IV, deci a somnului profund;
- e) reducerea numărului trezirilor nocturne;
- f) prezența fenomenului de postacțiune și rebound la suspendarea preparatelor.

2. Efectul sedativ este relevant la doze mici, circa a 1/5 sau a 1/10 parte din doza hipnotică (vezi tema respectivă).

3. Efectul anticonvulsivant manifestat prin combaterea și/sau preîntâmpinarea convulsiilor de diferită geneză. La baza acestuia stau mecanismele de acțiune ale barbituricelor cu potențarea structurilor inhibitoare ale SNC asupra musculaturii striate.

4. Efectul anestezic general caracteristic la dozele mari ale barbituricelor, îndeosebi pentru tiobarbiturice cu durata ultracurtă.

5. Efectul de inducție enzimatică. Barbituricele sunt inductoare ale enzimelor microzomiale și nemicrozomiale hepatice.

Acest efect este mai pronunțat pentru barbituricele cu acțiune de lungă durată (fenobarbital, barbital). El se instalează după 2-3 zile, atinge nivelul maxim după 7 zile (sau mai mult) și se menține de la câteva zile până la câteva săptămâni după oprirea tratamentului (administrării).

Este crescută masa reticulului endoplasmatic neted din hepatocite, precum și conținutul acestuia în enzime, proteine și fosfolipide. În mod caracteristic crește cantitatea de:

- 1) enzime oxidative microzomiale cu specificitate mică *citocrom P-450*, *NAD PH<sub>2</sub>* – *citocrom – C-reductază*;
- 2) enzime microzomiale – *glucuroniltransferaza*;
- 3) enzime mitocondriale pentru sinteza porfirinelor – *ALA-sintetaza*;
- 4) enzime din citozol – *aldehiddehidrogenaza*.

Barbituricele sporesc dublu metabolismul său și a unor medicamente și compuși biologici.

#### 6. Influența asupra SNC.

În doze sedative înlătură excitația, micșorează acuitatea senzațiilor și atenția față de stimulii exogeni.

Dozele hipnotice dereglează coordonarea mișcărilor. Dacă dozele hipnotice nu au provocat somnul, atunci se poate manifesta euforia. La copii și bătrâni barbituricele uneori pot provoca excitație, indispoziție și stare confuzională (incoerență).

Barbituricele nu deprimă durerea la bolnavii conștienți. În doze mici ele chiar pot să crească sensibilitatea, de aceea dozele sedative în dureri pot provoca excitație și chiar delir.

În timpul somnului barbituric respirația este inhibată într-o măsură mai mare decât în somnul fiziologic. Inițial se reduce sensibilitatea la stimulii „neurogeni”, apoi la CO<sub>2</sub> și pH.

Barbituricele inhibă reflexele mono- și polisinpactice ale măduvei spinării.

La nivelul ochiului la doze mari se constată nistagmus, mioză, dispăre reflexul la lumină.

La doze terapeutice se remarcă o micșorare ușoară a presiunii arteriale (PA) și bradicardie. Micșorarea PA e mai accentuată la persoanele cu hipertensiune arterială.

În doze toxice PA scade vădit ca urmare a inhibiției centrului vasomotor; deprimării respirației; hipoxiei; blocării ganglionilor simpatici.

Peristaltismul tubului digestiv se micșorează mai ales la majorarea dozei.

Barbituricele în doze hipnotice nu modifică diureza. La majorarea dozei diureza se reduce până la oligurie (ca rezultat al hipotensiunii arteriale).

**Indicațiile.** Barbituricele au o utilizare relativ limitată, îndeosebi pentru tratamentul de durată, din cauza reacțiilor adverse marcate și, în primul rând, a riscului dezvoltării dependenței medicamentoase. Preparatele din această grupă pot fi indicate în:

- 1) tratamentul insomniilor;
- 2) atenuarea sindromului psihovegetativ în stările spastice ale tubului digestiv, hipertensiunea arterială, spasme coronariene, astm bronșic, greață, vomă;
- 3) stările de agitație psihomotorie în intoxicații sau supradozarea excitantelor SNC, simpatomimeticelor etc.;
- 4) tratamentul epilepsiei;
- 5) tratamentul convulsiilor simptomatice;
- 6) colecistite cu stază (proprietăți coleretice);
- 7) ictere congenitale cronice (cu majorarea bilirubinei neconjugate) – sindromul Jilber și Crigler-Naiara;
- 8) icterul neonatal (utilizat la mamă și nou-născut).

**Contraindicațiile și precauțiile.** Barbituricele sunt contraindicate în: insuficiența hepatică și renală severă; graviditate; hipotensiunea arterială; alcoolismul cronic; cașexie; leziunile miocardice grave; porfiriile hepatice; insuficiența respiratorie avansată; ateroscleroză marcată.

Barbituricele trebuie utilizate cu precauție la vârstnici din cauza riscului apariției de stări convulsive.

**Reacțiile adverse.** Reacțiile adverse ale barbituricelor sunt frecvente, care deseori limitează utilizarea. Ele se pot manifesta prin:

- 1) efect postacțiune ce se semnalează a doua zi prin: slăbiciune, buimăceală, somnolență, reducerea capacității de muncă, dispoziției și mai rar fenomene de excitație psihomotorie (la bătrâni, la debilitați și în prezența durerii), încordare motorie (la bătrâni), vertij, cefalee, polialgii;
- 2) fenomenul rebound manifestat prin:
  - a) restabilirea dereglărilor de somn ca până la tratament sau chiar mai pronunțate;
  - b) creșterea duratei numărului de cicluri ale somnului rapid inhibat;
  - c) restabilirea lentă a somnului stabil (treziri nocturne frecvente, somn superficial (stadiile II-III) cu visuri) ce face impresia că bolnavul nu s-a odihnit;
  - d) excitație, spaimă, oboseală, micșorarea capacității de muncă;
- 3) dependența medicamentoasă: psihologică, psihică și fizică (deprindere, toleranță, sindrom de abstenență);
- 4) depresie, dereglări somatice și neurologice;
- 5) reacții alergice.

### **Intoxicația acută cu barbiturice**

Se situează pe primul loc după cauzele suicidale. Cele mai periculoase sunt preparatele de durată scurtă și medie (doza letală 1-3 g), față de cele de lungă durată (doza letală 5-10 g).

**Simptomele** se instalează peste 10-60 min. printr-o fază de precomă – cu vorbire incorectă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greață, vomă sau așa-numitul sindrom de „ebrietate barbiturică”.

**Coma** se instalează brusc, este liniștită și profundă.

Survine: relaxarea musculară, areflexie osteotendinoasă și cutaneomucoasă, bradipnee, hipotensiune arterială până la colaps, pupilele dilatate (mai rar mioză), hipotermie, oligurie, leziuni buloase ale pielii, sudorație, inhibiția centrului respirator.

După gravitate se delimitează următoarele stadii ale intoxicației cu barbiturice:

*I – ușoară:* somnolență fără dereglări ale respirației și cardiovasculare.

*II – medie:* se asociază dereglări ale respirației și cardiovasculare (fără colaps și respirație Cheyne-Stokes).

*III – gravă:* toate simptomele enumerate mai sus + complicații.

### **Tratamentul:**

- 1) lichid abundent și provocarea vomei (dacă bolnavul este conștient);
- 2) aspirație traheală, intubarea și respirație asistată;
- 3) în hipotensiune – noradrenalină, hidrocortizonă în sol. 5% glucoză;
- 4) alcalinizarea urinei – pentru accelerarea eliminării toxicului ( $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ , manitol);

- 5) hemodializă sau hemoperfuzie;
  - 6) antibioterapie – reduce frecvența complicațiilor infecțioase.
- Analepticele respiratorii (bemegrid, lobelină, cafeină) nu sunt indicate.

### Interacțiunile barbituricelor

La asocierea barbituricelor cu aminofenazona – scade efectul hipnotic și crește cel analgezic.

Reduce efectul hipnotic al barbituricelor atropina, analepticele, glucoza, excitantele SNC, tiamina (vit. B<sub>1</sub>), acidul nicotinic (PP).

Rezerpina micșorează efectul anticonvulsivant al barbituricelor.

Cresc efectul anticonvulsivant al barbituricelor amitriptilina, diazepamul, nialamida, clordiazepoxidul.

Barbituricele reduc efectul (prin inducție enzimatică) antibioticelor, PASC, anticoagulantelor indirecte, sulfamidelor, diureticelor, antidepresivelor triciclice, grizeofulvinei, glicozidelor cardiace etc.

Barbituricele potențază efectul deprimantelor SNC, inclusiv al alcoolului.

### Benzodiazepinele ca hipnotice

Ca hipnotice sunt folosite acele benzodiazepine la care indicele efect anxiolitic/efect sedativ-hipnotic este mai mic decât 1.

- |                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| - triazolam – 0,25     | - flurazepam – 0,75   |
| - flunitrazepam – 0,66 | - lormetazepam – 0,75 |
| - temazepam – 0,66     | - brotizolam – 0,5    |
| - nitrazepam – 0,75    | - midazolam – 0,5     |

pot fi folosite ca hipnotice și benzodiazepinele cu indicele între 1-1,5 ca:

- |                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| - oxazepam – 1,33 | - clotiazepam – 1,5 |
| - ketazolam – 1,0 | - lorazepam – 1,33  |

Clonazepamul, având un indice egal cu 0,5, se folosește ca antiepileptic datorită efectului anticonvulsivant marcat.

### Farmacodinamia

**Mecanismul de acțiune.** În organism există așa-numiții receptori benzodiazepinici. Ei se găsesc în SNC, preponderent în structurile mai noi (cortex, cerebel) comparativ cu cele mai vechi filogenetic (puntea, măduva spinării). Există 2 tipuri de receptori: tip 1, ce se localizează predominant în cerebel, tip 2 – în hipocamp. Cortexul conține un raport egal tip 1 și 2. Receptorii de tip 1 sunt responsabili de acțiunea anxiolitică, iar cei de tip 2 – de starea de sedare și ataxie.

Posibil, în organism sunt și ligande endogene ale acestor receptori – inozina, hipoxantina, nicotinamida, au afinitate slabă pentru receptori și efecte de tip benzodiazepinic.

E necesar de menționat că se pot fixa cu receptorii benzodiazepinici și substanțe ce nu au astfel de structură (zopiclona), provocând efectele tranchilizant și sedativ.

Însă pot fi și substanțe cu structură benzodiazepinică ce nu se pot lega selectiv cu acești receptori și nu au efecte anxiolitice. Totodată ele se pot fixa de receptorii opioizi, manifestând efect analgezic (tifluadon).

Benzodiazepinele se fixează cu receptorii benzodiazepinici ce reprezintă niște macromolecule separate, care formează un sediu specific de cuplare, numite subunitățile alfa ale glicoproteinei receptoare a GABA-A-receptorilor. Astfel benzodiazepinele induc modificări conformaționale a moleculei receptoare cuplată cu canalele de Cl<sup>-</sup> prin creșterea afinității subunității beta a receptorilor GABA-A față de mediatorul său cu deschiderea canalelor de clor, influxul acestor ioni în celulă și hiperpolarizarea membranei. Drept urmare, benzodiazepinele nu acționează ca substituenți pentru GABA, dar necesită prezența mediatorului pentru a căpăta un răspuns, deci sunt substanțe GABA-ergice cu acțiune indirectă, deoarece în deficitul neurotransmițătorului ele nu-și realizează efectele. Se presupune că în componența complexului receptor GABA + receptor benzodiazepinici se include o polipeptidă GABA-modulină, care poate modula interacțiunea între aceștia.

Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarței cerebrale, hipocampului, sistemului limbic, hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebeloase și măduvei spinării.

#### **Efectele hipnotice ale benzodiazepinelor:**

- se creează impresia unui somn profund și revigorant;
- micșorează latența instalării somnului;
- cresc timpul total al somnului (mai ales când acesta este micșorat);
- majorează pragul de trezire și diminuează numărul de treziri nocturne;
- reduc durata stadiului 1, iar cele folosite ca tranchilizante – o prelungesc;
- cresc durata stadiului 2 al somnului toate benzodiazepinele;
- somnul cu unde lente, stadiul 3 și mai ales 4 este micșorat;
- în mod caracteristic, durata somnului rapid este micșorată numai la dozele mari. În unele dereglări de somn, precum și la bolnavii nevrotici sau psihotici, este posibilă chiar prelungirea somnului rapid;
- cantitatea și ritmul secrețiilor hormonale din timpul somnului (hormonului de creștere, prolactină, hormonului luteinizant) nu sunt modificate;
- suspendarea tratamentului după administrarea permanentă, timp de câteva săptămâni, determină un rebound al somnului rapid și al celui cu unde lente, dar fenomenul variază pentru diferite benzodiazepine.

Alte efecte ale benzodiazepinelor – vezi anxioliticele.

**Indicațiile.** Benzodiazepinele sunt indicate în: tratamentul insomniilor; în tratamentul bolilor somatice, sindrom premenstrual, colopatii etc. (datorită efectelor sedativ și tranchilizant); tratamentul epilepsiei și convulsiilor simptomatice (tetanos, eclampsie, la alcoolici etc.); premedicație (pregătirea preoperatorie și preanestezică, îngrijirea postoperatorie); neuroze; inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale; delirium tremens, abinență, stări confuzionale la alcoolici.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale benzodiazepinelor se pot determina:

- 1) efect postacțiune – e cu mult mai puțin pronunțat ca la barbiturice;
- 2) fenomenul rebound – e mult mai slab ca la barbiturice;
- 3) dependența medicamentoasă – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranța și dependența psihică, sindromul de abinență e rar și minor);



- 4) mai frecvente: slăbiciune, ataxie, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greață, vomă, diaree, modificări ale gustului; mai rar: creșterea în greutate, diminuarea libidoului și tulburări menstruale;
- 5) stări paradoxale la bătrâni (excitație, iritabilitate etc.).

### Farmacocinetica

Absorbția este bună din intestin, dar viteza diferă de la o substanță la alta. După administrarea rectală ea este rapidă mai ales la copii în soluții, pe când după cea i/m – lentă și inegală. Injectarea i/v duce la crearea rapidă a concentrațiilor mari. În ceea ce privește viteza de absorbție din intestin (1-2 ore), benzodiazepinele pot fi clasate după cum urmează: diazepam = medazepam = tiazolam > oxazepam, lorazepam și alte benzodiazepine > clordiazepoxid (4 ore).

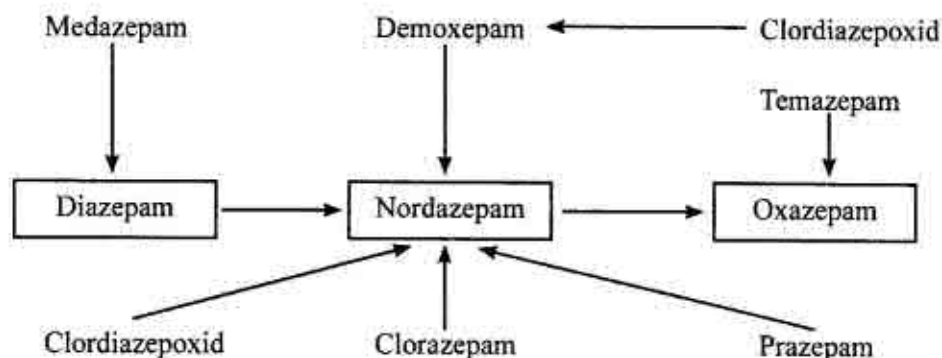
Distribuția – se cuplează intens cu proteinele 85-99% (flurazepamul mai puțin), difuzează bine în creier, trec prin placentă și în lapte. Volumul aparent de distribuție (Vd) este mare 1-3 l/kg (mai mult decât apa totală din organism);

Diazepamul se distribuie și redistribuie repede (însă la tratamentul îndelungat acest aspect este mai puțin important, deoarece are loc saturația țesuturilor și durata efectului este determinată de procesul de epurare).

Lorazepamul – este mai puțin liposolubil și se redistribuie lent de la creier.

**Metabolismul** este extensiv în ficat prin oxidare microzomială și glucuroconjugare.

Oxidarea microzomială are loc prin N-dezalchilare și hidroxilare alifatică sub influența oxidazelor microzomiale hepatice. Unele benzodiazepine formează metaboliți activi.



Glucuroconjugarea are loc pentru unele preparate inițiale (oxazepam, lorazepam) și metaboliți activi cu formarea de metaboliți inactivi. Ea este puțin influențată de vârstă și insuficiența hepatică. Metabolizarea e redusă la bătrâni, nou-născuții prematuri, în maladii hepatice grave, dar mai rapidă la fumători.

Benzodiazepinele slab induc enzimele microzomiale hepatice. Inducția este puțin importantă la om și nu este relevantă clinic în interacțiuni medicamentoase. Pentru unele benzodiazepine acțiunea autoinductoare enzimatică se manifestă prin favorizarea propriei metabolizări. Aceasta explică scăderea timpului  $T_{0,5}$  și a concentrațiilor plasmaticе, în condițiile administrării repetate de clordiazepoxid, diazepam, metazepam.

Eliminarea produselor de metabolizare are loc preponderent pe cale renală. O parte din cantitatea administrată se elimină prin secreție biliară, reabsorbându-se din intestin, cu participarea în ciclul enterohepatic ce explică apariția unui al doilea pic al concentrației plasmatice, după câteva ore de la ingerarea unor benzodiazepine.

După perioada de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ), benzodiazepinele hipnotice se subdivizează în:

1) Scurtă – 3-10 ore – tiazolam, clotiazepam, midazolam, temazepam, brotizolam. Administrate ca hipnotice seara la culcare, nu provoacă sedare reziduală diurnă.

2) Medie – 10-40 ore – flunitrazepam, nitrazepam, lormetazepam.

Sedarea reziduală poate fi prezentă la utilizarea ca hipnotice.

3) Lungă – 30-90 ore – flurazepam – poate provoca o sedare reziduală diurnă nedorită. Pentru sistarea tratamentului sunt necesare mai multe zile sau săptămâni pentru eliminarea completă din organism a moleculelor active. Tranchilizantele cu  $T_{0,5}$  lungă realizează concentrații plasmatice constante abia după o săptămână de tratament sau mai mult. Clordiazepoxidul, medazepamul și altele se administrează în primele zile fracționat, dar după obținerea concentrației plasmatice este suficientă o singură priză.

**Interacțiunile medicamentoase.** Antagonist specific al benzodiazepinelor este flumazenilul.

Antagonizează efectul benzodiazepinelor IMAO, stricnina, pentetrazolul.

Cresc efectele benzodiazepinelor inhibitorii SNC (neurolepticele, alcoolul, hipnoticele etc.), analgezicele, anticonvulsivantele.

Fenazepamul în asociere cu neuroleptice fenotiazinice micșorează doza fenotiazinelor fără a reduce efectul clinic.

### Derivații nebenzodiazepinici ca hipnotice

**Zolpidemul** (ambiem, stilnox, ivadal) este un derivat imidazopiridinic. După mecanismul de acțiune este asemănător cu GABA datorită fixării de unul din sediile de legare ale acestora la nivelul receptorului GABA-ergic. Preparatul grăbește instalarea, crește durata și ameliorează calitatea somnului, fără să fie modificate semnificativ stadiile lui. Nu are practic efect anxiolitic, sedativ, miorelaxant și anticonvulsivant.

Preparatul se absoarbe repede și complet din intestin. Biodisponibilitatea constituie 70% din cauza efectului primului pasaj hepatic. Aceasta se poate reduce la administrarea concomitentă cu alimentele prin diminuarea absorbției și intensificarea fluxului hepatic. Atinge concentrația plasmatică maximă peste 1-2 ore după administrarea pe stomacul gol. Se metabolizează în ficat prin oxidarea grupelor metil, metaboliții fiind inactivi.  $T_{0,5}$  – 2,5 ore, perioada mai mare la vârstnici și hepatici.

Ca hipnotic zolpidemul se administrează oral câte 10 mg înainte de culcare, iar la bolnavii în vârstă, debilitați sau la hepatici se recomandă doza de 5 mg.

Este bine suportat: provoacă rareori amețeli, cefalee, greață, diaree, sedare reziduală. Dozele mari pot produce stări confuzionale la bătrâni. Potențialul de toleranță și dependență medicamentoasă este relativ mic. A fost semnalată ocazional insomnie de rebound la suspendarea tratamentului. Indicele terapeutic este mare (nu s-au produs cazuri letale nici la 400 mg).

Asocierea zolpidemului cu băuturile alcoolice determină accentuarea scăderii performanțelor psihomotorii, iar cu imipramina și clorpromazina poate crește sedarea.

**Zopiclona** (imovan) este o ciclopirolonă. Are proprietăți asemănătoare benzodiazepinelor și acționează ca și acestea asupra receptorilor GABA. Posedă efect hipnotic, sedativ, tranchilizant, miorelaxant și anticonvulsivant. Influența asupra somnului se caracterizează prin creșterea duratei și ameliorarea calității somnului, micșorarea numărului de treziri nocturne, accelerarea instalării somnului, fără a modifica practic stadiile somnului.

Zopiclona posedă proprietăți farmacocinetice favorabile. Se absoarbe repede din tubul digestiv. Se metabolizează în ficat, rezultând un derivat N-oxid activ și unul N-metilat inactiv. Nu produce inducție enzimatică.  $T_{0,5}$  al preparatului este de 5 ore și 4,5 ore pentru metabolitul activ. Perioada de înjumătățire poate fi mai mare la bătrâni și bolnavii cu ciroză hepatică.

Dozele zopiclonei sunt 7,5 mg înainte de somn, iar la bătrâni și hepatici – 3,75 mg.

Preparatul este bine suportat. Poate produce uneori somnolență diurnă reziduală, senzație de amar și uscăciune în gură, hipotonie musculară, amnezie anterogradă, senzație ebriosă, iar mai rar – iritabilitate, cefalee, astenie.

**Zaleplona** este o pirazolopirimidină care interacționează cu receptorii benzodiazepinici din complexul GABA ce conțin alfa-1-subunitatea. Preparatul contribuie la accelerarea instalării somnului și practic nu influențează asupra duratei lui și numărul trezirilor nocturne, dar poate fi folosit în momentul trezirilor.

Zaleplona se indică în hiposomnii tranzitorii și cronice pentru accelerarea instalării somnului, precum și în cazul trezirilor nocturne. Se prescrie câte 5-20 mg.

Preparatul se suportă bine. Practic nu s-a semnalat toleranța și dependența medicamentoasă, efect de postacțiune, insomnia de ricoșet și sindromul de suspendare.

Zaleplona se absoarbe rapid cu o concentrație maximă peste o oră. Biodisponibilitatea constituie 30% din cauza efectului primului pasaj hepatic. Preparatul se cuplează circa 60% cu proteinele plasmatiche și are un volum de distribuție (Vd) de 1,4 l/kg. Se supune metabolizării cu participarea aldehidoxidazei și citocromului P-450 CYP IIIA4, iar metaboliții neactivi se supun conjugării cu acidul glucuronic cu eliminare ulterioară prin urină. Datorită  $T_{0,5}$  scurt de circa o oră se indică pe seară și în timpul trezirilor nocturne fără a manifesta efect sedativ și anamneză anterogradă.

## Predecesorii GABA și serotoninei ca hipnotice

### Farmacodinamia

**Mecanismul de acțiune.** Predecesorii GABA oxibatul de natriu (acidul  $\gamma$ -oxibutiric) și fenibutul (derivatul fenilic al GABA) ușor penetrează bariera hematoencefalică și cresc cantitatea GABA în creier. Respectiv are loc interacțiunea acestui mediator cu subunitățile beta ale receptorului GABA-A cu deschiderea canalelor de clor, influxul acestor ioni în celulă și hiperpolarizarea membranei. Are loc succesiunea respectivă a 5 stadii (somn superficial, excitație, somn profund, anestezie superficială și chirurgicală) în caz de utilizare ca anestezie general. Electroencefalograma se caracterizează prin diminuarea undelor alfa, beta și delta cu prevalarea ultimelor. GABA este cunoscut

ca un metabolit endogen ce participă la procesele metabolice în creier, atribuindu-i-se proprietăți neurotrophe.

**Predecesorii serotoninei.** L-triptofanul reprezintă un aminoacid esențial, un precursor al serotoninei care contribuie la acumularea acesteia.

**Efectul hipnotic** se caracterizează prin:

- a) mărirea duratei totale a somnului;
- b) accelerarea instalării somnului;
- c) creșterea duratei somnului profund (stadiilor 3 și 4);
- d) nu modifică raportul dintre fazele somnului lent și rapid;
- e) reducerea numărului și duratei trezirilor nocturne;
- f) practic nu se manifestă fenomenul de postacțiune și rebound, toleranță și dependență medicamentoasă.

Deși aceste preparate sunt favorabile pentru acțiunea lor hipnotică și posedă un indice terapeutic mare, actualmente, sunt rar folosite în tratamentul insomniilor. La unele din ele (L-triptofan) au fost descrise simptome de eozinofilie, mialgie, rabdomioliză și chiar deces al pacienților.

### Derivații alifatici ca hipnotice

**Mecanismul de acțiune.** În ficat, țesuturi și eritrocite sub influența alcooldehidrogenazei cloralhidratul se transformă în metabolitul activ – triclorețanol, care exercită acțiune sedativă și hipnotică, posibil, prin intermediul sistemelor GABA-ergice.

**Efectul hipnotic** se caracterizează prin:

- a) creșterea sau neinfluențarea duratei totale a somnului;
- b) nemedificarea raportului dintre fazele somnului lent și rapid;
- c) accelerarea instalării somnului;
- d) diminuarea stadiului I al somnului lent, precum și a numărului și duratei trezirilor nocturne;
- e) uneori pot fi prezente fenomenul de postacțiune și de rebound.

Deși au efecte favorabile asupra structurii somnului, derivații alifatici ca hipnotice se folosesc foarte rar, din cauza unor dezavantaje față de alte grupe și, în primul rând, al benzodiazepinelor.

**Farmacocinetica.** Cloralhidratul se absoarbe bine prin mucoasa tubului digestiv (intestinul subțire și rect), dar posedă gust neplăcut și acțiune iritantă locală, provocând epigastralgiile, greață, vomă. Din această cauză se administrează per os sub formă de suspensie, iar rectal sub formă de clismă în apă cu mucilagiu de amidon sau gumă arabică sau în ulei.

Concentrația maximă în sânge se atinge peste 30 min. Circa 40% se cuplează cu proteinele. Vd este de 0,6 l/kg. Se distribuie comparativ uniform în țesuturi și organe, precum și în eritrocite.

În ficat și țesuturi sub influența alcooldehidrogenazei se transformă în triclorețanol (metabolit activ) și acid tricloracetic neactiv. Ultimul prezintă un risc toxic pentru ficat și rinichi, mai ales la utilizarea îndelungată cu tendință spre cumulare. Triclorețanolul în ficat se transformă parțial în acid tricloracetic, iar restul se cuplează cu acidul gluconic, formând acidul urocloralic. Cloralhidratul are proprietatea de a induce enzimele

microzomiale hepatice, dar semnificația clinică nu este certă. Acidul tricloracetic se elimină prin urină, iar acidul urocloralic de asemenea prin urină și parțial prin bilă.  $T_{0,5}$  al tricloretranolului este de 8 ore, iar al acidului tricloracetic – 100 ore.

**Principiile de selectare și dozare.** Tulburările de somn pot fi în două sensuri: hipersomnie și hiposomnie. Insomnia adevărată este rară. Hiposomnia poate fi urmată de indispoziție, oboseală, diminuarea capacității de muncă și erori repetate. Ea poate fi manifestată la persoanele sănătoase datorită unor factori externi și temporari, dar mai frecvent la pacienții cu boli psihice și somatice. Hiposomniile se pot caracteriza după câteva principii.

În funcție de momentul manifestării, distingem: a) hiposomnie inițială (dificultate de adormire în excitații emoționale sau anxietate); b) hiposomnie intermitentă (somn discontinuu, mai frecvent în stări depresive); c) hiposomnie terminală (trezire precoce, mai ales la bătrâni); d) hiposomnie de noapte (inversarea ritmului normal zi-noapte).

În funcție de etiologie, se evidențiază: a) hiposomnie psihogenă (în emoții mari prelungite sau anxietate marcantă); b) hiposomnie psihotică (în psihoze); c) hiposomnie neurologică (în traumatisme sau tumori cerebrale); d) hiposomnie somatogenă (în maladii însoțite de durere, tuse, diaree, poliurie etc.); e) hiposomnie toxică (exces de cafea, amfetamină și alte excitante ale SNC).

După durata persistării, hiposomniile pot fi: a) tranzitorii sau ocazionale, pasagere (durată până la 3 zile în situații de stres, zgomot, serviciu în schimburi la persoanele sănătoase); b) de durată scurtă (de la 3 zile până la 3 săptămâni, care survine în stresurile din diferite maladii, din familie sau de la serviciu); c) cronică (peste 3 săptămâni cu o durată de luni sau ani în durerea cronică, nevroza cronică, stări depresive, toleranță sau dependență de hipnotice etc.).

Pacienții, de regulă, pot prezenta acuze la dereglările somnului ce se pot manifesta prin: a) micșorarea duratei totale a somnului; b) dereglarea adormirii; c) treziri nocturne frecvente; d) mărirea duratei somnului rapid; e) prevalarea unui somn profund și/sau chiar foarte profund; f) somnul superficial.

Tratamentul insomniilor se reduce la: tratamentul cauzelor; măsuri igienodietetice; psihoterapie; sedative; hipnotice numai în cazul neeficacității celorlalte metode terapeutice.

E necesar să reținem că preparatele hipnotice nu sunt remedii de rutină și pot fi folosite imediat ce bolnavul prezintă acuze de hiposomnie. Selectarea hipnoticului se face în funcție de tipul tulburărilor, proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatului cu contrapunerea efectelor favorabile și nefavorabile ale acestuia.

În insomniile inițiale prin dereglarea instalării somnului vor fi de preferat hipnoticele cu latență și durată scurtă, indicate înainte de somn.

Tulburările intermitente sau somn discontinuu mai frecvent necesită evidențierea cauzei (depresia) cu tratamentul respectiv și numai în anumite cazuri se administrează hipnotice de durată medie și lungă, utilizate cu 30-60 min. înainte de somn. Actualmente, cu acest scop nu se folosesc barbituricele de durată lungă din cauza somnolenței reziduale (posthipnotice).

În hiposomnia terminală, în cazul reducerii duratei totale a somnului, precum și în situațiile de trezire precoce, pot fi utile hipnoticele de durată lungă, administrate seara cu

o oră înainte de culcare sau cele de durată scurtă, folosite în momentul trezirii. Elecția preparatului depinde de aprecierea subiectivă a fenomenelor reziduale după trezire.

În insomnia tranzitorie poate fi suficientă respectarea igienei somnului. Dacă vor fi totuși prescrise hipnoticele, atunci numai în doze mici pentru 2-3 seri, dar cu precauție la persoanele înainte de evenimente importante (examen etc.), deoarece chiar și benzodiazepinele reduc capacitatea de muncă.

În hiposomnia de scurtă durată, de asemenea, se recurge mai întâi la igiena somnului. Hipnoticele pot fi prescrise pentru 7-10 zile, de preferat în cură întreruptă (suspendarea hipnoticului după 1-2 nopți cu somn bun).

Insomnia cronică, de regulă, necesită cel mai frecvent tratament nemedicamentos (igiena somnului, efort fizic, relaxare, psihoterapie etc.). Utilizarea hipnoticelor este limitată din cauza reacțiilor adverse majore (sindromul de ricoșet, modificarea structurii somnului, toleranța și dependența medicamentoasă, provocarea de apnoe, îndeosebi, în maladiile obstructive ale căilor respiratorii). Terapia medicamentoasă este complicată din mai multe motive. Utilizarea de durată a hipnoticelor reduce eficacitatea lor și se produce efect de ricoșet la suspendare. Practic toate preparatele modifică structura somnului (barbituricele reduc somnul rapid, benzodiazepinele – somnul lent profund și mai puțin cel rapid). Semnificațiile acestor modificări nu sunt stabilite cu certitudine. Se estimează însă că reducerea somnului profund (foarte important pentru refacerea organismului) sub acțiunea benzodiazepinelor poate fi responsabilă de micșorarea efectului lor la utilizarea de durată, precum și a capacităților de a înlătura spaima nocturnă, ce survine la trezire în această perioadă a somnului.

Benzodiazepinele provoacă dereglări cognitive. Preparatele de durată lungă sunt responsabile de somnolența reziduală (crește riscul căderilor), iar cele de durată scurtă – a spaimii de ricoșet. În același timp senzația de somn liniștit e cauzată de efectul amnestic al benzodiazepinelor.

Benzodiazepinele agravează apneea din timpul somnului. În aceste cazuri hipnoticele sunt contraindicate, deoarece micșorează tonusul mușchilor căilor respiratorii superioare, precum și inhibă reacția de ventilare la hipoxie.

Insomnia în dereglările psihice deseori poate fi corectată prin tratamentul efectiv al patologiei de bază. În psihoze acute (schizofrenie și manie) neurolepticele contribuie și la corecția insomniei marcate. Pot fi asociate benzodiazepinele care reduc excitația și ameliorează somnul. În depresii cu accese de insomnie inhibitorii recaptării selective a serotoninei (fluoxetina, paroxetina, sertralina etc.) ameliorează somnul, deși ele pot provoca ca efect advers insomnia. În stările de anxietate, frecvent însoțite de insomnie, tranchilizantele se prescriu tot mai rar, deoarece sunt date despre eficacitatea altor medicamente. Astfel, beta-adrenoblocantele sunt preferate în anxietatea înaintea lecțiilor publice, iar inhibitorii recaptării selective a serotoninei (fluoxetina, paroxetina, sertralina etc.) în neurozele anxioase sau obsesive.

Hiposomnia simptomatică din maladiile cronice deseori este corectată de tratamentul de bază, respectarea igienei somnului, succesiunea ritmică a somnului și stării de veghe.

Hiposomnia reflexă poate fi suspectată în absența maladiilor psihice sau somatice și neeficacitatea măsurilor igienice. La acești pacienți dormitorul se poate asocia cu activitatea din timpul zilei, din care cauză la ei se recomandă ca acesta să nu fie folosit pentru alte activități, decât pentru somn.

Hiposomnia prin interpretarea neadecvată a somnului este destul de dificil de tratat. Dacă unele persoane, care dorm mai puțin de 7-8 ore, nu prezintă somnolență, indispoziție sau reducerea capacității de muncă, tratament nu necesită.

O dereglare separată de somn poate fi apneea din timpul somnului. Pacienții în acest caz pot prezenta acuze de senzație că nu s-au odihnit suficient cu „somnolență în timpul zilei”. Această tulburare poate avea consecințe nefaste (accidente în timpul zilei, agravarea maladiilor neurologice și somatice, moarte subită etc.) pe fundal de un habitus extern destul de benefic la persoanele de vârstă medie. Majoritatea hipnoticelor (barbituricele, benzodiazepinele etc.) sunt contraindicate, deoarece ele pot agrava apneea din timpul somnului. În aceste situații trebuie examinați minuțios pacienții, iar la necesitate se poate recurge la zolpidem, zopiclonă, zaleplonă, doxilamină, la care nu s-a constatat influență negativă asupra funcțiilor respiratorii.

Insomnia la bătrâni necesită un studiu riguros. Vârstnicii, ca și copiii, spre deosebire de adulți, dorm o dată sau de câteva ori și ziua, din care cauză durata somnului este greu de determinat. La persoanele care dorm ziua durata somnului nocturn este redusă indiferent de vârstă, dar ele nu prezintă somnolență în timpul zilei. Acest regim poate avea caracter adaptiv, de exemplu, la popoarele sudice.

Uneori vârstnicii, ce duc un mod deplin de viață și nu simt somnolență în timpul zilei prezintă acuze la hiposomie, deoarece dorm mai puțin ca în tinerețe. Prescrierea hipnoticelor în aceste cazuri nu este argumentată, deoarece ele pot fi cauza dereglărilor cognitive și contribuie la reducerea calității vieții.

E necesar de reținut că la vârstnici, din cauza reducerii conținutului apei și creșterii celui al lipidelor, reducerii funcțiilor rinichilor, poate crește perioada de înjumătățire a benzodiazepinelor. Dacă utilizarea acestora în prima săptămână produce un somn bun fără postacțiune, atunci spre a 3-a săptămână poate apărea amnezia și somnolența din timpul zilei datorită acumulării preparatelor, îndeosebi cu  $T_{0,5}$  mare.

În caz de somn superficial vor fi indicate preparate ce aprofundează stadiile 3 și 4 (predecesori ai GABA și serotoninei) sau cele ce nu le vor reduce (zopiclona, zolpidem).

În situațiile cu prevalarea unui somn profund sau foarte profund (aparitia stadiului 5) pot fi efective benzodiazepinele. Acestea din urmă în asociere cu beta-adrenoblocantele pot restabili raportul normal dintre somnul lent și rapid, în cazul creșterii duratei ultimului.

**Recomandări pentru utilizarea hipnoticelor.** Cel mai frecvent sunt folosite ca hipnotice benzodiazepinele, nebenzodiazepinele,  $H_1$ -antihistaminicele (doxilamină) care au un diapazon terapeutic mai mare, un risc mai mic de toleranță și dependență medicamentoasă, mai puțin influențează asupra structurii somnului și sunt mai puțin periculoase la supradozare.

Hipnoinductoarele de scurtă durată sunt preferabile la persoanele ce activează în cazul dereglării adormirii și absența neliniștii în timpul zilei. Ele de asemenea pot fi prescrise și la vârstnici, fiindcă este mai mic riscul de inhibiție a respirației și al căderilor. Însă aceste preparate, îndeosebi în doze mari, pot provoca trezire precoce și accentuarea neliniștii în timpul zilei, cu episoade posibile de amnezie.

Hipnoinductoarele (benzodiazepinele) de durată lungă pot avea prioritate în cazul anxietății accentuate când se poate permite somnolența de postacțiune în schimbul agravării neliniștii. Pot fi binevenite acestea și la pacienții cu depresie, deoarece cele de scurtă

durată pot provoca trezirea precoce. Însă e necesar de reținut că ele sunt responsabile de dereglări cognitive sub formă de postacțiune sau fenomene retarde din cauza cumulării. Barbituricele, glutetimida, meprobamatul, metacvalona, derivații alifatici – toate aceste preparate practic nu trebuie folosite ca hipnotice, din cauza riscului înalt al dependenței medicamentoase și supradozării. Dintre barbiturice mai adecvate sunt cele de durată scurtă și medie, mai frecvent în asociații cu alte hipnotice cu reducerea dozelor.

În orice situație este cert faptul că se începe tratamentul cu doze mici de hipnotice cu creșterea lor numai la necesitate strictă, pe o perioadă cât mai scurtă (în medie 5-7 zile). După obținerea unui somn bun (înlăturarea dereglărilor), pacientului i se explică necesitatea sistării administrării preparatelor hipnotice pentru a evita toleranța și dependența.

O problemă importantă reprezintă suspendarea hipnoticelor, îndeosebi, la utilizarea timp de mai multe luni sau ani. Se consideră că la administrarea mai mult de 2 săptămâni hipnoticul trebuie să fie sistat treptat. Uneori la tratamentul cu preparatele de scurtă durată poate fi argumentată trecerea la un hipnotic de durată lungă cu micșorarea treptată a dozelor.

La folosirea medicamentelor de durată lungă sindromul de suspendare poate fi retardat, fapt despre care bolnavul trebuie preîntâmpinat.

#### Dozele uzuale pentru preparatele hipnotice

Denumirea preparatului	Doza recomandată la adulți, mg
Triazolam	0,125-0,25
Temazepam	7,5-30
Oxazepam	10-30
Estazolam	1-2
Lorazepam	1-2
Nitrazepam	5-10
Flunitrazepam	1-2
Cvazepam	7,5-15
Diazepam	5-10
Zolpidem	5-10
Zopiclona	3,75- 7,5
Zaleplona	5-20
Ciclobarbitol	100-200
Pentobarbital	100
Secobarbital	100
Amobarbital	100
Fenobarbital	100
Doxilamina	
Glutetimida	250-500
Metacvalona	100-300
Cloralhidrat	1000-2000
Bromizoval	600

Notă: dozele pentru vârstnici constituie jumătate din doza adulților.



## 2.5.2. ANTICONVULSIVANTELE

Preparate din diverse grupe farmacologice capabile să înlătore sau să diminueze hipertonusul și contracțiile musculaturii striate de diferită geneză.

Anticonvulsivantele se subdivizează în:

1. Anticonvulsivante simptomatice (sau de profil larg);
2. Antiepileptice;
3. Antiparkinsoniene;
4. Antișpastice ale musculaturii striate (miorelaxantele centrale).

### Anticonvulsivantele simptomatice

Remedii din diverse grupe farmacologice capabile să înlătore sau să prevină convulsiile de diferită geneză.

Cel mai frecvent aceste preparate se folosesc când sindromul convulsiv este desfășurat și este necesară suprimarea lui, sau prevenită dezvoltarea lui până la determinarea cauzei acestuia. Anticonvulsivantele simptomatice se subdivizează după două criterii:

#### I. Apartenența de grup:

1. benzodiazepinele: diazepam, fenazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, etc.;
2. barbituricele: tiopental, metohexital, fenobarbital, barbital etc.;
3. derivații GABA: oxibat de natriu;
4. anestezicele locale: lidocaină;
5. derivații alifatici: cloralhidrat;
6. preparatele de magneziu: magneziu sulfat;
7. neurolepticele: droperidol, clorpromazină;
8. miorelaxantele periferice: tubocurarină, anatruxoniu, pancuroniu etc.

#### II. După influența asupra centrului respirator:

1. preparatele ce inhibă mai slab centrul respirator:  
- benzodiazepinele, derivații GABA, anestezicele locale, neurolepticele;
2. preparatele ce inhibă puternic centrul respirator:  
- barbituricele, derivații alifatici, magneziul sulfat, miorelaxantele periferice.

Cauzele convulsiilor pot fi: 1) maladiile SNC (meningite, encefalite, encefalopatia bilirubică, tumorile, traumele, anomaliile vasculare etc.); 2) intoxicații cu medicamente și toxine (pentetrazol, bemegrid, stricnină, procaină, compuși organofosforici etc.); 3) dereglările metabolismului (hipocalciemia, hipoglicemia, hipertermia, hipoxia etc.); 4) maladiile infecțioase (gripa etc.). Frecvența mai mare a convulsiilor la copii impune o atenție și prudență deosebită din partea medicului pentru a jugula rapid și efectiv convulsiile, precum și de a preveni apariția lor ulterioară.

Anticonvulsivantele simptomatice inhibă hiperactivitatea neuronilor ce participă la declanșarea sindromului convulsiv și suprimă iradierea excitației prin dereglarea transmisiei sinaptice. În primul rând are loc inhibarea scoarței cerebrale, formațiunii reticulare și hipocampului.

## Benzodiazepinele ca anticonvulsivante simptomatice

Benzodiazepinele sunt cele mai efective remedii în convulsiile de diferită genă. Acțiunea lor se datorează activării structurilor GABA-ergice de la nivelul hipocampului, care primar este implicat în generarea sindromului convulsiv, precum și prin depri-marea procesului de difuziune subcorticală a descărcărilor convulsivante. Sub influența preparatelor respective se micșorează implicarea structurilor piramidale și neuronilor cerebelului în descărcările convulsive. La doze mari se alătură inhibiția motoneuronilor măduvei spinării prin manifestarea efectului miorelaxant central.

Administrarea benzodiazepinelor în timpul sindromului convulsiv se face cel mai frecvent intramuscular sau rectal și mai rar, dar mai rațional, intravenos. Se recomandă ca la injectarea intravenoasă a 2-4 ml soluție 0,5% diazepam să se dizolve în 20-40 ml apă injectabilă și de introdus lent timp de 1-1,5 min. În caz de necesitate se poate repeta încă 2 ml peste 10-15 min. La copii doza de diazepam constituie 0,3-0,5 mg/kg intravenos. Intramuscular se administrează 2-6 ml soluție 0,5% diazepam. Însă în acest caz absorbția preparatului este lentă și variată cu dezvoltarea uneori destul de lentă a efectului (chiar peste 2-3 ore), din care cauză se recomandă utilizarea acestei căi pentru profilaxia ulterioară a convulsiilor. La copii uneori poate fi folosită și calea rectală de administrare în doza de 0,5 mg/kg.

## Barbituricele ca anticonvulsivante simptomatice

Barbituricele, ca și benzodiazepinele, activează prin mecanism alosteric structurile GABA-ergice din SNC, îndeosebi la nivelul hipocampului, căilor piramidale, scoarței etc. Un anumit rol îl joacă de asemenea și efectul protector al preparatelor asupra creierului în caz de hipoxie circulatorie prin antagonizarea acțiunii radicalilor liberi, acțiunea membranostabilizatoare, preîntâmpinarea dezvoltării edemului intracelular și creșterii presiunii intracraniene. Afinitatea mică și spectrul larg de acțiune asupra SNC face posibilă utilizarea barbituricelor în abolirea convulsiilor de diferită genă. Însă un obstacol important spre folosirea frecventă a acestora este influența negativă asupra centrilor vitali (respirator și, mai puțin, cardiovascular) în afecțiunile cu creșterea permeabilității barierei hematoencefalice.

Barbituricele cel mai frecvent se administrează intramuscular și foarte rar intravenos (din cauza riscului inhibiției centrului respirator), iar uneori și rectal. După administrarea intramusculară a barbituricelor efectul se dezvoltă comparativ lent, în decurs de 30-60 min., iar după cea intravenoasă în 5 min.

Pentobarbitalul poate fi injectat intramuscular soluție 5% 2-5 ml sau intravenos soluție 5% 5-10 ml cu o viteză de 1 ml pe minut. Rectal se poate introduce sub formă de clisme ce conțin 0,2-0,3 g preparat sau 5-10 ml soluție 5%.

Amobarbitalul se administrează intravenos câte 5-10 ml soluție 5% pentru jugularea convulsiilor.

Barbitalul de sodiu se indică ca anticonvulsivant intramuscular sau subcutanat câte 5 ml soluție 10% cu suplimentarea de procaină soluție 0,5%-1 ml. Uneori poate fi introdus și rectal sub formă de clisme sau supozitoare ce conțin 0,5 g preparat.

Hexobarbitalul și tiopentalul se pot folosi ca anticonvulsivante simptomatice intravenos soluție 1%-10 ml cu repetarea în funcție de reacția pacientului. În aceste condiții la copiii până la 5 ani se introduce reieșind din doza de 10-15 mg/kg soluție 1%, iar la

cei peste 5 ani – 15-20 mg/kg. Preparatele la adulți pot fi administrate și intramuscular soluție 5 sau 10% 5-10 ml sau 1 ml/10 kg. La copiii până la 5 ani – 25 mg/kg soluție 5% și 15-20 mg/kg la cei peste 5 ani. Rectal se poate folosi soluția 5% 10-20 ml, iar la copii soluția 10% a câte 0,5 ml/kg.

Fenobarbitalul sodic se utilizează intravenos și intramuscular pentru jugularea convulsiilor și per os pentru profilaxia lor. Pentru realizarea unei concentrații eficiente de barbituric se recomandă doze de 15-20 mg/kg, iar pentru menținerea efectului 1 mg/kg/zi. În caz că nu aveți preparatul sub formă de soluție gata se recomandă ca 50-100 mg fenobarbital să se dizolve într-un ml apă distilată prin suplimentarea bicarbonatului de sodiu până la dizolvare completă. Intern se recomandă doze inițiale de 15 mg/kg, urmate la 12 ore de doze de 3-5 mg/kg timp de 10 zile.

### **Derivații GABA ca anticonvulsivante simptomatice**

Oxibatul de natriu, derivat al acidului gama aminobutiric, inhibă eliberarea mediatorilor stimulatori din membrana presinaptică prin excitarea receptorilor **GABA-B** și blochează transmisia postsinaptică prin influența asupra receptorilor **GABA-A**. Preparatul manifestă acțiune antihipoxantă și neuroprotectoare, prin ameliorarea circulației cerebrale și metabolismului. Oxibatul de natriu exercită de asemenea efect hipnotic, anestezic general, antișoc, precum și contribuie la înlăturarea acidozei intracelulare prin influxul ionilor de kalium în celulă și substituirea celor de hidrogen. Preparatul poate crește presiunea arterială și efectul vasoconstrictor al catecolaminelor, din care cauză nu se recomandă la persoanele cu hipertensiune arterială.

Derivatul **GABA** se administrează intravenos lent sau mai bine prin perfuzie, intramuscular și intern. După introducerea intravenoasă a dozei de 100-150 mg/kg efectul se dezvoltă peste 10-15 min. și durează circa 2-3 ore. În cazul administrării pe fundalul altor remedii anticonvulsivante doza se reduce cu 50%. Preparatul potențează acțiunea droperidolului, fenobarbitalului. Paralel cu injectarea oxibatului se utilizează clorura de kalium în raport de 1:10 față de volumul anticonvulsivantului pentru preîntâmpinarea hipokaliemiei.

### **Preparatele de magneziu ca anticonvulsivante simptomatice**

Acțiunea anticonvulsivantă a sulfatului de magneziu se datorează efectelor central și periferic. Mecanismul de acțiune se reduce la micșorarea, sub influența ionilor de magneziu, eliberării mediatorilor, îndeosebi a acetilcolinei, la nivelul membranei presinaptice prin antagonismul cu ionii de calciu, influxul cărora contribuie la ieșirea neuromediatorilor în fanta sinaptică. Acest antagonism este concurent și poate fi reciproc înlăturat. Magneziul sulfat este folosit preponderent în cazul când convulsiile survin pe fundal de hipomagneziemie, edem cerebral sau hipertensiune arterială. Utilizarea preparatului este limitată din cauza spectrului terapeutic mic și inhibiției marcate a centrului respirator, îndeosebi la administrarea intravenoasă.

Magneziul sulfat se introduce intramuscular, foarte rar intravenos, reieșind din doza de 0,2 ml/kg sub controlul respirației. În absența inhibiției respirației doza se poate crește la 0,8 ml/kg, dar nu mai mult de 2,5 ml la nou-născuți. La adulți preparatul se injectează intravenos – soluție 25% 10 ml sub controlul strict al respirației. Cel mai

frecvent se folosește intramuscular, 5-15 ml soluție 25%, însă efectul survine după 2-3 ore, din care cauză este recomandat pentru profilaxia convulsiilor sau susținerea acțiunii anticonvulsivante a altor preparate. Per os și rectal cu acest scop nu se administrează, deoarece puțin se absoarbe din tubul digestiv.

### **Derivații alifatici ca anticonvulsivante simptomatice**

Cloralhidratul se folosește foarte rar ca anticonvulsivant și atunci pentru profilaxia convulsiilor. După cum s-a menționat anterior (vezi remediile hipnotice), acțiunea preparatului se datorează metabolitului activ tricloretanol care inhibă SNC prin diminuarea proceselor de excitație la doze mari. În același timp celălalt metabolit, acidul tricloracetat, exercită acțiune negativă asupra miocardului, ficatului și rinichilor. Preparatul se administrează rectal sub formă de clismă ce conține 20 ml cloralhidrat și 80 ml soluție mucilaginoasă de amidon pentru a diminua acțiunea iritantă locală marcată. Absorbția este lentă la adulți cu un efect peste 40-60 min. și mai rapidă la copii, mai ales sub 5 ani, cu un efect peste 10-30 min. Aceasta este diminuată în caz de hipoxie, acidoză, dereglări ale hemodinamicii. Dozele recomandate sunt la copiii până la un an – 10-15 ml, la cei de 1-6 ani – 20 ml, peste 6 ani – 50 ml.

### **Anestezicele locale ca anticonvulsivante simptomatice**

Ca anticonvulsivant se folosește mai frecvent lidocaina, a cărei acțiune se datorează efectului membranostabilizator față de ionii de natriu și calciu. Din cauza perioadei de înjumătățire mici preparatul, ca anticonvulsivant, se administrează prin perfuzie intravenoasă în doza inițială de 2 mg/kg, apoi 4-6 mg/kg/oră timp de 24-36 ore. După 12 ore de perfuzie viteza se micșorează cu 30-40% din cauza diminuării clearance-ului hepatic. Utilizarea lidocainei prezintă precauții la pacienții cu insuficiență hepatică și renală ca urmare a acumulării preparatului și metabolizilor săi cu dezvoltarea unei hipotensiuni arteriale, dizartriei, dereglărilor respirației și degluțiției, psihozelor și comei.

Anticonvulsivantele simptomatice se folosesc pentru jugularea și profilaxia convulsiilor. Tratamentul este etiopatogenetic. Esențială este determinarea cauzei și înlăturarea ei rapidă. Dacă aceasta nu este posibil, atunci se recurge la combaterea sau profilaxia lor cu determinarea ulterioară a cauzei. Preparatele de primă linie în jugularea convulsiilor de genă neclară sunt cele ce slab inhibă centrul respirator. Dacă acestea nu sunt efective, atunci se asociază remediile din grupa celor ce inhibă puternic acest centru sau ele se utilizează separat. În caz de deprimare marcantă și durabilă a respirației se folosește fizostigmina, remediu anticolinesterazic, pe fond de respirație asistată.

#### **2.5.3. ANTIEPILEPTICELE**

Sunt preparate din diverse grupe farmacologice capabile să înlătore și să prevină manifestările formelor convulsive ale epilepsiei.

Remediile antiepileptice trebuie să corespundă unui șir de cerințe:

1. să posedă activitate înaltă și durată lungă de acțiune;
2. să fie accesibile la administrare per os cu o biodisponibilitate mare;
3. să nu cumuleze în organism;
4. să nu dezvolte toleranță și dependență medicamentoasă;

5. să aibă toxicitate minimă și spectru terapeutic mare;
6. să nu afecteze la utilizarea îndelungată funcțiile cognitive (activitatea profesională, studiile etc.) și să nu provoace efecte adverse grave.

Pot fi mai multe criterii de clasificare a remediilor antiepileptice.

Putem distinge:

1. preparate de prima linie (de bază) – fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, diazepam, etosuximidă;
2. preparate de linia a doua (de rezervă) – acetazolamidă, lamotrigin, vigabatrină, gabapentină, trimetadionă, sultiam, fenacemidă, feneturidă etc.

## **Clasificarea antiepilepticelor după utilizarea clinică**

### **A. Epilepsiile generalizate**

#### *I. Crizele majore:*

- de elecție – fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, valproatul de sodiu;
- de rezervă – clonazepam, benzobarbital, beclamidă, morsuximidă, gabapentină, lamotrigină, topiramet.

#### *II. Crizele minore:*

- de elecție – etosuximidă, acidul valproic, valproatul de sodiu, clonazepam;
- de rezervă – morsuximidă, acetazolamidă, trimetadionă.

#### *III. Crizele mioclonice:*

- de elecție – fenobarbital, acidul valproic, valproatul de sodiu, clonazepam;
- de rezervă – etosuximidă, trimetadionă.

#### *IV. Crizele akinetice:*

- de elecție – clonazepam, nitrazepam;
- de rezervă – felbamat.

#### *V. Starea de rău epileptic:*

- de elecție – diazepam;
- de rezervă – clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoină sodică.

### **B. Epilepsiile parțiale**

#### *I. Crizele parțiale simple (crize jacksoniene, motorii, senzoriale, vegetative):*

- de elecție – fenobarbital, fenitoină, carbamazepină;
- de rezervă – clonazepam, acidul valproic, valproatul de sodiu, vigabatrină, gabapentină, lamotrigină, tiagabină, topiramet, sultiam.

#### *II. Crizele parțial compuse:*

- de elecție – fenitoină, carbamazepină, fenobarbital;
- de rezervă – clonazepam, acidul valproic, valproatul de sodiu, vigabatrină, gabapentină, tiagabină, topiramet, sultiam.

## **Mecanismele de acțiune ale antiepilepticelor**

### **I. Acțiune membranostabilizatoare**

- A. blocarea canalelor de sodiu cu împiedicarea depolarizării membranare – fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, fenobarbital în doze mari, lamotrigin, topiramet;

- B. blocarea canalelor de calciu tip T din creier cu împiedicarea depolarizării – etosuximidă, trimetadionă, valproat de sodiu natriu, fenobarbital în doze mari;

**II. Activarea sistemelor GABA-ergice:**

- A. creșterea afinității GABA față de receptorii GABA-A: benzodiazepine, barbiturice, topiramate;
- B. formarea de GABA și inhibarea inactivării lui: valproat de sodiu natriu, acid valproic, gabapentină;
- C. inhibarea inactivării GABA: vigabatrină;
- D. blocarea recaptării neuronale și gliale a GABA: tiagabină.

**III. Antagonism cu adenzina în creier: carbamazepină.**

**IV. Influența asupra sistemului glutamatergic**

- A. Împiedică eliberarea glutamatului etc.: lamotrigin, fenitoină, acidul valproic, carbamazepină.
- B. Blocarea receptorilor glutamatergici (AMPA): topiramate

**V. Inhibiția carboanhidrazei din focarul epileptic: acetazolamidă, sultiam.**

### Farmacocinetica antiepilepticelor

Multitudinea de preparate antiepileptice determină o variație importantă a proprietăților farmacocinetice (vezi tabelul 2.5.3.1). Totuși pentru ele sunt caracteristice un șir de legități. Remediile antiepileptice sunt utile pentru administrarea enterală, un moment important pentru tratamentul de durată. Absorbția este bună, la majoritatea, rapidă cu unele excepții (fenitoină, fenobarbital). Biodisponibilitatea mare, în fond peste 90%, ce este un avantaj pentru preparatele date. Concentrația maximă după o priză se atinge comparativ lent în decurs de 3-8 ore, iar cea stabilă timp de 10-15 zile, ceea ce denotă că odată cu începerea tratamentului crizele de epilepsie nu vor fi abolite imediat. Cuplarea cu proteinele plasmatică este variată. Ea este semnificativă pentru fenitoină, diazepam, acidul valproic, acetazolamidă și neînsemnată pentru celelalte antiepileptice. Acest fapt impune prudență la asocierea unor preparate pe fundalul medicației antiepileptice ce se cuplează intens cu proteinele plasmatică, pentru evitarea interacțiunilor cu manifestare clinică (anticoagulante, antidiabetice orale, antiinflamatorii nesteroidiene etc.).

E necesar de menționat că metabolismul preparatelor antiepileptice are loc exclusiv și intensiv în ficat și doar unele din ele (gabapentină, felbamat, acetazolamidă) nu se supun metabolismului. Aceasta impune prudență la pacienții cu epilepsie în vederea supravegherii funcțiilor hepatice. A se reține că în procesul metabolismului o bună parte din antiepileptice (primidonă, diazepam, carbamazepină, trimetadionă) formează metaboliți activi. Unele preparate (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, diazepam) sunt într-o măsură sau alta inductoare enzimatică cu accelerarea metabolismului propriu și a altor remedii prescrise concomitent. S-au constatat și efecte paradoxale la asocierea a două antiepileptice ce induc enzimele hepatice cu diminuarea metabolismului lor. Eliminarea remediilor antiepileptice are loc cu urina sub formă de metaboliți și doar unele (gabapentină, acetazolamidă, felbamat) sub formă neschimbată. Perioada de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ) este foarte variată atât pentru preparatul inițial, cât și pentru metaboliții lui și oscilează de la 2 până la 24 ore, constituind în medie 15-50 ore.

Farmacocinetica antiepilepticilor

Preparatul	Absorbția	Bio-disponibilitatea	Cmax. (ore)	Cuplarea cu proteinele	Metabolizarea în ficat	Metabolizării	Eliminarea neschimbată cu urina	T <sub>0,5</sub> (ore)
Fenitoină	lentă	90%	3-6	90%	85-50%	neactivi	variabilă	6-24
Fenobarbital	lentă	90%	6-8	50%	75%	neactivi	25%	99
Primidonă	bună	90%	4	20%	100%	activi	5-10%	8 (99)
Diazepam	rapidă completă	mare	1-2	98%	99%	activi	1%	30-90
Clonazepam	f. bună	98%	3-12	45%	99%	neactivi	1%	23
Carbamazepină	bună	70%	3-12	70-80%	99%	activi	1%	15-30
Acidul valproic	bună	90%	1-3	93%	98%	neactivi	2%	14
Etosuximidă	bună	mare	1-3	f. puțin	75%	neactivi	25%	30-50
Trimetadionă	rapidă completă	mare	3-7	practic nu	98%	activi	2%	8 (240)
Gabapentină	rapidă completă	60%	2-4	nu	nu	nu	total	5-7
Lamotrigin	rapidă completă	mare	2-5	nu	intens	neactivi	parțial	29
Acetazolamidă	rapidă completă		2-3	90-95%	nu	nu	majorit.	2-6
Felbamat	bună		2-6	20-25%	parțial		majorit.	15-23

Principiile utilizării raționale a antiepilepticilor

Preparatele antiepileptice se indică când crizele sunt frecvente, dar nu atunci când acestea sunt rare sau provocate de factori neobișnuiți, care pot fi evitați (oboseala, unele infecții, insomnia, unele medicamente, băuturile alcoolice). Schemele de tratament și dozele preparatelor trebuie selectate minuțios pentru a obține o eficacitate maximă cu reacții adverse minime.

Se recomandă de obicei monoterapia, ce asigură eficacitatea la 70-80% pacienți, manifestată la circa 50% prin suprimarea crizelor și încă la 20-30% prin reducerea intensității și frecvenței crizelor. Monoterapia permite de a controla mai ușor eficacitatea și inofensivitatea preparatului.

Dozele se stabilesc individual începând cu doze mici, treptat majorându-le cu trecerea la dozele de întreținere după câpătarea efectului stabil. După obținerea efectului scontat schema de tratament trebuie simplificată pentru a reduce riscul toxic și a ușura

compliancea bolnavului. Dacă crizele sunt suprimate timp de 2-4 luni, se poate încerca întreruperea treptată timp de câteva săptămâni a tratamentului. E necesar de reținut că în aceste situații în 30-50% cazuri sunt posibile recăderile.

Pacienții trebuie să respecte strict dozele și regimul de dozare. Orice eșec în administrarea sau întreruperea bruscă a tratamentului poate provoca starea de rău (rău epileptic). Suspendarea sau trecerea de la un preparat la altul se face treptat (micșorând unul și majorând doza celuilalt) pe o perioadă cu atât mai lungă cu cât perioada de înjumătățire a preparatului este mai scurtă. La necesitate se pot asocia alte preparate după modalitatea obișnuită ca și în cazul primului antiepileptic.

La administrarea antiepilepticelor e necesar să se țină cont de proprietățile farmacocinetice. Pentru multe preparate există o corelație între concentrațiile plasmatice și efectele terapeutice sau toxice. Din aceste considerente determinarea nivelului plasmatic (în orele dimineții înaintea primei prize) poate contribui la corecția tratamentului.

La asocierea preparatelor antiepileptice între ele și cu alte medicamente se pot constata interacțiuni medicamentoase de tip farmacodinamic, dar îndeosebi de ordin farmacocinetic. Se vor evita preparatele ce pot mări pragul convulsiv.

Medicația antiepileptică, datorită administrării de durată, poate fi responsabilă de un șir de reacții adverse, uneori destul de severe. De aceea este necesară o monitorizare strictă a inofensivității preparatelor antiepileptice.

Electia preparatelor se face în funcție de forma epilepsiei (vezi clasificarea).

### **Fenitoina ca antiepileptic**

În mecanismul acțiunii antiepileptice al fenitoinii (pe lângă proprietățile de bază menționate mai sus) am mai remarca capacitatea ei de a diminua permeabilitatea pentru ioni de calciu, care explică, probabil, inhibarea eliberării unor neuromediatorii și secreției unor hormoni. La doze mari poate reduce eliberarea noradrenalinei și serotoninei, favoriza recaptarea dopaminei și inhiba monoaminoxidaza.

Fenitoina este larg folosită. Indicațiile principale sunt crizele majore și focale, îndeosebi jacksoniene, precum și în alte forme de epilepsie, cu excepția crizelor minore și mioclonice. Se consideră de elecție la copii peste 5 ani și adulți. În crizele majore se poate asocia cu fenobarbitalul prin sumarea efectelor și corecția dezavantajelor fiecăruia. Astfel, fenobarbitalul va combate fenomenele focale reziduale, care pot rezista fenitoinii, iar fenitoina va fi efectivă față de crizele psihomotorii care nu pot fi influențate de fenobarbital.

Fenitoina poate fi indicată în nevralgii trigemeniale (deși nu are efect analgezic) și aritmiile cardiace (induse de glicozidele cardiace).

Fenitoina ca antiepileptic se indică câte 100 mg de 2 ori/zi la mese, cu creșterea progresivă a dozei câte 25-30 mg/zi, la început la o săptămână, apoi la 2 săptămâni. Dozele de 300 mg/zi realizează concentrații de 10 μg/ml, iar cele de 500 mg/zi – de 20 μg/ml, care se fracționează în 2-3 prize. La copii sunt recomandate doze de 5-15 mg/kg intern în 1-2 prize.

În starea de rău epileptic se folosește fenitoina sodică sau fosfenitoina prin administrarea lentă a 150-250 mg (cel mult 50 mg/min.) suplimentând la necesitate încă 100-150 mg peste 30 min. La copii dozele recomandate constituie 10-15 mg/kg/zi.



Fenitoina produce reacții adverse dependente de doză și care sunt relevate la concentrații peste 20 μg/ml. Printre acestea pot fi menționate: ataxie, diplopie, vertij, tulburări vizuale, anorexie, greață, vomă, stare confuzională, nistagmus, nevrite periferice, mișcări corciforme reversibile, gingivită hipertrofică, acnee, hirsutism, erupții cutanate, sindrom lupoid, trombocitopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie, limfadenopatie, osteoporoză, osteomalacie, anemie megaloblastică, hemoragii prin hipoprotrombinemie, necroză hepatică etc.

În circa 20% cazuri poate surveni gingivita hipertrofică (posibil determinată de dereglările metabolismului colagenului), îndeosebi la copii și adolescenți, chiar la concentrații terapeutice. Pentru evitarea sau întreruperea acesteia e necesară respectarea unei bune igiene bucale.

Fenitoina este dezavantajoasă la adolescenți și femei din cauza potențialului de a provoca acnee, hirsutism și înăsprirea trăsăturilor feței.

Erupțiile cutanate sunt frecvente, care rareori la începutul tratamentului se pot manifesta prin erupție morbiliformă cu adenopatie, febră, eozinofilie, hepatită și encefalopatie. În unele situații se poate dezvolta sindromul Stivens-Johnson.

La utilizarea îndelungată a fenitoinii se pot constata stări de hipovitaminoze datorită unei metabolizări mai intense a unor factori vitaminiци prin inducție enzimatică. Astfel, se poate dezvolta o osteoporoză și osteomalacie ca urmare a hipovitaminozei D, anemie megaloblastică prin metabolizarea excesivă a foliaților, precum și a hemoragiilor la nou-născuți prin hipovitaminoză K cu hipoprotrombinemie.

Fenitoina poate provoca unele dereglări hormonale. Astfel, inhibă secreția de vasopresină la bolnavii cu hipersecreția ei, micșorează secreția de insulină cu hiperglicemie și glucozurie.

Antiepilepticul se administrează și în timpul sarcinii, deși există riscul efectului teratogen. Însă în acest caz raportul beneficiu/risc al preparatului este mai mare decât riscul epilepsiei pentru făt. Uneori poate fi necesară majorarea dozelor antiepilepticului. La gravidele care nu au avut crize în ultimii 2 ani se poate încerca suspendarea treptată a tratamentului.

La administrarea intravenoasă a fenitoinii sunt posibile aritmii cu hipotensiune arterială și inhibarea SNC.

Dintre proprietățile farmacocinetice, pe lângă cele menționate în tabelul 2.5.3.1, putem remarca că absorbția poate varia la unele persoane sau pentru anumite forme farmaceutice și preparate comerciale. Fenitoina are un volum de distribuție mare ( $V_d = 0,6-0,7$  l/kg), iar forma liberă pătrunde repede în SNC și lichidul cefalorahidian. Concentrațiile plasmatiche terapeutice sunt cuprinse între 10-20 μg/ml, iar platoul se obține de regulă după 1-6 zile de tratament. Există corelații între concentrațiile plasmatiche și efectele clinice și reacțiile adverse. Fenitoina se metabolizează prin intermediul citocromului P-450 izoformele CYP IIC9 și IIC19 cu formarea de metaboliți neactivi. Preparatele ce se metabolizează cu participarea acestor enzime micșorează epurarea fenitoinii cu creșterea concentrației libere a ei în sânge. Fenitoina manifestă proprietăți inductoare enzimatiche (formele CYP IIC, IIIA, glucuroniltransferazei), din care cauză poate reduce concentrația plasmatică a carbamazepinei, clonazepamului, acidului valproic, etosuximidei, anticoagulantelor indirecte, lidocainei, digoxinei, doxiciclinei, ciclosporinei,

vipaminei D, glucocorticoizilor, anticoncepționalelor orale combinate. Antiepilepticul micșorează inactivarea fenobarbitalului, iar ultimul poate diminua, precum, și accelera metabolismul fenitoină. Cloramfenicolul, izoniazida, amiodarona, unele sulfamide, carbamazepina, alopurinolul, cimetidina, imipramina inhibă metabolismul fenitoină și îi cresc concentrația plasmatică, iar acidul valproic, pe lângă aceasta, mai deplasează preparatul de pe proteinele plasmatică.

Interacțiunile medicamentoase sunt determinate preponderent de proprietățile farmacocinetice (vezi mai sus), care deseori pot fi imprevizibile.

**Barbituricele ca antiepileptice.** Mecanismul de acțiune, deopotrivă cu cele menționate mai sus, poate fi completat prin împiedicarea efectelor stimulative ale glutamatului, iar la doze mari prin blocarea canalelor de natriu și calciu.

Preparatele din această grupă sunt efective în majoritatea formelor de epilepsie, uneori chiar și în crizele minore. Fenobarbitalul este de elecție la copiii sub 5 ani cu crize majore. Este avantajoasă asocierea cu fenitoină în formele generalizate de epilepsie asociate cu crize psihomotorii, neinfluențate de fenobarbital.

Tratamentul cu fenobarbital se începe cu doze mici de 60 mg/zi la adulți și 4 mg/kg/zi la copii cu creșterea dozei la interval de 2 săptămâni până la 300 mg/zi (doza medie 120 mg/zi) la adulți și 4-8 mg/kg/zi la copii repartizate mai frecvent în 2-3 prize pentru a evita picurile plasmatică responsabile de sedare și somnolență. În cazul necesității unui control rapid al convulsiilor se poate injecta intramuscular o doză de 2-6 mg/zi la adulți și 4-8 mg/zi la copii, continuând din a doua zi cu doza de întreținere uzuală.

Barbituricele utilizate ca antiepileptice pot provoca reacții adverse: sedare, somnolență, dificultăți școlare, iritabilitate, tulburări mentale, nistagmus, ataxie, erupții cutanate, acnee, hirsutism, osteomalacie, anemie megaloblastică, hemoragii la nou-născuți, sindromul de suspendare.

Sedarea și somnolența sunt principalele efecte nedorite, care pot fi supărătoare la începutul tratamentului și când se măresc dozele, dar care se anihilează în cazul tratamentului cronic. În unele cazuri la adulți pot fi semnalate paradoxal fenomene de iritabilitate și dereglări mentale, iar la copii dificultăți școlare. La adolescenți se pot semnala mai frecvent acnee și hirsutism. Datorită inducției enzimatică pot surveni simptome de hipovitaminoză D (osteomalacie), K (hipoprotrombinemie cu hemoragii la nou-născuții mamelor ce urmează tratament cu fenobarbital) și a acidului folic (anemie megaloblastică).

În afară de proprietățile farmacocinetice estimate în tabelul 2.5.3.1, pentru fenobarbital este caracteristic un volum mare de distribuție ( $V_d - 0,54$  l/kg) cu crearea rapidă a unor concentrații egale cu cele din plasmă. Preparatul este metabolizat circa 75% sub acțiunea citocromului P-450 izoformele CYP IIC9 și parțial IIC19 și IIE1. La rândul său fenobarbitalul induce CYP IIC și IIIA, glucuroniltransferaza, intensificând metabolismul preparatelor ce se metabolizează de aceste enzime. Metaboliții barbituricului sunt neactivi și se elimină cu urina. Fenobarbitalul se caracterizează printr-o perioadă de înjumătățire cu variații mari, constituind în medie 99 ore, iar la copii 40-70 ore.

Interacțiunile medicamentoase sunt preponderent, ca și la fenitoină, de ordin farmacocinetic și în primul rând determinate de inducția enzimatică. Astfel, fenobarbitalul intensifică metabolismul anticoagulantelor indirecte, anticoncepționalelor orale combi-

nate, lidocainei, digoxinei, hidrocortizonului, dexametazonei. După cum s-a menționat, asocierea cu fenitoina poate avea consecințe variate în funcție de predominarea inducției sau inhibiției enzimelor microzomiale. Acidul valproic diminuează metabolismul barbituricului cu creșterea concentrației plasmatice.

**Carbamazepina ca antiepileptic.** În mecanismul de acțiune are importanță antagonismul cu receptorii adenozinici în creier, precum și inhibarea eliberării și recaptării neuronale a noradrenalinei.

Carbamazepina și analogul său oxocarbazina sunt în principal indicate în crizele majore și parțiale, dar pot agrava crizele minore și mioclonice. În afară de aceasta, preparatele pot fi eficiente în nevralgiile trigemeniale și glosofaringiene, precum și în neuropatiile diabetice. Carbamazepina este utilizată actualmente și în psihozele maniacal-depresive ca normotimic.

Tratamentul cu carbamazepină se începe cu 100 mg de 2 ori/zi cu creșterea în câteva zile până la 400-2000 mg/zi (doza medie – 600 mg/zi) subdivizate în 1-4 prize. La copii sub 3 ani doza nu depășește 200 mg/zi, iar la ceilalți doza inițială constituie 5 mg/kg/zi, doza de întreținere – 10-25 mg/kg/zi în 1-2 prize.

Carbamazepina este contraindicată în: bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice grave, primele trei luni de sarcină, asocierea cu băuturile alcoolice, iar cu prudență la vârstnici, la persoanele ce necesită atenție.

Reacțiile adverse la administrarea carbamazepinei pot fi: sedare, somnolență, iritare gastrică, amețeli, diplopie, ataxie, tulburări mentale, iar la doze mai mari – uscăciune în gură, tulburări de vedere, osteoporoză, osteomalacie, anemie megaloblastică, hemoragii, reacții idiosincrazice (erupții cutanate eritematoase, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, leucopenie, disfuncție hepatică cu icter), rar sau foarte rar – hiponatriemie, hipertensiune arterială, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă, sindrom lupoid, dermatită exfoliativă.

Somnolența se produce uneori la începutul tratamentului, dar la utilizarea de durată efectul sedativ este minim ce constituie un avantaj al preparatului. E necesară prudență la persoanele cu atenție sporită, deoarece poate reduce performanțele psihomotorii. La orice majorare a dozelor efectele deprimante asupra SNC se pot accentua. Potențarea acestor reacții adverse e posibilă la asocierea cu băuturile alcoolice. Uneori, când tratamentul se începe cu doze mari, pot surveni ataxie, diplopie, amețeli, care indică supra-dozarea.

Din cauza acțiunii iritante a mucoasei gastrice, se administrează după mese.

La doze relativ mari pot apărea reacții adverse de tip M-colinoblocant – uscăciune în gură, tulburări de vedere.

Carbamazepina, ca și alte inductoare enzimatică, poate accelera metabolismul vitaminelor D, K și acidului folic, care sunt responsabile de osteoporoză, osteomalacie, hemoragii și anemie megaloblastică, dar care cedează la vitaminele respective.

Discraziile hematologice survin în primele 4 luni de tratament, mai ales la bătrâni, din care cauză e necesar inițial controlul lunar al tabloului sângelui periferic, apoi trimestrial. Hepatita, uneori cu icter, este de asemenea o reacție idiosincrazică și necesită controlul periodic al funcțiilor ficatului.

Reacțiile adverse rare sau foarte rare descori impun suspendarea carbamazepinei.

Dintre proprietățile farmacocinetice, suplimentar la tabelul 2.5.3.1, am menționa o absorbție variată și o penetrare rapidă în creier și lichidul cefalorahidian, deoarece dispune de un Vd de 1,4 l/kg. Concentrațiile terapeutice în sânge constituie 4-10 μg/ml, iar cele peste acestea sunt frecvent responsabile de reacțiile adverse. În procesul de metabolizare intensă în ficat formează un metabolit activ (epoxid), care ulterior se supune glucuronoconjugării și se elimină prin urină. Perioada de înjumătățire este de circa 30 ore inițial, dar se micșorează la 15 ore în condițiile tratamentului de durată. Metabolitul activ are și el un  $T_{0,5}$  de 15-20 ore. La copii  $T_{0,5}$  este mai scurt.

Interacțiunile medicamentoase sunt preponderent de ordin farmacocinetic. Fenobarbitalul și fenitoina accelerează metabolizarea carbamazepinei și-i micșorează timpul de înjumătățire. În același timp, carbamazepina inhibă inactivarea fenitoinii cu creșterea riscului toxicității acesteia. Carbamazepina ca inductor hepatic intensifică metabolismul primidonei, acidului valproic, etosuximidei, clonazepamului, anticoncepționalelor orale, glucocorticoizilor, anticoagulantelor cumarinice, neurolepticelor cu micșorarea eficacității lor. La rândul lor cimetidina, diltiazemul, verapamilul, eritromicina, izoniazida inhibă metabolizarea carbamazepinei și cresc riscul efectelor adverse.

**Valproații ca antiepileptice.** Acidul valproic este efectiv în toate formele de epilepsie, inclusiv în crizele minore, în care a demonstrat o eficacitate similară sau ceva mai mare ca etosuximida. Preparatul este de elecție la bolnavii care asociază crize minore și majore de epilepsie.

Valproații (acidul valproic, valproatul de natriu și formele enterosolubile care conțin ambele preparate) se folosesc în doze inițiale de 250 mg de 2 ori/zi cu creșterea treptată la fiecare 2-3 zile până la 500-3000 mg/zi (în medie 1000 mg/zi) repartizate în 1-2 prize. La copii se începe cu 10 mg/kg până la 15-40 mg/kg/zi. Valproatul de natriu poate fi administrat la necesitate intravenos lent sau în perfuzie. La adulți se începe cu 10 mg/kg cu majorarea la necesitate până la 2,5 g/zi. La copii doza recomandată este de 20-30 mg/kg/zi.

Contraindicații pentru utilizarea valproaților sunt: maladiile hepatice, insuficiența hepatică și pancreatică, afecțiunile organice ale SNC, hipersensibilitatea la preparate, prudență în sarcină.

Reacțiile adverse la folosirea valproaților pot fi: anorexie, greață, vomă, epigastralgie, rar – majorarea apetitului cu creștere ponderală, somnolență, ataxie, tremor, alopecie temporară, majorarea fosfatazei alcaline și a transaminazelor, erupții cutanate, iar rareori efecte adverse grave ca: hepatită, necroză hepatică acută, pancreatită, trombocitopenie, hipofibrinogenemie, stare de stupor și comă. La utilizarea în timpul gravidității s-au constatat cazuri de spina bifida, malformații cardiovasculare, orofaringiene și digitale.

Un pericol prezintă afecțiunile hepatice, care mai frecvent se dezvoltă la copii și la începutul tratamentului, din care cauză inițial și pe parcursul primelor luni e necesar de investigat funcțiile ficatului.

Farmacocinetica acidului valproic se caracterizează, pe lângă cele menționate în tabelul 2.5.3.1, printr-un volum de distribuție mic (Vd – 0,22 l/kg) datorită cuplării intense cu proteinele și ionizării intense. Frația liberă se distribuie rapid în creier. Concentrațiile plasmatică sunt cuprinse între 30-100 μg/ml, iar nivelul stabil se atinge în 1-3 zile. Ele pot avea variații considerabile, iar relațiile dintre eficacitate și toxicitate

sunt relative. În procesul de oxidare (CYP IIC9 și IIC19) și conjugare formează metaboliți neactivi.  $T_{0,5}$  este de 14 ore.

Interacțiunile medicamentoase. Acidul valproic inhibă CYP IIC9, și, respectiv metabolismul, carbamazepinei fenitoinii și fenobarbitalului, iar prin cea a glucuroniltransferazei – a lamotriginului și lorazepamului. Datorită cuplării intensive cu proteinele plasmatică poate substitui fenitoina, acidul acetilsalicilic, anticoagulantele indirecte cu majorarea efectelor acestora.

**Benzodiazepinele ca antiepileptice.** Clonazepamul este eficace în toate formele de epilepsie, dar utilizarea este limitată din cauza dezavantajelor cunoscute pentru benzodiazepine. Diazepamul, lorazepamul și clonazepamul s-au dovedit cele mai eficace în starea de rău epileptic. Diazepamul și clonazepamul din cauza efectului scurt și rapid la injectarea intravenoasă se asociază cu fenitoina sodică, iar lorazepamul are un efect mai durabil decât pentru diazepam.

În tratamentul de durată clonazepamul se administrează intern începând cu doze mici de 0,5 mg la amiază și seara la adulți și 0,5 mg seara la copii. La necesitate dozele se cresc progresiv la interval de 3-7 zile până la 2-8 mg/zi (în medie 4 mg/zi, dar nu mai mult de 20 mg/zi) la adulți și 1-4 mg/zi (dar nu mai mult de 0,2 mg/kg/zi) la copii, subdivizate în 2-3 prize cu o doză mai mare seara pentru a evita somnolența din timpul zilei.

În starea de rău epileptic clonazepamul se injectează intravenos foarte lent câte 0,25-0,5 mg la copii, 1 mg la adulți, care se pot repeta intravenos sau intramuscular de 4-6 ori/zi. Diazepamul cu acest scop se poate injecta prin bolus câte 10-20 mg la adulți și copii peste 5 ani cu repetarea dozei la necesitate peste 30-60 min. Este posibilă și introducerea prin perfuzie venoasă în doze de 3 mg/kg în decurs de 24 ore.

Printre reacțiile adverse importante ale benzodiazepinelor este efectul sedativ manifestat prin somnolență, dizartrie, hipotonie, ataxie care sunt frecvente la începutul tratamentului și limitează majorarea dozelor. La copii în unele cazuri se pot constata fenomene de excitație, cu agitație, iritabilitate și agresivitate, iar la sugari o hipersalivație și hipersecreție traheobronșică. Tratamentul de durată este responsabil de dezvoltarea toleranței și dependenței medicamentoase. Uneori au fost relevate creșterea în pondere și a transaminazelor. La injectarea intravenoasă rapidă se poate provoca colaps și inhibarea respirației.

**Etosuximida ca antiepileptic.** Etosuximida, morsuximida, mesuximida și fenosuximida se folosesc preponderent în crizele minore și uneori în crizele mioclonice. De regulă, este un preparat de linia a doua datorită faptului că acidul valproic este mai bine suportat.

Dozele inițiale la adulți și copii peste 6 ani sunt 500 mg/zi, iar la cei sub 6 ani 250 mg/zi cu creșterea a câte 250 mg la interval de 4-7 zile până la 500-2000 mg/zi (în medie 1000 mg/zi) la adulți și 15-30 mg/kg/zi la copii, subdivizate în 1-2 prize.

**Reacțiile adverse.** Etosuximida este de regulă bine suportată. Pot fi semnalate: frecvent dereglări dispeptice (greață, vomă, epigastralgie, anorexie, sughiț), uneori la doze mari – oboseală, cefalee, amețeli, euforie, fenomene de excitație, rareori – reacții idiosincrazice (pot fi severe) – cripii cutanate, eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, pancitopenie, au fost semnalate cazuri de sindrom lupoid, sindrom Stevens-Johnson.

Concomitent cu proprietățile farmacocinetice relatate în tabelul 2.5.3.1, am menționa un volum mare de distribuție ( $V_d - 0,7 \text{ l/kg}$ ) și penetrarea rapidă în creier și lichidul cefalorahidian. Concentrațiile plasmatice sunt de  $40-100 \mu\text{g/ml}$ , iar cele mai mari sunt responsabile de efectele toxice. Se metabolizează 75% în ficat cu formarea de metaboliți neactivi.  $T_{0,5} - 45$  ore la adulți și ceva mai mic la copii.

Dintre interacțiunile medicamentoase remarcăm inhibarea metabolismului sub influența acidului valproic și stimularea lui de către fenitoină și carbamazepină.

**Trimetadiona ca antiepileptic.** Este un antiepileptic de rezervă în crizele minore când nu sunt efective stosuximida și acidul valproic. Dozele recomandate sunt de  $900-2400 \text{ mg/zi}$  pentru adulți și adolescenți, iar pentru copii între 2-6 ani -  $600 \text{ mg/zi}$ , subdivizate în 3 prize.

Trimetadiona este contraindicată în: afecțiunile renale și hepatice, dereglările hemopoiezei, afecțiunile retinei și nervului optic.

Printre reacțiile adverse se pot constata: frecvent - sedare și fotofobie; ocazional - erupții cutanate, rareori (dar severe) - nefroză, hepatită, neutropenie, anemie aplastică, pancitopenie, sindrom lupoid, limfadenopatie, sindrom Stevens-Johnson.

Trimetadiona se caracterizează printr-un volum mare de distribuție ( $V_d - 0,6 \text{ l/kg}$ ) cu formarea prin dimetilare a dimetadionei, un metabolit activ, a cărei concentrație este de 20 ori mai mare ca a trimetadionei (concentrațiile terapeutice -  $700 \mu\text{g/ml}$ ). Dimetadiona se elimină neschimbată cu urina.  $T_{0,5}$  al trimetadionei constituie 8 ore, iar al dimetadionei - 10 zile.

**Lamotriginul ca antiepileptic.** Lamotriginul este un antiepileptic cu spectru larg, utilizat îndeosebi în tratamentul crizelor parțiale cu sau fără generalizare secundară ca adjuvant sau monoterapie, precum și în crizele majore. Dozele inițiale constituie  $25 \text{ mg/zi}$ , care se cresc cu  $50 \text{ mg}$  la interval de 2 săptămâni, iar cele medii sunt de  $100-200 \text{ mg/zi}$  în 1-2 prize. La copii doza de întreținere este de  $5-15 \text{ mg/kg}$  în monoterapie și  $1-5 \text{ mg/kg}$  în asociere cu acidul valproic.

Preparatul este contraindicat în afecțiunile hepatice, iar cele renale necesită prudență.

Lamotriginul poate provoca ca reacții adverse: frecvent - amețeli, tulburări de vedere, ataxie, greață, vomă, erupții cutanate, iar ocazional - sindrom Stevens-Johnson, coagulopatie vasculară diseminată, leziuni hepatice și renale severe.

Se absoarbe bine în tubul digestiv și se supune conjugării cu acidul glucuronic,  $T_{0,5}$  constituie 24-35 ore, dar se micșorează până la 15 ore la asocierea cu fenitoina, fenobarbitalul, primidona și carbamazepina.

Printre interacțiunile medicamentoase am remarca micșorarea eficacității la asocierea cu fenitoina, fenobarbitalul, primidona și carbamazepina, dar este majorată de acidul valproic. La rândul său suplimentarea lamotriginului la acidul valproic reduce concentrația acestuia cu 25%, iar la carbamazepină contribuie la formarea epoxidmetabolitului cu creșterea reacțiilor adverse.

**Analogii acidului gama-aminobutiric (vigabatrina, gabapentina, progabida) ca antiepileptice.** Vigabatrina inhibă ireversibil GABA-transaminaza cu diminuarea inactivării acidului gama-aminobutiric și creșterii concentrației lui. Gabapentina favorizează eliberarea acidului gama-aminobutiric cu creșterea concentrației lui, iar proga-

bida acționează ca agonist GABA-ergic. Astfel, aceste preparate intensifică influențele inhibitorii ale acidului gama-aminobutiric.

Vigabatrina este utilizată preponderent ca adjuvant în formele refractare de epilepsie, îndeosebi în crizele parțiale cu sau fără generalizare. Preparatul se mai indică în spasmele infantile și sindromul West (asociază spasme, hipsaritmie și un grad de retardare mentală). Gabapentina se indică în formele refractare de crize parțiale cu sau fără generalizare secundară. Crizele minore pot fi agravate. Progabida este folosită în crizele majore și parțiale rezistente la alte antiepileptice.

Vigabatrina la adulți se prescrie în doze inițiale de 2 g/zi până la 2-4 g/zi în 1-2 prize. La copii dozele inițiale sunt de 40 mg/kg/zi cu majorare până la 80-100 mg/kg/zi. Gabapentina se administrează inițial câte 300 mg, apoi se crește la necesitate cu 300 mg/zi până la 2400 mg/zi.

Reacții adverse la vigabatrină pot fi: somnolență și oboseală, amețeli, nervozitate, cefalee, depresie, iar rareori – fenomene psihotice, tulburări de memorie, agitație (la copii), diplopie, tulburări digestive, fenomene neurologice. Gabapentina poate fi responsabilă relativ frecvent de: somnolență, amețeli, cefalee, tremor, diplopie, ataxie, nistagmus, rinită, greață, vomă. Progabida poate provoca, îndeosebi la începutul tratamentului, somnolență, amețeli, dereglări dispeptice, afectarea ficatului.

**Farmacocinetica.** Vigabatrina și gabapentina se absorb bine. Se elimină preponderent cu urina. Au un  $T_{0.5}$  de 5-7 ore.

Asocierea gabapentinei cu fenitoina, carbamazepina, fenobarbital și acidul valproic nu modifică concentrația sangvină a acestora.

**Felbamatul și topiramatul ca antiepileptice.** Felbamatul inhibă reacțiile centrale la glutamat și le potențează pe cele la acidul gama-aminobutiric. Topiramatul blochează canalele de sodiu, intensifică influxul ionilor de clor la activarea GABA-receptorilor și reduce activarea receptorilor AMPA-glutamatergici, precum și inhibă slab carboanhidraza.

Felbamatul se folosește ca monoterapie și terapie adjuvantă în crizele parțiale rezistente la alte antiepileptice, precum și la copii cu sindrom Lennox-Gastaut (asociere de mai multe tipuri de convulsii). Topiramatul poate fi efectiv în toate tipurile de epilepsie, precum și în sindromul West și Lennox-Gastaut.

Dozele inițiale pentru felbamat constituie 1,2 g/zi cu majorare până la 3,6 g/zi în 3-4 prize. La copii se începe cu 15 mg/kg/zi, iar pentru întreținere – 45 mg/kg/zi.

Felbamatul este un antiepileptic comparativ toxic, din care cauză este un preparat de rezervă. Ca reacții adverse se constată: anemie aplastică letală, insuficiență hepatică acută. Topiramatul se suportă bine. Pot fi semnalate: somnolență, oboseală, iritabilitate, pierdere în pondere.

Ambele preparate se absorb bine din tubul digestiv. Felbamatul se metabolizează parțial în ficat (circa 49%), iar topiramatul parțial se supune hidroxilării și conjugării cu acidul glucuronic. Circa 50% din felbamat și majoritatea de topiramat se elimină sub formă neschimbată cu urina.  $T_{0.5}$  pentru topiramat constituie 24 ore, iar felbamat – 20-30 ore.

Inductoarele enzimatice pot intensifica metabolismul felbamatului, iar acesta poate modifica pe cel al altor antiepileptice. Topiramatul poate diminua concentrația estrogenului din anticoncepționalele combinate.

#### 2.5.4. ANTIPARKISONIENELE

Preparate din diverse grupe care prin diferite mecanisme sunt capabile să înlăture simptomele caracteristice: rigiditatea, tremorul și hipokinezia.

Parkinsonismul reprezintă o maladie degenerativă a SNC printr-un dezechilibru dintre sistemul dopaminergic și colinergic, dar posibil și al celui GABA-ergic și glutamatergic. În parkinsonism se constată o lezare și distrugere a circa 80-90% din neuronii pigmentați dopaminergici din porțiunea compactă a substanței negre cu degenerescența consecutivă a fasciculului nigro-striat și diminuarea considerabilă a conținutului de dopamină din nucleul caudat și putamen. Ca rezultat, are loc dereglarea sistemului informațional care modulează funcția scoarței cerebrale motorii. Consecința acestor tulburări vor fi tremorul, rigiditate cu hipokinezie, precum și un șir de alte tulburări – amimie, mers ebrios, sialoree și alte manifestări vegetative. Simptomele descrise sunt caracteristice parkinsonismului idiopatic (boala Parkinson), parkinsonismului secundar (accidente cerebro-vasculare, postencefalice, în boli degenerative, intoxicații) și parkinsonismului iatrogen (produs de unele medicamente – neuroleptice, rezepină, metildopă etc.).

#### Clasificarea antiparkinsonienelor

##### A. Preparatele dopaminergice

##### I. Preparatele ce restabilesc fundalul de dopamină:

- levodopă, droxidopă;
- preparatele combinate: levodopă + benserazidă (madopar), levodopă + carbidopă (sinemet, zimox, nakom).

##### II. Agoniștii dopaminergici:

- 1) cu acțiune directă – bromocriptină, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol;
- 2) cu acțiune indirectă:
  - a) inhibitori selectivi ai MAO-B – selegilină;
  - b) inhibitorii COMT – tolcapon, entacapon;
  - c) eliberarea dopaminei din membrana presinaptică – amantadină, memantină, carmantadină, bemantan.

##### B. Preparatele colinolitice (colinoblocantele centrale) – trihexifenidil, biperiden, prociclidină, pridinol, benactizină, dietazină, orfenadrină.

##### C. Preparatele ce inhibă receptorii NMDA-glutamatergici – amantadină, bemantan etc.

##### D. Adjuvante – H<sub>1</sub>-antihistaminicele, tranchilizantele, miorelaxantele centrale, antidepressivele, antiinflamatoarele nesteroidiene, colinoliticele periferice, β-adrenoliticele, nimodipina etc.



## Preparatele ce restabilesc fundalul de dopamină

**Mecanismul de acțiune.** Levodopa și preparatele ei combinate reprezintă un predecesor al dopaminei care penetrează bariera hematoencefalică și sub acțiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC (nucleul caudat și putamen) în dopamină, restabilind fundalul de dopamină (la bolnavii tratați crește de 8-10 ori față de cei netrațați). Asocierea cu benserazidă și carbidopă împiedică decarboxilarea levodopei la periferie cu creșterea biodisponibilității la nivelul SNC și diminuarea efectelor periferice nedorite. Dopamina sintetizată acționează asupra receptorilor dopaminergici de tip  $D_2$  atât postsinaptici, cât și presinaptici cu inhibarea adenilatciclazei și micșorarea AMPc.

**Efectele.** Efectul antiparkinsonian este cel mai relevant din preparatele antiparkinsoniene și se manifestă preponderent prin micșorarea rapidă a rigidității și hipokineziei, iar tremorul este diminuat abia după câteva luni de tratament. Tulburările motorii secundare și sialoreea se restabilesc parțial. Se ameliorează starea psihică. Eficacitatea (durata și intensitatea efectului) scade la utilizarea de durată, urmând ca după 5-6 ani de tratament să controleze simptomele doar la 30% pacienți față de 50-80% inițial. Durata efectului poate constitui la început 8 ore și mai mult, urmând ca ulterior să se micșoreze până la 1-3 ore.

Printre alte efecte dopaminergice centrale putem menționa: inhibarea secreției de prolactină, creșterea secreției de hormon somatotrop (mai puțin semnificativ la parkinsonieni).

La periferie formarea de dopamină din levodopă poate fi responsabilă de stimularea cardiacă (prin beta-1-receptori) și vasodilatație în teritoriul splanhnic și renal (prin influențarea dopamino-receptorilor), efecte ce pot fi benefice la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă gravă.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Levodopa și preparatele ei combinate sunt indicate în parkinsonismul idiopatic și secundar, dar nu este efectivă în cel indus de medicamentele antipsihotice (iatrogen). Regimul de dozare se stabilește individual cu multă grijă, deoarece levodopa este un medicament greu de folosit terapeutic. Tratamentul în staționar este recomandat la bătrâni, la cei cu stare generală alterată și formele grave de boală. Dozele inițiale constituie 500 mg/zi, care se cresc câte 500 mg/zi la interval de 3 zile (se pot majora și mai lent la intoleranță și la bolnavii debilați) până la doza optimă de 3-4 g/zi. Preparatul se administrează fracționat în 4 prize la mese pentru a evita iritarea mucoasei gastrice. E necesar de reținut că un șir de factori (efortul fizic, tensiunea psihică, mese bogate în grăsimi) reduc efectul levodopei. Concomitent cu eficacitatea e necesar de supravegheat și apariția reacțiilor adverse.

Asocierea levodopă+benserazidă (madopar) în raport 4:1 sau levodopă+carbidopă în raport 10:1 și 4:1 crește disponibilul de predecesor al dopaminei. Madoparul se indică din calculul levodopa ca monomedicament 500 mg = 125 mg levodopă cu benserazidă. Tratamentul se începe cu 100 mg levodopă de 2 ori/zi imediat înainte de micul dejun și de cină, care ulterior se crește cu 100 mg la fiecare săptămână, până la doza optimă de 600 mg/zi levodopă, iar uneori chiar 800-1000 mg/zi. Nakomul se indică inițial câte 125 mg levodopă de 1-2 ori/zi cu majorarea câte 125 mg la fiecare 1-2 zile până la atingerea dozei optime de 750-1500 mg/zi levodopă. Sinemetul (comprimate ce conțin 200 mg

levodopă și 50 mg carbidopă) reprezintă o formă de eliberare lentă a levodopei, avantajosă la pacienții cu fluctuații mari (de tip „on-off”) a concentrației levodopei.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Levodopa este contraindicată în: afecțiuni cerebrovasculare grave, psihoze severe, ulcer în evoluție, melanom malign sau suspjecție la el. Preparatul se utilizează cu precauție la bolnavii cu glaucom, îndeosebi cel cu unghi închis, nu se recomandă în primele 3 luni de sarcină, iar în caz de intervenții chirurgicale tratamentul se întrerupe cu 5-6 ore înainte și se reia în aceleași doze după 3-4 zile.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale levodopei se pot constata dereglări: digestive (anorexie, disconfort gastric, greață, vomă, constipație); cardiovasculare (hipotensiune arterială cu amețeli, lipotimie, colaps); neurologice (somnia, insomnie, coșmaruri, reacții hipomaniacale sau maniacale, agresivitate sexuală, stări paranoide și halucinații, stări confuzionale și demență); motorii (mișcări anormale involuntare – diskinezii) și diverse (dureri musculare, pierdere în pondere, uscăciunea gurii, carii dentare, anemie hemolitică, retenție hidrosalină acută cu edeme).

Cea mai frecventă (la începutul tratamentului la circa 50%, iar ulterior la 80% bolnavi) reacție adversă constă în mișcări anormale involuntare sau diskinezii manifestate prin: clipire, blefarospasm, deschiderea gurii, torsiunea și înclinarea capului, rotirea spontană a membrelor, rotirea trunchiului, dispnee prin diskinezia mușchilor respiratori etc. Ea reprezintă motivul principal de limitare a dozelor. Simptomele respective survin la 1-4 ore de la administrare, fapt ce le deosebește de cele din cadrul parkinsonismului. Ele pot fi atenuate prin micșorarea dozelor zilnice și a celei pentru o priză (administrarea la intervale mai mici), dar care determină și diminuarea eficacității. Neurolepticele nu pot fi utilizate pentru tratamentul diskineziilor, cu excepția clozapinei, care acționează prin alte mecanisme având afinități slabe pentru receptorii dopaminergici.

Dereglările dispeptice sunt frecvente (50-80%) și apar, îndeosebi, la începutul tratamentului, când se folosesc doze mari sau progresarea dozelor este prea rapidă. Sunt mai manifeste la administrarea pe stomacul gol. Din aceste considerente frecvența și intensitatea lor scade la folosirea la mese și dozarea corectă. Constipația, un simptom caracteristic și parkinsonismului, poate fi accentuată cu dezvoltarea obstrucțiilor intestinale. Pentru profilaxia ei este necesar de a ingera lichide suficiente, iar uneori va fi necesară administrarea de laxative și clisme.

La bătrâni mai frecvent se produce somnolență trecătoare, care dispare după 1-1,5 ore de la administrare. La pacienții tineri se pot produce insomni și coșmaruri în primele luni de tratament, din care cauză trebuie micșorate dozele folosite pe seară.

La 1-2 ore de la administrarea de doze mari pot apărea reacții hipomaniacale și maniacale trecătoare, care dispar după suspendarea tratamentului. La tratamentul de durată cu doze mari sunt relativ frecvente stările paranoide și halucinațiile, care dispar numai după câteva săptămâni sau luni de micșorare a dozelor. În cazuri grave de tratament se pot constata stări confuzionale și demență, ce nu cedează la reducerea dozelor.

**Farmacocinetica.** Levodopa se absoarbe parțial din stomac și intestinul subțire printr-un mecanism activ (circa 20-30%). Hiperaciditatea gastrică, diminuarea motilității intestinale micșorează absorbția și accelerează degradarea preparatului, iar metoclopramida crește absorbția. Disponibilul în creier este de circa 1%, deoarece majoritatea levodopei este mai întâi decarboxilată în dopamină sub acțiunea dopadecarboxilazei în ficat și țesu-

turile periferice. Ulterior, dopamina transformată sub influența MAO și COMT este transformată în acid dihidroxifenilacetic și acid homovanilic. Asocierea levodopei cu benserazida și carbidopa crește biodisponibilitatea levodopei, reduce dozele și fluctuațiile diurne, micșorează frecvența și intensitatea reacțiilor adverse prin împiedicarea decarboxilării la periferie. Inhibitorii dopa-decarboxilazei nu penetrează bariera hematoencefalică.

**Interacțiuni medicamentoase.** Neurolepticele, rezerpina, metildopa diminuează efectele levodopei. Piridoxina, un cofactor al dopa-decarboxilazei, intensifică metabolizarea levodopei cu diminuarea concentrației. Simpatomimeticele, anestezicele generale (ciclopropan și halotan) pot crește riscul aritmiilor cardiace, iar asocierea cu antihipertensivele poate fi responsabilă de hipotensiune excesivă. Inhibitorii MAO pot produce accentuarea efectelor nervos-centrale și hipertensiune arterială. Se poate constata sinergism la asocierea cu colinoblocantele centrale, dar la doze mari pot micșora absorbția levodopei.

### **Agoniștii dopaminergici cu acțiune directă**

**Mecanismul de acțiune.** Bromocriptina și analogii săi stimulează D<sub>2</sub>-dopaminoreceptorii din corpii striati, suplimentând deficitul de dopamină. Preparatele de asemenea stimulează receptorii respectivi din hipofiză și hipotalamus cu micșorarea secreției prolactinei și hormonului somatotrop (în caz de acromegalie).

**Efectele.** Preparatele din această grupă la doze mari sunt utile în parkinsonism, efectul fiind mai slab ca al levodopei, dar mai durabil. Bromocriptina reduce akinezia provocată de rezerpină și neuroleptice.

Agoniștii dopaminergici diminuează secreția majorată fiziologică sau patologică de prolactină cu inhibarea simptomelor galactoreei (amenoree etc.). În acest caz ciclul menstrual se restabilește mai repede (peste câteva zile sau luni) decât se suprimă galactoreea. Bromocriptina inhibă secreția hormonului somatotrop cu reducerea lui la bolnavii cu acromegalie.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Bromocriptina și preparatele similare sunt indicate în: parkinsonismul idiopatic (în tratamentul precoce pentru întârzierea introducerii levodopei, când boala nu poate fi controlată prin levodopă sau când persistă fluctuații diurne ce produc efecte supărătoare; asocierea cu levodopă pentru un rezultat adecvat și micșorarea dozelor preparatelor; asocierea cu un anticolinergic); sindromul de hiperprolactinemie; suprimarea sau preîntâmpinarea lactației fiziologice; acromegalie.

În tratamentul parkinsonismului bromocriptina se indică începând cu doze mici – 1,25 mg de 1-2 ori/zi la mese cu creșterea prudentă progresivă a dozelor, cel mult cu 2,5 mg la 2-3 zile. Dozele obișnuite constituie 20-30 mg/zi, iar uneori până la 50 mg/zi, subdivizate în 4 prize. Pergolida se administrează inițial 50 μg, apoi câte 100-250 μg la fiecare 3 zile până la o doză de întreținere de 3 mg/zi subdivizată în 3 prize.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Agoniștii dopaminergici necesită prudență la bolnavii cu antecedente psihotice, maladii cardiovasculare grave (hipotensiune arterială, aritmii, infarct miocardic), boală ulceroasă, hemoragii digestive, în primul trimestru al sarcinii, la persoanele ce necesită atenție, asocierea cu IMAO, anticoncepționale orale, sedative, alcool.

**Reacțiile adverse.** Bromocriptina și preparatele similare pot provoca dereglări digestive (greață, vomă, uscăciunea gurii, constipație, diaree, dureri abdominale); neuro-

logice (oboscală, amețeli, agitație, tulburări motorii minore); psihice (stare confuzională, halucinații, convulsii, dereglări de memorie); cardiovasculare (aritmii, hipotensiune arterială, spasme vasculare de tip Raynaud, congestie nazală).

**Farmacocinetica.** Bromocriptina se absoarbe bine, dar incomplet (circa 28%). Concentrația maximă în sânge se atinge peste 1-3 ore. Circa 90% se cuplează cu proteinele plasmatiche. Practic totalmente se metabolizează cu formarea de metaboliți activi, care se elimină lent din organism prin bilă timp de 120 ore.  $T_{0,5}$  constituie circa 50 ore.

### Agoniștii dopaminergici cu acțiune indirectă

**Inhibitorii MAO-B – Selegilina.** Inhibă selectiv MAO-B cu diminuarea inactivării dopaminei în creier prin dezaminare oxidativă.

**Efectele.** Manifestă un efect antiparkinsonian moderat, crește și prelungeste efectele levopodei. Se consideră că selegilina ar putea încetini evoluția bolii și reduce necesitatea în administrarea levopodei, fapt ce justifică utilizarea precoce a preparatului. Poate fi asociată cu levodopa, când efectul ei scade sau starea clinică prezintă fluctuații mari.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Selegilina este indicată în parkinsonismul idiopatic: precoce pentru întârzierea administrării levopodei și încetinirea evoluției maladiei; în asociere cu levodopa la diminuarea efectului ei sau fluctuațiile mari ale stării clinice; în parkinsonismul secundar. În cazul utilizării ca monoterapie doza uzuală este de 5 mg la masa de dimineață și la prânz. La asocierea cu levodopa doza inițială constituie 2,5 mg/zi cu creșterea ulterioară până la 5 mg de 2 ori/zi cu reducerea dozei levopodei.

**Contraindicațiile.** Selegilina este contraindicată în: dereglări extrapiramidale (nu sunt determinate de deficitul dopaminei), demență progresivă, psihoze, diskinezii, tremor, graviditate, lactație, copii până la 18 ani, hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** Selegilina practic nu provoacă reacții adverse, dar poate crește frecvența și intensitatea celor ale levopodei: insomnie, diskinezie, greață, hipotensiune ortostatică. Se pot constata uneori insomnie, uscăciunea gurii.

**Farmacocinetica.** Selegilina se absoarbe repede din intestin, dar se supune intens primului pasaj hepatic. Se cuplează circa 95% cu proteinele plasmatiche. Se distribuie rapid în țesuturi. În procesul de metabolizare formează amfetamină și metamfetamină, dar care la dozele terapeutice sunt în cantități mici, insuficiente pentru reacțiile adverse de tip amfetaminic. Se elimină sub formă de metaboliți prin urină.  $T_{0,5}$  a selegilinei este de 2 ore.

**Interacțiunile medicamentoase.** Selegilina potențează efectele preparatelor anticolinergice, catecolaminelor, amantadinei, levopodei, alcoolului. Asocierea cu analgezicele opioide, antidepressivle tricilice poate intensifica reacțiile adverse ale selegilinei (hipertermie, tahicardie, hipertensiune arterială, dezorientare, convulsii), iar la asocierea cu inhibitorii MAO-A – poate provoca hipotensiune arterială.

**Inhibitorii COMT.** Preparatele blochează selectiv și reversibil COMT cu diminuarea inactivării levopodei și dopaminei la periferie, cu creșterea disponibilului de levodopă în SNC.

Tolcaponul și entacaponul sunt indicate pacienților cu boala Parkinson în asociere cu levodopa și inhibitorii periferici ai dopa-decarboxilazei cu reducerea corespunzătoare a dozelor de levodopă. Tolcaponul se prescrie în doze inițiale de 100 mg de 3 ori/zi,

iar dozele de întreținere constituie 100-200 mg de 3 ori/zi. Entacaponul se indică câte 200 mg de 8 ori/zi, maxim 2 g/zi în asociere cu levodopă și carbidopă sau benserazidă.

Inhibitorii COMT pot provoca reacții adverse de tip dopaminergic – greață, vomă, anorexie, diskinezii, tulburări de somn. Aceste reacții pot fi prezente și la asocierea cu adrenomimeticele (epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa) sau IMAO prin potențarea efectelor catecolaminelor endogene.

Tolcaponul se absoarbe rapid din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 60%. Practic totalmente se metabolizează, iar metaboliții se elimină prin urină (60%) și scaun (40%).

### **Amantadina și preparatele similare ca antiparkinsoniene**

**Mecanismul de acțiune.** Se considera până nu demult că efectul amantadinei este cauzat de creșterea eliberării și/sau diminuarea recaptării dopaminei. Actualmente, se estimează că acest preparat blochează receptorii NMDA-glutamatergici corticali cu diminuarea acțiunii stimulatorii excesive a acestora asupra neostriatumului în cazul deficitului dopaminei. Poate fi importantă și acțiunea M-colinoblocantă centrală, precum și cea neuroprotectoare.

**Efectele.** Efectul antiparkinsonian se dezvoltă rapid (este deplin deja peste o săptămână de tratament) și interesează preponderent hipokinezia și rigiditatea. Pentru amantadină este caracteristic un efect moderat care scade progresiv după câteva luni de tratament.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Amantadina este indicată în parkinsonismul idiopatic și secundar. Se prescrie preponderent la începutul tratamentului, se poate asocia la levodopă când bolnavii nu tolerează dozele optime ale acesteia, precum și cu anticonergicele centrale.

Preparatul se administrează în doza obișnuită de 100 mg de 2 ori/zi, iar la necesitate până la 400 mg/zi. Durata tratamentului se recomandă a fi de 3-4 săptămâni pentru a evita instalarea toleranței. În cazurile grave de parkinsonism se poate injecta intravenos câte 200 mg de 1-4 ori/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Amantadina este contraindicată în: hipersensibilitate la preparat, graviditate, lactație, iar pentru administrarea intravenoasă: miastenie gravă, glaucom cu unghi îngust. Preparatul se utilizează cu precauții în antecedente psihotice, epilepsie, insuficiență renală, cardiacă, edeme, iar pentru perfuzia intravenoasă – glaucomul cu unghi deschis, adenomul de prostată, tahicardia, hipotensiunea arterială.

**Reacțiile adverse.** Amantadina poate fi responsabilă de: insomnie (30-40%); ocazional – edeme ale membrelor, stări confuzionale cu sau fără halucinații, stări maniacale sau depresive, vertij, ataxie, tulburări de vorbire, hipotensiune ortostatică, palpitații, anorexie, dureri abdominale, diaree, constipație, mialgii, erupții cutanate. La perfuzia intravenoasă se pot constata: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, disurie, greață, edeme maleolare. La oprirea bruscă a tratamentului poate surveni exacerbarea simptomelor.

## Anticolinergicele sau M-colinoblocantele centrale ca antiparkinsoniene

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele colinolitice blochează preponderent colino-receptorii din SNC, diminuând tonusul crescut al sistemului colinergic cu înlăturarea disbalanței dintre acesta și cel dopaminergic.

**Efectele.** Efectul antiparkinsonian este inferior preparatelor dopaminergice. Preparatele interesează mai efectiv hipertonia, mai puțin tremorul și aproape deloc hipokinezia. Poate diminua efectiv sialoreea și alte simptome colinergice, precum și ameliora starea psihică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Colinoblocantele centrale sunt indicate în: formele inițiale de parkinsonism idiopatic (însoțit de regulă de hipertonie); asocierea cu levodopa pentru reducerea dozelor; parkinsonismul iatrogen (indus de neuroleptice).

Trihexifenidilul se indică inițial câte 1 mg cu creșterea până la dozele optime de 4-10 mg/zi subdivizate în 3-4 prize. În parkinsonismul iatrogen se prescriu doze mai mari până la 14 mg/zi. La copii dozele constituie 2-6 mg/zi, iar la bătrâni până la 10 mg/zi. În crizele diskinetice poate fi necesară administrarea intramusculară câte 5-10 mg cu repetarea până la 30 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Colinoblocantele centrale sunt contraindicate în glaucom și adenom de prostată și necesită prudență în obstrucțiile intestinale și urinare, la vârstnici.

**Reacțiile adverse.** Preparatele anticolinergice sunt mai bine suportate ca cele dopaminergice. Principalele efecte nedorite sunt determinate de efectele colinoblocante periferice. Uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dereglări de micțiune, ileus paralytic, parotidită supurativă, stări de confuzie și delir (la pacienții cu parkinsonism iatrogen).

### Principiile utilizării antiparkinsonienelor

Tratamentul parkinsonismului este simptomatic-patogenic și complex pe toată viața. Cu cât mai precoce se inițiază tratamentul cu atât el este mai efectiv, se ameliorează evoluția și prognosticul maladiei.

Electia se face individual, reieșind din recomandările următoare:

- colinoliticele sunt preferate în: a) formele inițiale ușoare; b) când nu se suportă levodopa; c) în asociație cu levodopa și amantadina; d) parkinsonismul medicamentos indus de neuroleptice (iatrogen).
- levodopa în: a) formele mai tardive ale maladiei; b) când sunt afectate ocupațiile pacientului.
- amantadina în: a) formele ușoare; b) bolnavilor ce nu suportă levodopa; c) asociere cu levodopa și anticolinergicele centrale.
- selegilina în: a) formele inițiale ale maladiei pentru tratamentul precoce; b) asociere cu levodopa în evoluția fluctuantă a bolii.
- bromocriptina în: a) formele grave de parkinsonism idiopatic și postencefalic; b) când nu se suportă levodopa; c) evoluția fluctuantă a maladiei ce nu poate fi controlată cu levodopa.

- antihistaminicele ca adjuvante în: a) formele ușoare la pacienții de vârstă înaintată și la cei care nu suportă colinoliticele; b) la bolnavii cu tulburări de somn după administrarea levodopei, colinoliticelelor.

Tratamentul se începe cu doze mici efective care treptat se majorează în funcție de eficacitate sau reacțiile adverse la fiecare 4-7 zile. Preparatul se folosește atâta timp cât el este efectiv și se suportă bine. Suspendarea unui preparat se face treptat. Transferul de la un preparat la altul de asemenea se efectuează treptat timp de câteva zile. În caz contrar pot surveni efecte grave. Levodopa se indică în cazurile când bolnavii nu se pot deservi singuri, deoarece eficacitatea ei este în medie de 5-7 ani.

### **2.5.5. ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (MIORELAXANTELE CENTRALE)**

Stările spastice sunt o formă separată a dereglărilor funcțiilor motorii. Deseori acestea sunt ireversibile datorită afectării profunde a zonelor motorii corticale sau conductibilității tractului piramidal. Ca rezultat, sunt înlăturate influențele inhibitorii ale căii motorii generale asupra activității reflexe a aparatului segmentar al măduvei spinării cu dezvoltarea paralizii spastice. Cauza principală a acestei patologii este trauma creierului și măduvei, printre care și traumele perinatale, precum și ictusul cerebral, unele infecții, intoxicații. Diferite acțiuni periferice (îndeosebi reumatice) generează reflexe nociceptive ce pot duce la spasme musculare. Hiperactivitatea reflexă se datorește fie excitației excesive, fie scăderii mecanismelor inhibitoare la nivel segmentar. Mediatorii chimici ai sinapselor din măduva spinării nu sunt bine cunoscuți.

Excitarea neuronilor  $\alpha$ -motorii este, probabil, mediată prin glutamat și aspartat, iar cea a neuronilor intercalari, prin substanța P. Inhibarea directă a neuronilor  $\alpha$ -motorii este, probabil, mediată de glicină, iar inhibiția presinaptică prin GABA. Reflexele spinale sunt controlate prin diferite căi descendente – corticospinală, vestibulospinală, reticulospinală și altele.

În stările spastice se folosesc miorelaxantele centrale:

- Benzodiazepinele – diazepam, fenazepam, tetrazepam.
- Agoniștii GABA – fenibut, baclofen.
- Derivații de benzoxazonă – clorzoxazonă (paraflex), miolgină (clorzoxazonă + paracetamol).
- Carbamații – meprobamat.
- Diverse – mefenezină (mefedol), tolperison (midocalm), tizatidină (sirdalud) etc.

#### **Benzodiazepinele ca miorelaxante centrale**

Preparatele inhibă reflexele spinale mono- și polisynaptice. Acțiunea se exercită asupra substanței reticulate, dar îndeosebi asupra măduvei, dovedită prin inhibarea reflexelor spinale la bolnavii cu secțiune medulară completă.

Există dovezi că efectul miorelaxant se datorează creșterii inhibiției presinaptice spinale, probabil printr-o acțiune GABA-mimetică indirectă cu hiperpolarizarea membranei. Se consideră că este posibilă și stimularea eliberării endogene de GABA.

S-a constatat diminuarea răspunsului  $\alpha$ -motor la acțiunea glutamatului, eliberat din terminațiunile presinaptice.

Efectul miorelaxant al benzodiazepinelor este evident în condiții experimentale și poate fi corelat cu efectul tranchilizant. În condiții clinice relaxarea musculară este relevantă la doze relativ mari, care provoacă o deprimare semnificativă a SNC, însoțită uneori de ataxie. Relaxarea musculară se datorează inhibării reflexelor polisinpactice și a transmisiei monosinpactice. La doze mari intervine și o acțiune de deprimare a transmisiei neuromusculare.

#### **Acțiunea miorelaxantă a benzodiazepinelor este evidentă în stări de:**

- tensiune psihică, însoțită de hipertonie musculară;
- diferite stări spastice de natură neurologică sau reactivă, îndeosebi cele reumatice;
- stări spastice prin leziuni spinale;
- la bolnavii cu spasme flexoare intermitente dureroase;
- uneori la hemiplegici;
- la copii cu infirmitate motorie cerebrală.

### **Agoniștii GABA ca miorelaxante centrale**

*Baclofenul* (lioresal) este un derivat al GABA.

**Mecanismul de acțiune.** Dozele terapeutice inhibă reflexele mono- și polisinpactice. Acțiunea se exercită asupra măduvei și constă, în principal, în inhibarea eliberării mediatorilor chimici excitatori la nivelul neuronilor  $\alpha$ -motorii și neuronilor intercalari. Au fost descrise și acțiuni agoniste asupra receptorilor GABA de tip B (care nu sunt în legătură cu canalele  $Cl^-$ ). Se consideră că ele realizează hiperpolarizarea membranelor neuronale prin creșterea conductibilității pentru  $K^+$  și prin blocarea canalelor de  $Ca^{++}$ . Se estimează și despre prezența unui efect analgezic atribuit micșorării eliberării substanței P.

**Indicațiile.** Agoniștii GABA pot fi utilizați: la bolnavii cu paraplegie sau tetraplegie prin scleroză în plăci; în hipertonia spastică în diferite medulopatii (infecțioasă, degenerativă, traumatică, neoplazică); au fost semnalate rezultate bune și în spasmele flexoare și extensoare dureroase (cu diminuarea durerilor) spastice de origine centrală.

**Reacțiile adverse.** Agoniștii GABA pot provoca: sedare frecventă și supărătoare la începutul tratamentului care se atenuază cu timpul; deprimare centrală marcată (la doze mari) cu somnolență, ataxie, deprimare respiratorie și circulatorie, halucinații și stare confuzională; ocazional: amețeli, cefalee, greață, vomă, diaree; rareori: hipotonie musculară cu diminuarea funcționalității motorii și mers dificil; la supradozare – hipotonie marcată, care poate face dificilă respirația, urmată de pierderea cunoștinței și comă.

### **Derivații de benzoxazonă ca miorelaxante centrale**

*Clorzoxazona* (paraflex) și miolgina (clorzoxazonă + paracetamol) se caracterizează prin miorelaxare cauzată de blocarea unor căi polisinpactice excitatorii spinale și supraspinale. Sunt inhibitate reflexele medulare polisinpactice, mai puțin cele monosinpactice.

**Indicațiile.** Preparatele sunt indicate în: combaterea spasmelor musculare reactive



(determinate de reflexele nociceptive spinale polisinaptice); spasmele de natură reumatică (lumbalgii, contractură reflexă în artroze, artrite, periartrite); spasmele musculare posttraumatice (luxații, fracturi, rupturi musculare); poate ușura recuperarea la bolnavii cu sechele neurologice, reumatice sau traumatice.

Eficacitatea este superioară la doze terapeutice mari și la asocierea cu analgezice și antiinflamatorii nesteroidiene.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse se pot constata ocazional – greață, vomă, diaree, somnolență, amețeli, agitație, erupții cutanate alergice. Au fost semnalate cazuri de afectare hepatică.

**Preparatele din grupa carbamaților și din diverse grupe** se folosesc mai rar din cauza eficacității relativ slabe, mai frecvent își găsește utilizare tizanidina.

Tizanidina reprezintă un preparat ce se caracterizează prin inhibiția căilor polisinaptice, mai ales la nivelul măduvei, atribuită blocării acțiunii aminoacizilor ca neurotransmițători la nivelul sinapselor neuronilor intercalari. Preparatul se indică pentru combaterea spasmelor musculare dureroase, în spondiloze; după intervenții chirurgicale pentru hernie pe disc sau osteoartrita șoldului (doze 2-4 mg 3 ori/zi); stări spastice de origine neurologică (scleroză multiplă, accidente cerebrovasculare, mielopatie cronică – doze mai mari de la 6 la 24 mg/zi).

## 2.6. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR PSIHOTROPE

Preparate din diverse grupe farmacologice care influențează sfera emotivă, asociativă și comportamentală și sunt utilizate în dereglările activității psihice ale omului.

Preparatele psihotrope se subdivizează în:

- I. Psiholeptice: antipsihotice (neuroleptice), tranchilizante, sedative.
- II. Psihoanaleptice: antidepresive, psihostimulante (excitantele SNC), nootrope, analeptice (stimulantele medulare, bulbare și generale).
- III. Timoizoleptice (normotimice): preparatele de litiu, valproații, carbamazepina, blocantele canalelor de calciu.
- IV. Psihodisleptice sau psihozomimetice: derivații acidului lizerginic, mexalina etc.

### 2.6.1. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PSIHOLEPTICELOR

#### 2.6.1.1. ANTIPSIHOTICELE (NEUROLEPTICELE)

Preparate medicamentoase capabile să combată excitația psihomotorie și să amelioreze manifestările în limitele psihozei.

Psihozele (schizofrenia, paranoia, mania) sunt tulburări de ordin calitativ ale proceselor psihice. Bolnavul nu este conștient de boala sa.

Clasificarea psihozelor:

- **schizofrenii** (forme: dezorganizată, catatonică, paranoidă, nediferențiată, reziduală);

- **tulburări paranoide** (iluzionale: simptomele predominante sunt iluziile de persecuție);
- **tulburări schizofreniforme** (similare cu schizofrenia simptomatologică, dar de durată mai scurtă);
- **tulburări schizoafective;**
- **psihozele vârstelor înaintate** (pe fond de anomalii cerebrale instalate la vârste de peste 60 de ani);
- **psihoze atipice;**
- **psihoze endogene;**
- **tulburări psihotice reactive, de scurtă durată** (durata mai puțin de o săptămână; consecință a stresului psihologic).

În etiologia psihozelor, respectiv a schizofreniei, sunt implicate:

- hiperactivitatea transmisiei dopaminergice, în special din sistemul frontal mezo-cortical și mezolimbic, mediată de creșterea densității receptorilor  $D_2$  și asociată cu simptomele pozitive ale schizofreniei (excitație psihomotorie, tulburări de gândire, halucinații, delir);
- hiperactivitatea transmisiei serotoninergice, în sistemul motor mezolimbic, mediată de receptorii 5-HT<sub>2A</sub> și asociată cu simptomele negative ale schizofreniei (apatie, izolare, vorbire lentă).

În fiziopatogeneza psihozelor sunt incriminate hiperfuncțiile: dopaminergică și serotoninergică.

#### **Transmisia dopaminergică:**

Neuromediatorul chimic: dopamina (DA);

Familiiile receptorilor dopaminergici se diferențiază în funcție de sistemul efector:

familia  $D_1$  cuplată la adenilatciclază (AC), pozitiv prin proteina Gs;

familia  $D_2$  cuplată la AC, negativ prin proteina Gi;

*Familia  $D_1$  stimulează adenilatciclaza (AC), crește concentrația intracelulară de  $AMP_c$ ,  $Ca^{2+}$ .*

*Familia  $D_2$  inhibă adenilatciclaza (AC), scade concentrația intracelulară de  $AMP_c$ , diminuează curenții de  $Ca^{2+}$  dependenți de voltaj și amplifică curenții de  $K^+$ .*

Afinitatea și respectiv potența dopaminei este mai mare pentru receptorii  $D_2$ , decât pentru  $D_1$ .

*Distribuția receptorilor dopaminergici  $D_1$ – $D_5$ , în creier:*

$D_1$ : neocortex, striatum;  $D_2$ : striatum, SNpc (substanța nigra pars compacta), glanda pituitară;  $D_3$ : nucleul accumbens, tuberculul olfactiv, hipotalamus;  $D_4$ : cortexul frontal, medulla, creierul mijlociu;  $D_5$ : hippocampus, hipotalamus.

#### **Transmisia serotoninergică:**

- Neuromediatorul chimic: serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT);

- Receptorii 5-HT<sub>1,7</sub>;

- Receptorii 5-HT<sub>2A</sub> sunt implicați în tulburările psihomotorii.

Există mai multe principii de clasificare a neurolepticelor: după structura chimică, prezența efectelor caracteristice și utilizarea clinică.

## Clasificarea după structura chimică și prezența efectelor caracteristice:

### A. Antipsihotice „tipice”

(dereglări extrapiramidale majore și pronunțate)

#### I. Derivații fenotiazinei (fenotiazine):

1. Alifatici: clorpromazină, levomepromazină, triflupromazină, propazină;
2. Piperidinici: tioridazină, periciazină, pipotiazină, perimetazină;
3. Piperazinici: trifluoperazină, flufenazină, perfenazină, tioproperazină, proclorperazină.

#### II. Derivații tioxantinei (tioxantene):

clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol, tiotixen.

#### III. Derivații butirufenonei (butirufenone):

haloperidol, benperidol, trifluoperidol, droperidol.

#### IV. Derivații difenilbutilpiperidinei:

pimozid, fluspirilen, penfluridol.

### B. Antipsihotice „atipice”

(dereglări extrapiramidale relativ rare și nepronunțate).

#### I. Dibenzazepine:

1. dibenzotiazepine: clotiapină;
2. dibenzodiazepine: clozapină, olanzapină;
3. dibenzoxazepine: loxapină.

#### II. Benzamide: sulpirid, tiaprid, amisulprid;

#### III. Indoli: oxipertină, molindonă, carbidină;

#### IV. Alcaloizii din Rauwolfia: rezerpină;

#### V. Diverse grupe: risperidon, cvetiepină.

## Clasificarea în funcție de utilizarea farmacoterapeutică:

- A. Neuroleptice sedative (se caracterizează prin efect sedativ intens, antipsihotic moderat și fenomene vegetative marcante):
  - clorpromazină, levomepromazină, clorprotixen, clozapină etc.
- B. Neuroleptice medii (manifestă efect sedativ și antipsihotic moderat și sunt lipsite de efecte adverse marcante):
  - tioridazină, propazinaă, periciazină, alimemazină, tiaprid, risperidon.
- C. Neuroleptice polivalente (manifestă efect antipsihotic marcant, acțiune sedativă și dezinhibitorie și dereglări extrapiramidale importante):
  - haloperidol, droperidol, trifluoperidol, flufenazină, tioproperazină, fluspirilen, pimozid, penfluridol, olanzapină, flupentixol, zuclopentixol, sultoprid.
- D. Neuroleptice dezinhibitorii, „antideficitare”, „incisive” (manifestă efect antipsihotic moderat (îndeosebi față de simptomele negative), acțiune sedativă slabă sau absentă, fenomene extrapiramidale moderate sau marcante):
  - perfenazină, pipotiazină, trifluoperazină, sulpirid, amisulpiridă, carbidină.

E. Neuroleptice „antiproductive” sau „reductoare” (active față de simptomele pozitive sau „floride” ale psihozelor – halucinații, delir, agitație, comportament stereotip):

- clorpromazină, flufenazină, pipotiazină, haloperidol, penfluridol, tioproperazină.

**Mecanismul de acțiune.** Ele posedă capacitatea de a influența asupra diferitor sisteme de neuromediatorii, manifestând următoarele acțiuni: dopaminoblocantă; serotoninoblocantă;  $\alpha$ -adrenoblocantă; M-colinoblocantă;  $H_1$ -histaminoblocantă ( $H_1$ -antihistaminică).

De obicei, acțiunile blocante sunt centrale și periferice, dar predomină cele centrale. Neurolepticele blochează atât receptorii postsinaptici, cât și pe cei presinaptici (care reglează procesul de eliberare a mediatorilor după principiul feed back negativ). În consecință, la administrarea neurolepticelor receptorii postsinaptici sunt blocați, iar în fanta sinaptică poate fi surplus de mediator, care la suspendarea bruscă a tratamentului poate fi cauza reactivării simptomelor clinice ale psihozei (fenomenul rebound).

**Farmacodinamia.** Neurolepticele pot influența diferite manifestări ale psihozelor, precum simptomele productive sau pozitive, „floride” (halucinații, delir, agitație, automatism, catatonie, frică, iluzii) și neproductive sau negative (autism, stupor, mutism, negativism, izolare, demență, apatie, abulie, neologism, mantism). S-a constatat că antipsihoticele mai efectiv influențează simptomele pozitive (prin acțiunea dopaminoblocantă) și mai slab cele negative (predominant prin acțiunea antiserotoninică).

1) *Efectul antipsihotic* este determinat preponderent de acțiunea dopaminoblocantă și mai puțin de cea serotoninolitică. Se manifestă prin:

- înlăturarea schimbărilor personalității și dereglărilor de comportament;
- înlăturarea delirului, halucinațiilor, stărilor confuzionale, autismului, maniiilor;
- efecte de reactivare, datorită cărora se întoarce interesul față de mediul înconjurător, inițiativa;

Neurolepticele polivalente, antireductoare și dezinhibitorii sunt de elecție în psihozele cu delir, halucinații, manii, dereglări de comportament și gândire.

2) *Efectul psihosedativ* este determinat preponderent de acțiunea  $\alpha$ -adrenoblocantă și mai puțin M-colinoblocantă și  $H_1$ -antihistaminică. Se manifestă prin:

- somnolență, slăbiciune, scăderea tensiunii nervoase, agitației și agresivității, suprimarea anxietății, apatie, deprimare (inhibiție) psihică și motorie;
- deprimarea inițiativei, voinței, interesului față de mediul înconjurător;
- produc neutralitate afectivă și emoțională.

Neurolepticele sedative posedă un efect rapid și se folosesc ca tratament inițial în stările de psihoze cu excitație, agresivitate, precum și în urgențe însoțite de excitație psihomotorie de diferită geneză.

3) *Efectul antiemetic (antivomitiv)* este cauzat de blocarea receptorilor dopaminergici și serotoninergici din zona declanșatoare a centrului vomei. Neurolepticele pot fi efective în vomă provocată de unele produse intermediare ale metabolismului, în unele stări patologice și fiziologice (azotemie, migrenă, graviditate, boala actinică), de unele preparate medicamentoase (morfină, apomorfina, antitumorale etc.), precum și în cea survenită în timpul sau după anestezie generală.

Voma de altă origine este rezistentă la neuroleptice. Potența acțiunii antivomitive se manifestă, după cum urmează: pimozid > droperidol > clorpropazină > trifluperazină > flufenazină > sulpiridă > clorpromazină.

- 4) *Efectul miorelaxant* se manifestă prin diminuarea tonusului musculaturii striate și activității motorii. Se utilizează preponderent pentru tratamentul stărilor spastice după ictus, traume cerebrale, afecțiuni medulare. În situații acute se recurge la clorpromazină, levomepromazină, droperidol, iar în cele cronice la tioproperezină, periciazină, tioridazină.
- 5) *Efectul anticonvulsivant* relevat prin influențarea pragului convulsivant. Este util ca anticonvulsivant simptomatic pentru jugularea convulsiilor și statusului epileptic.
- 6) *Efectul hipotermizant* cauzat de diminuarea activității centrilor termoreglatori (acțiune alfa-adreno- și serotoninoblocantă), vasodilatație și pierderile de căldură. Acesta este mai pronunțat în cazul folosirii anesteziilor generale și temperaturii ridicate a mediului. Hipotermia este mai manifestă la neurolepticele sedative, care se pot utiliza în situații critice în componența diferitor cocktailuri cu scop antipiretic, sau pentru realizarea „hipotermiei dirijate” în cazul unor intervenții chirurgicale care necesită diminuarea metabolismului și consumului de oxigen la nivelul țesuturilor.
- 7) *Efectul de potențare* a acțiunii analgezicelor, anesteziilor, hipnoticelor și a altor deprimante ale SNC, inclusiv a alcoolului este cauzat preponderent de acțiunea  $\alpha$ -adrenoblocantă, mai puțin M-colinoblocantă și  $H_1$ -histaminoblocantă. Se manifestă prin amplificarea efectului și duratei de acțiune a preparatelor din grupele respective. Concomitent potențează și acțiunea negativă a acestor medicamente asupra centrilor vitali (respirator etc.). Acest efect este mai pronunțat la neurolepticele sedative. Cel mai frecvent se folosește droperidolul în asociere cu fentanilul (talamomal) pentru efectuarea neuroleptanalgeziei.
- 8) *Efectele vegetative* se manifestă prin:
  - a) hipotensiune – datorită acțiunii alfa-adrenoblocante centrale și periferice (neurolepticele sedative) și se manifestă mai evident la începutul tratamentului, în caz de hipertensiune arterială sau urgențe hipertensive. Uneori se pot declanșa stări hipotensive, chiar până la colaps, cu o tahicardie reflexă.
  - b) acțiune antimuscarinică (de tip atropinic) – datorită acțiunii M-colinoblocante periferice cu xerostomie, constipație, dificultăți de micțiune, hipomotilitate, mi-driază etc.
- 9) *Efecte endocrine* manifestate prin diminuarea eliberării hormonilor hipotalamusului și respectiv a secreției ACTH, TTH, ADH, oxitocinei, hormonilor gonadotropi (LH, FSH). În paralel cu aceasta se constată o creștere a secreției prolactinei (până la 10 ori), care inhibă acțiunea gonadotropinelor asupra glandelor sexuale cu micșorarea secreției lor cu dezvoltarea ulterioară a atrofiei. S-a depistat, de asemenea, o hiperproducție a hormonului melanostimulant.

## Indicațiile antipsihoticelor (neurolepticelor)

### A. În psihiatrie:

- 1) Tratamentul psihozelor cu halucinații, delir, manii, agresivitate etc. în:
  - diferite forme de schizofrenie;
  - psihoze maniaco-depresive (faza maniacoală);
  - dereglări psihice în afecțiunile organice ale creierului;
  - psihoze endogene.

Sunt preferate, de regulă, neurolepticele cu acțiune antipsihotică.

- 2) excitație psihomotorie în:
  - recidivarea, acutizarea maladiilor psihice;
  - traume, infecții, perioada postoperatorie, situații psihotraumatice;
  - sindromul de abținere (alcoolism, narcomanie etc.).

Se solicită, de regulă, utilizarea neurolepticelor sedative.

- 3) Stări intermediare ca: psihopatii, excitație exagerată, agresivitate, dereglări de comportament la copii și vârstnici pe perioade scurte (corecția comportamentului).

### B. În tratamentul maladiilor somatice:

- 1) vegetoneuroze în cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, perioada climacterică etc. (de preferință sunt neurolepticele „moi”, cu un efect psihosedativ – tioridazină, clorprotixen, sulpiridă, metofenazat, trifluoperidol etc.);
- 2) greață și vomă: de origine centrală, postoperatorie și postanestezică, în boala de iradiație, maladiile tubului digestiv, produse de medicamente (opioide, digoxină, estrogeni, citotoxice etc.);
- 3) pentru efectuarea neuroleptanalgeziei în cadrul intervențiilor chirurgicale (talamonal);
- 4) potențarea efectului analgezicelor folosite în tumorile inoperabile, combustibile grave etc. (droperidol, clorpromazină etc.);
- 5) urgențele hipertensive (droperidol, clorpromazină, levomepromazină) ca remedii de rezervă, în cazul refractarității la alte antihipertensive;
- 6) tratamentul complex al șocului traumatic, combustiv numai după lichidarea deficitului volumului sângelui circulant pentru ameliorarea microcirculației (droperidol, clorpromazină, levomepromazină etc.);
- 7) stări spastice ale musculaturii striate după ictus, traume cerebrale etc.;
- 8) stările febrile critice sau pentru efectuarea hipotermiei dirijate (clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc.);
- 9) ca adjuvant în jugularea convulsiilor de diferită genă.

## Selectarea neurolepticelor

La utilizarea antipsihoticelor e necesar să se conștientizeze faptul că nu există preparate pentru tratamentul psihozelor de anumit tip sau a unui complex de simptome, iar pacienții prezintă sensibilitate individuală. Neurolepticele sunt destinate pacienților ce suferă de diferite psihoze cu selectarea lor empirică. Ultima presupune în primul rând determinarea grupei de neuroleptice și nu a unui preparat concret, deoarece efectele

farmacologice diferă în mai mare măsură între grupele de antipsihotice decât între medicamentele din cadrul acelorași derivați. Din aceste considerente este mai important de a cunoaște caracterizarea grupelor de neuroleptice, iar în interiorul lor a 2-3 reprezentanți.

Fenotiazinele alifaticе (aminoalchilice) se caracterizează printr-un efect sedativ, deprimant psihomotor și hipnogen puternic, iar cel antipsihotic este moderat. Respectiv aceste preparate relativ frecvent pot provoca efecte vegetative, în timp ce dereglările extrapiramidale sunt minore la administrarea prelungită.

Derivații piperaziniци manifestă efect antipsihotic, stimulator, antivomitiv, iar cel sedativ este slab. Concomitent tulburările extrapiramidale pot fi frecvente și intense, iar cele vegetative reduse.

Compușii piperidinici sunt antipsihotice cu efect sedativ moderat sau slab, antipsihotic modest, anticolinergic variat și cu dereglări extrapiramidale slabe. Printre fenotiazine o potență mică manifestă derivații alifatici și piperidinici, iar mare – cei piperaziniци.

Din neurolepticele tioxantenice clorprotixenul are preponderent efect sedativ și potență mică, iar clopentixolul, flupentixolul și tiotixenul – acțiune antipsihotică și sedativă marcată, respectiv potență mare și cu tulburări extrapiramidale frecvente.

Neurolepticele butirofenonice se caracterizează prin efect antipsihotic foarte intens (antihalucinator și antimaniacal) și sedativ slab. Respectiv sunt frecvente și marcante tulburările extrapiramidale, iar cele vegetative foarte slabe. Derivații respectivi manifestă o acțiune polivalentă și dezinhibitorie de o potență foarte mare.

Preparatele difenilbutilpiperidinice se evidențiază ca neuroleptice polivalente cu potență foarte mare și de lungă durată, cu efect antipsihotic marcat și sedativ slab. Concomitent tulburările extrapiramidale sunt moderate, iar cele vegetative foarte slab pronunțate.

Neurolepticele atipice (clozapina, loxapina, clotiapina, risperidonul) se caracterizează printr-o acțiune serotoninoblocantă mai intensă, efect antipsihotic polivalent (înălătură mai efectiv simptomele negative ale psihozelor) de potență mare și sedativ slab sau moderat. Tulburările motorii, anticolinergice și adrenolitice sunt minore, dar cele de supresie a măduvei hematoformatoare frecvente și uneori grave.

La selectarea tratamentului antipsihotic e necesar de a lua în considerare și subdivizarea neurolepticelor în cele de potență mare (derivații butirofenonici, difenilbutilpiperidinici, fenotiazinele piperaziniice, preparatele atipice) și mică (fenotiazinele alifaticе și piperidinice).

În caz că eficacitatea preparatului prescris a fost insuficientă, e necesar de a revedea selectarea acestuia și de a-l substitui cu un antipsihotic din alt grup.

Neurolepticele cu acțiune prolongată (flufenazina enantat și decanoat, perfenazina enantat, pipotiazina undecilinat și palmitat, flupentixol decanoat, haloperidol decanoat) permit micșorarea duratei spitalizării pacientului, asigură o concentrație stabilă mai durabilă, sunt economic avantajoase pentru pacient (deși sunt mai costisitoare ca formele orale) datorită administrării mai rare (o dată la 1-4 săptămâni) și sunt binevenite la pacienții care nu respectă regimul de dozare sau evită folosirea neurolepticelor. În același timp utilizarea lor nu permite o reglare rapidă a dozei și crește probabilitatea

dereglărilor extrapiramidale, iar suspendarea tratamentului este urmată de menținerea concentrațiilor plasmatiche timp de câteva săptămâni.

Selectarea se va face în funcție de forma psihozei: acută (efectul curativ este necesar a fi obținut în primele 48 ore pentru suprimarea manifestărilor clinice) sau cronică (e posibilă o realizare treptată a efectului terapeutic).

### **Principiile de dozare ale neurolepticelor**

Este important de informat pacientul sau rudele acestuia că tratamentul cu antipsihotice este de lungă durată.

Dozarea neurolepticului depinde de mai mulți factori: potența preparatului, vârsta pacientului, tabloul clinic al psihozei etc. Respectiv în situațiile acute antipsihoticele se indică în dozele adecvate pe o durată de timp necesară pentru jugularea manifestărilor clinice. În cazul agresivității, agitației, impulsivității e rațională administrarea parenterală a neurolepticelor cu potență relativ mică și efect sedativ marcant sau neurolepticele cu potență mare. La bolnavii cu agitație intensă se preferă neurolepticele sedative – clorpromazina, levomepromazina etc. cu prescrierea dozelor relativ mari (400 mg/zi în 4 prize) care pot fi crescute progresiv în zilele următoare (până la 1000 mg/zi clorpromazină sau alte echivalente). Ameliorarea simptomelor se produce în câteva zile, ce face posibilă trecerea la administrarea dozei zilnice într-o priză seara la culcare. Atenuarea treptată a simptomelor psihotice permite scăderea dozei până la cea de întreținere.

În situațiile clinice când simptomele psihozei sunt mai puțin manifeste neurolepticele se indică intern în doze selectate individual, începând cu doze mici, care la necesitate pot fi majorate. La unii pacienți (cu forme paranoide, inclusiv delir de intoxicație) tratamentul se poate iniția cu administrarea parenterală a preparatelor, inclusiv a celor cu durată lungă. În acest caz doza acestora trebuie să fie mai mică ca la utilizarea internă.

Referitor la dozele de întreținere și durata folosirii lor datele sunt contradictorii. Ele necesită o selectare individuală, cele din literatură fiind orientative. Se preferă prescrierea dozelor minime efective într-un regim simplu (mai frecvent într-o priză seara la culcare), reieșind din particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice. În același timp bolnavii trebuie preîntâmpinați despre inacceptabilitatea modificării sau nerespectării regimului de dozare. La utilizarea de durată a antipsihoticelor pacienții necesită examinare periodică (electrocardiograma, presiunea arterială, tensiunea intraoculară, probele hepatice, sângele periferic). Bolnavii se preîntâmpină despre consecințele folosirii fără consultația preventivă a altor preparate.

Durata utilizării se consideră adecvată timp de 1-2 ani pentru primul episod de boală, iar după episoade repetate cel puțin 5 ani, uneori se continuă indefinit. Pe parcursul tratamentului circa 15-20% din bolnavi prezintă recăderi la fiecare an.

Dozele orientative ale neurolepticelor în tratamentul psihozelor (stările acute sau cronice) sunt reflectate în tabelul 2.6.11.1.



Tabelul 2.6.11.1

## Dozele orientative ale neurolepticelor în tratamentul psihozelor

Neurolepticul	Potența	Doze recomandate în stările acute, mg/zi	Doze de întreținere, mg/zi
Clorpromazină	mică	200-1000	50-400
Levomepromazină	mică		150-200
Tioridazină	mică	200-800	50-200
Periciazină	mică	15-30	75-300
Pipotiazină	mică		10-20
Trifluoperazină	f.mare	10-60	4-30
Flufenazină	f.mare	5-50	1-15
Perfenazină	mare	12-64	8-24
Clorprotixen	mică	75-400	30-200
Clopentixol	mare	75-100	10-40
Flupentixol	mare	6-18	1-2
Haloperidol	f.mare	10-50	1-15
Trifluoperidol	f.mare		1-6
Pimozid	f.mare		2-20
Fluspirilen i/m	f.mare		6-10 (săptămână)
Penfluridol	f.mare		20-60 (săptămână)
Loxapină	mare	20-160	10-60
Clozapină	medie	300-900	200-400
Risperidon	f.mare	4-8	-
Sulpirid	mică	600-2400	400-800

În unele situații se poate recurge la administrarea neurolepticelor cu acțiune prelungită într-un regim de dozare reflectat în tabelul 2.6.11.2.

Tabelul 2.6.11.2

## Antipsihoticele de durată lungă

Neurolepticul	Dozele recomandate	Intervalul administrării
Pipotiazină undecilinat	75 (25-200 mg) i/m	2 săptămâni
Pipotiazină palmitat	75 (25-200 mg) i/m	4 săptămâni
Flufenazină enantat	12,5-100 mg i/m	2 (1-4) săptămâni
Flufenazină decanoat	12,5-100 mg i/m	3 (1-4) săptămâni
Perfenazină enantat	50-100 mg i/m	2-4 săptămâni
Clopentixol decanoat	200-400 mg i/m	2-4 săptămâni
Zucloptixol decanoat	400 mg i/m	2-4 săptămâni
Flupentixol decanoat	10-40 mg i/m	2-4 săptămâni
Haloperidol decanoat	50-300 mg i/m	3 săptămâni

**Contraindicațiile și precauțiile.** Neurolepticele sunt contraindicate în: coma barbiturică și alcoolică (pericol de deprimare a centrilor vitali); glaucom cu unghi închis; adenom de prostată; ateroscleroză avansată și accidente cerebrovasculare în antecedente (împun multă prudență din cauza hipotensiunii excesive); vârstnici (destul de sensibili la efectul sedativ și antihipertensiv); parkinsonism; epilepsie; afecțiuni hepatice și renale (risc de cumulare); ictere grave; graviditate (îndeosebi în trimestrul I), lactație; antecedente alergice la neuroleptice; insuficiență cardiacă decompensată; hipotensiune arterială stabilă și/sau marcată; afecțiuni hematopoietice; stări de hipercoagulabilitate.

**Reacțiile adverse. La nivelul SNC neurolepticele pot provoca:**

- a) sedare, somnolență, depresie (mai frecvent fenotiazinele alifactice și piperidinice, clorprotixenul). La efectul sedativ se poate dezvolta toleranța (mai frecvent la utilizarea de durată, uneori după câteva zile sau săptămâni de tratament). La utilizarea rezerpinei și neurolepticelor incisive se poate dezvolta sindromul depresiv, cu tendință la sinucidere.
- b) stare de excitație trecătoare spontan, în primele două săptămâni („faza turbulentă” sau „reacție paradoxală”).
- c) stări delirante, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării, mai frecvent la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative.
- d) dereglări extrapiramidale manifestate prin:
  - 1) sindrom parkinsonian – rigiditate, bradikinezie, tremor, facies imobil – mai frecvente la vârstnici și apar în prima lună de tratament după administrarea prelungită mai ales a neurolepticelor clasice dezinhibitoare (butirofenone, fenotiazine piperazinice). Este corelat cu acțiunea antipsihotică (dopaminoblocantă) a acestor neuroleptice clasice. În acest sens s-a introdus noțiunea de „prag neuroleptic” – „doza prag” a eficacității antipsihotice coincide cu doza la care apar primele tulburări motorii fine (deformarea scrisului). Sindromul parkinsonian este redus la neurolepticele sedative și practic absent la cele atipice. Simptomele pot diminua sau dispărea după 2-4 luni de tratament continuu, rar pot persista timp mai îndelungat. O tulburare înrudită prezintă tremorul perioral „sindromul iepurelui”, care poate surveni după mai multe luni de tratament. Pentru înlăturarea acestor efecte nedorite pot fi folosite antiparkinsonienele din grupul colinoblocanților centrale (trihexifenidil etc.).
  - 2) akatizie – agitație motorie necontrolată, cu tendință de mișcare continuă în poziție așezat sau culcat, uneori asociată cu neliniște și frică. Apare după câteva zile sau săptămâni de tratament cu neuroleptice și este slab influențată de colinoblocanții centrale. Se pot prescrie benzodiazepine, propranolol etc.
  - 3) reacții distonice acute – la unii bolnavi în primele zile (1-5) de tratament, mai frecvent la copii și adulții tineri, și se manifestă prin: spasme tonice, protruzia limbii, grimase faciale, crize oculogire, torticolis, opistotonus. De regulă, sunt trecătoare și cedează la anticolinergicele centrale și benzodiazepine sau la suspendarea tratamentului.
  - 4) diskineziile tardive – o complicație gravă ce survine, de regulă, după luni sau ani de tratament. Se manifestă prin diskinezii orale și faciale (mișcări de

mestecare, mișcări ale limbii, grimase faciale) asociate, în cazuri severe, cu tulburări motorii hiperkinetice de tip coreoatetozic.

5) „sindromul malign” – hipertermie (până la 38°C), rigiditate musculară difuză în asocieră cu dereglări extrapiramidale (tremor, hipersalivație, mișcări coreoatetozice, trism, opistotonus), dereglări ale conștiinței, sudorație profuză și deshidratare, stare confuză, instabilitate vegetativă etc., care apare, deși rar, în primele săptămâni de tratament sau la creșterea dozei. Are o evoluție gravă cu mortalitate înaltă (circa 20%) și se consideră o varietate a tulburărilor extrapiramidale acute.

e) inhibarea centrilor vitali (respirator etc.).

f) psihoza toxică paradoxală – acutizarea simptomatologiei psihotice, dereglarea conștiinței, insomnie sau sedare marcată, vise ciudate și dereglări extrapiramidale. Mai frecvent este constatat la neurolepticele cu efect colinoblocant marcat.

g) efecte paradoxale – apariția unor simptome psihotice noi prin transformarea psihozei existente sau apariția dereglărilor noi ale psihicului. Printre acestea se pot relata: stările de catatonie, catalepsie, euforie, manie, agresivitate, iritabilitate, neliniște, disforie, psihoze acute halucinatoare-paranoide, sindromul depresiv.

Sindromul rebound poate surveni la suspendarea bruscă a tratamentului de durată cu neuroleptice, îndeosebi a celor cu acțiune antipsihotică mică și cu efect anticolinergic marcat. În aceste cazuri se poate constata: greață, vomă, cefalee, neliniște, insomnie, determinate de sensibilitatea crescută a colinoreceptorilor ca răspuns la blocarea de durată. La folosirea îndelungată a antipsihoticelor cu potență mare și întreruperea bruscă se poate dezvolta sindromul diskineziei de suspendare sub formă de coreoatetoză, determinată de sensibilitatea crescută a receptorilor dopaminergici.

Dereglări oftalmice – retinopatie, matitatea cristalinului, melanoza conjunctivei, keratopatie pigmentată, majorarea presiunii intraoculare, midriază, scatom (orbire) ce survin la circa 20-30% din bolnavii tratați cu neuroleptice.

Tulburări vegetative: cardiovasculare, cauzate preponderent de acțiunea alfa-adrenoblocantă (hipotensiune arterială până la colaps, congestie nazală, tahicardie, aritmii, efect inotrop și batmotrop-negativ etc.); digestive, determinate de acțiunea M-colinoblocantă (uscăciune în gură, ocluzie intestinală dinamică, constipație, uneori greață și vomă paradoxală, icter colestatic); urinare, cauzate de efectul anticolinergic (micțiune dificilă, retenție urinară cu dezvoltarea infecțiilor urinare) și alfa-adrenoblocant (dereglarea ejaculării).

Dereglări endocrine manifestate la femei prin amenoree, galactoree, frigiditate, teste de sarcină false pozitive, micșorarea libidoului, iar la bărbați prin ginecomastie, disfuncții sexuale (diminuarea libidoului, dereglarea erecției și ejaculării, priapism), creșterea masei corporale. Neurolepticele pot provoca hiperglicemie.

Afecțiuni hepatotoxice însoțite de icter, mai frecvente la derivații fenotiazinici.

Reacții alergice: fotosensibilizare, hiperpigmentare, urticarie, erupții cutanate, dermatită exfoliativă etc.)

Afectarea toxică sau imunoalergică a hemopoiezei cu leucopenie, agranulocitoză reversibilă (precedată, de regulă, de febră, angină, rinită, gingivită, stomatită ulcero-necrotică, majorarea nodulilor limfatici), anemie hemolitică.

## Farmacocinetica

**Absorbția.** La administrarea enterală absorbția este imprevizibilă și neuniformă, deși posedă o lipofilitate înaltă. Respectiv biodisponibilitatea oscilează între 30-60%. Aceasta poate fi cauzată de metabolismul presistemic în mucoasa intestinală și/sau de efectul anticolinergic prin diminuarea motilității gastrice și intestinale.

Injectarea i/m contribuie la creșterea biodisponibilității, precum și a vitezei de penetrare în circuitul sangvin. Cu mult mai lent se absorb la introducerea i/m preparatele prolongate sub formă de enantat, decanoat etc. Dar și la administrarea i/m absorbția, de asemenea, este inegală, cauzată, probabil, de precipitarea locală și/sau influența asupra vaselor.

**Distribuția.** Datorită lipofilității înalte, neurolepticele destul de ușor penetrează în organe și țesuturi, manifestând totodată o afinitate înaltă față de proteinele plasmaticе, membranele celulare, acumulându-se în țesuturile creierului, pulmoni și alte organe bogat vascularizate. Distribuția se face preponderent în țesuturi și organe, inclusiv, creier datorită unui volum de distribuție mare (13-30 l/kg), depășind cu mult concentrațiile plasmaticе.

Neurolepticele penetrează ușor bariera placentară, din care cauză dozele mari pot provoca dereglări extrapiramidale la nou-născuți. E dificil de stabilit corelația dintre nivelul seric al neurolepticelor și efectul clinic. Aceasta poate fi influențată de vârstă, sex, masă corporală, tabagism, care la rândul lor vor influența metabolismul și distribuția preparatelor. Concentrația plasmatică determină manifestarea efectelor periferice (adrenergice și colinergice) și mai puțin a celui antipsihotic, pentru realizarea căruia sunt necesare câteva zile sau săptămâni.

**Metabolismul.** Neurolepticele se pot metaboliza prin oxidare, demetilare, hidroxilare, conjugare (cu acid glucuronic) și dehalogenizare. Aceste procese pot avea loc nu numai în ficat, ci și în pulmoni, creier, rinichi, intestin. Metabolismul presistemic în intestin se amplifică prin efectul colinergic. În procesul metabolizării se poate forma un număr mare de metaboliți, o parte fiind activi.

$T_{0,5}$  al majorității neurolepticelor clasice variază între 20 și 40 ore, dar care poate crește la utilizarea îndelungată și a formelor retard până la 4-20 zile. Respectiv crește și durata de acțiune de la 1,5 la 4 săptămâni. Stabilizarea unei concentrații de echilibru ce semnifică efectul clinic, are loc lent la o perioadă egală cu 4-5  $T_{0,5}$ . În funcție de doză se creează o concentrație de echilibru respectivă, care la majorarea dozei va crește, ceea ce impune ca majorarea ulterioară să fie făcută doar peste 4-5  $T_{0,5}$ . După câteva săptămâni de tratament concentrația în ser a neurolepticelor (îndeosebi a fenotiazinelor) se poate micșora, datorită, posibil, efectului de autoinducție al metabolismului sau prin micșorarea absorbției lor din cauza acțiunii anticolinergice. Din aceste motive inițial eficacitatea terapeutică poate fi asigurată cu doze mai mici, urmărind ca ulterior acestea să fie majorate.

**Eliminarea (excreția).** Deoarece majoritatea neurolepticelor se metabolizează, eliminarea lor va avea loc sub formă neactivă prin urină și bilă. Excreția sub formă activă poate să constituie 1-5%. Eliminarea din sânge are loc mai rapid decât din țesuturi (datorită afinității mari față de proteine și Vd mare). Metaboliții neurolepticelor se pot de-

termina în urină timp de câteva luni după suspendarea preparatului. O parte din neuroleptice se pot elimina și prin laptele matern, însă semnificația clinică nu este stabilită.

### Interacțiunile medicamentoase

Neurolepticele, în genere, prezintă un risc redus de interacțiuni medicamentoase, însă e necesar de menționat că:

- I. Neurolepticele pot potența efectele:** deprimantelor SNC (barbituricelor, benzodiazepinelor, anestezicelor generale, analgezicelor, alcoolului etc.) cu pericolul inhibării centrului respirator; antihipertensivelor (simpatoliticelor, alfa-adrenoliticelor, metildopei etc.); antihistaminicelor și colinoliticelelor; miorelaxantelor; fenitoinii (fenotiazinele inhibă metabolismul ei); diazoxidei (cu potențarea hiperglicemiei); antidepressivelor triciclice (pericol de aritmii, hipotensiune arterială, convulsii prin creșterea concentrației lor în plasmă); preparatelor de litiu și IMAO (crește riscul reacțiilor adverse).
- II. Neurolepticele pot diminua efectele:** epinefrinei (utilizarea acesteia pe fundalul neurolepticelor poate provoca efect paradoxal); insulinei și antidiabeticelor orale; stimulantelelor SNC; anticoagulantelor; paracetamolului, levodopei, digoxinei, preparatelor de litiu (diminuarea absorbției).
- III. Acțiunea neurolepticelor se poate micșora sub influența:** fenitoinii, carbamazepinei (micșorarea concentrației haloperidolului, clozapinei); barbituricelor (acelerează metabolismul); antiacidelor; anticolinesterazicelor.
- IV. Efectele neurolepticelor pot fi potențate de:** deprimantele SNC; alprazolam și buspiron (cresc concentrația haloperidolului și flufenazinei); H<sub>2</sub>-histaminoblocante (cimetidina reduce metabolismul).

#### 2.6.1.2. TRANCHILIZANTELE (ANXIOLITICELE)

Preparate ce selectiv înlătură stările de spaimă, frică, încordare emoțională, dezadaptare la mediul ambiant și sunt efective în neuroze și stări intermediare.

**Anxietatea** (lat. *anxietas* – neliniște) – este o stare afectivă patologică, caracterizată prin: neliniște psihomotorie; teamă nedeslușită, fără obiect real; frica legată de o presupusă posibilitate a unui pericol iminent sau insucces iminent; reacții vegetative multiple, însoțitoare.

La indivizii sănătoși anxietatea este rară și pentru scurt timp, dar persistă în majoritatea tulburărilor psihiatrice (simptom cardinal) și în multe maladii somatice (ca un simptom inevitabil, frecvent și de intensitate mare). Anxietatea poate fi declanșată de factorii de mediu și endogeni. În bolile psihice ea poate fi: nevrotică (în nevroze) și psihotică (proces endogen în psihoze: schizofrenie, boli maniaco-depresive). Anxietatea este asociată în mod obișnuit cu depresie, fobii și multe tulburări de personalitate.

**Sindromul anxios** este un complex de simptome:

- *psihopatologice* (tensiune nervoasă, teamă nedefinită, atacuri de panică, senzație de neputință, sentiment torturant de opresiune);
- *psihomotorii* (expresia feței particulară, agitație psihomotorie până la impulsuri agresive față de sine și cei din jur sau inhibiție psihomotorie până la stupor);

- *neurovegetative* (insomnie, anorexie, transpirații profuze, paloarea feței, hiposaliuație, tahicardie, HTA, hiperglicemie).

**Sindromul psiho-neurovegetativ** – un complex de tulburări psihice asemănător cu cel anxios și care se caracterizează prin:

- *dereglări psihice*: anxietate, iritabilitate, hiperexcitabilitate, senzație de surmenaj, de oboseală, diminuarea capacității de concentrare;
- *dereglări vegetative*: cardiovasculare (tahicardie, palpitații etc.), respiratorii (hiperventilație, senzație de presiune toracică etc.), digestive (senzație de „nod în gât”, colon iritabil etc.), urinare (tulburări de micțiune) sau asociate (migrenă, dureri la nivelul aparatului locomotor etc.).

## Clasificarea tranchilizantelor (anxioliticelor)

### A. După apartenența de grupă

- 1) **derivații benzodiazepinici – agoniștii receptorilor benzodiazepinici:**  
diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, clorazepat, lorazepam, clobazam, temazepam, bromazepam, alprazolam, estazolam;
- 2) **azospirodecandione – agoniștii receptorilor serotoninici:**  
buspironă, gepironă, ipsapironă, tiospironă;
- 3) **cu diverse structuri:**  
hidroxizină, benactizină, meprobamat, benzoactamină, opipramol, benzoclidină, trimetazină, fenibut, propranolol, clonidina, proroxan, piracetam.

### B. Clasificarea tranchilizantelor benzodiazepinice după durata acțiunii ( $T_{0,5}$ )

- 1) **durată scurtă**  $T_{0,5}$  – 3-10 ore:  
oxazepam, tofizopam, triazolam, clotiazepam;
- 2) **durată medie**  $T_{0,5}$  – 10-40 ore:  
alprazolam, bromazepam, lorazepam;
- 3) **durată lungă**  $T_{0,5}$  – 30-90 ore:  
diazepam, fenazepam, medazepam, clordiazepoxid, clobazam, clorazepat.

### C. Clasificarea tranchilizantelor după utilizarea clinică

- 1) **ca anxiolitice:**  
diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, clorazepat, bromazepam, medazepam, alprazolam, lorazepam, triazolam, tofizopam, oxazepam;
- 2) **ca hipnotice:**  
flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, midazolam, brotizolam, oxazepam, triazolam;
- 3) **ca anticonvulsivante simptomatice și antiepileptice:**  
diazepam, clonazepam, lorazepam;
- 4) **ca miorelaxante centrale (antispastice ale musculaturii striate):**  
diazepam, fenazepam, tetrazepam, meprobamat;
- 5) **ca anestezice generale intravenoase:**  
diazepam, midazolam, brotizolam;

## 6) ca anxiolitice cu efect antidepresiv:

alprazolam, opipramol.

**Mecanismul de acțiune.** În geneza manifestărilor stării de anxietate sunt implicate mai multe sisteme mediatore, inclusiv adrenergic, serotoninergic, iar ca funcție fiziologică contrreglatoare deține transmisia inhibitoare GABA-ergică. Receptorii GABA sunt: GABA-A postsinaptici cuplați cu canale ionice  $Cl^-$  (deschidere); GABA-B1: canale ionice de  $K^+/Go$  (deschidere) și canale ionice de  $Ca^{2+}/Go$  (închidere); GABA-B2: (adenilatciclaza), AC/Gi (inhibiție), rezultând AMPc (scădere).

**Benzodiazepinele.** Agoniștii receptorilor benzodiazepinici stimulează transmisia inhibitoare GABA-ergică, prin interacțiunea cu situsul benzodiazepinic de pe lanțul alfa al complexului receptor postsinaptic efector GABA-A de la nivelul scoarței cerebrale, hipocampului, hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebrale și măduvei spinării. Astfel, benzodiazepinele potențează inhibiția GABA-ergică prin mecanism alosteric. Acțiunea se exercită asupra receptorilor benzodiazepinici, cuplați cu receptorii membranari de tip GABA-A, având drept urmare creșterea frecvenței deschiderii canalelor pentru clor (care reprezintă porțiunea efectoră a receptorilor) cu hiperpolarizarea membranei. Benzodiazepinele se fixează pe un sediu de legare specific, localizat pe suprafața subunităților alfa ale glicoproteinei receptoare, spre deosebire de GABA, care se fixează pe un sediu de legare localizat pe suprafața subunităților beta. Benzodiazepinele se comportă agonist față de aceste sedii. Sunt și substanțe, ca flumazenilul, cu proprietăți antagoniste, utilizate în combaterea deprimării centrale, produsă de dozele mari de benzodiazepine (tranchilizante). De asemenea, au fost descrise substanțe care se comportă ca agoniști inverși, având efecte anxiogene. Tuturor acestor tipuri de benzodiazepine le corespund ligande endogene (ceea ce, în parte, a și fost dovedit).

**Buspirona.** Agonist al receptorilor serotoninergici  $5-HT_{1A}$  presinaptici cu inhibarea transmisiei serotoninergice prin autoinhibarea neuronilor cu micșorarea sintezei și eliberării serotonininei. Preparatul nu interacționează cu receptorii benzodiazepinici și GABA-ergici.

**Preparatele din diverse grupe** manifestă acțiune anxiolitică prin blocarea: M-colinoreceptorilor (hidroxizină, bencatizină), beta-adrenoreceptorilor (propranolol) și alfa-adrenoreceptorilor (proroxan), serotoninino- și H1-histaminoreceptorilor (hidroxizină) din SNC; stimularea alfa2-adrenoreceptorilor presinaptici centrali (clonidină).

### Farmacodinamia.

**Efectul anxiolitic (tranchilizant)** se manifestă prin: micșorarea lăbilității emoționale; înlăturarea neliniștii, spaimei, fricii, tensiunii psihice, echilibrarea comportamentului afectiv, calmarea excitației psihomotorii, dereglărilor vegetative și endocrine; atenuarea asteniei, insomniilor, palpitațiilor, tulburărilor funcționale, fără a influența vigilitatea, capacitățile intelectuale, funcțiile senzoriale.

Este necesar de remarcat că situațiile în care se află pacientul se apreciază mai liniștit, păstrându-se atitudinea critică față de acțiunile sale.

**Efectul psihosedativ** constă în micșorarea nivelului general de reacție la excitanții exogeni, a emotivității. La benzodiazepinele tranchilizante, de regulă, acesta se manifestă la folosirea dozelor mai mari sau timp îndelungat, iar la cele hipnotice fiind evident chiar și la dozele mici.

**Efectul activator** se manifestă la administrarea dozelor mici prin: creșterea inițiativei, contactilității, mai ferm se iau hotărâri, apare tendința de lider (însă spre deosebire de alcool se păstrează atitudinea critică față de acțiunile sale).

Efectul hipnotic (vezi hipnoticele).

Efectul anticonvulsivant (vezi anticonvulsivantele simptomatice).

Efectul miorelaxant (vezi miorelaxantele centrale).

Efectul anestezic general.

### **Indicațiile anxiolitice.**

- 1) tratamentul insomniilor (vezi hipnoticele);
- 2) efectul tranchilizant este util în sindromul anxios, psiho-neurovegetativ și neurotic, tulburări psihosomatice:
  - a) afecțiuni neuropsihice însoțite de anxietate;
  - b) afecțiuni medicale cu o componentă psihosomatică sau psihovegetativă importantă – cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, colopatii, astm bronșic, sindrom premenstrual etc.;
- 3) pregătirea preanestezică și preoperatorie, precum și pentru îngrijirea postoperatorie prin efect tranchilizant și sedativ;
- 4) la alcoolici în combaterea unor manifestări psihotoxice acute – delirium tremens, stări confuzionale și onirice, sindromul de abținere;
- 5) stări convulsive de diferită genă – tetanos, eclampsie, convulsii la alcoolici etc.;
- 6) tratamentul epilepsiei (crizele majore și akinetice, status epileptic);
- 7) inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale;
- 8) stări de neuroză la frecventarea instituțiilor medicale, îndeosebi la copii;
- 9) pregătirea pacienților, mai frecvent a copiilor, către diferite manipulații curative și diagnostice;
- 10) enurezis nocturn;
- 11) tratamentul eczemei, neurodermitelor.

**Principiile de dozare.** La utilizarea benzodiazepinelor ca anxiolitice ne conducem după regula „suficienței minime” care prevede selectarea dozei ce asigură un regim normal de activitate a pacientului (controlul anxietății cu un minim de reacții adverse). Pe lângă profilul farmacodinamic, e necesar a lua în considerare particularitățile farmacocinetice ale preparatului și, în primul rând, viteza de absorbție și durata perioadei de înjumătățire. Dozele anxiolitice utilizate în tratamentul anxietății sunt prezentate în tabelul 2.6.12.1.

Suspendarea tratamentului (îndeosebi cu preparatele de scurtă durată) trebuie efectuată treptat pentru preîntâmpinarea dezvoltării sindromului rebound.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Utilizarea benzodiazepinelor este contraindicată sau necesită precauții: în miastenia gravis; la conducătorii auto, operatori, la cei ce necesită precizie sau activități periculoase din punctul de vedere al securității; la bătrâni sunt preferate doze mici; la pacienții cu insuficiență hepatică și respiratorie gravă (ventilația alveolară poate diminua periculos); la persoanele cu stare de dependență medicamentoasă în antecedente; evitarea asocierii cu băuturile alcoolice și alte deprimante ale SNC; doze mari înainte nașterii (deprimarea respirației la nou-născuți); primul trimestru al gravidității; în timpul lactației.



Dozele anxiolitice utilizate în tratamentul anxietății

Anxioliticul	Anxietate ușoară (tratament de durată) dozele în mg (intern)	Anxietate marcată (doze maxime) dozele în mg (intern)
Diazepam	5-20	20-60
Fenazepam	0,5-3	3-10
Clordiazepoxid	20-40	40-100
Medazepam	10-20	20-60
Clonazepam	1-5	5-16
Lorazepam	1-4	4-10
Oxazepam	30-90	90-180
Ghidazepam	60-120	120-500
Bromazepam	3-12	12-36
Alprazolam	1-4	4-10
Tofizopam	50-150	150-300
Clorazepat	10-30	30-60
Meprobamat	200-600	600-3000
Buspironă	10-30	30-60
Hidroxizină	50-100	100-400
Benzoclidină	200-300	300-500

**Reacțiile adverse.** La utilizarea benzodiazepinelor pot surveni următoarele reacții adverse: ședere, ce poate însoți efectul anxiolitic sau hipnotic, care se manifestă prin încetinire psihomotorie, întârzierea reflexelor, apatie, somnolență; depresie; amnezie anterogradă, care determină dificultate în procesul de învățare și memorizare; diminuarea performanțelor psihomotorii, mai ales la preparatele cu durată mare de acțiune și/sau la asocierea cu băuturile alcoolice; slăbiciune, ataxie, cefalee, vertij, dereglări de vedere; greață, vomă, disconfort în epigastru, modificări ale gustului, diaree, creșterea apetitului și a masei corporale; diminuarea libidoului și dereglări menstruale; toleranță; fenomen rebound și postacțiune, dependență medicamentoasă, efecte paradoxale – anxietate, iritabilitate, agitație motorie, stări confuzionale, convulsii (mai frecvente la bătrâni).

### Farmacocinetica

**Absorbția** benzodiazepinelor din intestin este în general bună, dar viteza de absorbție poate varia de la o substanță la alta. Mai rapid se absorb diazepamul, medazepamul, triazolamul, atingând o concentrație maximă în decurs de 1-2 ore, pe când clordiazepoxidul, prazepamul se absorb lent, atingând nivele maxime abia după 4 ore, celelalte benzodiazepine ocupă o poziție intermediară. După administrarea rectală, îndeosebi sub formă de soluție, majoritatea benzodiazepinelor se absorb rapid. La injectarea intramusculară absorbția este lentă și inegală și nu are prioritate față de calea orală.

**Distribuția** se face în toate țesuturile și lichidele organismului datorită volumului mare de distribuție egal cu 1-3 l/kg. Majoritatea benzodiazepinelor se cuplează intens cu proteinele plasmatică (85-99%). Preparatele difuzează bine în creier, trec prin placentă și epiteliul glandelor mamare. Este important procesul de redistribuire de la creier la alte țesuturi, dependent de gradul lipofilității substanței, în mod direct proporțional, mai ales în cazul tratamentului de scurtă durată. Redistribuirea este mai puțin semnificativă în cazul tratamentului îndelungat, când are loc o saturație a țesuturilor, iar durata efectului fiind dependentă de procesul de epurare.

**Metabolismul** este preponderent în ficat. Benzodiazepinele, de regulă, se supun oxidării microzomiale (N-dezalchilării și hidroxilării alifatică) și glucuronoconjugării. Majoritatea din ele trec succesiv ambele etape cu formarea în cadrul primei a unui șir de metaboliți activi cu o perioadă de înjumătățire mai mare decât la preparatul inițial. De exemplu, medazepamul se transformă în diazepam, nordazepam și oxazepam, iar diazepamul în nordazepam și oxazepam. O parte din preparate, ca oxazepam, temazepam, lorazepam se supun direct glucuronoconjugării. Oxidarea microzomială este diminuată la bătrâni, nou-născuții prematuri, în maladiile hepatice grave, cu creșterea riscului de acumulare toxică. Glucuronoconjugarea nu este influențată de vârstă și bolile hepatice. Benzodiazepinele sunt inductoare slabe ale enzimelor microzomiale hepatice, interesând mai frecvent metabolizarea proprie și mai puțin a altor preparate.

**Eliminarea** se face preponderent pe cale renală sub formă de metaboliți. Un șir de benzodiazepine (diazepamul etc.) se elimină prin bilă cu reabsorbția ulterioară și participarea la ciclul entero-hepatic, ce determină un al doilea pic al concentrației serice (la 6-10 ore). Perioada de înjumătățire variază în funcție de substanță și poate constitui de la 3 până la peste 90 ore.

**Agoniștii serotoninergici:** buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona manifestă efect anxiolitic pronunțat, aproape analogic cu cel al diazepamului. Deoarece nu interacționează cu receptorii benzodiazepinici, nu posedă acțiune sedativ-hipnotică, miorelaxantă și anticonvulsivantă. Efectul anxiolitic se instalează lent, după un tratament de peste 1-2 săptămâni (datorită mecanismului indirect de acțiune).

Buspirona se absoarbe bine din tubul digestiv, dar are o biodisponibilitate redusă (circa 4%) datorită biotransformării la nivelul primului pasaj hepatic (până la 90%). Preparatul se cuplează în proporție de circa 95% cu proteinele plasmatică. Se supune intens metabolismului hepatic. Reducerea concentrației în sânge cu 50% se constată după 4-8 ore. Buspirona se elimină pe cale renală și digestivă.

Preparatul se utilizează ca anxiolitic util în anxietate cronică, datorită instalării lente a efectului (zile-săptămâni). Este ineficace în atacurile de panică. Tratamentul se începe cu doze mici, de 5 mg de 1-3 ori/zi, care la necesitate pot fi crescute la 2-3 zile până la 20-30 mg/zi în 2-3 prize. Doza maximă poate constitui 60 mg/zi.

Buspirona se suportă bine. Uneori pot fi așa reacții adverse ca: amețeli, cefalee, stare de excitație (nervozitate), parestezii, greață, diaree. Slab pronunțată este capacitatea de a provoca deprinderea și dependența medicamentoasă.

**Meprobamatul** se caracterizează printr-un efect miorelaxant intens (care deseori poate fi nedorit) și de potențare a deprimării SNC (inclusiv produsă de alcool, care poate evolua până la comă). Ca anxiolitic se prescrie la adulți în doze de

400-1200 mg/zi, iar la copiii de 3-15 ani câte 100-400 mg/zi. Preparatul este contraindicat la copiii sub 3 ani, iar la supradozare poate provoca hipotensiune arterială severă, deprimare respiratorie și moarte.

**Benactizina (amizil)** exercită acțiune sedativă prin blocarea M-colinoreceptorilor formațiunii reticulate a creierului, intensifică acțiunea analgezicelor opioide. Preparatul posedă acțiune anticonvulsivă, anestezică și antihistaminică, inhibă reflexul tusei, manifestă acțiune M-colinoblocantă periferică cu micșorarea spasmului musculaturii netede, dilatarea pupilelor și inhibarea secreției glandelor tubului digestiv.

Benactizina se absoarbe bine din intestin. Acțiunea durează câteva ore. Se elimină prin urină.

Efectele adverse ale preparatului sunt dependente de acțiunea atropinică (xerostomie, tahicardie, dilatarea pupilelor etc.). Benactizina este contraindicată în glaucom.

**Proroxanul** inhibă implicarea în stres a nucleilor hipotalamusului și centrilor simpatici, preîntâmpină hiperactivarea neuronilor corticali, micșorează eliberarea hormonilor hipofizari și corticosuprarenali.

La baza efectului antistres stă acțiunea alfa-adrenoblocantă moderată. Preparatul are un efect sedativ, hipnotic și miorelaxant limitat și nu modifică esențial capacitatea de muncă. Reduce spaima, frica, excitația psiho-emoțională, ceea ce duce la apariția inițiativei. Proroxanul normalizează procesul de adormire și somnul în insomnia, apărută pe fundalul emoțiilor. Este efectiv în crizele hipertensive.

**Fenibutul**, agonist GABA, interacționează cu receptorii GABA și provoacă efecte inhibitoare, caracteristice acestui mediator. Preparatul micșorează spaima, frica, încordarea, normalizează somnul.

Efectul psihosedativ al fenibutului este redus comparativ cu benzodiazepinele, dar totuși nu e de dorit de indicat în tratamentul ambulatoriu. Micșorează stările spastice ale musculaturii striate după ischemii și traume cerebrale. Preparatul se utilizează în nevroze, stări intermediare, precum și în pediatrie. Spre deosebire de GABA, penetrează bine bariera hematoencefalică.

**Piracetamul** ameliorează troficitatea SNC datorită activării proceselor energetice și plastice. Preparatul activează sistemul antistres fiziologic, ce compensează și reduce tulburările emotive, vegetative și endocrine ca răspuns la acțiunea factorilor psihoemoționali. În afară de aceasta, crește suportarea unor eforturi psihoemoționale și mintale, preîntâmpină dereglările neurotice în situațiile de conflict.

Eficacitatea în așa-numitul „stres de examen” se poate manifesta după o singură primire, dar mai evident peste 7 zile.

**Propranololul**, remediu care penetrează bine bariera hematoencefalică și blochează beta-receptorii SNC (hipotalamus, sistemul limbic, centrul vasomotor), preîntâmpinând mobilizarea și încadrarea sistemului cardiovascular în reacțiile de stres. Acțiunea beta-adrenolitică periferică, de asemenea, completează efectul antistres. Preparatul nu manifestă acțiune selectivă (spre deosebire de neuroleptice și tranchilizante) în stările de panică, agresivitate patologică, care des se asociază cu neuroze, depresii și alte maladii.

## Interacțiunile tranchilizantelor (benzodiazepinelor)

Asocierea tranchilizantelor cu alte remedii psihotrope produce potențarea efectelor lor, chiar până la inhibiția centrilor vitali (respirator etc.).

**I. Tranchilizantele manifestă antagonism cu:** alfa-beta, alfa și beta-adrenomimeticele; psihostimulatoarele SNC; parasimpatomimeticele; hormonii corticosuprarenalelor; antagoniștii aldosteronului, anticoagulantele indirecte, diureticele; IMAO, stimulantele bulbare și medulare.

**II. Tranchilizantele potențează efectele:** deprimantelor SNC (neurolepticelor, sedativelor, alcoolului, antihistaminicelor, hipnoticelor, analgezicelor, anesteziilor generale); antihipertensivelor; antidepresivelor (îndeosebi cu efect sedativ); antiparkinsonienelor; simpatoliticelor; miorelaxantelor periferice; ganglioplegicelor; M-colinoblocantelor.

**III. Efectele tranchilizantelor benzodiazepinice se pot micșora sub acțiunea:** metilxantinelor; rifampicinei; glucagonului și altor preparate hiperglicemiante.

**IV. Efectele tranchilizantelor se intensifică la asociere cu:** heparina;  $\beta$ -adrenoblocantele; anticoncepționalele orale; izoniazida; valproații; cimetidina și omeprazolul.

### 2.6.1.3. SEDATIVELE

Preparate din diverse grupe farmacologice cu acțiune sedativă nespecifică, datorită micșorării excitației SNC și reactivității lui la agenții exogeni.

Preparatele sedative amplifică procesele de inhibiție sau le diminuează pe cele de excitație. Acțiunea lor este îndreptată preponderent spre micșorarea influxului ionilor de sodiu în celulă cu diminuarea reacțiilor motorii și emoționale la acțiunea factorilor exogeni (încordarea psihoemotivă, iritabilitatea, neliniștea, excitabilitatea). Efectul sedativ (calmant) este gradul cel mai mic de inhibiție al SNC în șirul sedativ → somn → anestezie generală.

### Clasificarea sedativelor

- I. Barbituricele în doze subhipnotice:** barbital, fenobarbital, amobarbital.
- II. Benzodiazepinele :** diazepam, fenazepam etc.
- III. H1-antihistaminice:** prometazina, difenhidramina, cloropiramina, doxilamina.
- IV. Bromidele:** natriu bromid, kaliu bromid, calciu bromid.
- V. Preparatele vegetale:**
  1. Preparatele din valeriană (*Valeriana*): extract și tinctură de valeriană;
  2. Preparatele din păducel (*Crataegus*): extract și tinctură de crataegus;
  3. Preparatele din pasiforă: extract și tinctură din pasiforă, pasit;
  4. Preparatele din talpa-gâștei (*Leonurus*): extract și tinctură de Leonur;
  5. Preparatele din bujor (*Paeonia*): extract și tinctură din bujor;
  6. Preparatele din Kava-kava: extract uscat, Antares 120.
- VI. Preparatele combinate:** valocordin, valocormid, valosedan, valoserdin, belaspon, beloid, corvalol, nervoflux, novo-pasit, corvaldin, persen, extraveral, sanosan, belataminal.

**Indicațiile.** Preparatele sedative sunt indicate în:

1. stări astenoneurotice, iritabilitate crescută;
2. tulburări de somn;
3. maladii psihosomatice (distonie neurovegetativă, hipertensiune arterială, eczemă, neurodermită etc.).

### **Barbituricele ca sedative**

Se utilizează preponderent cele de durată lungă sau medie în doze ce constituie 1/5 – 1/10 parte din cele hipnotice. Aceste doze mici provoacă sedare, cu diminuarea sensibilității și acuității la stimulii exogeni, performanțelor psihomotorii și pot avea un anumit efect antianxios. În doze sedative la bolnavii cu sindrom dureros, barbituricele pot provoca excitație și manii, deoarece ele nu înlătură durerea, ci chiar pot crește sensibilitatea la ea (se presupune că inhibă acțiunea deprimantă a formației reticulate cu amplificarea sensibilității dureroase și activare). La copii și bătrâni pot cauza uneori stări paradoxale de euforie, excitație, indispoziție și confuzie.

### **Benzodiazepinele ca sedative**

Efectul sedativ este caracteristic pentru benzodiazepinele hipnotice, fiind evident chiar la dozele mici, iar pentru cele cu acțiune predominant tranchilizantă la doze mai mari decât cele uzuale. Sedarea pentru unele benzodiazepine se manifestă prin înlăturarea excitației exagerate și activității motorii. Pentru medazepam și oxazepam efectul sedativ este slab. La baza sedației stau mecanismele GABA-ergice din sistemul nervos central (vezi mecanismul de acțiune).

### **Bromurile ca sedative**

Acțiunea sedativă este bazată în principal pe intensificarea proceselor inhibitorii din SNC. Efectul depinde de tipul SNC și starea lui funcțională (cu cât este mai slab tipul SNC cu atât sunt necesare doze mai mici). Ele reduc reacția motorie și emotivă la factorii exogeni, contribuie la instalarea și aprofundarea somnului.

Bromurile se absorb bine din tubul digestiv și se distribuie preponderent extracelular. Se caracterizează printr-o eliminare lentă prin urină, glandele sudoripare, mamar și gastrice. Perioada de înjumătățire constituie 12 zile, iar urme de bromuri se determină peste o lună și mai mult. Din cauza cumulării, care poate duce la intoxicație cronică (bromism), preparatele se utilizează limitat.

### **H<sub>1</sub>-antihistaminicele ca sedative**

Preparatele din prima generație (difenhidramina, prometazina, clorpiramina etc.) posedă un efect sedativ marcant. La cele din generația a doua efectul sedativ este moderat (clemastina, alimemazina, azatadina) sau slab (cetirizina, meclazina, clorfeniramina, astemizolul, terfenadina etc.) datorita blocării H<sub>1</sub>-receptorilor din SNC. H<sub>1</sub>-antihistaminicele potentează, de asemenea, efectele deprimantelor SNC, inclusiv ale alcoolului, și contribuie la instalarea și creșterea duratei somnului. Deseori, efectul sedativ poate fi nedorit în cazul tratamentului ambulatoriu.

## Sedativele de origine vegetală

Preparatele din plantele medicinale (infuzii, tincturi, extracte) ce conțin uleiuri eterice, alcaloizi, saponine, substanțe organice sunt utilizate ca remedii sedative prin diminuarea proceselor de excitație din SNC, modularea reactivității la stimulii exogeni, precum și contribuirea la instalarea somnului. Sedativele vegetale sunt indicate în tratamentul inițial al diferitor maladii somatice în patogenia cărora este important factorul nervos (hiperexcitabilitatea).

## Interacțiunile sedativelor

Sedativele manifestă antagonism cu: adrenomimeticele, IMAO, hormonii cortico-suprarenalelor.

Bromurile micșorează efectul analgezicelor opioide.

Sedativele manifestă sinergism cu tranchilizantele, hipnoticele, antihistaminicele, antidepressivul triciclic, inhibitorii colinesterazei, anestezicele locale și generale, analgezicele opioide, M-colinoblocantele, neurolepticele, antiparkinsonienele etc.

## Timoizolepticele (normotimicele)

Sunt medicamente capabile să reducă tulburările circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției), iar la utilizarea profilactică – să preîntâmpine dezvoltarea simptomatologiei depresive și maniacale.

Timoizolepticele se clasifică în:

- 1) Sărurile de litiu – litiu carbonat, oxibat, clorid, gluconat;
- 2) Valproați – acidul valproic, valproatul de sodiu;
- 3) Derivați de carbazepină – carbamazepină;
- 4) Blocantele canalelor calciului – verapamil, diltiazem, nifedipină.

**Mecanismul de acțiune.** Normotimicele își realizează mecanismul de acțiune prin:

- 1) modificarea permeabilității membranare pentru ioni ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ );
- 2) inhibarea eliberării și/sau amplificarea recaptării noradrenalinei, dopaminei, serotoninii;
- 3) inhibarea adenilatciclazei cu acumularea AMPc;
- 4) reducerea disponibilului de fosfatidilinozitol. Posibil, litiul este un inhibitor al inozitol-1-fosfatazei care inhibă transformarea inozitoltrifosfatului în fosfatidilinozitol și blochează reacțiile fiziologice și metabolice ale neuronului la acțiunea mediatorului;
- 5) activarea transmisiei GABA-ergice prin inhibiția GABA-transaminazei;
- 6) creșterea tonusului sistemului colinergic;
- 7) modularea neuronilor dopaminergici.

**Farmacodinamia.** Normotimicele exercită un efect antimaniacal marcat, manifestat prin reducerea tulburărilor circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției), iar la utilizarea profilactică preîntâmpină dezvoltarea simptomatologiei depresive și maniacale.

Preparatele respective pot realiza și o acțiune antidepressivă slabă, din care considerente în faza depresivă a psihozei este necesară asocierea cu antidepressivul. Există date

precum că ele ar exercita și o acțiune reglatoare asupra ritmurilor biologice, inclusiv a celui circadian, relevat prin normalizarea ciclului somn-veghe la dereglarea lui.

În cazul psihozei maniacal-depresive efectul profilactic se obține la 70-90% din pacienți prin preîntâmpinarea fazei maniacale și depresive. În cea maniacală se folosesc frecvent în asociere cu neurolepticele. Cel mai rapid efectul antimaniacal se dezvoltă la acidul valproic (în 5-7 zile), apoi la carbamazepină (7-14 zile) și litiu carbonat (10-14 zile). Carbamazepina manifestă și acțiune antidepressivă, dar care cedează antidepressivelor triciclice, din care cauză în cazurile grave de depresie se asociază cu acestea.

**Indicațiile.** Normotimicele sunt indicate în: stările de excitație din psihoza maniacal-depresivă; profilaxia recăderilor în psihoza maniacal-depresivă; psihoze cu excitație, agitație, tulburări de afect; asocierea cu neuroleptice în cazul unor psihoze cu manie violentă, agitație marcantă; asocierea cu neurolepticele în schizofrenia cu tulburări psihoafective și psihoze delirante rebele.

**Reacțiile adverse.** Pentru normotimice trebuie evidențiate reacțiile adverse precoce, ce survin pe parcursul primei luni de utilizare (perioada de adaptare), și tardive, care apar la folosirea profilactică de lungă durată. Primele, de regulă, dispar pe parcursul tratamentului și nu necesită suspendarea preparatului. Corecția reacțiilor adverse precoce se efectuează prin modificarea numărului de prize ale dozei nocturne, utilizarea formelor retard sau micșorarea temporară a dozei. În unele cazuri acestea pot căpăta un caracter mai stabil.

Din aceste considerente la utilizarea preparatelor litiului, carbamazepinei și valproaților e necesar un control riguros (o dată la 6 luni) a sângelui periferic, funcțiilor ficatului și rinichilor, glandei tiroide, electrocardiografe, electroliților etc.

Este preferabil a determina concentrația preparatelor în sânge, mai ales a litiului. Concentrațiile toxice sunt: pentru litiu – 1,5 mmol/l, pentru carbamazepină – 18 μg/ml, acid valproic – 200 μg/ml.

## Particularitățile normotimicelor

### *Preparatele de litiu.*

**Regimul de dozare.** Preparatele de litiu nu sunt efective la o singură administrare, din care cauză trebuie folosite sistematic pentru a obține efect curativ prin menținerea unei concentrații în sânge a litiului între 0,5-1,2 mmol/l. Pentru realizarea efectului antimaniacal sunt necesare concentrații de 0,8-1,2 mmol/l, iar a celui profilactic – de 0,4-0,8 mmol/l. La vârstnici pentru atingerea concentrațiilor respective sunt necesare 2/3 din dozele pentru adulți. Pentru tratamentul stărilor maniacale se recomandă inițial 900 mg/zi litiu carbonat în 3 prize, treptat crescând doza timp de 4-5 zile până la 1500-2100 mg/zi. În prima săptămână, îndeosebi la majorarea rapidă a dozelor, concentrația litiului în sânge se determină de 2 ori. Dacă efectele adverse sunt absente, iar nivelul litiului nu depășește 1,2 mmol/l doza poate fi majorată până la obținerea efectului terapeutic cert. După jugularea simptomelor stării maniacale (peste 2-3 săptămâni) doza treptat se reduce cu menținerea concentrației litiului între 0,5-0,8 mmol/l. După stabilirea dozei, nivelul ionului în sânge se determină o dată în lună.

Tratamentul profilactic cu litiu carbonat se inițiază cu doze de 300-600 mg. După o săptămână se determină concentrația ionului. Dacă nu se atinge nivelul optim (0,6 mmol/l), doza se crește cu 300 mg și peste 7 zile din nou se controlează concentrația

litiului. Doza profilactică, de regulă, constiuie 900-1200 mg/zi în 3 prize ce creează o litiemie de 0,4-0,6 mmol/l care se verifică o dată la 2 luni, apoi la 4-6 luni. Regimul de dozare în tratamentul profilactic poate fi mai adecvat prin folosirea formelor retard cu o administrare o dată pe zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Sărurile de litiu sunt contraindicate în: afecțiunile renale cu insuficiență renală (glomerulonefrită, pielonefrită etc.); cataractă; graviditate (primul trimestru), lactație; maladii însoțite de osteoporoză; eutiroidie, hipotiroidie, mixedem; dietă fără sare.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse precoce ale preparatelor litiului se pot constata: setea, micțiuni frecvente, tremor, greață, slăbiciune, inhibare ușoară, diminuarea libidoului, gust metalic, dureri în abdomen, scaun instabil. În cazul tratamentului profilactic se pot dezvolta reacțiile adverse tardive: tremor stabil, dizartrie, slăbiciune musculară, creștere ponderală, care pot duce la diabet insipid nefrogen; mai rar edeme, simptome de insuficiență renală, reducerea atenției și memoriei, diaree sau constipație, hipofuncția glandei tiroide, aritmii cardiace, dermatită, psoriazis, alopeție, carie multiplă, neutrofilie, eritrocitoză.

E necesar de menționat că tremorul la preparatele litiului poate surveni la circa 50% bolnavi cu niște caracteristici tipice ca: mișcări lente, aritmice cu amplitudine mare a degetelor mâinilor, limbii, pleoapelor, precum și modificarea scrisului. Aceste manifestări nu sunt jugulate de preparatele antiparkinsoniene, dar pot fi atenuate la o jumătate din pacienți de beta-adrenoblocante.

**Farmacocinetica.** Preparatele de litiu se absorb rapid și complet din tubul digestiv timp de 8 ore, atingând concentrația maximă în 1,5-2 ore, iar pentru formele retard – în 4-5 ore.

În procesul de distribuție ionii de litiu inițial penetrează în lichidul extracelular, apoi în diferite țesuturi. Posedă un volum de distribuție (Vd) de 0,7-0,9 l/kg, ce corespunde practic cantității totale de lichid din organism. Litiul lent difuzează prin bariera hematoencefalică, atingând circa 40-50% din concentrația plasmatică. Cantități egale cu cele din ser se determină în lichidul lacrimal, iar în salivă este de 2 ori mai mare. În lapte se pot crea concentrații de circa 30-70% (contraindicat în timpul lactației). În cantități suficiente penetrează placenta și poate provoca efect teratogen la făt.

Litiul nu se cuplează cu proteinele plasmaticice.

Spectrul terapeutic al concentrației în ser este 0,8-1,2 mmol/l, iar cel profilactic 0,5-1 mmol/l. Concentrațiile toxice constituie peste 2 mmol/l (pentru vârstnici 1 mmol/l). Din cauza indicelui terapeutic mic e necesară o determinare săptămânală a litiului și o dată la 3 luni după aceasta. Efectul clinic, de regulă, se manifestă la 2-4 săptămâni, iar deplin – la 6-12 luni.

Din cauza indicelui terapeutic mic și  $T_{1/2}$  scurt al perioadei inițiale de distribuție doza se fracționează, inclusiv pentru formele retard (2-3 ori pe zi).

Eliminarea este lentă.  $T_{0,5}$  constituie în medie  $22 \pm 8$  ore, variind de la 8 la 30 ore, sau chiar 36 ore pentru vârstnici. 95% din doză se elimină prin urină prin filtrare glomerulară, circa 1% prin bilă și până la 4-5% prin glandele sudoripare. Aproximativ 80% din litiul filtrat se reabsoarbe în tubii proximali. Clearance-ul constituie 20% din cel al creatininei și este egal cu 15-30 ml/min (e mai scăzut la vârstnici și crescut la tineri).



Eliminarea completă a unei doze este timp de 10-14 zile (faza rapidă 20-24 ore, lentă 10-14 zile). Litiul este dializabil, însă datorită concentrației mari în ser efectele toxice se pot menține mai durabil.

### **Carbamazepina**

**Regimul de dozare.** Carbamazepina se indică câte 200 mg sau formele retard câte 200-400 mg cu creșterea treptată a dozei a câte un comprimat pe săptămână. Această majorare lentă este determinată de apariția reacțiilor adverse precoce în primele zile sau odată cu creșterea dozei. După 2-3 săptămâni, la lipsa reacțiilor adverse, doza carbamazepinei se majorează, deoarece concentrația preparatului în sânge se poate micșora din cauza autoinducției metabolismului. Mai importantă ar fi determinarea în sânge a concentrației metabolitului 10,11-carmazepinepoxidului, deși nu există o corelație între concentrația carbamazepinei și efectul terapeutic.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Carbamazepina este contraindicată în: blocul atrioventricular și aritmiile cardiace; sensibilitate la carbamazepină și antidepresive triciclice; asocierea cu inhibitorii MAO; afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică. Preparatul trebuie utilizat cu precauție (contraindicații relative) în: glaucom; adenom de prostată; insuficiența cardiacă; insuficiența renală; maladiile sângelui cu inhibarea leucopoiezei; primul trimestru al gravidității și lactația; când este administrat conducătorilor auto și operatorilor.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea carbamazepinei se pot constata reacții adverse:

- a) precoce – somnolență, dereglări de acomodare, inhibare, ataxie, amețeli, tremor, greață, xerostomie, dereglări ale ciclului menstrual;
- b) tardive – greață, xerostomie, sudorație, cefalee, dureri musculare, impotență, dereglări hepatice, dermatită alergică, fotosensibilizare, leucopenie.

**Farmacocinetica.** Carbamazepina se absoarbe lent din tubul digestiv cu atingerea picului concentrației în 4-10 ore. După inițierea tratamentului concentrația stabilă se obține în 7-10 zile, iar la modificarea dozelor la utilizarea de lungă durată în 3-5 zile. Diapazonul concentrațiilor terapeutice constituie 6-8  $\mu\text{g/ml}$ . Nu există o corelație între concentrația în sânge și efectul curativ la utilizarea profilactică. Preparatul se cuplează circa 75% cu proteinele plasmatică. Penetreză în țesuturi, inclusiv în laptele matern circa 25-60%. Carbamazepina se supune intens metabolismului hepatic prin hidroxilare și conjugare cu acidul glucuronic. Manifestă un efect de inducție a enzimelor hepatice microzomiale, din care cauză la utilizarea de lungă durată se micșorează perioada de înjumătățire de la 36 ore până la 15 ore.

Preparatul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină și doar 2% sub formă neschimbată prin urină și scaun.

### **Acidul valproic**

**Regimul de dozare.** Acidul valproic se prescrie după masă din cauza acțiunii iritante asupra mucoasei gastrice în doze minime (150-300 mg) cu majorarea treptată o dată în 2-3 zile pentru evitarea reacțiilor dispeptice și tremorului. Doza profilactică efectivă constituie 600-1400 mg/zi. Deoarece se constată o corelație între concentrația preparatului în sânge și efectul terapeutic, este binevenită monitorizarea farmacocinetică.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Acidul valproic și sărurile lui sunt contraindicați în: sensibilitate la preparate; afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică; sindrom hemoragic. Valproații trebuie utilizați cu precauție în: insuficiența cardiacă; insuficiența renală; afecțiunile sângelui (îndeosebi asociate cu trombocitopenie); primul trimestru al gravidității și lactația.

**Reacțiile adverse.** Inițial la valproați se pot dezvolta: greață, amar în gură, modificarea gustului, dureri în abdomen, creștere ponderală, alopeție, dereglări ale ciclului menstrual, iar la tratamentul profilactic de durată: creșterea enzimelor hepatice, hepatită idiosincrazică, anorexie, alopeție, dureri în abdomen, greață, diaree, tremor, pancreatită, trombocitopenie.

**Farmacocinetica.** Acidul valproic se absoarbe rapid și bine din tubul digestiv cu o concentrație maximă după o priză peste 1-4 ore, iar cea stabilă se atinge peste 2 zile care nu se modifică la utilizarea de durată. Preparatul se cuplează 90% cu proteinele plasmatiche. Între concentrația plasmatică și efectul la terapia profilactică nu este o corelație strânsă. Diapazonul concentrațiilor terapeutice este cuprins între 50-100 μg/ml. Acidul valproic în ficat se supune preponderent conjugării cu acidul glucuronic. Se elimină prin urină sub formă de metaboliți și doar circa 3% sub formă neschimbată prin rinichi și intestin. Perioada de înjumătățire constituie 8-17 ore.

**Blocantele canalelor de calciu.** Blocantele canalelor calciului, îndeosebi nifedipina, manifestă acțiune antimaniacală. Cu scop profilactic preparatele se folosesc în cazul ineficienței sau insuportabilității altor normotimice. La utilizarea de lungă durată se recomandă controlul calcemiei.

**Interacțiunile medicamentoase.** La necesitate normotimicele se pot asocia cu preparatele psihotrope – neurolepticele, antidepresivele sau tranchilizantele. Reacții adverse survin rar și pot fi preîntâmpinate prin micșorarea dozelor timoizolepticelor. Sărurile de litium pot majora efectul antidepresivelor ce inhibă selectiv recaptarea serotoninei și provoacă reacții dispeptice și neurologice caracteristice. Carbamazepina și acidul valproic prin inducția enzimelor hepatice pot micșora eficacitatea sau majora riscul reacțiilor toxice ale unor preparate.

Se recomandă de evitat utilizarea concomitentă cu inhibitorii MAO a carbamazepinei, iar a sărurilor de litium cu diureticele, cu excepția celor osmotice sau inhibitorilor carboanhidrazei. Blocantele canalelor calciului, izoniazida, macrolidele pot majora cu 30-50% nivelul carbamazepinei în sânge. Carbamazepina intensifică metabolismul glucocorticoizilor, reduce eficacitatea anticoncepționalelor orale, teofilinei, anticoagulantelor indirecte, antiepilepticelor, imipraminei. Utilizarea concomitentă a sărurilor de litium cu blocantele canalelor calciului crește riscul reacțiilor adverse. Fluoxetina, clorpromazina și acidul acetilsalicilic reduc metabolismul și cresc fracția liberă a acidului valproic. Acidul valproic poate crește fracția liberă a diazepamului și altor benzodiazepine, diminuează metabolismul altor antiepileptice – etosuximidei, fenitoinii, fenobarbitalului, iar ultimul reduce concentrația valproatului.

## 2.6.2. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PSIHOANALEPTICELOR

Psihoanalepticele sunt stimulatoare ale tonusului psihic și corespund în sensul restrâns exclusiv antidepresivelor, iar în cel larg cuprind antidepresivele, psihostimulantele (excitantele SNC), nootropele (neurofarmaceuticele) și analepticele (medulare, bulbare și generale).

### 2.6.2.1. ANTIDEPRESIVELE

Preparate din diverse grupe după structură efective în tulburările afective cu ameliorarea dispoziției alterate și înlăturarea depresiei și pesimismului dureros.

Sindromul depresiv se caracterizează prin:

#### 1. Simptome cardinale:

- stare depresivă (tristețe, melancolie, deprimare, sărăcie afectivă) însoțită uneori de anxietate, iritabilitate;
- inhibiția proceselor gândirii (gândire greoaie, lipsă de imaginație, scăderea concentrării și memoriei);
- idei obsesive (pesimiste, de suicid);
- tulburări cantitative psihomotorii, fie astenie (oboseală, mișcare lentă, adinamie, vorbire monotonă), fie agitație (neastâmpăr, cu atitudine plângărească și subiecte hipocondrice).

#### 2. Simptome asociate:

- psihice (descurajare, insatisfacție, nihilism, sentiment de vinovăție) în special la bătrâni și în depresiile endogene;
- dereglări de somn (hiposomnie intermitentă și terminală);
- dereglări somatice: dureri (cefalee, nevralgii, mialgii, de tip reumatic, parazitei); cardiace (palpitații, dureri anginoase); respiratorii (dispnee, senzație de constricție toracică etc.); digestive (hiporexie, greață etc.); urogenitale (dereglări menstruale, diminuarea libidoului etc.).

În literatura de specialitate sunt mai multe criterii de clasificare a depresiilor. Clasificarea simptomatică (funcție de simptomele cardinale) include: depresia inhibată (corespunzător asteniei psihomotorii) și depresia agitată (corespunde agitației psihomotorii).

După formele etiologice se deosebesc: depresia secundară sau reactivă; depresia endogenă; depresia asociată cu tulburări afective bipolare, de tip maniaco-depresiv (sau boala maniaco-depresivă).

După criteriul nosologic se evidențiază: depresii psihogene (reacționale, de epuizare, nevrotice); depresii endogene (ciclice (bipolare), periodice (unipolare), tardive, schizofrenice); depresii somatogene (simptomatice (consecința unor boli și suferințe somatice) și organice (senilă, aterosclerotică etc.)).

Clasificarea clinică prevede: episodul depresiv major (sau tulburarea unipolară endogenă, melancolia) include anhedonia (pierderea interesului și a plăcerii) și distimia (tulburarea depresivă cronică) cu simptome mai ușoare, dar de durată prelungită (câțiva ani), comparativ cu episodul depresiv major.

## Clasificarea antidepresivelor

Sunt propuse mai multe criterii de clasificare a antidepresivelor:

### I. După structura chimică

#### A. Heterociclice

##### 1. triciclice (clasice)

- imipramină (imizină, melipramină, tofranil etc.)
- amitriptilină (triptizol, saroten, latoxil, amizol, elivel etc.)
- clomipramină (anafranil, clofranil, ghidifen etc.)
- trimipramină (gerfonal, sapilent etc.)
- pipofezină (azafen)
- nortriptilină (aventil, pamelor, primox, nortrilen etc.)
- desipramină (petilil, sertofen, norpran, pertrofan etc.)
- doxepină (aponal, novoxapin, doxal, adapin, spectra etc.)
- noxiptilină (agedal, dibenzoxin etc.)
- melitracen (adaptol, metraxil etc.)
- dosulepină (idom, dotiepin etc.)
- dibenzipină (noveril, deprex, neodalit etc.)
- opipramol (insidon, pramalon)
- chinupramină (kevoril, kinuprin etc.)
- metaprimină (trimaxel, rodosten)
- proprifezină (vagran)
- fluoracizină
- ipridol (prondol, galatur, tetran etc.)
- amineptină (siurvector)
- tianeptină (stablon, coaxil)
- alprazolam (xanax, xadan, neurol, tafil etc.)
- adinazolam (daricin)

##### 2. tetraciclice

- maprotilină (ludiomil, retinil, maprolu etc.)
- mianserină (miansan, lerivon, norval, atimil, tolvon etc.)
- mirtazapină (remeron etc.)
- amoxapină (azedin, defanil, moxadil, omnipres etc.)
- metralindol (incazan)
- pirlindol (pirazidol)
- tetridol

##### 3. biciclice

- trazodonă (dezeril, manegan, trazolan, trittiko etc.)
- nefazodonă (serzon)
- befuralină
- citalopram (cippramid, cipram, seropam)
- sertralină (zoloft, liustral)
- paroxetină (paxil, deroxat, aropax, seroxat)
- metiltriptamină (indopan)

- caroxazonă (timostenil, surodil)
- brofaromină
- ritanserină
- viloxazină, (vivalan, vicilan, emovit)

#### 4. *monociclice*

- clovoxamină
- medifoxamină (gerdaxil, cledial)
- minacipran (milnaciptan)
- tomoxatină
- fluoxetină (prozac, fontex, prodep, oxedep)
- femoxetină (malexil)
- fluvoxamină (floxifral, faverin, fevarin, avoxin etc.)
- bupropion (velbutrin, amfebutamon)
- moclobemidă (aurorix, manerix)
- toloxaton (gumoril, iumoril, perenum)
- minaprină (cantor)

#### **B. Diverse structuri:**

##### 1. Derivații hidrazinei

- nialamidă (niredal, niamid, novazid, espril etc.)
- iproniazidă (iprazid, marsilid)
- fenelzină (nardil, stinevral etc.)

##### 2. Derivații ciclopropilaminei

- tranilcipromină (transamin, parnat, parstelin etc.)

##### 3. Derivații benzamidelor

- befol

## **II. Clasificarea după mecanismul de acțiune**

### **A. Preparate ce inhibă recaptarea neuronală a monoaminelor.**

#### 1. **Neselective:** clomipramină, amitriptilină, imipramină, doxepină, pipofezină, clovoxamină.

#### 2. **Selective:**

- a) *ce blochează preponderent recaptarea serotoninei:* fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram, femoxetină, ifoxetină.
- b) *ce blochează preponderent recaptarea noradrenalinei:* maprotilină, amoxapină, desipramină, protriptilină, nortriptilină, oxaprotilină, dosulepină, lofepramină, fluoracizină etc.
- c) *ce blochează preponderent recaptarea dopaminei:* amineptină, bupropion, nomifensină, minaprină.

### **B. Preparate ce inhibă metabolismul monoaminelor (inhibitorii MAO).**

#### 1. **Cu acțiune ireversibilă:**

- a) *neselectivă:* nialamidă, fenelzină, tranilcipromină, iproniazidă, izocarboxazidă etc.

#### 2. **Cu acțiune reversibilă:**

- a) *neselectivă:* metralindol, metiltriptamină, caroxazonă, cimoxaton.
- b) *selectivă (MAO A):* pirlindol, moclobemidă, toloxaton, tetrindol, befol, brofaromină, bofloxaton.

### C. Preparate din diverse grupe cu mecanisme nedefinitivate:

ritanserină, mianserină, mianeptină, minaprină, feprozidină, cefedrină, S-adenozilmetionină, risperidon, iprindol, viloxazină, opipramol, alprozolam.

### III. După predominarea efectelor (criteriul farmacoterapeutic)

- A. Antidepresive timoleptice (cu efect sedativ): amitriptilină, trimipramină, doxepină, amoxapină, mianserină, pipofezină, opipramol, fluvoxamină, fluoracizină, alprozolam, adinazolam, mirtazapină, trazodonă, femoxetină, butriptilină, clovoxamină, mefazodonă.
- B. Antidepresive timeretice (cu efect activator): desipramină, imipramină, cefedrină, nortriptilină, tranilcipromină, viloxazină, fluoxetină, amineptină, moclobemidă, nialamidă, fenelzină, protriptilină, bupronion, citalopram, tomoxetină, metralindol, toloxaton, metiltriptamină, brofaromină, minaprină etc.
- C. Antidepresive echilibrante sau psihomotor stabilizatoare: maprotilină, dosulepină, tianeptină, lofepramină, ritanserină, sertralină, paroxetină, pirlindol, clomipramină, minacipran, caroxazon, venlafaxină etc.
- D. Antidepresive cu efect anxiolitic: opipramol, alprozolam, adinazolam, fluvoxamină, sertralină, mianserină, clomipramină.

### IV. După generații

#### A. Generația I:

- 1. triciclice – amitriptilină, clomipramină, desipramină, nortriptilină, trimipramină, doxepină, dosulepină, pipofezină, opipramol;
- 2. IMAO – nialamidă, fenelzină, tranilcipromină.

#### B. Generația a II-a:

- 1. tetraciclice, biciclice, monociclice – trazodonă, mianserină, maprotilină, amoxapină, iloxazină;
- 2. IMAO neselective (metralindol, metiltriptamină, caroxazonă) și selective (moclobemidă, tetrindol, pirlindol, befol);

#### C. Generația a III-a: fluoxetină, fluvoxamină, sertralină, nomifenzină, amineptină, citalopram, bupropion, alprozolam etc.;

#### D. Generația a IV-a: clovoxamină, setopeon, insapiron, tandospiron, S-adenozilmetionină etc.

### V. După profilul farmacodinamic și farmacotoxicologic

#### A. Antidepresive clasice, tipice:

- 1. antidepresivele triciclice (manifestă proprietăți antidepresive, sedative, anxiolitice, anticolinergice, pot provoca hipotensiune ortostatică și cardiotoxicitate);
- 2. IMAO cu acțiune neselectivă și ireversibilă (manifestă efecte antidepresive și activatoare, reacții adverse frecvente);

#### B. Antidepresive noi, atipice:

- 1. antidepresive tetraciclice, biciclice și monociclice (manifestă proprietăți antidepresive, efectul sedativ slab, anticolinergic și hipotensiv slab sau nul, practic nu provoacă cardiotoxicitate);

2. IMAO cu acțiune selectivă și reversibilă (manifestă efecte antidepresive și activatoare, reacții adverse minore).

**Mecanismul de acțiune.** Antidepresivele inhibitoare ale recaptării neuromediatorilor (noradrenalinei, serotoninei și mai puțin dopaminei) blochează selectiv sau neselectiv proteinele transportoare specifice pentru reabsorbția mediatorilor respectivi din fanta sinaptică în citoplasma terminațiilor adrenergice și/sau serotoninergice în creier. Drept rezultat are loc creșterea concentrației în fanta sinaptică a noradrenalinei și serotoninei (neuromediatorii deficitari în stările depresive) cu potențarea neurotransmisiei. Acest mecanism primar este urmat de o cascadă de fenomene responsabilă de efectul antidepresiv. Printre acestea s-ar include instalarea unui mecanism adaptiv de micșorare a reactivității și numărului auto- și heteroreceptorilor alfa-2-presinaptici cu creșterea eliberării noradrenalinei și/sau serotoninei. La utilizarea de durată (timp de câteva săptămâni – latența instalării efectului antidepresiv) este posibilă o modificare a densității receptorilor (alfa-1, beta-2 etc.) pentru neuromediatorii. Unele antidepresive prin blocarea auto- și heteroreceptorilor alfa-2-presinaptici favorizează eliberarea noradrenalinei și serotoninei în fanta sinaptică cu stimularea adreno-(beta1) și serotoninoreceptorilor (5-HT<sub>1</sub>) postsinaptici.

Ca rezultat al administrării de durată a antidepresivelor ciclice se poate modifica sensibilitatea M-colinoreceptorilor (posibil, prin acțiune M-colinoblocantă); se atestă acțiune H1-histaminomodulatoare; se diminuează densitatea GABA<sub>B</sub>-receptorilor și receptorilor NMDA-glutamatergici; blocada 5-HT<sub>2</sub> și 5-HT<sub>3</sub>-receptorilor serotoninergici presinaptici și, posibil, postsinaptici; crește formarea AMPc și activitatea proteinkinazelor; se poate normaliza producerea glucocorticoizilor și sensibilitatea receptorilor pentru ei; se produce modificarea formării prostaglandinelor și citokinelor, activității limfocitelor etc.

IMAO blochează ireversibil sau reversibil enzima respectivă (MAO-A și MAO-B) din creier cu diminuarea degradării noradrenalinei, serotoninei și dopaminei în citoplasma neuronală presinaptică cu favorizarea acumulării acestora în depozitele presinaptice și difuziunea excesului în fanta sinaptică cu stimularea receptorilor postsinaptici. La dozele terapeutice se inhibă circa 80% din MAO. Preparatele cu acțiune neselectivă și ireversibilă blochează MAO-A și MAO-B cu o refacere a moleculelor noi de enzimă peste 2 săptămâni după suspendarea tratamentului. Antidepresivele IMAO selective și reversibile inhibă MAO-A cu diminuarea procesului de dezaminare a noradrenalinei și, în măsură mai mică, a serotoninei. Se estimează că în dezvoltarea efectului antidepresiv al IMAO se pot include și mecanismele descrise și pentru antidepresivele ciclice la utilizarea de durată.

**Efectele antidepresivelor.** Antidepresivele manifestă o gamă variată de efecte utile în practica psihiatrică și nepsihiatrică.

**Efectul antidepresiv** (timoleptic) constă în capacitatea de ameliorare a dispoziției afective. Treptat dispar simptomele caracteristice sindromului depresiv (vezi simptomele cardinale și asociate). În cadrul efectului antidepresiv inhibarea recaptării noradrenalinei determină preponderent atenuarea inhibiției psihomotorii, indispoziției, reducerea tulburărilor de spaimă și fobie, iar a serotoninei contribuie la: ameliorarea dispoziției, modificărilor circade vitale; diminuarea simptomatologiei obsesiv-fobice; controlul ac-

țiunilor impulsive; reducerea dependenței toxicomanice. IMAO prin blocarea MAO-A pot corecta dispoziția afectată, tulburările de somn (scurtarea somnului rapid) și alte simptome ale sindromului depresiv, precum și manifestă efect de activare.

**Efectul timoretic** (activator, stimulant) – ameliorarea dispoziției – se asociază cu activarea psihomotorie, restabilirea motivației, inițiativei, înlăturarea oboselii psihice și fizice. Uneori poate fi cauză de agitație, insomnie.

**Efectul sedativ și anxiolitic** (adjuvant) constă în capacitatea de a înlătura emoțiile negative, de a diminua reacția la stimulii exogeni, spaima, neliniștea (acest efect lipsește la IMAO). Potențează efectele deprimantelor și antagonizează acțiunea excitantelor SNC.

**Efect analgezic propriu** și de potențare a preparatelor respective care după potență nu cedează neurolepticelor. Se consideră că este determinat de blocada receptorilor serotoninergici.

**Efecte anticolinergice** cauzate de blocarea M-colinoreceptorilor la nivelul SNC (responsabil posibil de efectul sedativ), precum și a celor periferice ce poate fi uneori destul de semnificativ, îndeosebi, la nivelul ochilor, sistemului cardiovascular, tubului digestiv și tractului urinar.

**Efect vasodilatator** cauzat preponderent de blocada alfa-adrenoreceptorilor și manifestat prin hipotensiune arterială până la colaps, tahicardie reflexă.

**Efectul orexigen** care este adjuvant și, posibil, rezultatul acțiunii activatoare, anti-histaminice și serotoninolitice.

**Efect antihistaminic** prin blocarea H<sub>1</sub>-receptorilor din SNC și la periferie, important în realizarea acțiunii sedative, orexigene și hipotensive.

**Efect serotoninolitic** prin blocarea receptorilor 5-HT<sub>2</sub> și 5-HT<sub>3</sub> cu dezvoltarea unei acțiuni anxiolitice, antipsihotice, antivomitice, hipnotice, orexigene.

**Efecte simpatomimetice**, îndeosebi cardiovasculare, prin inhibarea MAO și recaptării noradrenalinei, adrenalinei la periferie cu creșterea tensiunii arteriale și potențarea acțiunii simpatomimetice.

**Indicațiile.** Antidepresivele actualmente sunt folosite frecvent în activitatea medicilor psihiatri, precum și medicilor de diferite profesii. Printre indicațiile antidepresivelor se pot include:

- depresia inhibată (corespunzător asteniei psihomotorii);
- depresia agitată (corespunde agitației psihomotorii);
- depresia secundară sau reactivă;
- depresia endogenă;
- depresia bipolară (sau boala maniaco-depresivă);
- depresii psihogene (reacționale, de epuizare, nevrotice);
- depresii endogene (ciclice, periodice (unipolare), tardive, schizofrenice);
- depresii somatogene (simptomatice și organice);
- episodul depresiv major;
- distimia (tulburarea depresivă cronică);
- stări asteno-depresive;
- dereglări grave de anxietate (nevroze cu spaimă, crize de panică, sociofobia, nevroze obsesive);



- stări de hiperreactivitate, fobia școlii;
- catalepsia asociată narcolepsiei;
- sindromul dereglării concentrației cu hiperreactivitate la copii și adulți;
- enurezisul nocturn; incontinența urinară la copii și adulți;
- tratamentul diferitor dereglări fizice și psihice (claustrofobie, parkinsonism, anorexie și bulimie, somnambulism etc.);
- cazuri selectiv de migrenă;
- fibromialgii;
- sindromul colonului iritabil, boala ulceroasă;
- surmenaj cronic;
- dureri cronice rebele cu elemente de depresie și/sau pentru potențarea analgezicelor în cancer, nevralgii, neuropatia diabetică, dureri postzosterice etc.

MAO sunt, de regulă, preparate de rezervă în stările depresive, în situațiile care nu beneficiază de antidepressiv ciclice. Rezultate bune, îndeosebi, au fost semnalate în depresiile atipice și bipolare, iar doze mari pot fi eficiente și în cazuri selectiv de melancolie.

**Principiile de selectare și dozare ale antidepressivelor.** La inițierea unei terapii antidepressiv este necesar de a stabili un diagnostic corect și de a elabora măsurile terapeutice. În cazul unui episod depresiv major cu simptomatologie acută este necesar de a jugula rapid simptomele depresiei în scopul micșorării suferințelor bolnavului și preîntâmpinării suicidului. Urmează ca în continuare să se înlăture simptomatologia depresivă cu stabilizarea stării, restabilirea adaptației psihologice, sociale și de muncă cu atingerea remisiunii și preîntâmpinarea sau micșorarea riscului recăderilor.

În cadrul depresiei se elucidează nivelul psihopatologic al afecțiunii activității psihice. În acest aspect antidepressiv se pot caracteriza prin influența asupra unor modificări ale afectului mai mult sau mai puțin marcante. Din acest punct de vedere deosebim: antidepressiv „majore” – amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina etc. (sunt eficiente în afecte marcate, endogene) și antidepressiv „minore” – pipofezina, desipramina, tranilcipromina, mianserina, trazodona, viloxazina etc. (sunt eficiente în depresii cu afecte mai puțin marcante – neurologice, somatogene etc.). În funcție de profunzime și apartenența nosologică a depresiei deseori se modifică nivelul dozelor eficiente și durata tratamentului. În acest caz gravitatea depresiei, de regulă, corelează direct cu eficacitatea terapiei antidepressiv.

În simptomatologia depresiei este necesar de a evidenția sindromul psihopatologic principal pentru o selectare mai adecvată a antidepressivelor. Astfel, în cazul depresiei agitate (cu excitație, agitație psihomotorie etc.) se vor prescrie antidepressiv sedative, în timp ce în depresia inhibată (astenție psihomotorie) de primă intenție vor fi antidepressiv timeretice (activatoare). Depresiile însoțite de anxietate, frică, neliniște vor beneficia de antidepressiv anxiolitice. La rândul lor antidepressiv echilibrante (psihomotor stabilizatoare) pot fi de elecție în depresiile neclare, polimorfe, mixte cu stări instabile. Eficacitatea tratamentului antidepressiv va fi cu atât mai mare cu cât mai monomorfă este structura depresiei. La asocierea altor simptome psihopatologice (neurotic, psihopatic, delirios, organic, procesual etc.), ce conferă polimorfism depresiei, eficacitatea terapiei scade.

Analiza structurii sindromului depresiv cu evidențierea afectului principal (agitație, apatie) sau altei simptomatologii de bază (depersonalizare, ipocondrică, obsesivă-fobică, somato-vegetativă, paranoidă, astenică etc.) va permite de a selecta și mai precis preparatul în funcție de spectrul antidepressiv. Astfel, în:

- stări asteno-depresive cu simptomatologie somato-neurologică marcantă se recomandă antidepressivele echilibrante cu prevalarea proprietăților stimulante și vegetostabilizatoare – maprotilina, pirlindolul, moclobemida etc., precum și mianserina (cu efect sedativ moderat);
- depresii cu insomnie marcată – antidepressive cu efect sedativ și hipnotic – amitriptilina, doxepina, trimipramina etc.;
- depresii cu simptomatologie obsesiv-fobică – antidepressivele cu acțiune selectivă asupra recaptării serotoninei – fluoxetina, trazodona, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, clomipramina;
- depresii psihotice, delirioase, paranoide – timoleptice cu efect sedativ puternic – amitriptilina, amoxapina, trimipramina, doxepina, mianserina etc. în asociere cu neurolepticele;
- depresii mixte – antidepressive atipice (tetra-, bi- și monociclice) cu suplimentarea normotimicelor (litiului, carbamazepinei etc.);
- depresii atipice (cu dispoziție cu caracter distimic, prevalarea dereglărilor agitaționale, inclusiv panice, simptomatologie somatoformă, ipocondrică și obsesivă-fobică etc.) – antidepressivele cu influență selectivă asupra recaptării serotoninei (fluoxetina, trazodona, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul, clomipramina) și IMAO;
- depresii amnestice – clomipramina, maprotilina etc.;
- depresii agitate cu:
  - a) neliniște psihotică sau neurotică (ce pot duce la simptomatologie obsesivă sau panică) – clomipramina, antidepressivele cu acțiune selectivă asupra recaptării serotoninei (fluoxetina, trazodona, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul), precum și benzodiazepinele;
  - b) neliniște care marchează hipotimiile și tristețea – antidepressivele sedative (amitriptilina, trimipramina, doxepina etc.);
- depresii cu suicid – terapie timoanaleptică intensivă (doze mari, inclusiv parenteral) cu antidepressive sedative (cele timeretice, activatoare pot contribui la realizarea suicidului).

Terapia antidepressivă poate necesita mai multe etape. La prima etapă se efectuează jugularea manifestărilor până la atingerea remisiunii (durata constituie 6-12 săptămâni). La cea de a doua etapă – terapia stabilizatoare sau definitivă – se continuă administrarea antidepressivului efectiv din momentul atingerii remisiunii până la terminarea spontană a fazei. Durata ei variază și depinde de caracterul maladiei – în cele unipolare – 5-9 luni, în cele bipolare – 3-4 luni. Ulterior urmează a treia etapă – terapia profilactică (de întreținere), care se reduce la preîntâmpinarea dezvoltării noilor episoade cu caracter fazic. Ea depinde de particularitățile evoluției spontane și e determinată de frecvența fazelor și polaritatea episoadelor. În depresia unipolară, de regulă, se folosesc doze mici de antidepressive sau carbamazepină, în bipolare – preparatele de litiu, carbamazepină

sau valproați. Terapia profilactică se poate efectua timp nedeterminat, dar nu mai puțin de un an, ca să poată fi apreciată eficacitatea ei.

O problemă importantă în efectuarea terapiei antidepresive o constituie ajustarea dozelor efective. Aceasta depinde de: gravitatea stării; particularitățile individuale ale reactivității organismului; stadiul dezvoltării fazei depresive. Dozele recomandate ale antidepresivelor sunt relevate în tabelul 2.6.2.1.1.

**Tabelul 2.6.2.1.1**

**Dozele antidepresivelor recomandate în practica medicală**

Preparatul	Doza inițială, mg/zi	Doza medie, mg/zi	Doza de întreținere, mg/zi	Dozajul, mg/zi
Amitriptilină	25-50	100-250	50-100	25-300
Imipramină	25-75	100-200	50-100	25-300
Trimipramină	25-75	75-200	50-100	25-300
Desipramină	25-75	100-200	50-100	25-300
Clomipramină	25-75	100-200	50-100	25-300
Nortriptilină	30-100	75-150	25-100	25-300
Doxepină	25-75	100-200	50-100	25-300
Amoxapină	25-100	200-300	5-100	50-600
Maprotilină	25-75	100-150	50-100	25-225
Protriptilină		15-40		10-60
Trazodonă		150-200		50-600
Nefazodonă		200-400		100-600
Fluoxetină		20-40		5-80
Fluvoxamină		100-200		50-300
Citalopram		20-40		10-60
Venlafaxină		75-225		25-375
Paroxetină		20-40		10-50
Sertralină		100-150		50-200
Mirtazapină		15-45		7,5-45
Amfebutamonă		200-300		150-450
Fenelzină		30-60		15-90
Tranilcipromină		20-30		10-60

La etapele inițiale ale dezvoltării depresiei pot fi folosite doze mici și medii de antidepresive. În faza acută a maladiei e necesar de întreprins o terapie timoanaleptică activă cu creșterea rapidă a dozelor până la cele adecvate și chiar administrarea parenterală a preparatelor.

Pentru antidepresivele triciclice terapia se începe în condiții de ambulatoriu cu doze de 10-75 mg/zi și 100 mg/zi în staționar cu creșterea dozelor cu 25 mg (după necesitate

la intervale de 2-4 zile până se atinge 150 mg/zi. În cazul protriptilinei care are o potență mai mare se folosesc doze mai mici. Pentru unele antidepressive e cunoscută „fereastra terapeutică” pentru nivelul preparatului sau metaboliților activi și atingerea pragului minim. La nevoie tratamentul de atac se poate face și pe cale parenterală cu doze de 75 mg/zi intravenos și 150-200 mg/zi intramuscular în 3-4 injecții (se începe cu doze mici, care se cresc progresiv în 2-3 zile). E necesar de reținut că administrarea parenterală nu are avantaje față de cea internă.

În același timp pentru antidepressivele ce inhibă recaptarea serotoninei dozele inițiale sunt standarde, fixate pentru tot parcursul tratamentului (ele nu se modifică chiar și la efectuarea terapiei profilactice). La selectarea dozelor acestor preparate e necesar de luat în considerare reacțiile adverse ce survin: greața în prima săptămână sau somnolența după concentrația stabilă (peste 2-3 săptămâni). Efectul terapeutic deseori se dezvoltă mai treptat, ca la antidepressivele triciclice, de aceea doza nu se recomandă a fi modificată timp de 4-8 săptămâni.

IMAO se administrează intern începând cu doze mici care se cresc progresiv, ajungând în 4-5 zile la doza utilă obișnuită. Tratamentul se continuă timp de câteva luni, după care se încearcă reducerea treptată a dozelor la un interval de 10 zile.

De regulă efectul clinic al antidepressivelor se dezvoltă peste 2-3 săptămâni de la utilizarea dozelor adecvate (sau 6-8 săptămâni de la inițierea tratamentului). La începutul terapiei dozele se subdivizează de obicei în 2-3 prize, apoi sunt suficiente 1-2 prize în funcție de perioada de înjumătățire. Administrarea dozelor se face ținând cont de apartenența de grup, pentru cele sedative seara, iar cele activatoare în prima jumătate a zilei. Doze în diapazonul celor de la medii la maxime se folosesc în depresiile endogene în condiții de staționar, iar în ambulatoriu și în practica medicului de familie frecvent sunt suficiente doze mai mici.

Se consideră că eficacitatea terapiei cu antidepressive depinde de respectarea ritmurilor nictemerale. Astfel, în ritmul micte-meral tipic doza maximă se indică dimineața, imediat după trezire. Utilizarea diferențiată a antidepressivelor triciclice în diferit timp (imipramina – dimineața, amitriptilina – seara) în conformitate cu varianta sindromului (agitativ sau melancolic) exercită efect rapid (la a 8-10-a zi) la majoritatea pacienților cu depresie endogenă.

La ajustarea dozelor e necesar de respectat principiul „suficienței minime”. În caz de absență a efectului timp de 2 săptămâni e necesar de a ne conduce de principiul terapiei intensive cu creșterea bruscă a dozelor până la maxime, trecerea la administrarea parenterală și, îndeosebi, perfuziilor lente, precum și la utilizarea terapiei combinate. În același timp modificările în structura depresiei sunt greu de determinat în cazul substituirii frecvente a antidepressivelor sau utilizarea combinațiilor. Din această cauză politerapia trebuie exclusă dacă nu sunt indicațiile respective.

În cazul absenței efectului timp de 3-4 săptămâni se recomandă de a trece la alt antidepressiv, mai bine de altă structură și mecanism de acțiune.

O problemă dificilă o constituie întreruperea tratamentului. Astfel, în depresiile unipolare după atingerea efectului clinic tratamentul activ se efectuează încă 6-9 luni, apoi se micșorează treptat până la întreruperea terapiei. În depresiile bipolare durata tratamentului activ este timp de 3-4 luni cu suplimentarea normotimicelor. În depresiile

neurotice sau reactive primare întreruperea tratamentului cu antidepresive cu micșorarea treptată a dozelor se poate efectua îndată după atingerea efectului clinic.

În orice situație suspendarea antidepresivului se face treptat, micșorând lent doza și uneori cu administrarea lui de 2-3 ori pe săptămână. În cazul sistării bruște a preparatului la circa 20-50% din pacienți se poate dezvolta „sindromul de suspendare” cu simptomatologie vegetativă gravă sau inversia afectului. Acest sindrom este cauzat de dezvoltarea temporară a hipersensibilității receptorilor colinergici și se manifestă prin acuze somatice multiple: gastrointestinale (greață, vomă, anorexie), oscilații ale tonusului vascular, amețeli, sudorație, dereglări de somn cu vise cu coșmar, agitație psihomotorie, frică etc. Se consideră că antidepresivele serotoninice noi sunt lipsite de efecte colinolitice și rar provoacă sindromul de suspendare, din care cauză sunt indicate pentru efectuarea terapiei profilactice.

Respectarea regimului de dozare este destul de importantă în efectuarea terapiei stabilizatoare și profilactice. În afară de micșorarea eficacității terapiei nerespectarea regimului poate duce la erori în elecția metodelor ulterioare de tratament. Un șir de factori pot contribui la nerespectarea regimului de dozare, printre care: absența încrederii, înțelegerii și contactului cu medicul curant; particularitățile individuale ale pacientului (aprecierea critică a stării, caracterul temporar al simptomelor, refuzul ajutorului medical etc.); competența medicului. Pentru a evita aceste inconveniențe e necesar ca bolnavului și/sau persoanei apropiate să i se dea explicații (chiar și în scris) referitoare la: denumirea preparatului; necesitatea administrării sistematice pentru tratament sau jugularea simptomelor; când și cum trebuie folosit medicamentul, inclusiv modul de administrare față de hrană; cum se determină eficacitatea terapiei și ce e de făcut în caz de neeficacitate; durata tratamentului; ce trebuie întreprins în caz de neadministrare a dozei; reacțiile adverse posibile și cum trebuie procedat la apariția lor; precauțiile pentru administrare, influența asupra capacității de muncă, conducerea automobilului, asocierea cu alcoolul și alte medicamente etc.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Antidepresivele heterociclice sunt contraindicate în: glaucom cu unghi închis; retenție urinară; asocierea cu IMAO și medicamentele ce se metabolizează în ficat. Preparatele din grupele respective se prescriu cu precauție în: glaucom cu unghi deschis; adenom de prostată; boli cardiace organice; vârsta înaintată; instabilitatea presiunii arteriale; hipotensiune arterială; dereglări de conductibilitate; insuficiența hepatică; insuficiență renală; epilepsie; la diabetici; în primul trimestru al gravidității.

IMAO sunt contraindicați sau necesită precauție în: depresiile cu excitație sau agitație, vârsta înaintată, ateroscleroza avansată, accidentele cerebro-vasculare, hipertensiunea arterială, afecțiunile hepatice, asocierea cu unele medicamente (simptomimetice, rezperină, levodopă, antidepresivele heterociclice, anesteziicele generale, hipnoticele, sedativele, alcoolul, petidina și alte opioide, anticolinergice etc.) și cu produse ce conțin tiramină (brânzeturi, cafea, vin roșu, bere, mezeluri afumate etc.)

**Reacțiile adverse.** Antidepresivele heterociclice, îndeosebi cele triciclice, provoacă relativ frecvent (circa 5%) reacții adverse (vezi tabelul 2.6.2.1.2). Compușii tetra- și biciclici sunt mai bine suportați. În mare parte efectele adverse sunt cauzate de acțiunile principale (antidepresivă, timeretică) sau secundare (M-colinolitice, H<sub>1</sub>-antihistaminică, alfa-adrenolitică, serotoninolitică, inhibarea MAO).

Printre reacțiile adverse centrale se pot enumera: sedarea, somnolența (determinată de acțiunea antihistaminică, M-colinoblocantă și alfaadrenoblocantă); dereglări ale memoriei, confuzie și delir, îndeosebi la vârstnici (preponderent provocată de acțiunea M-colinoblocantă); dereglări extrapiramidale, fasciculații mioclonice, hiperreflexie, convulsii tonico-clonice și crize epileptice (blocarea recaptării serotoninei); dereglări dispeptice de origine centrală (dereglarea recaptării serotoninei); psihoză delirantă, manie, agravarea comportamentului maniacal (inhibarea recaptării noradrenalinei).

La tratamentul de durată se poate instala toleranța (obișnuița) și dependența medicamentoasă. Toleranța interesează preponderent efectele anticolinergice, alfa-adrenolitice, vomitiv, dar nu și cel antidepressiv. La utilizarea de durată în doze mari a antidepressivelor heterociclice se poate dezvolta dependența medicamentoasă cu sindromul de lipsă la suspendarea bruscă a tratamentului (se recomandă de a o efectua treptat timp de câteva săptămâni).

La o parte din pacienți se pot constata un șir de efecte adverse periferice. Printre acestea, destul de frecvente și supărătoare, sunt fenomenele atropinice sau colinolitice (gust acru sau metalic și uscăciune în gură, tulburări de vedere (diplopie, vedere tulbură, creșterea presiunii intraoculare), tahicardie cu palpitații, constipație, hipomotilitate intestinală, retenție urinară etc.). La utilizarea antidepressivelor triciclice clasice, dar absente la cele atipice, se pot dezvolta efecte cardiovasculare. Fenomenele cardiotoxice de tip chinidinic se manifestă prin: tulburări de conducere, aritmii, deprimarea contractilității cu modificări electrocardiografice caracteristice (aplatizarea sau inversarea undei T, prelungirea intervalelor PR, QRS, QT). Majoritatea antidepressivelor triciclice datorită efectului alfa-adrenoblocant pot cauza hipotensiune arterială până la colaps cu tahicardie reflexă. Preparatele pot accentua efectul antihipertensiv al alfa-adrenoblocanților.

Destul de frecvent pacienții pot acuza o creștere ponderală datorită efectului orexigen. Mai rar bolnavii pot constata și alte dereglări digestive (greață, vomă, icter, hepatită, diaree, colici etc.).

La unii pacienți se pot dezvolta dereglări endocrine și ale funcțiilor glandelor sexuale (dereglări ale ejaculării, micșorarea libidoului, priapism) cauzate, probabil, de inhibarea recaptării serotoninei și noradrenalinei, blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor.

La administrarea antidepressivelor heterociclice se pot releva reacții hematologice (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie) și alergice (urticarie, dermatovascularită etc.).

MAO cu acțiune ireversibilă provoacă frecvent reacții adverse din care cauză utilizarea lor este practic suspendată. Datorită acțiunii timeretice (activatoare) ele pot produce insomnie, hiperexcitabilitate, agitație, anxietate, iar uneori inversia dispoziției afective cu fenomen de hipomanie, stare confuzională, risc suicidal (îndeosebi la începutul tratamentului).

La utilizarea IMAO se pot constata un șir de reacții adverse vegetative: uscăciune în gură, hipotensiune arterială până la colaps (efect paradoxal), hipertensiune arterială (prin creșterea concentrației în plasmă a noradrenalinei, adrenalinei și potențarea efectelor simpatomimetice), reacții tiraminice cu crize hipertensive (după brânzeturi, cafea, vin roșu, bere, boboase, mezeluri afumate etc.).

## Reacțiile adverse ale antidepresivelor

Preparatul	Sedare, somnolență	Excitație	Efecte atropinice	Hipotensiune ortostatică	Cardiotoxicitate	Dereg-lări sexuale	Creșterea masei corporale
Amitriptilină	+++	0	+++	+++	++	++	++++
Imipramină	++	0/+	++	++	++	++	+++
Dezipramină	+	0	+	+	++		+
Clomipramină	+	0	+	+	+		
Nortriptilină	++	0	++	+	++	+	++
Trimipramină	+++	0	+++	++	++		
Protriptilină	+	++	++	+	++		
Maprotilină	++	0/+	++	++	++	+	+++
Mianserină	++	0	+	0	0	+	++
Fluoxetină	++	0	++	++	++	+++	0
Fluvoxamină	0/+	0/+	+	0	0		
Amoxapină	++	0	+	++	+		
Trezodonă	+++	0	0	++	++		
Sertralină	0/+	0/+	0/+	0	0	+++	0
Amfebutamonă	0	++	0	0	+		
Moclobemidă	0	++	0	+	0	0	+
Doxepină	+++	0	+++	+++	++	+	++
Fenelzină	+	+	+	+++	0/-		
Paroxetină	0/+	0/+	0	+/-	+		
Nialamidă	++	++++	++	+++	0	+	0

**Notă:**

++++ – frecvent; +++ – uneori; ++ – rar; + – foarte rar; 0 – nu provoacă.

Se mai pot semnala efecte secundare neurologice (polinevrită (deficit de piridoxină), cefalee), dereglări sexuale, creștere sau pierdere ponderală, afecțiuni hepatice (preponderent la IMAO cu acțiune ireversibilă).

Antidepresivele din IMAO cu acțiune reversibilă sunt suportate mai bine având reacții adverse centrale și vegetative cu o frecvență și importanță mai mică. Gradul de manifestare al unor reacții adverse ale antidepresivelor este reflectat în tabelul 2.6.2.1.2.

Antidepresivele heterociclice, mai puțin cele atipice, datorită unui spectru terapeutic mic pot fi cauza intoxicațiilor acute. Tabloul clinic se poate caracteriza prin: fenomene de excitație; tulburări motorii extrapiramidale; convulsii clinice; aritmii și tulburări de conducere cardiacă; hipertensiune arterială; paralizia intestinului și vezicii urinare și alte efecte colinolitice; febră; acidoză metabolică, hipokaliemie; comă cu deprimare respiratorie, chiar apnee, colaps hipotermic.

Tratamentul include: în excitație – diazepam i/v, neuroleptice; în aritmii – lidocaină, propranolol, fenitoină; în hipertensiune arterială – fentolamină, ganglioplegice; în fenomene atropinice – galantamină, neostigmină, ezerină; în acidoză metabolică, hipokaliemie – hidrocarbonat de sodiu, clorură de potasiu; în depresie respiratorie, comă – analeptice (niketamidă etc.), măsuri de reanimare.

### Farmacocinetica antidepresivelor ciclice

**Absorbția.** Antidepresivele ciclice, ca substanțe lipofile, de regulă, se absorb bine din tubul digestiv, îndeosebi din intestinul subțire. Însă acest proces poate fi lent și incomplet la preparatele cu efect anticolinergic prin reducerea peristaltismului tractului gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime se ating peste 2-8 ore, sau chiar peste 12 ore, dar care nu corelează cu efectul clinic. Efectul sedativ, de exemplu, se manifestă peste câteva ore sau, chiar peste câteva zile, iar cel antidepresiv peste câteva săptămâni (7-28 zile). Aprecierea efectului antidepresiv se efectuează nu mai devreme decât 4-6 săptămâni (vezi tabelul 2.6.2.1.3).

**Distribuția.** Antidepresivele ciclice se cuplează cu proteinele plasmatice (85-90%) și tisulare (tabelul 2.6.2.1.3). Volumul de distribuție este de 10-50 l/kg, fapt ce ne explică distribuirea preponderentă în țesuturi. Preparatele pot concura cu alte remedii pentru proteinele plasmatice. Nivelul concentrației plasmatice este comparativ important pentru apariția efectelor adverse. Concentrațiile terapeutice oscilează între 50-500 ng/ml, iar cele toxice peste 1 μg/ml, iar uneori de două ori mai mici. Însă instabilitatea parametrilor farmacocinetici cauzată de particularitățile genetice individuale nu permite stabilirea unei corelații strânse între nivelul plasmatic și efectul antidepresiv. Aceasta este adecvată doar pentru cel anticolinergic. Deci și determinarea nivelului plasmatic nu este atât de importantă în vederea tratamentului și controlului după supradozare.

**Metabolismul.** Antidepresivele ciclice se supun intens metabolizării presistemice în ficat, ceea ce explică nivelul scăzut al biodisponibilității. Metabolismul majorității antidepresivelor depinde de activitatea enzimelor microzomiale hepatice și respectiv a izoformelor citocromului P-450. Astfel, o parte considerabilă se inactivează cu participarea CYP1A2, iar unele preparate prin intermediul CYP IIC19 (imipramina, citalpram etc.), CYP IID6 (paroxetina, trazodona, mirtazepina și unele triciclice), CYP IIIA3 și IIIA4 (unele triciclice și inhibitorii recaptării serotoninei).

Biotransformarea are loc în câteva etape:

- I. Inițial are loc demetilarea (CYP IIIA3 și IIIA4) lanțului lateral cu formarea de metaboliți monometilați activi (imipramină → dezipramină; amitriptilină → nortriptilină; doxepina → nordoxepină).
- II. Apoi, hidroxilarea (CYP IA2, CYP IID6) inelului cu pierderea într-o anumită măsură a activității farmacologice. Acest proces este reglat de activitatea enzimelor hepatice, precum și de factorii genetici.
- III. Conjugarea metaboliților intermediari cu acidul glucuronic și excreția lor.

Metaboliții activi pot avea proprietăți farmacocinetice diferite față de predecesorii lor.

Metabolismul antidepresivelor triciclice este sporit la copii și redus la pacienții peste 60 ani (din care cauză efectele anticolinergice sunt mai pronunțate, îndeosebi – constipația, retenția urinară).



Este destul de importantă influența asupra farmacocineticii antidepressivelor a remediilor care modifică activitatea enzimelor hepatice. Fumatul, alcoolul și barbituricele reduc nivelul antidepressivelor în ser, pe când inhibitorii enzimatici (neurolepticele, anticoncepționalele orale și alți steroizi), cresc nivelul lor, măresc  $T_{0,5}$  și riscul reacțiilor adverse.

Tabelul 2.6.2.1.3

Farmacocinetica antidepressivelor

Preparatul	Biodisponibilitatea, %	Cuplarea cu proteine	Vd, l/kg	Metabolit activ	$T_{0,5}$ ore
Amitriptilină	31-61	82-96	5-10	da	20-75
Imipramină	29-77	76-95	15-30	da	9-24
Clomipramină	500-0	97-98	12-17	da	22-84
Dezipramină	60-70	73-90	22-59	?	14-62
Nortriptilină	32-79	93-95	21-57	da	18-93
Protriptilină	77-93	90-95	19-57	?	54-198
Doxepină	13-45	?	9-33	da	8-24
Fluoxetină	70	94	12-47	da	24-96
Maprotilină	66-75	98	15-28	da	21-52
Mianserină	20	90	mare	da	32
Paroxetină	50	95	88-31	nu	24
Sertralina		98	20	da	22-36
Fluvoxamină	mică	80	mare	da	13-22

Inactivarea și eliminarea completă a antidepressivelor triciclice are loc timp de câteva zile.

E necesar de menționat că antidepressivele ele însele pot inhiba activitatea izozimelor citocromului P-450 cu diminuarea metabolismului altor preparate. Astfel, fluvoxamina poate diminua activitatea CYP IA2, CYP IIC9, CYP IIC19, CYP IIIA3 și IIIA4, fluoxetina – CYP IIC9 și CYP IID6, paroxetina și srtralina – CYP IID6.

**Eliminarea.** Antidepressivele ciclice se excretă preponderent prin urină (70%) sub formă de produse metabolice neactive și parțial prin bilă și intestin (30%). Nemodificate se elimină circa 55%, ceea ce nu necesită corecția dozelor în insuficiența renală. Preparatele slab dializează din cauza cuplării intense cu proteinele și Vd mare. Se pot elimina și prin laptele matern, circa 1% din doza luată de mamă, dar nu este clară semnificația clinică. În caz de ciroză hepatică se reduce clearance-ul antidepressivelor cu riscul creșterii efectului inhibitor asupra SNC.

$T_{0,5}$  al preparatelor inițiale variază de la 20 la 160 ore, iar cel al metaboliților N-demetilați este de peste 2 ori mai mare. De aceea majoritatea preparatelor se inactivează și elimină timp de o săptămână după întreruperea administrării, în afară de preparatele de lungă durată (protriptilina și fluoxetina), administrate în regimul normal

de dozare. Durata comparativ mare a  $T_{0,5}$  și indicele terapeutic relativ mic permit de a trece treptat de la administrarea fracționată la o priză pe zi, de obicei seara. Parametrii farmacocinetici ai unor antidepresive sunt elucidați în tabelul 2.6.2.1.3.

**Interacțiunile medicamentoase.** Antidepresivele heterociclice prezintă un șir de interacțiuni medicamentoase manifestate clinic. Asocierea antidepresivelor triciclice cu IMAO, deși pot realiza beneficii terapeutice, trebuie evitate din cauza unor reacții adverse grave (excitația SNC, tremor, delir, febră, convulsii, hipertensiune arterială, comă). Primele se pot indica numai după 2 săptămâni de la suspendarea IMAO, iar ultimele după 10 zile de la sistarea antidepresivelor triciclice.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei la asocierea cu IMAO pot provoca „sindrom serotoninergic” cu potențial letal. Trecerea de la primii la IMAO se efectuează după o pauză de 6 săptămâni.

Antidepresivele, înseosebi IMAO, potențează efectele amfetaminei, epinefrinei, efedrinei, norepinefrinei, alcoolului și altor preparate cu efect sedativ, analgezicelor opioide, preparatelor anticolinergice (antiparkinsonienelor etc.), antiaritmicele din grupa IA (chinidinei), și produselor ce conțin tiramină (brânzeturi, cafea, vin roșu, bere, boabe, mezeluri afumate etc.).

Preparatele antidepresive pot antagoniza efectele anticolinesterazicelor (neostigminei, galantaminei, ezerinei etc.), colinomimeticelor, simpatoliticele (guanetidinei) și alfa-2-adrenomimeticelor centrale (clonidinei, metildopei etc.).

IMAO pot crește riscul toxic la asocierea cu anestezicele generale, hipnoticele, sedativele, anticolinergicele, antiparkinsonienele. Se interzice consumul băuturilor alcoolice. În general în timpul tratamentului cu IMAO și câteva zile după sistarea lui nu sunt recomandate alte preparate.

La utilizarea antidepresivelor se pot constata interacțiuni de tip farmacocinetic. Astfel, nivelul preparatelor triciclice poate fi majorat prin deplasarea de pe proteinele plasmatică de fenilbutazonă, fenitoină, fenotiazine, acid acetilsalicilic. Unele medicamente ca fenotiazinele, hormonii steroizi prin inhibarea metabolismului de asemenea pot crește concentrația fracției libere active. Barbituricele, carbamazepina și alte inductoare enzimatică grăbesc metabolismul antidepresivelor triciclice cu micșorarea eficacității.

La rândul lor unele antidepresive pot influența metabolismul altor preparate prin inhibarea enzimelor microzomiale hepatice și creșterea efectelor. De exemplu, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina etc.) cresc concentrația plasmatică a: beta-adrenoblocantelor, cafeinei, unor neuroleptice și majorității antidepresivelor triciclice (CYP 1A2); carbamazepinei (CYP 1IC9); barbituricelor, fenitoiniei, propranololului, imipraminei (CYP 1IC19); beta-adrenoblocantelor, unor neuroleptice, multor antidepresive (CYP 1ID6); benzodiazepinelor, unor antibiotice, carbamazepinei, multor antidepresive (CYP 1IIA3 și 1IIA4).

### 2.6.2.2. NOOTROPELE (NEUROTONICELE)

Preparate din diverse grupe ca structură, mecanism și loc de acțiune, care exercită o influență pozitivă asupra metabolismului neuronal, activează procesele integrative în creier ce țin de memorie și instruire, cresc rezistența SNC la acțiunea factorilor nefavorabili de diversă genă.

#### Clasificarea nootropelor

Grupa de nootrope sau neurotonice este destul de variată și nedefinită datorită faptului că nu sunt încă definitivate criteriile de includere în această grupă.

Din aceste considerente actualmente se evidențiază nootropele propriu-zise și preparatele cu influență benefică asupra metabolismului cerebral.

#### I. Nootropele propriu-zise includ:

##### A. Derivații de pirolidonă (racemații):

Generația I – piracetam (nootropil, nestim);

Generația II – aniracetam, oxiracetam, pramiracetam, nefiracetam, etiracetam, lupracetam, rolziracetam, dipracetam, detiracetam, izacetam, nebracetam;

##### B. Derivații de piridoxină – piritinol (piriditol, encefabol, enerbol), biotredin;

##### C. Derivații de dimetilaminoetanol – meclofenoxat, deanol aceglumat, centrofenoxin;

##### D. Derivații GABA – acidul gama-aminobutiric (aminalon), acidul nicotinoil gama-aminobutiric (picamilon), acidul gama-aminofenilbutiric (fenibut), acidul hopantenic (pantogam), calciu homopantotemat;

##### E. Preparate cerebrovasoactive:

a) alcaloizii din Vinca minor – vinpocetină (cavinton), vincamină, vincapan;

b) derivații xantini – pentoxifilina, xantinel nicotinat;

c) antagoniștii de calciu – cinarizină (stugeron), flunarizină, nimodipină;

##### F. Preparate combinate – fezam (piracetam + cinarizină), orocetam (piracetam + acid orotic), tiocetam (piracetam + tiotriazolol), vinotropil (piracetam + vinpocetină), diapiram (piracetam + diazepam), apic, olatropil etc.

##### G. Antioxidanți – dibunol, gutimină, mexidol, ionol.

#### II. Preparatele cu influență benefică asupra metabolismului cerebral includ:

##### A. Derivații de aminoacizi – glicină, acidul glutamic;

##### B. Derivații de acid gama-oxibutiric – oxibrat de sodiu;

##### C. Derivații de triptamină – melatonină (melaxen, melaton);

##### D. Neuropeptide – cerebrolizină, cerebrazină, cortexină, cerebrolécitină, lipocerebrină, solcoseril, noopept;

##### E. Colinomimetice cu acțiune centrală – colină alfoscerat;

##### F. Derivații de mercaptobenzimidazol – etiltiobenzimidazol (bemitil);

##### G. Preparatele din Gingo Biloba – bilobil, memoplant, tanacan, revaitl, gingobil;

##### H. Preparatele tonizante și adaptogene – ginseng, leuzea, rodiolă, eleuterococ etc.

**Mecanismul de acțiune.** Nootropele intensifică procesele energetice și plastice în creier prin: stimularea utilizării glucozei; creșterea sintezei de ATP, ARN, proteine, fosfolipide; intensificarea proceselor respiratorii în mitocondrii.

S-a constatat o influență pozitivă asupra membranelor celulare și nucleare, aparatului lizozomal, mitocondriilor, ribozomilor.

Nootropele contribuie la creșterea tonusului și activității funcționale a structurilor și centrilor nervoși (scoarței cerebrale, sistemului limbic, trunchiului). În același timp împiedică eliberarea și/sau blochează acțiunea componentelor proagregante ale trombocitelor. Se presupune că nootropele exercită acțiune vasodilatatoare cerebrală.

În ultimii ani s-au acumulat date care ar constata activarea sistemelor mediatoare (colinergic, adrenergic etc.).

### **Efectele.**

1. Acționează și restabilește funcțiile asociative și integrative superioare, manifestate prin: concentrarea atenției; ameliorarea procesului de învățare și memorizare; micșorarea numărului de greșeli și timpului la rezolvarea problemelor; accelerarea și facilitarea transferului informației în memoria de lungă durată.
2. Mărește tonusul și activitatea funcțională cu: restabilirea interesului față de mediul ambiant, a optimismului și încrederii în sine; majorarea tonusului general la bătrâni, la bolnavii cu neuroze și la persoanele cu supraoboseală, dezadaptare.
3. Crește rezistența SNC și organismului la diferite agresiuni (hipoxie, hiper- sau hipotermie etc.).
4. Accelerează procesele reabilitării funcționale și reparative după traume, neuroinfecții, intoxicații, ischemii cerebrale.
5. Acțiune antistres și profilaxia dereglărilor posibile.
6. Ameliorează circulația cerebrală.
7. Efect antiagregant.

**Indicațiile.** Indicațiile nootropelor sunt destul de variate și incomplet stabilite. Unele din ele necesită studii randomizate multicentrice. La momentul actual indicațiile nootropelor se pot sistematiza astfel:

- Diferite stări ale insuficienței cerebrovasculare cronice de origine organică și funcțională.
- Encefalopatii și stări cerebroastenice de diferită genă (traumatică, vasculară, toxică etc.).
- În geriatrie în tratamentul deficitului de memorie și atenție, comportament inadecvat, perioada de reabilitare după traume cerebrale, infecții etc.
- În pediatrie în: tulburări de comportament și adaptare la mediu; retenția dezvoltării psihomotorii; tratamentul maladiilor neurologice și psihice; afecțiunile creierului la nou-născuți după traume, hipoxie; enurezisul nocturn.
- Tulburări cauzate de alcoolism.
- Migrenă, cefalee rebelă, amețeli, nevralgia trigemenului, sindromul radicular dureros.
- În unele stări acute: dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictus ischemic, traume, meningite.
- Comă traumatică și toxică, delirium tremens.
- Cu scop profilactic în stările de stres.

**Principiile de dozare.** Nootropele se indică intern sau parenteral în funcție de starea patologică a pacientului. E necesar de reținut că efectul nootrop stabil se obține la utilizarea de durată (4-6 săptămâni).

Piracetamul se poate administra intern, intramuscular și intravenos. Dacă situația permite este preferabilă ingerarea orală. La injectarea i/v (prin bolus sau perfuzie) se recurge în stările clinice grave și/sau starea pacientului gravă. Dozele nictemerale variază de la 30 la 60 mg/kg subdivizate în 2 sau chiar 3-4 prize. În stări acute grave se indică i/v lent sau perfuzie câte 3 g/zi, iar la necesitate până la 12 g/zi. Dozele de întreținere 2,4 g. Durata curei nu mai puțin de 3 săptămâni în stările comatoase, traume cerebrale etc. Intramuscular se administrează câte 1 g de 3 ori/zi.

Cu scop de tratament piracetamul se indică în doze medii de 1,2-2,4 g/zi, iar în primele zile chiar 4,8 g/24 ore, continuând cu doze de 0,8 g de 3 ori/zi cel puțin 4-6 săptămâni, deoarece efectul evoluează lent.

La copii piracetamul se prescrie oral câte 50 mg/kg/zi fără a depăși 400 mg de 3 ori/zi. În cazul corecției învățaturii se indică câte 3,3 g/zi (8 ml sol. 20% sau 5 ml sol. 3,3% de 2 ori/zi înainte de dejun și cină) în timpul anului școlar. În situațiile acute (edem cerebral, meningoencefalite etc.) – perfuzie i/v a câte 5-10 ml sol. 20% în 100-150 ml glucoză 5% timp de 10 zile. În cazul tratamentului de plan – i/m câte 3-4 ml sol. 20% 10-20 injecții. Durata curelor de la 3-4 săptămâni la 2-6 luni. Se pot efectua în cazul tratamentului de durată câte 10 injecții a 5 ml sol. 20% peste o zi, apoi intern câte 0,4 de 2-3 ori/zi încă 1-2 luni.

La pacienții cu insuficiență renală dozele se micșorează cu 50% dacă clearance-ul creatininei constituie 60-40 ml/min, și cu 3/4 dacă aceasta constituie 40-20 ml/min.

Piritinolul se dozează individual în funcție de gravitatea maladiei și reacția pacientului la tratament. Doza medie pentru adulți 200 mg 3 ori/zi (2 drajeuri sau 10 ml sirop – 2 linguri) 3 ori/zi și 50-200 mg/zi la copii (conform vârstei) cel puțin timp de 6-7 săptămâni (efectul evoluează lent după circa 2-4 sau chiar 12 săptămâni).

În tratamentul complex al ictusului cerebral se indică câte 200 mg 2 ori/zi sau 100 mg 3 ori/zi. În dereglările intermitente se indică după 1-2 zile, iar în ictusul ischemic după 7-10 zile. În insuficiența cerebrovasculară cronică se indică câte 100 mg 3 ori/zi timp de 1-2 luni.

În poliartrita reumatoidă, oral câte 600 mg/zi timp îndelungat.

În unele situații se poate administra prin perfuzie intravenoasă 200-400 mg (uneori până la 1 g).

În caz de tulburări de somn sau excitație la copii nu se recomandă administrarea pe seară. Se ingerează piritinolul în timpul sau după masă cu lichid suficient.

Pentru adulți sunt recomandate doze de acid gama-aminobutiric de 0,5-1,25 g 3 ori/zi (1,5-3,75 g/24 ore). În cinetoză cu scop curativ se indică câte 0,5 g 3 ori/zi, iar pentru profilaxie câte 500 mg 3 ori/zi 3 zile până la călătorie și în aceleași doze nemijlocit înainte.

În stările grave preparatul se introduce prin perfuzie i/v câte 20 ml soluție 5% în 500 ml ser fiziologic câte 25-35 picături pe minut. Intravenos în jet se poate administra de 2 ori/zi în decurs de 3-4 zile. Dozele pentru copii depind de vârstă: 1-3 ani – 1-2 g/zi; 4-6 ani – 2-3 g/zi; peste 7 ani – 3 g/zi repartizate în 3 prize. Durata tratamentului este de la 2-3 săptămâni la 6 luni. În cinetoză la copii se indică cu scop curativ 250 mg 3 ori/zi timp de 3-4 zile. Preparatul se injerează după masă.

La adulți sunt recomandate doze de 4-6 g/zi calciu homopantotenat. La copii cu 15-30 min înainte de masă câte 250-500 mg 4-6 ori pe zi timp de 3 luni – repetat după 3-6 luni. În cazul epilepsiei se indică în aceleași doze 3-4 ori/zi timp mai îndelungat.

Meclofenoxatul la adulți se indică oral câte 0,5 g dimineața și la prânz pe o durată de 4-8 săptămâni. În situațiile acute în anesteziologie se administrează i/v lent câte 1-3 g/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Nootropele sunt contraindicate sau mai frecvent utilizate cu precauție în: graviditate, lactație; sensibilitate la preparat; afecțiuni renale și/ sau hepatice grave; dereglări ale hemopoiezei; maladii sistemice ale țesutului conjunctiv; miastenia gravis; dermatoze severe; psihoze endogene cu neliniște și agitații.

**Reacțiile adverse.** Preparatele din aceste grupe sunt, în genere, bine suportate. Printre reacțiile adverse putem menționa: nervozitate, excitație, iritabilitate, neliniște; tulburări de somn (insomnii sau somnolență); tremor; dereglări gastrointestinale (greață, vomă, constipație sau diaree) și ale ficatului (majorarea tranzitorie a transaminazelor); reacții alergice cutanate și pe mucoase; dereglări ale hemopoiezei (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie).

**Farmacocinetica.** Preparatele se absorb rapid și bine din tubul digestiv, având o biodisponibilitate înaltă (peste 70-90%). Penetreză bine bariera hematoencefalică (cu excepția acidului gama-aminobutiric). Manifestă afinitate mare față de creier (substanța cenușie) cu o prezență mai durabilă decât în ser. Puțin sau practic nu se cuplează cu proteinele. Realizează o concentrație maximă la aproximativ o oră după administrare orală.

Piracetamolul prezintă o absorbție rapidă indiferent de modul de administrare cu o concentrație maximă în ser peste o oră. Preparatul practic nu se cuplează cu proteinele și se distribuie uniform în organism cu concentrații mai mari în creier, cu tropism specific față de creier (îndeosebi scoarță, hipocamp, nucleul caudat, cerebel), atingând concentrația maximă peste 2-3 ore de la administrare. Concentrații înalte creează și în miocard, ficat, rinichi, plămâni. Are un Vd – 0,64 l/kg. Piracetamolul nu se metabolizează și circa 90% se elimină neschimbat prin urină și doar 1-2% se determină în scaun. Cl renal – 86 ml/min. T<sub>0,5</sub> în ser – 4,5 ore, în creier – 7,5 ore, eliminare deplină în 30 ore. T<sub>0,5</sub> este mai mare în creier decât în sânge.

Piritinolul se absoarbe rapid din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 76-93%. Concentrația în ser este maximă peste 30-60 min. Preparatul se cuplează 20-40% cu proteinele plasmatică, penetreză bariera hematoencefalică, placenta, iar în lapte se determină în cantități neînsemnate. Piritinolul se metabolizează rapid cu formarea de metaboliți activi care se acumulează preponderent în substanța cenușie. Se elimină prin urină sub formă de metaboliți și 5% prin intestin. T<sub>0,5</sub> – 2,5 ore, cu o eliminare timp de 24 ore circa 74% din doză.

Acidul gama-aminobutiric se absoarbe din tubul digestiv cu o concentrație maximă în plasmă peste 30-60 min. Prin bariera hematoencefalică penetreză doar 2% din doză și se cuplează selectiv în sectoarele afectate de procesul patologic. Preparatul se supune metabolizării cu formarea de acid succinic, care este utilizat în ciclul Krebs cu eliminarea unei cantități considerabile de energie.

Acidul nicotinoilgama-aminobutiric se absoarbe din tubul digestiv indiferent de administrarea hranei. La injectarea subcutană peste 30 min se depistează în creier. Penetreză bariera hematoencefalică cu o corelație directă dintre concentrația în ser și

creier. Preparatul practic nu se metabolizează în acidul gama-aminobutiric, inclusiv în SNC și se elimină sub formă neschimbată prin urină.

### 2.6.2.3. PSIHOSTIMULANTELE SAU EXCITANTELE SNC

Stimulante psihomotorii ce posedă acțiune excitantă, capabile rapid și vădit să mobilizeze rezervele funcționale și metabolice ale organismului, în primul rând a SNC, să mărească performanța psihică și fizică.

#### Clasificarea psihostimulantelor

- 1) **Derivații fenilalchilaminelor:** amfetamină, metamfetamină, dexamfetamină;
- 2) **Derivații piperidinei:** metilfenidat, peridrol;
- 3) **Derivații sidnoniminei:** mesocarb;
- 4) **Derivații xantinelor:** cafeină, cafeină natriu benzoică.

#### Derivații fenilalchilaminelor, sidnomiminei și piperidinei

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul de acțiune se reduce la activarea mediației adrenergice (la SNC și alte organe) și a metabolismului. Acești derivați sunt adrenomimetice indirecte și contribuie la:

- a) eliberarea adrenalinei, noradrenalinei și dopaminei din membrana presinaptică cu creșterea concentrației lor în fanta sinaptică, ce amplifică și/sau provoacă transmisia nervoasă. De asemenea crește eliberarea de adrenalină din medulo-suprarenale;
- b) inhibarea recaptării neuronale (din fantă în membrana presinaptică) cu majorarea concentrației catecolaminelor în fanta sinaptică și prelungirea acțiunii lor;
- c) exercită acțiune inhibitoare reversibilă moderată asupra MAO (efect secundar) cu diminuarea inactivării catecolaminelor și prolongarea influenței lor asupra membranei postsinaptice.

Prin aceste mecanisme are loc activarea mediației adrenergice. Manifestările clinice sunt proporționale dozei, iar efectul stimulant depinde de starea funcțională a organismului (cu cât organismul este mai istovit, cu atât efectul e mai mic sau poate fi chiar paradoxal). Pentru efectul excitant este caracteristică creșterea activității sistemului reticulat ascendent activator prin favorizarea procesului de vigilență.

#### Efectele

**Efectul stimulant psihomotor.** La oamenii sănătoși obișnuit provoacă fenomene de excitație psihică cu senzație de minte proaspătă, bună dispoziție, inițiativă, posibilitate de concentrare majoră, necesitate de a vorbi, activitate motorie sporită. Crește capacitatea de a realiza performanțe psihomotorii cantitative, activitățile mintale și transferul informației în memoria de lungă durată cresc mai puțin. Este îndepărtată necesitatea în somn. În doze mari apare euforia, mai greu se concentrează și îndeplinește lucrul mintal, îmbunătățește randamentul sportivilor (mai ales la înotători, alergători, halterofili).

Efectul stimulant depinde de starea organismului și tipul SNC.

**Sporirea performanței de muncă** se datorează mobilizării rezervelor energetice ca urmare a activării mediației adrenergice. Crește simțitor ritmul lucrului efectuat și

mai puțin volumul posibil – efect tipic de „doping”). Însă, în același timp, scade și controlul psihic asupra oboselii, ceea ce poate duce la istovire completă (în sport s-au înregistrat cazuri mortale). „Prețul” energetic al sporirii performanței de muncă este destul de mare. Datorită eliberării catecolaminelor din terminațiile nervoase (în organe) și suprarenale se intensifică scindarea glicogenului și grăsimilor, ceea ce duce la creșterea concentrației glucozei, acizilor grași liberi și produselor metabolice – lactat, piruvat, cetoacizi. Se intensifică reacțiile de oxidare. Pentru efectuarea volumului de lucru necesar se cheltuiește cu mult mai multă energie, scade coeficientul eficacității folosirii ei, crește  $t^{\circ}C$  corpului. Acest efect este de scurtă durată și repede duce la micșorarea performanței de muncă, mai ales în condiții nefavorabile care la un moment dat (sau în istovire) poate să devină paradoxal. Deci, amfetaminele sunt considerate ca remedii pentru sporirea performanței de muncă de scurtă durată.

**Efectul anorexigen** se explică prin excitarea centrului de saturație în structurile mezencefalului și inhibarea centrului foamei datorită activării inervației adrenergice. Însă amfetamina cu acest scop nu se folosește. Au fost sintetizate remedii cu proprietăți anorexigene, posedând proprietăți psihostimulatoare reduse – amfepramonă, mazindol, fenfluramină (care din cauza utilizării necontrolate sunt suspendate).

**Efecte cardiovasculare:** tahicardie, crește presiunea arterială, volumul sistolic și minut-volumul, presiunea în circuitul mic, se reduce circulația cerebrală.

Aceste efecte sunt mai pronunțate la utilizarea amfetaminei pentru sporirea performanței de muncă. Preparatele respective sunt contraindicate persoanelor cu procese aterosclerotice vasculare, hipertensiune arterială, ischemie miocardică.

**Efecte metabolice:** crește concentrația glucozei, acizilor grași liberi, lactatului, piruvatului, cetoacizilor datorită intensificării scindării glicogenului, lipidelor în organe și țesuturi. Fenilalchilaminele și preparatele înrudite sunt contraindicate în diabetul zaharat și alte dereglări metabolice.

**Dereglările ritmului de somn-veghe** cu îndepărtarea necesității în somn cu reducerea fazei somnului rapid.

**Toleranța** ne interesează la început pentru efectele periferice, simpatomimetice (care devin mai slabe, cu timpul se dezvoltă tahifilaxie) și apoi cele nervoase centrale.

### Indicațiile

- 1) Pentru sporirea temporară a performanței psihice (intelectuale) în cazuri extreme, într-o priză sau timp de 2-3-5 zile cu odihnă deplină după lucru.
- 2) Sporirea performanței fizice – de o singură dată, când trebuie efectuat într-un timp foarte scurt, un lucru de un volum mare.
- 3) În bolile psihice și neuroze cu simptome de adinamie, astenie, depresie (însă se folosesc mai rar ca antidepresivele) – nu mai mult de 2-3 săptămâni.
- 4) Pentru combaterea efectului psihosedativ al unor remedii anticonvulsivante, antihistaminice (mesocarb, metilfenidat).
- 5) Sindromul hiperkinetic al copiilor (sindrom cu deficit de atenție).

Preparatele produc în mod paradoxal micșorarea stării de neliniște și agitație motorie. De asemenea crește capacitatea de atenție, fără să amelioreze procesul de învățare și atenuază, cel puțin în parte, impulsivitatea și alte tulburări de comportament.



- 6) Adjuvant în parkinsonism, mai ales la persoanele care nu suportă levodopa, micșorează rigiditatea, ameliorează dispoziția, somnul (amfetamina).
- 7) Epilepsie – eficacitatea proprie în „mic rău” și antagonizează efectele deprimante centrale, nedorite ale anti epilepticilor majore.
- 8) Enurezisul nocturn – diminuează pronfunzimea somnului și crește tonusul sfincterului vezicii urinare.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Utilizarea fenilalchilaminelor este contraindicată în: maladii cardiovasculare (hipertensiune arterială, aritmii, cardiopatie ischemică etc.); hipertiroidism; glaucom; schizofrenie sau psihoză maniaco-depresivă; graviditate (prudență sau evitarea); labilitate psihică, agitație psihomotorie, insomnie.

**Reacțiile adverse.** La doze obișnuite sau administrarea timp limitat se pot constata: agitație, neliniște, insomnie, amețeli, cefalee, tremor, uscăciune în gură, greață, constipație sau diaree.

La doze mari pot surveni: tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii, reacții psihotice.

La abuzul cronic se dezvoltă: toleranță, dependență medicamentoasă preponderent de natură psihică, cea fizică este minoră.

**Farmacocinetica.** Preparatele respective se absorb rapid și bine din tubul digestiv cu atingerea concentrației maxime în ser peste 30-60 minute. După administrarea i/m amfetamina se absoarbe foarte repede, manifestând un efect brutal. Datorită lipofilității înalte, îndeosebi pentru fenilalchilamine, se distribuie uniform și larg în țesuturi și organe, ușor penetrează bariera hematoencefalică.

Amfetaminele se metabolizează în ficat variat și mai lent decât catecolaminele prin hidroxilare și dezaminare oxidativă, iar metilfenidatul se supune total biotransformării. Eliminarea are loc prin urină sub formă neschimbată (îndeosebi pentru fenilalchilamine) și metabolizi. Pentru amfetamine sunt importante valorile pH-ului urinei ce influențează  $T_{0,5}$  al preparatelor. Astfel, la un pH sub 5,6 constituie 7 ore, iar la un pH peste 7,1-8,0 – 30 ore. Fenomenul respectiv se explică prin prevalarea formei nedisociate a fenilalchilaminelor în mediul alcalin cu favorizarea reabsorbției tubulare. Respectiv eliminarea amfetaminelor crește în mediul acid al urinei. Pentru metilfenidat  $T_{0,5}$  este de circa 1-2 ore.

### Metilxantinele ca psihostimulante

**Mecanismul de acțiune.** Se consideră ca fiind rezultatul acumulării și prelungirii acțiunii AMPc și GMPc datorită blocării fosfodiesterazei. În urma potențării acțiunii acestor mesageri intracelulari se dezvoltă un șir de efecte funcționale și metabolice indirecte și variate ce determină spectrul de acțiune al preparatelor. Însă în ultimul timp se constată că acest mecanism se realizează la doze destul de mari, ce le depășesc pe cele terapeutice. Actualmente s-a conturat și o altă ipoteză mai argumentată de acțiune a metilxantinelor, și anume antagonismul cu adenzina, inclusiv la nivelul SNC, un mediator cu funcții variate și multiple. Acest antagonism se realizează la nivelul receptorilor purinergici (adenozinici) prin blocarea lor. Drept dovadă a prevalării acestuia servește faptul că el se desfășoară la concentrații terapeutice cu mult mai mici decât cele necesare pentru blocada fosfodiesterazei. Din aceasta reiese că:

- a) cafeina, spre deosebire de amfetamină, nu induce nemijlocit și selectiv mediația adrenergică, ci potențează și mărește lucrul acelor neuroni care momentan sunt incluși în reacțiile fiziologice;
- b) metilxantinele vor acționa asupra acelor neuroni care sunt capabili să producă AMPc, GMPc (așa capacitate posedă neuronii ce reacționează la dopamină, adrenalină, acetilcolină, neuropeptide și, posibil, cei ce reacționează la noradrenalină și serotonină);
- c) metilxantinele în legătură cu influențarea diferitor sisteme mediatore provoacă un tablou „pestriț”, în care predomină stabilizarea transmisiei în sinapse;
- d) dopaminergice (efect psihostimulant);  $\beta$ -adrenergice ale hipotalamusului și bulbului (majorarea tonusului centrului vasomotor); colinergice (activarea scoarței și centrului respirator); noradrenergice (creșterea performanței fizice, anorexia), de obicei secundare.

În afară de aceasta, în cafea (solubilă) se găsesc unele substanțe neidentificate, ce sunt antagoniști ai endorfinelor și enkefalinelor.

### Efectele

**Efect psihostimulant moderat** – până la 8 ore. Acțiunea asupra SNC depinde de dozele cafeinei și tipul SNC. În doze mici predomină acțiunea stimulantă, iar în mari – inhibitorie. La persoanele cu tipul slab al SNC efectul stimulant se obține la doze mici, iar la cei cu tip puternic sunt necesare doze mari. Dozele obișnuite (100-200 mg) produc senzația de prospețime, înlătură oboseala, somnolența, cresc performanța psihică și fizică, iar cele de 250-300 mg produc excitație, nervozitate, tremor, hipodinamie. Aceste doze la cofemani produc stare de confort, micșorează excitabilitatea.

**Cresc performanțele psihice și mai puțin fizice.**

**Îndepărtează necesitatea în somn și înlătură oboseala.**

**Stimularea respirației** – minimă la doze obișnuite și care se manifestă la inhibarea respirației (morfină, barbiturice) cu amplificarea volumului respirației, reactivității centrului la  $\text{CO}_2$ .

**Efecte cardiovasculare** – realizate prin mecanisme complexe:

- a. tonizarea centrului vasomotor cu bradicardie și creșterea fluxul de impulsuri vasoconstrictoare spre periferie prin nervii simpatici;
- b. potențarea efectelor cardiostimulatoare a inervației simpatică și catecolamineilor ce își exercită acțiunea prin  $\beta$ -receptorii cordului și AMPc.
- c. acțiune miotropă directă (mai pronunțată la teofilină) asupra vaselor (datorită stabilizării AMPc, hiperpolarizării membranelor).
- d. ca rezultat se pot diferenția: efect inotrop pozitiv, creșterea consumului de  $\text{O}_2$ , vasodilatație periferică și coronariană, vasoconstricție cerebrală, presiunea arterială se modifică minimal (în funcție de situație și efectul predominant).
- e. influența asupra tensiunii arteriale depinde de starea inițială. Astfel, dacă ea este normală, cafeina n-o influențează sau o mărește puțin, iar dacă este micșorată (pe fond de hipotensiune) – se mărește (se normalizează).

**Stimulează secreția gastrică** (aciditatea), efect ce poate fi folosit cu scop diagnostic și pentru diferențierea dereglărilor funcționale și organice.

**Efect diuretic slab** datorită efectului cardiostimulator și vasodilatator (se intensifică fluxul renal cu creșterea filtrației renale) și micșorării reabsorbției ionilor în tubii proximali și distali.

**Efect bronhodilatator** prin blocarea receptorilor adenozinici.

**Stimulează contractia mușchilor scheletici** (la doze mari).

**Efect spasmolitic miotrop moderat asupra căilor biliare, intestinului.**

**Vasoconstricție cerebrală** preponderent în zonă sinocarotidiană benefică în unele cazuri de migrenă.

**Efecte metabolice.** Cafeina stimulează metabolismul bazal, glicogenoliza, produce hiperglicemie, crește lipoliza și conținutul acizilor grași liberi în plasmă. La doze mari stimulează eliberarea adrenalinei din medulosuprenale ce poate amplifica aceste efecte.

**Efect anorexigen secundar.** Posibil, acesta poate fi cauzat de efectele metabolice și, în primul rând al hiperglicemiei, ce diminuează senzația de foame.

**Indicațiile și regimul de dozare a metilxantinelor:**

- 1) Ca psihostimulante – pentru sporirea performanței de muncă – 0,05-0,15 sub formă pură sau cafea, ciocolată.
- 2) Terapia de urgență – 10% – 1-2 ml s/c la 2-3 ore în:
  - a) hipotensiune arterială de diferită genă (traume, intoxicații, infecții etc.)
  - b) ca remediu ce tonizează venele la depozitarea sângelui și reducerii aportului venos către cord (excepție servește supradozarea  $\alpha$ -adrenoblocantelor, ganglioblocantelor, deficitul volumului sângelui circulant).
- 3) În spasme vasculare regionale (coronarienelor, dar nu a membrelor) datorită acțiunii miotrope directe.
- 4) Migrenă și cefalee de origine vasculară (în asociere cu  $\alpha$ -adrenoblocante de tipul ergotaminei).
- 5) Pentru potențarea analgezicelor antipiretice – preparate combinate de tipul citramonului etc.
- 6) În astmul bronșic.
- 7) Diagnosticarea secreției gastrice și stărilor hipoacide.
- 8) Intoxicații acute cu băuturi alcoolice.

**Contraindicațiile.** Metilxantinele sunt contraindicate în: maladii cardiovasculare (cardiopatia ischemică, aritmii, hipertensiune arterială); ateroscleroză; ulcer gastric și duodenal; insomnie; glaucom; la copii.

**Reacțiile adverse.** La doze excesive ale metilxantinelor (300-600 mg) se pot constata: neliniște, anxietate, confuzie, insomnie, palpitații, tahicardie, aritmii, vertij, cefalee, tremor fin al extremităților, tulburări de vedere și auz, disconfort epigastric și pirozis.

**Farmacocinetica.** Preparatele se absorb bine din intestin cu o distribuție largă în organism. Realizează concentrații mari în creier. Metilxantinele în întregime se metabolizează în ficat, iar metaboliții se elimină prin urină.  $T_{0,5} = 4$  ore (mai mare la hepatici).

**Interacțiunile psihostimulanzelor**

La asocierea psihostimulanzelor cu antidepresivele triciclice se pot intensifica efectele simpatomimetice cu tahicardie, aritmii, hipertensiune arterială, hiperemie. Acțiunea cardiostimulatoare și vasopresoare a amfetaminelor poate fi amplificată de inhibitorii

monoaminoxidazei, selegilină, procarbazină, furazolidon cu dezvoltarea simptomelor enumerate mai sus. Aceste preparate se indică la un interval de 14 zile. Efecte similare se pot constata în cazul prescrierii concomitente a simpatomimeticelor și levodopei cu fenilalchilaminele. Pe lângă influența asupra cordului și vaselor se poate determina o excitație psihomotorie, iar uneori convulsii.  $\beta$ -adrenoblocantele pe fundalul amfetaminelor pot crește riscul de hipertensiune arterială, bradicardie și bloc atrioventricular. Glicozidele cardiace în aceleași condiții pot induce aritmii.

Fenilalchilaminele intensifică reacțiile adverse ale preparatelor hormonale tiroidiene asupra cordului. Totodată acestea diminuează efectul unor antihipertensive, inclusiv al diureticelor. Pe fundalul anesteziilor generale (halotan) se poate amplifica acțiunea amfetaminelor asupra cordului cu dezvoltarea aritmiilor grave.

Psihostimulantele micșorează efectele antipsihotice ale neurolepticelor, iar ultimele, îndeosebi cu acțiune  $\alpha$ -adrenoblocantă (sedative), reduc eficacitatea excitantelor SNC. Deși fenilalchilaminele intensifică analgezia indusă de meperidină, asocierea lor nu este recomandabilă, deoarece se poate dezvolta hipotensiunea arterială, inhibiția respirației, convulsii, hipertermie. Amfetaminele pot reduce absorbția unor anticonvulsivante (etosuximidă, fenobarbital, fenitoină). La acidifierea mediului în stomac prin acid ascorbic, glutamic, se micșorează absorbția fenilalchilaminelor, iar la acidifierea urinei prin clorură de amoniu, se intensifică eliminarea acestora. Efect opus se va constata la alcalinizarea urinei prin bicarbonat de sodiu, antiacide, inhibitori ai carboanhidrazei, datorită reabsorbției amfetaminelor nedisociate din urină.

Cafeina nu se recomandă de asociat cu alte metilxantine (teofilină, aminofilină) și bronhodilatatoarele din grupul adrenomimeticelor, deoarece se pot constata mai frecvent reacții adverse. Preparatul dat manifestă antagonism bidirecțional cu  $\beta$ -adrenoblocantele. Remediile ce induc enzimele microzomiale hepatice (barbituricele, fenitoina, primidona etc.) diminuează efectul excitantului SNC prin accelerarea metabolismului și clearance-ului.

Cafeina micșorează absorbția calciului din tubul digestiv și intensifică eliminarea litiului cu diminuarea concentrației lui în ser. Preparatul antiaritmie mexiletina reduce eliminarea cafeinei cu intensificarea efectelor ei stimulante.

#### 2.6.2.4. ANALEPTICELE

Analepticele după locul de acțiune se subdivizează în:

**I. stimulante medulare** – stricnină nitrat, securinină nitrat.

**II. stimulante bulbare** – bemegrid, niketamidă, pentetrazol, camfor, sulfocamfo-caină, etimizol, cafeină.

**III. stimulante generale:**

A) Plante tonizante: schizandra, streculia, leuzea, echinopanax, aralia, pantocrina, rantarina;

B) Plante adaptogene: panax (ginseng), bioginseng, rodiola rosea, eleuterococcus.

#### I. Stimulantele medulare

Din această grupă fac parte alcaloizii stricninei (nitrații de stricnină) obținuți din *Strychnos nux* – nuca vomică și securinină obținută din *securinea*.

Posedă acțiune rapidă și puternică, dar sunt foarte toxice. Se folosesc rar.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele sunt antagoniști ai glicinei (mediator inhibitor în SNC) și blochează receptorii ei, ceea ce duce la diminuarea controlului inhibitor la nivelul măduvei și creierului și declanșarea reacțiilor motorii reflexe cu majorarea fluxului de impulsuri pe căile aferente și activarea răspunsurilor reflexe.

În doze toxice provoacă convulsii tonico-clonice.

### **Efectele și indicațiile (tratamentul de cură cu doze mici)**

1. Activează funcțiile segmentare reflexe, fapt ce duce la majorarea tonusului muscular și acțiunii tonizante a sistemului nervos.
  2. Amplifică și intensifică reacțiile motorii.
  3. Îmbunătățesc funcțiile organelor bazinului mic.  
Aceste efecte se folosesc în caz de paralizii și pareze după traume, ischemii, poliomielită.
  4. Ameliorează acuitatea văzului, auzului și altor analizatori datorită creșterii sensibilității lor față de impulsurile subpragale. Cu acest scop se folosesc în terapia complexă a dereglărilor acestor analizatori în urma intoxicațiilor, proceselor sclerotice.
  5. Crește tonusul general și activitatea organismului datorită activării metabolismului, funcțiilor glandelor endocrine, inervației vegetative.
- Se administrează i/m într-un regim individual în condiții spitalicești.

## **II. Stimulantele bulbare**

Preparatele din această grupă sunt cunoscute sub denumirea de „analeptice respiratorii” datorită influenței lor asupra centrilor bulbari de importanță vitală.

**Farmacodinamia.** Stimulantele bulbare se caracterizează prin:

- acțiune neselectivă;
- cresc nivelul transmisiei în sinapse cu diferiți mediatori;
- diminuează perioada latentă a reflexelor;
- cresc labilitatea funcțională și frecvența descărcărilor;
- excită preponderent centrul respirator decât mențin funcția lui;
- efectul se manifestă numai în cazul diminuării tonusului centrului respirator până la un nivel critic;
- acțiune instabilă, de scurtă durată (minute, zeci de minute);
- la administrarea repetată pot duce la epuizarea centrului respirator cu efect paradoxal și convulsii;
- cresc intensitatea proceselor metabolice în creier, utilizarea  $O_2$  și energiei;
- au un indice terapeutic mic.

Influența asupra centrului respirator se manifestă prin creșterea amplitudinii și frecvenței respirației și a sensibilității la stimulatorii fiziologici ( $CO_2$ ,  $H^+$  etc.).

La nivelul sistemului cardiovascular se constată majorarea rezistenței vasculare periferice și a presiunii arteriale (prin efect central), bradicardie de origine centrală, vasodilatație periferică.

**Indicațiile.** Stimulatoarele bulbare sunt utilizate în:

- asfixia nou-născuților;
- stimularea respirației după înec;
- în formele ușoare de supradozare a anestezicelor generale, hipnoticelor, alcoolului etilic;
- hipoventilație la bolnavii gravi;
- insuficiență cardiovasculară (hipotensiune arterială etc.).

**Contraindicațiile.** Stimulantele bulbare sunt contraindicate în: traume cerebrale; come; hipoxie; intoxicații cu toxice convulsivante și remedii care excită SNC, meningite, tetanos, epilepsie în anamneză.

### III. Stimulantele generale

#### A. Preparatele vegetale native cu efecte tonizante

Din această grupă fac parte tincturile și extractele din schizandră, leuzee, aralie, streculie, echinopanax, precum și unele preparate ca saparel, rantarină, pantocrină (coarnele neosificate ale maralilor), remedii bine cunoscute în medicina populară. Substanțe cu astfel de acțiune au fost descoperite la unele vietăți ale mării și oceanelor, în apele terminale.

Ele exercită:

1. Acțiune stimuloare moderată manifestată prin creșterea performanței de muncă, înlăturarea oboselii, fără euforie, după una sau mai multe administrări;
2. Efect tonizant general de tipul stricninei, însă se dezvoltă mai lent.

În legătură cu toxicitatea mică se folosesc în pediatrie și geriatrie.

O poziție intermediară între această grupă și adaptogene ocupă *Aralia*. La folosirea ei îndelungată se observă:

- a) creșterea marcată a performanței fizice și activității operatorii;
- b) restabilirea forțelor după un efort fizic enorm;
- c) folosirea rațională a rezervelor funcționale și energetice;
- d) îmbunătățirea funcției analizatorilor văzului și auzului;

Sunt indicate în stări astenice, sechelele traumelor cerebrale.

#### B. Preparatele native cu efecte adaptogene

Din această grupă fac parte preparatele din: Ginseng (tinctură, pulbere, compri-mate; tinctura de bioginseng); *Eleuterococcus* (extract fluid); *Rodiola rosea* (tinctură, extract fluid, preparat neogalenic – rodozina).

Ele conțin glicozide (panaxozide etc.) care, posibil, și determină majoritatea efecte-lor. Preparatele respective sunt bine cunoscute în medicina populară.

**Mecanismul de acțiune.** Se consideră că preparatele respective activează sinteza ARN și proteinelor prin intermediul aparatului genetic al celulelor cu stimularea enzi-melor metabolismului energetic și amplificarea proceselor de reabilitare. Se ameliora-ză adaptarea la factorii exogeni nefavorabili.

**Efectele.** Spectrul de acțiune se manifestă prin faptul că:

1. Măresc treptat și moderat performanța psihică și fizică, îndeosebi la asocierea cu antrenamentul (la utilizarea timp de 4-6 săptămâni), însă cedează psihostimu-lantelor și tonizantelor generale.

2. Cresc moderat rezistența la factorii exogeni nefavorabili (hipo- și hipertermie, traume, intoxicații, ionizația ultravioletă, radiație etc.) și adaptarea la condițiile mediului.
3. Reduc modificările nefavorabile ale metabolismului în reacțiile de stres, preîntâmpină epuizarea sistemului hipofiză – medulosuprarenale.
4. Amplifică și intensifică imunitatea nespecifică cu mărirea rezistenței organismului la infecții.

Sunt preparate utilizate cu scop profilactic ce trebuie folosite timp îndelungat, în regim strict (1-3 luni).

Se suportă bine, pot fi uneori constatate dereglări ale somnului, sângerări, hipoglicemii.

Se folosesc cu precauție în hipertensiune arterială, insomnie, iritabilitate, febră, hemoragii.

## 2.7. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN AFECȚIUNILE ORGANELOR SISTEMULUI RESPIRATOR

### Bronhodilatatoarele (preparatele utilizate în tratamentul maladiilor bronhoobstructive)

Preparate din diverse grupe farmacologice cu acțiune patogenetică și simptomatică capabile să înlăture obstrucția bronșică și inflamația mucoasei.

#### Clasificarea bronhodilatatoarelor

##### I. Adrenomimeticele sau simpatomimeticele:

###### A. neselective:

- 1) Alfa-beta-adrenomimeticele: epinefrină, efedrină
- 2) Beta-adrenomimeticele:  
 $\beta_1$ ;  $\beta_2$ -adrenomimeticele: izoprenalină, orciprenalină;

###### B. selective:

$\beta_2$ -adrenomimeticele: salbutamol, hexoprenalină, terbutalină, fenoterol, reproterol, pirbuterol, clenbuterol, salmeterol, formoterol.

##### II. Metilxantinele:

- 1) preparatele de scurtă durată: aminofilină, oxitrifilină, teofilină
- 2) preparatele teofilinei de lungă durată: euphyllong, teofilina-retard, spophyllin retard, teodur, teopeks, teo-24, theo SR, teo-phyl, teostat, unilair.

##### III. M-colinoblocantele: atropină, platifilină, ipratropiu bromid, oxitropiu bromid, troventol.

##### IV. Glucocorticoizii:

- 1) sistemici: prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, dexametazonă;
- 2) inhalatori: beclometazonă, budesonidă, flunisolidă, fluticazonă.

- I. **Inhibitoarele degranulării mastocitelor:** acid cromoglicic, nedocromil, ketotifen.
- II. **H<sub>1</sub>-antihistaminicele:** terfenadină, astemizol, loratadină, clemastina, cetirizină, levocarbazină etc.
- III. **Antileucotrienele:**
  - 1) Inhibitorii 5-lipooxigenazei: zileuton;
  - 2) Antagoniștii receptorilor LTD<sub>4</sub>: zafirlucast, montelukast, ibudilast, tomelucast.
- IV. **Inhibitorii tromboxansintetazei:** ozagrel.
- V. **Preparatele combinate:** berodual (ipratropiu bromid + fenoterol), intal plus, ditec (fenoterol + cromoglicat disodic), redol, trisolvină, teofedrină, bronholitină, solutan.

### **Adrenomimeticele sau simpatomimeticele ca bronhodilatatoare**

După durata efectului adrenomimeticele se clasifică în:

- a) de scurtă durată (0,5-2 ore): epinefrină, izoprenalină;
- b) de durată medie (3-6 ore): orciprenalină, terbutalină, salbutamol, reproterol, pirbuterol, fenoterol.
- c) de lungă durată (10-12 ore): clenbuterol, salmeterol, formoterol.

**Mecanismul de acțiune al simpatomimeticele.** Acțiunea bronhodilatatoare a acestor preparate se datorează stimulării  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor din bronhii, fapt ce duce la activarea adenilatciclazei, producerea excesivă de AMPc, cu diminuarea conținutului ionilor de  $Ca^{2+}$  intracelular și relaxarea musculaturii bronșice.

**Beneficiul terapeutic al simpatomimeticele în astmul bronșic se explică prin:**

1. Stimularea  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor cu dilatarea bronhiilor, îndeosebi celor de calibru mic.
2. Diminuarea sau înlăturarea bronhospasmului produs de histamină, acetilcolină, serotonină, alergeni, efort fizic etc.
3. Creșterea secreției ionilor de clor și a apei în secretul bronșic.
4. Îmbunătățirea clearance-ului mucociliar, care este avantajos atât în astm, cât și în bronșita cronică.
5. Inhibarea eliberării de histamină și alte substanțe proinflamatorii din mastocitele pulmonare produse prin reacția antigen-anticorp.
6. Diminuarea rezistenței pulmonare.
7. Provocarea vasoconstricției  $\alpha$ -adrenergice cu decongestionarea consecutivă a mucoasei, ce contribuie la dezobturarea bronhiilor.
8. Ameliorarea probelor spirometrice și funcției ventilatorii a plămânilor.
9. Scăderea presiunii bioxidului de carbon în sângele arterial.

**Efecte farmacologice.** Adrenomimeticele neselective cu acțiune alfa-adrenergică pot provoca: vasoconstricție sistemică cu hipertensiune arterială; constricția vaselor mucoasei bronșice cu micșorarea permeabilității vasculare și edemului mucoasei; spasmul sfincterelor alveolare și bronhoconstricție slabă (nerelevantă clinic în condiții fiziologice datorită predominării densității beta-adrenoreceptorilor, dar care poate fi importantă în cazul dezvoltării toleranței). Efedrina poate fi responsabilă de o stimulare psihomotorie.



Preparatele neselective cu acțiune beta-1-adrenomimetică pot avea acțiune asupra cordului, manifestată prin efect inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv, creșterea necesității miocardului în oxigen, dilată arterele coronariene. Doza  $\beta$ -adrenomimeticelor neselective, la care apare efectul bronholitic, e mai mică de 3-5 ori (iar la  $\beta_2$ -adrenostimulatorii cu acțiune lungă – de câteva sute de ori) decât cea la care preparatul provoacă efect cardiostimulator. La administrarea i/v salbutamolul și izoprenalina au acțiune bronholitică identică, iar acțiunea cardiotropă a salbutamolului este de 7-10 ori mai slabă decât la izoprenalină.

Simpatomimeticele cu acțiune beta-2-adrenomimetică pot provoca: vasodilatație coronariană și periferică (în mușchii striati); stimularea musculaturii striate; relaxarea uterului. S-a stabilit că  $\beta_2$ -adrenomimeticile blochează transportul proteinelor prin celulele endoteliale, astfel micșorând probabilitatea dezvoltării edemului pulmonar.

Durata acțiunii bronholitice a preparatelor depinde nu numai de structura chimică a lor, dar și de modul de administrare. La utilizarea  $\beta$ -adrenomimeticelor inhalatoare cu durată scurtă și medie de acțiune efectul bronholitic survine rapid, iar la cele de durată lungă este mai lent. Indicii timpului de instalare a efectului bronholitic sunt prezentați în tabelul 2.7.1.

**Tabelul 2.7.1**

**Dozarea și durata de acțiune a adrenomimeticelor ca bronhodilatatoare**

Remediile medicamentose	Doza (mg)	Efect bronholitic		
		latența (min)	max. (min)	durata (ore)
<b>Acțiune medie</b>				
Orciprenalină	0,7	2-5	30	2-3
Salbutamol	1	2-5	30	3-6
Fenoterol	0,2	5-8	45	5-8
<b>Acțiune lungă</b>				
Formoterol	0,012	10-15	120	8-12
Salmeterol	0,05	10-30	120-240	12

**Farmacocinetica.** La administrarea per os o absorbție mai bună din tubul digestiv au: izoprenalina, salmeterolul și salbutamolul (80-85%), formoterolul (65%), și în măsură mai mică – terbutalina (25-80%).

Izoprenalina repede și în întregime se metabolizează în peretele intestinal și ficat sub acțiunea enzimelor catecol-O-metiltransferazei (COMT) și monoaminoxidazei (MAO), de aceea biodisponibilitatea ei e foarte mică (până la 10%). Formoterolul, salbutamolul și terbutalina au o biodisponibilitate de 30-50%, orciprenalina, fenoterolul puțin mai mare. Aceste preparate se cuplează neînsemnat cu proteinele plasmatice – orciprenalina 10%, terbutalina 14-25%, cu excepția formoterolului care se cuplează – 61-65%, din ele 53% cu albumina.

$C_{max}$  în plasmă a terbutalinei la administrarea per os se atinge în timp de 1-4 ore, a formoterolului – în 0,5-1 ore (dinamică liniară). Nu există o corelație între concentrația

preparatelor date în sânge și efectul lor bronholic. De exemplu:  $T_{1/2}$  al salbutamolului la administrarea i/v în jet este 15 min., iar efectul bronholic se menține 3 ore (concentrația medicamentului menținându-se în plasmă în cantități minime). La întrebuintarea îndelungată per os a salbutamolului și terbutalinei în forme medicamentoase retard persistă efectul bronholic adecvat, deși concentrațiile plasmatice ale acestor preparate sunt mici. Acțiunea îndelungată a salmeterolului comparativ cu cea a salbutamolului se datorează lipofilității înalte și lanțului lateral mai lung la atomul de azot, care se leagă cu regiunea apropiată a segmentului activ al  $\beta_2$ -adrenoreceptorului. Prin urmare, fragmentul feniletilaminic al moleculei are capacitate mai îndelungată de interacțiune cu receptorul.

Viteza metabolizării  $\beta$ -adrenomimeticelor depinde de modul de administrare. Izoprenalina, salbutamolul, terbutalina la administrarea i/v se elimină în proporție mare (50-60%) sub formă neschimbată, iar la utilizarea per os – predominant sub formă de metaboliți. La administrarea orală a 1 mg de salmeterol predomină eliminarea sub formă de metaboliți prin bilă (60%) și urină (20-21%) timp de 72 ore. Metaboliții formoterolului reprezintă O-glucuronizi fenolici și alifatici, eliminați rapid prin urină (76%) și bilă (33%).

Unii metaboliți ai  $\beta$ -adrenomimeticelor posedă activitate farmacologică. Metabolitul de bază al izoprenalinei, 3-metoxiizoprenalina, manifestă activitate  $\beta_2$ -adrenoblocantă, iar eterul sulfat al salbutamolului – acțiune  $\beta_2$ -adrenomimetică. Beta-adrenomimeticile se evidențiază prin durata perioadei de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) (vezi tabelul 2.7.2).

**Tabelul 2.7.2**

**Perioada de înjumătățire a  $\beta$ -adrenomimeticelor**

Preparatul	$T_{1/2}$
Izoprenalină	2 min.
Salbutamol și metabolitul său activ	5 ore
Oriciprenalină	6 ore
Fenoterol	7 ore
Terbutalină	3 ore (2-5 ore)
Formoterol	2-3 ore
Salmeterol	5-6 ore

La inhalarea corectă a  $\beta$ -adrenomimeticelor biodisponibilitatea constituie circa 10-20%. În cazul administrării incorecte bolnavul, de regulă, înghite 85-95% din doză, care se supune metabolismului presistemic (de exemplu, izoprenalina mai mult de 90%, formoterolul – 70%).

În funcție de calea de administrare preparatele cu acțiune beta-adrenomimetică au unele caracteristici importante ce determină selectarea preparatelor în diferite situații clinice (vezi tabelul 2.7.3). Multe  $\beta$ -adrenomimeticile (izoprenalina, salbutamolul, terbutalina) penetrează barieră placentară și se secretă prin lapte.

Adrenomimeticile după structura chimică se clasifică în patru grupe:

**I – preparate cu structură catecolaminică:** epinefrină, izoprenalină, hexoprenalină.

Pentru aceste preparate este caracteristic: au o intensitate mare de acțiune asupra receptorilor adrenergici; moleculele lor sunt polare și greu trec prin membranele biologice, inclusiv cea hematoencefalică; se absorb slab din intestin; sunt în mare parte inactivate prin sulfatare în intestin, iar în caz de absorbție – prin metilare; durata de acțiune este scurtă datorită captării tisulare și metabolizării de COMT și MAO; epinefrina și izoprenalina nu posedă selectivitate asupra  $\beta_2$ -receptorilor.

**II – preparate cu structură rezorcinolică** – orciprenalină, terbutalină, clenbuterol, fenoterol, reproterol.

Preparatele din această grupă se caracterizează prin: molecula este mai stabilă, mai puțin vulnerabilă la enzime; efectul lor are o durată mai lungă și o biodisponibilitate mai bună la administrarea internă; crește selectivitatea pentru  $\beta_2$ -receptori.

**III – saligenine** – salbutamol, salmeterol, pirbuterol.

Reprezentanții acestei grupe sunt: compuși cu acțiune  $\beta_2$ -adrenomimetică intensă; molecula este stabilă și accesibilă pentru uz intern; posedă efect mai durabil.

**IV – feniletilaminică** – efedrină.

Preparatul se caracterizează prin: potența este relativ mică; este stabil la administrarea internă și are efect durabil; trece ușor bariera hematoencefalică și are deseori efecte centrale secundare supărătoare.

**Indicațiile.** Preparatele cu acțiune  $\beta_2$ -adrenomimetică ca bronhodilatatoare se utilizează în:

a) astmul bronșic:

- pentru jugularea accesului ( $\beta_2$ -adrenomimeticile cu durata de acțiune scurtă și medie);
- pentru profilaxia crizelor, în special celor nocturne (preponderent  $\beta_2$ -adrenomimeticile cu durata de acțiune lungă și uneori medie);
- în status astmatic sau starea de rău astmatic (epinefrină, izoprenalină);

b) bronșita cronică obstructivă.

Concomitent adrenomimeticile neselective pot fi folosite:

- a) în dereglarea conducerii atrioventriculare (izoprenalina și orciprenalina se administrează sublingal sau i/v);
- b) în calitate de preparate cardiotonice în șocul cardiogen, forma normovolemică a șocului septic ce decurge cu debit cardiac scăzut și rezistență vasculară periferică totală crescută când glicozidele cardiace sunt contraindicate.

Preparatele cu acțiune beta-2-adrenomimetică se pot administra în:

- a) spasmul vaselor cerebrale;
- b) iminență de avort spontan și nașterea prematură.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Beta-adrenomimeticile sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate la preparat, iar cu precauție se utilizează în hipertensiunea arterială, angina pectorală, tahiaritmii, hipertireoză.

Caracteristica comparativă a adrenomimeticeilor în funcție de calea de administrare

Căile de administrare	Preparatele	Indicațiile	Dezvoltarea efectului	Selectivitatea preparatelor	Reacțiile adverse (RA)
Inhalatorie	$\beta_1 + \beta$ -AM $\beta_2$ -AM cu acțiune de durată medie	1) jugulara și profilaxia acceselor de astm bronșic în forma ușoară și medie; 2) testarea inițială a eficacității AM	Rapidă	selectivitatea se păstrează la utilizarea corectă	1) riscul RA este mai mic la utilizarea corectă; 2) frecvent se dezvoltă toleranța
Orală	Efedrină Orciprenalină Terbutalină Fenoterol Salbutamol Clenbuterol Reproterol	1) tratamentul de fond al astmului intermitent; 2) profilaxia crizelor; 3) ineficacitatea $\beta$ -AM inhalatorii	Instalarea efectului mai lentă și durată mai lungă de acțiune	selectivitatea se pierde mai mult decât în aerosol	1) riscul RA este mai mare decât la utilizarea inhalatorie; 2) toleranța este mai puțin evidentă
Injectarea s/c sau i/m, i/v	Epinefrină Terbutalină Reproterol	1) sistarea acceselor grave de astm bronșic; 2) în status astmatic	Instalare rapidă	Selectivitate nu posedă	riscul RA este mare și pot fi severe

**Reacțiile adverse.** Preparatele cu acțiune beta-adrenomimetică pot fi responsabile de următoarele reacții adverse:

1. Tahicardie și aritmii (sunt cauzate, de regulă, de excitarea  $\beta_1$ -receptorilor, iar uneori și de vehiculul în care este dispersat preparatul).
2. Ischemia miocardului și chiar declanșarea infarctului miocardic (provocate de creșterea consumului de oxigen ca rezultat al tahicardiei).
3. Agitație, neliniște, anxietate (se produc în urma excitării  $\beta$ -adrenoceptorilor din SNC).
4. Cefalee și amețeli (în urma vasodilatației prin stimularea  $\beta_2$ -receptorilor din vasele cerebrale).
5. Tremorul fin al degetelor mâinii (uneori supărător, datorită excitării  $\beta_2$ -receptorilor din mușchii striati).
6. Toleranța se datorează contactului continuu cu concentrații mari de  $\beta_2$ -AM, ceea ce determină micșorarea reactivității  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor. Ea poate fi cauzată de: micșorarea numărului (densității)  $\beta_2$ -receptorilor prin activare enzimatică sau prin diminuarea sintezei proteinelor specifice; apariția unui deficit de cuplare cu proteina G ca urmare a fosforilării receptorilor de către proteinkinaza A; formarea de metaboliți cu activitate  $\beta$ -adrenoblocantă; creșterea densității relative a alfa-adrenoreceptorilor ce provoacă bronhoconstricție.
7. Micșorează saturația cu oxigen a sângelui arterial din cauza unui dezechilibru dintre ventilație și perfuzie – când arteriolele dilatate furnizează o cantitate sporită de sânge alveolelor încă insuficient ventilate. E posibil că în astmul grav mai are loc și edemul mucoasei cu dereglarea drenajului bronșic.
8. Uneori crește concentrația acizilor grași și secreția insulinei.
9. Rar provoacă greață, vomă, constipație, distrucția epitelului ciliat (e caracteristic numai pentru  $\beta$ -AM neselective).

### Interacțiunile medicamentoase

Beta-adrenoblocantele pot diminua acțiunea  $\beta$ -adrenomimeticelor. Asocierea cu M-colinoblocante și teofilină, intensifică și prelungește acțiunea bronhodilatatoare.

Glucocorticoizii măresc sensibilitatea  $\beta_2$ -receptorilor la adrenomimetice cu amplificarea efectelor, posibil și a celor cardiovasculare, deseori nedorite.

### M-colinoblocantele ca bronhodilatatoare

**Mecanismul de acțiune.** Antagoniștii receptorilor muscarinici prin blocarea  $M_2$ - și  $M_3$ -colinoreceptorilor, inhibă prin competiție efectele acetilcolinei, provocând preponderent relaxarea musculaturii netede și micșorarea secreției glandelor bronșice. Activitatea bronholitică a ipratropiului este de 10 ori mai mare, decât a atropinei; iar a oxitropiului bromid – de 1,5 ori mai mare decât a ipratropiului.

**Beneficiul terapeutic al M-colinoblocanțelor în astmul bronșic.** La utilizarea preparatelor din grupa respectivă, îndeosebi inhalator, se pot constata următoarele efecte asupra aparatului respirator:

- 1) Blochează M-colinoreceptorii și dilată bronhiile de calibru mare și mediu.
- 2) Inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite.

3) La utilizarea îndelungată preîntâmpină hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor și hiperplazia glandelor mucoasei bronșice.

4) Micșorează secreția glandelor bronșice, ce poate duce la creșterea vâscozității.

5) Micșorează activitatea cililor și transportul mucociliar.

Efectul la inhalarea atropinei se manifestă deja peste 20-40 minute, maxim peste 1-2 ore, durata totală fiind de 4-5 ore.

Din cauza multiplelor efecte adverse sistemice ale atropinei în calitate de bronhodilatator, în prezent mai frecvent se folosesc derivații ei cuaternari: ipratropiu bromid (atrovent), oxitropiu bromid (ventilat) și troventolul – blocante ale  $M_2$ - și  $M_3$ - colino-receptorilor. Aceste preparate se livrează sub formă de aerosoli dozați. Caracterizarea comparativă a M-colinoblocantelor este prezentată în tabelul 2.7.4.

**Tabelul 2.7.4**

**Caracterizarea comparativă a M-colinoblocantelor**

Parametrii	Atropina	Ipratropiul	Oxitropiul	Troventolul
Inhalație: latența efectul maxim durata	20-40 min 1-2 ore 4-5 ore	15-40 min 1-2 ore 5-6 ore	5-10 min 0,5-2 ore 6-9 ore	20-40 min 1 oră 5 ore
Intensitatea efectului bronholitic	moderat	moderat	mare	mare
Prezența efectelor sistemice	manifeste	practic lipsesc	practic lipsesc	practic lipsesc
Influențe asupra transportului mucociliar	micșorează	nu influențează	nu influențează	nu influențează
Vâscozitatea secrețiilor	micșorează	nu influențează	nu influențează	nu influențează
Dozele	0,5-1,5 mg	1-2 pufuri (20- 40 $\mu$ g) 3 ori/ zi până la 12 pufuri	2 doze 2 ori/zi rar de 3 ori/zi	1-2 pufuri (50- 100 $\mu$ g) 3 ori/zi
Reacții adverse	frecvente efectele sistemice	xerostomie, gust amar, diplopie la nimerirea în ochi	xerostomie, diplopie	xerostomie, diplopie
Precauții		trimestrul I al gravității; la bolnavii cu glaucom, adenomul prostatai	trimestrul I al gravității; la bolnavii cu glaucom, adenomul prostatai	trimestrul I al gravității; la bolnavii cu glaucom, adenomul prostatai

**Indicațiile.** M-colinoblocantele sunt indicate: în bronșita cronică obstructivă cu sau fără emfizem; în astmul bronșic, forma ușoară și medie, îndeosebi în asociație cu maladii cardiovasculare; bronhospasmul în intervenții chirurgicale; pregătirea căilor respiratorii pentru administrarea inhalatorie a antibioticelor, mucoliticelor, glucocorticoizilor, inhibitorilor fosfodiesterazei; la bolnavii ce nu răspund la administrarea  $\beta_2$ -AM sau dacă acestea sunt contraindicate; bronhospasmul la efort fizic, inhalarea aerului rece, gazelor, prafului.

### **Metilxantinele ca bronhodilatatoare**

**Mecanismul de acțiune.** Diversitatea efectelor la nivel de organe și sisteme poate fi determinată de diferite mecanisme de realizare a acestora.

Actualmente se consideră că principalul mecanism de acțiune a metilxantinelor constă în **antagonismul cu adenzina** față de receptorii săi. Adenzina produce bronhoconstricție și crește eliberarea de histamină din mastocitele pulmonare, precum și inhibă eliberarea noradrenalinei din terminațiunile presinaptice ale nervilor simpatici. Receptorii adenzinici modulează activitatea adenilatciclazei.

Antagonismul cu adenzina posibil este responsabil de: înlăturarea bronhospasmului; creșterea ventilației în cazul hipoxiei; înlăturarea oboselii musculaturii diafragmului; împiedicarea eliberării autocoizilor proinflamatorii din mastocite; efectul stimulant psihomotor; creșterea automatismului (frecvenței contracțiilor cardiace); stimularea secreției gastrice; creșterea diurezei.

**Inhibarea nespecifică a fosfodiesterazelor** poate determina: efectul bronhodilatator și dilatarea arterelor pulmonare (datorită blocării fosfodiesterazelor tip III și IV); acțiunea antiinflamatoare și imunomodulatoare (inhibarea enzimei tip IV); stimularea centrală a respirației; apariția greței și vomiei. Se consideră că inhibarea fosfodiesterazelor se realizează la concentrații plasmatiche mari sau chiar toxice (100  $\mu\text{g/ml}$ ), pe când blocarea receptorilor adenzinici se produce la cele terapeutice (10-30  $\mu\text{g/ml}$ ).

În mecanismul de acțiune al metilxantinelor poate avea importanță și **antagonismul cu receptorii GABA** din SNC, atribuit acțiunii la nivelul receptorilor adenzinici.

În cazul bronhoconstricției produse de antigen și leucotriene (LTD<sub>4</sub>) eficacitatea metilxantinelor probabil nu este determinată nici de antagonismul cu adenzina, nici de inhibarea fosfodiesterazelor.

**Beneficiul terapeutic al metilxantinelor în astmul bronșic.** Metilxantinele în maladiile cu sindromul bronhoobstructiv pot fi responsabile de: producerea unei bronhodilații directe, dar de intensitate mai mică decât a adrenomimeticelelor; ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari; manifestarea unui efect antiinflamator la nivelul mucoasei traheobronșice; stimularea clearance-ului mucociliar; creșterea contractilității diafragmului (efect miotrop direct) cu înlăturarea oboselii și senzațiilor neplăcute sub rebordurile costale cauzate de expirația forțată; ameliorarea microcirculației și creșterea capacității la efort fizic; înlăturarea sau micșorarea dispneei; realizarea unui efect antiinflamator și imunomodulator.

S-a constatat că efectul bronhodilatator corelează cu concentrația plasmatică, îndeosebi la bolnavii cu obstrucție reversibilă. Volumul vital al plămânilor se normalizează probabil datorită creșterii rezervelor volumului inspirației și expirației determinat de

normalizarea sau înlăturarea obstrucției căilor respiratorii. La bolnavii cu modificări restrictive și ireversibile s-a constatat micșorarea dispneei fără ameliorarea parametrilor funcționali ai ventilației pulmonare ce poate fi cauzată de creșterea activității centrului respirator, în timp ce la persoanele sănătoase nu provoacă astfel de efecte.

Se consideră că majorarea transportului mucociliar este atribuită creșterii eliminării secretului mucos din glandele bronșice, sintezei glicoproteinelor mucusului și accelerării undulațiilor cililor prin intermediul AMPc (diminuării scindării lui).

Metilxantinele cresc toleranța la efortul fizic prin normalizarea echilibrului gazos al sângelui la bolnavii cu bronhoobstrucție. În cazul hipoxiei crește afinitatea hemoglobinei la oxigen și cedarea acestuia țesuturilor cu ameliorarea oxigenării lor.

Efectul antiinflamator și imunomodulator poate fi determinat de: a) atenuarea reacției bronhiilor la alergen sau efort fizic atribuită micșorării acțiunii leucotrienelor (LTD<sub>4</sub>) asupra receptorilor specifici și blocării eliberării substanțelor proinflamatorii din mastocite de către adenzină; b) diminuarea în astmul alergic a obstrucției tardive, răspunsului la histamină și a migrării eozinofilelor induse de alergen; c) micșorarea numărului limfocitelor T activate din mucoasa bronșică în astmul cronic sever, precum și a neutrofilelor și leucotrienelor (LTB<sub>4</sub>), eliberate din mastocite în timpul nopții cu ameliorarea funcției pulmonare.

Metilxantinele cresc reactivitatea centrilor respiratori bulbari la bioxidul de carbon, iar stimularea lor contribuie la majorarea minut-volumului respirator. Efectul stimulant central poate avea consecințe pozitive în astmul bronșic nocturn prin evitarea somnului profund cu vagotonie, responsabil de crizele de dispnee.

**Alte efecte.** În anumite situații clinice pot fi folosite și alte efecte farmacodinamice.

*Efecte cardiovasculare.* La doze terapeutice metilxantinele cresc forța de contracție (efect inotrop-positiv) și micșorează timpul contracției ventriculului stâng și al celei izovolumetrice (sistola devine mai puternică și mai scurtă). Efectul inotrop pozitiv poate fi direct (posibil prin inhibarea fosfodiesterazei) sau cauzat de eliberarea catecolaminelor și majorarea concentrației calciului în cardiomiocite. Acesta se manifestă momentan la administrarea intravenoasă și durează circa 30-45 minute. Creșterea contractilității ventriculului stâng și vasodilatația ușoară va contribui la micșorarea presiunii arteriale, preponderent a celei diastolice. Odată cu creșterea concentrațiilor plasmatice mai evident este efectul cronotrop și dromotrop pozitiv, care pot fi responsabile de apariția aritmiilor cardiace.

La bolnavii cu maladii obstructive cu hipertensiune pulmonară se constată micșorarea presiunii în artera pulmonară datorită reducerii rezistenței vasculare, ce contribuie la diminuarea nivelului bioxidului de carbon în sânge și creșterea asigurării cu oxigen. Aceste efecte în asociere cu cel diuretic fac metilxantinele de elecție la bolnavii cu astm bronșic și cardiac.

Influența asupra circulației regionale se caracterizează prin coronarodilatație, dar din cauza tahicardiei și creșterii necesității miocardului în oxigen metilxantinele nu pot fi folosite ca antianginoase. Teofilina și preparatele ei pot ameliora circulația cerebrală cu creșterea efluxului venos și oxigenării ce contribuie la diminuarea presiunii intracraniene și a cefaleei. Sunt date despre ameliorarea viscozității și proprietăților reologice ale sângelui la utilizarea metilxantinelor.



Efectul final asupra sistemului cardiovascular va fi determinat de condițiile clinice, timpul administrării și dozele preparatului, precum și de acțiunea directă și/sau indirectă asupra vaselor și cordului, de eliberarea catecolaminelor și participarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

*Tubul digestiv.* Metilxantinele stimulează secreția de acid clorhidric și enzime digestive (majorarea concentrației de AMPc sau a secreției de gastrină). Teofilina poate micșora tonusul intestinului subțire și gros, relaxa sfincterul inferior al esofagului cu favorizarea refluxului gastric.

*Rinichi.* Aminofilita manifestă efect diuretic slab (mai redus decât al tiazidelor) prin efectul cardiostimulator și vasodilatator cu creșterea filtrației, volumului urinei și excreției apei și electroliților. La concentrații terapeutice poate diminua tonusul musculaturii netede cu atonie tranzitorie a vezicii urinare și ureterelor.

**Indicațiile.** Metilxantinele, în funcție de forma de livrare, se recomandă ca antiastmatice:

- 1) preparatele pentru administrare internă în astmul cronic pentru profilaxia de durată a crizelor, atunci când acestea nu pot fi controlate prin utilizarea  $\beta$ -AM, glucocorticoizilor, acidului cromoglicic.
- 2) aminofilina în soluții injectabile i/v lent sau prin perfuzie se folosește în: accese severe de astm bronșic ce nu cedează la simpatomimetice și la glucocorticoizii administrați i/v; starea de rău astmatic care de asemenea nu cedează la simpatomimetice și glucocorticoizii utilizați i/v.

Printre alte indicații ale metilxantinelor se numără: dereglarea respirației de tip Cheyne-Stokes; apnoe la nou-născuții prematuri; edem pulmonar acut; migrenă; dereglări ale circulației cerebrale (în tratamentul complex); insuficiență cardiacă, edeme de origine cardiacă și renală (în tratamentul complex).

**Regimul de dozare.** Regimul de dozare depinde de indicație și scopul utilizării. Aminofilina și teofilina intern sub formă de comprimate obișnuite la adulți sunt prescrise în doze de 200-400 mg la fiecare 8 ore în timpul mesei pentru a evita acțiunea iritantă. Tratamentul se începe cu doze mici – 100 mg de 3 ori/zi cu creșterea a câte 100 mg la intervale de 3 zile până la obținerea efectului dorit fără reacții adverse importante. Nu se recomandă a depăși 400 mg de 3 ori/zi. La copii dozele recomandate constituie 4-6 mg/kg la fiecare 8 ore. Stabilirea dozei utile se face, în măsura posibilităților, prin monitorizarea concentrației plasmatică a teofilinei sau aminofilinei, care trebuie menținută în jurul 10-12  $\mu$ g/ml. După căpătarea concentrației stabile ce asigură efectul terapeutic se determină doza de întreținere după formula:  $D_i = C_c \times Cl/F$ , unde  $C_c$  – concentrația plasmatică constantă;  $Cl$  – clearance-ul;  $F$  – fracția absorbită din intestin. Astfel, pentru a menține o concentrație plasmatică de 10  $\mu$ g/ml și o absorbție deplină  $D_i = 10 \text{ mg/l} \times 0,045 \text{ l/min} = 0,45 \text{ mg/min}$  sau 27,4 mg/oră sau 218 mg la 8 ore pentru teofilină sau 250 mg pentru aminofilină (conține 86% teofilină). Comprimatele obișnuite sunt de elecție când crizele sunt rare sau pentru profilaxia acceselor la efort. În astmul bronșic cronic cu crize frecvente sunt avantajoase preparatele retard, care se administrează la 12 ore cu realizarea unor concentrații plasmatică uniforme, fără oscilații excesive. Supozitoarele pot fi acceptate pentru administrarea pe noapte sau în cazul persistenței dereglărilor dispeptice, îndeosebi la copii. E necesar de reținut că absorbția rectală la copii este mai intensă ca la adulți.

Administrarea intravenoasă se poate face prin bolus lent sau prin perfuzie. Inițial se introduce doza de încărcare (de atac), apoi de menținere. Doza inițială de încărcare constituie 5-7,5 mg/kg pentru teofilină și 5,8-8,8 mg/kg pentru aminofilină dacă pacientul nu a folosit anterior metilxantine. Administrarea acestor doze prin bolus sau perfuzie creează o teofilinemie cuprinsă între 10-15 μg/ml. Doza de atac se poate calcula după formula:

$Da = Cc \times Vd$ , unde  $Cc$  – concentrația plasmatică;  $Vd$  – volumul aparent de distribuție. De exemplu, pentru a realiza o concentrație plasmatică de 12 μg/ml sau 12 mg/l  $Da = 12 \text{ mg/l} \times 0,5 \text{ l/kg} = 6 \text{ mg/kg}$  teofilină sau aproximativ 7 mg/kg aminofilină sau respectiv 420 și 490 mg la 70 kg. Această cantitate de teofilină sau aminofilină se va introduce i/v timp de 30 min. La bolnavii cu ciroză hepatică, insuficiență cardiacă sau hipotiroidism  $Da$  va constitui 4-5 mg/kg. Dacă pacientul administrează metilxantinele  $Da$  va constitui jumătate din cea calculată mai sus.

După realizarea concentrației necesare se recurge la dozele de întreținere prin perfuzie i/v cuprinse între 0,2-0,7 mg/kg/oră (0,5 mg/kg/oră la adultul nefumător; 0,7 mg/kg/oră la fumător; 0,2 mg/kg/oră la bolnavii cu insuficiență cardiacă și hepatică) care permit de a menține concentrațiile plasmatice între 10-15 μg/ml.

La copii (mai mari de un an) dozele inițiale sunt de 6 mg/kg, iar cele de întreținere de 0,85 mg/kg/oră (pentru copii 1-9 ani) și 0,7 mg/kg/oră (peste 9 ani).

După ameliorarea stării clinice se va trece la administrarea internă. Introducerea i/v a aminofilinei este contraindicată la bolnavii cu epilepsie, infarct acut de miocard, hipersensibilitate la metilxantine, iar precauții va necesita la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, hepatici, bătrâni și nou-născuți.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Metilxantinele sunt contraindicate în: hipersensibilitate la metilxantine; hipotensiune arterială marcată; tahicardie, tahicardie paroxistică; extrasistolie ventriculară frecventă; infarct acut de miocard; ulcer gastric și duodenal în acutizare; epilepsie.

Preparatele din această grupă vor fi utilizate cu precauție în: hipo- sau hipertensiune arterială; afecțiuni cardiace (angină pectorală etc.); afecțiuni hepatice; în hipertiroidism; la persoanele în vârstă și copii.

**Reacțiile adverse.** Frecvența și gradul de manifestare al reacțiilor adverse sunt dependente de nivelul plasmatic al metilxantinelor.

*Concentrațiile 15-20 μg/ml* (relativ frecvente) pot provoca: anorexie, greață, gastralgii, vome (datorită acțiunii iritante și parțial centrale); palpitații; tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn.

*Concentrațiile 20-35 μg/ml:* tahicardie marcată, tahiaritmii; hiperventilație; acutizarea ulcerului, gastralgii; insomnie, neliniște, cefalee, excitație; greață, vomă; accese de convulsii.

*Concentrațiile > 35 μg/ml:* simptome ale hipoxiei creierului; inhibiție; convulsii; aritmii cardiace; insuficiență cardiopulmonară; hiperglicemie.

## Farmacocinetica

**Absorbția.** Pentru administrarea internă sunt folosite comprimatele obișnuite și cele retard, soluțiile buvabile. Teofilina și aminofilina din comprimatele obișnuite se absorb bine și complet, concentrația maximă apare în decurs de  $\approx 2$  ore, durata de acțiune fiind de 4-5 ore. Comprimatele retard (200-300 mg teofilină) eliberează constant teofilina (8,33% pe oră), iar biodisponibilitatea constituie 70-100%. Eliberarea nu depinde de pH și conținutul intestinului.

Soluțiile buvabile se absorb rapid și complet. În acest caz concentrația și efectul terapeutic se apropie de cel la introducerea i/v, însă se determină o iritare marcată a mucoasei tubului digestiv, care limitează utilizarea lor.

La administrarea rectală sub formă de supozitoare absorbția este incompletă și inegală, lentă, ce face dificilă dozarea. Soluțiile folosite sub formă de clisme se absorb mai bine, însă modul de administrare incomod și acțiunea iritantă nu sunt binevenite.

Soluțiile pentru introducerea i/m au o absorbție lentă, variabilă, iar injecțiile sunt dureroase. Din aceste considerente actualmente acestea sunt omise din utilizare.

La injectarea i/v efectul maxim se dezvoltă în 15 min.

**Distribuția.** Pentru metilxantine este caracteristică o corelație strânsă între concentrația plasmatică și efectul terapeutic. Acesta este evident la concentrații 10-15  $\mu\text{g/ml}$  (10-15 mg/l), când reacțiile adverse sunt rare și minore. La unii pacienți efect terapeutic poate fi obținut și la nivele între 7,5  $\mu\text{g/ml}$  și 20  $\mu\text{g/ml}$ . Concentrațiile stabile în sânge se ating în decurs de 3 zile.

Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 40-65%, iar în cirozele hepatice – 29-37%.

Distribuția este rapidă în țesuturile periferice. Concentrația în spută, salivă este egală cu fracția liberă din ser. Penetreză placenta, la făt se determină în aceleași concentrații ca și la mamă. Metilxantinele se elimină cu laptele.

Volumul de distribuție constituie 0,3-0,7 l/kg. El crește la bolnavii cu ciroză, acidoză și la vârstnici.

**Metabolismul.** Metabolizarea prezintă variații individuale. Circa 85-90% din doză se inactivează cu participarea enzimelor microzomiale (P-450) și xantinoxidazelor prin demetilare și oxidare.

Metabolismul este mai lent în caz de: insuficiență hepatică, cardiacă, renală; maladii pulmonare cu insuficiență respiratorie; hrană bogată în proteine și vitamine; vaccinare cu BCJ; herpes Zoster. Metabolizarea este mai intensă la fumători și copii.

**Eliminarea.** Metilxantinele se elimină circa 10-18% sub formă neschimbată, restul sub formă de metaboliți. Clearance-ul total: la adulți nefumători – 0,65 ml/kg/min, la copii 4-17 ani – 1,4 ml/kg/min, 1-4 ani – 1,7 ml/kg/min.  $T_{0,5} = 4-16$  ore  $\approx 9$  ore la adulți, 3-4 ore – copii, 25-28 ore – în ciroză, 4,4 ore – la fumători.

Farmacocinetica teofilinei are un ritm circadian: mai bine se absoarbe doza de dimineață; picul concentrației la doza de dimineață este la ora 10, la cea de seară – la ora 2 noaptea (la administrarea în 2 prize);  $T_{0,5}$  al dozei de dimineață este de 6,2 ore.

**Interacțiunile medicamentoase.** Metilxantinele manifestă incompatibilități farmaceutice cu: sărurile de calciu, alcaloizii, bendazolul; benzilpenicilina (inactivează anti-

bioticul); benzocaina, defenhidramina, acidul nicotinic și ascorbic, aminofenazona (formează complexe ce atrag apa); glucoza, fructoza, levuloza (incompatibilități în soluție). Interacțiuni farmacocinetice cu diminuarea efectului metilxantinelor se pot constata la asocierea cu: antiacidele (micșorează viteza absorbției); barbituricele, carbamazepina, fenilbutazona, rifampicina, fenitoina, sulfpirazona, izoproterenol (provoacă inducție enzimatică și cresc metabolismul); fumatul și dieta bogată în proteine (cresc metabolismul); cloramfenicolul, alopurinolul, cimetidina, eritromicina, diltiazemul, verapamilul, nifedipina, lincomicina, fluorchinolonele (reduc metabolismul); agenții hepatotoxici – paracetamolul, anabolizantele steroidiene, ciclofosfamida, metotrexatul, propranololul, anticoncepționalele orale (reduc metabolismul).

Interacțiuni farmacodinamice se pot constata la asocierea cu: efedrina și alte adrenomimetice (cresc efectele farmacologice, dar și riscul celor adverse); halotanul (risc de aritmii ventriculare); ketamina (riscul convulsiilor); diureticele (crește efectul diureticelor); cafeina, furosemidul (cresc efectul teofilinei); litiul (crește eliminarea litiului); beta-adrenoblocantele (antagonizează efectele adrenoblocanțelor); benzodiazepinele (micșorează efectul benzodiazepinelor); miorelaxantele antidepolarizante (micșorează efectul miorelaxanțelor).

## Glucocorticoizii ca bronhodilatatoare

**Beneficiul terapeutic al glucocorticoizilor în astmul bronșic.** Glucocorticoizii în maladiile obstructive ale căilor respiratorii sunt responsabili de: a) manifestarea efectului antiinflamator; b) antagonizarea acțiunilor mediatorilor proinflamatori mediate de receptorii specifici respectivi; c) influențarea reacțiilor alergice tardive și de tip imediat; d) favorizarea bronhodilației  $\beta_2$ -adrenergice; e) ameliorarea transportului mucociliar.

În funcție de calea de administrare și scopul utilizării glucocorticoizii se caracterizează prin particularități esențiale (vezi tabelul 2.7.5).

**Contraindicațiile.** Ne vom referi preponderent la contraindicațiile glucocorticoizilor inhalatori utilizați în tratamentul astmului bronșic. Printre acestea putem menționa: tuberculoza; hipersensibilitatea la preparat; gravitatea, lactația; infecții virale și micotice ale sistemului respirator.

**Reacțiile adverse.** Glucocorticoizii inhalatori pot fi responsabili de:

- candidoza orofaringiană (este de obicei minoră, 5-20%). Poate fi evitată prin spălarea cavității bucale după inhalare sau prin administrarea medicamentului înainte de mese. La nevoie se fac spălături bucale cu nistatină;
- răgușeală trecătoare (precauții la profesori, cântăreți etc.);
- uneori alergii ale pielii pleoapelor, nasului, care se pot preîntâmpina prin spălarea după inhalații;
- la utilizarea îndelungată se pot acutiza gastritele, boala ulceroasă;
- iritarea mucoasei cavității bucale, faringelui, senzații de usturime;
- uneori bronhospasm paradoxal;
- la doze majore (peste 2 mg/zi) inhibiția corticosuprarenalelor și alte efecte adverse sistemice.

## Caracterizarea comparativă a glucocorticoizilor utilizați în astmul bronșic

Parametrii	Inhalator	Oral	I/m	I/v
Indicații	Profilaxia crizei de astm. Evitarea exacerbărilor în astm (tratarea de fond)	Astmul cronic refractar la bronhodilatatoare, glucocorticoizi în aerosol sau la acid cromoglicic	În agravarea bolii la bolnavii care necesită tratament cortizonic, însă el este contraindicat oral	În accese grave de astm bronșic sau în răul astmatic
Apariția efectului	După 5-7 zile de utilizare sistematică	După 2-3 zile de administrare	Lentă prin formarea de depo cu eliberare treptată	Se relevă în timp de 1-3 ore, max. 6-12 ore
Durata tratamentului	Depinde de forma și evoluția maladiei	Pe o perioadă de câteva săptămâni sau mai îndelungat	Pe o perioadă de la câteva săptămâni până la 3 luni	Pe o perioadă de 48-72 ore
Preparate folosite	Beclometazonă dipropionat Budesonidă Flunisolidă Fluticazonă	Prednison Prednisolon Metilprednisolon Triamcinolonă	Metilprednisolon acetat Triamcinolonă acetonid	Hydrocortison hemisuccinat Prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat Metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat Dexametazonă fosfat sodiu
Apariția reacțiilor adverse (RA)	La dozele terapeutice acțiunea se limitează la nivelul bronhiilor	RA obișnuite glucocorticoizilor	RA obișnuite glucocorticoizilor	Practic nu provoacă reacții adverse la utilizarea de scurtă durată

## Farmacocinetica glucocorticoizilor inhalatori

Betametazona și dexametazona se absorb intens din plămâni și pot provoca efecte sistemice.

Triamcinolona acetonid, beclometazona dipropionat, flunisolida, budesonida și fluticazona sunt active la inhalatie, acțiunea limitându-se la nivelul bronhiilor. Preparatele respective fie că slab se absorb sub formă activă, fie că absorbându-se și nimerind în circuitul sangvin rapid se supun metabolizării.

Efectul stabil al glucocorticoizilor inhalatori se instalează după 5-7 zile de administrare sistematică. După 30 min de la inhalatie în sânge se determină 50% din doza de beclometazonă și 20% din doza de budesonidă. Din aerosoli numai 10-20% nimeresc direct în pulmoni (dacă inhalatia este corectă). Cealaltă parte se fixează pe mucoasa cavității bucale sau căile respiratorii superioare și se înghite sau se elimină prin expirație.

După înghițire se absoarbe, apoi se metabolizează în ficat o mare parte la primul pasaj. Activitatea metabolizilor este de 100 ori mai mică. Se elimină sub formă de metaboliți prin scaun și urină.

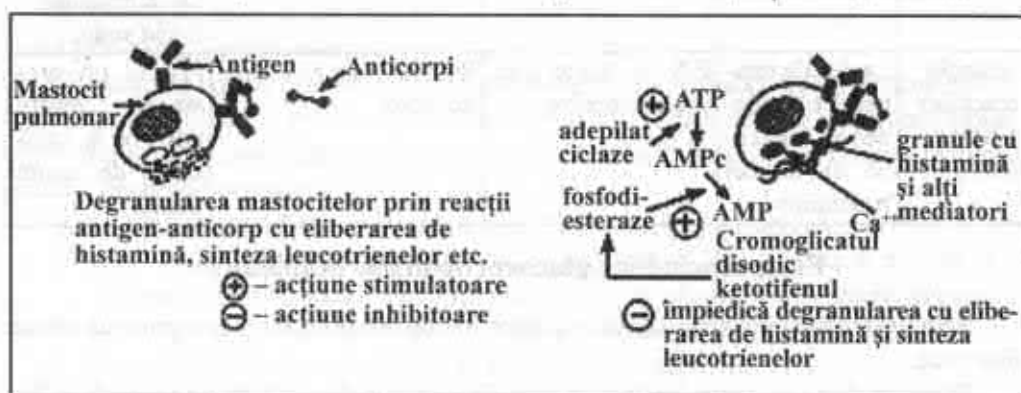
### Inhibitorii degranulării mastocitelor ca bronhodilatatoare

Sunt medicamente eficiente în profilaxia astmului bronșic, îndeosebi în cel extrinsec (alergic, atopic) prin împiedicarea eliberării și/sau producerii de mediatori chimici ai procesului inflamator (histamină, leucotriene etc.) de către mastocite și alte celule implicate în inflamația mucoasei bronșice. Din această grupă fac parte: cromoglicatul de sodiu (intal etc.), ketotifen, nedocromil (tailed etc.) și mai rar sunt folosite amlexanoxul, lodoxamida, pemirolastul, reprinastul.

**Mecanismul de acțiune.** Inhibă fosfodiesteraza cu acumularea de AMPc ce contribuie la micșorarea influxului ionilor de calciu în celulă, stimularea efluxului lor din celulă sau depozitarea în depouri intracelulare cu reducerea activității funcționale a celulelor-țintă. Ulterior aceasta contribuie la diminuarea eliberării histaminei și, probabil, a leucotrienelor din mastocite și celulele participante la inflamație. Preparatele pot influența reactivitatea bronșică indiferent de acțiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiți factori chimici, efort fizic etc.

Inhibitorii degranulării mastocitelor pot inhiba unele efecte ale factorului de agregare plachetară (PAF) ce contribuie la acumularea eozinofilelor în plămâni și provoacă bronhospasm. Preparatele pot micșora permeabilitatea vaselor mucoasei și diminuează accesul alergenului și stimulilor nespecifici către musculatura netedă și terminațiunile nervoase.

Ketotifenul suplimentar mai manifestă acțiune sedativă și H<sub>1</sub>-antihistaminică.



Schema 2.7.1. Mecanismul de acțiune al inhibitorilor degranulării mastocitelor.

**Eficacitatea terapeutică.** Cromoglicatul disodic administrat cu 1-2 ore înaintea acțiunii alergenului preîntâmpină declanșarea accesului de astm bronșic, precum și împiedică crizele produse de efort, frig și substanțe iritante. Administrarea sistematică la bolnavii cu astm ușor sau moderat ameliorează funcția pulmonară, evită crizele de dispnee provocate de expunerea la antigen și crizele la efort. Preparatele micșorează frecvența și intensitatea acceselor de astm, diminuează hiperreactivitatea bronșică (de

regulă, după 2-3 luni) și pot reduce necesitatea în adrenomimetice și uneori dozele de glucocortiocizi.

Eficacitatea inhibitorilor degranulării mastocitelor este ceva mai slabă ca la glucocortiocizii inhalatori, iar la asociere cu aceștia nu realizează un efect mai mare decât glucocortiocoidul singur. Nu poate substitui corticosteroizii pentru controlul astmului bronșic.

Preparatele inhibă eliberarea de histamină din mastocite și formarea excesivă de leucotriene de către leucocite, mastocite și epiteliul traheal, indusă de IgE în astmul alergic. În sânge nu se mai depistează factorul chimiotactic al neutrofilelor, marker al activității mastocitelor. Cromoglicatul are specificitate de organ cu influențarea asupra mastocitelor pulmonare, fără să acționeze asupra celor din piele. Eficacitatea deplină necesită, de regulă, 3-4 săptămâni de tratament.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Inhibitorii degranulării mastocitelor se prescriu în: astmul extrinsec sau alergic (atopic), îndeosebi la copii și pacienții de vârstă tânără; bronșita cronică obstructivă; astmul bronșic la efort fizic; rinita alergică; conjunctivita și keratita alergică; alergii alimentare; mastocitoza sistemică și tulburări gastrointestinale.

Cromoglicatul disodic se administrează inhalator sub formă de suspensie, aerosol sau soluție în doze de 2,5 mg de 4 ori/zi. Capsulele ce conțin pulbere a câte 20 mg se inhalează prin inhalatoare speciale câte 20 mg de 4 ori/zi, iar la necesitate de 6-8 ori/zi. În rinita alergică se folosește aerosolul nazal sub formă de soluții în doze de 2,5-5 mg de 4 ori/zi. În oftalmologie se utilizează preparatul sub formă de picături soluție 2% de 4 ori/zi în fiecare sac conjunctival.

Ketotifenul se indică intern câte 1mg dimineața și seara sau 2 mg capsule retard seara. Dacă apare efectul sedativ marcat doza inițială se micșorează de 2 ori. Uneori pot fi necesare doze de 4 mg/zi în 2 prize. La copii între 6 luni și 3 ani se folosește ketotifenul sub formă de sirop a câte 0,25 ml/kg (0,05 mg) dimineața și seara, iar la cei peste 3 ani – câte 5 ml sirop sau un comprimat de 2 ori/zi.

Nedocromilul se folosește inhalator câte 4 mg de 4 ori/zi cu reducerea dozelor până la o priză pe zi. Preparatul sub formă de aerosol nazal 1% se utilizează în rinite alergice, câte o aplicație de 4 ori/zi (10,4 mg/zi). Se mai poate folosi în oftalmologie sub formă de picături oftalmice 2%.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Inhibitorii degranulării mastocitelor sunt contraindicați în: status astmatic, hipersensibilitate la preparat; sau folosite cu precauție în timpul gravidității și lactației; la copii până la 5 ani (forma inhalatorie). E necesară respectarea strictă a regimului de dozare.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse (care sunt de frecvență mică și minore) ale cromoglicatului putem menționa: simptome de iritare a căilor respiratorii cu tuse, bronhospasm (se înlătură prin beta-adrenomimetice); greață, gust neplăcut; artralgii; reacții alergice (urticarie, rar reacții anafilactice sau anafilactoide); infiltrație pulmonară cu eozinofile; disurie.

Ketotifenul mai frecvent la începutul tratamentului prezintă; sedare, somnolență; xerostomie; greață, anorexie, epigastralgii, constipație; rareori amețeli, ocazional – creștere în greutate.

Pentru nedocromil sunt caracteristice reacțiile adverse sub formă de cefalee, greață, gust amar, disconfort abdominal, care sunt minore și tranzitorii.

## Farmacocinetica

Cromoglicatul disodic se absoarbe circa 1-3 % din tubul digestiv. După administrarea inhalatorie se absoarbe ușor din plămâni. La locul de acțiune ajunge circa 10% din doza inhalată, iar 90% se precipită în trahee, bronhiile mari și orofaringe cu eliminarea ulterioară prin respirație sau înghițit și eliminat ulterior prin intestin. Concentrația maximă în ser se atinge în 5-10 min., circa 63% se cuplează cu proteinele. Efectul maxim se constată în decurs de 4-6 ore. Preparatul absorbit se elimină sub formă neschimbată prin bilă și urină.

Ketotifenul se absoarbe practic complet din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 50% datorită efectului primului pasaj hepatic. Concentrația maximă se atinge peste 2-4 ore, iar circa 75% se cuplează cu proteinele plasmatică. Preparatul se determină în lapte. Ketotifenul se metabolizează totalmente în ficat, iar la copii (peste 3 ani) metabolizarea este identică cu cea la adulți, din care considerente dozele sunt practic similare. Perioada de înjumătățire a primei faze constituie 3-5 ore, iar a celei de a doua – 21 ore.

Nedocromilul are o biodisponibilitate de 10% la administrarea inhalatorie. În circulația sistemică ajunge circa 5% după absorbția din pulmoni și 2-3% din tubul digestiv. Concentrația maximă în ser se constată peste câteva minute. Aproximativ 89% din preparat se cuplează cu proteinele plasmatică. Nedocromilul absorbit nu se supune metabolismului și se elimină 70% cu urina și 30% prin intestin.  $T_{0.5}$  constituie 90 min.

**Interacțiunile medicamentoase.** Efectul bronholic al cromoglicatului disodic se potențează la asocierea cu beta-2-adrenomimeticele și teofilina. Nu se administrează în amestec inhalator cu bromhexina și ambroxolul.

Ketotifenul potențează efectele deprimentelor sistemului nervos central (sedative, hipnotice, alcool,  $H_1$ -antihistaminice). La asocierea cu bronhodilatatoare e posibilă micșorarea dozelor acestora. Utilizarea concomitentă cu antidiabeticele orale poate fi responsabilă de dezvoltarea trombocitopeniei.

La folosirea asociată a nedocromilului cu beta-2-adrenomimeticele, glucocorticoizii sistemici și inhalatori, teofilina, ipratropiu și  $H_1$ -antihistaminice se poate potența efectul.

## Antileucotrienele ca bronhodilatatoare

Antileucotrienele se clasifică în:

- Inhibitorii 5-lipooxigenazei – zileuton.
- Antagoniștii receptorilor  $LTD_4$  – zafirlucast, montelucast, tomelucast, ibudilast.

**Efectul antiastmatic al antileucotrienelor.** Preparatele blochează bronhoconstricția atât în faza imediată, cât și tardivă. Antileucotrienele inhibă bronhospasmul indus de efort, aerul rece și salicilați, precum și întrerup mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronșic cu reducerea infiltratului eozinofilic și neutrofilic. S-a constatat că preparatele respective influențează migrarea eozinofilelor cu micșorarea acestora în



sângele periferic. Preparatele în cauză reduc efectele inflamației la nivelul mușchilor netezi bronșici cu diminuarea hipertrofiei lor. Vom menționa capacitatea medicamentelor de a micșora hipertrofia glandulară cu diminuarea secreției de mucus și a obstrucției bronșice.

Eficacitatea antileucotrienelor poate fi stabilită prin: parametrii clinici (frecvența crizelor, necesarul în beta-adrenomimetice, corticosteroizi inhalatori sau sistemici, frecvența simptomelor nocturne, capacitatea de activitate fizică); parametrii funcționali (FEV<sub>1</sub>, testarea hiperreactivității bronșice); indicatorilor biochimici ai inflamației (oxidul nitric exhalat, proteina eozinofilică cationică serică); datelor de microscopie obținute bronhoscopic din lavajul bronșic și biopsia mucoasei bronșice.

**Indicațiile.** Antileucotrienele sunt indicate în tratamentul astmului cronic la adulți și la copii peste 6 ani:

- 1) terapie de I linie la cei cu astm persistent cu următoarele condiții: pacienți cu astm ușor sau moderat, ce nu au răspuns la cromoglicat disodic, nedocromil sau corticoizi inhalatori (ca unică medicație); pacienți cu astm moderat sau sever ce prezintă efecte secundare la doze mari de corticosteroizi inhalatori, ca terapie adjuvantă; pacienți ce nu cooperează la tratament inhalator; pacienți ce în ciuda dozelor mari de corticoizi inhalatori nu sunt suficient controlați și/sau nu tolerează preparate de teofilină sau bronhodilatatoare cu acțiune lungă;
- 2) astmul indus de acidul acetilsalicilic și cel de efort dacă nu au răspuns la cromoglicat și beta-adrenomimetice.

**Particularitățile farmacologice.** Antileucotrienele sunt prioritare față de glucocorticoizii inhalatori prin: a) comoditatea de administrare (per os o dată pe zi); b) îmbunătățirea simptomelor; c) ameliorarea funcției ventilatorii; d) reacții adverse minore. Preparatele respective sunt responsabile de următoarele efecte benefice (inferioare corticosteroizilor inhalatori): a) ameliorarea hiperreactivității bronșice nespecifice; b) reducerea inflamației mucoasei bronșice; c) scăderea ratei exacerbărilor; d) îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

## Expectorantele

Substanțe cu diferite mecanisme de acțiune care fluidifică și favorizează expectorația, sporind cantitatea și ameliorând eliminarea secrețiilor traheobronșice.

Expectorantele produc fluidificarea sputei prin mărirea secreției glandelor bronșice și modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției vâscoase. Ca rezultat, aceasta contribuie la ameliorarea eliminării sputei, creșterea motilității cililor și activității glandelor bronșice.

## Clasificarea expectorantelor

### A. Secretostimulatoare:

1. Cu acțiune reflexă: infuzie sau extract de linte lanceolată (termopsis), tămâioară, nalbă mare, ipecă, lemn dulce, primula, licorina clorhidrat, mucaltina, substanțele zaharoase, sucul de licvirică;
2. Cu acțiune directă sau mixtă:

- a) iodurile: iodura de potasiu și sodiu;
- b) sărurile de amoniu (clorura, acetatul și carbonatul de amoniu);
- c) sărurile de natriu (benzoat de sodiu, hidrocarbonat de natriu);
- d) uleiuri volatile (de anason, eucalipt etc.),
- e) produsele vegetale (ceai pectoral, specii pectorale etc. sub formă de infuzii);
- f) derivații de guaiacol (guaifenezina, guaiacol sulfonat de potasiu etc.);
- g) diverse (pertusina, terpinhidrat etc.).

#### **B. Secretolitice:**

- a) prin mecanism biochimic: enzimele proteolitice (tripsina, dezoxiribonucleaza, streptokinaza etc.)
- b) prin mecanism chimic: derivații tiolici (acetilcisteina, carbocisteina, mesna) și ambroxol, bromhexina.

*După efectul clinic expectorantele pot fi subdivizate în:*

- a) preparate ce cresc preponderent volumul sputei, îndeosebi conținutul hidric (fluidifiante) – secretostimulantele cu acțiune reflexă și directă;
- b) ce micșorează preponderent vâscozitatea sputei: enzimele proteolitice și derivații tiolici;
- c) ce reduc preponderent adeziunea sputei: bromhexina, ambroxol.

### **Secretostimulatoarele cu acțiune reflexă**

**Farmacodinamia.** Preparatele respective conțin alcaloizi și glicozide saponinice, substanțe ce irită mucoasele. În doze terapeutice irită mucoasa gastrică și/sau cavitatea bucale (produsele zaharoase, sucul de licviriță) în mod reflex activează slab centrul vomei, ceea ce intensifică secreția glandelor salivare, gastrice și bronșice (seroase). În afară de aceasta, se dezvoltă un reflex vago-vagal care crește tonusul vagusului ce de asemenea mărește secreția bronșică, preponderent componentul lichid, precum și are loc transsudarea plasmiei. Acesta mărește secreția bronșică, peristaltismul bronșic și motilitatea cililor, favorizând eliminarea secrețiilor, care devin mai lichide, abundente.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Expectorantele cu acțiune reflexă se indică în: bronșite acute și cronice (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca, mucaltina); bronhopneumonii (preparatele de linte lanceolată, ipeca, licorina, mucaltina); bronșectazii, astm bronșic (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca); infecții respiratorii acute.

Efectul este de scurtă durată, dar dozele nu pot fi majorate esențial deoarece ele provoacă greață, vomă. Din aceste considerente se indică frecvent (la fiecare 2 ore). Ele sunt efective în sputa de viscozitate moderată, îndeosebi în stadiile inițiale ale infecțiilor respiratorii acute cu eliminare mică de spută.

**Contraindicațiile.** Preparatele sunt contraindicate în: formele deschise de tuberculoză; abces, cancer pulmonar și alte maladii cu risc de hemoragii; maladii organice ale SNC, cordului, vaselor; în ulcer gastric și duodenal (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca); graviditate; alergii la plantele respective.

## Secretostimulatoarele cu acțiune directă sau mixtă

**Farmacodinamia.** La administrarea internă prin iritarea mucoasei gastrice se stimulează reflex secreția traheobronșică. Componentii activi (ionii, eterii, aldehidele, alcaloizii, acizii, bazele, cetonele, terpenele etc.) se absorb, apoi se elimină prin secretul glandelor bronșice, cresc volumul lui, în primul rând al apei, fluidificând și sporind eliminarea secrețiilor. Preparatele din plante conțin cantități importante de polizaharide sub formă neschimbată, urmând apoi să fie eliminate parțial prin glandele bronșice cu creșterea neînsemnată a secretului lichid.

O parte din aceste preparate exercită de asemenea acțiune emolientă, mucilaginoasă, antiseptică și antiinflamatoare. Iodidele au un efect fluidificant mai important. Aceste preparate sunt efective nu numai în caz de administrare orală, dar și locală.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele cu acțiune directă se prescriu în: bronșite cronice, bronșite astmatice (iodura de Na, K); bronșite acute și cronice (clorura de amoniu, benzoatul de sodiu, uleiurile volatile, pertusina); astm bronșic (iodura de Na, K, clorura de amoniu); traheite (pertusina, ulei de anason); abces pulmonar (benzoatul de sodiu, uleiurile volatile, picături de amoniac cu anis); bronșiectazii (picături de amoniac cu anis).

Acțiunea majorității preparatelor nu este confirmată prin studii clinice serioase. Hidrocarbonatul de natriu este indicat în doze mari – 3-5 g – cu lapte, miere și 2-3 picături iod. Efect benefic poate avea aportul de lichid abundent în lipsa contraindicațiilor. Cu acest scop sunt recomandate apele minerale carbonatate (Borjomi etc.) ce neutralizează și fluidifică mucopolizaharidele și micșorează viscozitatea.

Administrarea orală este efectivă doar în stadiile inițiale ale infecțiilor respiratorii cu tuse uscată (traheite, bronșite, pneumonii) și des se folosesc în pediatrie.

Este binevenită administrarea internă cu cea inhalatorie a diferitor preparate (hidrocarbonat de natriu, bromide, iodide, uleiuri eterice sau plante). În maladiile cronice căii inhalatorii îi revine rolul principal în cazul sputei mucoase sau mucopurulente.

**Contraindicațiile.** Secretostimulatoarele cu acțiune directă sunt contraindicate în: procese inflamatorii acute ale căilor respiratorii superioare și plămânilor (iodura de Na, K, pertusina); tuberculoză (iodura de Na, K, pertusina); maladii renale cu insuficiență renală (iodura de Na, K, clorura de amoniu, benzoatul de sodiu, pertusina); boala ulceroasă (clorura de amoniu, benzoatul de sodiu).

### Secretoliticele

Preparatele acționează direct asupra secreției traheobronșice cu ameliorarea proprietăților reologice și eliminarea lor.

**Enzimele proteolitice. Farmacodinamia.** Mecanismul de acțiune se reduce la desfacerea legăturilor peptidice și polipeptidice din proteine, puroi, materialul necrotic și fibrele de acid dezoxiribonucleic, fluidificând secrețiile bronșice purulente. O prioritate a acestor remedii este acțiunea antiinflamatoare. Enzimele proteolitice manifestă efect proteolitic și fibrinolitic.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele sunt indicate în: traheite; bronșiectazii; bronșite; pneumonii; pleurite exsudative; empiemul pleurei; atelectazie postoperatorie.

Tripsina, chimotripsina se indică intramuscular câte 5-10 mg în 1-2 ml soluție 0,5% procaină sau inhalator 5-10 mg în 2-3 ml soluție izotonică. Chimoralul se prescrie câte 2 drajeuri 5 ori în zi, apoi 2 ori în zi, iar chimotripsina – inhalator 25, 50, 100 mg în 5ml soluție izotonă.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Enzimele proteolitice sunt utilizate cu precauție în hemoptizie.

**Reacțiile adverse.** Preparatele respective pot fi responsabile de: lezarea țesutului sănătos; dureri și hipertermie în locul administrării; reacții alergice; bronhospasm; hemoragii pulmonare; simptome de iritare a mucoaselor și răgușeală la inhalații.

**Derivații tiolici.** *Acetilcisteina, carbocisteina, mesna.*

**Mecanismul de acțiune.** Datorită grupelor tiol desfac punțile disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos, formând noi legături S-S între remediul medicamentos și fragmentele de mucoproteină. Drept rezultat scade vâscozitatea expectorației și micșorează proporțiile fragmentelor structurale ale mucusului.

**Efectele.** Preparatele stimulează secreția celulelor mucozice, fapt ce contribuie la liza fibrinei. Cresc sinteza glutatationului cu efect detoxicant, îndeosebi în intoxicația cu paracetamol. Protejează de acțiunea unor factori agresivi (radicalii liberi, metabolii reactivi ai oxigenului) responsabili de dezvoltarea inflamației acute și cronice în pulmoni. Acetilcisteina diminuează parțial toleranța la nitrați.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Acetilcisteina și carbocisteina sunt indicate în: astm bronșic; infecții bronhopulmonare; bronșite și traheite cronice; bronhopneumopatii cronice obstructive; efectuarea bronhoscopiei; bronșectazii; atelectazia pulmonară, cauzată de obstrucție; mucoviscidoză; bronșiolite.

Acetilcisteina se prescrie în aerosoli prin inhalare câte 2-5ml soluție 20%, timp de 15-30 min. de 3-4 ori/zi. Se poate folosi inhalator câte 1 ml soluție 10% pentru spălarea căilor bronhiale. Preparatul se poate administra intramuscular 1-2 ml soluție 10%, 2-3 ori/zi, timp de 8-15 zile sau intravenos prin perfuzie câte 600-900 mg 2-3 ori/zi în terapia intensivă. Intern, câte 200 mg 2-4 ori/zi timp de 5-10 zile în stările acute, iar cele cronice – 200 mg 2 ori/zi până la 6 luni. Carbocisteina se indică intern câte 750 mg de 3 ori/zi. Mesna se administrează inhalator câte 3-6 ml soluție 20% de 3-4 ori/zi sau prin instilații prin sonde endotraheale sau canula de traheostomie câte 1-2 ml diluat în același volum de soluție fiziologică la fiecare oră până la obținerea efectului dorit.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Acetilcisteina este contraindicată în: ulcer gastric și duodenal în acutizare; graviditate; sensibilitate la preparat; hemoptizie. Preparatul se utilizează cu precauție în: astm bronșic fără spută vâscoasă și retenția eliminării; maladiile ficatului, rinichilor, suprarenalelor. Se evită contactul cu metalele, oxigenul, deoarece are loc inactivarea preparatului.

**Reacțiile adverse.** Acetilcisteina poate provoca: greață, vomă; hemoragii nazale; zgomot în urechi; urticarie; diaree (rar); la inhalare – iritarea căilor respiratorii, tuse, bronhospasm, stomatită; dureri retrosternale.

**Farmacocinetica.** Acetilcisteina se indică intern, inhalator, i/m sau i/v. La administrarea internă biodisponibilitatea constituie 10% datorită primului pasaj hepatic, deși se absoarbe rapid și bine.  $C_{max}$  – peste 1-3 ore. În ficat se hidrolizează în metabolitul activ – cisteină. Se elimină preponderent prin bilă.  $T_{0,5} \approx 1$  oră, iar la bolnavi cu ciroză peste 8 ore. Mesna se absoarbe bine și rapid, se elimină rapid sub formă neschimbată.

**Bromhexina, ambroxol. Mecanismul de acțiune.** Bromhexina se transformă în ambroxol, care stimulează activitatea celulelor seroase cu creșterea componentului seros al mucusului. Prin creșterea activității celulelor Klarc, inclusiv lizozomilor, se elimină hidrolazele ce scindează componenții proteici, mucopolizaharidele mucusului cu micșorarea vâscozității și adeziunii sputei. Aceasta contribuie la activarea cililor și transportul mucociliar.

**Efectele.** Preparatele cresc formarea surfactantului endogen care asigură: stabilitatea celulelor alveolare în timpul respirației (acțiune tensioactivă); reglarea proprietăților reologice ale secretului bronșic; ameliorarea transportului și eliminării sputei; posedă de asemenea o acțiune antitusivă slabă.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele sunt indicate în: traheite acute și cronice; bronșite acute și cronice; bronșectazii; pneumoconioze; perioada pre- și postoperatorie; astm bronșic; mucoviscidoză; bronhoscopii; tuberculoză.

Bromhexina se administrează inhalator prin dizolvarea a 4 ml în raport 1:1 cu apă distilată. Efectul apare peste 20 min și durează 4-8 ore. Preparatul se poate introduce subcutanat, intramuscular, intravenos în cazuri grave câte 2-4 ml, 2-3 ori în zi, uneori 16 mg 2-3 ori/zi. Bromhexina se prescrie intern sub formă de comprimate sau sirop la adulți câte 8-16 mg 2-3 ori/zi (4 mg 3-4 ori/zi în cazuri ușoare), iar la copii până la 6 ani – 4 mg 3 ori/zi, 6-14 ani – 8 mg 3 ori/zi.

Ambroxolul se indică intern câte 30 mg (1 comprimat sau 10 ml sirop) 3 ori/zi în primele 2-3 zile, apoi 2 ori/zi la adulți și adolescenți. La copii mici se prescriu 15-45 mg/zi în 2-3 prize, 2-5 ani – 7,5 mg 2-3 ori/zi; 5-6 ani – 15 mg/zi; 6-12 ani 15 mg 2-3 ori/zi). Preparatele se pot administra inhalator cu dizolvarea a 2-3 ml în raport 1:1 cu apă 1-2 ori/zi sau s/c și i/m în cazuri ușoare câte 15 mg – 2-3 ori/zi, în grave – 30 mg 2-3 ori/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele sunt contraindicate în: trimestrul I al gravității; lactație; sensibilitate la preparat. Utilizarea bromhexinei necesită precauții: la bolnavii slăbiți care necesită evacuarea secretului; în insuficiența hepatică (bromhexina cumulează), iar în cea renală metabolitul lui.

**Reacțiile adverse.** Preparatele de regulă se suportă în general bine, dar uneori pot fi: greață, vomă; acutizarea ulcerului; reacții alergice cutanate; edem angioneurotic; creșterea transaminazelor; bronhospasm la inhalare la astmatici; uneori uscăciune în gură și rinofaringe.

**Farmacocinetica.** Bromhexina se absoarbe bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 15-20% datorită efectului primului pasaj hepatic.  $C_{max}$  – 30-60 min. Se cuplează 99% cu proteinele, precum și cu membranele eritrocitelor.  $Vd = 5-6$  l/kg. În concentrații mari se determină în plămâni, ficat, rinichi, țesutul adipos. Penetrează bariera hematoencefalică și placentă. În ficat se supune demetilării și oxidării. Clearance-ul total constituie 800 ml/min și este determinat de fluxul hepatic. Se elimină prin rinichi sub formă de metaboliți și 1% neschimbată.  $T_{0,5} \approx 1$  oră, iar cea terminală circa 15 ore datorită difuziei lente din țesuturi.

Ambroxolul se absoarbe repede și complet cu o biodisponibilitate de 70-100%. Circa 20-30% se supune efectului primului pasaj hepatic.  $C_{max}$  – 2 ore, cuplarea cu proteinele – 80-90%.  $Vd = 1,5$  l/kg. Penetrează bine în țesuturile și lichidele organismului, bariera hematoencefalică și placentă.  $Cl_{total} = 565$  ml/min;  $Cl_{renal} = 53$  ml/min. Se meta-

bolizează în ficat, apoi se supune glucuronizării. Se elimină prin urină 90% sub formă de metaboliți și 5% neschimbat.  $T_{0,5}$  în sânge = 1 oră, în țesuturi – 7-15 ore. Durata efectului – 6-12 ore.

**Principiile de utilizare a expectorantelor.** Înainte de indicarea expectorantelor e necesar de îndeplinit următoarele condiții: bolnavul trebuie să folosească suplimentar la pierderile fiziologice încă 15-20% lichide cauzate de pierderile patologice; trebuie evitate preparatele ce duc la deshidratarea organismului (diuretice, purgative etc.); nu trebuie indicate preparatele ce inhibă reflexul tusei și cele ce contribuie la creșterea vâscozității sputei ( $H_1$ -antihistaminice, M-colinolitice etc.).

E necesar a determina caracterul sputei – raportul dintre cele două straturi: gel (superficial, vâscos) și cel de sol (lichid). Stratul de sol se produce în sectorul respirator (alveolele și bronhiiolele respiratorii) și este determinat de activitatea glandelor seroase. Stratul de gel începe să se formeze în bronhiiolele terminale și bronhiile, unde la cel de sol se mai suplimentează secretul glandelor mucoase și altor celule, acesta devenind vâscos-elastic.

Anume raportul dintre cele două straturi și va determina caracterul sputei. Astfel, în bronhoree (predomină activitatea glandelor seroase) se formează o cantitate mare de secret cu o viscozitate redusă. Invers, în cazul hiperplaziei glandelor mucoase (bronșită cronică, astm bronșic), crește proporția stratului de gel și respectiv viscozitatea și elasticitatea. Acesta din urmă duce la micșorarea vitezei de promovare a secretului, iar în bronhiiolele terminale – la obturarea căilor respiratorii cu dereglarea proceselor de ventilație și perfuzie. Deopotrivă cu diminuarea transportului mucociliar se reduc procesele locale imunologice de apărare.

E necesar de avut în vedere caracteristicile sputei: vâscozitatea (determină stabilitatea sputei la deformare); elasticitatea (capacitatea de a-și restabili forma după întreruperea presiunii); adeziunea (legătura cu suprafața bronhiilor ce reflectă capacitatea ruperii unui fragment al sputei de fluxul de aer în timpul tusei și depinde de starea mucoasei bronșice și caracterul sputei. Capacitatea de eliminare a sputei este determinată de suprafața de adeziune. Astfel, s-a constatat o legătură dintre modificarea caracterului sputei și proprietățile ei reologice, ce vor determina selectarea și eficacitatea secretostimulatoarelor și secretoliticele. De exemplu, la transformarea sputei mucopurulente în purulentă crește viscozitatea ei. Aceasta la bolnavii cu bronșită cronică este cauzată de majorarea conținutului mucinelor neutre. În paralel cu majorarea volumului și viscozității, se reduce elasticitatea la bolnavii cu bronșită cronică, posibil, prin creșterea activității enzimelor proteolitice ale bacteriilor și leucocitelor. La pacienții cu bronșită cronică și, îndeosebi, cu astm bronșic adeziunea sputei crește esențial, ceea ce reflectă dereglarea integrității mucoasei și proprietățile fizico-chimice ale sputei.

Studiul mecanismului concret de dereglare a vitezei de evacuare va permite determinarea variantei optime de efectuare a terapiei secretostimulatoare și secretolitice: stimularea eliminării sputei; fluidificarea ei; micșorarea formării ei intracelulare; rehidratarea.

Evaluarea clinico-farmacologică a efectului expectorant și de stimulare a transportului muco-ciliar are un caracter relativ și se poate efectua prin: măsurarea cantității sputei; determinarea viscozității și analiza compoziției expectorației; evaluarea consecințelor asupra funcțiilor ventilatorii (indicii spirometrici etc.); modificarea simptomelor clinice (dispneei, expectorației etc.).

Cantitatea de spută este, de regulă, redusă în tuberculoza incipientă, congestia pulmonară, pneumonii incipiente, dar mai frecvent crescută în bronșitele acute și cronice, bronșiectazie, abces pulmonar, edem pulmonar.

Infecțiile mucoasei căilor respiratorii, îndeosebi cele virale, determină la început diminuarea producerii de mucus, urmată în 24-48 ore de necroză și descuamarea celulelor ciliate. Microorganismele pot pătrunde prin mucus până la celulele epiteliale.

Secretostimulatele sunt de elecție în cazul micșorării vitezei transportului mucociliar (cantitatea sub 100 ml la adulți), unui proces inflamator activ în căile respiratorii. Acetilcisteina, carbocisteina, enzimele proteolitice se vor prefera la bolnavii cu spută de o viscozitate înaltă (ea reprezintă un dop consistent muco-purulent sau purulent). Bromhexina și ambroxolul sunt de ales la pacienții cu spută adezivă (sputa aderă la o suprafață, de exemplu la sticlă, ce se pune în fața bolnavului în timpul efluxului sputei).

Proprietățile reologice se pot modifica în timpul tratamentului, de aceea ele trebuie studiate în dinamică cu substituirea la necesitate a unui secretostimulator sau secretolitic cu altul sau asocierea lor.

## Antitusivle

Preparate din diverse grupe farmacologice capabile să suprimă sau să diminueze tusea prin influența asupra centrului tusei sau diferitor verigi ale arcului reflex.

Clasificarea antitusivelor

### I. Cu acțiune centrală:

- a) **Opioide:** codeină, etilmorfină, hidrocodonă, folcodină, levopropoxifen, dextrometorfan, noscapină, metadonă.
- b) **Neopioide:** glaucină, pentoxiverină, oxeladină, clofedanol, butamirat.
- c) **Sedative:** preparatele vegetale, H<sub>1</sub>-antihistaminicele etc.

### II. Cu acțiune periferică:

- a) **Specifice:** prenoxidiazină.
- b) **Nespecifice:** expectorantele, anesteziicele locale, umectantele, mucilaginoasele, antisepticele și decongestivele nazale, bronhodilatatoarele.

### III. Cu acțiune mixtă: benzonat, benbroperină.

### IV. Preparate combinate: stoptusină, bronholitină, redol, hexapneumină, codipront, benadril, tussamag.

### V. Preparate vegetale: bronhicum expectorant, doctor MOM, elixir pectoral, hederelix, pertusină, solutan, nontusil.

## Antitusivle cu acțiune centrală

**Antitusivle opioide** (vezi tabelul 2.7.6).

**Farmacodinamia.** Antitusivle opioide influențează direct asupra centrului tusei din zona dorsolaterală a bulbului cu inhibarea lui și liniștirea tusei neproductive și implicațiilor psiho-afective ale tusei supărătoare. Într-o măsură mai mică sau mai mare pot inhiba și crește viscozitatea secrețiilor bronșice, micșora peristaltismul bronhiilor și motilitatea cililor, favoriza bronhospasmul. Cel mai frecvent din opioide se folosește codeina. Efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) ca cele analgezice (120 mg) și

crește proporțional cu doza (până la 60 mg). Acțiunea codeinei se dezvoltă în decurs de 2 ore și durează 4-6 ore și este de 3 ori mai slabă ca a morfinei. Opioidele au eficacitate maximă, însă trebuie evitate în tusea cronică și la indivizii cu predispoziție la dependență medicamentoasă la analgezicele opioide.

Dextrometorfanul are un efect antitusiv de durată medie (3-6 ore) este lipsit de acțiune analgezică, nu deprimă respirația și motilitatea cililor respiratori, nu prezintă risc de dependență medicamentoasă.

Codeina se absoarbe din tubul digestiv mai bine ca morfina și are o biodisponibilitate de circa 50%. Penetreză bariera hematoencefalică, placenta și epiteliul glandelor mamare (poate produce deprimare respiratorie și dependență la nou-născut și sugar). Metabolizarea are loc în ficat, iar circa 10% din codeină se supune demetilării cu formarea de morfină. Codeina se elimină preponderent sub formă neactivă prin urină. Perioada de înjumătățire constituie circa 3 ore.

Antitusivele opioide se indică în: tusea uscată, iritantă în cancer inoperabil, fracturi de coastă, pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar, aneurisme de aortă; tusea convulsivă.

Utilizarea antitusivelor opioide prezintă contraindicații similare cu analgezicele opioide la doze mari, iar utilizate ca antitusive mai frecvent impun prudență în astm bronșic, emfizem pulmonar, insuficiența respiratorie, insuficiența hepatică, copii sub 5 ani.

Reacțiile adverse pot fi similare la doze mari analgezicelor opioide, iar în cazul folosirii ca antitusive mai frecvent pot fi responsabile, îndeosebi codeina, de: greață, constipație, creșterea presiunii intracraniale, convulsii la copii.

Caracterizarea comparativă a antitusivelor opioide și neopioide este prezentată în tabelul 2.7.6.

**Antitusivele neopioide centrale.** O parte din acestea manifestă un efect similar codeinei, precum și pot manifesta un efect anestezic local și bronhodilatator. Principalele avantaje constau în absența pericolului de dependență medicamentoasă.

Efectul antitusiv este de durată moderată, circa 4 ore. Se utilizează practic după aceleași indicații ca și antitusivele opioide, dar fără riscul reacțiilor adverse, caracteristice acestora.

**Antitusivele cu acțiune periferică.** Preparatele blochează actul reflex al tusei. O parte din antitusivele respective posedă acțiune anestezică locală, bronhodilatatoare și expectorantă. Avantajul principal constă în absența riscului de dezvoltare a dependenței medicamentoase.

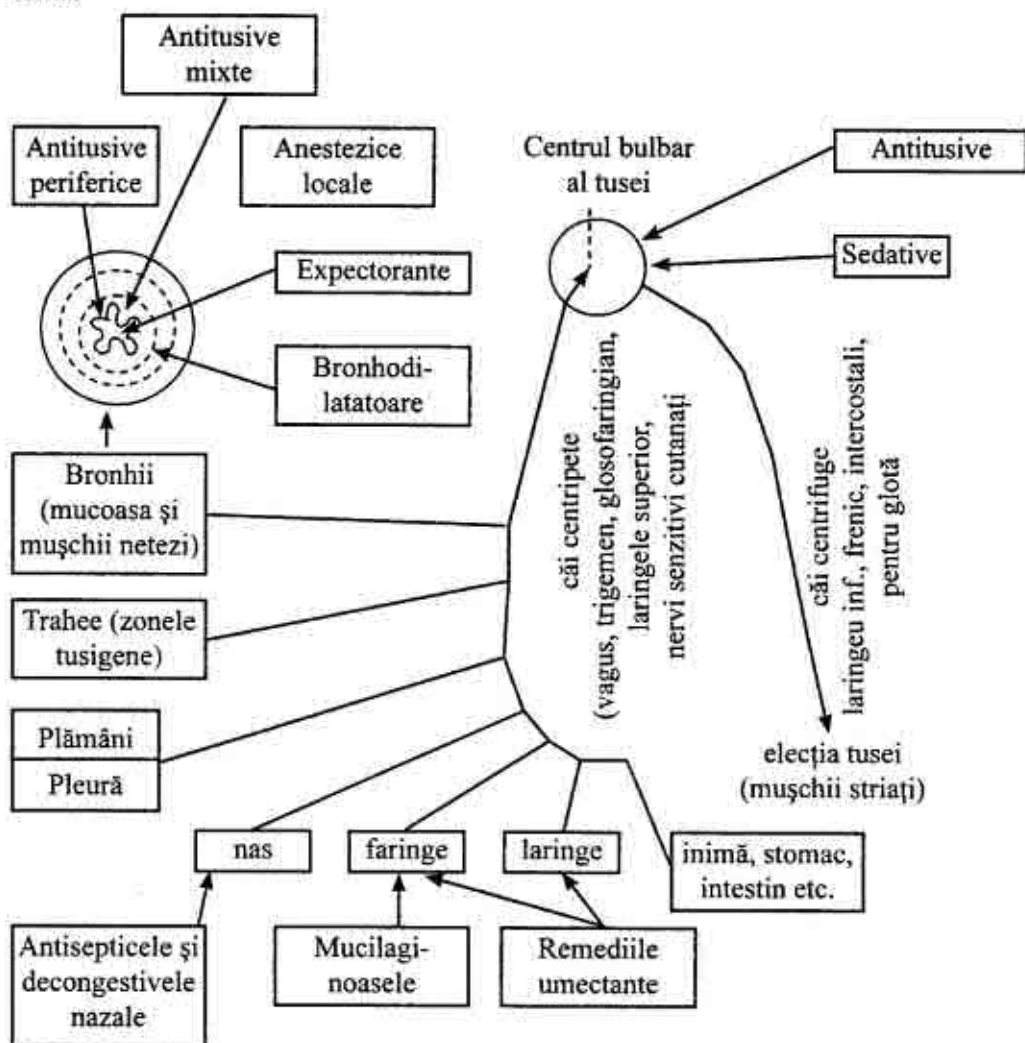
Indicațiile de bază sunt maladiile pulmonare, tuse până și după proceduri diagnostice (vezi tabelul 2.7.7).

Locul de acțiune al antitusivelor din diferite grupe este reflectat în schema 2.7.2.

**Principiile de utilizare a antitusivelor.** Antitusivele reprezintă o medicație simptomatică utilă în situațiile în care tusea este dăunătoare: tusea neproductivă care obosește pacientul, împiedică somnul (îndeosebi la debilitați și cardiaci); tusea care poate provoca accidente sau complicații postchirurgicale (de exemplu în intervențiile oftalmologice sau pentru hernie); tusea care accentuează iritația mucoasei laringiene și traheobronșice; tusea care favorizează bronhospasmul (accese ale tusei violente); tusea ce contribuie la



dezvoltarea emfizemului (tusea cronică); tusea care ușurează pătrunderea materialului infectat în profunzimea tractului respirator (prin inspirația brutală care precede tusea), contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecții; tusea nereproductivă, îndeosebi nocturnă.



Trebuie combătută tusea inutilă sau dăunătoare, tusea uscată. Tusea umedă trebuie diminuată când este prea supărătoare, dar niciodată nu suprimate.

Electția depinde de mecanismele tusei. În cazul tusei cauzate de stimuli iritanți din laringe, faringe, trahee se pot utiliza ceaiuri care conțin mucilagii sau se creează o atmosferă caldă și umedă. În tusea determinată de excitarea faringelui se pot folosi preparatele umectante. Preparatele din această grupă se folosesc sub formă de troșe, caramele sau pastile pentru supt, picături ca monopreparate sau în asociere cu alte antitusive.

Componența lor se consideră că nu are mare importanță, deoarece ele au mai frecvent un component psihologic, precum și cresc secreția salivei, care este un umectant natural și care mai posedă proprietăți protectoare. Secreția salivei se poate intensifica prin așa metode simple ca suplimentarea câtorva picături de suc de lămâie în sirop, care sunt mai des folosite la copii și persoanele de vârstă înaintată. La copii de asemenea sunt des utilizate dulciurile, deoarece caramellele pentru supt, drajeurile etc. sunt mai costisitoare și au o mulțime de ingrediente, prezența cărora nu este obligatorie. Preparatele umectante de obicei sunt indicate în tusea cauzată de iritarea mucoasei faringelui din regiunile lui superioare.

În cazul tusei iritative, mai ales în primele zile, la excitarea receptorilor situați mai jos de faringe, se recurge la inhalajii de vapori de apă, precum și la asocierea de diferite uleiuri volatile sau alte substanțe care cresc secreția mucusului lichid și asigură protecția mucoaselor inflamate.

În maladii cu spută ce se elimină dificil se indică expectorante și mucolitice. Dacă tusea este agravată de bronhospasm, se asociază bronhodilatatoarele (de exemplu beta-adrenomimeticele). Tusea provocată de stimulii mucoasei nazale necesită utilizarea antisepticelor, decongestantelor, anestezicelor locale. În tusea psihogenă se indică preparatele sedative sau placebo.

### **Analepticele cu acțiune centrală**

**Farmacodinamia.** Analepticele cu acțiune centrală nu posedă acțiune selectivă asupra centrilor SNC (vezi tabelul 2.7.9.). La administrarea lor se micșorează perioada latentă a reflexelor și pragul excitării centrilor nervoși, precum și se intensifică schimbul de substanțe, consumul de energie și oxigen în creier.

Influența asupra centrului respirator se caracterizează prin creșterea frecvenței respirațiilor și minut-volumul respirației. Mai puternic se excită centrul respirator când el este inhibat și se micșorează reactivitatea la stimulii fiziologici ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , reflexe de pe hemoreceptori). Efectul este scurt și instabil (zeci de min.) și dă numai câștig în timp pentru transportarea bolnavilor în centre specializate. Injecțiile repetate duc la cașexia centrului respirator, convulsii și la reducerea efectului.

**Indicațiile.** Analepticele cu acțiune centrală sunt indicate în: asfixia nou-născuților (etimizol); hipoventilație în intoxicații cu inhibitoare ale SNC, după înec (etimizol, sulfocamfocaină); colaps de origine centrală (cafeină benzoat sodică); în leșin (cafeină benzoat sodică, sulfocamfocaină); insuficiență cardiacă la bătrâni după boli infecțioase, pneumonii (camfor, sulfocamfocaină); hipotensiune arterială la bătrâni.

**Contraindicațiile.** Preparatele din grupa dată sunt contraindicate în: traume cerebrale, comă, hipoxie; în intoxicații cu toxice convulsive (stricnină, securenină) și remedii ce excită SNC și cu posibilitatea convulsiilor (antidepressive, antihistaminice, opioide, peniciline etc.); meningite, tetanos; epilepsie în anamneză.

Caracteristica antitusivelor opioide și neopioide

Preparatele	Efectul antitusiv	Efect analgezic	Inhibiția respirației	Dependența	Alte efecte	Dozele și frecvența administrării
Codeină	++	+	+	+	Bronhospasm	15-30 mg la 4-6 ore ; la copii 0,2-0,3 mg/kg la 6-8 ore
Morfină	++++	++++	+++	+++	Similar codeinei	
Etilmorfină (dionina)	+++	++	++	+	Similar codeinei	10-15 mg 2-3 ori/zi
Folcodină	++	?	±	±		
Noscapină (tusan)	++	0	Stimulează	0	Bronhodilatator slab	15-30 mg de 3-4 ori/zi
Levopropoxifen	++	±		0	Anestezie locală, sedare, somnolență	50-100 mg de 3-4 ori/zi
Dextrometorfan (tusilan, romilan)	++	0	0	0	Somnolență	15-30 mg de 3-4 ori/zi
Glaucină (glauvent)	++	+	0	0	Slab sedativ, adrenoblocant	25-50 mg 2-4 ori/zi la adulți, 12,5-25 mg 2-3 ori/zi la copii
Clofedanol (baltix, calmotusin)	+				Efect antitusiv prelungit	25 mg 3-4 ori/zi
Oxeladină (tusuprex)	++	0	0	0	Expectorant	10-20 mg 3-4 ori/zi

Antitusivle periferice specifice și mixte

Preparatul	Efectele	Indicațiile	Dozele	Reacțiile adverse
Prenoxidiazină (Libexină) compr. 0,1	Anestezic local, antitusiv, spasmolitic	Tusea în: 1. catară ale căilor respiratorii supertoare; 2. bronșite acute și cronice; 3. bronhopneumonii; 4. astm bronșic; 5. emfizem pulmonar; 6. înainte de bronhoscopie sau bronhografie.	1-2 compr. de 2-4 ori pe zi	Erupții, edem angioneurotic, anestezia mucoasei bucale, greață, diaree
Butamirat (Sinecod) dr. 0,02; 0,05 fiole 1%-1 ml flac. 10 ml sirop 200 ml	Antitusiv, expectorant, bronholitic și antiinflamator	Tusea puternică de orice origine, inclusiv perioada pre- și postoperatorie Tusea convulsivă	1-2 dr. - de 3 ori/zi sirop 1-2 linguri de 3 ori/zi 1-2 ml i/v sau i/m	Rar - exantemă, greață, diaree, amețeli
Benbroperină (pectipront) sirop 90 ml	Antitusiv (mixt) bronhodilatator	Tusea nereproductivă Tusea în bronșită acută și cronică Tusea în gripă Tusea în maladiile infecțio- inflamatorii ale căilor respiratorii	o lingură 2-3 ori/zi în timpul sau după masă	Sunt posibile: amețeli, slăbiciune, sete, xerostomie, semne dispeptice, dereglări ale concentrației atenției, erupții
Benzonatat (tessalon) compr. 0,1	Antitusiv mixt	Tusea nereproductivă Tusea în bronșită acută și cronică Tusea în maladiile infecțio- inflamatorii ale căilor respiratorii	100-300 mg 3-4 ori/zi	Uneori: somnolență, cefalee, amețeli, congestie nazală, diaree, erupții cutanate

## Preparatele antitusive combinate

Preparatul	Compoziția	Efectele	Indicațiile	Reacțiile adverse
Redol	Dextrometorfan și salbutamol	Antitusiv, bronholitic	Maladiile acute și cronice ale sistemului respirator cu tuse și bronhospasm	Somnolență ușoară, amețeli, slăbiciune, tremor muscular, tahicardie
Stoptusină	Butamirat și Guaifenezina	Antitusiv, expectorant (secretolitic), bronholitic	Tusea uscată în: infecții virale ale căilor respiratorii superioare și inferioare; catarate ale căilor respiratorii Reducerea tusei în: perioada pre- și postoperatorie; astm; tuberculoză; pneumoconioze	Rar: greață, diaree, amețeli, exantemă
Codipront	Codeină și Fenitloxamină	Antitusiv, antihistaminic, spasmolitic, anestezic local slab sedativ	Acces supărător de tuse în maladiile infecțio-inflamatorii și alergice ale căilor respiratorii superioare și inferioare	Reacții alergice, constipații, inhibiția respirației la doze mai mari
Hexap-neurmină	Biclotimol eucaliptol Acetaminofen și folcodină	Antitusiv, antipiretic, antimicrobian	Tusea uscată în maladiile acute ale sistemului respirator	Constipație, greață, somnolență, bronhospasm, inhibiția respirației, dependența la doze mari
Bronholitină	Glaucină Efedrină Acid citric	Antitusiv, bronholitic, sedativ, anestezic local și antiseptic	Tusea convulsivă, bronșită acută și/sau cronică, traheobronșită, astm, bronșită obstructivă	Greață, amețeli, tahicardie, hipertensiune arterială

Caracteristica analeptecilor bulbare cu acțiune centrală

Caracteristica generală	Influența asupra centrului respirator	Indicații	Contraindicații
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nu posedă acțiune selectivă asupra centrilor SNC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Măresc frecvența respirațiilor și minut-volumul respirației</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asfizia nou-născuților (etimizol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traume cerebrale, comă, hipoxie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Micșorează perioada latentă a reflexelor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mai puternic se excită centrul respirator când el este inhibat și se micșorează reactivitatea la stimulii fiziologici (CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup>, reflexe de pe hemoreceptori)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoventilație în intoxicații cu inhibitoare ale SNC, după înec (etimizol, sulfocamfocaină)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- În intoxicații:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) cu toxine convulsive (stricnină, securenină)</li> <li>b) remedii ce excită SNC și posibilitatea convulsivilor (antidepresivele, antihistaminicele, opioidele, penicilinele etc.)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Micșorează pragul excitării centrilor nervoși</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectul este scurt și instabil (zeci de min.) și dă numai câștig în timp pentru transportarea bolnavilor în centre specializate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colaps de origine centrală (cafeina benzoat sodică)</li> <li>- În leșin (cafeina benzoat sodică, sulfocamfocaină)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningite, tetanos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensifică schimbul de substanțe, consumul de energie și oxigen în creier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Injecțiile repetate duc la cașexia centrului respirator, convulsii și la reducerea efectului</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiență cardiacă la bătrâni după boli infecțioase, pneumonii (camfor, sulfocamfocaină)</li> <li>- Hipotensiune arterială la bătrâni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie în anamneză</li> </ul>

## 2.8. FARMACOLOGIA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE ȘI ANTIHIPOTENSIVE

### 2.8.1. ANTIHIPERTENSIVELE

Medicamente din diferite grupe farmacologice capabile să scadă presiunea arterială majorată, influențând asupra factorilor patogenetici ai hipertensiunii arteriale.

Remediile antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale crescute în hipertensiunea arterială către cele fiziologice prin următoarele mecanisme:

- diminuarea lucrului inimii;
- micșorarea rezistenței periferice;
- interferarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- micșorarea volumului sângelui circulant.

Preparatele antihipertensive se clasifică în nespecifice și specifice. Cele cu acțiune nespecifică (sedativele, tranchilizantele etc.) vor influența asupra factorilor nervoși, implicați în patogeneza hipertensiunii arteriale. Preparatele cu acțiune nespecifică vor fi prescrise în tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale sau asociate pe parcurs la remediile specifice.

Preparatele antihipertensive specifice includ:

- I. Antihipertensive neurotrope;
- II. Antihipertensive musculotrope;
- III. Antihipertensive cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- IV. Antihipertensive cu acțiune asupra volumului de sânge circulant.

#### I. Antihipertensivele neurotrope

##### 1. *Preparatele cu acțiune centrală:*

- agoniștii  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor: guanfacină, guanabenz, metildopă;
- agoniștii receptorilor  $\alpha_2$ -adrenergici și imidazolinici  $I_1$ : clonidină;
- agoniștii receptorilor imidazolinici  $I_1$ : moxonidină, rilmenidină;

##### 2. *Preparatele cu acțiune asupra sistemului nervos periferic:*

a) **Ganglioplegicele:** trepiriu iodid, trimetafan, hexametoniu, azametoniu, pempidină, trimetidină;

b)  **$\alpha$ -adrenoblocantele:**

1. *neselective* – fentolamină, fenoxibenzamină, proroxan, tolazolină, clorpromazină, droperidol, dihidroergotamină;
2. *selective* – doxazosin, prazosin, terazosin, trimazosin, alfuzosin;

c) **Blocantele  $\beta$ -adrenergice**

##### 1. *neselective:*

- *fără acțiune simpatomimetică intrinsecă (ASI)* – propranolol, timolol, sotalol, nadolol
- *cu ASI* – pindolol, alprenolol, oxprenolol, dilevalol, penbutolol, bopindolol;

##### 2. *$\beta_1$ -selective:*

- *fără ASI* – atenolol, talinolol, metoprolol, betaxolol, esmolol, bisoprolol, practolol, nebivolol, bevantolol;
- *cu ASI* – acebutolol, celiprolol;

- 3) **cu acțiune vasodilatatoare:** celiprolol, nebivolol, carteolol, bevantolol;
- d)  **$\alpha$ - $\beta$ -adrenoblocante:** labetalol, bucindolol, carvedilol, proxodolol;
- e) **Simpatolitice:** guanetidină, rezerpină, guanadrel, bretiliu, raunatină, rauvazan;
- f) **Serotoninoblocante:** ketanserină;
- g) **Inhibitori adrenergici și serotoninergici:** urapidil.

## II. Vasodilatatoarele musculotrope

### a) Cu acțiune directă

- 1) *preponderent asupra arterelor:* hidralazină, dihidralazină;
- 2) *preponderent asupra venelor:* izosorbid dinitrat, nitroglicerină, molsidomină;
- 3) *cu acțiune asupra arterelor și venelor:* nitroprusiat de sodiu, papaverină, drotaverină, magneziu sulfat, bendazol;

### b) Cu acțiune indirectă

- *blocantele canalelor lente de calciu:*
  - dihidropiridine: nifedipină, amlodipină, felodipină, nimodipină, nicardipină, isradipină, nisoldipină, lacidipină;
  - benzotiazepine: diltiazem, clentiazem;
  - fenilalchilamine: verapamil, tiapamil, emopamil, galopamil;
- *activatorii canalelor de potasiu:*
  - diazoxid, minoxidil, cromokalim, nicorandil, pracedil.

## III. Remedii cu acțiune asupra sistemului RAA

- 1) **inhibitorii eliberării reninei:**  $\beta$ -adrenoblocante,  $\alpha$ - $\beta$ -adrenoblocante, simpato-litice, preparate cu acțiune centrală;
- 2) **inhibitorii reninei:** aliskiren, remikiren, eltakiren;
- 3) **inhibitorii enzimei de conversie (IEC)**
  - a) *ce conțin grupa sulfhidrică:* captopril, spirapril, moexipril;
  - b) *ce conțin grupa carboxilică:* enalapril, ramipril, lizinopril, cilazapril, quina-pril, benazepril;trandolapril, perindopril;
  - c) *ce conțin grupa fosfatică:* fosinopril;
- 4) **blocantele receptorilor angiotensinici AT II tipul I:** lozartan, irbesartan, val-sartan, eprosartan, candesartan, telmisartan;
- 5) **inhibitorii vasopeptidazelor:** omapatrilat;
- 6) **antagoniștii aldosteronului:** spironolactonă, triamteren, amilorid.

## IV. Diureticele

Hidroclorotiazidă, indapamid, furosemid, clortalidon, clopamid, bumetamid, spiro-nolactonă, triamteren, amilorid etc.

**Medicația antihipertensivă modernă** trebuie să fie în mod cert eficace și are ca scop evitarea complicațiilor directe ale hipertensiunii arteriale: insuficiența cardiacă, infarctul acut de miocard, accidentele cerebrovasculare etc. Studiile repetate au confirmat necesitatea tratamentului medicamentos nu numai la persoanele cu formele moderate și severe ale hipertensiunii arteriale (valori tensionale mai mari de 165/100 mm/Hg), dar



și la cei cu hipertensiune arterială ușoară, care sunează factorii de risc ai aterosclerozei: abuzul de tutun, hipercolesterolemia, diabetul, vârsta tânără, sexul masculin, antecedentele de ateroscleroză gravă în familie. Decizia terapeutică trebuie să țină seamă și de raportul beneficiu / risc al medicației, inclusiv de riscul modificărilor metabolice, de exemplu, creșterea colesterolemiei și trigliceridemieii la utilizarea diureticelor tiazidice sau propranololului. Până la începutul medicației antihipertensive se recomandă instituirea unei diete hipocalorice și hiposodate și limitarea posibilă a altor factori de risc: renunțarea la fumat, controlul glicemiei, reducerea greutateii corporale etc., care în unele cazuri se dovedește a fi suficientă în reglarea valorilor tensionale.

Medicația antihipertensivă trebuie folosită cu prudență în cazurile de afectare vasculară cerebrală sau periferică, deoarece reducerea bruscă a presiunii arteriale poate diminua în mod critic perfuzia tisulară, agravând situația deja existentă.

Problemele dificile sunt legate de cooperarea bolnavului la administrarea corectă a tratamentului. De multe ori, recomandările medicului sunt numai parțial respectate sau suspendate în mod nejustificat. Prin urmare, este de dorit ca schemele de tratament să fie cât mai simple și mai puțin costisitoare.

### **Antihipertensive cu acțiune centrală** *Agoniștii $\alpha_2$ -receptorilor ca antihipertensive*

Clonidina, guanfacina, metildopa (aceasta din urmă după transformarea în  $\alpha$ -metildopamină și  $\alpha$ -metilnoradrenalină), penetrând bariera hematoencefalică, stimulează  $\alpha_2$ -adrenoreceptorii presinaptici ai structurilor SNC, cu consecințe inhibitoare asupra controlului nervos simpatic al circulației. Efectul hipotensiv este moderat, iar reflexele simpatică de adaptare ortostatică și la efort sunt în mare măsură păstrate.

**Clonidina** (hemiton, clofelina etc.) este un derivat imidazolinic înrudit cu nafazolina (stimulant  $\alpha$ -adrenergic) și cu tolazolina (blocant  $\alpha$ -adrenergic).

**Mecanismul de acțiune.** Substanța se comportă ca un agonist-adrenergic. Scăderea presiunii arteriale se datorează, în principal, unei acțiuni centrale, exercitată la nivelul nucleului reticulat lateral din bulb (care funcționează ca centru vasomotor), cu diminuarea consecutivă a tonusului simpatic periferic și favorizarea reflexelor vagale cardioinhibitoare. În afara receptorilor  $\alpha_2$ -adrenergici, a fost descrisă și implicarea unor receptori specifici pentru structura imidazolinică a clonidinei – receptorii  $I_1$  – situați în acest nucleu. Efectul sedativ este favorizat de acțiunea asupra unor receptori  $\alpha_2$ -adrenergici, aparținând neuronilor din locus coeruleus, formațiune centrală importantă pentru modularea reacțiilor psihovegetative. Diminuarea funcției simpaticului scade nivelul plasmatic al noradrenalinei cu peste 80%. Concentrațiile mari de clonidină, realizate prin injectarea intravenoasă, acționează și asupra receptorilor  $\alpha$ -adrenergici periferici, ceea ce explică creșterea tranzitorie a presiunii arteriale, care poate precedă scăderea tensională.

Clonidina produce bradicardie, diminuează forța contractilă a miocardului, micșorează debitul cardiac. Rezistența periferică nu este scăzută semnificativ. Fluxul sangvin diminuează în teritoriul cerebral, splanhnic, în mușchii striati și piele. Circulația coronariană este diminuată secundar micșorării consumului de oxigen al miocardului. În rinichi fluxul sangvin se menține, filtrarea glomerulară este nemodificată. Natriureza

scade, cu tendință de creștere a volumului sangvin. Secreția de renină este inhibată. De asemenea clonidina posedă efect analgezic.

**Indicațiile și regimul de dozare.** În tratamentul formelor medii sau grave ale hipertensiunii arteriale se administrează comprimate de clonidină oral, doza obișnuită fiind de 75 – 150  $\mu\text{g}$  de 2 – 3 ori pe zi. Tratamentul se începe cu doze mici, la necesitate se majorează. Durata tratamentului variază de la o lună până la un an. Se asociază obligatoriu un diuretic, care acționează sinergic. Poate fi avantajoasă asocierea cu hidralazina. Suspendarea tratamentului se face treptat pentru a evita fenomenul de suspendare. Este preparatul antihipertensiv de elecție la gravide. În tratamentul pusecelor hipertensive se administrează parenteral (i/v, i/m) sol. 0,01% – 1ml sau perlingual comprimate 75  $\mu\text{g}$ . Clonidina se utilizează în tratamentul migrenei, provocată, în special, de alimente și factori climaterici în doză de 25  $\mu\text{g}$  de 2 ori pe zi. În practica psihiatrică se utilizează în tratamentul stărilor de abstenență provocată de suspendarea opioizilor, alcoolului, fumatului. În calitate de analgezic se indică în neuralgii, dureri de fantomă, în perioada postoperatorie. Sub formă de colir clonidina se utilizează în glaucom pentru reducerea tensiunii intraoculare.

**Contraindicațiile.** Clonidina e contraindicată la persoanele cu psihoză depresivă severă în antecedente, ateroscleroza vaselor cerebrale, bradicardie, bloc AV de gradele II – III, șocul cardiogen, insuficiența circulatorie periferică cronică, la persoanele ce necesită atenție (conducătorilor de autovehicule etc.).

**Reacțiile adverse.** Clonidina este în general bine suportată. Provoacă relativ frecvent uscăciunea gurii, sedare, somnolență, agravarea bronhospasmului, constipație, care de obicei se atenuează cu timpul. Hipotensiunea ortostatică, inhibarea ejaculării, diminuarea libidoului se întâlnesc relativ rar. S-au semnalat tulburări ischemice de tipul sindromului Raynaud la începutul tratamentului. Suspendarea bruscă a dozelor mari utilizate poate declanșa fenomenul rebound – urgență hipertensivă, însoțită de cefalee, sudorație, tahicardie, agitație, tremor, tulburări gastrointestinale. Posibilitatea unor asemenea accidente impune scăderea treptată a dozelor timp de 7 zile și instruirea riguroasă a bolnavilor în această direcție. Utilizarea de lungă durată a clonidinei poate crește rezistența vaselor cerebrale și, prin urmare, contribuie la dereglarea circulației cerebrale.

**Farmacocinetica.** Clonidina se administrează oral, i/m, i/v, în sacul conjunctival. La administrare orală biodisponibilitatea constituie 60–90%. Concentrația plasmatică maximă se realizează în decurs de 2 – 4 ore. Nu există o corelație între concentrația plasmatică și efectul antihipertensiv (concentrațiile mari sunt uneori mai puțin eficiente, probabil, datorită apariției efectelor simpatomimetice vasoconstrictoare periferice). Difuzează bine în țesuturi și trece bariera hematoencefalică (BHE). Volumul de distribuție este 2,1 l/kg. Clearance-ul este de 3,1 ml/min/kg.  $T_{1/2}$  – 8,5 ore. Durata acțiunii 4 – 24 ore la hipertensivi și 8 ore la persoanele sănătoase. Se elimină renal în proporție de 62% în formă neschimbată, restul se metabolizează în ficat. Excreția completă după 5 zile.

**Interacțiunile medicamentoase.** Pentru potențarea efectului antihipertensiv se recomandă asocierea clonidinei cu diureticele, vasodilatatoarele, respectiv micșorând dozele preparatelor. Nu se recomandă asocierea cu  $\beta$ -adrenoblocante, deoarece pot provoca hipertensiune paradoxală. Este contraindicată asocierea cu antidepressivele triciclice,

alfa-adrenoblocantele. Este interzisă utilizarea alcoolului din cauza potențării efectului deprimant central.

### *Metildopa (aldomet, dopegyl)*

#### **Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice**

Acțiunea hipotensivă se exercită prin intermediul unor metaboliți ai metildopei –  $\alpha$ -metilnoradrenalină și  $\alpha$ -metiladrenalină. Aminoacidul este captat în anumite terminațiuni adrenergice din SNC, unde substituie dopamina în lanțul reacțiilor biochimice, formând analogi  $\alpha$ -metilați ai noradrenalinei și adrenalinei. Acești mediatori falși au acțiune stimulantă asupra unor receptori  $\alpha$ -adrenergici de la nivelul tractului solitar și altor formațiuni centrale, care determină influența inhibitoare asupra sistemului simpatic la periferie și favorizează reflexele cardioinhibitoare.

Dozele terapeutice provoacă o scădere moderată a presiunii arteriale la hipertensivi prin diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace și rezistenței periferice totale. Metildopa inhibă slab secreția de renină, tinde spre creșterea compensatorie a volemiei. Preparatul ameliorează circulația cerebrală.

**Indicațiile și regimul de dozare:** Metildopa este indicată în hipertensiunea arterială moderată sau severă, hipertensiunea arterială cu insuficiență renală, unde se poate asocia cu furosemidul și hidralazina (medicamente ce mențin circulația renală). Preparatul este de elecție în hipertensiunea arterială la gravide, fiind inofensiv pentru mamă și făt (ameliorează fluxul placentar). Se administrează oral, doza noctemerală fiind 500 mg – 2 g repartizată în 2-3 prize. Se începe cu 250 mg de 2 ori/zi și se majorează la intervale de 2 zile, până la doza eficace.

**Contraindicațiile.** Metildopa este contraindicată la bolnavii cu stări depresive, cu ateroscleroză cerebrală avansată, la hepatici (hepatita acută, ciroză) și în prezența alergiei specifice la medicament. În timpul tratamentului este necesară supravegherea hemoleucogramei și a probelor hepatice.

**Reacțiile adverse.** Metildopa produce mai frecvent decât clonidina sedare, care diminuează treptat. Pot surveni cefalee, amețeli, coșmaruri, stare depresivă, tulburări extrapiramidale, ginecomastie, galactoree, micșorarea libidoului, impotență. Alte efecte nedorite sunt: uscăciunea gurii, congestie nazală, constipație. Hipotensiunea ortostatică se întâlnește rar.

Tratamentul îndelungat cu doze mari – peste 1000 mg/zi, timp de 6 luni sau mai mult – provoacă la circa 15% dintre bolnavi pozitivarea testului Coombs direct, fără semnificație clinică, iar 5% din ei fac anemie hemolitică, agranulocitoză, trombocitopenie, care impune suspendarea preparatului. Mai rar se întâlnește febra, apariția anticorpilor antinucleari, tulburările hepatice, manifestate prin majorarea transaminazelor, icter, care pot evolua spre necroză parenchimatooasă.

**Farmacocinetica.** Metildopa se absoarbe variabil din tubul digestiv. Biodisponibilitatea la administrarea orală este 25% datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă se realizează în decurs de 3–6 ore. Volumul aparent de distribuție este 0,37 l/kg.  $T_{1/2}$  este de 1,8 ore. Se elimină prin rinichi 25% sub formă neschimbată, restul sub formă de sulfoconjugați.

## Agoniștii I<sub>1</sub>-receptorilor imidazolinici ca antihipertensive

Din această grupă fac parte moxonidina și rilmenidina.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele sunt agoniști ai receptorilor I<sub>1</sub>-imidazolinici din bulb cu diminuarea consecutivă a tonusului simpatic periferic și concentrației plasmatice a catecolaminelor.

**Efectul antihipertensiv.** Moxonidina micșorează PA preponderent în baza reducerii rezistenței periferice (cu cât sunt mai mari cifrele inițiale cu atât mai vădit este efectul). Spre deosebire de clonidină, nu reduce atât de marcat FCC și VS (volumul sistolic). Sunt date care vorbesc despre micșorarea activității reninei, angiotensinei II, aldosteronului și noradrenalinei în sânge. Moxonidina manifestă efect natriuretic, care se menține pe fundalul scăderii PA. Preparatul reduce PA sistolică cu 20-30 mm Hg și PA diastolică cu 10-20 mm Hg. Moxonidina poate contribui la regresia hipertrofiei ventriculului stâng la bolnavii cu hipertensiune arterială. La utilizarea îndelungată nu se dezvoltă toleranța și efectul nu diminuează. La întreruperea bruscă a tratamentului nu se soldează cu sindromul de suspendare „rebound”. Moxonidina practic nu provoacă sedare și reducerea activității psihice și motorii. O particularitate importantă a agoniștilor receptorilor I<sub>1</sub>-imidazolinici este că preparatele exercită efect benefic asupra metabolismului glucidic (crește secreția de insulină ca răspuns la glucoză și sensibilitatea țesuturilor la insulină) și lipidic (crește lipoliza), reduce apetitul. Preparatele după eficacitate sunt similare cu hidroclortiazida, atenololul, nifedipina, captoprilul, clonidina, prazosina. Efectul antihipertensiv survine în 1,5-3 ore și durează până la 24 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Moxonidina și rilmenidina sunt indicate în hipertensiune arterială, în deosebi în hipertensiunea arterială cu sindrom metabolic. Se discută perspectivele utilizării în insuficiența cardiacă cronică.

Doza inițială pentru moxonidină constituie 0,2 mg o dată pe zi cu creșterea dozei la necesitate până la 0,4 mg/zi sau chiar 0,2-0,4 mg de 2 ori/zi. Rilmenidina se recomandă în doze de 0,1-0,2 mg 1-2 ori/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Agoniștii receptorilor II-imidazolinici sunt contraindicați în: bradicardie, bloc AV gradul II-III; sindromul nodului sinusal bolnav; dereglări grave ale ritmului ventriculelor; insuficiență hepatică și renală gravă; insuficiență cardiacă gradul IV; edemul angioneurotic în anamneză. Preparatele se vor utiliza cu precauții în timpul gravidității; la copii până la 18 ani; în depresie psihică; în claudicație intermitentă; în sindromul Raynaud; în glaucom; în epilepsie; în boala Parkinson.

**Reacțiile adverse.** Incidența reacțiilor adverse este de circa 1,6 %. Mai frecvent preparatele pot provoca: uscăciune în gură (survine la începutul tratamentului, apoi cedează); sedare, cefălee. Ocazional se constată: amețeli; tulburări de somn; senzație de slăbiciune în membrele inferioare; edeme periferice; bradicardie; dereglări gastrointestinale, reacții alergice.

**Farmacocinetica.** Moxonidina și rilmenidina se absorb bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate mare (88% moxonidina și totală la rilmenidină). Cuplarea cu proteinele plasmatice este ne semnificativă. Preparatele au un volum de distribuție mare (circa 5 l/kg). Moxonidina se metabolizează circa 10-20%. Eliminarea pentru ambele prepa-

rate este renală sub formă preponderent neschimbată.  $T_{0,5}$  constituie pentru moxonidină 2-3 ore, iar pentru rilmenidină – 8 ore.

## Ganglioplegicele ca antihipertensive

Reprezintă o grupă de rezervă în tratamentul hipertensiunii arteriale.

**Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice.** Ganglioplegicele împiedică transmisia impulsului nervos prin ganglionii vegetativi de pe tractul fibrelor simpatice și parasimpatice eferente. Ele blochează prin competiție cu acetilcolina  $N_1$ -colinoreceptorii de la nivelul neuronilor ganglionari.

Paralizia ganglionilor simpatici determină anularea controlului simpatic vasomotor și cardiostimulator. Se produce o vasodilatație marcantă a vaselor rezistive cu diminuarea întoarcerii venoase (presarcinii), scăderea volumului sistolic și debitului cardiac și micșorarea rezistenței vasculare sistemice totale (postsarcinii). Presiunea arterială poate scădea pronunțat, mai ales în ortostatism. În cazul unei micșorări moderate a presiunii arteriale frecvența contracțiilor cardiace nu se modifică sau se constată o tendință spre bradicardie. La o micșorare marcantă a presiunii arteriale poate crește compensator tonusul vaselor rezistive (arterelor) cu majorarea rezistenței periferice și dezvoltarea unei tahicardii compensatorii. Fluxul sangvin cerebral, splanhnic și renal este diminuat. Ganglioplegicele prin blocarea N-colinoreceptorilor zonelor sinocarotide și medulosuprarenalelor reduc secreția de adrenalină și reacțiile vasoconstrictoare. Preparatele cresc sensibilitatea adreno- și colinoreceptorilor datorită denervării farmacologice.

Particularitățile farmacologice ale ganglioblocanților sunt prezentate în tabelul 2.8.1.1.

Tabelul 2.8.1.1

### Particularitățile de administrare a ganglioplegicelor

Preparatul	Calea de administrare	Începutul acțiunii	Durata acțiunii	Doza maximă nictemerală
Trimetafan	Perfuzie i/v	2-3 min	10-20 min	0,3-6 mg/min
Trepiriu iodid	Perfuzie i/v	2-3 min	10-30 min	40-80 mg
Azametoniu	i/v	2-5 min	2-4 ore	450 mg
	i/m	15-20 min	2-4 ore	
Hexametoniu	i/v	2-5 min	3 ore	300 mg
	i/m	15-20 min	3-4 ore	
	intern	30-60 min	3-4 ore	
Pempidina	intern	30-60 min	6-10 ore	30 mg
Pahicarpină	i/m	15-20 min	8-12 ore	450 mg
	s/c	20-30 min	8-12 ore	
	intern	30-60 min	8-12 ore	600 mg

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ganglioplegicele se recomandă ca antihipertensive de rezervă, când nu sunt eficace alte remedii medicamentoase. Preparatele de scurtă durată (trimetafan, trepiriu) sunt indicate în urgențele hipertensive (disecție de aortă, eclampsie etc.), hipotensiunea arterială dirijată în intervenții chirurgicale. Ganglioplegicele de durată medie și lungă pot fi utilizate ca medicamente de rezervă în tratamentul hipertensiunii arteriale maligne, edemul pulmonar cu normo- și hipertensiune, pusele hipertensive și dereglările circulației periferice (endarterita obliterantă, sindromul Raynaud etc.). ~~Trimetafanul~~ se consideră un preparat de elecție în ~~puseul hipertensiv din disecția de aortă~~. În acest caz se administrează i/v în bolus 0,1-0,2 mg/kg sau prin perfuzie, inițial 3 mg/min, apoi 0,5-1,5 mg/min.

Trepiriu se administrează i/v în bolus 40-80 mg sau i/v prin perfuzie, inițial sol. 0,1% - 70-80 pic pe minut, apoi 30-40 pic/min. Hexametoniu se poate utiliza i/v sau i/m câte 6-75 mg de 3-4 ori/zi, iar intern - 100-300 mg de 3-4 ori/zi. Azametoniu se introduce i/v sau i/m câte 15-150 mg de 2-3 ori/zi. Pempidina se recomandă intern câte 2,5-5 mg de 2-5 ori/zi. Trimetidina se administrează intern (5-50 mg de 1-2 ori/zi) sau i/v și i/m câte 5-10 mg de 1-3 ori/zi.

E important de menționat că la utilizarea ganglioplegicelor este necesar un control riguros al parametrilor hemodinamicii (PA, FGG etc.). Dacă hemodinamic e păstrată, se recomandă administrarea i/m a 0,2-0,3 ml soluție 5% azametoniu la fiecare 5-6 ore. În spasmul vaselor periferice absorbția preparatului este încetinită sau blocată, de aceea se recomandă utilizarea prin perfuzie. Preventiv se dizolvă 1 ml de azametoniu (sau hexametoniu) în 100-200 ml de ser fiziologic. Perfuzia se începe cu viteza de 2-4 picături pe minut (0,5-1,5 mg/min) sub controlul permanent al TA. La necesitate se mărește viteza introducerii până la 6-8 pic/min (3 mg/min).

**Contraindicațiile.** Ganglioplegicele nu se recomandă în feocromocitom, deoarece este crescută sensibilitatea adrenoreceptorilor periferici la catecolaminele circulante. Ele sunt contraindicate în glaucom, hipotensiunea arterială, ateroscleroza pronunțată pentru evitarea fenomenului de „furt”, infarctul miocardic acut, hemoragia subarahnoidiană, tromboze, insuficiență renală și hepatică.

**Reacțiile adverse.** Ganglioplegicele pot provoca colaps ortostatic, tahicardie, tahifilaxie. Pareza intestinală se manifestă mai ales la asocierea benzodiazepinelor, neurolepticelor, opioidelor și necesită efectuarea clisterelor sau utilizarea anticolinesterazicelor. Retenția urinei la femei, bătrâni, nefrotici poate declanșa infecții renale.

**Farmacocinetica.** După structura chimică ganglioplegicele se clasifică în amine cuaternare (azametoniu, hexametoniu, trepiriu iodid, trimetidina) și amine terțiare (pempidina, pahicarpina etc.). Aminele terțiare, spre deosebire de cele cuaternare, se absorb bine din tubul digestiv și penetrează bariera hematoencefalică.

## Blocantele alfa-adrenergice ca antihipertensive

Interesul către  $\alpha$ -adrenoblocante în ultimii ani a crescut mai ales în cazurile hipertensiunii arteriale dezvoltate pe fundalul altor maladii, așa ca prostatitele, dislipidemiile, diabetul zaharat, endarterita obliterantă etc.

Efect  $\alpha$ -adrenoblocant posedă și unele preparate antihipertensive, care fac parte din alte grupe farmacologice:  $\alpha$ - $\beta$ -adrenoblocante, neuroleptice etc. Caracterizarea generală a alfa-adrenoblocantelor - vezi preparatele adrenergice.

**Mecanismul de acțiune.** Efectul hipotensiv se dezvoltă în urma blocării  $\alpha_1$ - și  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor postsinaptici cu împiedicarea acțiunii noradrenalinei eliberate din membrana presinaptică asupra acestora. La blocarea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor presinaptici, care participă la reglarea eliberării de mediator din terminațiuni simpatice după mecanismul feedback negativ, crește eliberarea noradrenalinei, ceea ce stimulează  $\beta$ -adrenoreceptorii din cord cu dezvoltarea efectului inotrop și cronotrop pozitiv. Astfel, pacienților cu HTA blocarea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor este nedorită. Din această cauză mai des se utilizează  $\alpha_1$ -adrenoblocantele selective luând în considerare și efectele specifice extravasculare: diminuarea concentrației lipidelor în sânge, creșterea sensibilității țesuturilor la insulină, ameliorarea urodinamicii și inhibarea agregării trombocitelor. Prazosinul și doxazosinul influențează  $\alpha_{1A}$ - și  $\alpha_{1B}$ -adrenoreceptorii, în timp ce alfuzosinul și tamsulosinul blochează selectiv  $\alpha_{1A}$ -receptorii din musculatura netedă a prostatei, sfincterul vezicii urinare și porțiunea prostatică a ureterelor, dar nu influențează asupra  $\alpha_{1B}$  din vase. Efectul antihipertensiv se dezvoltă la prazosin în decurs de 2-4 ore, la terazosin – în 15-30 min, doxazosin – 2-6 ore cu o durată de 6-8 ore la prazosin, 12-24 ore – la terazosin și 18-36 ore – la doxazosin.

Preparatele dilată vasele renale, mezenteriale, ale pielii și mucoaselor, fapt ce duce la scăderea rezistenței periferice, presiunii arteriale și ameliorarea microcirculației. În urma hipotensiunii arteriale și sporirii eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică datorită blocării  $\alpha_2$ -receptorilor presinaptici poate surveni o tahicardie reflexă. Alfa-1-adrenoblocantele selective mai puțin pot provoca tahicardie reflexă, aceasta fiind cauzată în principal de gradul de micșorare a presiunii arteriale.

Alfa-adrenoblocantele exercită preponderent acțiune indirectă asupra inimii prin scăderea rezistenței periferice, micșorarea presarcinii și presiunii în circuitul mic, fapt ce se răsfrânge pozitiv asupra activității ventriculului stâng (se micșorează lucrul lui, precum și presiunea telediastolică), iar apoi se reduce și postsarcina. Toate acestea, dacă nu este tahicardie, duc la micșorarea lucrului cordului și necesității în oxigen și ameliorarea circulației coronariene.

**Indicațiile și regimul de dozare.**  $\alpha_1$ -adrenoblocantele selective se utilizează în tratamentul de durată al hipertensiunii arteriale asociate cu hiperplazia benignă a prostatei, diabetul zaharat, bronșita cronică obstructivă, ateroscleroza obliterantă a vaselor periferice, la fumători. Alfa-adrenoblocantele neselective sunt folosite pentru jugularea și profilaxia puseelor hipertensive la bolnavii cu feocromocitom, la suspendarea clonidinei, la utilizarea produselor ce conțin tiramină în timpul tratamentului cu inhibitorii MAO. Alfuzosimul și tamsulosinul sunt indicate doar în tratamentul hipertrofiei benigne a prostatei.

Dozele terapeutice pentru alfa-adrenoblocante constituie 50-100 mg de 3-5 ori/zi pentru fentolamină, 1-20 mg/zi în 2-3 prize pentru prazosin, 1-20 mg/zi într-o priză – pentru terazosin și 1-16 mg/zi într-o priză – pentru doxazosin (vezi tabelul 2.8.1.2.). Administrarea preparatelor se începe cu doze mici (0,5 mg prazosin, 0,1 mg terazosin), apoi la fiecare 1-2 săptămâni doza se dublează până la cele efective cu monitorizarea PA și reacțiilor adverse.

## Regimul de dozare a alfa-adrenoblocantelor

Denumirea preparatului	Doza terapeutică	Numărul de administrări
Fentolamina	50-100 mg	3-4
Doxazosin	1-16 mg/zi	1
Prozosin	1-20 mg/zi	2-3
Terazosin	1-20 mg/zi	1
Alfuzosin	5-10 mg/zi	2
Tamsuloin	400 mg/zi	1

**Contraindicațiile și reacțiile adverse** (vezi preparatele adrenergice).

**Farmacocinetica.** Fentolamina la administrare perorală posedă o biodisponibilitate joasă, pe când celelalte remedii  $\alpha$ -adrenoblocante au o biodisponibilitate înaltă la administrare internă. Capacitatea înaltă de cuplare a preparatelor  $\alpha$ -adrenoblocante cu proteinele plasmatiche necesită precauție la administrarea pacienților cu hipoproteinemie (vezi tabelul 2.8.1.3.).

Datorită gradului înalt de biotransformare a  $\alpha$ -adrenoblocantelor în ficat și eliminarea prin rinichi sub formă de metaboliți neactivi, nu este necesară corecția dozelor în dereglarea funcției renale.

Tabelul 2.8.1.3

Parametrii farmacocinetici ai  $\alpha$ -adrenoblocantelor

Preparatul	Biodisponibilitate, %	Legarea cu proteinele plasmei,%	T <sub>1/2</sub> , ore	Metabo- lizarea	Durata acțiunii, ore
Fentolamină	5	54	0,3 (i/v)	ficat	-
Doxazosin	60-70	98	22	ficat	18-36
Prazosin	44-69	97	2,6-6,5	ficat	6-8
Terazosin	90	90-94	12	ficat	12-24

Blocantele  $\beta$ -adrenergice ca antihipertensive**Mecanismul de acțiune și efectul antihipertensiv**

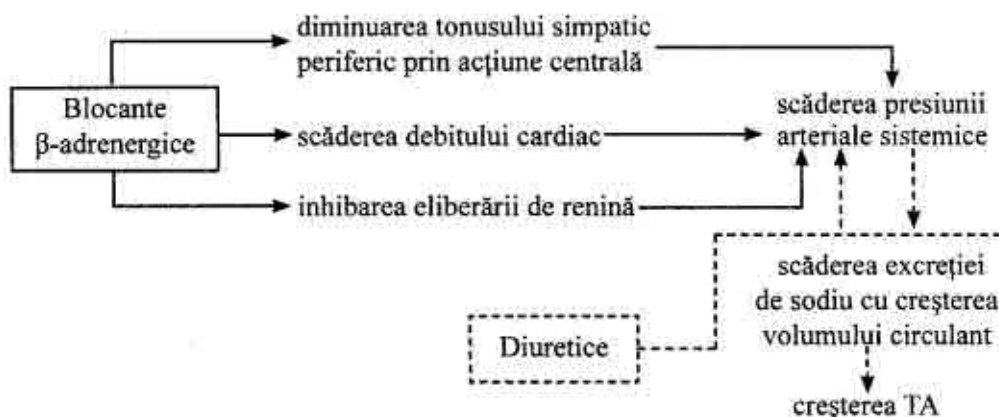
Acțiunea antihipertensivă a blocantelor  $\beta$ -adrenergice se realizează prin intermediul influenței asupra diferitor verigi patogenetice ale hipertensiunii arteriale:

1. blocarea  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor din cord cu dezvoltarea efectului cronotrop și inotrop negativ și respectiv a bradicardiei și reducerea debitului cardiac;
2. blocarea  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor cu diminuarea concentrației calciului în celulele aparatului juxtaglomerular și activității reninei și, respectiv, formarea angiotensinei II;
3. acțiunea centrală, manifestată prin reducerea activității simpatice și sedare;



4. blocarea  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor presinaptici și micșorarea eliberării noradrenalinei în fanta sinaptică și respectiv a tonusului simpatic;
5. acțiunea vasodilatatoare prin blocarea alfa-adrenoreceptorilor, formarea oxidului nitric sau acțiunea miotropă.

Astfel, beta-adrenoblocantele pot influența nivelul presiunii arteriale prin diminuarea lucrului inimii (efectul cronotrop și inotrop-negativ), reducerea rezistenței periferice vasculare (vasodilatație și reducerea tonusului renină-angiotensină-aldosteron) și micșorarea în anumite situații a volumului sângelui circulant (diminuarea secreției aldosteronului prin inhibarea eliberării reninei și activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron).



**Schema 2.8.1.1.** – Mecanismele acțiunii antihipertensive a blocantelor beta-adrenergice

**Acțiunea simpatomimetică intrinsecă (ASI)** se datorează comportării unor  $\beta$ -blocante ca agoniști parțiali. Evident, acțiunea are intensitate mai slabă și se poate manifesta prin stimularea cordului, relaxarea bronhiilor și vasodilatație. Preparatele cu ASI sunt mai avantajoase în prezența deficitului de pompă cardiacă și a tulburărilor de conducere, când stimularea simpatică este indispensabilă, evitând deprimarea excesivă a contracțiilor miocardice și blocul AV. Riscul bronhoobstrucției, fenomenelor ischemice și reacțiilor hipoglicemice se pare a fi mai mic.

Caracterizarea beta-adrenoblocantelor – vezi preparatele adrenergice.

**Indicațiile.** Beta-adrenoblocantele ca antihipertensive se recomandă în: hipertensiunea arterială (HTA) la tineri; HTA cu hiperreninemie; HTA și aritmii supraventriculare și ventriculare; HTA și stenocardie, infarct miocardic acut; HTA cu tahiaritmii simpatoadrenergice; HTA tip hiperchinetice; HTA tratată cu vasodilatatoare directe; HTA în hipertiroidism.

**Contraindicațiile și reacțiile adverse** (vezi preparatele adrenergice). În cadrul tratamentului hipertensiunii arteriale e necesar de menționat unele aspecte. Astfel, la diabetici  $\beta$ -adrenoblocantele favorizează reacții hipoglicemice, în urma inhibării formării glucozei din glicogen (fenomen dependent de catecolamine). Administrarea îndelungată de  $\beta$ -adrenoblocante (îndeosebi neselective și fără ASI) poate produce creșterea triglice-

ridelor, colesterolului total LDL și diminuarea HDL. Întreruperea bruscă a tratamentului antihipertensiv poate provoca sindromul rebound (agravarea ischemiei miocardice până la infarct, creșterea presiunii arteriale până la crize, apariția aritmiilor severe etc.).

**Farmacocinetica.** Parametrii farmacocinetici și dozele recomandate sunt reflectate în tabelul 2.8.1.4.

Tabelul 2.8.1.4

**Parametrii farmacocinetici ai blocantelor  $\beta$ -adrenergice**

Preparatul	Absorbție, %	Biodisponibilitatea,%	$T_{1/2}$ , ore	Legătura cu proteine plasmatice, %	Eliminarea, %		DMN, mg
					ficat	rinichi	
Atenolol	45 - 65	40 - 50	6-9	5	10	90	100
Acebutolol	90-100	40-60	3-4	25	60	40	600-1200
Metoprolol	95-100	50	3-4	10	100	0	150-300
Oxprenolol	70-95	30-50	1-4	80	100	0	120-400
Pindolol	90-100	90	3-4	55	60	40	7,5-22,5
Propranolol	95-100	30	2-5	93	100	0	120-400
Timolol	90-100	70	4-5	10	80	20	15-45
Talinolol	70-75		10-14	60	40	60	100-300

DMN - Doza maximă noctemerală

**Interacțiunile medicamentoase.** Nu se recomandă asocierea cu verapamil, deoarece poate produce bradicardie până la bloc AV (necesită ECG monitorizată). Diabeticii sub tratament cu insulină sau antidiabetice orale trebuie supravegheați în mod deosebit, datorită riscului crescut de reacții hipoglicemice. Se recomandă întreruperea medicației  $\beta$ -blocante cu 48 ore înaintea anesteziei generale.

**Simpatoliticele ca antihipertensive** (vezi preparatele adrenergice).

**Inhibitorii receptorilor serotoninici ca antihipertensive**

**Mecanismul acțiunii.** Ketanserina blochează selectiv receptorii serotoninergici 5HT<sub>2</sub> din artere și vene, blochează  $\alpha_1$ -adrenoreceptorii postsinaptici periferici. Preparatul prin mecanism central diminuează tonusul simpatic. Ketanserina inhibă secreția de aldosteron prin acțiune directă asupra zonei glomerulare a corticosuprarenalelor. Preparatul blochează agregarea plachetară indusă de serotonină. Efectul hipotensiv al ketanserinei este determinat de arteriodilatație (micșorarea postsarcinii), venodilatație moderată (reducerea presarcinii) și micșorarea FCC și minut-volumului. La administrarea preparatului se poate constata o diminuare a presiunii în artera pulmonară și o creștere ușoară a fluxului renal.

**Farmacocinetica.** La administrarea per os biodisponibilitatea variază între 16-60%,  $T_{1/2}$  – 9 ore, dar crește în insuficiența hepatică și cea renală. Se metabolizează în ficat cu formarea metaboliților – de ex. ketanserol, ce se transformă din nou în ketanserina.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ketanserina este utilizată în HTA ușoară și moderată, îndeosebi la vârstnici, după by-pass-ul coronarian și la asocierea cu dereglările circulației periferice.

Preparatul se indică inițial câte 20 mg 1-2 ori/zi cu majorarea la 1-2 săptămâni până la 40 – 80 mg/zi în 2 prize. Durata tratamentului, nu mai puțin de 2–3 luni. Efectul se instalează treptat timp de 2 săptămâni.

**Contraindicațiile.** Ketanserina este contraindicată în: tahicardie ventriculară; alungirea intervalului QT (sindromul QT idiopatic sau prin antiaritmice IA, IC și III); insuficiență hepatică sau renală.

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate produce somnolență, cefalee, uscăciunea mucoaselor, aritmii ventriculare, creșterea intervalului QT la asocierea cu diuretice ce elimină potasiu.

**Interacțiunile medicamentoase.** Ketanserina nu se recomandă a fi asociată cu antiaritmicele din clasele IA, IC, III din cauza riscului de bloc AV.

### **Inhibitorii adrenergici cu acțiune mixtă**

**Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice.** Urapidilul blochează  $\alpha_1$ -receptorii postsinaptici periferici și manifestă un efect  $\beta_1$ -adrenoblocant slab. La nivelul SNC blochează 5-HT<sub>1A</sub>-receptorii serotoninerfici centrali din bulb cu micșorarea tonusului simpatic.

Efectul antihipertensiv se datorează: micșorării rezistenței periferice prin dilatarea arterelor (reducerea postsarcinii) și parțial a venelor (reducerea presarcinii); diminuării nesemnificative a lucrului inimii (FCC, MV sau nu se modifică, sau se micșorează nesemnificativ). La utilizarea îndelungată reduce rezistența vaselor renale cu creșterea fluxului și filtrației glomerulare. Urapidilul poate provoca o retenție de sodiu prin creșterea nivelului angiotensinei II și aldosteronului. Efectul antihipertensiv se realizează treptat.

Este necesar de menționat că preparatul la administrarea de durată nu modifică nivelul glucozei, lipidelor și uraților în ser.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Urapidilul este prescris în: HTA ușoară sau moderată ca monoterapie; HTA gravă în asociație cu diureticele, blocantele canalelor calciului; puseuri hipertensive.

Preparatul se indică inițial câte 30 mg de 2 ori/zi, doza treptat se poate crește la 60 sau 90 mg de 2 ori/zi. În puseurile hipertensive se administrează i/v câte 5-10 ml soluție 0,5%.

**Contraindicațiile.** Urapidilul este contraindicat în: afecțiuni hepatice; stenoza aortică; neînchiderea ductului arterial; graviditate, lactație; hipersensibilitatea la preparat.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea urapidilului pot surveni: cefalee, amețeli, slăbiciune, dereglări de somn; greață, vomă; uscăciune în gură; hipotensiune arterială cu tahicardie.

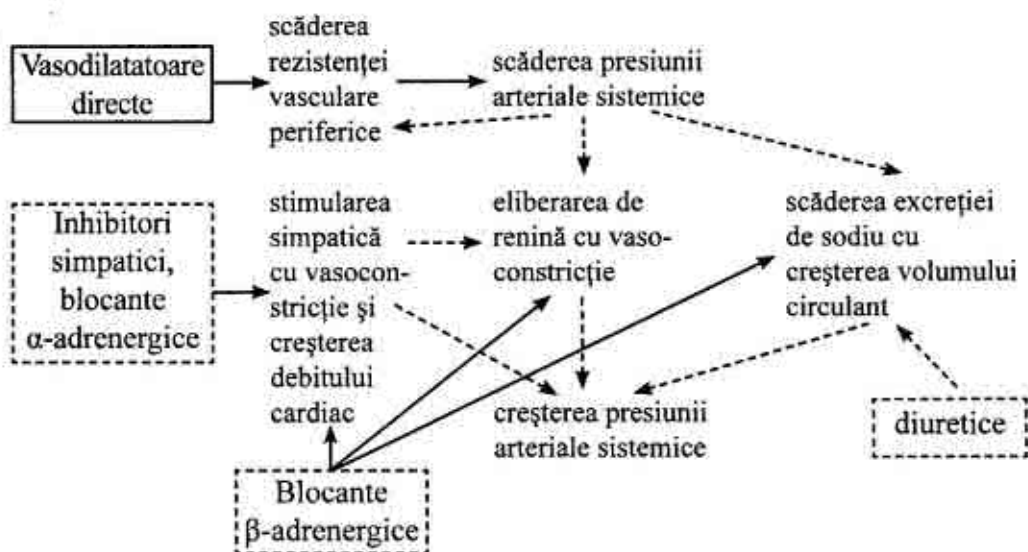
**Farmacocinetica.** La administrarea internă biodisponibilitatea preparatului constituie 78% și nu depinde de administrarea hranei. Circa 80% se cuplează cu proteinele

plasmatică. Urapidilul se metabolizează cu formarea de metaboliți activi.  $T_{0,5}$  constituie 4 ore la adulți, iar la bătrâni (>80 ani) – 8,9 ore, în maladiile hepatice – 20,5 ore. Preparatul se elimină 50-70% din doza administrată în 24 ore.

## Vasodilatatoare musculotrope ca antihipertensive

Presiunea arterială poate fi micșorată prin utilizarea medicamentelor care acționează direct asupra musculaturii netede a vaselor, relaxând-o. Aceste preparate pot fi utile în cazurile de insuficiență cardiacă, ușurând munca inimii prin scăderea pre- și postsarcinii.

### Mecanismul acțiunii



Schema 2.8.1.2. Mecanismul acțiunii antihipertensive a vasodilatatoarelor directe

## Arteriodilatatoarele ca antihipertensive

**Mecanismul de acțiune.** Hidralazina produce vasodilatație directă prin inhibarea fosforilării unui lanț specific al miozinei, precum și prin blocarea influxului de  $Ca^{++}$  în celulă în timpul contracției sau micșorarea eliberării lui din depou.

Minoxidilul dilată arterele prin activarea (deschiderea) canalelor de  $K^+$  cu efluxul  $K^+$  din celulă și hiperpolarizarea membranei, iar ulterior la închiderea canalelor de  $Ca^{++}$  potențial dependente, urmată de vasodilatație.

Diazoxidul diminuează nivelul  $Ca^{++}$  intracelular și relaxează musculatura netedă vasculară.

**Efectul antihipertensiv** (vezi tabelul 2.8.1.5). Hidralazina dilată preponderent arterele (reduce postsarcina) cu efect minim asupra venelor. Preparatul poate crește reflex tonusul simpatic cu tahicardie (datorită catecolaminelor eliberate sau reflex la  $\downarrow$  PA) și fluxul renal (nu modifică filtrația glomerulară). La utilizarea îndelungată a hidralazinei

se dezvoltă toleranța la efectul hipotensiv. Preparatul nu provoacă hipotensiune ortostatică.

Minoxidilul, ca și hidralazina, dilată preponderent arterele și foarte puțin venele, provoacă tahicardie reflexă. Preparatul crește activitatea reninei și secreția catecolaminelor, precum și hiperaldosteronismul secundar cu retenția  $\text{Na}^+$  și apei. Un beneficiu terapeutic al minoxidilului constă în exercitarea unui efect protectiv asupra rinichilor și retinei, îndeosebi în hipertensiunea arterială malignă. Preparatul nu provoacă hipotensiune ortostatică, iar efectul este dependent de doză.

Diazoxidul este un aretriolilatator care la administrarea i/v micșorează rapid PA sistolică și diastolică. Din cauza retenției  $\text{Na}^+$  și apei necesită asocierea diureticelor. Preparatul poate crește VS și FCC. La utilizarea corectă nu provoacă hipotensiune ortostatică.

**Tabelul 2.8.1.5**

**Caracterizarea efectului antihipertensiv al arteriodilatatoarelor**

Preparatul	Calea de administrare	Efectul antihipertensiv		
		latența	maxim	Durata
Hidralazina	Intern	45 min	1 oră	2-6 ore
	i/v	10-20 min	15-30 min	2-6 ore
Minoxidil	Intern	0,5-1 oră	4-8 ore	72-100 ore
Diazoxid	i/v	1-3 min	2-5 min	4-24 ore
Nitroprusiat de natriu	i/v perfuzie	30-60 sec.		1-10 min

**Indicațiile.** Hidralazina se indică în HTA renală, HTA renovasculară; puseurile hipertensive, insuficiența cardiacă (în tratament complex). Minoxidilul este prescris în: HTA malignă sau refractară, cu insuficiență renală; HTA renovasculară. Diazoxidul este recomandat în puseurile hipertensive (inclusiv cu encefalopatie, eclampsie); hipoglicemie.

**Contraindicațiile.** Hidralazina este contraindicată în: cardiopatia ischemică, valvulopatiile mitrale, maladiile cerebrovasculare, coarctația aortei, insuficiența renală progresivă; ca monoterapie în insuficiența cardiacă. Minoxidilul nu se recomandă în: cardiopatia ischemică, coarctația aortei, pericardită exsudativă, feocromocitom. Diazoxidul nu trebuie folosit la pacienții cu: cardiopatie ischemică, coarctația aortei, feocromocitom, afecțiunile vasculare obstructive.

**Reacțiile adverse.** Pentru arteriodilatatoare sunt caracteristice următoarele reacții adverse: tahicardie, aritmii; agravarea anginei pectorale până la ischemie și infarct miocardic; cefalee; eritem facial; retenție hidrosalină cu edeme; congestie nazală; parestezii.

La utilizarea hidralazinei pot surveni: polinevrite periferice (deficit vit.  $\text{B}_6$ ); artralgie, artrite, glomerulonefrite; fenomen lupic, vasculite; anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie; erupții cutanate (sindromul Stievens-Jhonson); dereglări sexuale (impotență); dereglări dispeptice (greață, diaree, anorexie, dereglări ale gustului).

Minoxidilul poate produce: dereglări ale văzului; reacții alergice (rar); hirsutism, polimenoree; revărsări pericardice; hipertricoză; dereglări metabolice (creșterea creatininei, azotului ureei, fosfatazei alcaline, hemoglobinei, glucozei).

Diazoxidul poate fi responsabil de așa efecte adverse ca: reacții alergice; dereglări metabolice (hiperglicemie, hiperlipidemie, cetoacidoză, hiperuricemie); dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, dereglări gustative); dereglări sexuale (micșorarea libidoului, hirsutism); anemie hemolitică, leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie; simptome extrapiramidale; necroză la injectarea intravenoasă.

**Farmacocinetica.** Arteriodilatatoarele se caracterizează prin proprietăți farmacocinetice avantajoase (vezi tabelul 2.8.1.6.).

**Tabelul 2.8.1.6**

**Parametrii farmacocinetici ai arteriodilatatoarelor**

Parametrii	Hidralazina	Minoxidil	Diazoxid
Absorbția	90%	bună	rapidă
Biodisponibilitatea	30-50% (dependență genetică)	90-95%	
Cuplarea cu proteinele	90%	?	90%
Metabolismul	acetilare (dependență genetică)	90% în ficat cu metaboliți activi	Ficat
T <sub>0,5</sub>	2-4 ore	4,1 ore	20-36 ore
Eliminarea	renală (2-14% neschimbată)	97% metaboliți	10-90%

**Arterio- și venodilatatoarele ca antihipertensive**

**Nitroprusiatul de sodiu** (nitrofericianura, naniprus, neprid) prezintă efect arterio-și venodilatator puternic de scurtă durată (5-10 min).

**Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice**

În organism nitroprusiatul de sodiu eliberează monoxid de azot (NO) ce activează guanilatciclaza din celulele musculare, intensifică formarea GMPc în artere și vene cu dilatarea acestora. Astfel, scade rezistența vasculară periferică (RVP) și întoarcerea venoasă spre inimă. Micșorând presarcina, ameliorează lucrul ventriculului stâng, crește debitul cardiac, ameliorează hemodinamica intracardiacă, diminuează presiunea în circuitul mic. Micșorarea RVP determină hipotensiune arterială, urmată de o tahicardie reflexă. Pacienții cu insuficiență cardiacă de stază nu fac tahicardie, în unele cazuri fac bradicardie.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Nitroprusiatul de sodiu se administrează în urgențele hipertensive, edemul pulmonar, hipotensiunea dirijată. Se consideră preparat de elecție în hipertensiunea arterială cu: hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă, insuficiență coronariană acută, insuficiență cardiacă, edem pulmonar. În unele cazuri poate fi utilizat în hipertensiunea arterială cu: anevrism disecant de aortă, insuficiență renală, feocromocitom, eclampsie. Nitroprusiatul de sodiu poate fi folosit pentru hipotensiunea dirijată.

Soluția de nitroprusiat se pregătește *ex tempore*, dizolvând conținutul flaconului de 50 mg în 250 – 500 ml soluție numai de glucoză 5% și se începe perfuzia cu viteza 0,25 – 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , ceea ce constituie 3 – 4 pic/min. La necesitate doza poate fi majorată. Administrarea preparatului poate dura 12 – 24 ore, însă soluția pregătită poate fi păstrată nu mai mult de 4-5 ore, după care se pregătește alta pentru evitarea intoxicațiilor cu cianide.

**Reacțiile adverse.** Nitroprusiatul de sodiu poate provoca: hipotensiune marcantă, sudorație, greață, vomă, neliniște, poate contribui la acumularea de tiocianat, methemoglobinemie, spasme musculare, stare confuzională, tulburări psihotice.

**Interacțiunile medicamentoase.** Asocierea nitroprusiatului de sodiu cu ganglioplegicele sau anestezicele generale produce potențarea efectului hipotensiv. Utilizarea preparatului asociat cu metildopa provoacă creșterea tensiunii arteriale.

**Farmacocinetica.** La introducerea prin perfuzie *i/v* efectul apare în mai puțin de 1 minut și se menține 5–10 minute de la suspendarea acestuia. Nitroprusiatul de sodiu e metabolizat repede de enzimele eritrocitelor în cianogen și cianură, iar în ficat în tiocianat, care se elimină lent prin rinichi.  $T_{1/2}$  al nitroprusiatului de sodiu este de câteva minute, iar al tiocianatului de 84–156 ore.

### *Magneziu sulfat ca antihipertensiv*

**Farmacodinamia.** Mecanismul de acțiune se reduce la micșorarea, sub influența ionilor de magneziu, eliberării neuromediatorilor în fanta sinaptică, îndeosebi a acetilcolinei, la nivelul membranei presinaptice prin antagonismul cu ionii de calciu. Acest antagonism este concurent și poate fi reciproc înlăturat.

Acțiunea antihipertensivă a sulfatului de magneziu poate fi determinată de componentul central și periferic. Cel central poate fi cauzat de: a) înlăturarea hipomagneziemiei; b) efectul sedativ cu diminuarea excitabilității SNC; c) diminuarea tonusului centrului vasomotor. Componentul periferic este determinat de: a) micșorarea eliberării neuromediatorilor (catecolaminelor) din terminațiunile nervoase; b) efectul vasodilatator miotrop prin antagonism cu ionii de calciu; c) diminuarea eliberării reninei; d) efectul diuretic; e) înlăturarea hipomagneziemiei; f) blocarea transmisiei ganglionare prin micșorarea eliberării acetilcolinei din membrana presinaptică. Efectul hipotensiv este marcant în cazul hipertensiunii arteriale, îndeosebi în puseuri hipertensive. La administrarea *i/m* efectul survine în 2-3 ore cu o durată de 6-8 ore, iar la cea *i/v* – în 15-25 min cu o durată de 2-6 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Sulfatul de magneziu ca antihipertensiv se indică în stările de hipomagnezie severă, puseuri hipertensive, preeclampsie și eclampsie.

În hipomagnezemia severă sulfatul de magneziu se administrează intravenos (lent timp de 15 minute) inițial câte 1-2 g (4-8 ml soluție 25% sau 5-10 ml soluție 20%), apoi câte 1g intramuscular la fiecare 4-6 ore, în funcție de starea clinică și magnezie. Preparatul poate fi introdus și prin perfuzie intravenoasă timp de 12 ore a câte 2,5-12 g în soluție de glucoză 5% zilnic până la corecția hipomagneziemiei. Administrarea intravenoasă se face sub controlul strict al respirației prin monitorizarea reflexului rotulian. În puseurile hipertensive magneziul sulfat se poate administra 5-15 ml sol. 25% *i/m* sau 5-10 ml *i/v*. Preparatul se consideră ca adjuvant cu predilecție în eclampsie și preeclampsie.

**Contraindicațiile.** Sulfatul de magneziu este contraindicat în: insuficiența renală; miastenie; bradicardie marcantă și blocuri intracardiace; hipotensiune arterială; hipocalcemie; cașexie; inhibarea centrului respirator.

**Reacțiile adverse.** Sulfatul de magneziu poate fi responsabil de următoarele reacții adverse: congestia pielii, bufeuri de căldură, hipotensiune arterială, bradicardie, senzație de sete, transpirație, greață, vomă, diminuarea până la pierdere a reflexelor, miorelaxare cu paralizie musculară, inhibarea respirației.

**Farmacocinetica.** La administrarea intravenoasă biodisponibilitatea preparatului este maximă, iar nivelul concentrațiilor plasmatică depinde de doza utilizată pentru obținerea efectului scontat. În cazul hipomagneziemiei sunt suficiente nivele fiziologice de 0,75-1,25 mmol/l sau 1,5-2,5 mEq/l, iar pentru acțiunea anestezică – 20 mg/ml, tocolitică – 4-8 mg/ml. Circa 40-45% din magneziul plasmatic se află în stare cuplată. La injectarea intramusculară absorbția este lentă cu realizarea concentrației plasmatică maxime în decurs de 2-3 ore. În mușchi poate forma un depou datorită acțiunii iritante și dureroase. La ingerarea internă absorbția este redusă (circa 30%). În acest proces este implicat un mecanism transportor activ, posibil comun cu cel pentru calciu.

Eliminarea magneziului după administrarea parenterală are loc preponderent prin rinichi, iar la cea enterală – prin intestin.

### **Activatorii canalelor de potasiu ca antihipertensive**

**Mecanismul acțiunii.** Activatorii canalelor de potasiu nicorandil, pracidil, minoxidil etc. prin deschiderea canalelor kaliu-ATPdependente produc efluxul ionilor de potasiu din celulă cu hiperpolarizarea membranei celulei musculare și închiderea canalelor lente de calciu, cu diminuarea calciului intracelular. Astfel, are loc relaxarea musculaturii netede a arterelor, care se manifestă prin vasodilatație atât la nivelul circulației periferice, cât și al circulației cerebrale, splanhnice, coronariene, ceea ce le conferă efect cardioprotectiv. Eficacitatea e asemănătoare blocanților canalelor de calciu.

### **Blocanțele canalelor lente de calciu ca antihipertensive**

În funcție de influența asupra sistemului cardiovascular blocanțele canalelor lente de calciu (BCC) se clasifică în 3 grupe:

- 1) preponderent cu acțiune asupra vaselor (derivații dihidropiridinei),
- 2) preponderent cu acțiune asupra cordului (derivații fenilalchilaminei),
- 3) cu acțiune mixtă (derivații benzotiazepinei).

**Mecanismul acțiunii și efectele farmacodinamice.** Remediile medicamentoase ale acestei grupe inhibă selectiv canalele lente de calciu din cord (celulele pacemaker și cardiomiocite) și din celulele musculaturii netede ale vaselor. Prin urmare, scad contractilitatea miocardului, FCC, viteza de conducere în nodul AV și produc vasodilatație.

Diltiazemul și, îndeosebi, verapamilul micșorează automatismul nodului sinusal, conductibilitatea în nodul atrioventricular, contractilitatea miocardului, astfel, scade necesitatea cordului în oxigen. Efectul inotrop negativ al verapamilului este direct proporțional dozei. Verapamilul, dar mai intens diltiazemul, relaxează și musculatura netedă a vaselor, ceea ce contribuie la scăderea RVP și respectiv a PA, dilată arterele coronariene



și ameliorează circulația prin vasele colaterale. Micșorarea postsarcinii, contractilității și FCC contribuie la dezvoltarea efectului antihipertensiv și antianginos.

Nifedipina, dihidropiridină de prima generație, blochează canalele lente de calciu din musculatura netedă a vaselor cu o arteriodilatație și micșorare a postsarcinii. În dozele terapeutice practic nu exercită acțiune directă asupra cordului. Efectul hipotensiv al nifedipinei depinde de tonusul inițial al arterelor. Preparatul în cazul unei vasodilatații pronunțate activează sistemul nervos simpatic și, astfel, crește FCC, debitul cardiac și volumul-bătaie, cu micșorarea duratei sistolei.

Blocantele canalelor lente de calciu din generația a doua (isradipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina etc.) se deosebesc de preparatele din prima generație prin durata mai lungă de acțiune. Nicardipina și nisoldipina posedă acțiune inotrop negativă mai puțin pronunțată. Nimodipina posedă acțiune selectivă asupra tonusului vaselor cerebrale. Isradipina, amlodipina, felodipina practic nu rețin ionii  $\text{Na}^+$  și apa în organism.

La primele doze micșorarea PA duce la creșterea reflexă a tonusului simpatic manifestată prin tahicardie, creșterea indicelui cardiac, concentrației noradrenalinei și activității reninei în plasmă (dar de scurtă durată). Această reacție contrreglatorie e mai manifestă la tineri decât la bătrâni din cauza diminuării sensibilității baroreflexelor arteriale.

La utilizarea îndelungată se reduce vădit influența simpatică ce mediază vasoconstricția prin: inhibiția vasoconstricției mediate prin  $\alpha_1$  și  $\alpha_2$ -receptori; micșorarea efectului angiotensinei II și a secreției aldosteronului; blocarea efectelor vasoconstrictoare ale endotelinei-1.

BCC dilată arteriolele și mai ales arterele mari, fapt prin care se explică eficacitatea lor la pacienții de vârstă înaintată cu HTA, la care este redusă capacitatea de modulare a acestora.

Preparatele din primele prize exercită efect natriuretic direct prin micșorarea reabsorbției  $\text{Na}$  în tubii proximali cu pierderi de sodiu și apă timp de câteva săptămâni fără hipokaliemie. Din primele zile se constată o creștere a fluxului renal și filtrației glomerulare.

BCC micșorează PA cu  $\approx 20\%$ , ceea ce denotă o reducere a rezistenței periferice cam cu  $40\%$  cu o creștere concomitentă a debitului cardiac și FCC.

BCC, posibil, exercită efect antiagregant prin micșorarea producției tromboxanului și secreției factorului trombocitar de creștere, precum și eliberarea prostaciclinoi și ameliorarea proprietăților reologice. BCC nu modifică spectrul lipidic.

**Indicațiile.** BCC se utilizează ca antihipertensive în: HTA ușoară, moderată sau gravă ca monoterapie sau în asociație cu alte antihipotensive; HTA sistolică izolată; HTA cu bradicardie și bloc AV (dihidropiridinele); HTA cu cardiopatie ischemică și tahiaritmii (verapamil, diltiazem); HTA cu insuficiență cardiacă (amlodipina); HTA cu nefropatie diabetică și hipertensivă (verapamil); HTA cu hipertrofia ventriculului stâng, ateroscleroza vaselor coronariene și cerebrale; puseurile hipertensive (encefalopatie hipertensivă etc.); edem pulmonar la pacienții cu HTA.

Preparatele din această grupă datorită efectului antianginos, antiaritmie și vasodilatator se utilizează în tratamentul: aritmiilor supraventriculare; anginei pectorale de efort; anginei pectorale vasospastice; anginei pectorale instabile (uneori discutabilă);

dereglările circulației cerebrale și periferice (boala Raynand etc.); sindromul metabolic; hemoragii intracraniene (subarahnoidiene – nimodipina).

**Contraindicațiile.** BCC sunt contraindicate în hipotensiune arterială, șocul cardiogen și disfuncția marcantă a ventriculului stâng; graviditate și lactație; hipersensibilitate la preparat. Dihidropiridinele nu se recomandă în: stenoza aortică gravă; cardiomiopatia obstructivă hipertrofică, iar verapamilul și diltiazemul în: sindromul nodului sinusal bolnav; bloc AV II-III; sindromul WPW; asocierea cu beta-adrenoblocantele.

**Reacțiile adverse.** BCC pot fi responsabile de reacții adverse cardiovasculare: tahicardie (nifedipina și derivații ei); aritmii supraventriculare (inclusiv fibrilație atrială); dereglări ale conductibilității atrioventriculare (verapamil, diltiazem); bradicardia până la asistolie (verapamil, diltiazem); tahicardie ventriculară în sindromul WPW; reducerea contractilității cu edem pulmonar și edeme generale (verapamil, diltiazem și foarte rar nifedipina); dispnee, astm cardiac; rar pericardită și deces; hipotensiune arterială; vasodilatație (cu cefalee, amețeli, zgomot în urechi; hiperemia feței (îndeosebi dihidropiridinele).

Preparatele din această grupă provoacă un simptom caracteristic: pastozitatea me-rișoarelor, gambelor, părților dorsale ale mâinilor – care nu sunt cauzate de insuficiență cardiacă, retenția hidrosalină (îndeosebi nifedipina).

La utilizarea BCC se pot constata fenomene paradoxale: ischemia miocardului, accese de angină pectorală, ischemia adoloroasă după efort fizic, sindromul de suspendare (nifedipina).

Ocazional la BCC s-au relevat: dereglări neurologice (depresie, nervozitate, somnolență, insomnie, slăbiciune, oboseală, parestezii); tulburări digestive (disconfort în abdomen, anorexie, diaree, constipație, salivație, uscăciune în gură, greață, vomă); mi-algie, lombalgii; sudorație, senzație dureroasă la micțiune; diminuarea funcțiilor renale; simptome de hepatotoxicitate, inclusiv icter, creșterea transaminazelor; reacții alergice (erupții, prurit); hiperplazia gingiilor (nifedipina); creșterea masei corporale, hipertermie (nifedipina); exantemul medicamentos, limfadenopatia.

**Farmacocinetica.** Farmacocinetica BCC este reflectată în tabelul 2.8.1.7. Preparatele din această grupă se caracterizează prin: majoritatea BCC se absorb rapid și bine din tubul digestiv; biodisponibilitatea este redusă (2-65%) din cauza efectului primului pasaj hepatic; concentrația maximă în majoritatea cazurilor pentru formele obișnuite se atinge peste 0,5-2 ore și ceva, mai lent pentru cele cu acțiune prolongată; cuplarea cu proteinele este intensă (peste 90%) și cu distribuție largă (Vd mare); metabolizarea depinde de activitatea ficatului și fluxul sangvin hepatic; verapamilul și diltiazemul formează metaboliți activi; pentru preparatele primei generații (verapamil, diltiazem, nifedipină) este caracteristică o perioadă de înjumătățire scurtă ce necesită utilizarea mai frecventă (3-4 prize), iar pentru cele de generația a II-a au acțiune mai durabilă ( $T_{0,5}$  mai mare) ceea ce face posibilă administrarea în 1-2 prize.

**Interacțiunile medicamentoase.** Pentru potențarea efectului antihipertensiv se asociază cu diuretice, blocante  $\beta$ -adrenergice, nitrați. Nu se recomandă a fi asociat verapamilul cu blocante  $\beta$ -adrenergice, simpatolitice pentru evitarea deprimării cordului. La asocierea cu glicozidele cardiace majorează fracția liberă a acestora.

Farmacocinetica blocantelor canalelor lente de calciu

Denumirea preparatului medicamentos	Biodisponibilitatea (%)	Cuplarea cu proteine plasmatice (%)	T <sub>1/2</sub> (ore)			Calca de eliminare	Metabolizarea	Prezența metabolizilor activi
			Normal	Insuficiență renală	Insuficiență hepatică			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nifedipină	50-70	90-98	per os 4-7 f.retard 6-11 i/v 1,5-3,6	nu se modifică	crește	rinichi (80%)	în ficat prin oxidare	lipsește
Nicardipină	7-35 alimentele ↓ absorbția	95-98	4-8,6	nu se modifică	19	rinichi (60%) TGI (35%)	complet în ficat prin glucuronoconjugare	lipsește
Nitrendipină	20-30	98	2-15	nu se modifică	crește	rinichi (30%) TGI (60%)	în ficat, oxidare	lipsește
Nisoldipină	4-8 crește în patologia ficatului	99,7	2-13	crește	crește	rinichi	în ficat	lipsește
Nimodipină	13 crește în afecțiunile ficatului	95	2,8	22	crește	rinichi (99%)	în ficat	lipsește
Felodipină	15	99	14-25	nu se modifică	crește	rinichi (70%)	în ficat, prin N-dezalchilare	lipsește

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Amlodipină	60-65	95-97	35-45	nu se modifică	crește	rinichi (70%)	ficat	lipsesc
Verapamil	20-30	84-93	3-7 4,5-12	crește	2-16	rinichi (70%) TGI (16%)	în ficat prin O-dimetilare, N-dezahilare, glucuronon-conjugare	3 activi
Diltiazem	35-40	80-86	2-7		crește	rinichi (35%) TGI (35%)	în ficat	1 activ
Isradipină	20	96	8-12	crește	crește 19	rinichi (66%) TGI (33%)	în ficat prin oxidare, hidroxilare	lipsesc

## Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinamidei

Preparate sub formă de promedicamente sau medicamente active capabile să blocheze selectiv enzima de conversie și să diminueze formarea și influența angiotensinei II asupra sistemului cardiovascular.

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) se pot clasifica după mai multe criterii:

### A. după structura chimică și grupele active

1. **ce conțin grupa SH (sulfhidrică):** captopril, zofenopril, alacepril
2. **ce conțin grupa COOH (carboxilică):** enalapril, benazepril, lizinopril, ramipril, cilazapril, trandolapril, perindopril etc.
3. **ce conțin grupa fosfonilică:** fosinopril
4. **ce conțin grupa hidroxaminică:** idrapril

### B. după durata de acțiune

- **medie (8-12 ore)** – captopril
- **lungă (24 ore)** – enalapril, lizinopril, benazepril, fosinopril, perindopril, trandolapril etc.

### C. după forma medicamentoasă

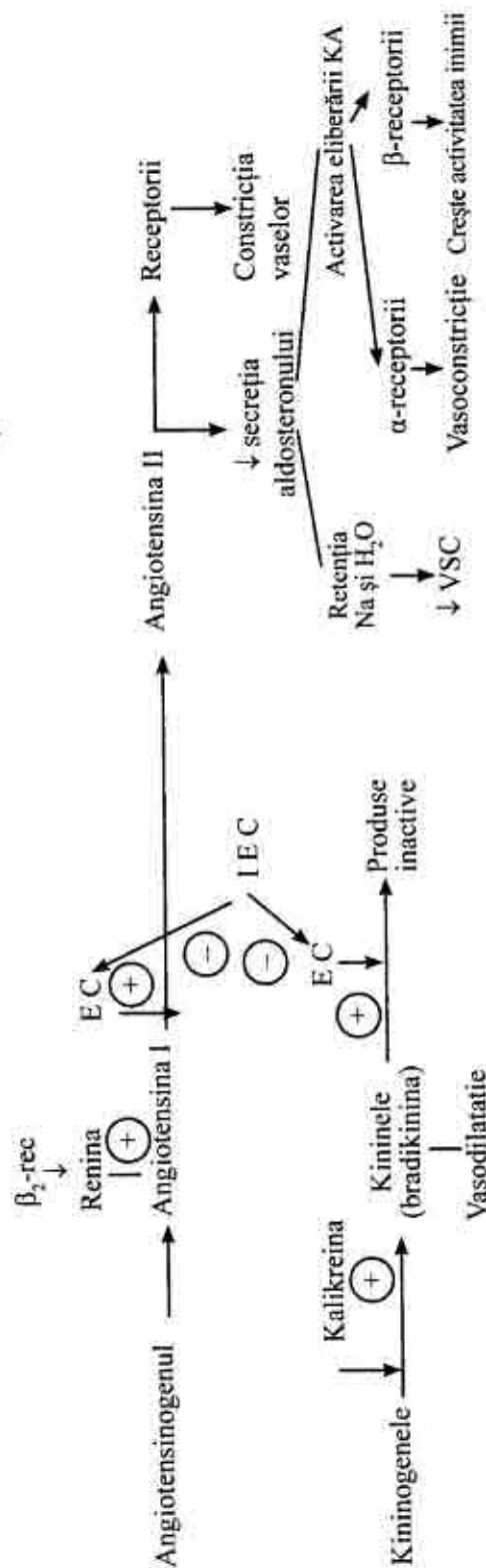
1. **Medicamente active** – captopril, lizinopril
2. **Promedicamente** – enalapril, benazepril, fosinopril, perindopril, trandolapril, quinapril, ramipril etc.

**Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice.** Angiotensina I reprezintă un agent vasoactiv slab, însă sub acțiunea enzimei de conversie, situată pe suprafața celulelor endoteliale, se transformă în angiotensină II (AT II) – octapeptidă cu proprietăți vasoconstrictoare puternice. La stimularea receptorilor AT II se constată dezagregarea fosfoinozitolului cu creșterea ulterioară intracelulară a ionilor de calciu ce duce la vasoconstricție.

Enzima de conversie (EC) reprezintă o proteinkinază nespecifică înactivând peptidele biologice active ca: bradikina, substanța P, enkefalinele, componentele active ale sistemului kalekrein-kininic.

Angiotensina II reglează hemodinamica renală și bilanțul hidroelectrolitic ( $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ), mai ales în stările hipovolemice: hemoragii, utilizarea dozelor mari de diuretice etc. În aceste cazuri se include mecanismul de generare rapidă a AT II și respectiv efectele ei: stimularea receptorilor specifici din celulele musculaturii netede a vaselor, ceea ce duce la vasoconstricție; produce vasoconstricția arteriolelor renale descendente și, astfel, asigură viteza filtrației necesare; reține ionii de sodiu și apa, măbind reabsorbția lor în tubii proximali; stimulează eliberarea vasopresinei din hipofiză, intensifică setea etc.

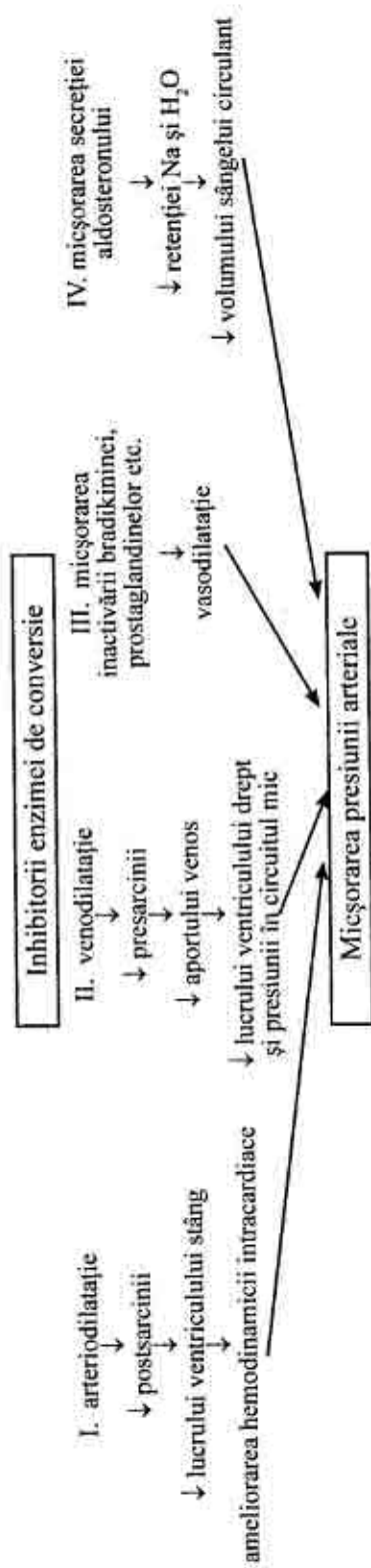
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) funcționează după principiul feedback-negativ. Însă în afară de sistemul umoral de reglare mai există și cel celular. Toate componentele SRAA sunt prezente în celulele SNC, vasele suprarenale, cord, rinichi, organele de reproducere. Local, în afară de calea clasică de formare a AT II prin intermediul EC, funcționează calea alternativă de biosinteză a AT II cu participarea enzimei himaza, care se sintetizează în adventiția vasculară și miocardul ventriculelor. La fel sunt studiate și alte căi de sinteză prin intermediul catepsinei C, toninei, kalikreinei etc.



**Notă:** AJG - aparat juxtaglomerular.; EC - enzima de conversie; VSC - volumul de sânge circulant; KA - catecolamine;

IEC - inhibitorii enzimei de conversie

Efectul hipotensiv



**Schema 2.8.1.2. Farmacodinamia IEC.**

AT II posedă efect inotrop pozitiv și cronotrop pozitiv, coronaroconstrictor. AT II posedă efect mitogen – stimulează proliferația celulelor musculaturii netede.

Rezumând cele expuse, putem concluziona că IEC reduc PA prin multiple mecanisme: inhibarea formării de angiotensină II; evită inactivarea bradikininei cu rol vasodilatator, stimularea sintezei prostoglandinei E<sub>2</sub> cu rol vasodilatator și diuretic; inhibarea eliberării de aldosteron, creșterea excreției de sodiu; la nivel central reduc tonusul simpatic și activează pe cel parasimpatic, modulează baroreflexele și scad producția de hormon antidiuretic; la nivel periferic scad biosinteza și eliberarea presinaptică a noradrenalinei.

La nivel sistemic IEC produc: arteriodilatare (micșorarea postsarcinii); venodilatare (reducerea presarcinii); ameliorarea lucrului inimii (efecte directe și indirecte); micșorarea volumului de sânge circulant.

**Indicațiile și regimul de dozare.** IEC sunt indicați în : HTA la tinerii cărora le sunt contraindicate β-adrenoblocantele; HTA cu insuficiență cardiacă; HTA cu diabet zaharat; HTA cu patologia vaselor periferice; HTA cu afectarea rinichilor; HTA la persoanele ce au suportat infarct miocardic acut; HTA renovasculară; HTA la obezi; HTA în insuficiența renală cronică, fără efectuarea dializei; jugularea puseelor hipertensive (captoprilul); tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice; tratamentul pacienților după infarct acut de miocard și cu cardiopatie ischemică; tratamentul nefropatiei diabetice și/sau nefropatiei în maladiile autoimune.

Regimul de dozare a IEC este prezentat în tabelul 2.8.1.8. De regulă, tratamentul se începe de la doze mici cu creșterea treptată până la obținerea efectului scontat sau apariția reacțiilor adverse. În tratamentul insuficienței cardiace dozele recomandate sunt aproximativ de 2 ori mai mici ca în hipertensiunea arterială.

**Tabelul 2.8.1.8**

**Utilizarea IEC ca antihipertensive**

Remediul medicamentos	Doza nictemerală, mg	Doza inițială și numărul administrărilor
Captopril	12,5-100(300)	12,5 / 2-3-ori
Enalapril	5-40	5 / 1
Lizinopril	5-40	5 / 1
Ramipril	1,25-7,5	1,25 / 1
Perindopril	4-16	2 / 1
Fosinopril	10-20	5 / 1-2
Moexipril	7,5-15-30	0,5 / 1
Benazeptil	5-80	2 mg/1
Cilazapril	1,25-5	0,5 mg/1
Spirapril	6-12	3 mg/1

Cu cât afinitatea preparatului e mai înaltă față de enzima de conversie cu atât e mai mică doza terapeutică necesară, mai durabil este efectul hipotensiv și mai puțin pronunțate sunt efectele nedorite.

**Contraindicațiile și precauțiile.** IEC sunt contraindicați în: graviditate, lactație; la copii; în afecțiuni renale grave (insuficiența renală cronică avansată); azotemie, hiperkaliemie; hiperaldosteronism primar; stenoză aortică sau mitrală cu dereglări hemodinamice; cardiopatia hipertrofică; stenoza bilaterală a arterelor renale sau unilaterală a unicului rinichi; sensibilitate la preparat. Preparatele se utilizează cu precauție în: maladii autoimune; afecțiuni hepatice; bolnavilor aflați la hemodializă.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea IEC se pot constata reacții adverse dependente de:

a. **efectul farmacologic:** hipotensiune și hipotensiune ortostatică; hipotensiune la prima doză („efectul primei doze”); insuficiență renală funcțională în caz de stenoză bilaterală; hiperkaliemie prin hipoaldosteronism; tahicardie, aritmii, angină pectorală.

b. **natura preparatului:** neurologice (cefalee, amețeli, slăbiciune, neliniște, depresie, dereglări de somn, vedere, auz, nevralgii, paretezii, tremor); digestive (greață, anorexie, vomă, disfagie, diaree, constipație); hepatice (creșterea enzimelor hepatice, bilirubinei, hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică); pulmonare (tuse uscată, bronșită, dispnee, sinuzite, rinite, bronhospasm); alergice (erupții cutanate, fotosensibilizare, urticarie, prurit, edem angioneurotic); hematologice (leucopenie, agranulocitoză, anemie); proteinurie prin glomerulopatie membranară.

**Farmacocinetica.** Absorbția la majoritatea IEC este bună, iar hrana nu influențează absorbția în afară de captopril și spirapril care trebuie administrate cu o oră înainte de masă. Cu excepția captoprilului și lizinoprilului, majoritatea IEC se transformă în metaboliți activi (enalaprilat, ramiprilat etc.), din care cauză picul concentrației în sânge este determinat de substanța inițială și de metabolitul activ cu atingerea efectului maxim mai târziu decât la cele 2 preparate (captopril, lizinopril). De regulă,  $T_{0,5}$  nu corespunde cu durata efectului antihipotensiv, din care cauză majoritatea IEC sunt de durată lungă (se indică o dată pe zi). Se elimină IEC preponderent prin urină sub formă de compuși activi și mai puțin prin bilă. Aceasta dictează necesitatea de corecție a dozelor în insuficiența renală. În același timp trandaloprilul, fosinoprilul, spiraprilul, ramiprilul se elimină prin ambele căi și în caz de insuficiență a unui organ se elimină compensator de alt organ. Parametrii farmacocinetici ai IEC sunt expuși în tabelul 2.8.1.9.

**Captoprilul.** Absorbția e bună pe stomacul gol, alimentele însă pot micșora absorbția cu 30%, de aceea se recomandă de administrat nu mai puțin cu o oră înaintea mesei. Concentrația maximă în plasmă peste 30 – 90 min. Cuplarea cu proteinele plasmatică 30%.  $T_{1/2}$  – 2 ore. În ficat acceptă grupa sulfhidrică și se transformă în metaboliți neactivi, însă ușor pot ceda această grupă, devenind din nou activi.  $T_{1/2}$  al metaboliților constituie 9 – 12 ore. Se elimină 75% prin urină și 25% prin bilă. Se începe tratamentul cu doze mici 6,25–12,5 – 25 mg de 3 ori în zi. Latența efectului durează aproximativ 10-14 zile, de aceea dozele se recomandă revăzute peste 2 săptămâni. DMN – 300 mg.

**Enalaprilul** – reprezintă un promedicament. Absorbția e bună și nu depinde de ingerarea alimentelor. Biodisponibilitatea 40%, concentrația maximă a metabolitului



activ - enalaprilat - în sânge se atinge în 3-4 ore.  $T_{1/2}$  - 11-30 ore. Cuplarea enalaprilului cu proteinele plasmatică constituie 60-80%, se elimină sub formă de metaboliți activi prin urină 70%, restul prin bilă. Dozele obișnuite sunt în limitele 2,5-40 mg divizate în 1-2 prize. Cura de tratament durează de la 2 luni până la 4 ani. Dozele celorlalte remedii medicamentoase din grupul IEC sunt prezentate mai jos.

Tabelul 2.8.1.9

**Farmacocinetica inhibitorilor enzimei de conversie**

Preparatele	Biodisponibilitatea %	Legarea cu proteinele plasmatică %	$T_{1/2}$ ore	Calea de eliminare	Prezența metaboliților activi	Durata de acțiune
Captopril	60-70	20-30	9-12	Rinichi 70-95%	-	8-12 ore
Enalapril	40-60	60-80	11-30	Rinichi 95%	+	12-18 ore
Lisinopril	30-50	<20	12-30	Rinichi	+	18-24 ore
Benazepril	17	90-95	21	Rinichi	+	24 ore
Ramipril	28	55-75	9-18	Rinichi TGI-38%	+	24 ore
Perindopril	65-70	30	9	Rinichi	+	24 ore
Cilazapril	45-57	25-30	-	Rinichi	+	24 ore

**Interacțiunile medicamentoase.** Asocierea IEC și diureticelor potențează efectul antihipertensiv (nu se recomandă asocierea diureticilor ce rețin ionii  $K^+$  din cauza hiperkaliemiei posibile). De asemenea, potențarea efectului hipotensiv are loc la asocierea IEC cu  $\beta$ -adrenoblocantele sau blocantele canalelor lente de calciu. Antiinflamatoarele nesteroidiene micșorează efectul IEC.

**Antagoniștii receptorilor angiotensinei II**

Din antagoniștii sau blocantele receptorilor angiotensinici fac parte: losartan, irbesartan, valsartan, eprosartan, candesartan, telmisartan.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele blochează selectiv angiotensin-1-(AT<sub>1</sub>) receptorii care sunt localizați în suprarenale, rinichi, cord, creier, miometriu, mucoase, celulele endoteliale, fibroblaști, musculatura netedă a vaselor coronariene, nervii simpatici periferici cu înlăturarea efectelor angiotensinei II.

**Farmacodinamia.** Avantajele farmacodinamice ale inhibitorilor receptorilor angiotensinei II în comparație cu efectele IEC sunt: lipsa efectelor nedorite legate de eliberarea bradikininei și substanței P (tusea uscată, reacțiile alergice); înlăturarea efectelor angiotensinei II, indiferent de mecanismul lui de producere în țesuturi (de exemplu, prin himază, endopeptidază etc.); acțiune mai moale asupra hemodinamicii renale; eficacitatea preparatelor se manifestă imediat, nu posedă latență; deprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin blocarea receptorilor AT II evită implicarea în me-

tabolismul enkefalinei, bradikininei, substanței P și altor peptide ce posedă efect antiinflamator. Astfel, e limitat numărul reacțiilor adverse.

Acțiunea hipotensivă a blocantelor AT<sub>1</sub> se datorează: micșorării acțiunii presorii a AT II asupra vaselor (arterio- și venodilatate); diminuării reabsorbției Na<sup>+</sup> în tubii renali și volumului de sânge circulant; deprimării sistemului renină-angiotensină în SNC; limitării activității sistemului nervos simpatic; regresiei remodelării patologice a pereților vasculari și miocardului (hiperplaziei și hipertrofiei).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Antagoniștii receptorilor angiotensinici se indică în: HTA esențială; HTA renovasculară; HTA la bolnavii cu afecțiuni obstructive pulmonare, diabetici, maladii vasculare periferice; insuficiența cardiacă (de perspectivă); cu scop diagnostic pentru elucidarea rolului sistemului RAA în patogenia HTA.

Losartanul se prescrie în doze inițiale de 25-50 mg/zi cu majorarea la necesitate până la 50 mg de 2 ori/zi sau 100 mg/zi o dată/zi. Valsartanul se indică de la 80 mg o dată pe zi până la 160 mg/zi, iar irbezartanul de la 150 mg/zi până la 300 mg/zi într-o priză.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Blocantele receptorilor angiotensinici sunt contraindicate în: insuficiență hepatică severă; ciroză biliară, coleastă; graviditate, perioada de lactație; hipersensibilitate la preparat. Preparatele se utilizează cu precauții în: stenoza renală bilaterală; utilizarea în asociere cu diureticele hiperkaliemiante.

**Reacțiile adverse.** La antagoniștii receptorilor angiotensinici reacțiile adverse, de regulă, sunt minore și tranzitorii. Printre ele se pot constata: amețeli, vertij, astenie, insomnie, reacții alergice, prurit, edeme, hipotensiune ortostatică, hipercalcemie, hiperkaliemie, creșterea transaminazelor, ureei, creatininei, scăderea libidoului, micșorarea hematocritului și a hemoglobinei etc.

**Farmacocinetica.** Losartanul se administrează intern. Absorbția puțin este influențată de hrană. Biodisponibilitatea constituie 25-33%, T<sub>1/2</sub> 1-1,5 ore. Se metabolizează în ficat prin carboxilare cu formarea metabolitului său activ farmacologic, care se cuplează cu proteinele plasmatiche în 99%. T<sub>1/2</sub> al metabolitului este 6-9 ore. Se elimină cu urina 55% sub formă de metaboliți activi și 11% sub formă neschimbată. Restul preparatului se elimină prin bilă. Parametrii farmacocinetici ai antagoniștilor receptorilor angiotensinici sunt reflectați în tabelul 2.8.1.10.

Tabelul 2.8.1.10

#### Farmacocinetica antagoniștilor receptorilor angiotensinici

Preparatele	Biodisponibilitate, %	Cuplarea cu proteinele plasmatiche, %	T <sub>1/2</sub> , ore	Metaboliți activi	Dozele nictemerale, mg
Losartan	33	98,7-99,8	2(6-9)	da	50-100
Valsartan	10-35	95	6	nu	80-320
Irbesartan	60-80	90	11-15	nu	150-300

**Interacțiunile medicamentoase.** Pentru potențarea efectului antihipertensiv blocantele AT II receptorilor pot fi asociate cu diuretice, β-adrenoblocante, blocantele canalelor lente de calciu.

## Inhibitorii vasozeptidazelor ca antihipertensive

Din această grupă face parte omapatrilatul, un inhibitor al zinc-metaloproteazelor: enzimei de conversie a angiotensinei și endopeptidazei neutre.

**Mecanismul de acțiune.** Prin inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei se blochează formarea angiotensinei II cu efectele caracteristice (vezi inhibitorii enzimei de conversie), iar prin blocarea endopeptidazei se reduce inactivarea unor peptide endogene vasodilatatoare (bradichininei, peptidei natriuretice, adrenomodulinei etc.). Omapatrilatul prin influența asupra ambelor enzime reduce formarea vasozeptidelor vasoconstrictoare și o crește pe cea a celor vasodilatatoare. Concomitent crește eliminarea de sodiu. Preparatul micșorează PA sistolică și diastolică cu crearea unor condiții favorabile pentru activitatea cordului cu realizarea efectului cardioprotectiv (se preîntâmpină hipertrofia ventriculului stâng).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Omapatrilatul se indică la persoanele cu HTA gravă, HTA sistolică izolată; HTA refractară la tratament, HTA la bolnavii cu hipertrofia ventriculului stâng; HTA la bolnavii cu insuficiență renală; insuficiență cardiacă.

În calitate de preparat antihipertensiv se indică în doze inițiale de 10-20 mg/zi timp de 1 săptămână cu majorarea dozelor până la 40-80 mg/zi.

**Reacțiile adverse.** Preparatul se suportă bine, dar uneori poate provoca cefalee, tuse, diaree, erupții cutanate, edem angioneurotic. Inofensivitatea omapatrilatului rămâne a fi stabilită în studiile clinice randomizate.

**Farmacocinetica.** Omapatrilatul se absoarbe rapid și practic complet cu o biodisponibilitate de 22-31%. Concentrația maximă se constată peste 2 ore, iar cea stabilă – peste 3-4 zile. Se cupleză cu grupele tiolice ale proteinelor plasmatică în raport de 77%. Preparatul se metabolizează prin S-metilare, hidroliză amidinică, S-oxidare și glucuronoconjugare.  $T_{0.5}$  constituie 14-19 ore. Preparatul se supune metabolismului cu formarea de metaboliți neactivi care se elimină cu urina.

## Inhibitorii reninei ca antihipertensive

Din inhibitorii reninei fac parte: aliskiren (rasilez), remikiren, enalkiren. Aliskirenul se livrează în comprimate 150 și 300 mg.

**Mecanismul de acțiune.** Aliskirenul, un inhibitor selectiv nonpeptidic, interacționează cu centrul activ al reninei, preîntâmpinând interacțiunea acesteia cu angiotensinogenul și respectiv formarea angiotensinei I și apoi angiotensinei II. Respectiv, ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie se reduce nivelul angiotensinei II și efectele acesteia fără o creștere compensatorie a concentrației reninei în plasmă. Aliskirenul diminuează nivelul reninei în plasmă cu 50-80%. Efectul antihipertensiv se potențează la asocierea cu IEC, BCC și diureticele. Manifestă efect cardioprotector și nefroprotector.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ca antihipertensiv aliskirenul este indicat în: HTA și obezitate; HTA și diabet zaharat tip 2; HTA și sindromul metabolic; HTA II-III în asociere; HTA și insuficiența cardiacă; HTA cu microalbuminurie și proteinurie; HTA refractară.

Aliskirenul se prescrie intern indiferent de mese câte 150 mg/zi. La necesitate doza se poate crește la 300 mg/zi. Efectul antihipertensiv se instalează peste 2 săptămâni la circa 85-90% pacienți.

**Contraindicațiile.** Preparatul este contraindicat în: hipersensibilitate la preparat; sarcină; lactație; copii până la 18 ani.

**Reacțiile adverse.** Aliskirenul poate fi responsabil de următoarele reacții adverse: edem angioneurotic; erupții cutanate; diaree; hiperkaliemie; micșorare nesemnificativă a hemoglobinei și hematocritului.

**Farmacocinetica.** Aliskirenul are o biodisponibilitate de 2,6%. Concentrația maximă după administrarea internă se realizează în 1-3 ore, iar cele de echilibru se instalează în decurs de 5-7 zile. Preparatul se cuplează cu proteinele plasmatiche circa 47-51%. Volumul aparent de distribuție este de 135 l, fapt ce ne reflectă o distribuție în spațiul extravascular. Aliskirenul se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin scaun (91%). Doar 1,4% din doza administrată intern se metabolizează cu participarea citocromului P-450 (CYP3A4).  $T_{0,5}$  constituie 34-41 ore.

### **Principiile de selectare a preparatelor antihipertensive**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale depinde de cifrele tensionale, gradul de risc al complicațiilor cardiace, prezența factorilor de risc. Formele ușoare necesită mai întâi de toate corijarea modului de viață, alimentației pe parcurs de câteva luni. Dacă aceste măsuri sunt ineficace, atunci se recurge la tratament medicamentos.

Principiile de bază ale unui tratament antihipertensiv prevăd: micșorarea treptată a PA până la cifrele normale; inițierea tratamentului cu monoterapie în doze minime sau doze mici ale combinațiilor; majorarea dozei preparatului inițial sau a combinației în caz de neeficacitate sau trecerea la alt antihipertensiv; trecerea la terapia combinată în cazul absenței efectului de la monoterapie; folosirea combinațiilor fixate într-o formă medicamentoasă ce crește complianța la tratament; utilizarea antihipertensivelor cu acțiune prelungată ce asigură controlul PA timp de 24 ore; recurgerea la terapia combinată din start la pacienții cu PA peste 160/100 mm Hg în cazul asocierii diabetului zaharat, insuficienței renale cronice, proteinuriei; asocierea antihipertensivelor cu mecanism diferit și care înlătură mecanismele compensatorii nedorite.

Pe parcursul tratamentului eficacitatea acestuia diminuează din cauza implicării mecanismelor compensatorii, care necesită administrarea suplimentară a medicamentelor cu influență asupra acestor mecanisme. Tratamentul HTA prin combinații de antihipertensive este indicat în: PA peste 160/100 mm Hg; afectarea organelor-țintă; prezența maladiilor concomitente (insuficiența cardiacă, cardiopatia ischemică, diabet zaharat etc.); dezvoltarea reacțiilor adverse la monoterapie ce necesită reducerea dozelor. Terapia antihipertensivă combinată rațională trebuie să corespundă următoarelor principii: a) eficacitatea și inofensivitatea preparatelor componente; b) preparate cu mecanisme diferite de acțiune; c) eficacitate mai înaltă față de monoterapia cu fiecare din componenți; d) balanța componenților după biodisponibilitate și durata de acțiune; e) amplificarea proprietăților organoprotectoare; f) influența asupra mecanismelor universale ale HTA; g) reducerea efectelor adverse și ameliorarea suportabilității. Reieșind din aceste recomandări se consideră:

- 1) **Combinatii raționale:** diuretic+beta-AB; diuretic+IEC; beta-AB+BCC dihidropiridinic; BCC dihidropiridinic+IEC;
- 2) **Combinatii posibil raționale:** diuretic+blocant al receptorilor angiotensinici; beta-AB+alfa-AB; BCC+blocant AT/rec.; BCC+agonist imidazolinic (moxonidina); IEC+agonist imidazolinic; diuretic+agonist imidazolinic;
- 3) **Combinatii posibile, dar mai puțin raționale:** diuretic+BCC; beta/AB+IEC;
- 4) **Combinatii neraționale:** beta-AB+BCC (verapamil, diltiazem); IEC+economisitoare de kaliu; BCC dihidropiridinic+alfa-AB;
- 5) **Combinatii cu raționalitate neconcretizată:** IEC+blocant AT-rec.; BCC dihidropiridinic+BCC (verapamil, diltiazem); IEC+alfa-AB.

Terapia antihipertensivă, inclusiv cea combinată, necesită a lua în considerare și maladiile asociate. Preparatele de elecție în tratamentul hipertensiunii arteriale asociate cu alte maladii sunt: a) insuficiența cardiacă – diureticele, IEC; b) cardiopatia ischemică – beta-AB; BCC; c) infarctul miocardic – beta-AB; IEC; d) nefropatia diabetică – IEC; e) dislipidemie, diabet zaharat – IEC, BCC, alfa-AB.

### Tratamentul urgențelor hipertensive

Conform datelor literaturii (Gherasim, 2004), actualmente situațiile practice cauzate de hipertensiunea arterială gravă (peste 180/110 mm Hg) se subdivizează în 3 grupe: a) stări extreme (hypertensive emergencies – urgența urgențelor); b) stări de urgență (hypertensive urgencies); c) hipertensiune arterială gravă stabilă asimptomatică, necontrolată.

În tratamentul puseelor hipertensive e necesară respectarea unor principii:

- reducerea progresivă a valorilor TA (25%), dar nu brusc, pentru a evita ischemia tisulară.
- lipsa manifestărilor cardiace (ex: disecția de aortă) este o indicație pentru administrarea preparatelor antihipertensive pe cale orală și nu parenterală. Pot fi utilizate preparatele – nifedipina, clonidina, nitrații, propranololul, ketanserina, furosemidul etc.

Stările extreme (hypertensive emergencies – urgența urgențelor) se pot dezvolta în: hipertensiunea arterială progresivă sau malignă; maladiile SNC (encefalopatia hipertensivă, ictusul hemoragic și ischemic, hemoragia subarahnoidiană); bolile cardiovasculare (disecția de aortă, insuficiența ventriculară stângă, infarct miocardic acut, angina pectorală instabilă); afecțiunile renale (glomerulonefrita acută, crize renale în colagenoze); hipercatecolaminemie (feocromocitom, sindromul rebound după clonidină, beta-adrenoblocante, utilizarea simpatomimeticeleor, eclampsia, preeclampsia) și intervenții chirurgicale (hipertensiunea arterială la bolnavii cu urgențe, hipertensiunea arterială postoperatorie, combustii grave, by-pass coronarian).

**Preparatele antihipertensive utilizate în urgențele hipertensive**  
(hypertensive emergencies)

Preparatul	Doza	Începutul acțiunii	Durata acțiunii	Notă
1	2	3	4	5
Nitroprusiat de sodiu	0,25-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i/v cu o viteză maximă nu mai mult de 10 min.	Imediat	1-2 min.	E binevenit în majoritatea urgențelor hipertensive (cu precauție în hipertensiunea intracraniană, insuficiența renală, eclampsie)
Nitroglicerina	5-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ perfuzie i/v	2-5 min.	3-6 min.	Îndeosebi indicat la pacienții cu cardiopatie ischemică
Esmolol	15-40 $\mu\text{g}$ (250-500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) timp de 1 min., apoi 3-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ . (50-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .) perfuzie i/v	1-2 min.	10-20 min.	Îndeosebi indicat în hipertensiunea postoperatorie, cu aritmii, disecția de aortă
Labetalol	20-80 mg i/v la fiecare 10 min. până la doza sumară de 300-600 mg sau perfuzie i/v 1-2 mg/min.	5-10 min.	3-6 ore	În majoritatea crizelor hipertensive
Diazoxid	50-100 mg i/v bolus cu interval 10-15 min. până la doza 600 mg sau perfuzie i/v 15-30 mg/min.	2-4 min.	6-12 ore	Actualmente se utilizează rar
Enalaprilat	1,25-5 mg timp de 5-8 min. i/v cu interval de 6 ore	15-60 min.	6-12 ore	Indicat îndeosebi în insuficiența ventriculară stângă, contraindicat în infarctul acut de miocard
Fenoldopam	7-20 mg sau 0,1 -0,6 $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{min}$ . perfuzie i/v	3-5 min.	30 min.	În majoritatea urgențelor hipertensive, dar cu precauție în glaucom
Trimetafan	0,5-5 mg/min. perfuzie i/v	1-5 min.	10 min.	Indicat îndeosebi în disecția de aortă
Fentolamina	5-10 mg i/v bolus cu repetare peste 10-15 min.	1-2 min.	3-10 min.	De elecție în crizele din feocromocitom

1	2	3	4	5
Nicardipină	Perfuzie i/v 5-10 mg/oră	5-10 min.	1-4 ore	Indicată în majoritatea urgențelor hipertensive, dar contraindicată în insuficiența cardiacă și cu precauție în cardiopatia ischemică
Bendazol	Sol.1% 2-3 ml i/v Sol.1% 3-5 ml i/m	10-20 min. 20-60 min.	1 oră 2-3 ore	Ca adjuvant în encefalopatie hipertensivă, uneori efect paradoxal
Magneziu sulfat	Sol. 25% 5-15 ml i/m  Sol. 25% 5-10 ml i/v, apoi perfuzie câte 1-2 g/oră	2-3 ore  15-25 min.	6-8 ore  2-6 ore	Ca adjuvant în puseele hipertensive, cu predilecție în eclampsie și preeclampsie. La administrarea i/v e pericol de inhibare a centrilor respiratori

**Tabelul 2.8.1.12**

**Preparatele antihipertensive utilizate în puseele hipertensive (hypertensive urgencies)**

Preparatul	Doza	Începutul acțiunii	Durata acțiunii	Notă
1	2	3	4	5
Captopril	12,5-25 mg sublingual sau intern	15 min.	4-6 ore	Utilizat în crizele hipertensive necomplicate
Clonidină	0,05-0,2 mg intern cu repetarea 0,05-0,1 mg la fiecare oră până la 0,6-0,7 mg	30-60 min.	6-12 ore	Nu se recomandă în encefalopatia hipertensivă, ictus
Nicardipină	10-20 mg intern	30-40 min.	4-6 ore	
Nifedipină	5-10 mg sau intern după fărâmițare cu repetare la 15-30 min. 10-20 mg intern fără fărâmițare	5-15 min.  5-30 min.	3-6 ore	Nu se recomandă la bolnavii cu angină pectorală CF III-IV, angină pectorală instabilă, infarct miocardic, dereglări cerebrovasculare ischemice acute

1	2	3	4	5
Labetalol	200-300 mg intern	30-120 min.	8-12 ore	Poate fi folosit în disecția de aortă, ictus etc.
Prazosin	1-2 mg intern	30-40 min.	4-6 ore	

**Tabelul 2.8.1.13**

**Electia preparatelor antihipertensive în urgențele hipertensive  
(hypertensive emergencies)**

Forma urgenței hipertensive	Preparatele recomandate	Preparatele a căror utilizare trebuie evitată
1	2	3
Encefalopatia hipertensivă	Nitroprusiat de sodiu, labetalol, trimetafan, furosemid, bendazol (adjuvant)	Clonidina, rezerpina, beta-adrenoblocantele (efect sedativ)
Edem pulmonar acut	Nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, furosemid, diazoxid, fenoldopam + furosemid	BCC (verapamil, diltiazem), beta-adrenoblocantele, hidralazină, labetalol (tahicardie sau cardiopresie)
Infarct acut de miocard Angina pectorală instabilă	Nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, labetalol, beta-adrenoblocante (esmolol), fenoldopam	BCC dihidropiridine, hidralazină, diazoxid, minoxidil (tahicardie, cresc necesitatea miocardului în oxigen)
Disecția de aortă	Nitroprusiat de sodiu, labetalol, trimetafan, fenoldopam + beta-adrenoblocante	BCC dihidropiridine, hidralazină, diazoxid, minoxidil, nitroglicerină
Ictus ischemic și hemoragic	Nu se micșorează PA sau labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, fenoldopam, esmolol, trimetafan	Clonidină, metildopă, beta-adrenoblocante (cu excepția esmololului), BCC (îndeosebi dihidropiridinele), rezerpină
Hemoragie subarahnoidiană	Nu se micșorează PA sau BCC (nimodipină), labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, fenoldopam, esmolol, trimetafan	Clonidină, metildopă, beta-adrenoblocante (cu excepția esmololului), rezerpină



1	2	3
Insuficiența renală acută	Labetalol, nitroprusiat de sodiu, BCC, fenoldopam, furosemid	Beta-adrenoblocante, trimetafan, IEC
Eclampsia, preeclampsia	Labetalol, diazoxid, BCC, clonidină, metildopă, hidralazină, nitroprusiat de sodiu (numai în caz de refracteritate), magneziu sulfat	Beta-adrenoblocante, trimetafan, IEC
Criza în feocromocitom sau în asocierea tiraminei cu IMAO	Fentolamină + beta-adrenoblocante, labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină	Beta-adrenoblocante (ca monoterapie) fără utilizarea alfa-adrenoblocantelor
Sindromul rebound la suspendarea antihipertensivelor (clonidinei, beta-adrenoblocantelor)	Fentolamină, labetalol, nitroprusiat de sodiu. Continuarea tratamentului cu clonidină și beta-adrenoblocante întrerupt	Beta-adrenoblocante după suspendarea bruscă a clonidinei
Hipertensiunea arterială postoperatorie	Esmolol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, labetalol, BCC dihidropiridine, diazoxid, hidralazină	Trimetafan
Traume cerebrale	Nitroprusiat de sodiu, trimetafan, hidralazină	Clonidină, rezerpină, beta-adrenoblocante (efect sedativ)

Refracteritatea la tratamentul antihipertensiv poate fi determinată de următorii factori:

**I. Din partea medicului :**

- diagnosticul incorect
- tratamentul neadecvat: doze mici de antihipertensive; asociere neadecvată – indicarea preparatelor cu același mecanism de acțiune; inactivarea rapidă a preparatelor – utilizarea paralelă a RM ce activează fermenții hepatici (barbituricele, rifampicina etc.); utilizarea preparatelor antagoniste: antidepresive, inhibitorii MAO, glucocorticoizii, anticoncepționale, antiinflamatoare nesteroidiene, simpatomimetice, utilizate local în rinite.

**II. Din partea pacientului:** Utilizarea alcoolului, tabagismul, deoarece activează fermenții hepatici, în special oxidazele, obezitatea, utilizarea excesivă de sare, abuzul de lichide.

### 2.8.2. ANTIHIPOTENSIVELE (HIPERTENSIVELE)

**Antihipotensivele** sunt preparate din diferite grupe farmacologice capabile să restabilească cifrele tensiunii arteriale micșorate prin creșterea tonusului scăzut al arterelor și venelor, intensificarea lucrului cordului și restabilirea volumului de sânge circulant în cadrul hipotensiunii arteriale acute sau cronice.

**Hipotensiunea arterială este** starea când tensiunea sistolică are valori sub 110 mm, iar diastolică sub 55 mm Hg. Cauzele hipotensiunii arteriale pot fi destul de variate.

În stările patologice ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.), în hemoragii, combustii, traume se dezvoltă un deficit al volumului de sânge circulant sau, așa-numitul, tip hipovolemic de hipotensiune arterială. Apare deficitul hemodinamic cu hipoperfuzie tisulară consecutivă, care determină o reacție simpatică cu descărcare de catecolamine și vasoconstricție în teritoriile renal, splanhnic, în mucoase, piele, care prin redistribuirea sângelui asigură menținerea circulației în miocard și creier. Vasoconstrictoarele utilizate în acest caz accentuează ischemia în anumite teritorii critice: ficat, rinichi, pancreas etc., cu procese de autoliză, formarea produșilor intermediari toxici ai metabolismului, diminuează pericolul diureza. Aceste stări patologice necesită utilizarea preparatelor ce vor restabili în primul rând volumul de sânge circulant cu administrarea la necesitate a remediilor vasoconstrictoare.

În maladiile și stările patologice însoțite de deficitul de pompă prin diminuarea contractilității miocardului (infarctul acut de miocard, șocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord etc.) survine așa-numita hipotensiune arterială de tip hipertonic. Drept consecință a reducerii volumului sistolic și minut-volumului se dezvoltă o reacție compensatorie prin vasoconstricție periferică cu reducerea aportului de sânge spre cord ce ar micșora efortul asupra inimii. Din aceste considerente în aceste situații vor fi de elecție preparatele ce vor majora contractilitatea miocardului, dar fără a crește frecvența cardiacă.

Hipotensiunea de tip hipoton apare la deprimarea controlului vasomotor, manifestându-se în urma intoxicației cu substanțe deprimante ale SNC, după rahianestezie, în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice, clonidina etc.).

## **Clasificarea preparatelor antihipertensive**

### I. după mecanismul de acțiune:

#### **I. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)**

##### *a. Cu acțiune centrală:*

- 1) Stimulantele bulbare (analeptice): niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol;
- 2) Excitante SNC (metilxantinele): cafeină, cafeină natriobenzoică;
- 3) Stimulantele generale (tonizante generale și adaptogene): tinctura de Ginseng, extractul fluid de Eleuterococ, extractul fluid de Rodiolă, extractul fluid de Leuzeae, pantocrină, rantarină.

##### *b. Cu acțiune periferică:*

- 1)  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrenomimetice: epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină;
- 2)  $\alpha$ -adrenomimetice: etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoramino, midodrină;
- 3) alcaloizi din ergot și derivații lor: ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.;

- 4) Polipeptide vasoactive: angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină;
  - 5) Derivații izotioureici: izoturon, difetur, raviten.
- 2. Remediile ce intensifică contracțiile cardiace și cresc debitul cardiac:**
- 1) Glicozidele cardiace: strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon etc.;
  - 2) Cardiostimulante:
    - a)  $\beta_1, \beta_2$ -adrenomimetice: izoprenalină, orciprenalină
    - b)  $\beta_1$ -adrenomimetice: dobutamină, ibopamină
    - c) dopaminomimetice: dopamină, dopexamină
    - d)  $\alpha, \beta$ -adrenomimetice: epinefrină, efedrină
  - 3) Stimulatoarele adenilatciclazei: glucagon
  - 4) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele): amrinonă, milrinonă etc.
- 3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenții de volum plasmatic):**
- 1) Coloizi: dextran 70, dextran 40, poligelină, albumină umană, hidroxietilamidon;
  - 2) Cristaloizi: soluția clorură de sodiu, soluția glucoză, soluții polielectrolitice (Ringer, Ringer lactat, acesol, trisol etc.).
- 4. Antihipotensivele cu mecanism complex de acțiune:**  
Dezoxicorticosteron acetat, fludrocortizon
- 5. Antihipotensive cu acțiune permisivă:**  
Glucocorticoizii: hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă etc.

## II. după patogeneza:

1. **Remediile medicamentoase care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice:**  $\alpha, \beta$ -adrenomimeticele; stimulantele bulbare; excitantele SNC (metilxantinele); glucocorticoizii;
2. **Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice:**  $\alpha$ -adrenomimeticele, polipeptide vasoactive, derivații izotioureici, alcaloizii din ergot;
3. **Remediile medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac:**  $\beta_1, \beta_2$ -adrenomimeticele;  $\beta_1$ -adrenomimeticele; dopaminomimeticele; glicozidele cardiace; inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele); stimulatoarele adenilatciclazei;
4. **Remediile ce substituie sau care cresc volumul sângelui circulant:** coloizii; cristaloizii; preparatele cu mecanism complex.

## III. după caracterul acțiunii:

1. **Vasoconstrictoare cu acțiune generală sau sistemică:**
  - a) Care exercită acțiune asupra arterelor și venelor:  $\alpha$ - și  $\alpha, \beta$ -adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analeptice), derivații izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantinele)
  - b) Vasoconstrictoare arteriale: angiotensinamidă
  - c) Vasoconstrictoare venoase: alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei
2. **Vasoconstrictoare cu acțiune limitată în anumite teritorii:**
  - a. La nivelul teritoriului carotidian: alcaloizii din ergot (doze mici)
  - b. În teritoriul splanhnic: analogii vasopresinei

3. **Vasoconstrictoarele cu acțiune locală (topică):** decongestantele mucoasei nazale și conjunctivale:
- $\alpha_2$ -adrenomimeticele: nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilomatazolină;
  - $\alpha, \beta$ -adrenomimeticele: efedrină, epinefrină;
  - $\alpha$ -adrenomimeticele: fenilefrină.

IV. după durata acțiunii:

- Cu acțiune ultrascurtă (2-5 min):** epinefrină, norepinefrină.  
Se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.
- Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min.):** dopamină, angiotensinamidă.  
Se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.
- Cu acțiune de durată medie:** fenilefrină, izoprenalină, etilefrină, metoxamină, metoramino, glucagon.  
Durata acțiunii: i/v - 20-40 min.; s/c și i/m - 40-90 min.  
Pot fi utilizate atât în spital, cât și la etapele până la spitalizare.
- Cu acțiune de lungă durată:** efedrină, izoturon, raviten, midodrină, dextran 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizi, dezoxicorton;  
Durata de acțiune: i/v - > 60 min.; s/c și i/m - 2-4 ore  
Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral i/v, i/m, s/c, atât în spital cât și la etapele de până la spitalizare, precum și la transportarea pacienților.

### **Stimulantele bulbare (analeptice) ca antihipotensive**

*Niketamida* excită centrul vasomotor mai puternic decât cafeina fără acțiune cardiodilatatoare. Preparatul mai puțin influențează frecvența contracțiilor cardiace și necesitatea miocardului în oxigen. Practic lipsește pericolul efectului aritmogen. Se presupune că preparatul posedă acțiune venotonică. Niketamina se consideră mai efektivă decât cafeina în colapsul vascular de origine centrală. Utilizarea preparatului este mai rațională în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături). Niketamina se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat la fiecare 2-3 ore.

*Camforul* stimulează în mod reflex centrul vasomotor. Preparatul exercită un efect inotrop pozitiv moderat (este mai vădit în diferite intoxicații) și crește sensibilitatea cordului la catecolamine și rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni. Camforul exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular. Analepticul se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.

*Sulfocamfocaina* reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic și procaină care în organism eliberează camforul.

Camforul și sulfocamfocaina pot fi considerate ca remedii preponderent profilactice în insuficiența cardiacă subcompensată la vârstnici în infecții, perioada postoperatorie etc. Sulfocamfocaina se poate asocia cu adrenomimeticele și glicozidele cardiace. Se utilizează preponderent ambulatoriu la etape de prespitalizare;

Soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml - 1-2 ori pe zi.

## Excitantele SNC ca antihipotensive (metilxantinele)

**Particularitățile farmacodinamice.** Cafeina, ca reprezentant al metilxantinelor, manifestă antagonism cu adenozina sau inhibă unele tipuri de fosfodiesteraza prin acumularea de AMPc cu prelungirea duratei lui de acțiune. Asupra sistemului cardiovascular exercită o acțiune variată, complexă, efectul final fiind dependent de suma sau predominarea influenței centrale sau periferice.

**Influența asupra cordului.** Cafeina exercită acțiune stimulatorie directă și potențează efectele catecolaminelor, care se manifestă în doze terapeutice prin efect ino-, crono-, dromo- și batmotrop pozitiv cu creșterea debitului cardiac. Preparatul, prin stimularea centrului vasomotor și a parasimpaticului, produce bradicardie.

**Influența asupra vaselor.** Cafeina dilată vasele prin acțiune directă (acumularea de AMPc), iar prin stimularea centrului vasomotor crește fluxul de impulsuri prin fibrele simpatică cu vasoconstricție de origine centrală. În doze terapeutice, de regulă, nu exercită influență considerabilă asupra tonusului vascular. Poate crește rezistența vaselor cerebrale și reduce fluxul cerebral, presiunea intracraniană cu consecințe benefice asupra pacienților cu hipertensiune arterială și cefalee.

**Influența asupra presiunii arteriale.** Cafeina datorită stimulării centrului vasomotor și miocardului poate avea tendință spre majorarea presiunii arteriale. Ultima se poate micșora datorită acțiunii directe vasodilatatoare și stimulării parasimpaticului și bradicardiei. În doze terapeutice se poate majora la persoane cu hipertensiune arterială prin efectul central.

**Indicațiile** Cafeina se poate utiliza în: lipotimie și stări hipotensive de origine centrală (intoxicații cu toxice neconvulsive, infecții etc.) cu condiția păstrării propagării impulsului prin fibrele simpatică; stări de stupor în dereglările tranzitorii ale circulației cerebrale; ca remedii venotonice la etapa de până la spitalizare (câte 1 ml s/c soluție 10% la 2-3 ore); migrenă (în asociere cu ergotamina); hipertensiune arterială cronică (băuturile ce conțin cafeină).

**Dezavantajele metilxantinelor.** Cafeina și preparatele ce o conțin nu sunt efective în cazul supradozării alfa-adrenoblocantelor, ganglioblocantelor, rahianesteziei. Preparatul cedează după eficacitate alfa-adrenomimeticele. Cafeina și cafeina natriu-benzoică sunt insuficiente sau ineficiente în șocul hemoragic, traumatic, hipovolemic, deoarece efectul hipertensiv nu se va manifesta până nu se va restabili VSC. În hipertensiunile de tip hiperton (de origine cardiacă) sunt puțin efective, deoarece cresc esențial necesitatea în oxigen.

## $\alpha$ - și $\beta$ -adrenomimeticele ca antihipotensive

**Particularitățile de acțiune.** Prin influența asupra  $\alpha$ -adrenoreceptorilor (alfa-1 și alfa-2) din vasele renale, mezenteriale, ale pielii și mucoaselor, provoacă arterio- și venoconstricție cu creșterea rezistenței periferice vasculare. Gradul de vasoconstricție este cu atât mai mare cu cât diametrul vaselor este mai mic (sfincterul precapilar  $\rightarrow$  metarteriolele  $\rightarrow$  arteriolele  $\rightarrow$  arterele; sau venule  $\rightarrow$  vene). Inițial crește viteza circulației sangvine, ca apoi din cauza constricției marcante a vaselor de diametru mic să se reducă microcirculația cu deschiderea ulterioară a anastomozelor arteriovenoase. Astfel, sur-

vine centralizarea sau șuntarea sângelui cu creșterea presarcinii, respectiv a volumului sistolic. Ultimul va contribui la majorarea presiunii în aortă, excitarea baroreceptorilor și majorarea tonusului parasimpaticului cu bradicardie. Dacă are loc deficitul volumului sângelui circulant, atunci nu se produce creșterea presarcinii și respectiv nu se dezvoltă bradicardia reflexă. În teritoriile vasculare respective (renal, mezenterial, piele și mucoase) se reduce semnificativ fluxul sangvin și microcirculația cu dezvoltarea ischemiei, hipoxici, cu predominarea proceselor anaerobe ale metabolismului și, ca rezultat, poate surveni acidoza sau chiar necroza. Este importantă reducerea fluxului renal cu dezvoltarea oligo- sau anuriei și pericolul de insuficiență renală.

**Particularitățile de utilizare.** Alfa-adrenomimeticele și, mai puțin, alfa-beta-adrenomimeticele (cu excepția dopaminei) se folosesc în hipotensiunea arterială de tip hipoton. Preparatele se utilizează, de regulă, pentru a majora presiunea arterială și mai rar pentru menținerea ei. Dacă  $\alpha$ - și  $\alpha,\beta$ -adrenomimeticele au crescut presiunea arterială sistolică până la 80-100 mm Hg, se consideră că scopul s-a atins și ulterior trebuie utilizate alte preparate pentru majorarea sau menținerea presiunii. E necesar de a fixa timpul începutului administrării preparatelor pentru a preîntâmpina sau a prevedea posibilele dereglări ale microcirculației (în primul rând a celei renale și mezenteriale). Este obligatoriu de a supraveghea diureza, presiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace, concentrația  $K^+$  și glucozei (ca criterii de eficacitate și inofensivitate). Alfa- și alfa-beta-adrenomimeticele nu sunt recomandate acolo unde sunt alte cauze ale hipotensiunii (deficitul volumului sângelui circulant etc.) când dozele vor fi de 4-8 ori mai mari.

### **Particularitățile farmacologice ale alfa- și beta-adrenomimetecelor**

**Epinefrina.** Creșterea PA este condiționată de acțiunea predominantă inițială asupra  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor din cord (efect inotrop și cronotrop pozitiv) și ulterior de excitarea  $\alpha_1$  adrenoreceptorilor din artere și vene cu vasoconstricția vaselor organelor cavității abdominale, rinichilor, pielii și mucoaselor. PA crește, dar acțiunea presoare a epinefrinei nu-i constantă în legătură cu stimularea  $\beta_2$ -receptorilor vaselor musculaturii striate, ceea ce duce la dilatarea lor. Se produce o creștere a presiunii arteriale sistolice și scădere a celei diastolice. Efectul se menține 2-5 minute la administrarea i/v și ceva mai mult la introducerea s/c.

Epinefrina, din cauza creșterii frecvenței contracțiilor cardiace și vasoconstricției cu majorarea întoarcerii venoase (presarcinii), poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii în circuitul mic cu pericolul edemului pulmonar. Totodată modificările activității cardiace pot contribui la apariția aritmiilor cardiace, mai ales în condiții de hipoxie și hipertensiune în circuitul mic.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Epinefrina nu este preparatul de elecție în stările hipotensive de tip hipoton din cauza duratei scurte și riscului mare de aritmii. Însă este preparatul de prima alegere în șocul anafilactic, stopul cardiac, status astmatic, coma hipoglicemică.

Epinefrina în șocul anafilactic se poate administra: în cazurile incipiente, ușoare – s/c 0,2-0,5 mg (0,2-0,5 ml); la nevoie se poate administra și sublingual 1 mg (o fiolă de 1 ml sol. 1%); b) în formele cu gravitate moderată – i/m 0,5-1 mg (0,5-1 ml) repetând administrarea la 5 min, până la 2 mg; în cazurile de urgență și lipsa factorilor de

risc – i/v lent 0,1-0,3 mg în 10 ml sol. salină, cu repetarea dozei după 5-15 min. (sub supraveghere strictă).

**Reacții adverse.** Epinefrina poate fi responsabilă de palpitații, aritmii cardiace, declanșarea infarctului miocardic, cefalee, hiperglicemie, edem pulmonar.

**Contraindicațiile.** Preparatul este contraindicat în aritmiile cardiace, hipertensiunea arterială, tahicardiile peste 140 bătăi pe minut.

**Efedrina.** Preparatul contribuie la: eliberarea noradrenalinei din membrana presinaptică și inhibă recaptarea neuronală; creșterea sensibilității adrenoreceptorilor la catecolamine; eliberarea adrenalinei din medulosuprarenale. Efedrina îngustează vasele, mărește TA, stimulează activitatea cardiacă. După activitate cedează epinefrinei, dar are o acțiune mai prelungită. Efedrina este efectivă la administrarea perorală și parenterală. La utilizarea repetată provoacă tahifilaxie.

**Indicațiile.** Efedrina este indicată în stările de colaps, șoc, hipotensiunea arterială cronică și hipotensiuni simptomatice.

Efedrina se prescrie oral câte 15-60 mg la 2-4 ore în hipotensiuni arteriale cronice și posturale. În hipotensiunile arteriale acute poate fi folosită i/m și s/c – nu mai mult de 25-50 mg sau i/v lent – nu mai mult de 25 mg.

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate provoca: tahicardie, aritmii, majorarea bruscă a TA, excitabilitate, insomnie, tremor, neliniște, agitație, spaimă, greață, vomă, retenție urinară, somnolență paradoxală la copii.

**Norepinefrina** (levarterenol, noradrenalină). Acțiunea preparatului asupra sistemului cardiovascular se datorește stimulării  $\alpha$ -adrenoreceptorilor vaselor periferice și  $\beta$ -adrenoreceptorilor din cord. Sunt interesate atât arteriolele, cât și venulele. Crește rezistența periferică totală cu mărirea presiunii sistolice și diastolice. Este un preparat vasopresor de bază în hipotensiuni arteriale de tip hipoton de diversă geneză, deoarece în comparație cu epinefrina mai puternic stimulează  $\alpha$ -adrenoreceptorii cu efect de vasoconstricție și majorare a PA. Acțiunea asupra  $\beta$ -adrenoreceptorilor cordului e mascată de bradicardia reflexă și creșterea tonusului nervului vag, provocată de creșterea PA. Norepinefrina mărește ejecția cardiacă și PA însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice și tensiunii venoase centrale. În urma majorării PA crește presiunea de perfuzie în arterele coronariene, se intensifică circulația sangvină cerebrală. Este tendință spre scăderea volemiei favorizată de trecerea lichidului din capilare în țesuturi ca urmare a vasoconstricției venulare.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Norepinefrina este preparatul de elecție în hipotensiunile arteriale de tip hipoton: colaps, lipotimie, supradozarea deprimantelor SNC, ganglioplegicilor; infecții grave; după sau pe parcursul rahianesteziei.

Utilizarea norepinefrinei în hipotensiunile de tip hipertonic (infarct miocardic, șocul cardiogen etc.) și hipovolemic (hemoragii, traume, combustii severe, embolii pulmonare, diarei masive etc.) are limitări importante, deoarece poate agrava stările respective prin accentuarea vasoconstricției.

Norepinefrina se administrează i/v – 4 mg la 1000 ml glucoză 5% cu o viteză de 2-4 mg (10-20 pic./minut) care poate fi majorată la 20-100 pic./min. până PA sistolică atinge 80-100 mm Hg (presiunea arterială se controlează la fiecare 2 min.), apoi se reduce la 10-20 pic./min. (PA se determină la cel puțin 15 min.). Doza la nevoie poate atinge 100 mg/24 ore.

**Contraindicațiile.** Norepinefrina este contraindicată în: anestezia cu halotan, ciclopropan, cloroform; bloc atrioventricular total; ateroscleroză (agravează tulburările circulatorii); aritmii cardiace; hipertensiune arterială; hipovolemie; insuficiență circulatorie acută.

**Reacții adverse.** Preparatul este responsabil de următoarele reacții adverse: bradicardie accentuată; edem pulmonar; necroza țesuturilor la administrarea i/m sau s/c; înrăutățirea microcirculației (necroze hipoxice). Rar se pot produce stimularea SNC, cefalee, palpitații, aritmii, dispnee.

### Particularitățile farmacologice ale alfa-adrenomimeticeilor

**Fenilefrina.** Fenilefrina este un preparat sintetic similar norepinefrinei, dar mai puțin activ. Provoacă vasoconstricție prin stimularea  $\alpha_1$ -receptorilor adrenergici și nu posedă acțiune cardiostimulatoare. În doze terapeutice are o acțiune mai constantă și prelungită. Preparatul este efectiv și la administrarea internă.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Fenilefrina este recomandată în hipotensiunile arteriale acute de tip hipoton: colaps, lipotimie, supradozarea deprimantelor SNC, ganglioplegicelor; infecții grave, intoxicații acute, după sau pe parcursul rahianesteziei. Preparatul poate fi uneori utilizat în infarctul miocardic și șocul cardiogen.

Dozele terapeutice cresc atât presiunea sistolică cât și cea diastolică. După intensitatea efectului presor cedează norepinefrinei, însă după durată acțiunii e superior: 20-40 minute la introducerea i/v. În hipertensiune arterială hipotonă se administrează i/v 1-10 mg lent sau în perfuzie (1 ml 1% în 100-200 ml ser fiziologic). Se poate, de asemenea, de administrat s/c și i/m, durată de acțiune fiind de 40 - 90 minute. În hipertensiunea arterială după rahianestezie se poate injecta s/c sau i/m 5 mg (0,5 ml sol.1%) sau i/v lent de la 1 până 10 mg (cu repetare la necesitate) sau în perfuzie i/v inițial 180  $\mu$ g/min, apoi 30-60  $\mu$ g/min.

**Reacțiile adverse.** Fenilefrina poate înrăutăți microcirculația în organele interne, piele și mucoase.

Din alfa-adrenomimetice în stările de hipertensiune arterială de tip hipoton se pot folosi etilefrina, metaraminolul, metaxamina, midodrina. Metaraminolul se administrează s/c sau i/m câte 2-10 mg sau în perfuzie i/v cu dizolvarea 15-100 mg în 500 ml sol. 5% glucoză. Metoxamina se introduce i/m câte 5-20 mg sau i/v lent 5-10 mg. Etilefrina se folosește oral câte 5 mg de 2-3 ori/zi în stările hipertensive cronice, iar în hipertensiunile arteriale acute i/v cu diluarea a 10 mg în 250 ml glucoză 5%.

### Peptidele vasoactive ca antihipertensive

**Angiotensinamida.** Angiotensina II este o substanță presoare reprezentată de o amidă ce se formează în organism din angiotensinogen, proteină plasmatică, sub influența reninei și enzimei de conversie.

**Mecanismul de acțiune.** Angiotensinamida interacționează cu receptori specifici angiotensinici II din membranele celulelor endoteliale și musculaturii netede a arterelor de diferit calibru, îndeosebi a arteriolelor. Ca rezultat provoacă efect vasoconstrictor direct. Acționează direct asupra miocardului cu creșterea influxului ionilor de calciu în cardiomiocite cu efect inotrop pozitiv.



**Efectele.** Angiotensinamida manifestă efect vasoconstrictor direct, preponderent asupra arterelor mezenteriale, renale, pielii și mucoaselor și mai puțin a celor din mușchi, cord, creier. Tonusul vaselor de volum (venelor) crește neînsemnat. La administrarea i/v efectul vasoconstrictor este de 5-10 ori mai puternic în comparație cu norepinefrina, dar de scurtă durată – 2-3 min. Angiotensinamida la utilizarea repetată nu produce tahifilaxie. Preparatul stimulează producerea aldosteronului cu retenția în organism a ionilor de  $\text{Na}^+$  cu creșterea volumului lichidului extracelular și majorarea TA. Angiotensinamida intensifică eliminarea epinefrinei din suprarenale, stimulează centrul cardiovascular, ganglionii simpatici și potențează efectele periferice ale norepinefrinei. Acțiunea hipertensivă se menține pe fundalul insensibilității vaselor la catecolamine. Efectul antihipertensiv parțial scade sau nu se modifică la administrarea de  $\alpha$ -AB și simpatolitice (rezerpina etc.), dar este potențat de simpatomimetice.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Angiotensinamida este indicată în: hipotensiunea arterială de tip hipoton când sunt neeficace simpatomimeticele.

Preparatul se administrează i/v în perfuzie 0,0005 g în 50 ml soluție izotonă sau soluție glucoză de 5%, deoarece angiotensinamida se inactivează timp de un circuit sangvin.

**Contraindicațiile.** Angiotensinamida este contraindicată în: infarct miocardic acut; șoc cardiogen; șoc hipovolemic; sarcină; sensibilitate la preparat.

**Reacții adverse.** Preparatul poate fi responsabil de: bradicardie, aritmii ventriculare; dureri anginoase; hipertensiune arterială; diminuarea fluxului renal; cefalee, amețeli; reacții alergice cutanate.

### Preparatele vasopresinei ca antihipertensive

Printre preparatele vasopresinei distingem compuși naturali (vasopresina, lipresina) și sintetici (felipresina, terlipresina).

**Mecanismul de acțiune.** Acțiunea vasoconstrictoare este cauzată de excitarea  $V_1$ -receptorilor din musculatura netedă vasculară. Poate fi importantă și acțiunea antidiuretice, datorită stimulării  $V_2$ -receptorilor.

**Efectele farmacodinamice.** Vasopresina provoacă vasoconstricție, mai marcantă a vaselor mezenteriale și pielii cu majorarea TA. Efectul hipertensiv este de scurtă durată și nu este influențat de simpatolitice și denervare. Preparatul produce vasoconstricție splanhnică cu micșorarea presiunii în sistemul venei portă. E necesar de reținut că vasopresina provoacă vasoconstricție coronariană cu risc de ischemie, accese de angină pectorală și aritmii.

Felipresina și terlipresina manifestă un efect vasoconstrictor mai puternic și antidiuretic mai slab. Preparatele pot mobiliza sângele din vene cu creșterea presarcinii, volumului de sânge circulant, volumului sistolic și debitului cardiac.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Vasopresina în calitate de preparat hipertensiv se folosește rar. Preparatul se prescrie în: hemoragii din varicele esofagiene; hemoragii gastrointestinale (gastrită hemoragică etc.); intervenții chirurgicale la pacienți cu hipertensiune portală; profilaxia și oprirea hemoragiilor după intervenții ginecologice și asupra cavității abdominale.

Vasopresina în sângerările prin varice esofagiene se administrează i/v prin perfuzie 100 UA în 250 ml glucoză (1 ml conține 0,4 UA), în primele 12 ore câte 0,3 UA/min., în următoarele 24 ore – 0,2 UA/min., apoi - 0,1 UA/min. următoarele 24 ore.

**Contraindicațiile.** Vasopresina este contraindicată în: cardiopatia ischemică; epilepsie; sarcină, gestoze; hipertensiune arterială; rinită alergică.

**Reacții adverse.** Preparatul poate provoca: palpitații cardiace, aritmii; agravează insuficiența coronariană cu crize de angină pectorală; cefalee; dureri abdominale, diaree; gangrenă (la administrarea subcutanată).

### Derivații izotioureici ca antihipotensive

Din derivații izotioureici fac parte izoturon, difetur, raviten – ce conțin o grupare amidinică, similară aminoacidului arginină, component al vasopresinei și bradikininei.

**Mecanismul de acțiune.** Derivații izotioureici inhibă nitricoxidsintetaza, enzimă ce contribuie la formarea monoxidului de azot (NO) – factor endotelial de relaxare, substanță vasodilatatoare puternică. Diminuarea concentrației NO contribuie la influxul ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară cu producerea unei vasoconstricții marcante.

**Farmacodinamia.** Derivații izotioureici cresc rapid TA prin arterio- și venoconstricție, durata fiind mai mult de 60 min. la introducerea i/v; 2-3 ore la administrarea s/c, i/m. Efectul hipertensiv nu este modificat de ganglioplegice, simpatolitice și neuroleptice. Spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fundal de blocare a  $\alpha$ -adrenoreceptorilor și potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei), angiotensinamidei etc. Preparatele cresc rezistența periferică vasculară și debitul cardiac cu bradicardie reflexă. Nu produc tahifilaxie și posedă un spectru terapeutic mare.

Posedă efect sedativ, anticonvulsivant, hipoglicemic, hipotermic și analgezic. Potențează efectul deprimantelor SNC, barbituricelor și analgezicelor. Manifestă efect radioprotector și oxigenoprotector în intoxicațiile cu  $O_2$  hiperbaric. Preparatele intensifică peristaltismul și tonusul intestinal, capacitatea contractilă a uterului. Scad consumul de  $O_2$  de către țesuturi. Deprimă activitatea sistemului hipotalamo-suprarenal și inhibă funcțiile glandei tiroide.

**Indicațiile.** Derivații izotioureici sunt indicați în: hipotensiune arterială acută de diferită genă (posttraumatică, postoperatorie, posthemoragică, intoxicații acute etc.); hipotensiune ortostatică provocată de ganglioblocante, neuroplegice, anestezice generale, adreno- și simpatolitice; pentru stabilizarea TA la anestezia peridurală și rahianestezie în condiții de circulație extracorporală; diferite tipuri de șoc; hipotensiune arterială când adrenomimeticele sunt contraindicate sau neeficace; hipotensiunile arteriale în intervenții chirurgicale pe cord, hemodializă.

**Contraindicațiile.** Preparatele sunt contraindicate în: hipertensiune arterială, feocromocitom, hipotiroidie.

**Reacțiile adverse.** Derivații izotioureici pot provoca: bradicardie, dureri la locul administrării, diminuarea funcției glandei tiroide.

### Dopaminomimeticele ca antihipotensive

#### *Dopamina.*

**Farmacodinamia.** Dopamina stimulează receptorii dopaminergici,  $\alpha$ - și  $\beta_1$ -adrenergici în funcție de doze.

În doze mici, 0,5–5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , posedă efect dopaminomimetic cu excitarea D-receptorilor din miocard (acțiune inotrop pozitivă) și vasele cerebrale, coronariene, mezenteriale, renale (vasodilatație). Dopamina prin efectele hemodinamice mărește diureza și se administrează în insuficiența renală atât cronică cât și acută de diferită genă.

În doze medii, 5–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , stimulează și receptorii  $\beta_1$ -adrenergici, manifestând efect inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv. Datorită predominării acțiunii inotrop pozitive este de elecție în insuficiența cardiacă, infarctul acut de miocard, șocul cardiogen cu monitorizarea ECG.

În doze mari, 10–15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , stimulează și receptorii  $\alpha_1$ -adrenergici cu manifestarea efectelor caracteristice alfa-adrenomimeticelor.

Conținutul flaconului de dopamină 5 ml (200 mg) se dezolvă în 400 ml sol. glucoză 5%. Se începe cu viteza de 3–5 pic/min. (~5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ ). Supraveghem 15 minute de picurare. Dacă pulsul, FCC nu e mai mult decât 150/min., lipsesc simptomele greață, tahicardie, dureri cardiace, atunci picurăm mai departe. Dacă nu a făcut tahiaritmie și nu este efectul dorit, mărim viteza picurării până la 6–8 pic/min. sau 15–16 pic/min., ceea ce corespunde cu 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ ). Durata de acțiune este foarte scurtă 5–10 min., de aceea se picură permanent atât timp până când se stabilizează hemodinamia, de la câteva ore până la câteva zile. Doza trebuie găsită individual în funcție de vârstă, patologie, hemodinamie. Doza nictemerală maximă constituie 1000-1200 mg.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Dopamina este utilizată în: șocuri de diferită genă (cardiogen, traumatic, postoperator, anafilactic, toxic etc.); forme separate de insuficiență cardiacă congestivă (în asociere cu glicozidele cardiace, diuretice, vasodilatatoare etc.); insuficiența cardiacă în cardiochirurgie; forme grave de edem pulmonar acut cu hipotensiune arterială rezistentă la tratamentul obișnuit; insuficiență renală acută și cronică.

**Contraindicațiile.** Dopamina este contraindicată în: hipersensibilitate la preparat; tahicardii și tahiaritmii (peste 130 – 150 bătăi/min.); feocromocitom; ateroscleroză; hipertensiune arterială; endarterite, sindrom Raynaud; hipertiroidism; hipertensiune portală; insuficiență respiratorie acută; anestezia cu halotan, ciclopropan.

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate provoca: palpitații, aritmii cardiace, accese anginoase, hipertensiune arterială, anxietate, cefalee, tremor, greață, vomă, hiperglicemie, acutizarea dereglărilor vasculare periferice.

**Interacțiuni medicamentoase.** Dopamina potențează acțiunea adrenomimeticelor, substituenților volumului plasmatic, glucocorticoizilor, glicozidelor cardiace, teofilinei etc.

## $\beta_1$ -adrenomimeticele ca antihipertensive

### *Dobutamina.*

**Efectele farmacodinamice.** Dobutamina reprezintă un  $\beta_1$ -adrenomimetic selectiv. Preparatul poate provoca și un efect  $\alpha_1$ -adrenomimetic suplimentar asupra receptorilor miocardului ce sunt responsabili de efectul inotrop pozitiv. În concentrații de 2,5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$  în condițiile hemodinamicii normale crește contractilitatea, conductibilitatea atrioventriculară, survine o tahicardie neînsemnată și o ușoară majorare a presiunii arteriale. Dobutamina în insuficiența cardiacă: crește esențial debitul cardiac, poate

provoca tahicardie neînsemnată (chiar în doze mari), diminuează presiunea de umplere a ventriculului stâng și rezistența periferică, precum și pe cea pulmonară cu micșorarea presiunii în capilarele pulmonare; ameliorează parametrii hemodinamici și reduce tonusul simpatic compensator majorat în insuficiența cardiacă; crește diureza în urma majorării debitului cardiac și fluxului renal; intensifică fluxul coronarian ca rezultat al creșterii debitului cardiac și micșorării presiunii de umplere; necesitatea în oxigen se mărește neesențial, iar în infarctul miocardic se restabilește raportul dintre necesitatea și aportul de oxigen.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Dobutamina se folosește în: insuficiența cardiacă acută în infarctul acut de miocard, șocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord; insuficiența cardiacă congestivă cronică; insuficiența cardiacă acută de geneză diversă (sepsis, hipovolemie, traume, intervenții chirurgicale etc.).

Preparatul se administrează intravenos prin perfuzie în doze de la 5 la 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . cu o viteză inițială de 2-2,5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ .

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Dobutamina este contraindicată sau se utilizează cu precauție în: cardiomiopatia hipertrofică; stenoza aortică; dereglarea funcției diastolice a ventriculului stâng; fibrilația atrială; hipovolemie; hipokaliemie și hiperglicemie.

**Farmacocinetica.** Preparatul este instabil, se inactivează în tubul digestiv și la prima trecere prin ficat. La administrarea intravenoasă rapid se metabolizează de KOMT.  $T_{0,5} = 2 - 4$  min.

### Substituenții de volum plasmatic ca antihipertensive

Din această grupă fac parte soluțiile cristaloidale și coloidale (caracterizarea detaliată – vezi capitolul respectiv). Acestea sunt folosite cu scop de substituție a volumului de sânge după hemoragii acute, deshidratări, șoc de diversă etiologie, precum și în dereglări ale microcirculației, intoxicații și alte procese legate de modificările hemodinamice. În aceste situații substituenții de volum plasmatic sunt administrați pentru obținerea efectului de volum (datorită volumului de lichid administrat și celui atras în patul vascular din țesuturi), care determină creșterea volumului circulant cu majorarea debitului cardiac și întoarcerii venoase și consecutiv a TA către normal (efectul antihipertensiv) cu reducerea rezistenței periferice.

Substituenții de volum plasmatic posedă acțiune dezintoxicantă, diuretică, anti-trombotică și antiagregantă, care pot fi benefice în stările de hipovolemie.

**Indicațiile.** Substituenții de volum plasmatic ca antihipertensive se indică în: stări de hipovolemie (șoc hemoragic, posttraumatic, postoperator, postcombustional etc.); hipotensiunea arterială de tip hipoton (colaps, lipotimie, supradozarea preparatelor antihipertensive, intoxicație acută, pancreatită acută etc.)

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Preparatele din această grupă pot fi contraindicate sau utilizate cu precauție în: trombocitopenie; insuficiență cardiacă acută; insuficiență renală gravă; edem pulmonar de origine cardiacă.

**Reacții adverse.** Substituenții de volum plasmatic, îndeosebi soluțiile coloidale, pot fi responsabile de reacții alergice până la șoc anafilactic, reacții anafilactoide. La administrarea acestor preparate se pot înregistra simptomele insuficienței cardiace ma-

nifeste sau ascunse, insuficienței renale, edemului pulmonar, precum și reacția de pseudoaglutinare.

**Fludrocortizonul** manifestă activitate glucocorticoidă de 8 ori și mineralocorticoidă de 4 ori mai intensă ca hidrocortizonul. Preparatul crește nivelul Na în limite normale cu expansiunea lichidului extracelular și ameliorează răspunsul aparatului circulator la substanțe presoare endogene (catecolamine și angiotensină).

**Indicațiile.** Preparatul se indică în insuficiența suprarenală cronică (asociația cortizonului sau hidrocortizonului) și hipotensiunea arterială esențială sau sindrom ortostatic.

**Contraindicațiile.** Fludrocortizonul este contraindicat în edeme, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, nefroze.

**Reacțiile adverse.** La supradozare preparatul poate produce edeme și hipertensiune arterială.

## Glucocorticoizii ca antihipotensive

**Particularitățile acțiunii antihipotensive.** Efectul mineralocorticoid poate fi suficient la doze mari de a crește reabsorbția  $\text{Na}^+$  și  $\text{H}_2\text{O}$  cu majorarea volumului sângelui circulant și a PA.

Glucocorticoizii influențează direct sau indirect asupra sistemului cardiovascular. Astfel, s-a constatat că în insuficiența corticosteroidelor arteriolele și capilarele pierd reactivitatea la catecolamine, se micșorează volumul sistolic. În stările de șoc efectele glucocorticoizilor sunt dependente de doze:

a) în doze fiziologice (mici) – potențează acțiunea aminelor biologice, inclusiv a catecolaminelor (endogene și exogene), prin restabilirea sensibilității la ele a  $\alpha$ -adrenoreceptorilor. Posibil, are loc și micșorarea inactivării lor cu stimularea interacțiunii catecolaminelor printr-un mecanism alosteric cu  $\alpha$ -receptorii, precum și reducerea captării extraneuronale.

b) în doze mari (1500-2000 mg hidrocortizon sau 500-1000 mg prednisolon) – înlătură spasmul vascular, reduc rezistența periferică și depozitarea patologică a sângelui. Un aport suficient poate fi și efectul de stabilizare a membranelor celulare (micșorarea permeabilității, activării enzimelor lizozomale și destrucției tisulare).

Glucocorticoizii pot manifesta efect cardiostimulator (inotrop-pozitiv) cu creșterea volumului sistolic și minut-volumului fără tahicardie. Posibil, acesta este mai relevant la doze mari, fapt destul de important în șocul cardiogen.

**Indicațiile.** Glucocorticoizii se utilizează în stările grave de insuficiență cardiovasculară ca: șoc (cardiogen, anafilactic, hemoragic etc.), colaps, edem pulmonar, toxiinfecții. Dozele glucocorticoizilor în aceste situații constituie 3-10 mg/kg prednisolon.

## Principiile de elecție a antihipotensivelor

În tratamentul hipotensiunii arteriale de tip hipoton de elecție sunt norepinefrina, fenilefrina, etilefrina, dopamina, angiotensinamida, izoturonul, difeturul. Utilizarea epinefrinei e puțin rațională, deoarece în urma stimulării  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor efectul hipertensiv e mai puțin pronunțat. Efectul bifazic al epinefrinei constă în creșterea inițială a TA datorită stimulării  $\alpha_1$ -AR din piele și mucoase pentru scurt timp (2-5 min.) și micșorarea TA odată cu includerea  $\beta_2$ -AR din vasele mușchilor striati. De asemenea în urma

efectului cardiostimulator puternic provoacă tahicardie și crește necesitatea cordului în  $O_2$ , ceea ce este periculos în infarctul miocardic acut. La fel, poate provoca dereglări de ritm, mai ales în stările ce decurg cu acidoză.

În tratamentul hipotensiunii de tip hipertonic (infarctul acut de miocard, șocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord etc.) se vor prefera dopamino- și beta-1-adrenomimeticele, glucocorticoizii.

În cazul hipotensiunii arteriale de tip hipovolemic vor fi prioritari substituenții de volum plasmatic, glucocorticoizii, fludrocortizonul. În cazul menținerii hipotensiunii arteriale pe fundalul restituirii volumului de sânge circulant se poate recurge la preparatele vasoconstrictoare.

În cazul stopului cardiac pentru majorarea excitabilității și automatismului cordului preparat de elecție este epinefrina.

Tonizantele generale și adaptogenele, cafeina, niketamida sunt preparate de elecție în tratamentul de durată al hipotensiunilor arteriale cronice.

În hemoragiile digestive superioare (esofagiene, gastrice etc.) de elecție vor fi vasopresina și analogii ei prin constricția vaselor în teritoriul splanhnic.

## 2.9. FARMACOLOGIA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR ANTIARITMICE

Antiaritmicile sunt medicamente utile atât în tratamentul, cât și în profilaxia aritmiilor cardiace. Acțiunea acestor preparate se datorează înlăturării unor dereglări ale automatismului sau ale conducerii la nivelul inimii.

Cauzele aritmiilor sunt diverse – ischemia miocardică, valvulopatiile cardiace, dereglările echilibrului hidroelectrolitic, intoxicațiile cu substanțe chimice, afecțiunile endocrine și infecțioase etc. Aritmiile cardiace survin aproximativ la 25% din bolnavii tratați cu digitalice, la 50% din bolnavi în timpul anesteziei generale, la circa 80% din pacienții cu infarct miocardic acut. Aritmiile pot diminua debitul cardiac, iar în unele cazuri pot duce la dereglări periculoase ale activității cardiace, inclusiv la fibrilație ventriculară și moarte subită.

### Mecanismele aritmogenezei

#### I. Aritmii prin tulburări în generarea impulsului

1. Mecanism de automatism normal
  - a) Insuficiența automatismului normal (bradicardia sinusală);
  - b) Creșterea automatismului nodului sinusal (tahicardia sinusală).
2. Mecanism de automatism anormal (din fibrele Purkinje sau miocardul ventricular etc., exemplu – ritmul ventricular accelerat).
3. Activitate de automatism declanșată (triggered).
  - a) Postdepolarizare precoce (în faza a 3-a a repolarizării, este favorizată de bradicardie, hipokaliemie, de unele antiaritmice care prelungesc durata potențialului de acțiune);
  - b) Postdepolarizare tardivă (în faza a 4-a, diastolică, este favorizată de ischemia miocardică, catecolamine, glicozide cardiace care cresc disponibilul de ioni de calciu în celulele miocardice).

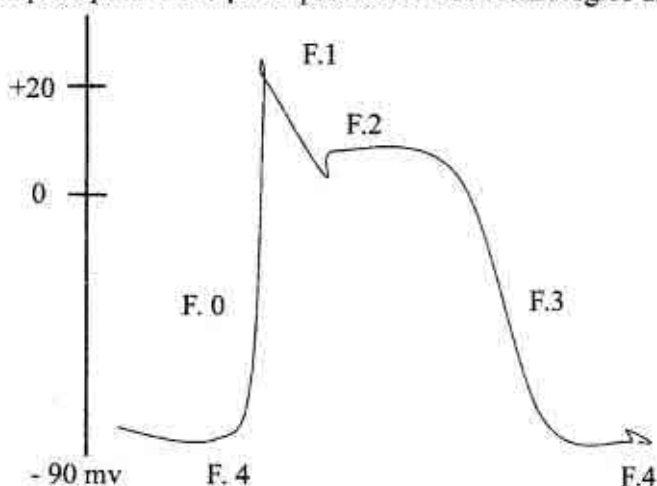
4. Parasistolă (focar ectopic de automatism în jurul căruia se formează o zonă de excitabilitate redusă printr-o interacțiune electronică cu modularea centrului parasistolice de către bătăile sinusale).

## II. Aritmii prin tulburări în conducerea impulsului

1. Bloc unidirecțional sau bidirecțional fără mecanism Re-entry.
2. Bloc unidirecțional cu fenomenul Re-entry.
3. Reflectare (o formă particulară de reintrare ce apare printr-un mecanism de întârziere a conducerii unui impuls într-o zonă limitată, cu revenirea acestuia înapoi la punctul de plecare).
4. Conducere ascunsă (un fenomen mai bine cunoscut în fibrilația atrială în zona AV, explicând neregularitatea ritmului ventricular).

## III. Aritmii prin tulburări asociate de generare anormală a impulsului cu tulburări de conducere (interacțiuni între dereglările de automatism și conducere cu blocuri de intrare și ieșire, supresie a conducerii etc.)

Cunoașterea mecanismului de producere a aritmiilor și a mecanismului de acțiune a antiaritmicele presupune cunoașterea proceselor electrofiziologice din miocard.



**Fig. 2.9.1.** Electrograma celulară la nivelul unei fibre miocardice Purkinje și principalele mișcări ionice care caracterizează evoluția potențialului transmembranar.

Faza 0 – depolarizarea rapidă (sistolică) – influx rapid de ioni de sodiu prin canalele membranare rapide.

Faza 1 – repolarizarea rapidă inițială – inactivarea canalelor de sodiu, eflux de ioni de potasiu.

Faza 2 – de platou – influx de calciu compensat printr-un eflux rectificanț de ioni de potasiu.

Faza 3 – repolarizarea rapidă terminală – inactivarea canalelor de calciu, eflux al ionilor de potasiu.

Faza 4 – potențialul de repaus (corespunde diastolei) e menținut prin intervenția pompei ionice care transportă activ ionii de sodiu împotriva gradientului de concentrație. Calciul este eliminat prin schimb cu sodiul extracelular. La sfârșitul fazei a 4-a are loc un influx lent de ioni de calciu și sodiu care determină depolarizarea lentă diastolică.

În faza a 4-a, ce corespunde diastolei, celulele miocardice au un potențial transmembranar negativ de  $-80, -90$  mv, cauzat de concentrația inegală intra- și extracelulară a ionilor. În spațiul extracelular este mai mare concentrația ionilor de sodiu, în spațiul intracelular – a ionilor de potasiu. Principalul mecanism care menține gradientul este pompa pentru sodiu –  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -aza. Canalele pentru sodiu sunt închise, însă anumite canale pentru potasiu sunt deschise, asigurând un flux de potasiu rectificator care face ca potențialul membranar de repaus să fie apropiat de potențialul de echilibru pentru potasiu, a cărui valoare este de  $-96$  mv.

Excitația provocată (de către unda de depolarizare) sau spontană (când depolarizarea diastolică spontană depășește pragul critic) determină deschiderea canalelor de sodiu cu influxul masiv al sodiului și cu deplasarea potențialului transmembranar spre valoarea de echilibru pentru  $\text{Na}^+$  ( $+65$  mv). Acest influx de sodiu determină depolarizarea rapidă, care inițiază potențialul de acțiune și care corespunde fazei 0 pe electrograma celulară. În urma depolarizării, potențialul membranar atinge valorile  $+20 +30$  mv. Canalele sodiului trec apoi în stare inactivă.

Influxul sodiului din faza 0 determină deschiderea anumitor canale de potasiu, prin care are loc un eflux de ioni de potasiu cu consecințe repolarizante și care constituie faza I de repolarizare. Deoarece aceste canale trec repede în stare inactivă, urmează faza a II-a a repolarizării (de platou) în care se produce o deschidere a canalelor pentru calciu. Influxul de calciu are tendință depolarizantă, dar el este compensat printr-un eflux rectificator de potasiu, în consecință potențialul membranar nu se schimbă.

În faza a III-a canalele de calciu sunt inactivate, continuă efluxul de potasiu care determină repolarizarea până la atingerea valorilor potențialului de repaus  $-80 -90$  mv). În faza a IV-a intervine pompa ionică ( $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -aza membranară) care prin transport activ și facilitarea schimbului de ioni, contribuie la translocarea inversă a ionilor de  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Ca}^{++}$ .

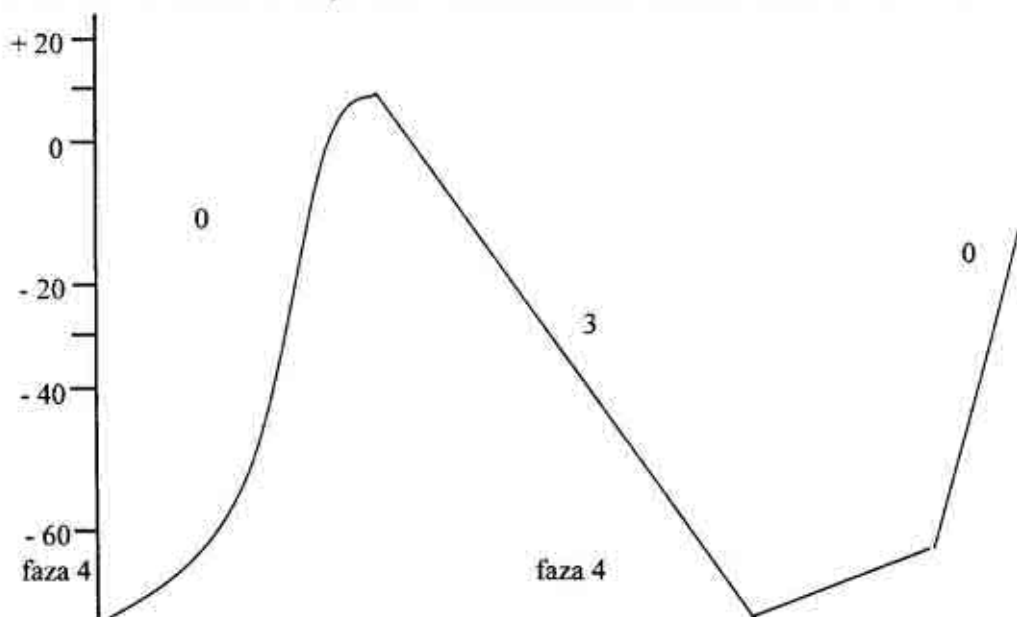


Fig. 2.9.2. Electrograma celulară la nivelul celulelor cu răspuns lent (P) (nodul sinusal, nodul AV)



Proprietățile electrofiziologice ale celulelor care posedă automatism propriu din nodul sinusal, nodul AV, sistemul His-Purkinje (celulele „P”, cu răspuns lent) diferă întrucâtva de proprietățile electrofiziologice ale celulelor miocardice cu răspuns rapid. Voltajul membranelor al celulelor cu răspuns lent este de circa  $-60$  mv. Îndată după terminarea fazei a 3-a, datorită creșterii progresive a permeabilității membranare pentru sodiu, calciu și influxului acestor ioni în celule, conform gradientului de concentrație, se produce o depolarizare spontană lentă. Concomitent, scade permeabilitatea pentru potasiu cu micșorarea consecutivă a curentului repolarizant de potasiu. Când atinge pragul critic, depolarizarea lentă diastolică declanșează spontan potențialul de acțiune. Amplitudinea depolarizării și viteza depolarizării la aceste celule sunt mai mici.

Influențele vegetative ajustează frecvența descărcărilor în nodul sinusal în funcție de necesitățile fiziologice. Stimularea simpatică și catecolaminele cresc viteza depolarizării diastolice și provoacă tahicardie. Parasimpaticul diminuează viteza depolarizării diastolice cu bradicardie consecutivă.

Conducerea impulsului în miocard depinde de viteza maximă a depolarizării sistolice (faza 0) și de amplitudinea potențialului de acțiune. Cu cât viteza depolarizării sistolice și amplitudinea depolarizării sunt mai mari, cu atât conducerea este mai rapidă.

Capacitatea membranei celulelor miocardice de a răspunde la impulsul propagat constituie responsivitatea membranelor.

Celulele miocardice excitate, depolarizate sunt inexcitabile, refractare la altă excitație.

Perioada refractară efectivă corespunde duratei potențialului de acțiune și este intervalul de la începutul depolarizării până la momentul apariției unui răspuns la un stimul. Viteza conducerii, responsivitatea membranelor și durata perioadei refractare sunt parametri a căror echilibru asigură funcționalitatea normală a miocardului.

Tratamentul curativ și profilactic corect al aritmiilor cardiace presupune mai multe etape:

1. Diagnosticul exact al aritmiei.
2. Identificarea factorilor etiologici, favorizanți și precipitanți ai aritmiei.
3. Cunoașterea mecanismelor electrofiziologice ale aritmiei (în măsura posibilităților).
4. Stabilirea scopului terapiei și a metodei terapeutice optime.
5. Selectarea antiaritmicii prioritare (de elecție) după criteriile eficacității, inofensivității.
6. Cunoașterea efectelor electrofiziologice și farmacologice ale antiaritmicii selectate.
7. Prevenirea și combaterea efectelor adverse ale medicației antiaritmice.
8. Determinarea eficienței clinice.

### Clasificarea antiaritmicelelor

**Clasa I.** Blocantele canalelor de sodiu (include 3 subclase, în funcție de timpul de recuperare a canalelor blocate).

**subclasa IA** (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu între 0,3 și 1,5 secunde): chinidină, procainamidă, disopiramidă, aprindină, imipramină, ajmalină, lorajmină, prajmalium.

**subclasa I B** (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu < 0,3 secunde): lidocaină, tocainidă, mexiletină, fenitoină.

**subclasa I C** (timpul de recuperare a canalelor de sodiu blocate > 1,5 secunde): flecainidă, encainidă, lorcainidă, moracizină, propafenonă.

**Clasa II.** Blocantele beta-adrenergice:

a) Neselective: propranolol, pindolol, timolol, sotalol, oxprenolol.

b) Selective ( $\beta_1 \gg \beta_2$ ): metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, esmolol.

**Clasa III.** Preparatele care prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune: amiodaronă, ibutilidă, dofetilidă, sotalol, bretiliu.

**Clasa IV.** Blocantele canalelor de calciu: bepridil, verapamil, galopamil, diltiazem.

## Blocantele canalelor de sodiu

**Clasa I. A** (grupa chinidinei).

**Mecanismul de acțiune și proprietățile farmacodinamice.** Preparatele din această grupă de antiaritmice blochează influxul ionilor de sodiu în celulele căilor de conducere în fazele 0 și 4 având drept consecință unele efecte electrofiziologice directe.

Sub acțiunea antiaritmicelelor se reduce depolarizarea diastolică, crește pragul de declanșare a potențialului de acțiune (spre 0) cu inhibarea automatismului miocardic; scade viteza depolarizării sistolice, se micșorează amplitudinea potențialului de acțiune, scade responsivitatea membranelor cu încetinirea procesului de conducere; se prelungeste repolarizarea, se mărește durata potențialului de acțiune. Perioada refractară efectivă se lungeste datorită încetirii proceselor de depolarizare și repolarizare. Prelungirea perioadei refractare efective contribuie la limitarea frecvenței stimulilor care se propagă. Încetinirea conducerii la nivelul nodului atrioventricular contribuie la limitarea transmiterii ritmurilor înalte atriale spre ventricule în caz de tahiaritmii supraventriculare. În aritmiile ce apar prin mecanismul „Re-entry” efectul benefic se manifestă prin transformarea blocului unidirecțional în bloc bidirecțional.

Antiaritmicele din această grupă sunt eficiente în aritmiile cauzate de dereglări ale automatismului și conducerii și fiindcă acționează toate regiunile inimii, ele au acțiune antiaritmică în aritmiile supraventriculare și ventriculare.

Unele preparate posedă proprietăți M-colinoblocante, împiedicând transmiterea impulsurilor parasimpaticului asupra inimii. Acest fapt, într-o oarecare măsură, antagonizează acțiunea deprimantă directă efectuată prin mecanismele descrise mai sus. Chinidina, ca și alte preparate din această grupă (procainamida, disopiramida) micșorează contractilitatea miocardului.

Modificările electrofiziologice și efectele farmacodinamice produse de antiaritmicele clasei I. A au și unele particularități în funcție de preparat.

**Chinidina** nu modifică timpul de conducere intraatrial, mărește moderat perioada refractară a atrului, nu influențează semnificativ conducerea și perioada refractară în nodul atrioventricular. Preparatul încetinește conducerea, mărește mult perioada refractară în sistemul His-Purkinje și în căile accesorii de conducere, diminuează marcat tendința de descărcare spontană și respectiv automatismul în ventricule. Are activitate anticolinergică semnificativă în zona AV, care poate depăși acțiunea deprimantă directă, fiind uneori cauză de tahicardie și de facilitare a conducerii atrioventriculare. Chinidina

posedă și acțiune alfa-adrenoblocantă, care sumându-se cu acțiunea vasodilatatoare directă poate cauza hipotensiune arterială. La doze mari, mai ales la administrare parenterală, are acțiune inotrop-negativă.

**Procainamida.** Efectele electrofiziologice ale procainamidei sunt similare celor ale chinidinei: diminuează automatismul și excitabilitatea, încetinește conducerea, prelungește perioada refractară efectivă. Procainamida diminuează marcat conducerea intraventriculară, deprimă contractilitatea miocardică, provoacă vasodilație periferică datorită acțiunii ganglioplegice. Efectul antimuscarinic este mai puțin intens ca la chinidină.

**Disopiramida.** Efectele disopiramidei sunt asemănătoare cu cele ale chinidinei. Acțiunea anticolinergică este mai marcată, antagonizând în mare măsură acțiunea deprimantă directă. Disopiramida provoacă o creștere moderată a perioadei refractare în atri și nodul atrioventricular, în prezența tulburărilor de conducere – încetinește conducerea în sistemul His-Purkinje.

**Aprindina** prelungește timpul de conducere în atri, nodul atrioventricular și mai ales, în sistemul His-Purkinje, mărește perioada refractară în nodul atrioventricular și fasciculul accesoriu la bolnavii cu sindromul WPW.

**Ajmalina** prelungește timpul de conducere la nivelul atriilor, nodului atrioventricular și, mai ales, în sistemul His-Purkinje. De asemenea este prelungită perioada refractară a fasciculului accesoriu la pacienții cu WPW.

**Lorajmina și prajmaliul bitartrat** sunt antiaritmice cu proprietăți asemănătoare ajmalinei.

**Imipramina** este un antidepresiv triciclic ce posedă și proprietăți antiaritmice. Efectele electrofiziologice sunt asemănătoare ca la chinidină, ca și disopiramida are acțiune anticolinergică marcantă.

## Farmacocinetica

**Chinidina** se absoarbe bine din tubul digestiv, având o biodisponibilitate de 71-80%. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 87%. Este în mare parte metabolizată în ficat, formând și metaboliți activi (3-hidroxichinidina are o potență antiaritmice similară chinidinei). Se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, inclusiv parțial și sub formă neschimbată (18%). Timpul mediu de înjumătățire este de 6,2 ore.

**Procainamida** se absoarbe bine la administrare orală, având o biodisponibilitate de 75-83%. Se leagă puțin de proteinele plasmatică (16%). Se metabolizează parțial. Metabolitul principal N-acetil procainamida are acțiune antiaritmice asemănătoare preparatelor din clasa III. Acumularea excesivă a acestui metabolit în tratamentul cu procainamidă poate provoca apariția „torsade de pointes”. Enzima responsabilă de metabolizarea procainamidei este N-acetiltransferaza. La unele persoane se acetilează repede procainamida, acumulând concentrații mari de N-acetilprocainamidă. Procainamida, (până la 67% sub formă neschimbată) și metabolitul său se elimină prin rinichi. Timpul de înjumătățire al procainamidei este de 3-4 ore, al metabolitului – mai mare.

**Disopiramida** se absoarbe bine din tubul digestiv, având o biodisponibilitate în jur de 80%. Proporția de legare cu proteinele plasmatică este dependentă de doză, fiind de cca 30% la concentrația terapeutică a preparatului. Se metabolizează parțial, fiind eliminată cu urina (50-55% sub formă neschimbată). Timpul de înjumătățire mediu – 6 ore.

**Aprindina**, administrată oral, se absoarbe bine, se leagă de proteine 85-90%, este metabolizată în ficat în proporție de 85% și este eliminată în principal prin urină (65%) și intestin (35%).

**Indicațiile.** Preparatele din grupa chinidinei se folosesc în: tahiaritmii supraventriculare (extrasistolii, fibrilație și flutter atrial, tahicardii paroxismale); tahiaritmii ventriculare (extrasistolii, tahicardii paroxismale).

**Contraindicațiile.** Preparatele din grupa chinidinei sunt contraindicate în: insuficiență cardiacă gr. III – IV NYHA.; bloc atrioventricular gr. II; șoc cardiogen, stare de lipotimie; aritmii cauzate de intoxicații cu digitalice; idiosincrazie la preparat (chinidina, procainamida); bloc de ramură (ORS > 0,12 sec.). Preparatele cu acțiune anticolinergică trebuie administrate cu prudență la bolnavii cu tahicardii paroxismale și bolnavii cu WPW. E necesară prudență în stările hipotensive.

**Reacțiile adverse.** Antiaritmicele din grupa chinidinei pot provoca: dereglări dispeptice – diminuarea apetitului, greață, vomă, diaree; dereglări de conducere atrioventriculară, interventriculară; hipotensiune arterială (chinidina, procainamida); agravarea insuficienței cardiace (disopiramida); efecte atropinice – uscăciune în cavitatea bucală, dereglări de vedere, dereglări ale micțiunii (disopiramida etc.); reacții alergice (chinidina, procainamida); sindrom lupoid (procainamida); acțiune neurotoxică – amețeli, cefalee.

**Tabelul 2.9.1**

**Interacțiuni medicamentoase a unor antiaritmice**

Antiaritmicul	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
<b>Chinidină</b>	Fenitoina, fenobarbitalul, rifampicina	Sporesc metabolizarea chinidinei prin inducție enzimatică, diminuându-i și scurtându-i efectul
	Cimetidina, propranololul	Diminuează clearance-ul chinidinei
	Digoxina, digitoxina	Crește concentrația glicozidelor tonice cardiace cu sporirea riscului reacțiilor adverse
	Nifedipina	Diminuarea concentrației în plasmă a chinidinei
	Anticoagulantele indirecte (derivații cumarinici)	Crește efectul anticoagulantelor și riscul apariției hemoragiilor
<b>Procainamidă</b>	Preparatele anticolinergice (atropina etc.), antihistaminice	Se intensifică efectele atropinice cu dereglări gastrointestinale până la ileus intestinal
	Preparatele antihipertensive (la administrarea lor i/v)	Interacțiune aditivă hipotensivă
	Bretiliul	Diminuarea acțiunii inotrope a bretiliului, crește riscul hipotensiunii arteriale
	Pimozidul	Intensificarea aritmiilor, alungirea intervalului Q-T pe electrocardiogramă

1	2	3
<b>Disopiramidă</b>	Alcoolul (în doze moderate, mari)	Poate contribui la apariția hipoglicemiei sau hipotensiunii arteriale ca urmare a interacțiunii aditive
	Antidiabeticele orale, insulina	Crește acțiunea hipoglicemiantă a preparatelor antidiabetice în urma efectului aditiv hipoglicemic
	Inductorii enzimelor microzomiale hepatice	Diminuarea concentrației disopiramidei în plasmă și respectiv diminuarea efectului
	Preparatele anticolinergice	Se intensifică efectele atropinice în urma sumării acțiunii anticolinergice

### Subclasa I. B (grupa lidocainei)

**Mecanismul de acțiune, proprietăți farmacodinamice.** Preparatele din această grupă blochează canalele membranare rapide pentru sodiu, dar disociază foarte repede de locurile de legare din aceste canale (timpul de refacere a permeabilității canalelor este < 0,3 secunde). Aceasta face ca blocarea să fie operantă numai când miocardul este depolarizat sau în condiții de tahicardie când fibrele miocardice se descarcă cu o frecvență mare. În aceste condiții crește disponibilul de canale sensibile la blocare. Prin acest mecanism, antiaritmicele scad viteza depolarizării sistolice, încetinind conducerea la nivelul sistemului His-Purkinje atunci când fibrele sunt depolarizate sau se descarcă cu o frecvență mare. Conducerea și responsivitatea membranelor nu sunt practic modificate când miocardul este normal. Totodată, antiaritmicele cresc efluxul de potasiu din celule în timpul depolarizării lente diastolice, ceea ce favorizează repolarizarea și posibil cresc efluxul de potasiu și în timpul repolarizării. Astfel, durata potențialului de acțiune și perioada refractară efectivă se scurtează (preponderent în căile de conducere ventriculare și miocardul ventricular). Inhibând depolarizarea spontană diastolică (faza 4) deprimă automatismul, în special la nivelul sistemului His-Purkinje. Automatismul sinusal este puțin influențat, cu excepția cazurilor de boală a nodului sinusal.

Antiaritmicele din grupa lidocainei inhibă activitatea electrică a sectoarelor depolarizate, aritmogene, țesuturile cu descărcări automate rapide din miocardul ventricular fără a influența semnificativ țesuturile normale, fiind eficiente în aritmiile legate cu depolarizarea (de exemplu – în ischemie, intoxicație digitalică), totodată fiind neeficiente în aritmiile care apar în țesut polarizat normal (de exemplu – în fibrilația atrială, flutterul atrial).

În doze terapeutice, lidocaina nu influențează contractilitatea, viteza conducerii atrioventriculare, presiunea arterială sistolică.

**Mexiletina**, după proprietățile electrofiziologice se situează între chinidină și lidocaină. Ca și lidocaina, scurtează durata potențialului de acțiune și perioada refractară efectivă în sistemul His-Purkinje, dar totodată scade marcat viteza depolarizării sistolice (faza 0) în acest sistem și în miocardul ventricular.

**Tocainida**, fiind un analog chimic al lidocainei, are acțiune asemănătoare. Ea încetinește semnificativ depolarizarea sistolică la frecvențe mari (peste 150/min.), scurtează durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare în fibrele Purkinje.

**Fenitoina** exercită asupra miocardului influențe asemănătoare cu cele ale lidocainei. În intoxicația digitalică împiedică fenomenele de postdepolarizare tardivă în fibrele Purkinje și scurtează durata (crescută) a perioadei refractare în nodul atrioventricular.

### Farmacocinetica

**Lidocaina** se absoarbe bine în tubul digestiv, dar este metabolizată în proporție mare la prima trecere prin ficat, doar 3% din doza administrată ajungând în plasmă. Din aceste considerente se administrează parenteral (i/v, i/m). La administrarea intramusculară se absoarbe aproape complet. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 60-80% (în funcție de concentrația preparatului în plasmă).

Este metabolizată în ficat. Metabolismul intens determină și o perioadă scurtă de înjumătățire a lidocainei – 1-2 ore (în medie – 100 minute). Se elimină prin rinichi, 10% sub formă neschimbată).

**Mexiletina** se absoarbe bine din tubul digestiv având o biodisponibilitate de aproximativ 90%. Realizează concentrația plasmatică maximă peste 1-2 ore după administrare. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție moderată (60-75%). Trece în laptele matern, realizând concentrații echivalente cu cele plasmatice. Se metabolizează în ficat, metaboliții sunt neactivi. Se elimină cu bila și prin rinichi, inclusiv sub formă neschimbată (10%). Timpul de înjumătățire 9-12 ore. În insuficiență hepatică, cardiacă, renală, infarct miocardic timpul de înjumătățire se prelungește (15-25 ore).

**Tocainida** se absoarbe repede și complet după administrarea orală având o biodisponibilitate apropiată de 100%. Administrarea concomitentă a alimentelor nu influențează cantitatea de substanță absorbită, doar încetinește absorbția. Puțin se leagă de proteinele plasmatice (10%). Parțial este metabolizată în ficat. Se elimină prin rinichi, 40% sub formă neschimbată. Alcalinizarea urinei micșorează considerabil proporția preparatului eliminat sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire – 15 ore.

**Fenitoina** se absoarbe de regulă complet, dar lent după administrarea orală. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare (90%). În insuficiența hepatică, hipoproteinemie, uremie proporția de preparat cuplată cu proteinele scade. Distribuția tisulară se face relativ repede. Este epurată în mare măsură prin metabolizare hepatică. Epurarea se face lent. Timpul de înjumătățire plasmatică este dependent de doză, fiind de 6-24 ore.

### Indicațiile

**Lidocaina** se utilizează în tratamentul de urgență al aritmiilor ventriculare (extrasistole frecvente, tahicardii ventriculare) la bolnavii cu infarct acut de miocard, intoxicații cu digitalice, după intervenții chirurgicale pe cord, în timpul cateterismului cardiac.

**Mexiletina** se folosește în tratamentul aritmiilor ventriculare severe, periculoase pentru viață.

**Tocainida** se indică în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare grave, periculoase pentru viață, inclusiv la bolnavii cu funcție ventriculară stângă deficitară, care nu răspund la alte tratamente antiaritmice.

**Fenitoina** se utilizează în aritmiile digitale (tahiaritmii supraventriculare cu bloc AV, extrasistole și tahiaritmii ventriculare); aritmii ventriculare la bolnavii cu angină pectorală.

## Reacțiile adverse

**Lidocaina** de obicei se suportă bine. Efectele adverse întâlnite mai frecvent sunt (ca și la alte anestezice locale) de ordin neurologic: paretezii, tremor, amețeli, grețuri de origine centrală, diminuarea auzului, dizartrie, somnolență, agitație, dezorientare. Dozele excesive pot provoca convulsii, comă, paralizia respirației. În doze mari, în special la bolnavii cu insuficiență cardiacă, lidocaina poate micșora tensiunea arterială, iar aproximativ la 1% din bolnavii cu infarct acut miocardic poate deprima activitatea nodului sinusal sau înrăutăți dereglările de conducere existente.

**Mexiletina** relativ frecvent poate provoca grețuri, vomă. Rareori pot surveni efecte adverse de ordin neurologic: somnolență, amețeli, tulburări de vedere, nistagmus, tremor, paretezii, halucinații. Supradozarea (în special după administrare i/v) poate provoca bradicardie, hipotensiune, convulsii. Rar pot fi dereglări ale hematopoezei – leucopenie sau agranulocitoză, trombocitopenie. Ca și la alte antiaritmice, există risc aritmogen.

**Tocainida**, ca reacții adverse, mai frecvent poate provoca greață, vomă, amețeli, paretezii, mai rar – stare confuzională. Poate agrava deficitul de pompă la bolnavii cu insuficiență cardiacă (la 0,4% bolnavi), poate scădea tensiunea arterială. Există posibilitatea apariției leucopeniei, agranulocitozei, trombocitopeniei. Au fost semnalate cazuri rare de reacții alergice și complicații de natură imunoalergică (alveolită fibrozantă, sindrom lupoid, dermatită exfoliativă).

**Fenitoina** poate provoca tulburări cerebeloase reversibile – vertij, nistagmus, greață, vomă, ataxie, uneori – o stare de stupeoare. Fiind administrată i/v repede, poate fi cauză de hipotensiune arterială și bloc. Riscul aritmogen este mic.

### Subclasa I. C (grupa flecainidei)

**Mecanismul de acțiune, proprietățile farmacodinamice.** Antiaritmicele din această grupă posedă o afinitate foarte mare pentru canalele de sodiu pe care le blochează greu reversibil, cu disocierea foarte lentă de locurile de legare din aceste canale. Timpul de refacere a permeabilității canalelor este mult mai mare, comparativ cu preparatele din grupa lidocainei, chinidinei, fiind, de exemplu, în cazul administrării flecainidei – 11 secunde. Deprimă intens depolarizarea sistolică cu încetinirea marcantă a conducerii în atri, nodul AV și, îndeosebi, în sistemul His-Purkinje cu alungirea complexului ventricular QRS (chiar la frecvențe cardiace fiziologice, deosebindu-se astfel de chinidină și, mai ales, de lidocaină). Perioada refractară efectivă este moderat prelungită. Nu influențează semnificativ procesul de repolarizare. Flecainida, ca și alte preparate din această grupă, deprimă conducerea și prelungeste perioada refractară în fasciculul accesoriu la bolnavii cu sindromul WPW.

Spectrul de acțiune antiaritmică al preparatelor este larg, fiind active atât în aritmii supraventriculare, cât și ventriculare. Studii controlate au arătat eficiența antiaritmică înaltă a preparatelor. Flecainida, de exemplu, suprimă în proporție de 80-92% din cazuri extrasistolia ventriculară și tahicardia ventriculară nesuținută, în 70-80% – tahicardia nodală AV reintrată și aritmiile asociate cu WPW, în 86-95% tahicardia ectopică atrială, în 65% fibrilația atrială.

*Encainida, lorcainida* au proprietăți electrofiziologice și farmacologice asemănătoare flecainidei.

*Propafenona*, ca și celelalte preparate din clasa IC, blochează canalele de sodiu, dat fiind că structural e înrudită cu propranololul, în același timp este și un blocant beta-adrenergic slab. Preparatul diminuează viteza depolarizării sistolice (faza 0) și amplitudinea potențialului de acțiune încetinind conducerea în miocard, scade viteza depolarizării diastolice cu diminuarea automatismului. Mărește perioada refractară efectivă în atri, nodul atrioventricular, sistemul His-Purkinje și în fasciculele accesorii. Crește timpul de conducere sinoatrial, intraventricular și în căile accesorii.

*Moracizina* este un derivat de fenotiazină cu proprietăți electrofiziologice și antiaritmice apropiate preparatelor din clasa IC și clasa IB. Blochează canalele de sodiu cu un timp de refacere a permeabilității acestora de circa 10 secunde, diminuând viteza depolarizării sistolice (faza 0) și încetinind conducerea la nivelul nodului atrioventricular, sistemului His-Purkinje și al miocardului ventricular.

**Tabelul 2.9.2**

**Interacțiuni medicamentoase**

Antiaritmicul	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
<b>Lidocaină</b>	Ajmalina, chinidina, amiodarona, verapamilul	Crește intensitatea acțiunii cardiodepresive a lidocainei
	Propranololul, cimetidina	Crește concentrația plasmatică a lidocainei (propranololul diminuează fluxul sangvin hepatic, cimetidina inhibă metabolizarea lidocainei)
	Inhibitorii MAO	Se intensifică acțiunea anestezică locală a lidocainei
	Polimixina	Se intensifică acțiunea deprimantă a lidocainei asupra transmiterii neuromusculare
<b>Mexiletină</b>	Alte antiaritmice	Interacțiune aditivă asupra inimii cu creșterea riscului tulburărilor de conducere și a deprimării pompei cardiace
	Preparatele care alcalinizează urina – hidrocarbonatul de Na, acetozolamida, antiacidele	Alcalinizarea intensă a urinei poate diminua eliminarea mexiletinei prin rinichi
	Inductorii enzimelor microzomale hepatice	Intensificarea metabolizării mexiletinei cu diminuarea concentrației plasmatică a ei
	Teofilina	Se micșorează clearance-ul mexiletinei, crește concentrația ei în plasmă și riscul apariției reacțiilor adverse



1	2	3
<b>Fenitoină</b>	Sulfamidele, salicilații, fenilbutazona și alte preparate antiinflamatoare nesteroidiene	Deplasarea fenitoinii de pe proteinele plasmatice cu creșterea concentrației ei în plasmă
	Cloramfenicolul, amiodarona, salicilamida, benzodiazepinele	Inhibarea metabolizării fenitoinii cu creșterea riscului reacțiilor adverse
	Contraceptivele orale	Diminuarea efectului contraceptivelor orale
	Doxiciclina	Diminuarea eliminării doxiciclinei
	Warfarina, antidepresivele triciclice	Intensificarea biotransformării acestor preparate
	Dexametazona, alcoolul etilic	Diminuarea concentrației fenitoinii în sânge

Moracizina grăbește repolarizarea (fazele 1, 2) scăzând durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective, de asemenea diminuează automatismul și suprimă postdepolarizarea precoce și tardivă când fibrele Purkinje sunt depolarizate. Perioada refractară a atriului și a ventriculului nu se modifică semnificativ.

**Farmacocinetica.** Biodisponibilitatea flecainidei după administrarea orală este în jurul la 70%. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 61%. Epurarea se face parțial prin metabolizare hepatică, fiind eliminată prin rinichi sub formă de glucurononconjugați și sub formă neschimbată (43%). Timpul de înjumătățire mediu este de 11 ore.

**Encainida** după administrarea orală are o biodisponibilitate de 30% datorită metabolizării la prima trecere prin ficat. Este epurată practic în întregime prin metabolizare cu ajutorul sistemului citocromului P - 450. Formează doi metaboliți activi cu acțiune antiaritmică. Se elimină cu urina. Timpul de înjumătățire plasmatică al encainidei este în medie 2,3 ore, al metaboliților – până la 12 ore. La persoanele cu deficit al sistemului citocromului P- 450 biodisponibilitatea crește până la 80%, iar  $T_{0,5}$  până la 10-12 ore.

**Propafenona**, ca și encainida, are o biodisponibilitate redusă la administrarea orală (între 20 și 40%) din cauza epurării la primul pasaj hepatic. În insuficiența hepatică biodisponibilitatea crește (până la 60%). Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (90-95%). Se metabolizează în ficat, formând și metaboliți activi. Timpul de înjumătățire este de 5-6 ore, la indivizii cu deficit al sistemului citocromului P-450 – până la 17 ore. Se elimină prin rinichi.

**Moracizina** se absoarbe bine și complet din tubul digestiv (în 2-3 ore), însă, datorită metabolizării intense la prima trecere prin ficat biodisponibilitatea este în jurul la

38%. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 95%. Se metabolizează în ficat, accelerând metabolizarea proprie prin inducția sistemului citocromului P-450. Nu formează metaboliți activi. Timpul de înjumătățire este în medie 2 ore. Se elimină cu bila și masele fecale în proporție de 56%, cu urina – 40%.

**Indicațiile.** Deși au un spectru antiaritmice larg, din cauza riscului aritmogen mare al preparatelor, utilizarea antiaritmicelelor din clasa IC, în prezent este limitată. Indicațiile principale sunt:

- Aritmii ventriculare severe, periculoase pentru viață, după indicații vitale, când nu sunt eficiente alte preparate antiaritmice (printre acestea – tahiaritmii ventriculare însoțite de simptome și tulburări hemodinamice majore: sincopă, lipotimie, colaps, insuficiență cardiacă – situații care necesită o combatere energetică a aritmiei).
- Tahicardii paroxismale supraventriculare (inclusiv prin mecanism Re-entry) și alte tahiaritmii supraventriculare (paroxisme de fibrilație și flutter atrial) însoțite de dereglări funcționale la bolnavii fără afecțiuni organice ale inimii (flecainida, propafenona).

**Contraindicațiile.** Antiaritmicele din grupa IC sunt contraindicate în: disfuncția nodului sinusal, bloc atrioventricular gr. II-III, bloc de ramură complet, aritmii ventriculare minore – tahicardii ventriculare trecătoare, extrasistole ventriculare, inclusiv la bolnavii cu infarct miocardic acut (din cauza creșterii riscului mortalității), fibrilație atrială cronică (din cauza creșterii riscului tahicardiei și fibrilației ventriculare), șoc cardiogen.

**Reacțiile adverse.** Apar comparativ frecvent (la 20% bolnavi în cazul administrării flecainidei).

Acțiunea aritmogenă se manifestă la 4-15% pacienți. Aritmiile (mai frecvent tahicardia ventriculară monomoră susținută) se datorează inhibării marcante a conducerii și apariției condițiilor pentru mecanismul Re-entry. Efectul proaritmice este favorizat de ischemie, cicatricele miocardice, funcția deficitară a ventriculului stâng, infarctul miocardic acut. Aritmiile ventriculare provocate de aceste preparate pot fi uneori fatale. La nivelul inimii pot fi: bradicardie, tulburări de conducere, agravarea deficitului de pompă.

Se pot constata și alte reacții adverse: tulburări digestive: greață, vomă, gust metalic (propafenona), epigastralgie, acțiune hepatotoxică. Ocazional pot fi tulburări ale sistemului nervos: amețeli, cefalee, vertij, dereglări ale somnului, tremor, rareori – halucinații (lorcainida), tulburări vizuale (la doze mari de flecainidă, propafenonă).

## **Clasa II. Blocantele beta-adrenergice ca antiaritmice**

### **Mecanismul acțiunii antiaritmice, proprietățile farmacodinamice**

Stimularea simpatoadrenergică a inimii contribuie la creșterea de AMP ciclic cu mărirea secundară a concentrației ionilor de calciu în fibrele miocardice, efect responsabil de acțiunea inotrop-positivă și de favorizarea automatismului sinusal și a celui ectopic.

Blocantele beta-adrenergice blochează competitiv receptorii beta-1 adrenergici de pe membranele celulelor miocardice, împiedicând acțiunea stimulantă a simpaticului

și a catecolaminelor circulante asupra inimii. Prin blocarea beta-adrenergică este împiedicată acțiunea catecolaminelor de micșorare a efluxului de potasiu în cursul depolarizării diastolice și de creștere a influxului de calciu în timpul depolarizării sistolice. Elec.rofiziologic, efectele blocării beta-adrenergice sunt evidente, în principal, la nivelul nodului sinusal și nodului atrioventricular. La nivelul nodului sinusal este prelungită semnificativ durata ciclului sinusal, timpul de refacere al nodului sinusal, împiedicând astfel tahicardia indusă de stimularea simpatocatecolaminergică. Datorită încetinirii procesului de depolarizare lentă diastolică este diminuat automatismul. La nivelul nodului atrioventricular, acțiunea beta-blocanților se manifestă prin încetinirea depolarizării sistolice și creșterea duratei perioadei refractare cu încetinirea conducerii. La nivelul nodului atrioventricular și în sistemul His-Purkinje blocanții beta-adrenergice antagonizează creșterea vitezei depolarizării diastolice, inițierea de novo a acestei depolarizări și postdepolarizarea, care pot apărea sub influența simpaticului.

În doze mari, care depășesc mult dozele terapeutice, propranololul posedă acțiune membranostabilizatoare (de tip chinidinic) moderată. La alte beta-blocante (betaxolol, acebutolol, metoprolol, oxprenolol) această acțiune este slabă.

**Tabelul 2.9.3**

**Interacțiuni medicamentoase**

<b>Antiarritmice</b>	<b>Preparatele cu care interacționează</b>	<b>Consecințele interacțiunii</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Flecainidă</b>	Preparatele care acidifică urina	La diminuarea pH-ului urinar crește eliminarea flecainidei, fiind necesară corectarea dozei
	Preparatele care alcalinizează urina	La creșterea pH-ului urinar este diminuată eliminarea flecainidei, fiind necesară corectarea dozei
	Amiodarona	Crește de 2 ori concentrația plasmatică a flecainidei, fiind necesară micșorarea dozei cu 50%
	Alte antiarritmice blocante ale canalelor sodiului	Nu se admite asocierea cu alte blocante ale canalelor de sodiu din cauza riscului aritmiilor ventriculare fatale
<b>Encainidă</b>	Alte antiarritmice	Crește acțiunea preparatelor asupra inimii
	Cimetidina	Crește concentrația plasmatică a encainidei și a metabolizilor săi activi, fiind necesară micșorarea dozei encainidei
<b>Moracizină</b>	Cimetidina	Crește concentrația plasmatică a moracizinei de 1,4 ori, fiind necesară prudență
	Teofilina	Crește considerabil clearance-ul teofilinei, diminuează timpul de înjumătățire și scade concentrația plasmatică a teofilinei

1	2	3
<b>Propafenonă</b>	Anestezicele generale	Crește riscul efectelor adverse la nivelul sistemului nervos central.
	Digoxina	Crește concentrația plasmatică a digoxinei cu 35-85%, fiind necesară ajustarea dozei digoxinei
	Warfarina	Crește concentrația plasmatică a warfarinei cu 40% (a indicelui protrombinic cu 25%) fiind necesară corectarea dozei
	Beta-adrenoblocantele	Crește considerabil concentrația plasmatică a beta-adrenoblocanților cu creșterea timpului de înjumătățire a propranololului și metoprololului
	Cimetidina	Crește concentrația plasmatică a propafenonei cu 20%, dar din cauza variabilității largi a concentrației plasmatică a propafenonei la diferiți indivizi nu necesită corectarea dozei

Unele blocante beta-adrenergice posedă acțiune simpatomimetică intrinsecă sau cu alte cuvinte-activitate parțială agonistă, capabilă să provoace o stimulare slabă a receptorilor beta-adrenergici, împiedicând totodată efectul catecolaminelor endogene. La pindolol, acțiunea simpatomimetică intrinsecă se manifestă cel mai vădit, la oxprenolol, penbutolol, carteolol, acebutolol ea este moderată, la alte preparate este slabă sau nu este de loc. Preparatele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă nu modifică sau provoacă o ușoară stimulare a inimii când controlul simpaticului este slab, dar au efect deprimant, ca și beta-blocantele, care nu posedă această activitate mimetică intrinsecă, în condițiile unei activități simpatică crescute. Din aceste considerente, această particularitate farmacodinamică nu este importantă clinic.

Unele blocante beta-adrenergice – acebutololul, atenololul, betaxololul, metoprololul, talinololul, blochează selectiv  $\beta_1$ -receptorii din inimă, neinfluențând semnificativ dozele terapeutice  $\beta_2$ -receptorii, fiind avantajoase în unele cazuri de aritmii asociate cu astmul bronșic.

Pe lângă acțiunea antiaritmică, blocantele beta-adrenergice mai posedă acțiune antianginoasă, antihipertensivă, anxiolitică, antimigrenoasă, sunt de asemenea utile ca remedii suplimentare în tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice, tireotoxicozei și a tremorului.

**Farmacocinetica** (v. tabelul 2.9.4).

Parametrii farmacocinetici ai unor beta-blocante

Preparatul (în paranteze receptorii pe care îi acționează)	Absorbția la administrare orală (%)	Legarea de pro- teinele plasmatic (%)	Biotrans- formarea	Timpul de înju- mătățire (ore)	Eliminarea (inclusiv sub formă neschimbată în paranteze), %
Atenolol ( $\beta_1$ )	50-60%	6-16%	În ficat (minimală)	6-7 ore	85-100% prin rinichi
Acebutolol ( $\beta_1$ )	70% (metabolizare la primul pasaj hepatic)	26%	În ficat (la primul pasaj hepatic)	3-4 ore	30-40% prin rinichi, 50-60% cu bila/masele fecale
Betaxolol ( $\beta_1$ )	80-90% (metabolizare la primul pasaj hepatic)	50-55%	În ficat (la primul pasaj hepatic)	14-22 ore	>80% prin rinichi (15%)
Metoprolol	95% (metabolizare la primul pasaj hepatic)	12%	În ficat (la primul pasaj hepatic)	3-7 ore	Prin rinichi (3-10%)
Propranolol ( $\beta_1, \beta_2$ )	90% (metabolizare la primul pasaj hepatic)	93%	În ficat (la primul pasaj hepatic)	3-5 ore	Prin rinichi (<1%)
Oxprenolol ( $\beta_1, \beta_2$ )	90% (metabolizare la primul pasaj hepatic)	80%	În ficat (la primul pasaj hepatic)	1,3-1,5 ore	Prin rinichi (<5%)

**Indicațiile.** Beta-adrenoblocantele, ca antiaritmice, sunt indicate în:

- tahiaritmii supraventriculare din nodul sinusal, atrioventricular (structuri bogate în inervație simpatică);
- aritmii dependente de influențe simpatoadrenergice excesive (în hipertiroidism, emoții, stresuri, efort fizic);
- aritmii ventriculare caracterizate prin repolarizare neomogenă, determinată de influențe simpatiche inegale asupra diferitor zone din țesutul miocardic;
- aritmii ventriculare din boala coronariană (efect antiaritmie, efect antianginos).
- Infarct acut miocardic, inclusiv la bolnavii cu disfuncție ventriculară marcată (efect antiaritmie, efect antianginos);
- fibrilație și flutter atrial (pentru a micșora frecvența cardiacă);
- esmololul, beta-blocant cardioselectiv, cu o durată foarte scurtă a efectului datorită metabolizării rapide în sânge ( $T_{0,5}$ -9 minute) este indicat pentru controlul tahiaritmiilor ventriculare la bolnavi cu funcția ventriculară deficitară datorită riscului mic al deprimării circulatorii (în perfuzie intravenoasă).

**Contraindicațiile și precauțiile.** Utilizarea beta-adrenoblocantelor este contraindicată sau impune precauții cu estimarea raportului beneficiu/risc în caz de:

- alergie la preparate în antecedente (riscul reacțiilor alergice, inclusiv al șocului anafilactic);
- astm bronșic, emfizem pulmonar, bronșită cronică obstructivă (beta-blocantele neselective pot agrava starea pacienților);
- insuficiență cardiacă congestivă de grad avansat (riscul deprimării și mai intense a contractilității miocardului, beta-blocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă pot fi utilizate cu prudență);
- afecțiuni hepatice (în caz de insuficiență hepatică metabolizarea beta-blocantelor poate fi diminuată, sunt necesare micșorarea dozelor și prudență);
- diabet zaharat (la diabetici sub tratament antidiabetic crește riscul reacțiilor hipoglicemice);
- stări depresive prezente sau în antecedente (utilizarea beta-blocantelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență);
- miastenie (se poate intensifica slăbiciunea musculară);
- psoriazis (se poate agrava);
- afecțiuni vasculospastice periferice (starea pacienților se poate agrava);
- bradicardie marcată, bloc atrioventricular de gradele II-III (riscul agravării stării pacienților).

**Reacțiile adverse.** Blocantele beta-adrenergice pot provoca următoarele reacții adverse: bradicardie excesivă, bloc atrioventricular; declanșarea sau agravarea insuficienței cardiace; favorizarea bronhoconstricției (spasmului bronșic); înrăutățirea circulației periferice cu senzația de rece la extremități; favorizarea reacțiilor hipoglicemice la diabetici sub tratament cu antidiabetice; senzația de oboseală (de origine centrală); modificarea profilului lipoproteinelor plasmatice cu favorizarea procesului aterosogen (în tratament îndelungat, cronic).

Rar mai pot fi și alte efecte adverse: diminuarea funcției sexuale (la administrarea dozelor mari), anxietate, dereglări de somn, grețuri, vomă, constipații, diaree.

**Tabelul 2.9.5**

**Interacțiunile medicamentoase ale  $\beta$ -adrenoblocantelor**

Antiaritmicul	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
<b>Blocantele beta-adrenergice</b>	Amiodarona	Potențarea deprimării conducerii și a efectului inotrop negativ, în special la pacienții cu funcția dereglată a nodului sinusal sau atrioventricular
	Antibioticele orale, insulina	Crește riscul hiperglicemiei în urma dereglării metabolismului glucidelor și a rezistenței periferice la insulină
	Cimetidina	Poate diminua clearance-ul beta-blocantelor care se metabolizează în ficat cu creșterea concentrației plasmatice a lor

1	2	3
	Lidocaina	Diminuarea epurării lidocainei în urma diminuării fluxului sangvin hepatic cu creșterea riscului acțiunii toxice a lidocainei
	Propafenona	În caz de asociere cu metoprolol, propranolol poate crește considerabil concentrația plasmatică a acestor preparate și a timpului de înjumătățire a lor
	Rezerpina	Potențarea acțiunii beta-blocante cu bradicardie, hipotensiune arterială

### Clasa III. Preparatele care prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune

**Mecanismul de acțiune, proprietăți farmacodinamice.** Antiaritmicele din această grupă au o proprietate comună – de a bloca canalele pentru potasiu în miocardiocite, prelungind durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective în căile de conducere din atri, ventricule și fibrele Purkinje (îndeosebi la nivelul sistemului His-Purkinje și miocardul ventricular). Cele mai importante preparate din această grupă au efecte suplimentare, asemănătoare altor clase de antiaritmice. Ele blochează și canalele pentru sodiu, contribuind prin aceasta la creșterea duratei potențialului de acțiune.

**Amiodarona** blochează canalele de potasiu, împiedicând efluxul ionilor de potasiu din celule, blochează canalele sodiului inactivate, cu timpul de refacere a canalelor de 1,6 secunde, împiedicând influxul sodiului, scade influxul ionilor de calciu, blocând canalele de calciu, posedă acțiune antagonistă necompetitivă față de receptorii alfa- și beta-adrenergici.

Datorită acestor mecanisme, acțiunile electrofiziologice ale amiodaronei constau în alungirea repolarizării și încetinirea depolarizării sistolice cu creșterea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective în toate țesuturile inimii (inclusiv în nodul sinusal, atri, nodul atrioventricular, sistemul His-Purkinje și ventricule).

Amiodarona micșorează automatismul nodului sinusal, diminuează automatismul și încetinește conducerea în nodul atrio-ventricular, încetinește conducerea în miocard și în sistemul His-Purkinje, diminuează automatismul spontan în fibrele Purkinje. Antiaritmicele, de asemenea, prelungesc perioada refractară efectivă și încetinește conducerea prin căile accesorii de conducere la bolnavii cu sindromul WPW.

**Sotalolul** este un blocant beta-adrenergic neselectiv, fără acțiune simpatomimetică intrinsecă, fără acțiune membranostabilizatoare (de tip chinidinic).

Sumează proprietatea de a încetini repolarizarea cu efectul blocant beta-adrenergic, aparținând după acțiunile electrofiziologice claselor II și III.

Sotalolul prelungesc potențialul de acțiune și perioada refractară efectivă în miocardul atrial și ventricular, în nodul atrioventricular și sistemul His-Purkinje. Creșterea duratei potențialului de acțiune este atribuită reducerii marcante a efluxului rectificator întârziat de potasiu mai ales în componenta sa rapidă. Acțiunea beta-blocantă se ma-

nifestă prin scăderea frecvenței cardiace și încetinirea conducerii la nivelul nodului atrioventricular. Nu deprimă semnificativ contractilitatea miocardică, are și proprietăți antihipertensive, antianginoase.

**Ibutilida** este un alt antiaritmie care prelungește potențialul de acțiune, fiind situat datorită acestei proprietăți în clasa a III-a de antiaritmice. Eficacitatea în conversia rapidă la ritmul sinusal al fibrilației atriale sau flutterului atrial este superioară sotalolului.

**Bretiliul tosilat** este un simpatolitic, utilizat inițial ca antihipertensiv. Mecanismul de acțiune nu este definitiv precizat. Bretiliul prelungește potențialul de acțiune și perioada refractară efectivă în ventricule (dar nu și în atri), acțiune mai pronunțată în condiții de ischemie, când durata potențialului de acțiune este mai scurtă. Bretiliul produce o deprimare rapidă a fibrilației ventriculare, crește în mod caracteristic pragul pentru fibrilația ventriculară, efecte condiționate probabil de acțiunea directă asupra miocardului.

Bretiliul, ca simpatolitic, inițial contribuie la eliminarea norepinefrinei din terminațiunile nervoase adrenergice, cu blocarea ulterioară a eliminării norepinefrinei, făcând fără răspuns stimularea simpatică. Se presupune că blocarea eliminării norepinefrinei contribuie la deprimarea tahicardiei ventriculare.

Bretiliul posedă efect inotrop pozitiv care poate să nu aibă vreo legătură cu eliminarea norepinefrinei.

### Farmacocinetica

**Amiodarona**, după administrare orală, se absoarbe lent și parțial cu varietăți individuale, în proporție de 20-55% din doza administrată. Se distribuie și se acumulează preponderent în lipidele tisulare și în organele bine vascularizate (plămâni, ficat, splină), fapt ce contribuie la instalarea lentă a concentrației stabile terapeutice și eliminarea lentă din organism. Se leagă aproape în totalitate de proteinele plasmatică (96%). Epurarea se face prin metabolizare hepatică, unul dintre metaboliți are activitate antiaritmie.

Trece în laptele matern în proporție de 25%. Eliminarea se face prin bilă și scaun. După suspendarea tratamentului eliminarea durează până la 7-9 luni.

**Sotalolul**, fiind administrat pe cale orală, are o biodisponibilitate aproape totală (90-100%). Practic nu se leagă de proteinele plasmatică. Se metabolizează parțial în ficat, eliminându-se prin rinichi până la 75% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire plasmatică este cuprins între 7 și 18 ore (în medie – 12 ore), crescând în insuficiența renală până la 24 ore.

**Bretiliul tosilat** se absoarbe limitat din intestin fiind neeficient la administrare orală.

Tabelul 2.9.6

#### Efectul antiaritmie al bretiliului

Calea de administrare a bretiliului tosilat	Începutul acțiunii în:	
	Fibrilație ventriculară (min.)	Tahicardie ventriculară (min.)
La administrare i/v	5-10	20-120
La administrare i/m	20-60	20-120



La administrarea intramusculară atinge concentrația maximă în plasmă peste o oră. Este epurat în cea mai mare parte prin eliminare renală, până la 90% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire mediu este de 9 ore, fiind mult mai mare la bolnavii cu insuficiență renală.

### Indicațiile

*Amiodarona* este utilizată în aritmii ventriculare și supraventriculare.

În aritmiile ventriculare se prescrie cu scop profilactic și curativ pentru suprimarea și prevenirea recidivelor aritmiilor ventriculare severe, periculoase pentru viață, inclusiv tahicardia ventriculară instabilă.

În aritmii supraventriculare se indică cu scop profilactic și curativ pentru suprimarea și prevenirea recidivelor de aritmii supraventriculare rezistente la alte medicamente, în special cauzate de sindromul WPW, inclusiv fibrilația atrială paroxistică, flutterul atrial, tahicardia ectopică atrială, tahicardia paroxistică supraventriculară prin mecanism Re-entry.

Cu scop profilactic se poate indica pentru menținerea ritmului sinusal după conversia fibrilației atriale și la bolnavii resuscitați din fibrilația ventriculară.

Nu deprimă semnificativ contractilitatea miocardului, fiind posibilă administrarea și pe fundal de insuficiență cardiacă.

*Sotalolul* se utilizează în aritmii supraventriculare și ventriculare:

- suprimarea fibrilației atriale acute sau a flutterului atrial (administrare i/v) și pentru menținerea ritmului sinusal după conversiune (administrare orală);
- prevenirea tahicardiei paroxismale supraventriculare;
- aritmii ventriculare susținute și alte aritmii ventriculare periculoase pentru viață;
- aritmii ventriculare nesusținute, inclusiv la bolnavii cu funcția deficitară a ventriculului stâng;
- cu scop profilactic la bolnavii resuscitați din fibrilația ventriculară.

*Ibutilida* este indicată pentru conversia rapidă la ritmul sinusal a fibrilației atriale sau flutterului atrial recente (eficacitatea este superioară sotalolului).

*Bretiliul tosilat* este rezervat pentru tratamentul aritmiilor ventriculare grave, recidivante, rezistente la alte medicamente, inclusiv în fibrilația ventriculară (cu scop profilactic și curativ), tahicardii ventriculare.

### Contraindicațiile

*Amiodarona* este contraindicată în: bradicardie sinusală, bloc sinoatrial, bloc atri-ventricular gr. II-III, boli ale tiroidei și la femeile însărcinate. Este necesară prudență în dereglări ale funcției ficatului, hipokaliemie, insuficiență cardiacă congestivă, hipersensibilitate la preparat. Introducerea intravenoasă trebuie evitată la bolnavii cu hipotensiune arterială marcată sau colaps cardiovascular.

*Sotalolul* este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă decompensată, bloc atrioventricular gr. II-III, astm bronșic, afecțiuni vasculospastice (inclusiv sindromul Raynaud). Este necesară prudență și în alte afecțiuni în care beta-blocantele se administrează cu precauție sau sunt contraindicate.

*Bretiliul*. În utilizarea preparatului conform indicațiilor speciale (menționate mai sus) trebuie să se țină cont de raportul beneficiu/risc în:

- stenoza aortală, hipertensiune pulmonară gravă sau alte stări patologice însoțite de diminuarea debitului cardiac (în aceste cazuri, diminuarea rezistenței vasculare periferice cauzată de bretiliu nu va putea fi compensată prin creșterea minut-volumului cardiac);
- dereglări ale funcției rinichilor (eliminarea preparatului este diminuată, e necesar de a mări intervalele de timp între administrări);
- hipotensiune arterială (după indicații vitale poate fi administrat în asociere cu catecolaminele vasoconstrictoare);
- hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** La administrarea în doze mari, amiodarona poate provoca bradicardie marcantă, în special la persoanele de vârstă înaintată și uneori alungirea intervalului QT (cu toate că riscul torsadei vârfurilor este mic).

Reacțiile adverse extracardiace sunt cauzate de:

a) depozitarea amiodaronei în unele organe:

- cornee, uneori cu tulburări vizuale (reducerea acuității vederii, halouri colorate etc.);
- piele, cu fotosensibilizarea pielii (se evită expunerea la soare în tratamentul cu doze mari);
- tiroidă, cu fenomene de disfuncție tiroidiană (hipotiroidism, mai rar hipertiroidism);
- b) acțiunea neurotoxică cu cefalee, parestezii, tremor, ataxie (apar în proporție de 5% pentru dozele uzuale, dar sunt frecvente la dozele mari);
- c) componenta alergică și, posibil, fenomenele de fosfolipidoză (amiodarona inhibă fosfolipazele, determinând acumularea de fosfolipide în lizozomi la nivelul plămânilor și în alte țesuturi, având consecințe toxice) cu fibroză pulmonară.

Injectarea i/v a amiodaronei poate fi cauză de hipotensiune, senzație de căldură, sudorație, greață.

Dezavantajul principal al sotalolului îl prezintă efectul proaritmie. În anumite condiții poate provoca uneori torsada vârfurilor (pentru dozele mari incidența acestui fenomen nedorit depășește 5%).

Alte reacții adverse ale sotalolului, derivate din blocarea beta-adrenergică, sunt asemănătoare ca și la alte beta-blocante: oboseală, astenie, agravarea stărilor bronhospastice, bradicardie, hipotensiune.

Principalele efecte adverse la administrarea bretiliului sunt hipotensiunea arterială (apare la 50% pacienți, dar se manifestă clinic mai rar), grețuri, vomă (în 3% din cazuri, mai ales la injectarea i/v rapidă). La începutul administrării i/v poate fi o creștere a tensiunii arteriale și o agravare a aritmiei datorită eliberării inițiale de norepinefrină din terminațiunile simpatice.

## Interacțiunile medicamentoase

Antiaritmicele	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
<b>Amiodaronă</b>	Digoxina	Crește concentrația plasmatică a digoxinei datorită creșterii biodisponibilității ei, deplasării ei din țesuturi și micșorării clearance-ului digoxinei
	Chinidina, procainamida, flecainida, fenitoina	Crește concentrația plasmatică a acestor antiaritmice (a chinidinei de două ori, a procainamidei cu 60%)
	Beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu	Deprimarea marcantă a nodului sinusal, bloc atrioventricular, hipotensiune arterială (asocierea nu este recomandabilă)
	Cimetidina	Crește concentrația amiodaronei în plasmă
	Anticoagulantele cumarinice	Amiodarona inhibă metabolizarea anticoagulantelor crescând efectul anticoagulant
	Diureticele de ansă, tiazidele	Crește riscul aritmiilor cauzate de hipokaliemie
	Anestezicele generale inhalatoare	Amiodarona intensifică hipotensiunea și bradicardia refractară la atropină
<b>Bretiliu tosilat</b>	Digitalicele	Eliminarea inițială a norepinefrinei din terminațiunile simpatice, cauzată de bretiliu, poate agrava acțiunea toxică a digitalicelor (administrarea concomitentă nu este recomandabilă)
	Procainamida, chinidina	Pot antagoniza acțiunea inotropă a bretiliului, agravând hipotensiunea

**Clasa IV. Blocantele canalelor de calciu****Mecanismul de acțiune, proprietățile farmacodinamice**

Din multitudinea de preparate care blochează canalele de calciu, în calitate de antiaritmice se utilizează verapamilul, galopamilul, diltiazemul și bepridilul.

Proprietățile antiaritmice ale acestor preparate se datoresc împiedicării influxului de calciu la nivelul celulelor miocardice cu potențial de acțiune lent din nodul sinusal și nodul atrioventricular, a căror excitație este dependentă de calciu (depolarizarea acestor celule corespunde deschiderii canalelor membranare lente, prin care are loc influxul ionilor de calciu). Antiaritmicele din această clasă blochează atât canalele activate de calciu, cât și cele care se găsesc în stare inactivă, în timpul depolarizării sistolice (faza 0) și repolarizării (fazele I și II). Bepridilul blochează și influxul rapid al sodiului în miocardiocite și musculatura netedă vasculară.

Blocantele de calciu, utilizate ca antiaritmice, diminuează automatismul nodului sinusal, micșorând frecvența cardiacă, încetinesc conducerea și prelungesc perioada refractară în nodul atrioventricular. Întârzierea transmiterii atrioventriculare este mai marcată pentru frecvențele mari ale impulsurilor. În miocardul bolnav, pot apărea condiții când generarea potențialelor de acțiune poate fi dependentă de influxul de calciu și la nivelul fibrelor Purkinje. În aceste cazuri, blocantele de calciu pot să manifeste acțiune antiaritmice și la nivelul ventriculelor.

Blocantele de calciu diminuează (scurtează) perioada refractară efectivă în conducerea anterogradă prin fasciculul suplimentar la bolnavii cu sindromul WPW. Inhibarea influxului calciului în miofibrilele din miocardul contractil și vasele sangvine duce la diminuarea contractilității miocardului, la dilatarea coronarelor și mai puțin a vaselor periferice.

## Farmacocinetica

**Verapamilul** la administrare orală se absoarbe în proporție de 90% din doza administrată, însă biodisponibilitatea este de numai 20-35% datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. La administrare îndelungată și în doze mari, biodisponibilitatea crește. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 90%. Se distribuie larg în organism, trece în laptele matern. Este metabolizat în ficat. Se elimină preponderent (70%) cu urina sub formă de metaboliți, 3-4% sub formă neschimbată și 9-16% cu bila și masele fecale.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică constituie 4 ore, în tratament prelungit se dublează (8-12 ore).

**Diltiazemul**, fiind administrat oral, se absoarbe bine, dar biodisponibilitatea este de 40% ca urmare a metabolizării la primul pasaj hepatic. În tratament îndelungat – biodisponibilitatea crește. Se leagă de proteine plasmatică în proporție de 70-80%. Se metabolizează în ficat cu ajutorul sistemului de oxidaze ale citocromului P-450. Se elimină cu bila și cu urina (2-4% sub formă neschimbată).

Timpul de înjumătățire este de 3,5 ore (5-8 ore la doze mari, repetate).

**Bepridilul** se absoarbe repede și complet din tubul digestiv. Biodisponibilitatea preparatului este de 60-70% datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99%. Concentrația în laptele matern este de 1/3 din concentrația plasmatică. Se metabolizează în ficat, formând un număr mare de metaboliți (17), unul fiind activ. Se elimină cu urina (70%), bila și masele fecale (22%), și doar 2-4% – sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire constituie 24 ore.

**Indicațiile.** Blocantele canalelor de calciu se indică în tahiaritmii supraventriculare: tahicardie paroxistică, fibrilație atrială, extrasistolie.

Eficacitatea verapamilului în tahicardia paroxistică supraventriculară este de 85%, conversia la ritmul sinusal a fibrilației atriale – 10% și 90% în controlul frecvenței ventriculare cu menținerea aritmiei.

În sindromul WPW cu tahicardie paroxistică supraventriculară, preparatele se pot utiliza numai în cazurile când impulsul în direcția anterogradă trece prin nodul atrioventricular și complexul QRS nu este lărgit.

Bepridilul prelungeste potențialul de acțiune și intervalul QT, ce este util în unele aritmii ventriculare, dar persistă riscul torsadei vărfurilor („torsade de pointes”).

## Interacțiunile medicamentoase

Antiaritmicul	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
<b>Blocanțele de calciu</b>	Beta-blocanțele	Potențarea efectului inotrop-negativ, crește riscul blocului atrioventricular și al bradicardiei marcate
	Digoxina	Crește concentrația digoxinei în plasmă datorită diminuării excreției renale, crește riscul reacțiilor toxice la digitale
	Carbamazepină, teofilină	Crește concentrația plasmatică a teofilinei, carbamazepinei. Crește riscul efectelor neurotoxice a carbamazepinei
	Anestezicele inhalatorii, preparatele antiaritmice	Crește riscul bradicardiei, blocului atrioventricular, a decompensării cardiace
	Chinidina	Crește riscul hipotensiunii arteriale și edemului pulmonar la pacienții cu cardiopatie hipertrofică
	Preparatele antihipertensive	Potențarea efectului hipotensiv
	Cimetidina	Crește concentrația blocanțelor de calciu cu acumularea lor (respectiv crește riscul reacțiilor adverse) datorită inhibării metabolizării la prima trecere prin ficat a blocanțelor de calciu
	Dizopiramida	Dizopiramida nu trebuie administrată cu 48 ore înainte și 24 ore după utilizarea verapamilului, deoarece ambele preparate posedă acțiune inotrop-negativă
Rifampicina și posibil alți inductori ai enzimelor microzomiale hepatice	Pot diminua biodisponibilitatea antagoniștilor de calciu datorită inducției metabolizării la prima trecere prin ficat	

**Contraindicațiile.** Blocanțele canalelor de calciu sunt contraindicate în: bradicardie marcată; insuficiență cardiacă moderată sau gravă; bloc atrioventricular gr. II-III; boala nodului sinusal (sick sinus syndrome); hipotensiune arterială (TA sistolică sub 90 mm col. Hg); șoc cardiogen; fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardia paroxistică cu sindrom WPW când impulsul se propagă la nivelul nodului AV în direcția retrogradă.

**Reacțiile adverse.** La administrarea blocanțelor de calciu mai frecvent ( $\approx$  6% bolnavi) se întâlnesc constipații, uneori diaree, grețuri, disconfort abdominal. Efectele nedorite, cauzate de acțiunea vasodilatatoare a preparatelor, se întâlnesc la 1-3% pacienți

și se pot manifesta prin amețeli, cefalee, edeme, hipotensiune arterială, bufeuri de căldură.

Blocul atrioventricular sever, bradicardia marcată, insuficiența cardiacă sunt mai rare (1%). La bolnavii cu fibrilație atrială și sindromul WPW se poate produce tahicardie și chiar fibrilație ventriculară (mai puțin de 1%).

În special este crescut riscul de reacții adverse cardiace grave la injectarea intravenoasă a preparatelor. Reacțiile alergice se întâlnesc rar.

## 2.10. FARMACOLOGIA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR ANTIANGINOASE

*Cardiopia ischemică* este o afecțiune, la baza căreia se află dezechilibrul între necesitatea miocardului în oxigen și aportul de sânge oxigenat prin vasele coronariene.

Cauzele acestui dezechilibru pot fi:

- modificările organice ale vaselor coronariene în urma aterosclerozei (peste 95% din cazuri) sau de origine inflamatoare (infecțioasă, alergică, toxică);
- dereglările neuroumorale (creșterea activității sistemului simpatico-adrenal, diminuarea concentrației monoxidului de azot, dereglarea funcției aparatului receptor al inimii);
- dereglările microcirculației din miocard cauzate de modificarea coagulabilității sângelui, creșterea agregării plachetare;
- dereglările metabolice din miocard ce duc la creșterea necesității în oxigen a miocardului;
- modificările din cord, condiționate genetic (anomalii de dezvoltare a coronarelor, dereglări ale activității enzimelor ce reglează metabolismul în miocard și circulația coronariană);
- diminuarea aportului de oxigen către miocard din cauza anemiei sau dereglării funcției hemoglobinei.

Cardiopia ischemică poate evolua sub diferite forme clinice:

- angina pectorală (de novo, de efort stabilă, de efort agravată, spontană);
- infarctul miocardic (acut posibil, acut definit, vechi);
- tulburările de ritm și conducere;
- ischemia silențioasă;
- insuficiența cardiacă de origine ischemică;
- moartea subită coronariană.

Înlăturarea ischemiei miocardice este una din sarcinile primordiale ale tratamentului în toate formele evolutive ale cardiopatiei ischemice. Cu acest scop se utilizează medicația antianginoasă, iar în cazurile de ineficiență – revascularizarea miocardului. Totodată, este necesar de a evidenția și înlătura și alți factori care pot condiționa sau agrava ischemia miocardului – tahiaritmiile, hipertensiunea arterială, hipertireoza, anemiile, hipoxemia, trombocitoza, leucemia, hipergamaglobulinemia etc.

## **Clasificarea preparatelor ce posedă acțiune antianginoasă:**

**I. Preparatele ce micșorează necesitatea în oxigen a miocardului și măresc aportul oxigenului spre miocard:**

1. *Nitrovasodilatatoarele:*

A. Nitrați organici:

Nitroglicerină, Izosorbid mononitrat,  
Izosorbid dinitrat, Pentaeritritil tetranitrat.

B. Mosidomină.

2. *Blocanțele canalelor de calciu:*

A. Fenilalchilamine:

Verapamil, Anipamil,  
Galopamil, Ronipamil.  
Tiapamil,

B. Benzotiazepine:

Diltiazem.

C. Dihidropiridine:

Nifedipină, Nitrendipină,  
Amlodipină, Nimodipină,  
Isradipină, Nisoldipină,  
Nicardipină, Niludipină.

3. *Diverse:*

Amiodaronă etc.

**II. Preparatele ce micșorează necesitatea în oxigen a miocardului, dar nu influențează aportul de oxigen spre miocard:**

*Blocanțele beta-adrenergice:*

1. Selective ( $\beta_1$ ):

Atenolol,  
Acebutolol,  
Betaxolol,  
Bisoprolol,  
Metoprolol,  
Nebivolol,  
Talinolol,  
Esmolol.

2. Neselective ( $\beta_1$  și  $\beta_2$ ):

Propranolol,  
Nadolol,  
Pindolol,  
Timolol,  
Sotalol,  
Carvedilol,  
Oxprenolol.

**III. Preparatele ce măresc aportul oxigenului spre miocard, dar nu influențează necesitatea în oxigen a miocardului:**

Dipiridamol,  
Lidoflazină,

Carbocromenă,  
Nonahlazină.

**IV. Diverse:**

Trimetazidină etc.

### **Nitrații organici**

În organism, nitrații organici se transformă printr-o cale tioldependentă în oxid nitric (NO) și tionitriți, care se consideră identici cu factorul endotelial relaxant.

Acestea, prin intermediul guanilatciclazei sporesc formarea guanilatului ciclic (GMPc). GMP-ul ciclic reglează procesele de fosforilare cu diminuarea disponibilului intracelular de calciu, vasodilatație și inhibarea funcțiilor plachetare. Dilată preponderent venele, contribuind la sechestrarea sângelui în patul venos cu diminuarea întoarcerii venoase spre inimă (presarcinii) și micșorarea presiunii de umplere a ventriculelor. Micșorarea volumului telediastolic și a presiunii diastolice în ventriculul stâng contribuie la micșorarea forței compresive asupra peretelui ventricular cu ameliorarea irigației în regiunea subendocardică care, datorită particularităților de vascularizare, este foarte vulnerabilă la ischemie. Nitrații organici provoacă și dilatație arterială cu diminuarea rezistenței vasculare sistemice și diminuarea postsarcinii. Aceste efecte farmacodinamice contribuie la micșorarea tensiunii peretelui ventricular cu diminuarea consumului de oxigen al miocardului.

Un anumit rol în efectul antianginos al nitraților îl are acțiunea vasodilatatoare directă la nivelul coronarelor. Dilată arterele coronariene mari epicardice, împiedică spasmul coronarian, măresc afluxul de sânge oxigenat spre miocard. Pentru nitrați nu-i caracteristic „fenomenul de furt”, ce apare la administrarea altor coronarodilatatoare, care acționează la nivelul vaselor de calibru mic, cu redistribuirea sângelui spre zonele de țesut normal, neafectate de ischemie. Nitrații refac capacitatea vaselor coronariene de a se dilata la acțiunea metaboliților locali ce se formează în condiții de ischemie.

Nitrații organici posedă acțiune antiagregantă, împiedicând adeziunea și agregarea plachetelor la nivelul leziunii aterosclerotice, efect favorabil în angina pectorală agravată și în infarctul acut de miocard.

Nitrații organici relaxează și musculatura netedă bronșică, esofagiană, intestinală, biliară și a căilor urinare.

**Farmacocinetica.** Nitrații organici se dizolvă cu ușurință în lipide. Liposolubilitatea înaltă a acestor substanțe face ca ele să treacă ușor prin diferite membrane. Se absorb bine, indiferent de calea de administrare – de pe mucoasa cavității bucale, din intestin, din căile aeriene și transdermic. Biodisponibilitatea variază în funcție de calea de administrare, de preparat și forma farmaceutică. Pe piața farmaceutică sunt forme medicamentoase a preparatelor pentru diferite căi de administrare.

La administrarea sublinguală, absorbția se face repede, realizând concentrația eficace în ser în câteva minute, respectiv și apariția efectului antianginos. Sublingual se pot administra nitroglicerina, izosorbid dinitratul. De asemenea, rapid apare efectul și la administrarea inhalatorie a acestor preparate sub formă de aerosol.

La administrarea pe cale orală, biodisponibilitatea variază în funcție de preparat, forma farmaceutică, doza administrată și gradul inactivării la prima trecere prin ficat (tabelul 2.10.1).

Nitrații organici sunt repede metabolizați prin hidroliza catalizată de o reductază, în prezența glutationului. Deoarece cantitatea glutationului este limitată, el este factorul limitativ al reacției de hidroliză reductivă. În urma biotransformării se formează metaboliți puțin liposolubili, care se elimină.



Parametrii farmacocinetici ai unor nitrați

Preparatul	Biodisponibilitatea	Legarea de proteinele plasmatice	Biotransformarea	Timpul de înjumătățire
Nitroglicerină	40%(sublingual) < 1% (oral) 72% (topic, prin piele)	60%	În ficat, intens. Metabolizare la primul pasaj hepatic	1 – 4 min.
Izosorbid dinitrat	30 59% (sublingual) 22% (oral)		În ficat, intens. Metabolizare la primul pasaj hepatic	60 min. (sublingual) 4 ore (oral)
Izosorbid mononitrat	93 – 100%	< 4%	În ficat, intens	1,9 – 5 ore

Particularitățile efectului antianginos al diferitor forme medicamentoase ale nitroglicerinei sunt reflectate în tabelul 2.10.2.

Tabelul 2.10.2

Caracteristica efectului antianginos la administrarea nitroglicerinei

Forma medicamentoasă	Efectul antianginos			Particularitățile efectului antianginos
	Începutul efectului	Instalarea efectului maxim	Durata efectului	
1	2	3	4	5
Comprimate sublinguale și soluție alcoolică	1 – 3 min.	2 – 10 min.	15 -30 min.	Eficacitate operantă în majoritatea cazurilor de angină pectorală de intensitate ușoară sau moderată
Aerosol	30 – 60 sec		15 – 30 min.	Efectul survine mai repede ca la comprimate
Comprimate, capsule de tip retard mite (2,6–2,9 mg) forte (6,5 mg) (administrare enterală)			30 min.	Efect slab din cauza metabolizării întregii doze
	20 – 45 min.	45 – 120 min.	2 – 6 ore	Efectul este de intensitate medie
Pelicule	1,5 min.		3 – 5 ore	Efectul este mai marcat și mai stabil ca la formele de tip retard și ca la emplastre

1	2	3	4	5
Comprimat bucale	3 min.		3 – 5 ore	Efectul este identic cu cel obținut la utilizarea peliculelor
Soluții pentru administrare i/v	2 – 5 min.	Pe tot parcursul perfuziei	2 – 5 min. după suspendarea perfuziei	Efectul dispare după terminarea infuziei
Emplastre	0,5 – 3 ore	3,8 ore	până la 24 ore	Efectul maxim este mai mic ca la administrarea sublinguală
Unguent	15 – 60 min.	30 – 120 min.	3 – 4 ore	Intensitatea efectului este inegală, este dependentă de locul aplicării

Indicațiile (vezi tab. 2.10.3).

Tabelul 2.10.3

Indicațiile nitraților în funcție de preparat, forma farmaceutică

Denumirea preparatului	Forma farmaceutică, calea de administrare	Indicațiile pentru administrare					
		a	b	c	d	e	f
Nitroglicerina	Comprimat sublinguale, aerosol	+	+			+	+
	Comprimat, pelicule bucale	+	+	+			
	Comprimat, capsule de tip retard, administrate intern			+			
	Soluție pentru administrare parenterală			+	+	+	+
	Formele transdermale – emplastre, discuri aplicate pe piele			+		+	+
	Unguent			+		+	+
Izosorbid dinitrat	Comprimat administrate perlingual, aerosol	+	+	+		+	+
	Comprimat, capsule obișnuite, administrate intern			+		+	+
	Comprimat masticabile	+	+	+		+	+
	Comprimat, capsule de tip retard			+			
	Soluție pentru administrare parenterală			+		+	+
	Formele transdermale - emplastre, unguent			+			
Izosorbid mononitrat	Comprimat obișnuite administrate intern			+			
	Comprimat, capsule de tip retard administrate intern			+			+
Pentaeritrit tetranitrat	Comprimat obișnuite administrate intern			+		+	+
	Comprimat, capsule de tip retard administrate intern			+			

### **Notă:**

- a. Jugularea acceselor de angină pectorală.
- b. Profilaxia acceselor de angină pectorală.
- c. Tratamentul anginei pectorale.
- d. Tratamentul hipertensiunii arteriale, hipotensiunea dirijată.
- e. Tratamentul infarctului acut de miocard.
- f. Tratamentul insuficienței cardiace cronice.

**Contraindicațiile.** Nitroglicerina și alți nitrați sunt contraindicați în:

- intoleranța preparatului din cauza sensibilității mărite la preparat, alergie la nitrați;
- hipotensiune arterială marcantă, colaps;
- infarct miocardic cu hipotensiune arterială, colaps;
- hemoragie, traume craniene;
- tensiune intracraniană mărită;
- ischemie cerebrală (pentru administrarea i/v);
- anemie gravă;
- tamponada cordului (pentru administrarea i/v);
- edem pulmonar toxic;
- hipotensiune arterială posturală (PAS < 100 mm Hg, PAD < 60 mm Hg);
- stenoză aortică marcantă;
- glaucom cu unghi închis;
- cardiopatie hipertrofică (cu precauție).

**Reacțiile adverse.** Nitrații nu sunt toxici. Reacțiile adverse, în mod obișnuit, sunt cauzate de efectul vasodilatator al nitraților – cefalee, congestia pielii (mai des în jumătatea superioară a corpului), bufeuri de căldură, amețeli, grețuri, slabiciune. Cefaleea, în cazul primei administrări, apare la majoritatea pacienților, uneori fiind marcantă, însă la administrarea permanentă, ca regulă, ea dispare sau diminuează esențial. La unii pacienți (mai frecvent, cu traume cerebrale în antecedente, la hipotonici) cefaleea se menține intensă și la administrare sistematică. Intensitatea cefaleei poate varia în funcție de forma farmaceutică a preparatelor. Astfel, la administrarea izosorbid mononitratului (forma de tip retard), ea are o intensitate mai mică.

Dozele mari de nitrați pot provoca hipotensiune arterială cu caracter ortostatic, care este însoțită de o reacție simpatică compensatorie cu tahicardie și creșterea contractilității miocardului, ce determină un consum sporit de oxigen.

La nitrați se poate dezvolta toleranță cu diminuarea duratei și intensității efectului sau necesitatea administrării dozelor crescute pentru atingerea scopului antianginos. Inițial, diminuarea efectului poate fi cauzată de activarea mecanismelor compensatorii la vasodilatație (activarea sistemului simpato-catecolaminergic, sistemului renină-angiotensină-aldosteron). Ulterior, se produce epuizarea grupărilor sulfhidril, fiind imposibilă formarea metabolică de NO și tionitriți (care substituie factorul endotelial relaxant). Toleranța metabolică nu se dezvoltă la nitrovasodilatatoarele care nu sunt tioldependente – molsidomina, nitroprusiatul de sodiu. Fenomenul de toleranță se poate evita prin administrarea intermitentă a nitraților sub formă retardată care să asigure protecție anti-

ischemică pe parcursul a 12 ore, celelalte 12 ore organismul fiind liber de medicament. În cazul când apare fenomenul rebound (de ricoșet, de suspendare) în perioada fără nitrați – este necesară asocierea unui preparat antianginos din altă grupă farmacologică.

Teoretic, nitrații pot provoca methemoglobinemie, dar acest efect apare la administrarea preparatelor în doze foarte mari (de zeci de ori mai mari ca cele terapeutice uzuale).

**Interacțiunile medicamentoase.** Asocierea nitraților cu blocantele beta-adrenergice este sinergică, deoarece se constată o potențare reciprocă a efectului antianginos cu creșterea toleranței la efort fizic, totodată, medicamentele își antagonizează reciproc efectele adverse – nitrații combat tendința de deprimare a contractilității miocardului și de creștere a presarcinii indusă de beta-blocante, iar beta-blocantele înlătură tendința de tahicardie indusă de nitrați. În cazul asocierii preparatelor din aceste grupe farmacologice – efectul se poate atinge cu doze mai mici ale ambelor preparate, fapt ce contribuie la diminuarea riscului apariției reacțiilor adverse.

Asocierea nitraților cu blocantele canalelor de calciu din grupa fenilalchilaminelor (verapamil și altele) și benzotiazepine (diltiazem) este avantajoasă. Ca și în cazul asocierii cu beta-blocantele, preparatele își potențează reciproc efectul antianginos, totodată, efectele adverse pot diminua (astfel, diminuează tahicardia indusă de nitrați). Asocierea nitraților cu blocantele canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor (nifedipina, amlodipina, felodipina și altele) și alte vasodilatatoare nu este rațională, deoarece în acest caz intensitatea efectului antianginos nu sporește dar scade, totodată, crește riscul apariției reacțiilor adverse (hipotensiune arterială, amețeli, lipotimie). La asocierea nitraților cu dihidropiridinele este posibilă apariția efectului paradoxal (a crizelor anginoase) cauzat de diminuarea esențială a presiunii arteriale cu înrăutățirea perfuziei vaselor coronariene afectate de ateroscleroză și creșterea necesității în oxigen a miocardului cauzată de tahicardie.

În cazul asocierii nitraților cu sildenafil (viagra), se constată o potențare reciprocă a efectelor, ce poate duce la o scădere considerabilă a tensiunii arteriale, iar uneori – și la ischemia miocardului. Au fost înregistrate cazuri de infarct miocardic acut la asocierea acestor preparate.

Asocierea nitraților cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensina II poate fi avantajoasă, deoarece preparatele își potențează reciproc efectele, însă această asociere poate duce și la creșterea riscului efectelor adverse produse de nitrați – căderea tensiunii arteriale, colapsul și chiar agravarea ischemiei miocardului. Din aceste considerente, asocierea se poate face cu precauție, folosind inițial doze mai mici ale preparatelor.

Nitrații interacționează favorabil cu diureticele. Diureticele încetinesc apariția toleranței la nitrați și pot fi folosite cu acest scop.

### **Blocantele beta-adrenergice ca antianginoase**

Blocantele beta-adrenergice nu sunt vasodilatatoare, dar posedă efect antianginos marcant și sunt pe larg utilizate în tratamentul cardiopatiei ischemice din anii '60 ai secolului XX. Utilizarea beta-blocantelor contribuie la micșorarea frecvenței acceselor anginoase, a necesității de administrare a nitroglicerinei, diminuează ischemia mi-

ocardului, crește toleranța la efort fizic. Utilizarea beta-blocantelor la pacienții ce au suportat infarct acut de miocard diminuează considerabil indicele mortalității la această categorie de bolnavi, riscul apariției infarctului de miocard repetat și riscul morții subite. Acțiunea antianginoasă a beta-blocantelor este comparabilă cu cea a nitraților și blocantelor canalelor de calciu.

Efectul antianginos al blocantelor beta-adrenergice este condiționat de acțiunea lor asupra inimii cu diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace, a contractilității miocardului, ceea ce duce la diminuarea lucrului inimii și a necesității miocardului în oxigen.

Beta-blocantele blochează selectiv  $\beta_1$ -receptorii din miocard și lipsesc inima de influențele simpatic stimulative. Este diminuat automatismul nodului sinusal, conducerea atrioventriculară cu micșorarea frecvenței cardiace. Efectul bradicardizant este evident în condițiile tahicardiei emoționale, de efort sau după administrarea adrenomimeticelelor. Beta-blocantele diminuează forța și viteza contracției miocardice când acestea sunt stimulate adrenergic. În urma micșorării frecvenței cardiace și contractilității miocardului scade debitul cardiac. Totodată, datorită efectului antihipertensiv – se micșorează tensiunea arterială. Aceste acțiuni scad necesitatea în oxigen și consumul de oxigen al miocardului. Datorită efectului bradicardizant se lungește diastola și timpul de perfuzie cu sânge a miocardului pe perioada diastolei, inclusiv în zona subendocardică. Mecanismele metabolice de reglare a tonusului vaselor coronariene își păstrează funcționalitatea. Micșorarea contractilității miocardului și a tensiunii arteriale protejează leziunile aterosclerotice din coronare de ruptură, diminuând riscul trombozelor coronariene.

Beta-blocantele acționează benefic și în cardiopatia ischemică care decurge fără crize anginoase și care se stabilește datorită modificărilor „ischemice” pe electrocardiogramă. Sub influența preparatelor, pe parcursul tratamentului se scurtează timpul total de ischemie al miocardului.

Beta-blocantele, administrate sistematic, începând din primele zile ale infarctului acut de miocard, scad mortalitatea aproximativ cu 25%. Pe lângă acțiunea antiischemică, protecția miocardului se datorește și acțiunii antiaritmice a preparatelor, evitarea rupturilor inimii și efectului antitrombotic (datorită micșorării solicitării mecanice a coronarelor).

În ultimul timp, în studii randomizate, a fost confirmat faptul că administrarea beta-blocantelor bolnavilor cu insuficiență cardiacă (inclusiv, cu fracția de ejeție a ventriculului stâng < 25%) duce la ameliorarea prognosticului vital, scăderea mortalității generale, a riscului morții subite, a mortalității în urma progresării insuficienței cardiace. Cu acest scop, sunt recomandate patru preparate din grupul beta-blocantelor (utilizate în studiile randomizate): metoprolol, bisoprolol, carvedilol, bucindolol.

### **Indicații de administrare a beta-blocantelor ca antianginoase**

Beta-blocantele sunt indicate aproape în toate formele clinice ale cardiopatiei ischemice: angina pectorală (stabilă, instabilă, cu excepția celei vasospastice); infarctul miocardic; cardiopatia ischemică cu tulburări de ritm (tahiaritmii, extrasistolii); ischemia silențioasă; insuficiența cardiacă de origine ischemică; profilaxia morții subite coronariene.

**Contraindicațiile.** Datorită utilizării clinice largi a beta-blocanților și apariției pe parcurs a preparatelor noi, contraindicațiile pentru administrare au fost restrânse.

Contraindicații absolute:

- bradicardie sinusală marcantă ( $FCC < 50/\text{min.}$ );
- bloc AV de grad avansat (gr. II – III);
- boala nodului sinusal (sick sinus syndrome);
- astm bronșic;
- hipotensiune arterială ( $TAS < 100 \text{ mm Hg}$ ).

Contraindicații relative:

Sunt necesare precauții la administrarea beta-blocanților pacienților cu:

- afecțiuni pulmonare obstructive;
- dereglări ale circulației periferice;
- diabet zaharat, tipul I (insulinodependent);
- insuficiență cardiacă cronică, grad avansat;
- ulcer gastric și duodenal;
- graviditate.

**Reacțiile adverse.** Printre efectele adverse mai des întâlnite se pot menționa: hipotensiune arterială, bradicardie, spasm bronșic, fatigabilitate, agravarea insuficienței cardiace, senzația de rece la extremități (afecțiunile vasculospastice se pot agrava), senzația de oboseală (de origine centrală), disfuncții sexuale, sindromul rebound. Beta-blocanții selective provoacă mai rar efecte adverse, iar intensitatea lor este mai mică.

**Interacțiunile medicamentoase.** Beta-blocanții sunt compatibile cu majoritatea medicamentelor utilizate în cardiologie. La pacienții cu cardiopatie ischemică este avantajoasă asocierea lor cu nitrații. De asemenea, este avantajoasă asocierea lor cu blocanții de calciu din grupul dihidropiridinelor, deoarece are loc potențarea reciprocă a efectului și totodată diminuarea efectelor adverse. Asocierea beta-blocanților cu blocanții de calciu din grupa fenilalchilaminelor sau benzotiazepinelor este posibilă, dar nu este rațională, deoarece se potențează reciproc efectele adverse (inclusiv – efectul inotrop-negativ). Beta-blocanții se asociază bine cu diureticele (indiferent de mecanismul de acțiune al diureticului). Această asociere se folosește pe larg în tratamentul hipertensiunii arteriale.

### **Blocanții canalelor de calciu ca antianginoase**

Actualmente, se cunosc trei tipuri de microcanale de calciu, suplimentar la cele dependente de receptori (de ex.  $\alpha_1$ -receptori). În funcție de conductibilitate, durata deschiderii și repartitia în țesuturi, ele au fost notate cu literele L, T și N. În unele țesuturi poate exista și tipul P (al IV-lea tip). Microcanalele de tipul L predomină în inimă și musculatura netedă a vaselor sangvine. Acesta are câțiva receptori. S-a constatat că nifedipina și alte dihidropiridine se leagă de un receptor pe microcanal, pe când verapamilul și diltiazemul se fixează de un receptor asemănător, dar nu identic, în altă regiune a microcanalului.

Cuplarea medicamentului cu receptorul modifică funcționalitatea microcanalului, dereglând regularitatea trecerii în stare deschisă după depolarizare. În consecință, microcanalul este deschis un interval de timp mai scurt, fluxul transmembranar de calciu este diminuat. Insuficiența de ioni de calciu contribuie la o relaxare prelungită

a musculaturii netede, la diminuarea contractilității miocardului, la diminuarea automatismului nodului sinusal și a conducerii în nodulul atrioventricular. Blocul poate fi înlăturat parțial prin creșterea concentrației ionilor de calciu, dar atingerea unei astfel de concentrații care să înlătore blocul e greu realizabilă. Parțial, blocul poate fi depășit prin administrarea substanțelor ce facilitează fluxul transmembranar al ionilor de calciu (simpatomimetice, de exemplu).

Există mai multe izoforme de microcanale de tipul L, voltaj-dependente. Aceasta se manifestă prin diferențe de structură, funcții și localizarea microcanalelor. Particularitățile spectrului farmacologic al blocantelor canalelor de calciu sunt determinate de aceste diferențe, precum și de apartenența de grupă și generație (vezi tabelul 2.10.5).

Fenilalchilaminele (verapamilul și compușii înrudiți), se cuplează preponderent cu microcanalele de tipul L din cord, inhibând funcția nodului sinusal, nodului atrioventricular, deprimând miocardul contractil. Posedă și acțiune vasodilatatoare (mai puțin pronunțată). Diltiazemul deprimă mai puțin ca verapamilul contractilitatea miocardului, automatismul nodului sinusal și conducerea în nodul atrioventricular, dar este mai activ ca vasodilatator.

Dihidropiridinele (nifedipina și celelalte preparate din această grupă) provoacă vasodilatație arteriolară atât sistemică, cât și coronariană, nu deprimă semnificativ (în doze terapeutice) funcțiile cordului. Unele preparate din această grupă posedă tropism selectiv față de vasele coronariene (nisoldipina).

Efectele farmacodinamice ale blocantelor de calciu:

- antianginos, antiischemic;
- antihipertensiv (hipotensiv);
- cardioprotector, nefroprotector;
- antiaritmie;
- antiaterogen;
- antiagregant;
- bronhodilatator.

Toate blocantele canalelor de calciu posedă proprietăți antianginoase relevante la pacienții cu angină pectorală stabilă, angină instabilă, angină vasospastică.

Mecanismul efectului antianginos este complex și diferă în funcție de apartenența de grupă a blocantelor canalelor de calciu. Fenilalchilaminele, deprimând contractilitatea miocardului, micșorând frecvența contracțiilor cardiace și într-o oarecare măsură diminuând postsarcina, datorită vasodilatației arteriolare – micșorează necesitatea în oxigen a miocardului. Totodată, este ameliorată aprovizionarea cu oxigen a miocardului datorită coronodilatației. Dihidropiridinele micșorează necesitatea în oxigen a miocardului, datorită diminuării postsarcinii, iar dilatația coronariană – crește afluxul de sânge oxigenat spre miocard. Diltiazemul acționează ca antianginos prin deprimarea cordului și dilatație arteriolară, care este mai marcată ca la fenilalchilamine, dar mai slabă ca la dihidropiridine.

Diminuarea postsarcinii și diminuarea supraîncărcării cardiomiocitelor cu calciu, contribuie la efectul cardioprotector al blocantelor de calciu, iar la bolnavii cu hipertensiune arterială, datorită acțiunii antihipertensive – contribuie la regresarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng.

Mecanismul efectului antiaterogen, util la bolnavii cu cardiopatie ischemică, este complex. Blocantele canalelor de calciu împiedică acumularea calciului și a lipidelor

în peretele arterial, migrarea și proliferarea miocitelor în inimă, diminuează sinteza colagenului, formarea peroxizilor din lipide, reduce adeziunea monocitelor și agregarea plachetară (vezi tabelul 2.10.6).

**Farmacocinetica.** Blocantele canalelor de calciu se absorb repede și în proporție mare din intestin, dar au biodisponibilitate limitată datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Se cuplează cu proteinele plasmatiche, preponderent cu albuminele, în proporție mare. Timpul de înjumătățire este relativ scurt la preparatele din prima generație, dar este lung la compușii recent introduși în terapeutică și la formele de tip retard (vezi tabelul 2.10.4). Se metabolizează în ficat cu variații individuale mari. Se elimină prin rinichi și tubul digestiv.

**Tabelul 2.10.4**

**Particularitățile farmaceutice ale formelor medicamentoase noi (de tip retard) a preparatelor din generația I**

Denumirea preparatului	Forma medicamentoasă de tip retard	Caracteristica formei medicamentoase
Verapamil (SR) Diltiazem (SR) Nifedipină (SR)	Comprimate de tip retard (slow-release – SR, sustained-release – SR, extended-release – ER)	Microcapsulare stratificată. Durată acțiunii 12 – 24 ore
Verapamil Diltiazem (de tip retard)	Capsule (forma medicamentoasă de tip retard)	Microgranulare. Durata acțiunii 12 – 24 ore
Nifedipină	Comprimate cu eliberarea bifazică a preparatului activ (rapid – retard)	Microcapsulare cu înveliș sau fără înveliș Durata acțiunii – 12 ore
Verapamil (GITS) Nifedipină (GITS)	Sisteme terapeutice medicamentoase gastrointestinale (gastrointestinal therapeutic system – GITS)	Eliberarea controlată a substanței medicamentoase în baza unui sistem funcțional osmotic cu o membrană insolubilă semitransparentă (sistem terapeutic gastrointestinal). Durată acțiunii – 24 ore

**Tabelul 2.10.5**

**Clasificarea blocantelor de calciu după generații (T. Toko-Oka, W. G. Nayer, 1995, cu modificări)**

Generația I	Generația II		Generația III
	Ia	Iib	
<u>Fenilalchilamine</u> Verapamil	Verapamil SR Verapamil GITS		
<u>Benzodiazepine</u> Diltiazem	Diltiazem SR		
<u>Dihidropiridine</u> Nifedipină	Nifedipină SR/ GITS Felodipină ER Nicardipină SR	Benididipină, Felodipină, Nimodipină, Nicardipină, Nisoldipină, Isradipină, Nitrendipină, Manidipină, Nilvadipină	Amlodipină Lacidipină



## Parametrii farmacocinetici ai blocantelor canalelor de calciu

Preparatul medicamentos	Doza medie în 24 ore (mg)/rata administrării	Biodisponibilitatea (%)	Legarea cu proteinele plasmatică (%)	T <sub>max</sub> (efectul maxim) (ore)	T <sub>1/2</sub> (ore)	Eliminarea (%)
1	2	3	4	5	6	7
<i>Fenilalchilamine</i>						
Verapamil	240 – 360/3	10 – 30	84 – 93	1 – 2	3 – 7	Rinichi – 100
Verapamil SR	120–300/1-2	5 – 9			5 – 7	
<i>Benzodiazepine</i>						
Diltiazem	240 – 360/3	30 – 44	80 – 86	1 – 2	3– 4,5	Rinichi – 100
Diltiazem SR	180–360/1-2			3 – 5	5 – 8	
<i>Dihidropiridine</i>						
Amlodipină	5 – 10/1	65 – 80	99	6 – 12	36	Rinichi – 100
Isradipină	10 – 22,5/2-3	15 – 24	95	1,5 – 2	7 – 8	Rinichi – 60-65
Isradipină SR	5 – 10/1-2			5 – 7	5 – 8	TGI 25– 30
Lacidipină	2 – 4/1	10	95	2,5	13–19	Rinichi – 30 TGI – 70
Nicardipină	60 – 120/3	7 – 30	>95	1	4 – 5	Rinichi – 60 TGI – 35
Nimodipină	240/4	12	>95	1 – 2	8 – 9	Rinichi – 50 TGI – 30
Nisoldipină	10 – 20/2	4 – 8	99	1 – 2	8 – 12	
Nitrendipină	10 – 20/1-2	15 – 25	98	2	8	Rinichi – 60 TGI – 30
Nifedipină	30 – 80/3-4	32 – 57	92 – 98	0,5 – 1	2	Rinichi – 100
Nifedipină SR	40 – 80/2			3 – 6	4 – 5	
Nifedipină GITS	30 – 90/1					
Felodipină	10 – 20/2-3	15 - 22	99	2 – 3	10	Rinichi – 70
Felodipină ER	5 – 10/1-2			2 – 8	15	TGI – 10

Notă: TGI – tractul gastrointestinal.

**Indicațiile** blocantelor canalelor de calciu ca antianginoase. Blocantele canalelor de calciu se indică în:

- angină pectorală de efort (stabilă) – dihidropiridine, diltiazem, fenilalchilamine;
- angină vasospastică – dihidropiridine, diltiazem, fenilalchilamine;
- angină pectorală instabilă – diltiazem, fenilalchilamine;
- infarct miocardic – diltiazem, fenilalchilamine.

**Tabelul 2.10.7**

**Contraindicațiile pentru administrarea blocantelor de calciu**

Afecțiunea	Diltiazem Fenilalchilamine	Dihidropi- ridine
Insuficiență cardiacă gr. III – IV (NYHA)	+	+ <sup>1</sup>
Hipotensiune arterială	+	+
Boala nodului sinusal	+	+
Infarct acut de miocard	+	+
Angină pectorală instabilă		+ <sup>2</sup>
Stenoză aortică și subaortică		+
Sindrom WPW	+	
Bloc AV, grad avansat	+	
Bradycardie marcată	+	

**Notă:** <sup>1</sup> – cu excepția amlodipinei și felodipinei;

<sup>2</sup> – nifedipină cu acțiune de scurtă durată fără utilizarea concomitentă a beta-blocantelor.

Blocantele canalelor de calciu se utilizează cu precauție la pacienții de vârstă avansată, la care ele se pot indica în doze mici, ținând cont de diminuarea metabolizării în ficat a acestor preparate la această categorie de bolnavi.

**Reacțiile adverse.** Blocantele canalelor de calciu pot provoca reacții adverse ce se manifestă prin:

- deprimarea excesivă a inimii cu: bradicardie excesivă, bloc AV, agravarea insuficienței cardiace (mai frecvent sunt produse de verapamil și alte fenilalchilamine);
- vasodilatație cu: hipotensiune arterială, cefalee, edeme, palpitații cardiace, tahicardie (mai frecvent sunt produse de către dihidropiridine);
- dereglări gastrointestinale cu: constipație, diaree (mai frecvent sunt produse de verapamil, diltiazem).

**Interacțiunile medicamentoase.** Beta-blocantele, antiaritmicele din clasa I potențează acțiunea deprimantă asupra inimii a blocantelor de calciu (bradicardie, blocuri AV).

Remediile antihipertensive, diureticele potențează efectul hipotensiv al blocantelor canalelor de calciu.

Anestezicele inhalatorii potențează efectul hipotensiv al blocantelor canalelor de calciu.

Cimetidina încetinește metabolizarea blocantelor canalelor de calciu.

### **Alte antianginoase**

**Amiodarona:** posedă proprietăți antiaritmice pronunțate, dar are și proprietăți antianginoase. Blochează necompetitiv  $\alpha$ -receptorii din vasele coronariene și  $\beta_1$ -receptorii din inimă. Micșorează frecvența contracțiilor cardiace până la bradicardie moderată, împiedică tahicardia de efort, diminuează contractilitatea miocardului, diminuează post-sarcina (scade rezistența periferică). Aceste acțiuni contribuie la micșorarea consumului de oxigen al miocardului. Clinic, afectul antianginos se manifestă printr-o reducere a crizelor anginoase.

**Farmacocinetica.** Amiodarona, administrată oral, se absoarbe lent și parțial. Biodisponibilitatea este de cca 46%, cu variații individuale mari, datorită dezalchilării moleculei de amiodaronă în mucoasa intestinală. Se leagă aproape complet de proteinele plasmatiche. Se distribuie predominant în lipidele tisulare și se depozitează în unele organe. Persistă timp îndelungat în organism. Timpul de înjumătățire este de 25 – 52 zile, cu variații individuale mari. Se metabolizează în ficat, se elimină preponderent cu bila (85 – 95%).

**Indicațiile.** Amiodarona în calitate de preparat antianginos, se utilizează în: angina pectorală stabilă; angina vasospastică.

**Contraindicațiile.** Preparatul nu se recomandă în: bradicardie sinusală; boala nodului sinusal; bloc AV, gr. II–III; șoc cardiogen; hipokaliemie; colaps; hipotensiune arterială; hipo- sau hipertiroidism; afecțiuni interstițiale pulmonare.

**Reacțiile adverse.** La administrarea amiodaronei se pot constata :

- dereglări dispeptice (greturi, vomă, inapetență, meteorism, diaree, constipații);
- cefalee, amețeli, slăbiciune, parestezii;
- bradicardie sinusală, bloc AV, hipotensiune arterială (la administrare i/v);
- tuse, dispnee, fibroză pulmonară;
- reacții alergice (erupții cutanate, vasculite);
- fotosensibilizarea pielii, alopeție;
- tulburări de vedere;
- hipotireoză, hipertireoză.

**Interacțiunile medicamentoase** (vezi capitolul „Antiaritmice”).

**Trimetazidina.** Preparatul posedă acțiune asupra cardiomiocitelor și neuronilor din SNC, ameliorând metabolismul și funcțiile lor. Îmbunătățește metabolismul energetic al celulelor în condițiile ischemiei. Efectul citoprotector este determinat de menținerea potențialului energetic necesar, activarea decarboxilării oxidative și utilizarea rațională a glucozei (prin intensificarea glicolizei aerobe și blocarea oxidării acizilor grași). Normalizează lucrul pompelor ionice și fluxul ionilor de sodiu și potasiu.

Trimetazina posedă acțiune antianginoasă, coronarodilatatoare, antihipoxică și hipotensivă, contribuie la menținerea contractilității miocardului, preîntâmpină epuizarea rezervelor celulare de ATP. În condiții de acidoză, ameliorând funcționarea canalelor ionice, normalizează concentrația ionilor de  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  în cardiomiocite.

Trimetazidina diminuează acidoza intracelulară și cantitatea de fosfați atestate în ischemia miocardică, împiedică acțiunea distructivă a radicalilor liberi, micșorează efluxul creatinfosfochinazei din celule și gradul afectării ischemice a miocardului.

În angina pectorală micșorează frecvența acceselor anginoase (respectiv și administrarea nitraților), crește toleranța la efort fizic.

**Farmacocinetica.** Preparatul se absoarbe repede și aproape complet din intestin. Biodisponibilitatea la administrarea orală – 90%. Concentrația maximă în ser se instalează în decurs de 2 ore după administrarea internă. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 16%.  $T_{1/2}$  – 6 ore. Se elimină preponderent prin rinichi sub formă neschimbată.

**Indicațiile.** Trimetazidina se indică în: cardiopatia ischemică, inclusiv angina pectorală (în tratamentul complex, în asociere cu alte preparate antianginoase).

**Contraindicațiile.** Trimetazidina este contraindicată în caz de: hipersensibilitate la preparat; sarcină; perioada de alăptare.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale preparatului se pot constata: reacții alergice cutanate (erupții, prurit); dereglări dispeptice (grefuri, vomă, epigastralgie).

**Interacțiunile medicamentoase.** Nu sunt descrise interacțiuni medicamentoase ale trimetazidinei.

## 2.11. FARMACOLOGIA CLINICĂ A REMEDIILOR CARDIOTONICE ȘI CARDIOSTIMULATOARE. MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă poate fi determinată de disfuncția sistolică sau diastolică a miocardului. Astfel, pentru disfuncția sistolică sunt caracteristice: micșorarea marcantă a fracției de ejeție (sub 40%); dilatarea cavității ventriculului stâng; majorarea volumului diastolic și sistolic; creștere neînsemnată sau moderată a diametrului ventriculului stâng. În același timp în disfuncția diastolică a miocardului se constată: fracția de ejeție normală sau puțin redusă; cavitatea ventriculului stâng normală sau puțin micșorată; diametrul ventriculului stâng frecvent majorat marcat (hipertrofie).

Factorii respectivi pot fi influențați prin mai multe grupe de medicamente. Astfel, preparatele utilizate în insuficiența cardiacă pot fi clasificate în:

### *Medicamente inotrop-pozitive*

1. Inhibitoarele  $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPazei membranare – glicozidele cardiace (strofantină, corglicon, digoxină, digitoxină).
2. Cardiotimulatoarele: dopamino- și beta-adrenomimeticele: dopamina, dobutamina, izoprenalina, dopexamina, epinefrina.
3. Inhibitoarele fosfodiesterazei: tip amrinona, milrinona, enoximona și tip metilxantine: aminofilina, teofilina.
4. Preparatele ce cresc sensibilitatea la calciu a proteinelor contractile – levosimendan.

### *Preparate care micșorează pre- și postsarcina*

#### **A. după influența asupra vaselor:**

1. Arteriodilatatoare: hidralazină, minoxidil, diazoxid, verapamil, diltiazem, nifedipină, amlodipină, felodipină, nicardipină, nisoldipină, isradipină etc.
2. Venodilatatoare: nitroglicerină, izosorbid dinitrat și mononitrat.

3. Arterio- și venodilatatoare: nitroprusiat de natriu, prazosin, doxazosin, fentolamină, captopril, enalapril, lizinopril, ramipril, cvinalapril, spiralapril, losartan, valsartan, irbesartan, bendazol etc.

#### **B. după apartenența de grupă:**

1. Vasodilatatoare musculotrope: nitroglicerină, izosorbid dinitrat și mononitrat, hidralazină, minoxidil, diazoxid, bendazol etc.
2. Alfa-adrenoblocante:
  - a) neselective – fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină;
  - b) selective – prazosin, doxazosin, terazosin etc.
1. Blocantele canalelor de calciu: verapamil, diltiazem, nifedipină, amlodipină, felodipină, nicardipină, nisoldipină, isradipină etc.
2. Inhibitorii enzimei de conversie: captopril, enalapril, lizinopril, ramipril, cvinalapril, spiralapril, moexipril, fosinopril, benazepril, trandalapril, cilasapril etc.
3. Antagoniștii receptorilor angiotensinici: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan, telmisartan etc.
4. Diverse grupe: bendazol, papaverină, magneziu sulfat etc.

#### *Diuretice (preparate care micșorează volumul de sânge circulant)*

- furosemid, acid etacrinic, bumetanid, piretanid, torasemid, hidroclortiazidă, clopamidă, indapamid, xipamid, metozalon, triamteren, spironolactonă etc.

#### *Preparate din diverse grupe:*

- beta-adrenoblocante: atenolol, metoprolol, talinolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol, propranolol etc.

### **Glicozidele cardiace (GC)**

Glicozidele cardiace sunt preparate de origine vegetală și/sau derivați semisintetici capabili să crească contractilitatea (forța și viteza de contracție) miocardului, fiind utile în insuficiența cardiacă cu deficit de pompă.

Clasificarea glicozidelor cardiace poate fi efectuată în baza următoarelor principii:

- viteza de dezvoltare a efectului;
- durata de acțiune;
- capacitatea de cumulare;
- modul de administrare;
- indicații pentru administrare.

#### **GC cu durata lungă de acțiune, cu proprietăți înalte de cumulare:**

##### *Digitoxină, Acetildigitoxină:*

- Efectul terapeutic se instalează lent;
- Perioada de latență mare – 8-12 ore;
- Durata de acțiune – 2-3 zile;
- Efectul se menține după suspendare – 14-21 zile;
- Se administrează intern în insuficiența cardiacă cronică.

## **GC cu durata medie de acțiune și capacitatea medie de cumulare**

*Digoxină, β-metildigoxină, Lanatozida C:*

- Perioada de latență mai mică, efectul se instalează în decurs de 15-30 minute la administrare i/v și 4-6 ore la administrare orală;
- Durata de acțiune – 10-12 ore;
- Efectul se menține după suspendare – 2-6 zile;
- Se administrează intern și parenteral în insuficiența cardiacă acută și cronică.

## **GC cu acțiune de scurtă durată și capacitatea mică de cumulare**

*Strofantina K, Ouabaină (strofantina G), Corglicon:*

- Perioada de latență scurtă;
- Efectul se dezvoltă rapid – 7-10 min (i/v);
- Durata de acțiune – 4-6 ore;
- Efectul se menține după suspendare 2-3 zile;
- Se administrează parenteral – i/v, în insuficiență cardiacă acută sau cronică decompensată.

Glicozidele cardiace se mai pot subdiviza :

### **A. După polaritate și solubilitate:**

1. Lipofilitate mare (nepolare): digitoxină, acetildigitoxină;
2. Lipofilitate medie (slab polarizate): digoxină (lanicor), lanatozida C (izolanida), deslanozidă (desacerillanatozid), beta-metildigoxină (lanitop);
3. Hidrosolubile (polarizate): strofantina K, ouabaină (strofantina G), corglicon.

### **B. După sursele de obținere:**

1. *Digitalis purpurea* - digitoxina
2. *Digitalis lanata* - a) digoxina, lanatozida C și deslanozida  
- b) beta-metildigoxina – derivat semisintetic
3. *Strophantus gratus* - ouabaina sau strofantina G  
*Strophantus kombe* - strofantina K
4. *Convallaria maialis* - convalatoxina

## **Mecanismul de acțiune al digitalicelor**

În 1981 Dauf Z. și Rubel R. au propus termenul de „receptori digitalici”. Se presupune că există câteva tipuri de acești receptori.

În 1981 Șvarț A. și Adams P. au presupus existența agoniștilor endogeni pentru receptorii digitalici și i-au numit „endodigine”, care acționează asemănător cu agoniștii receptorilor opioizi și benzodiazepinici.

Una din macromoleculele receptoare specifice pentru GC este  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza sarcolemică, pe care glicozidele o inhibă. Interacțiunea glicozid –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza este după tip alosteric și are ca rezultat schimbări conformaționale ale enzimei. Inhibarea  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-azei, enzimă legată de membrană și implicată în efluxul ionilor de sodiu, duce la scăderea transportului sodiului din celulă și la creșterea concentrației lui intracelulare. Aceasta diminuează ieșirea calciului din celulă prin mecanismul de schimb  $\text{Na}/\text{Ca}$ , realizându-se creșterea calciului intracelular.

GC secundar favorizează influxul  $Ca^{++}$  în celulă prin canalele de Ca în timpul platoului potențialului de acțiune și facilitează eliberarea  $Ca^{++}$  din reticulul sarcoplasmatic. Ca rezultat al acestor efecte crește disponibilul de  $Ca^{++}$  în fibrele miocardice. În celulele miocardice există un complex proteic, numit troponină, care fixează specific ionii de  $Ca^{++}$ . Deblocarea complexului  $Ca^{++}$  – troponină comandă, într-o serie de reacții secvențiale, interacțiunea miofilamentelor de actină și miozină cu scurtarea fibrelor musculare și realizarea contracției.

$Na^+$ ,  $K^+$ -ATP-aza are un sediu cu afinitate mare pentru GC (strofantina) și altul cu afinitate mică (digoxina) – ambele provoacă efect inotrop-pozitiv, însă mecanismele sunt diferite. Strofantina influențează sediul cu afinitate mare și contribuie la eliberarea de catecolamine endogene cu eliberarea  $Ca^{++}$  din reticulul endoplasmatic și dezvoltarea efectului inotrop-pozitiv. Digoxina influențează sediul cu afinitate mică cu blocarea schimbului  $Na^+/K^+$  și activarea schimbului  $Na^+/Ca^{++}$ .

În ultimii ani se consideră important și componentul adrenergic în mecanismul de acțiune al glicozidelor cardiace. Preparatele inhibă transportul activ al catecolaminelor, micșorează conținutul lor în țesuturi, favorizând concentrații eficiente mai mari la nivelul membranei postsinaptice în sinapsele adrenergice din cord. Aceasta duce la stimularea receptorilor  $\beta_1$ - adrenergici, activarea adenilatciclazei, formarea AMPc și mărirea disponibilului de  $Ca^{++}$  în fibrele miocardice.

## Farmacodinamia. Efectele glicozidelor cardiace

**I. Efectul inotrop - pozitiv** – se manifestă la nivelul întregului miocard contractil, fiind evident îndeosebi pentru ventriculul stâng. Se produce mărirea forței și vitezei de contracție –  $dp/dt$ ,  $V_{max}$ . Consecutiv se scurtează durata contracției izovolumetrică și a ejeției ventriculare, crește timpul de umplere diastolică, inima se golește mai bine, presiunea și volumul telediastolic diminuează. Acestea din urmă, deopotrivă cu creșterea tonusului miocardului, duc la micșorarea diametrelor inimii și necesității în oxigen.

Acțiunea inotrop-pozitivă este proporțională cu doza. Beneficiul hemodinamic este evident în insuficiența cardiacă. Stimularea miocardică este condiționată de existența unei rezerve contractile, ceea ce explică eficacitatea slabă, când o bună parte din fibrele miocardice sunt alterate prin ischemie (în prezența bolii coronariene) sau în faza terminală a insuficienței cardiace.

În unele cazuri, efectul inotrop-pozitiv al GC poate fi chiar contraindicat (stenoza subaortică, stenoza mitrală izolată cu ritm sinusal).

În stenoza subaortică, cauza dereglărilor hemodinamicii sistemice este obstrucția expulzării sângelui din ventriculul stâng. În acest caz utilizarea GC duce la apariția obstrucției mai precoce, ceea ce determină și mai mult micșorarea volumului sistolic.

În stenoza mitrală pronunțată cu frecvența cardiacă normală sau bradicardie, insuficiența cardiacă se dezvoltă datorită micșorării umplerii diastolice a ventriculului stâng. GC mărește contractilitatea ventriculului drept, făcând să crească și mai mult presiunea în artera pulmonară, din care cauză la acești bolnavi se indică numai în caz de insuficiență a ventriculului drept sau flutterul atrial forma tahisistolică cu deficit de puls.

Consecințele acțiunii inotrop-pozitive pot fi grupate în efecte anterograde și retrograde. Efectele anterograde se reduc la: ameliorarea circulației periferice și a oxigenării țesuturilor; creșterea fluxului renale și a diurezei; scăderea volemiei.

Efectele retrograde se caracterizează prin: diminuarea stazei pulmonare cu ameliorarea hemodinamicii; micșorarea dispneei și creșterea capacității vitale; înlăturarea stazei hepatice și a hepatomegaliei; scăderea presiunii venoase; micșorarea edemelor și a masei corporale.

**II. Efectul cronotrop-negativ** se manifestă prin bradicardie. Pentru dozele terapeutice efectul este de natură vegetativă, parasimpatică, fiind mult atenuat prin administrarea de atropină și lipsind la bolnavii cu transplant de inimă. Situațiile clinice însoțite de creșterea tonusului simpatic și reducerea celui parasimpatic (febră, tireotxicoză) răspund slab la acțiunea cronotrop-negativă a digitalicelor. În aceste cazuri este necesară asocierea blocanților  $\beta$ -adrenergice sau blocanților canalelor de calciu.

**III. Efectul dromotrop-negativ** al glicozidelor cardiace se manifestă prin încetinirea conducerii și sporirea funcției de frână a nodului AV. La acest nivel potențialul de acțiune se dezvoltă mai lent, are o amplitudine mai mică și o durată mai mare, perioada refractară este prelungită. Acestea se datorează sporirii influenței vagale și interesării directe a nodului. Efectul dromotrop-negativ este util în: flutter atrial, fibrilație atrială; insuficiență cardiacă însoțită de fibrilație atrială; tahiaritmiile, tahicardii paroxistice supraventriculare.

Efectele menționate mai sus contribuie la ameliorarea hemodinamicii intracardiacă și sistemice prin reducerea frecvenței contracției ventriculelor și printr-un debit cardiac corespunzător.

În unele cazuri (blocul AV, sindromul WPW) acțiunea dromotrop-negativă este nefavorabilă. În blocul AV avansat conducerea atrioventriculară se poate încetini și mai mult, provocând accese Morgan-Adams-Stokes. În sindromul WPW, încetinind conducerea atrioventriculară, GC contribuie la transmiterea impulsului prin calea accesorie de conducere, provocând declanșarea tahicardiei paroxistice.

**IV. Efectul batmotrop-pozitiv** – este, de regulă, nedorit și se manifestă prin favorizarea automatismului ectopic. La nivelul atriului dozele terapeutice provoacă o scădere a duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective, cu mărirea frecvenței la care fibrele atriale pot fi excitate. Această acțiune indirectă, mediată de acetilcolină, explică de ce digitalicele pot crește frecvența descărcărilor atriale în fibrilația sau flutterul atrial. În condițiile unui miocard bolnav, hiperexcitabil, cu un potențial de repaus redus și care se depolarizează spontan în diastolă, digitalicele sunt capabile, uneori, să corecteze starea patologică, refăcând polarizarea, îmbunătățind potențialul de acțiune și conducerea, diminuând automatismul. La nivelul miocardului ventricular, dozele terapeutice pot provoca o ușoară scădere a perioadei refractare efective. Dozele toxice sunt capabile să genereze aritmii ectopice atriale sau ventriculare prin grăbirea depolarizării spontane diastolice sau prin postdepolarizare tardivă. Această acțiune se exercită direct asupra miocardului.

*Alte efecte:* GC pot provoca: acțiune bifazică asupra tonusului vascular ce se manifestă prin constricție de durată scurtă și urmată de dilatație; acțiune inhibitoare asupra SNC. Efectele vasculare sunt cauzate de acțiunea vasoconstrictoare directă și prin influ-



ența asupra parametrilor hemodinamicii centrale. Digitalicele exercită un efect stimulator și asupra musculaturii netede vasculare. Ele provoacă vasoconstricție arterială și venoasă moderată pentru dozele obișnuite; cresc rezistența vasculară sistemică și micșorează întru arcerea venoasă spre inimă.

Stimularea cardiacă, vasoconstricția și acțiunea bradicardizantă se manifestă diferit ținând cont de starea funcțională a inimii (vezi tabelul 2.11.1).

**Când inima este sănătoasă** se produce o mărire a contractilității ventriculare, o bradicardie ușoară, o creștere slabă a rezistenței vasculare sistemice și a tonusului venos. Micșorarea dimensiunilor inimii poate fi evidențiată cu greu și nu este benefică, deoarece dimensiunile normale sunt optime. Debitul cardiac nu este practic modificat sau este puțin scăzut, tendința de creștere a debitului-bătaie fiind contrabalansată sau depășită de rezistența vasculară și de bradicardie.

În condiții de insuficiență cardiacă creșterea contractilității (mai ales în cazurile grave) duce la o golire mai bună a ventriculului cu creșterea debitului-bătaie, micșorarea volumului telediastolic și a presiunii. Acestea vor contribui la micșorarea dimensiunilor inimii (așa-numita, în trecut, acțiune tonotrop-positivă).

Digitalicele au și acțiuni centrale importante. Au fost descrise acțiuni de stimulare simpatică centrală, de inhibare simpatică reflexă și o componentă mediată adrenergic a efectului vasoconstrictor.

**Tabelul 2.11.1**

**Acțiunea GC asupra cordului și hemodinamicii**

<b>Inima sănătoasă</b>		<b>Insuficiența cardiacă</b>	
<b>Acțiuni</b>	<b>Modificări hemodinamice</b>	<b>Acțiuni</b>	<b>Modificări hemodinamice</b>
1. Stimularea contracției cardiace	a) Nu influențează sau micșorează debitul cardiac	1. Stimularea contracțiilor cardiace	a) Creșterea marcantă a debitului cardiac
2. Arterioloconstricție	b) crește PA	2. Arteriolodilatație	b) scade PA
3. Venoconstricție sistemică	c) stază venoasă	3. Venodilatație sistemică	c) micșorarea presiunii venoase sistemice
4. Venoconstricție hepatică	d) stază venoasă portală	4. Venodilatație hepatică	d) scăderea marcantă a stazei venoase
5. Stimulare vagală	e) bradicardie	5. Scăderea tonusului simpatic	e) înlăturarea tahicardiei f) scăderea volemiei

1 - marchează o acțiune directă asupra miocardului.

În cazul administrării GC la bolnavii cu insuficiență cardiacă predomină acțiunea de deprimare a funcției simpaticului periferic, datorită potențării mecanismelor baroreflexe inhibitorii, care sunt atenuate în condiții de decompensare. Se produce de asemenea o scădere marcantă a concentrației aldosteronului și a activității reninice în plasmă. Micșorarea influențelor simpaticice excesive caracteristice pentru insuficiența cardiacă este atribuită acțiunilor vegetative directe, dar la care contribuie, probabil, și ameliorarea hemodinamicii, secundar acțiunii inotrop-pozitive. Ca rezultat, are loc o scădere a rezistenței arteriale sistemice, a tonusului venos.

Arteriodilatația micșorează postsarcina, respectiv rezistența la ejecția ventriculară, ușurând lucrul inimii. Venodilatația sistemică scade presiunea venoasă, tonizarea venelor hepatice relaxate permite mobilizarea sângelui portal cu regresia hepatomegaliei congestive. Atenuarea funcției simpaticice contribuie și la scăderea frecvenței contracțiilor cardiace către valorile normale.

*Înlăturarea edemelor se datorează:* creșterii întoarcerii venoase; îmbunătățirii circulației renale în condițiile ameliorării funcției inimii (crește debitul cardiac); diminuării hiperaldosteronismului secundar.

Digitalicele posedă acțiune vasoconstrictoare coronariană slabă și tind să crească consumul de oxigen, ca urmare a acțiunii inotrop-pozitive. În insuficiența cardiacă ele ameliorează relația dintre fluxul coronarian și consumul de oxigen, îmbunătățind condițiile de lucru ale inimii. Fluxul coronarian este crescut datorită micșorării FCC și duratei sistolei. Consumul de oxigen este scăzut consecutiv micșorării tensiunii peretelui ventricular și înlăturării hiperfuncției simpaticice. Acestea contribuie la creșterea eficienței mecanice a travaliului cardiac la bolnavii decompensați.

#### **Alte proprietăți ale GC:**

- contribuie la optimizarea proprietăților fizico-chimice ale proteinelor miocardului, inclusiv a polimerizării, activității enzimaticice etc.;
- cresc activitatea ATP-azică a miozinei;
- posedă acțiune stimulantă directă asupra miofilamentelor de actină;
- activează metabolismul acizilor nucleici în miocard;
- normalizează metabolismul energetic în cord, modificând nivelul coenzimelor nicotinamidice, crescând activitatea enzimei citocromoxidaza.

Pe lângă efectele cardiace, GC manifestă o acțiune neuromodulatoare ce se concretizează prin: reducerea tonusului simpatic și micșorarea concentrației neuromediatorilor (catecolaminelor, reninei, angiotensinei II, aldosteronului). La doze mici până la 0,25 mg/zi și concentrații plasmatice sub 1,2 ng/ml GC exercită efect neuromodulator. În același timp la doze peste 0,5 mg/zi se consideră că predomină efectele cardiace cu risc de aritmii și moarte subită.

**Farmacocinetica.** Parametrii farmacocinetici sunt reflectați în tabelul 2.11.2.

**Absorbția.** Absorbția intestinală se face prin difuziune, mai puțin prin transport activ, de aceea ea depinde de lipofilitatea substanței. Biodisponibilitatea digoxinei și lanatozidei C variază în funcție de aciditatea sucului gastric, motilitatea intestinului, starea mucoasei, asocierea cu alte medicamente. Astfel, se estimează că:

- în hiperaciditate se inactivează o cantitate mai mare de digoxină și se micșorează biodisponibilitatea;
- în cazul micșorării motilității, biodisponibilitatea este maximă, iar în cazul creșterii peristaltismului, ea se micșorează.
- în insuficiența cardiacă micșorarea circulației intestinale și edemul mucoasei, scad considerabil absorbția digoxinei.
- în tubul digestiv GC se pot cupla cu cărbunii activi, antiacidele, mucilaginoasele, care le micșorează biodisponibilitatea.

**Distribuția.** Distribuția se face relativ lent în 4-8 ore. Digitalicele se leagă în proporții mari în țesuturi. Distribuția în miocard, unde concentrația este de 15-30 ori mai mare, se face relativ rapid ( $T_{0,5}$  la digoxină  $\approx$  o oră). Concentrații superioare celor plasmatice se creează în musculatura striată (16/1), ficat, rinichi. GC practic nu penetrează în țesutul conjunctiv și cel adipos, de aceea concentrația strofantinei și mai puțin a digoxinei în sânge în condiții similare este mai mare la pacienții cu obezitate. Dozarea digoxinei la obezi se face reieșind din masa ideală. La pacienții în vârstă crește raportul țesutului conjunctiv/masa corpului, de aceea dozele utilizate trebuie să fie cu mult mai mici ca doza terapeutică medie, micșorându-se raportul concentrația mușchi/plasmă. În insuficiența renală capacitatea de legare tisulară scade considerabil, volumul de distribuție ( $V_d$ ) devenind mai mic.

Volumul aparent de distribuție este mare datorită concentrării tisulare. În insuficiența renală el devine mai mic.  $V_d = 400$  l (6,3 l / kg) la digoxină și 40 l (0,6 l / kg) la digitoxină.

Concentrația plasmatică (Cpl) este importantă în realizarea efectelor terapeutice și toxice. Există o corelație aproximativă între Cpl și efectele terapeutice și toxice ale digitalicelor. Cpl terapeutică a digitoxinei este de 10-25 ng/ml, iar Cpl toxică peste 28 ng/ml. În același timp Cpl a digoxinei este de 0,8-2 ng/ml, iar cea toxică peste 1,6 ng/ml (mai frecvent  $> 2,5$  ng/ml). Pot fi însă variații plasmatice individuale, ca și variațiile de efect determinate de situația clinică.

Tabelul 2.11.2

### Farmacocinetica glicozidelor cardiace

Preparatele	Absorbția (%)	Biodisponibilitatea (%)	Cuplarea cu proteinele (%)	$T_{0,5}$ (ore)	Acțiunea (ore)		Cumularea
					început	max.	
Digitoxină	90-100	90-100	90-97	168-192	2-4	6-12	+++
Acetildigitoxină	70-80	90-100	25	24-25	3-4	6-9	++
Digoxină	40-80	50-80	20-40	30-40	1,5-3	4-6	++
Metildigoxină	70-90	50-80	10-20	40-70	1-2,5	3-6	++
Lanatozidă C	20-60	15-45	20-25	28-36	1,5-3	4-6	+
Strofantină K	< 5	5	4-5	20-24	2-5 min.	1,5-3	+

**Epurarea.** Epurarea GC se face prin metabolizare și eliminare. Metabolizarea se petrece în ficat prin: desfacerea succesivă a componentei glucidice până la eliberarea geninei steroidiene; formarea de metaboliți dehidro-reduși care nu sunt activi. Genina steroidică apoi se supune epimerizării (grupa oxidril de legătură) urmată de sulfo- și glucuroconjugare. Epimerii și conjugaiii sunt practic inactivi. Produșii hidrolizați sub formă de bis- sau monodigitoxo-fragmente posedă efecte ce îi apropie de substanța inițială, însă aportul lor în activitatea digoxinei nu sunt cunoscute la om.

GC lipofile, ca digitoxina, se metabolizează în metaboliți polari. O mică parte (7-10%) se transformă în digoxină prin hidroxilare la carbonul 12 al agliconului sterolic. Digoxina mai puțin solubilă în lipide este metabolizată în proporție mică – 25-30%. Strofantina G, având molecula polară, nu este metabolizată, iar strofantina K mai puțin polară ca G este metabolizată în parte.

Eliminarea renală este principalul mijloc de epurare pentru moleculele puțin liposolubile. Ea are loc prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Digitoxina se elimină sub formă neschimbată prin urină în proporție de aproximativ 32%; digoxina – 72% după administrare i/v și 54% – după administrare orală.

Clearance-ul sistemic al digoxinei = 4,5 l/oră;  $Cl_{renal}$  – 3,5 l/oră (70% din cel total); la digitoxină  $Cl_s = 0,2$  l/oră.

Clearance-ul nerenal include: metabolizarea, secreția biliară, posibil, secreția intestinală și excreția cu fecalele.

Epurarea GC se face lent sau relativ lent. Ea decurge după o cinetică de ordinul I, cantitatea epurată fiind proporțională cu cantitatea totală din organism. Proporția epurată în 24 ore este mică pentru cele liposolubile și mai mare pentru cele mai polare. Respectiv și  $T_{0,5}$  se comportă la fel.

Dacă digitalicele se administrează repetat, la intervale mai mici decât cele care corespund epurării totale (așa cum se procedează obișnuit) se produce o cumulare exponențială până la realizarea unei concentrații constante, în platou, când doza administrată reprezintă cantitatea absolută epurată în intervalul dintre doze. Cantitatea totală de digitalice în organism, după realizarea platoului este de 1,44 ori mai mare decât doza totală administrată într-o perioadă corespunzătoare  $T_{0,5}$ . Timpul în care se realizează platoul corespunde la aproximativ 4 perioade de înjumătățire.

**Coefficientul de eliminare** reprezintă cantitatea de preparat ce se elimină timp de 24 ore din cantitatea totală din organism. Pentru digitoxină el constituie 7 – 10%, pentru digoxină – 20 – 35%, strofantină – 60 – 70%.

**Indicațiile.** GC sunt utilizate preponderent în insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică:

1. Insuficiența cardiacă congestivă cronică cu fibrilație atrială (sunt importante efectele inotrop-positiv, cronotrop-negativ și dromotrop-negativ);
2. Insuficiența cardiacă cronică congestivă cu ritm sinusal, gradele III și IV (cu un efect mai slab în gradul II);
3. Fibrilația atrială și flutterul atrial (este important efectul dromotrop-negativ);
4. Tahicardia paroxistică atrială sau joncțională ce nu răspunde la sedative și alte manevre de stimulare vagală;
5. Insuficiența cardiacă acută cu ritm sinusal (eficacitatea nu a fost riguros dovedită);

6. Insuficiența cardiacă la persoanele cu boala coronariană (se indică practic numai în cazurile de infarct acut de miocard cu fibrilație atrială sau tahiaritmie supraventriculară, ca și în cazurile de insuficiență cardiacă severă cu ventriculul stâng mult dilatat).

**Contraindicațiile și precauțiile pentru utilizarea GC.** Preparatele din această grupă sunt contraindicate în: bradicardie, bloc AV parțial sau complet; pericardită constrictivă sau difuză; miocardită acută; cardiopatie hipertrofică; tahicardie ventriculară; amiloidoza cordului (boala beri-beri). Cardiotonicele steroidiene trebuie utilizate cu precauție în: insuficiența cardiacă asociată cu tromboza coronariană; insuficiența cardiacă asociată cu angina pectorală sau insuficiența cardiopulmonară; hipokaliemie sau hipercalcemie, hipomagneziemie; insuficiența hepatică; insuficiența renală; la nou-născuți și prematuri; la copii; la vârstnici; stenoza mitrală izolată; insuficiența valvulelor aortale.

**Regimul de dozare.** Tactica administrării GC se bazează pe proprietățile lor farmacocinetice și farmacodinamice. Căile de administrare a GC sunt internă sau intravenoasă, în funcție de preparat și situația clinică. La administrare intramusculară nu se recurge, deoarece provoacă o iritație puternică și poate fi cauză de necroză locală (cu creșterea fosfokinazei plasmatice).

Administrarea GC impune prudență, deoarece dozele și concentrațiile plasmatiche terapeutice sunt aproape de cele toxice. Valoarea indicelui terapeutic este de 2-3. Curba relațiilor doză-efect terapeutic și doză-efect toxic arată că doza eficientă medie ( $DE_{50}$ ) este egală cu ( $DT_{10}$ ), iar doza efectivă maximă ( $DE_{99}$ ) este echivalentă cu doza toxică medie ( $DT_{50}$ ).

Schemele de tratament în insuficiența cardiacă prevăd obișnuit folosirea unei doze de atac sau de saturație (digitalizarea inițială) ce realizează saturația organismului, cu substanța activă, apoi se continuă cu doze mici de întreținere, doză care substituie cantitatea de substanță activă biotransformată și eliminată, menținând concentrația din organism la valori eficiente terapeutice (vezi tabelul 2.11.3).

Dozele recomandate sunt niște valori medii, care pot varia de la 50 la 200% de la caz la caz. Corelația dintre doza de atac și cea de întreținere:  $Da = 1,44 \times T_{0,5} \times Di/T$ , unde - Di - doza de întreținere, T - intervalul între doze,  $T_{0,5}$  - timpul de înjumătățire.

Digitalizarea inițială se poate realiza:

- a) rapid (1-2 zile) - preferabilă în fibrilație atrială, tahicardie paroxistică, edem pulmonar acut;
  - b) semilent (3-5 zile)
  - c) lent (5-7 zile)
- } în situațiile mai puțin urgente de insuficiență cardiacă cronică decompensată

Cu cât mai lent se face digitalizarea cu atât mai mic este riscul supradozării și apariției reacțiilor adverse.

$$Di = Da \times \text{coeficientul de eliminare (\%)} \text{ sau } Di = 3,58 \times Cl_{cr} + 93.$$

## Dozele glicozidelor cardiace în condiții clinice

Preparatul	Calea de administrare	Doza de atac		Dozele de întreținere (mg)	Efectul	
		mg	ml sol		debutul	max.
1	2	3	4	5	6	7
Strofantină	i/v	0,5-1	1-2 ml sol 0,05%	0,25 mg	5-10 min.	30 min. – 2 ore
Digoxină	i/v	0,5-2	2-8 ml sol 0,025%		10-30 min.	1-2 ore
	per os	1-2,5		0,125-0,75	1-2 ore	4-8 ore
Metildigoxină	i/v	1,2-1,5		0,2		
Digitoxină	per os	0,8-1,5		0,05-0,2	1-2 ore	8-12 ore

## Scheme de digitalizare

**Digitalizare medie.** În diferite surse de literatură pot fi recomandate un șir de scheme de digitalizare. Pentru strofantina G – câte 0,25 mg × 2 ori/zi la 12 ore timp de 2 zile sau 0,1-0,15 mg la 0,5-2 ore nu mai mult de 1 mg/24 ore, doza de întreținere 0,25 mg. În cazul strofantinei K unii autori recomandă câte 0,25 + 0,25 mg – I zi ; 0,25 + 0,125 mg în a doua zi și 0,25 mg în a treia zi.

În cazul digoxinei pot fi indicate i/v doze de 0,5-1 mg/zi – 2-3 zile, apoi doza de întreținere sau i/v I, a II-a zi – 0,5+0,25 mg și 0,5 mg a III-a zi. În cazul administrării interne se recomandă în I și a II-a zi câte 1,25 mg, iar a III-a zi – 1 mg sau I zi – 1,5 mg; a II-a zi – 0,9 mg; zilele III-V – 0,75 mg.

La utilizarea digitoxinei se recomandă enteral câte 0,8 mg în I zi, 0,6 mg – a II-a zi, 0,5 mg – a III-a zi sau câte 0,3 mg/zi în 3 prize timp de 3-4 zile, apoi câte 0,1 mg/zi.

**Digitalizarea lentă.** Pentru digitalizarea lentă se pot prescrie digoxina intern câte 0,75 mg/zi în zilele I-V, apoi 0,5 mg/zi în zilele VI-VII. În cazul digitoxinei se recomandă I zi – 0,5 mg; zilele II-III – 0,4 mg; zilele IV-V – 0,3 mg, VI-VII – 0,2 mg.

Actualmente cel mai frecvent glicozid cardiac folosit este digoxina, atât parenteral, cât și enteral prin digitalizarea lentă. Aceasta presupune inițierea tratamentului cu doze de întreținere (0,125-0,75 mg), corespunzătoare gradului insuficienței cardiace cu obținerea saturației în timp de 5-7 zile. În condițiile administrării repetate de doze egale în fiecare zi concentrația plasmatică constantă se realizează după acumularea în organism a unei cantități absolute de glicozida corespunzătoare la 4 doze (considerând proporția de epurare 25% zilnic). Timpul necesar obținerii concentrației constante este aproximativ 6 zile (platoul se atinge în 4 timpuri de înjumătățire –  $4 \times 1,5$  zile = 6 zile). Fenomenele de decompensare apar după 4 - 5 zile de la suspendarea digoxinei la bolnavii deplin digitalizați.

Suspendarea tratamentului cu digitalice duce la diminuarea exponențială a cantității preparatului în organism, care se apropie tangențial de valoarea 0. Decompensarea hemodinamică poate surveni atunci când această cantitate ajunge aproximativ la 25% din valoarea corespunzătoare compensării.

**Criteriile de obținere a dozei terapeutice de saturație.** În cazul prescrierii GC pentru determinarea dozelor efective se monitorizează:

- 1) frecvența contracțiilor cardiace (FCC). Se consideră optimă micșorarea FCC până la 60-70 pe minut fără simptome de efecte toxice. Înainte de administrarea GC se efectuează ECG și se determină auscultativ FCC pe minut, apoi la un interval de 5 minute se mai repetă încă de 2 ori și se calculează media la cele 3 determinări. Bolnavul trebuie să fie în repaus orizontal. După folosirea GC, FCC sau pulsul se apreciază la timpul maxim de acțiune al preparatului și înainte de fiecare doză. La reducerea FCC până la 60-70 sau la atingerea dozei aproape de cea medie de saturație se efectuează ECG, apoi zilnic până la trecerea la doza de întreținere.
- 2) Volumul diurezei în 24 ore. De regulă, acesta crește esențial la începutul tratamentului.
- 3) Gradul de manifestare al edemelor (dispar la administrarea GC).
- 4) Evoluția dispneei (micșorarea cu dispariția ei și creșterea toleranței la efortul fizic).
- 5) Fenomenele de stază (hepatomegalia, simptomele de encefalopatie și hipoxie cerebrală etc.).
- 6) Modificările ECG, ce ne relevă despre manifestările efectelor GC.
- 7) Concentrația plasmatică (se efectuează zilnic până la obținerea saturației cu control periodic pe parcurs).

**Criteriile de eficacitate și inofensivitate a GC.** La utilizarea cardiotonicelor eficacitatea și inofensivitatea lor se pot aprecia prin simptomele clinice, datele de laborator și paraclinice.

Un loc important le revine simptomelor clinice care necesită o monitorizare riguroasă în care trebuie implicat și pacientul. Reducerea FCC și/sau pulsului până la 60-70 pe minut, înlăturarea aritmiilor și deficitului de puls se consideră efecte benefice, în timp ce bradicardia excesivă sau blocurile AV sunt simptome de supradozare. Un alt simptom major ce diminuează sub acțiunea GC este dispneea (tahipneea) sau ortopnoea (accese de dispnee nocturnă). Prin creșterea diurezei se contribuie la micșorarea edemelor și masei corporale. Ultima nu trebuie să regreseze mai mult decât 0,5-1 kg/zi. La examinarea obiectivă treptat se va reduce cianoza tegumentelor și pulsațiile venelor jugulare. Prin percuția cordului se va constata diminuarea dimensiunilor matității relative a cordului. La examinarea pe organe și sisteme vom releva: dispariția ralurilor în pulmoni; durerilor sub rebordul costal drept și micșorarea dimensiunilor ficatului de stază la palpare (dureros, cu contururi netede) și percuție; anihilarea simptomelor encefalopatiei și hipoxiei cerebrale etc.

Dintre parametrii de laborator vom determina concentrația GC în sânge (cel terapeutic este: pentru digoxină – 1,5-2,5 ng/ml, digitoxină – 20-30 ng/ml și strofantină – 3-5 ng/ml) și concentrației Na și K în eritrocite și coeficientului Na/K. Creșterea

ultimului cu 30-40% după prescrierea GC ne relevă despre atingerea concentrațiilor terapeutice la bolnavul dat.

Dintre investigațiile paraclinice e necesar controlul electrocardiografic. La ECG monitorizăm intervalul PQ (majorarea nu mai mult de 0,2 sec.) ce ne denotă conductibilitatea AV. Evoluția undei T indică intensitatea fluxului coronarian. Amplitudinea undei R și durata complexului QRS ne relatează despre manifestarea efectului inotrop- pozitiv (acțiunea sistolică).

Ecocardiografia este o metodă neinvazivă ce ne poate ajuta la diferențierea disfuncției sistolice sau diastolice. Prin ecocardiografie putem determina gradul de dilatare al ventriculului stâng, fracția de ejeție, volumul telediastolic în ventricule, capacitatea contractilă a miocardului. Ecocardiografia de asemenea ne poate informa despre anevrismul ventriculului stâng, prezența trombului în cavitățile ventriculelor și exsudatului pericardial, precum și forma viciului congenital.

Dopplerecografia ne permite să determinăm gravitatea afecțiunii aparatului valvular.

Radiografia reflectă simptomele de stază în circuitul mic și gradul cardiomegaliei.

**Particularități de acțiune ale GC.** Acțiunea GC în diferite stări fiziologice și/ sau patologice, precum și la asocierea cu diverse medicamente se poate manifesta prin modificarea efectelor și farmacocineticii. Astfel, s-a relatat că:

- la persoanele de vârstă înaintată realizează concentrații plasmatice mai mari datorită funcționării renale deficitare și unei mase musculare reduce. În consecință, la bătrâni se recomandă doze mai mici ( $\approx 50\%$ );
- la copii miocardul este mai puțin sensibil la digitalice, iar  $T_{0,5}$  al digoxinei este mai scurt decât la adulți, din care cauză e necesar de a administra doze mai mari (calculate la kg/corp);
- nou-născuții, mai ales prematurii, au o sensibilitate miocardică crescută și un  $T_{0,5}$  mai lung, respectiv și dozele utile fiind mai mici;
- diareea, sindroamele de malabsorbție, edemul mucoasei intestinale în insuficiență cardiacă pot diminua absorbția glicozidelor cardiace, îndeosebi a digoxinei;
- insuficiența renală favorizează cumulara digoxinei și ouabainei, impunând micșorarea dozelor;
- ischemia miocardică acută (mai ales în primele 48 ore după producerea infarctului), hipoxia, acidoza cresc riscul aritmiilor cardiace;
- la bolnavii hipotiroidieni reacțiile adverse la digitalice sunt mai frecvente datorită scăderii volumului de distribuție și creșterii sensibilității miocardului – se folosesc doze mai mici, iar la hipertiroidieni se solicită creșterea dozelor;
- hiperparatiroidismul, mielomul, repausul prelungit la pat favorizează aritmiile ectopice prin creșterea calcemiei;
- șocul electric sub digitalice comportă un risc mare de aritmii grave, de aceea medicația trebuie întreruptă câteva zile înaintea cardioversiunii;
- hipokaliemia și hipomagneziemia, provocate de obicei prin abuzul de diuretice active, poate favoriza apariția aritmiilor ectopice chiar la doze relativ mici de digitalice. Tratamentul intensiv cu diuretice, ca și asocierea cu corticosteroizi, carbenoxolonă, amfotericină B, produc hipopotasiemie și impune prudență;



- hiperkaliemia prin diuretice economisitoare de potasiu, folosirea suxametoniu-ului favorizează blocul digitalic;
- injectarea i/v a preparatelor  $Ca^{++}$  este contraindicată, deoarece produce hipercalcemie și favorizează apariția de aritmii ectopice severe. Calcemia poate fi majorată de hormonul paratiroidian, doze mari de vitamina D;
- aritmii cardiace severe pot apărea la bolnavii digitalizați, când se administrează  $\beta$ -adrenomimetice, epinefrină, izoprenalină, doze mari de salbutamol etc. (asemenia asociații sunt contraindicate);
- beta-adrenocantele și antagoniștii  $Ca^{++}$ , asociate cu digitalicele, cresc efectul bradicardizant și micșorează conductibilitatea AV până la bloc atrioventricular;
- chinidina și verapamilul micșorează clearance-ul renal al digoxinei;
- la pacienții cu masa corporală < 60 kg dozele GC se micșorează cu 1/4-1/3, pe când în obezitate ele nu se măresc conform masei corporale (GC cumulează în mușchi și puțin în țesutul adipos), ci reieșind din ponderea ideală la vârsta respectivă;
- probabilitatea apariției aritmiilor la administrarea GC este îndeosebi mare în fazele inițiale ale infarctului miocardic; progresării insuficienței miocardului; coronarosclozei, posibil, din cauza supraîncordării miocardului. În aceste cazuri dozele obișnuite de GC pot provoca tahiaritmii;
- în insuficiența renală digoxina se administrează în doze mici (0,125 mg/zi) și mai lent. Corecția dozelor se face în funcție de concentrația creatininei în ser: 1,3-1,5 mg% (100-130  $\mu$ mol/l) – doza digoxinei se scade până la  $\frac{3}{4}$ ; 1,5-2 mg% (130-180  $\mu$ mol/l) – doza digoxinei se scade până la  $\frac{1}{2}$ ; peste 2 mg% (>180  $\mu$ mol/l) – doza digoxinei se scade până la  $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ . Mai exactă este corelația dintre clearance-ul creatininei și doza recomandată de cardiotonice (vezi tabelul 2.11.4).

**Tabelul 2.11.4**

**Relații dintre clearance-ul creatininei și modificarea dozei glicozidelor cardiace**

$Cl_{cr}$ ml/min.	Doza de întreținere a digoxinei în % față de cea obișnuită
0	33
25	47
50	65
75	82
100	100

**Toleranța la glicozidele cardiace.** Rezistența la GC survine în 15% cazuri. Ea poate fi absolută (se manifestă la GC și alte cardiotonice) și relativă (poate fi la unele grupe de GC).

Tratamentul, în cazul rezistenței la GC, se poate efectua prin: oxigenobaroterapie, care crește tonusul simpatoadrenal; vasodilatatoare + diuretice; cardiotonice nesteroidiene.

## Sensibilitatea la glicozidele cardiace

Crescută	Mică
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hiperkaliemie</li> <li>- hipokaliemie (deregările conductibilității)</li> <li>- hipercalcemie</li> <li>- hipomagneziemie</li> <li>- hipoxie</li> <li>- infarct miocardic</li> <li>- coronaroscleroză</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- febră</li> <li>- hipertiroidism</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hipotiroidism</li> <li>- insuficiență renală</li> <li>- insuficiență gravă a miocardului</li> <li>- deregările conductibilității AV</li> <li>- vârstă înaintată</li> </ul>	

Tabelul 2.11.6

## Interacțiuni ale digoxinei cu alte medicamente

## A. Cresc efectele digoxinei (D)

Preparat	Cauza
1. Acid etacrinic	Hipokaliemie, hipomagneziemie
2. Amiodaronă	Crește concentrația D cu 69% în sânge
3. $\beta$ -AB, chinidină	Măresc concentrația D în sânge cu 100%
4. Eritromicină	Crește concentrația D în sânge cu 116%
5. Furosemid, glucoză	Perfuzii, cantități mari
6. Nifedipină	Crește concentrația D în ser cu 45%
7. Simpatomimetice	Aritmii
8. Spironolactonă	Scade excreția renală
9. Tetraciline	Cresc concentrația D în ser cu 100%
10. Diuretice tiazide	Toxicitate, bigimnie
11. Verapamil	Crește concentrația D în ser cu 41%

## B. Scad efectele digoxinei

Preparat	Cauza
1. Alcool, antiacide	Micșorează absorbția digestivă
2. Colestiramină	Micșorează absorbția, reduce $T_{0,5}$ cu 50%
3. Nitropusiat de Na	Crește eliminarea renală
4. Metoclopramidă	Scade absorbția din intestin.
5. Neomicină	Micșorează absorbția
6. Prednison	Micșorează absorbția
7. Rimfampicină	Crește metabolismul

**Intoxicația cu glicozide cardiace.** Intoxicațiile cu glicozide cardiace se pot manifesta la 20-35% din pacienți. Cauzele intoxicației pot fi: tratamentul nesupravegheat; ingestia de doze mari care favorizează cumulara; asocierea cu medicamente care accentuează efectele cardiace ale digitalicelor (simpatomimetice, calciu); stările de hipokaliemie; dieta bogată în hidrocarburi, administrări i/v frecvente de glucoză; tratamentul prelungit cu saluretice și glucocorticoizi; hipomagneziemia; prezența unor maladii ca insuficiența cardiacă gravă, insuficiența hepatică, renală, cardiopatii senile etc.

Incidența efectelor adverse în șirul cardiotonicelor se poate ilustra astfel:

digitoxina > acetildigitoxina > desacetillanatozida C > lanatozida C > digoxina > strofantina.

Supradozarea și toxicitatea digitalică reprezintă una din cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase cu risc mortal și o frecvență între 10-29% din cazurile digitalizate.

**După gradul manifestărilor clinice supradozarea digitalică poate fi:**

*Ușoară:* pe primul loc se pot situa manifestările digestive (greturi, anorexie), urmate de cele cardiace (extrasistole ventriculare, bradicardie sinusală). Această ordine nu se păstrează întotdeauna.

*Medie:* vomă, stare de rău, cefalee, extrasistole ventriculare frecvente.

*Severă:* apar tulburări de vedere (vedere în galben sau verde), diaree, confuzie mentală, disociație AV, tahiaritmii supraventriculare, tahicardie ventriculară, bradiaritmii.

**Simptomele clinice ale intoxicației cu GC sunt următoarele:**

*Tulburări cardiovasculare:* extrasistole atriale sau ventriculare (caracteristic bigimile), bradicardie până la bloc complet atrioventricular, fibrilație ventriculară, agravarea insuficienței cardiace, tahiaritmii, micșorarea contractilității, micșorarea fluxului coronarian.

*Tulburări neurologice:* astenie, somnolență, cefalee, confuzie, halucinații, excitații, depresii, afazie etc.

*Tulburări oftalmice:* margini albe, alterarea percepției culorilor cromatice (obiectele se văd în culoare galbenă sau verde).

*Tulburări digestive:* hiporexie sau anorexie, grețuri, vome, hipersalivație, diaree, disconfort și dureri în abdomen.

*Simptome mai rare:* reacții alergice, trombocitopenie, dereglarea hemopoiezei, ginecomastie.

*Simptome precoce:* hiporexie, bradicardie < 50-60 bătăi/min.

**Tratamentul intoxicației.** În cazul intoxicației cu cardiotonice se recomandă:

- preparate care inhibă absorbția glicozidelor cardiotonice din tractul gastrointestinal, dacă substanța a fost administrată per os sau manifestă circulație enterohepatică: cărbunele medical, carbosem, Medicas E, tanina, colestiramina, ulei de vaselină;
- medicamente care fixează GC: unitiolul (conține SH – grupe, care reactivează Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATP-aza, fixând GC); anticorpi specifici antidigoxină (digibind);
- antagoniști competitivi cu GC pentru receptori. anticorpi specifici antidigoxină (digibind);

- preparatele care fixează  $Ca^{++}$ : etilendiamintetraacetat ( EDTA), citrat de sodiu;
- preparatele care contribuie la lichidarea hipokaliemiei și hipokalgistiei: clorură de potasiu, panangină, asparcam;
- remediile care sistează aritmiile în intoxicație:
  - a) antiaritmice: fenitoină, lidocaină, propranolol, verapamil, atropină;
  - b) preparatele de  $K^+$  asociate cu glucoză, insulină și  $Mg^{++}$  (vezi tabelul 2.11.7).

**Tabelul 2.11.7**

**Aritmiile cardiace în intoxicația cu glicozide cardiace**

Manifestări	Mecanisme	Tratament
Tahiaritmiile supraventriculare (tahicardia atrială cu bloc AV, tahicardia jonțională)	Inhibiția pompei Na,K- ATP-aza Creșterea automatismului postpotențial Deprimarea conducerii AV	Propranolol Potasiu (numai dacă există hipopotasiemie)
Ventriculare	Creșterea activității simpatice și parasimpatice	Fenitoină Lidocaină, Propranolol, Potasiu (în hipopotasiemie). Anticorpi-antidigoxină
Bradiaritmii Bradiaritmia sinusală, bloc sinoatrial, bloc AV (gr. II, III), fibrilație atrială cu ritm lent, ritm idioventricular	Creșterea perioadei refractare a nodului AV. Creșterea activității parasimpatice	Corectarea hiperkaliemiei (glucoză + insulină), Atropină, Electrostimulare tranzitorie Anticorpi-antidigoxină

Anticorpii specifici antidigoxină (digibind) se obțin de la oi imunizate. Se estimează că 40 mg preparat leagă și neutralizează 0,6 mg digoxină. Se administrează i/v în bolus sau în perfuzie timp de 30 min. în supradozarea gravă, care nu răspunde la alte medicamente. Modificări favorabile ale ritmului cardiac apar în 15-30 min.

**Cardiostimuloarele**

Adrenomimeticele sau cardiostimuloarele influențează asupra cordului prin intermediul beta-1 și dopaminoreceptorilor, ce se soldează cu stimularea adenilatciclazei și formarea AMPc. Ultimul activează proteinkinazele specifice și declanșează deschiderea canalelor de calciu cu influxul acestora în cardiomiocite. AMPc contribuie la eliberarea calciului din depourile intracelulare cu creșterea considerabilă a concentrației  $Ca$  ionizat, ceea ce faorizează interacțiunea actinei cu miozina și creșterea contractilității miocardului.

Cardiostimuloarele se subdivizează în:

- 1) alfa-beta-adrenomimetice: epinefrina, efedrina, dopamina;
- 2) beta-adrenomimeticele neselective: izoprenalina, orciprenalina;

3) beta-1-adrenomimeticele: dobutamina;

4) dopaminomimeticele: dopamina, dopexamina, ibopamina.

Preparatele cu acțiune beta-adrenomimetică exercită influență asupra beta-1-adrenoreceptorilor cu dezvoltarea efectelor cardiace caracteristice: creșterea forței de contracție (de pompă) și micșorarea duratei contracției; tahicardie, mărirea vitezei de conducere în sistemul His-Purkinje și ventricule. Rar se pot manifesta și unele efecte alfa-adrenomimetice (îndeosebi la blocada beta-1-receptorilor): creșterea forței și duratei de contracție fără tahicardie. Cel mai frecvent din adrenomimetice se folosește dobutamina.

#### **Dobutamina (Dobutrex).**

**Farmacodinamia.** Preparatul este un derivat de sinteză a dopaminei ce stimulează preponderent  $\beta_1$ -receptorii. Se mai consideră că stimulează  $\alpha_1$ -receptorii la nivelul miocardului. Aceasta explică efectul inotrop-positiv (prin  $\beta_1$ - și  $\alpha_1$ -receptori) și apariția tahicardiei slabe (numai  $\beta_1$ -receptorii). În concentrație de 2,5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , în condițiile circulației normale preparatul are următoarele efecte: stimulează contracția cardiacă, provoacă tahicardie moderată; crește conducerea atrioventriculară; mărește ușor presiunea arterială.

În insuficiența cardiacă eficacitatea dobutaminei se manifestă prin: creșterea pronunțată a debitului cardiac; micșorarea presiunii de umplere a ventriculului stâng; tahicardie slabă (chiar la dozele mari); diminuarea rezistenței periferice; diminuarea rezistenței în artera pulmonară și presiunii în capilarele pulmonare. Indicii hemodinamici, alterați prin insuficiența ventriculului stâng, se ameliorează. Tonusul simpatic, crescut compensator în insuficiența cardiacă, diminuează. Diureza este crescută, ca rezultat al majorării debitului cardiac și respectiv al fluxului renal. Dobutamina crește fluxul coronarian, secundar mării debitului cardiac și micșorării presiunii de umplere a ventriculului stâng. Consumul de oxigen al miocardului este crescut în măsură mai mică. În infarctul miocardic dobutamina produce o ameliorare a raportului între aportul și consumul de oxigen la nivelul inimii.

**Farmacocinetica.** Dobutamina are o moleculă labilă. Este ineficace pe cale orală, deoarece este inactivată în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic. La injectarea i/v este repede metabolizată sub influența catecol-orto-metiltransferazei (COMT).  $T_{0,5} = 2,4$  min.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Dobutamina este indicată în insuficiența cardiacă acută în: infarct acut de miocard; șoc cardiogen; intervenții chirurgicale asupra cordului; insuficiența cardiacă acută de genă necardiacă (insuficiența perfuziei cu sânge după traume, intervenție chirurgicală, sepsis, hipovolemie, când presiunea arterială medie  $> 70$  mm Hg), precum și în insuficiența cardiacă cronică decompensată.

Se introduce i/v prin perfuzie continuă, dozele obișnuite fiind de 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$  Perfuzia se începe cu o doză mică - 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , care se mărește progresiv sub monitorizare.

**Reacțiile adverse.** Dobutamina poate produce tahicardie, accese anginoase, hipertensiune arterială.

**Dopamina.** Efectele dopaminei sunt în funcție de doza preparatului. În doze de 0,5-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$  se excită dopaminoreceptorii periferici cu dilatarea vaselor renale, coronariene și, posibil, mezenteriale, iar din partea cordului se constată acțiunea inotrop-

pozitivă fără semne de tahicardie. La perfuzia dopaminei cu viteza de 2-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . se excită  $\beta_1$ -receptorii cu efecte pozitive din partea cordului (inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop). Dozele de peste 10 (15-20)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . excită  $\alpha$ -receptorii cu efect vasoconstrictor tipic și consecințele tipice acestuia. Variația efectelor în funcție de doze face ca acest preparat să fie de elecție în diferite forme de insuficiență cardiovasculară de genă necunoscută, însoțită îndeosebi de hipotensiune arterială.

**Inhibitorii fosfodiesterazei.** Preparate capabile să inhibe neselectiv sau selectiv fosfodiesteraza miocardică (tip III) cu diminuarea inactivării AMPc și creșterea concentrației lui citoplasmatică cu influxul calciului în cardiomiocite și eliberarea calciului din depourile intracelulare. Creșterea considerabilă a concentrației  $\text{Ca}^{++}$  ionizat favorizează interacțiunea actinei cu miozina și creșterea contractilității miocardului.

Inhibitorii fosfodiesterazei se clasifică:

**A. după structura chimică în:**

- a) derivații xantiniци: teofilina, aminofilina;
- b) derivații dipiridinici: amrinona, milrinona;
- c) derivații imidazolici: enoximona, fenoximona, piroximona;
- d) derivații benzimidazolici: sulmazol, pimobendan, adibendan.

**B. după afinitatea față de fosfodiesterază:**

- a. neselectivi: derivații xantiniци – teofilina, aminofilina;
- b. selectivi: derivații dipiridinici (amrinona, milrinona); derivații imidazolici (enoximona, fenoximona, piroximona); derivații benzimidazolici (sulmazol, pimobendan, adibendan).

**Derivații xantiniци.** Metilxantinele exercită acțiune neselectivă asupra fosfodiesterazei, inclusiv miocardice de tip III, dar, ce poate fi mai important, blochează receptorii adenozinici (purinergici) cu antagonizarea efectelor adenozinei la nivelul miocardului și vaselor. Preparatele manifestă efect inotrop-pozitiv slab și cronotrop-pozitiv cu tahicardie semnificativă cu creșterea consumului de oxigen de către miocard. Aminofilina poate provoca și o vasodilatație, preponderent a venelor, prin creșterea AMPc în musculatura netedă vasculară cu diminuarea calciului intracelular. Aceasta poate contribui la micșorarea pre- și postsarcinii. Efectele în cauză pot fi utile în insuficiența cardiacă.

Metilxantinele se indică preponderent în insuficiența cardiacă acută cu rezistență pulmonară crescută (exclusiv intravenos), iar uneori și în bradicardii cu bloc atrioventricular. Utilizarea este limitată din cauza reacțiilor adverse marcate (tahicardie, palpitații, aritmii, greață, vomă, hiperglicemie, hipoxie cerebrală etc.), care au un caracter dozodependent.

## Derivații dipiridinici

### *Amrinona (Inocor).*

**Farmacodinamia.** Compus dipiridinic care prin inhibarea selectivă a fosfodiesterazei posedă proprietăți inotrop-pozitive și acțiune vasodilatatoare. Datorită efectului inotrop pozitiv în insuficiența cardiacă crește debitul cardiac, se micșorează presiunea de umplere a ventriculului stâng atât prin creșterea contractiei, cât și prin vasodilatație. Amrinona scade presiunea pulmonară capilară, rezistența vasculară sistemică, presiunea diastolică și presiunea arterială medie. La bolnavii digitalizați acțiunea inotrop-pozitivă a amrinonei este aditivă, iar beneficiile hemodinamice și simptomatice pot fi evidente

în cazuri de insuficiență cardiacă, care nu răspund satisfăcător la diuretice și glicozide cardiace.

Consumul de oxigen este crescut de către amrinonă când inima este normală. La bolnavii cu infarct și la anginoși, fără insuficiență cardiacă, ischemia poate fi favorizată. Fenomenul nu este relevant clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă, chiar se poate produce ameliorarea funcției ventriculului stâng.

Amrinona chiar la doze mici poate produce vasodilatație arterială cu diminuarea rezistenței periferice sistemice, respectiv se micșorează postsarcina și în măsură mai mică se produce venodilatație cu scăderea presarcinii. Crește, de asemenea, fluxul renal și filtrația glomerulară.

**Farmacocinetica.** La administrarea i/v  $V_d = 1,2$  l/kg.  $T_{0,5}$  prin distribuție este de 4,6 min.;  $T_{0,5} - 4,4$  ore la acetilatori lenți și 2 ore la cei rapizi.  $T_{0,5}$  în insuficiența cardiacă atinge 10-12 ore, crește de asemenea în insuficiența renală și hepatică. 10-40% se elimină renal neschimbat.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Amrinona este utilizată limitat în insuficiența cardiacă acută. Este de ales în cazurile: când nu-i răspuns suficient la tratamentul cu digitalice, diuretice și vasodilatatoare, iar în insuficiența cardiacă cronică administrarea per os determină beneficii hemodinamice persistente, însă reacțiile adverse sunt importante, ceea ce a făcut ca această indicație să nu fie acceptată.

Amrinona se administrează i/v, de obicei, timp de 48 ore, însă poate varia. Doza inițială în bolus constituie 0,75 mg/kg timp de 2-3 min., repetând eventual încă o dată după 30 min. Întreținerea se face prin perfuzie 5-10  $\mu$ g/kg/min. Nu se vor depăși doze de 10 mg/kg în 24 ore. Se poate începe direct și cu perfuzie i/v 30  $\mu$ g/kg în primele 2-3 ore, apoi ajustând doza în funcție de răspuns.

**Contraindicațiile.** Amrinona este contraindicată în: cardiomiopatii; valvulopatii obstructive (stenoză pulmonară sau aortică); anevrism ventricular; hipovolemie necompensată; hipotensiune arterială marcată; sarcină și alăptare (relative); infarct acut de miocard (nu este recomandată).

**Reacțiile adverse.** Amrinona se suportă bine la cure scurte la administrarea i/v. Sunt posibile astfel de reacții adverse: aritmii supraventriculare și ventriculare (3%); hipokaliemie; hipotensiune arterială (1,3%); trombocitopenie (2,4%); greață, vomă, dureri abdominale, anorexie; rareori – febră, dureri toracice, creșterea enzimelor serice, afecțiuni toxice ale ficatului; au fost semnalate: pericardită, ascită, pleurezie, vasculită, infiltrații pulmonare, miozită, icter.

**Milrinona (Corotrope).** Este un derivat metilcarbonitril al amrinonei. Are proprietăți asemănătoare amrinonei. Potența efectului inotrop-positiv este de 20 ori mai mare ca a amrinonei. La administrarea prin perfuzie i/v în doză terapeutică în insuficiența cardiacă congestivă acută crește debitul cardiac (25-40%) cu tahicardie slabă și fără modificări semnificative ale consumului de oxigen. Preparatul scade presiunea în capilarele pulmonare (cu 25-40%), micșorează rezistența periferică (cu 15-30%).

Efectele apar după 5-15 min. În insuficiența cardiacă congestivă cronică eficacitatea nu este superioară celei a digoxinei. Însă reacțiile adverse sunt relativ frecvente, riscul aritmiilor este comparativ mare. Supraviețuirea este influențată nefavorabil – mortalitatea crește cu 50% în cazurile de insuficiență cardiacă gravă (clasa IV). Aceste fapte au exclus folosirea pe termen lung.

Proprietățile farmacocinetice se caracterizează prin:  $V_d = 0,45$  l/kg;  $Cl_1 = 2,33$  mg/kg/min.;  $Cl_{renal} = 300$  ml/min. (ceea ce indică un proces de secreție tubulară);  $T_{0,5} = 2,4$  ore; eliminare – 83% sub formă neschimbată; 60% în normă se elimină în 2 ore, 90% – în 8 ore.

Insuficiența cardiacă și insuficiența renală micșorează epurarea, cu creșterea de 3 ori  $T_{0,5}$ .

Milrinona este indicată în insuficiența cardiacă congestivă severă (ce nu răspunde la tratament obișnuit) și insuficiența cardiacă acută consecutivă chirurgiei cardiace (pe termen scurt). Se administrează în doza de atac 0,05 mg/kg timp de 10 minute, apoi doza de întreținere – 0,000375-0,00075 mg/kg/min., până la 1,13 mg/kg/24 ore.

Preparatul este contraindicat în: valvulopatii obstructive; cardiopatii; sarcină și alăptare.

Printre reacțiile adverse se constată: aritmiile (12,6% - ventriculare, 3,6% – supraventriculare); hipotensiunea arterială; uneori: hipokaliemie, tremor, cefalee, trombocitopenie.

**Levosimendan.** Preparatul se cuplează cu troponina C în prezența  $Ca^{++}$  cu stabilizarea structurii troponinei C, prelungind timpul de interacțiune a actinei și miozinei. Concomitent se formează locuri noi de interacțiune a proteinelor contractile, respectiv crește contractilitatea cardiomiocitelor, fără a majora influxul  $Ca^{++}$  în celule, deci și a pericolului de aritmii. În doze mari preparatul poate inhiba fosfodiesteraza. Levosimendanul contribuie la deschiderea canalelor ATP-dependente de  $K^+$  în vasele periferice cu dilatarea lor.

Preparatul se administrează intravenos în insuficiența cardiacă cronică decompensată și insuficiența cardiacă în infarctul miocardic.

### Vasodilatatoarele în insuficiența cardiacă

În insuficiența cardiacă (IC) în principiu survin aceleași efecte hemodinamice care se constată ca răspuns la micșorarea presiunii arteriale (PA) în hipovolemie: tahicardie, creșterea tonusului arterelor și venelor; centralizarea hemodinamicii (redistribuirea fluxului de la piele, mușchi, tubul digestiv și rinichi la creier). Aceste mecanisme permit de a asigura cu sânge creierul în caz de deshidratare sau hemoragie, dar în IC ele agravează dereglările existente. Anume pentru lichidarea lor va fi necesar de a reduce pre- și postsarcina. Aceste principii sunt valabile nu numai pentru IC ventriculară stângă, ci și dreaptă, deși metodele concrete diferă.

De regulă, evidențiază arterio- și venodilatatoare, deși toate acționează asupra ambelor. Vasodilatatoarele se deosebesc prin influența preponderentă asupra diferitor teritorii vasculare. Aceasta este important, de exemplu, pentru menținerea fluxului renal și eficacității diureticelor, și parțial poate explica prioritățile unor vasodilatatoare în IC.

**Reducerea presarcinii.** În stadiile inițiale ale IC micșorarea contractilității miocardului se compensează prin creșterea presarcinii (presiunii și volumului telediastolic) cu majorarea volumului sistolic (VS), precum și a FCC. Odată cu progresarea IC creșterea presiunii telediastolice în ventricule (PTDV) tot mai puțin influențează VS, survine staza în venele circuitului mic și mare. Peretele vascular devine tonizat și se micșorează fluxul coronarian în diastolă cu înrăutățirea statusului energetic. Preparatele ce reduc



PTDV prin diminuarea volumului de sânge circulant (VSC) – diureticele sau cele ce cresc volumul sistemului venos – venodilatatoarele, vor diminua staza în circuitul mic și vor ameliora procesele metabolice în miocard, fără a influența practic asupra VS și debitului cardiac (DC). În acest caz se micșorează nu numai simptomele cauzate de disfuncția sistolică a ventriculelor, dar și se pot îmbunătăți parametrii disfuncției diastolice indiferent dacă cauza lor este ischemia sau afecțiunea organică. Însă, frecvent în hipertrofia ventriculelor și micșorarea bruscă a maniabilității lor (în stenoza aortică) pentru menținerea adecvată a VS va fi necesară o PTDV înaltă. La acești bolnavi micșorarea marcantă a presarcinii va reduce vădit DC.

**Diminuarea postsarcinii.** Postsarcina – obstacolele ce împiedică eliberarea ventriculelor în sistolă. Ea depinde de impedanța tractului de expulsie a VS și aortei (inclusiv de rezistență în regiunea valvei aortice), rezistență periferică și volumul telediaștolic (de el depinde tonusul miocardului). Hipertrofia ventriculului este un mecanism compensator ce asigură micșorarea tonusului în peretele ventricular datorită căruia la creșterea postsarcinii (stenoza aortică) se menține funcția sistolică. În IC la reducerea postsarcinii (intervenție chirurgicală, vasodilatatoare) se ameliorează funcția sistolică. În afară de aceasta, crește VS efectiv, se micșorează simptomele insuficienței mitrale care frecvent este prezentă în IC gravă cauzată de disfuncția sistolică (chiar și în absența afectării valvei mitrale).

Caracterizarea vasodilatatoarelor utilizate în insuficiența cardiacă este reflectată în tabelul 2.11.8.

**Tabelul 2.11.8**

**Caracterizarea comparativă a vasodilatatoarelor**

Grupele	Preparatele	Mecanismul de acțiune	Micșorarea presarcinii	Micșorarea postsarcinii
1	2	3	4	5
Nitrați	Nitroglicerină, Izosorbid dinitrat, Nitroprusiat de sodiu	Producerea de NO	+++  +++	+  +++
Inhibitorii enzimei de conversie	Captopril Enalapril, Lizinopril	Micșorarea formării angiotensinei II și inactivării bradikininei	++	++
Blocantele AgII-receptorilor	Losartan, Valsartan, Irbesartan	Blocada AgII-receptorilor	++	++
Inhibitorii fosfodiesterazei	Amrinonă, Milrinonă	Micșorarea inactivării AMPc	++	++

1	2	3	4	5
Vasodilatatoarele directe	Hidralazină, Minoxidil	Nu este cunoscut	+	+++
Alfa-1-adrenoblocantele	Prazosină, Doxazosină	Blocada alfa-1-adrenoreceptorilor	+++	++
Alfa-adrenoblocantele neselective	Fentolamină	Blocada alfa-adrenoreceptorilor	+++	+++
Antagoniștii calciului	Amlodipină, Felodipină, Nifedipină	Blocada canalelor Ca tip L	+	+++
Alfa-beta-adrenoblocantele	Labetalol, Carvedilol	Blocada alfa-adrenoreceptorilor	++	++

**Venodilatatoarele în insuficiența cardiacă.** Acestea micșorează presarcina, având consecințe favorabile, îndeosebi în insuficiența cardiacă cu presiune mare de umplere a ventriculului stâng, determinând reducerea congestiei și atenuarea dispneei. Eficacitatea este mai mare în insuficiența cardiacă cu cardiopatie ischemică.

Parametrii hemodinamici ce argumentează utilizarea venodilatatoarelor în IC sunt: presiunea venoasă centrală peste 5 mm Hg; presiunea arterială peste 100/60 mm Hg; presiunea pulsatilă peste 30 mm Hg; presiunea diastolică în artera pulmonară peste 15 mm Hg; indicele cardiac nu mai puțin de 3l/(min./m<sup>2</sup>). Pot fi importanți și alți parametri: creșterea volumului ventriculului și atrului drept; proeminența venelor jugulare; raluri umede de stază în pulmoni; dispnee; micșorarea toleranței la efort fizic; semne radiologice de stază în pulmoni.

#### Influența preparatelor asupra evoluției insuficienței cardiace cronice

Parametrii	IEC	Diureticele	Glicozidele cardiace	Spiro-lactona	Beta-adre-blocantele
Tabloul clinic	Ameliorează esențial	Ameliorează esențial	Ameliorează	Ameliorează	Nu influențează sau ameliorează
Calitatea vieții	Ameliorează esențial	micșorează	Nu influențează	Nu influențează	Nu influențează sau ameliorează
Morbiditatea	Reduc esențial	?	Ameliorează	Ameliorează esențial	Ameliorează
Durata vieții	Cresc esențial	?	Nu influențează	Ameliorează esențial	Ameliorează esențial

**Nitrații în insuficiența cardiacă.** Nitroglicerina, nitroprisiatul de natriu, izosorbid di- și mononitratul contribuie la formarea NO în celulele endoteliale și musculaturii netede vasculare, preponderent a venelor cu venodilatație și diminuarea presarcinii în

IC acută și cronică. În doze mari nitrații, iar nitroprusiatul de sodiu și în doze obișnuite, pot relaxa și arterele cu micșorarea postsarcinii, rezistenței periferice vasculare și rezistenței în vasele pulmonare. La bolnavii cu IC se constată ameliorarea simptomelor clinice, creșterea toleranței la efort fizic. Însă la nitrați se dezvoltă comparativ rapid toleranța, din care cauză în timpul zilei trebuie să fie o fereastră terapeutică „fără nitrați” din care cauză practic nu se utilizează ca monoterapie, ci în asocieri, mai frecvent cu hidralazina.

Nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina în perfuzie i/v sunt avantajoase în insuficiența cardiacă acută datorită hipertensiunii excesive sau infarctului acut de miocard.

**Arteriodilatatoarele în insuficiența cardiacă.** Preparatele micșorează postsarcina, realizând beneficii mai ales în insuficiența cardiacă cu tensiune sistolică ventriculară mare și debit bătăie mic, în care cresc debitul cardiac și înlătură oboseala. Ele sunt mai eficiente în insuficiența cardiacă cu regurgitație valvulară, insuficiența cardiacă cu rezistență periferică crescută, insuficiența cardiacă cu hipertensiune arterială.

Utilizarea arteriodilatatoarelor în IC este binevenită dacă: presiunea venoasă centrală este mai mult de 5 mm Hg; presiunea diastolică în artera pulmonară nu mai mult de 15 mm Hg; indicele cardiac nu mai mult de  $3l/(\text{min./m}^2)$ .

**Hidralazina în insuficiența cardiacă.** Preparatul micșorează postsarcina datorită arteriodilatației cu creșterea respectivă a VS, reducerea încărcării sistolice a ventriculului, iar în insuficiența mitrală a regurgitației sângelui în atriu. Posibil, că hidralazina exercită și un efect inotrop pozitiv direct moderat. Preparatul nu influențează asupra tonusului venelor. Mai frecvent se utilizează în asocieri cu nitrații, inhibitorii tonusului simpatic și diureticele. Hidralazina intensifică fluxul renal mai efectiv ca alte vasodilatatoare, cu excepția IEC, din care cauză poate fi utilizat la pacienții cu IC și dereglări ale funcțiilor renale când aceștia nu suportă IEC. Preparatul în asocieri cu izosorbidul dinitrat reduce letalitatea și poate suplimentar ameliora hemodinamica la bolnavii care folosesc deja IEC, digoxină și diuretice în doze obișnuite. Dozele hidralazinei recomandate constituie 10-25 mg de 3 ori/zi, care la o suportabilitate bună pot fi majorate până la 100 mg de 3 ori/zi. Administrarea intravenoasă a hidralazinei nu are priorități față de cea internă. Utilizarea parenterală este binevenită la gravide în situații de urgență, la care majoritatea vasodilatatoarelor sunt contraindicate.

**Antagoniștii calciului în insuficiența cardiacă.** Preparatele sunt arteriodilatatoare efective cu micșorarea postsarcinii și ar fi benefice în IC, însă studiile clinice nu au confirmat așteptările. Astfel, blocantele canalelor de calciu de prima generație – verapamilul, diltiazemul și nifedipina – nu au redus stabil simptomele în IC sistolică, ba chiar mai mult pot să înrăutățească starea și să crească letalitatea. Se consideră că aceasta poate fi cauzată de efectul inotrop-negativ sau de influențele neurohormonale reflexe. Dihidropiridinele de generația a doua – amlodopina, felodopina etc. – printr-o acțiune mai selectivă asupra vaselor și efectul inotrop-negativ redus sunt mai benefice în IC. Totuși blocantele canalelor de calciu nu sunt preparate de prima linie la bolnavii cu IC, dar pot fi folosite la cei cu hipertensiune arterială (reducerea mai accentuată a postsarcinii) sau în caz de insuportabilitate a altor vasodilatatoare sau când acestea sunt contraindicate (IEC, hidralazina, blocantele receptorilor angiotensinici etc.). Concomitent antagoniștii calciului, posibil, pot fi efectivi în IC diastolică (hipertensiunea arterială

sau cardiomiopatia hipertrofică). Verapamilul și diltiazemul micșorează FCC cu creșterea timpului umplerii diastolice și prin aceasta sunt capabile să relaxeze ventriculele și să micșoreze PTDV. Antagoniștii calciului pot fi folosiți pentru asistența de urgență în IC însoțită de tahicardie supraventriculară dacă nu persistă disfuncția sistolică gravă și sindromul WPW (căi de transmisie suplimentară).

**Arteriovenodilatatoarele în insuficiența cardiacă.** Preparatele micșorează presi și postsarcina. Consecutiv poate fi înlăturată congestia și dispneea, crește debitul cardiac și poate dispărea senzația de oboseală, care caracterizează insuficiența cardiacă congestivă. Ele pot ameliora hemodinamica intracardiacă cu micșorarea consumului de oxigen, îndeosebi în insuficiența cardiacă cu cardiopatie ischemică.

Parametrii hemodinamici ce argumentează utilizarea arteriovenodilatatoarelor în IC sunt: presiunea venoasă centrală nu mai puțin de 5 mm Hg; presiunea arterială peste 110/80 mm Hg; presiunea diastolică în artera pulmonară nu mai puțin de 20 mm Hg; indicele cardiac nu mai puțin de 2,5 l/(min.·m<sup>2</sup>).

**Inhibitorii enzimei de conversie în insuficiența cardiacă (IEC).** Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) ocupă un rol-cheie în patogeneza IC. Angiotensina II (AgII) exercită un șir de acțiuni ca: vasoconstricție marcată prin stimularea receptorilor angiotensinici; retenție hidrosalină prin creșterea secreției aldosteronului și influența asupra hemodinamicii intrarenale; stimularea eliberării catecolaminelor cu riscul de aritmii, cu hiperplazia vaselor, hipertrofia și intensificarea apoptozei cardiomiocitelor.

IEC prin blocarea formării Ag II înlătură efectele descrise. S-a observat însă că pe fundalul tratamentului cu IEC nivelul Ag II în sânge revine la normal, fapt ce se explică prin sinteza vasoconstrictorului dat pe alte căi (himaza etc.) În aceste condiții totuși eficacitatea IEC se menține, ceea ce, posibil, se datorează altor mecanisme. Unul din acestea ar putea fi următorul: prin inhibarea enzimei de conversie se reduce inactivarea bradikininei, care contribuie la formarea NO, GMPc și prostaglandinelor vasodilatatoare ce realizează vasodilatație și preîntâmpină proliferarea cardiomiocitelor și celulelor musculaturii netede a vaselor, care vor influența hemodinamica și remodelarea ventriculelor.

IEC dilată arterele cu reducerea PTDV și postsarcinii ceea ce contribuie la creșterea VS, MV și fracției de ejeție. În același timp preparatele dilată venele cu micșorarea presarcinii, cu diminuarea presiunii în artera pulmonară și PTDV. Concomitent FCC nu crește chiar și în caz de hipotensiune, probabil prin micșorarea tonusului simpatic.

Eficacitatea IEC în IC se explică prin două acțiuni: a) primară-rapidă (precoce) prin blocada acțiunii neurohormonilor circulanți; b) secundară-tardivă datorită inhibării efectelor locale ale neurohormonilor. Acțiunea primară se constată deja la primele doze și se reduce la vasodilatarea sistemică, creșterea diurezei, efect inotrop-negativ și antiaritmie slab. Pacienții constată în aceste cazuri micșorarea rapidă a dispneei și simptomelor de stază, dar care pot fi însoțite de o diminuare excesivă a PA. Astfel de acțiune a IEC se manifestă în primele 2 săptămâni și determină ameliorarea stării pacientului, urmând ca apoi să se includă tot mai vădit acțiunea secundară. Efectul secundar se datorează inhibării acțiunii sistemului RAA la nivelul organelor-țintă cu diminuarea afectării lor și preîntâmpinarea dezvoltării modificărilor ireversibile. Anume acest efect al IEC determină proprietatea lor esențială – reducerea progresiei IC, ameliorarea calității vieții și reducerea letalității.

Actualmente IEC se indică în IC de orice gravitate și chiar cu disfuncție asimptomatică a VS. Tratamentul se începe cu doze mici (de regulă de 2 ori mai mici ca cele antihipertensive), deoarece la unii pacienți se poate micșora brusc PA, îndeosebi pe fundalul hipovolemiei. Dozele inițiale pentru unii IEC sunt: captopril – 6,25 mg de 3 ori/zi; enalapril 2,5 mg de 1-2 ori/zi; lizinoril – 5 mg/zi; ramiril – 1,25 mg/zi; trandalapril – 1 mg/zi. Ulterior doza se crește timp de câteva zile (în staționar) sau săptămâni (în ambulatoriu) sub controlul riguros al PA, nivelului electroliților și creatininei. Astfel, dozele țintite pentru IEC constituie: captopril – 12,5-50 mg de 3 ori/zi; enalapril – 10 mg de 2 ori/zi; lizinopril – 10-20 mg/zi; ramipril – 5 mg/zi; trandalapril – 4 mg/zi. Acestea se pot majora și mai mult dacă pacientul suportă bine preparatul. Nu s-au constatat corelații clare între doza și eficacitatea clinică.

În IC cu diminuarea fluxului renal IEC, spre deosebire de alte vasodilatatoare, pot diminua presiunea de filtrare în glomeruli prin micșorarea tonusului arterei eferente. În acest caz e necesar de a asocia cu un alt vasodilatator sau chiar de a substitui IEC.

La utilizarea IEC se poate constata o hiperkaliemie ușoară, care poate deveni mai manifestă la pacienții cu insuficiență renală. Pentru preîntâmpinarea acesteia va fi necesară o dietă cu un conținut redus de potasiu, iar uneori va trebui mocșorată doza preparatului.

Preparatele din această grupă la pacienții cu IC cu disfuncție sistolică, indiferent de etiologia și gradul ei, ameliorează esențial tabloul clinic și calitatea vieții, reduc morbiditatea și cresc durata vieții.

Antagoniștii receptorilor angiotensinici în insuficiența cardiacă. Preparatele din această grupă provoacă efecte hemodinamice similare cu IEC. Deși se folosesc cu succes în hipertensiunea arterială, nici unul nu este ferm indicat în IC. Studiile randomizate efectuate nu sunt suficiente pentru confirmarea influenței asupra prognosticului în IC, dar pot fi folosite la pacienții ce nu suportă IEC. Sunt date care ar releva un beneficiu la asocierea antagoniștilor receptorilor angiotensinici cu IEC reflectat prin ameliorarea hemodinamicii, activității sistemelor neurohormonale și remodelării ventriculelor.

Alte vasodilatatoare în insuficiența cardiacă. Inhibitorii fosfodiesterazei (amrinona, milrinona etc.), alfa-adrenoblocantele neselective (fentolamina etc.) și selective (prazosin etc.), alfa-beta-adrenoblocantele (labetalol, carvedilol etc.) pot reduce pre- și postsarcina cu ameliorarea tabloului clinic, dar practic nu influențează asupra duratei vieții. Ele sunt folosite numai în cazul insuportabilității sau ineficienței celorlalte vasodilatatoare.

#### **Diureticele utilizate în insuficiența cardiacă**

În tratamentul IC se pot folosi diureticele din următoarele grupe:

- a) diureticele de ansă: furosemid, acid etacrinic, bumetanid, piretanid, torasemid;
- b) diureticele tiazidice: hidroclortiazida, ciclotiazida, politiazida, ciclopentiazida, butizida, meticlotiazida etc.;
- c) diuretice înrudite cu tiazidele (netiazidice): clopamid, clortalidon, indapamid, xipamid, metolazon;
- d) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactona, canrenona;
- e) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid.

Diureticele, îndeosebi cele de ansă, sunt printre principalele medicamente ce reduc simptomele de stază. Diferite perturbări hemodinamice, vegetative și hormonale, ce

survin la micșorarea funcției de pompă a cordului, se răsfrâng în primul rând asupra rinichilor cu retenția natriului și apei și majorarea volumului lichidului extracelular. Majorarea inițială a presiunii telediastolice în ventriculul stâng (PTDVS) este compensată prin modificarea lucrului inimii (conform legii Starling) ce menține debitul cardiac. Însă acest mecanism compensator nu va mai fi în stare să mențină un debit cardiac adecvat odată cu dilatarea ventriculului ce va duce la stază pulmonară și edeme.

Diureticele reduc volumul lichidului extracelular și PTDV. Cu toate acestea ele practic nu micșorează debitul cardiac, îndeosebi în IC gravă, însoțită de majorarea PTDVS. Volumul sistolic și minut-volumul se pot diminua numai în caz de natriureză stabilă și marcantă, de reducere rapidă a VSC. Diureticele efectiv înlătură simptomele de stază și ameliorează toleranța la efortul fizic, dar nu majorează supraviețuirea bolnavilor cu IC (cu excepția spironolactonei în doze mici). Monoterapia cu diuretice poate provoca hipovolemie cu activitatea sistemelor neuroumorale și progresarea IC. Din aceste considerente, cel mai probabil, nu trebuie prescrise diureticele la pacienții cu IC ușoară fără semne de retenție hidrică.

Diureticele de ansă. Sunt recomandate furosemidul, bumetanidul și torasemidul. Acidul etacrinic din cauza ototoxicității este utilizat în caz de sensibilitate la sulfamide sau dezvoltarea nefritei interstițiale după preparatele precedente. Eficacitatea medicamentelor respective va depinde de fluxul renal și intensitatea secreției în tubii proximali. La pacienții cu IC se poate produce hiponatriemie, iar odată cu creșterea conținutului de natriu și lichidului în tubii distali crește excreția kaliului, îndeosebi în caz de hiperaldosteronism, prezent în IC. După micșorarea nivelului diureticelor în tubii renali în toate sectoarele nefronului se intensifică retenția natriului ce poate împiedica eliminarea lui. Pentru menținerea unei balanțe sodice negative vor fi necesare doze duble sau și mai mari. Această tactică va necesita, îndeosebi în condiții de ambulatoriu, controlul electroliților și masei corporale (se recomandă zilnic determinarea masei).

Furosemidul și bumetanidul sunt preparate de scurtă durată. E necesar de reținut, că la administrarea internă biodisponibilitatea furosemidului este variată (40-70%), din care considerente pentru aprecierea eficacității poate fi necesară majorarea dozelor. Bumetanidul și torasemidul au o biodisponibilitate mai stabilă de circa 80%, dar ele sunt mai costisitoare.

În IC, de regulă, pentru atingerea normovolemiei diureticele de ansă trebuie indicate timp îndelungat. La bolnavii cu simptome de retenție hidrică se inițiază cu 40 mg furosemid 1-2 ori/zi cu creșterea treptată a dozei până la obținerea unei diureze suficiente (micșorarea masei corporale cu 0,5-1,5 kg/zi). În cazul IC sau insuficienței renale avansate se va începe cu doze mai mari. E necesar controlul sistematic al electroliților și indicilor funcției renale, îndeosebi la pacienții cu insuficiență renală, precum și în cazul creșterii rapide a diurezei la bolnavii gravi. După înlăturarea retenției hidrice doza diureticului se reduce până la cea minimă, necesară pentru menținerea normovolemiei. Însă până la restabilirea volemiei normale pot surveni dereglări electrolitice sau progresia azotemiei. Hipokaliemia poate fi corectată prin preparate de kaliu sau diuretice economisitoare de potasiu. Doza diureticelor trebuie micșorată doar în cazul progresiei insuficienței renale, precum și în cazul agravării stării pacientului.

**Diureticele tiazidice și înrudite.** Sunt efective ca monoterapie preponderent în cazurile de IC ușoară. Deoarece ele acționează la nivelul tubilor distali nu pot preîntâmpina reabsorbția compensatorie a natriului și apei în sectoarele mai proximale. Tiazidele nu sunt efective în caz că viteza filtrației glomerulare este sub 30 ml/min. La asocierea cu diureticele de ansă are loc efect de potențare a fiecărui diuretic, fapt foarte important în refracteritatea la preparate.

**Diureticele economisitoare de potasiu.** Aceste preparate sunt slabe ca diuretice și se folosesc preponderent pentru potențarea efectului altor diuretice și reducerea pierderilor de kaliu și magneziu. Spironolactona în doze mici contribuie la creșterea supraviețuirii bolnavilor cu IC, probabil, cauzată nu de efectul diuretic. În IC crește activitatea sistemului RAA, din care cauză nivelul aldosteronului se majorează aproape de 20 ori. Hormonul mineralocorticoid, în afară de retenția natriului și apei cu creșterea PTDVS, edemelor, mai poate provoca: majorarea excreției kaliului și magneziului cu riscul de aritmii și moarte subită; reducerea captării noradrenalinei cu amplificarea remodelării miocardului și pericolului aritmiilor; reducerea sensibilității baroreflexului cu diminuarea tonusului parasimpatic și majorarea riscului morții subite; fibroza miocardului și proliferarea fibroblastilor cu disfuncția ventriculelor; modificarea expresiei canalelor natriului cu creșterea excitabilității cardiomiocitelor. Posibil, anume prin înlăturarea acestor efecte ale aldosteronului se explică eficacitatea spironolactonei în IC.

În IC se constată un hiperaldosteronism secundar datorită: a) activării sistemului RAA cu creșterea secreției aldosteronului; b) micșorării fluxului hepatic cu diminuarea captării și inactivării aldosteronului în ficat. Aldosteronul contribuie la: a) retenția natriului și eliminarea kaliului și magneziului; b) hipertrofia cardiomiocitelor; c) proliferarea fibroblastilor și creșterea sintezei colagenului în cord cu dezvoltarea fibrozei interstițiale difuze; d) intensificarea sintezei colagenului în artere cu îngroșarea arterelor și dezvoltarea fibrozei perivasculare. Din aceste considerente, în cele două mecanisme de hiperaldosteronism, IEC nu sunt suficient de efectivi și în acest caz se indică antagoniștii concurenți ai aldosteronului – spironolactona, eplerenona, canrenona. Preparatele respective blochează receptorii aldosteronici din tubii renali, suprarenale, cord și artere. De asemenea, ele blochează activitatea aldosteronsintetazei cu micșorarea sintezei aldosteronului, precum și a 5-alfa-reductazei cu reducerea formării izomerului alfa-aldosteron, ce posedă o activitate mai mare ca izomerul beta-aldosteron.

Antagoniștii concurenți ai aldosteronului sunt recomandați în IC cronică clasa funcțională III-IV NYHA (la ineficacitatea combinației triple IEC+diuretice de ansă+glicozide cardiace).

Asocierea spironolactonei cu IEC a contribuit, spre deosebire de IEC separat, la micșorarea riscului morții subite, reducerea frecvenței spitalizărilor și ameliorarea gradului IC. Dozele recomandate ale spironolactonei constituie 12,5-25 mg/zi. La doze mai mari crește riscul hiperkaliemiei, îndeosebi la asocierea cu IEC. Pe parcursul tratamentului a necesar un control riguros al electroliților în sânge.

Epelrenona este mai selectivă ca spironolactona cu posibilități mai mici de ginecomastie.

**Selectarea diureticelor în IC cronică.** În stadiile inițiale (clasa I NYHA) diureticele nu se recomandă, în stadiile II, uneori III (sau IIA) se indică tiazidele (cu condiția

păstrării funcției rinichilor), iar în III-IV – diureticele de ansă sau combinații: diureticele de ansă + inhibitorii carboanhidrazei, diuretice de ansă+tiazidele sau diureticele de ansă+economisitoarele de potasiu. După 2 săptămâni de terapie cu diuretice active se dezvoltă o alcaloză metabolică. În aceste condiții efectul tiazidelor și diureticelor de ansă se reduce. Atunci se recomandă inhibitorii carboanhidrazei, acțiunea diuretică a cărora în aceste condiții crește. Acetazolamida se indică câte 250 mg de 3 ori/zi din a 3-4 zi și poate fi benefică din două motive: a) efect diuretic nemijlocit; b) acidificarea pH-ului în sânge cu restabilirea efectului diureticelor active.

Economisitoarele de potasiu, asociate la diureticele de ansă, preîntâmpină dereglările electrolitice și hormonale, intensifică efectul diureticelor active prin acidificarea mediului. În cazuri grave e rațional de asociat diureticele de ansă cu tiazidele sau preparatele înrudite (metolazon), precum și combinarea a două diuretice de ansă cu antagoniștii aldosteronului și acetazolamida (câte 3 zile o dată la 2 săptămâni).

În IC diureticele pot fi prescrise în două faze: faza activă și de întreținere. În cea activă se urmărește scopul eliminării lichidului acumulat suplimentar în organism (edemelor). Acest obiectiv se atinge prin creșterea diurezei (cu 0,8-1 l urină în 24 ore mai mult decât lichidul folosit) și diminuarea masei corporale (cu 0,5-1,5 kg/zi). Dozele diureticelor în acest caz sunt dependente de starea clinică și pot fi diferite, dar suficiente pentru obținerea scopului scontat. Se începe cu doze mici de diuretice (hidroclortiazidă – până la 50 mg, furosemid – 20-40 mg, acid etacrinic – 50 mg, bumetanid – 1 mg) care se pot crește la necesitate. E rațional de utilizat diureticele pe fond de IEC cu potențarea efectelor și reducerea reacțiilor adverse.

Faza de menținere se continuă după atingerea deshidratării optime. În această fază volumul de lichid utilizat nu trebuie să depășească volumul urinei (optim este să se elimine cu 200 ml mai mult) și masa corporală să rămână stabilă. Principalul în această fază este de a utiliza zilnic dozele selectate de diuretic pentru a menține diureza și masa corporală (se recomandă 12,5-25 mg hidroclortiazidă zilnic decât doze mai mari o dată la 3-5 zile etc.)

**Beta-adrenoblocantele în insuficiența cardiacă.** Utilizarea preparatelor respective un timp îndelungat se considera contraindicată în tratamentul IC din cauza efectului inotrop-negativ. În anii '70 ai secolului trecut utilizarea beta-adrenoblocanților (preponderent a metoprololului) timp de câteva luni la bolnavii cu cardiomiopatie idiopatică dilatantă a diminuat simptomele IC, a făcut să crească toleranța la efortul fizic și a ameliorat unii parametri ai funcțiilor ventriculelor. Studiile ulterioare au confirmat efectele respective, precum și capacitatea beta-adrenoblocanților de a reduce letalitatea și de a majora debitul cardiac după o folosire timp de 2-4 luni. Creșterea fracției de ejeție nu putea fi explicată prin efecte hemodinamice directe, de aceea se estimează că preparatele respective înlătură acțiunea nedorită a noradrenalinei asupra miocardului.

Acțiunea benefică a beta-adrenoblocanților în tratamentul IC poate fi explicată prin mai multe mecanisme. În studiile multicentrice se estimează că preparatele date reduc frecvența morții subite prin diminuarea riscului aritmiilor fatale. Beta-adrenoblocantele manifestă efect pozitiv prin influența asupra structurii și funcției ventriculului stâng reflectată prin micșorarea gradului de dilatare și creșterea fracției de ejeție. Deci aceste remedii preîntâmpină remodelarea ventriculelor, posibil, datorită intervenției în pato-



geneza ei la nivel molecular și celular. Aceasta se confirmă și prin faptul că la stimularea beta-1-adrenoreceptorilor se intensifică apoptoza cardiomiocitelor, iar expresia lor exagerată (în experiențe) se soldează cu dezvoltarea cardiomiopatiei dilatante. În afară de aceasta, beta-adrenoblocantele pot preîntâmpina remodelarea ventriculelor prin influența asupra expresiei genelor și renovării matricei extracelulare. Se relevă că aceste preparate pot ameliora toleranța energetică și inhiba peroxidarea lipidelor.

Studiile randomizate au demonstrat capacitatea beta-adrenoblocanților de a reduce simptomele, necesitatea în spitalizare și letalitatea în IC ușoară și moderată. Din aceste considerente preparatele respective sunt recomandate la bolnavii cu clasa funcțională II-III și fracție de ejeție sub 35% ca supliment la tratamentul de bază (diuretice și IEC). Nu este elucidată eficacitatea beta-adrenoblocanților în IC gravă, inclusiv după decompensarea recentă. Aceasta nu s-a studiat la bolnavii cu disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng. Deși efectul benefic, cel mai probabil, este cauzat de blocada beta-adrenoreceptorilor, nu se poate afirma că toate beta-adrenoblocantele acționează identic. Aceasta se datorează influenței asupra diferitor subtipuri de receptori, capacității de a dilata direct sau indirect vasele, precum și altor proprietăți (antioxidante etc.).

Deoarece beta-adrenoblocantele pot influența asupra funcției ventriculelor și agrava simptomele IC, e necesar de a reține unele precauții: 1) tratamentul trebuie inițiat cu doze mici, de regulă, a zecea parte din cea obișnuită; 2) doza se crește foarte lent (timp de câteva săptămâni) sub un control foarte riguros; 3) prudență deosebită la bolnavii cu IC gravă; 4) nu sunt date despre posibilitatea utilizării beta-adrenoblocanților după decompensarea recentă (se recomandă de a le folosi doar peste câteva zile sau săptămâni după stabilizarea stării). Majorarea dozelor se permite la pacienții cu hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică, dar în caz de IC ea se poate agrava. Chiar și la doze mici de beta-adrenoblocante se pot intensifica simptomele de stază, ceea ce va necesita o creștere a dozei diureticului.

## 2.12. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A DIURETICELOR

**Diureticele** sunt preparate medicamentoase, cu acțiune selectivă asupra rinichilor, care cresc excreția de apă și electroliți cu mărirea diurezei și diminuarea edemelor.

Rinichiul este organul ce asigură: homeostaza hidrică, ionică și acido-bazică; echilibrul hidro-electrolitic între spațiul intravascular, interstițial și intracelular; eliminarea deșeurilor metabolismului. Aceste acțiuni sunt determinate de procesele de filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară și secreție tubulară. Filtrarea glomerulară este un proces pasiv de filtrare a apei și substanțelor dizolvate din sânge prin glomeruli în lumen datorită gradientului de presiune hidrostatică cu formarea urinei primare. Reabsorbția tubulară reprezintă un proces de transfer pasiv (pentru substanțele nedisociate) și activ (pentru ioni și substanțe polare) în tubii renali. În diferite sectoare ale nefronului are loc o reabsorbție, îndeosebi activă, prin mecanisme caracteristice. Astfel, în tubii proximali se reabsoarbe activ Na (circa 60-70% din urina primară) și Cl în echivalent electrochi-

mic. În segmentul ascendent al ansei Henle are loc un cotransport activ a doi ioni de Cl cu Na (aproximativ 20-30% ) și K în echivalent electrochimic, iar în cel terminal cortical al ansei Henle se reabsoarbe Na (circa 5%). În tubul contort distal și colector se reabsoarbe 1-2% Na, iar apa doar în tubul colector sub acțiunea hormonului antidiuretic. Secreția tubulară reprezintă un proces de transport activ al substanțelor organice și ionilor din sânge în lumen. Astfel, în tubii proximali se secretă activ H (format prin activitatea anhidrazei carbonice) și se reabsoarbe prin schimb  $\text{HCO}_3^-$ , cu un echivalent electrochimic de K și Na, iar în tubul contort distal se secretă sub acțiunea aldosteronului K cu reabsorbție de schimb cu Na.

Un rol important în realizarea proceselor fiziologice în rinichi le revine prostaglandinelor ( $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ) care se sintetizează la nivel renal. Ele asigură un efect vasodilatator puternic, cresc fluxul sangvin renal și natriureza. Acestea din urmă sunt responsabile de acțiunea diuretică și antihipertensivă. Prostaglandinele stimulează secreția de renină, angiotensină și aldosteron în caz de hipovolemie, iar  $\text{PGE}_2$  este un antagonist al vasopresinei cu diminuarea reabsorbției apei la nivelul tubului colector.

Acțiune diuretică se poate realiza prin mecanism renal și extrarenal. Mecanismul renal este caracteristic diureticelor propriu-zise sau numite saluretice ce acționează la nivelul tubilor renali prin inhibarea reabsorbției Na și apei. Mecanism extrarenal posedă remediile medicamentoase din alte grupe, de exemplu: glicozidele cardiace (prin efect inotrop pozitiv măresc debitul cardiac și fluxul sangvin al organelor, inclusiv rinichilor); derivații xantinici (prin efect cardiostimulator și vasodilatator); vasodilatatoarele (intensifică fluxul renal); preparatele coloide (dextranii etc. – prin acțiune deshidratantă și de intensificare a fluxului renal) etc. În majoritatea cazurilor, creșterea numai a filtrației glomerulare nu duce la acțiune diuretică marcantă din cauza reabsorbției intensive a  $\text{Na}^+$  în părțile distale ale nefronului. Diureza marcantă se poate obține numai la inhibarea reabsorbției  $\text{Na}^+$  și  $\text{H}_2\text{O}$ .

## Clasificarea diureticelor

Diureticele se pot clasifica după mai multe criterii: locul și mecanismul de acțiune, caracterul efectului obținut, viteza apariției și durata efectului, după potența acțiunii, acțiunea asupra echilibrului acido-bazic, eliminării de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ , acidului uric.

### I. După locul acțiunii

- 1) la nivelul glomerulilor: glicozidele cardiace, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.;
- 2) la nivelul tubilor proximali: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă;
- 3) la nivelul ansei Henle (segmentul ascendent): furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
- 4) la nivelul segmentului cortical al ansei Henle și tubului distal:
  - a) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
  - b) preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- 5) la nivelul segmentului terminal al tubilor distali și tubilor colectori: triamteren, amilorid, spironolactonă, canrenonă, eplerenonă;

- 6) pe parcursul nefronului, dar preponderent al tubilor proximali: manitol, uree (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit.

## II. După mecanismul de acțiune

- A. cu acțiune asupra proteinelor membranare (receptori) specifice ale epiteliului tubilor renali:
- 1) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
  - 2) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
  - 3) preparatele înrudite cu tiazidele – clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
  - 4) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului – triamteren, amilorid;
- B. ce măresc presiunea osmotică în tubii renali:  
diureticele osmotice: manitol, uree (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit;
- C. inhibitorii enzimelor: inhibitorii carboanhidrazei – acetazolamidă, sultiam;
- D. antagoniștii concurenți ai hormonilor: antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, eplerenonă, canrenonă;
- E. ce intensifică filtrarea glomerulară: glicozidele cardiace, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

## III. După viteza apariției și durata efectului

- A. cu acțiune rapidă și de scurtă durată: începutul de la câteva minute până la 1 oră; durata – 2-8 ore:
- 1) diureticele osmotice: manitol, uree (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit;
  - 2) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
- B. cu acțiune și durată medie: începutul peste 1-3 ore; durata – 8-24 ore:
- 1) diuretice tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, ciclopentiazidă;
  - 2) diureticele înrudite cu tiazidele: clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
  - 3) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
  - 4) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă.
- C. cu acțiune lentă și durată lungă: începutul de la 2-4 ore până la 2-5 zile; durata – 2-7 zile:
- 1) diureticele tiazidice: politiazidă;
  - 2) diureticele înrudite cu tiazidele: clortalidon;
  - 3) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

## IV. După intensitatea (potența) de acțiune

- A. diuretice puternice (elimină 10-35% Na):
- 1) diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit;
  - 2) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;

**B. diuretice cu intensitate medie (elimină 5-10% Na):**

- 1) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
- 2) preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- 3) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă;

**C. diuretice cu intensitate slabă (elimină 0-5% Na):**

- 1) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
- 2) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.
- 3) glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

**V. După caracterul efectului obținut:**

1) preparate ce provoacă o diureză hidrică:

- a) diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit;
- b) glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

2) preparate care cresc eliminarea din organism a ionilor  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  – saluretice:

- a) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
- b) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
- c) preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- d) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă;

3) preparate care sporesc eliminarea de  $\text{Na}^+$  și blochează excreția ionilor de  $\text{K}^+$  - diuretice economisitoare de kaliu:

- a) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
- b) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

**VI. După acțiunea asupra stării acido-bazice:**

1) diuretice care determină acidoză marcantă:

- a) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă;

2) diuretice care determină acidoză metabolică moderată la administrare îndelungată în doze mari:

- a) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
- b) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

2) diuretice care determină alcaloză metabolică moderată la tratament îndelungat în doze mari:

- a) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă.

**VII. După eliminarea  $\text{K}^+$  (concomitent și  $\text{Mg}^{2+}$ )**

1) kaliuretice cu efect marcat (diureza: kaliureza = 1:1):

- a) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;

- b) preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- c) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă;
- 2) kaliuretice cu efect mediu (diureza: kaliureza = 1: 0,75):
  - a) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
- 3) kaliuretice slabe (diureza: kaliureza = 1: 0,25):
  - a) diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit;
  - b) glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

### VIII. După eliminarea $Ca^{2+}$

- 1) diuretice care scad excreția  $Ca^{2+}$  și cresc calcemia:
  - a) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
  - b) preparatele înrudite cu tiazidele – clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
- 2) diuretice care cresc excreția  $Ca^{2+}$  :
  - a) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
  - b) diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit;
  - c) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă.

### IX. După acțiunea asupra concentrației acidului uric în sânge

- 1) diuretice care măresc concentrația acidului uric în sânge:
  - a) diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă;
  - b) diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă;
  - c) preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon;
  - d) inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă.
- 2) diuretice care nu acționează asupra concentrației acidului uric în sânge:
  - a) diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit.
  - b) antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
  - c) antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

### Diureticele cu influență asupra tubului proximal

În partea inițială a tubilor contorți proximali se realizează o reabsorbție intensivă a ionilor de sodiu, clor, bicarbonați, fosfați, glucozei, aminoacizilor și a substanțelor organice dizolvabile. Membranele tubilor proximali posedă o permeabilitate mărită pentru apă, reabsorbția căreia (prin difuzie pasivă) e direct proporțională cu reabsorbția sărurilor, de aceea urina primară pe tot parcursul canalului contort proximal este izoosmotică în raport cu plasma sangvină.

## **Inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamida, metazolamida)**

**Mecanismul de acțiune.** Carboanhidraza (anhidraza carbonică) există în toate țesuturile, dar cu o concentrație mai mare în hematii, tubii renali, mucoasa gastrică, pancreas, globii oculari, SNC. În tubii proximali enzima catalizează reacția de hidratare și deshidratare a acidului carbonic ( $H_2CO_3$ ) și este responsabilă de secreția de ioni de  $H^+$  cu reabsorbția prin schimb a ionilor de natriu sub formă de  $NaHCO_3$ . De aceea inhibarea anhidrazei carbonice de către acetazolamidă contribuie la împiedicarea acestor procese, ceea ce mărește diureza și scade reabsorbția de schimb cu accentuarea eliminării natriului și bicarbonatului. Ca rezultat, în sânge duce la acidoză hipercloremică, iar în urină la alcaloză. În urma acidozei hipercloremice toxice crește reabsorbția  $Na$  și  $Cl$  în alte segmente ale tubilor renali, iar acțiunea acetazolamidei se nivelează după administrarea în decurs de câteva zile. Inhibitorii carboanhidrazei mai inhibă carboanhidraza în alte țesuturi (ochi, creier) cu micșorarea secreției de bicarbonat în umoarea apoasă și lichidul cefalorahidian. Preparatul inhibă carboanhidraza din focarul epileptic cu diminuarea excitabilității acestuia. Datorită blocării anhidrazei carbonice se micșorează secreția  $H^+$  și formarea acidului clorhidric de către celulele parietale gastrice, precum și secreția alcalină exocrină a pancreasului. Efectul diuretic se micșorează la utilizarea continuă timp de câteva zile.

**Efectele.** Inhibitorii carboanhidrazei manifestă efect: diuretic moderat de durată medie, care se micșorează la utilizarea timp de câteva zile (3-5 zile); antiglaucomatos; antiselector gastric; antiepileptic.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Inhibitorii carboanhidrazei se indică în: edeme, glaucom, epilepsie (ca adjuvant), ulcer gastric și duodenal, alcaloza metabolică, formele acute ale maladiei alpieniștilor, unele forme de paralizie periferică hipocalcemică, hiperfosfatemie gravă (pentru excreția fosfaților), pentru alcalinizarea urinei.

Acetazolamida ca diuretic se indică în cure de 2 zile câte 250-375 mg/zi cu întrerupere de o zi, după care se repetă. Uneori se poate prescrie câte 3-5 zile pentru corecția alcalozei sistemice provocată de alte diuretice. În tratamentul glaucomului și epilepsiei se prescrie la adulți câte 250-1000 mg/zi în 4 prize, iar la copiii peste 5 ani câte 125-750 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Acetazolamida este contraindicată în: hipersensibilitate la sulfonamide, hipokaliemie, acidoză, graviditate (trimestrul I), insuficiență hepatică gravă, ciroză hepatică, insuficiență renală, litiază renală, insuficiența suprarenalelor. Preparatul se utilizează cu precauții la bolnavii cu diabet zaharat, acidoză, graviditate (trimestrele II și III), afecțiuni medulare.

**Reacțiile adverse.** Acetazolamida poate fi responsabilă de: a) tulburări: electrolitice (hipokaliemie, hiponatriemie), acido-bazice (acidoză hipercloremică) și metabolice (hiperglicemie, hiperuricemie); b) dereglări: digestive (vomă, dureri epigastrice), renale (cristalurie, litiază urinară prin fosfaturie și hiper calciurie cu formarea de calculi renali), neurologice (somnolență, parestezii la doze mari etc.) și medulare (leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie); c) reacții alergice (febră, erupții, nefrită interstițială).

## Diureticele cu acțiune asupra ansei Henle

**Mecanismul de acțiune.** Remediile medicamentoase ale acestei grupe manifestă acțiune diuretică marcantă, inhibând reabsorbția  $\text{Na}^+$  și apei în porțiunea ascendentă a ansei Henle. Membrana apicală a porțiunii ascendente, largi, a ansei este puțin permeabilă pentru apă și activ reabsoarbe ionii de  $\text{Cl}$  și  $\text{Na}^+$  ( $\approx 35\%$  din  $\text{Na}^+$  filtrat). Diureticele de ansă ajungând la partea ascendentă a ansei Henle, se cuplează cu receptorii membranei apicale și inhibă transportul activ al  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  din lumenul tubului, ca rezultat se micșorează reabsorbția apei. Posibil, are loc blocada grupelor tiolice (SH) ale enzimelor celulelor epiteliale a părții ascendente a ansei Henle cu inhibarea proceselor energetice (fosforilării oxidative și glicolizei) ce diminuează reabsorbția activă a ionilor de  $\text{Na}$ ,  $\text{Cl}$  și parțial  $\text{K}$ .

Diureticele acestei grupe provoacă natriureză (până la 35% din natriul filtrat) și diureză marcantă (viteza eliminării ureei atinge 5-8 ml/min.). La folosirea îndelungată a diureticelor apar pierderi însemnate de  $\text{K}^+$ , însoțite de majorarea secreției aldosteronului, de aceea este rațională utilizarea asociată a furosemidului cu economisitoarele de kaliu, îndeosebi cu antagoniștii concurenți ai aldosteronului. Concomitent se pierd cantități importante de  $\text{Mg}$  și  $\text{Ca}$ . La ora actuală nu există o explicație certă a acțiunii de creștere a secreției  $\text{Mg}^+$  și  $\text{Ca}^+$  indusă de diureticele de ansă. Se presupune că mărirea eliminării  $\text{Mg}^{2+}$  are loc prin inhibarea reabsorbției active a  $\text{Mg}$  și ulterior a  $\text{Ca}$ , precum și prin majorarea în canaliculi a încărcăturii negative ce se formează la dereglarea reabsorbției  $\text{Na}^+$ .

Furosemidul, și într-o măsură mai mică bumetanidul, inhibă neînsemnat carboanhidraza, mai ales în doze mari, fapt ce se manifestă prin mărirea excreției bicarbonaților, ionilor  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , acțiune benefică pentru reducerea alcalozei hipocloremice.

Diureticele de ansă determină mărirea circulației sangvine în rinichi, distribuirea sângelui preponderent în stratul cortical al rinichilor. Acest efect se lămurește prin activarea sistemului kaliceinikininic și sporirea sintezei prostaglandinelor. Ultima se poate demonstra prin reducerea efectului diuretic la asocierea furosemidului + AINS (indometacina). Acțiunea îndelungată pozitivă a furosemidului asupra hemodinamicii renale explică eficacitatea lui crescută și la o filtrație glomerulară scăzută (mai puțin de 30 ml/min.) când alte diuretice sunt puțin efective.

**Efectele.** Diureticele de ansă manifestă efect diuretic, antihipertensiv și vasodilatator. Efectul diuretic al diureticelor de ansă este intens, dar de scurtă durată și nu depinde de mediul acido-bazic al organismului. Micșorarea volumului sângelui circulant în organism la folosirea diureticelor de ansă produce creșterea relativă a concentrației glucozei, acidului uric în plasmă, ce poate acutiza formele latente ale diabetului zaharat, ale gutei.

Pe lângă efectul diuretic, furosemidul și acidul etacrinic nemijlocit scad tonusul arterelor și venelor (mai ales la administrarea i/v), diminuează simptomele de stază pulmonară și presiunea de umplere a ventriculului stâng în caz de insuficiență cardiacă cu stază până la începerea acțiunii diuretice. Relaxarea musculaturii netede a vaselor prin intensificarea sintezei prostaglandinelor ( $\text{I}_2$ ,  $\text{E}_2$ ) contribuie la creșterea fluxului renal și filtrației glomerulare.

Efectul antihipertensiv se relevă prin micșorarea presiunii arteriale datorită acțiunii natriuretice, reducerii volemicii și diminuării tonusului vascular.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Diureticele de ansă sunt preparate utile în stările de urgență (de staționar) și tratament ambulatoriu (la ineficacitatea altor diuretice în maladiile de gravitate mare): insuficiența cardiacă acută sau cronică refractară; insuficiența renală acută cu oligurie sau anurie, proflaxia ei; insuficiența renală cronică; edem pulmonar și cerebral; hipertensiunea arterială, urgențele hipertensive; intoxicații acute cu toxine dializabile; criza glaucomatoasă; insuficiența coronariană acută pe fundal de hipertensiune arterială; ciroză hepatică cu ascită; hipercalcemie esențială (idiopatică) și în hipercalcemia indusă de hipervitaminaza D.

Dozele terapeutice variază în limite largi. După activitate, cel mai puternic din diureticele de ansă este bumetanidul (de circa 40 ori mai activ față de furosemid) doza efecace medie pe zi constituie 1 mg, iar a furosemidului – 40-60 mg. Dozele furosemidului ca diuretic pentru adulți la administrarea internă inițial constituie 20-100 mg/zi în 1-2 prize, iar cea de întreținere 20-40 mg/zi de 2-3 ori pe săptămână. La copii sunt recomandate doze de 1-2 mg/kg/zi. În hipertensiunea arterială se indică intern câte 40-80 mg/zi în 1-2 prize.

În cazurile de urgență se introduce intravenos: în pusee hipertensive – 40-80 mg; edem pulmonar și cerebral – 20-400 mg/zi în 1-3 prize cu repetare a 20-120 mg la 2-3 ore. În insuficiența renală pot fi necesare doze mari până la 500-1000 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Diureticele de ansă sunt contraindicate în: hipokaliemie și hiponatriemie marcantă; alcaloză; stare de deshidratare și hipovolemie; ciroză hepatică decompensată (stare de precomă sau comă); intoxicația cu digitalice; comă diabetică; glomerulonefrită acută; lactație (acidul etacrinic); copii până la 2 ani; hipersensibilitate la preparat.

Preparatele din această grupă se utilizează cu precauție în: insuficiență cardiacă gravă; la pacienții cu diabet, gută; primul trimestru al gravidității; la asocierea cu aminoglicozidele, cefalosporinele (crește pericolul oto- și nefrotoxicității, efectului miorelaxant); la asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene.

**Reacțiile adverse.** Pentru diureticele de ansă sunt caracteristice așa reacții adverse ca: hipokaliemia, hiponatriemia, hipocalcemia, hipomagneziemia; deshidratarea, alcaloza hipocloremică; hipercalcemia, hiperuricemia, hiperazotemia, hiperglicemia; hipotensiunea arterială până la colaps, ototoxicitatea (la utilizarea i/v și de doze mari); nefrotoxicitatea, formarea de calculi renali (fosfați și oxalați de calciu); reacțiile alergice; dereglări dispeptice; creșterea toxicității glicozidelor cardiace.

**Farmacocinetica.** Diureticele de ansă rapid se absorb în tractul gastrointestinal. Se elimină sub formă neschimbată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară timp de 4 ore. Furosemidul, ca reprezentant tipic, se absoarbe rapid, dar incomplet, cu o biodisponibilitate la administrarea internă de 25-70% ( $\approx 60\%$ ). De aici rezultă că pentru a atinge o concentrație plasmatică identică cu cea la administrarea i/v, trebuie indicată per os o doză de 2-4 ori mai mare. După administrarea internă a 80 mg  $C_{max}$  în sânge se atinge peste 1,5-2,9 ore. Preparatul se cuplează cu proteinele peste 95% și se distribuie în spațiul interstițial, dar greu difuzează intracelular datorită ionizării la pH-ul interstițial slab bazic. Furosemidul se metabolizează parțial prin glucuronoconjugare cu eliminare



biliară. Preparatul se elimină preponderent în formă neschimbată cu urina (circa 75% și parțial prin bilă și scaun – circa 25%).  $T_{0,5} = 1-1,5$  ore la administrarea i/v și 1,8-2,2 ore la cea internă. Acești indici depind de starea hemodinamicii și funcției ficatului și rinichilor. Efectul diuretic al furosemidului e în strânsă corelare cu excreția renală.

Acidul etacrinic are o absorbție maximă cu o biodisponibilitate de 100% și  $T_{0,5} = 1$  oră. Bumetanidul se absoarbe circa 75% cu o biodisponibilitate de 80%.  $T_{0,5} = 1$  oră.

## Diureticele cu acțiune la nivelul segmentului cortical al ansei Henle și tubului distal

### Diureticele tiazidice și preparatele înrudite

**Mecanismul de acțiune.** Tiazidele și alte diuretice care conțin gruparea sulfanilamidă scad reabsorbția activă a ionilor  $\text{Na}^+$  și pasivă a  $\text{Cl}^-$  în segmentul cortical al ansei Henle și tubul contort distal prin influențarea asupra proceselor de producere și utilizare a energiei (glucozei). Inhibând reabsorbția  $\text{Na}$  și crescând concentrația lui în tubii colectori, ei provoacă mărirea secreției  $\text{K}^+$ . Diureticele tiazidice majorează eliminarea  $\text{Mg}^{2+}$ , fapt ce trebuie luat în considerare la administrarea lor bolnavilor cu insuficiență cardiacă gravă. Spre deosebire de diureticele de ansă, ce inhibă reabsorbția  $\text{Ca}^+$  în ansa Henle, tiazidele o sporesc în tubii contorți distali, ceea ce duce la hipercalcemie.

Tiazidele de asemenea inhibă carboanhidraza în tubii contorți proximali, dar acest mecanism nu este de bază în acțiunea lor diuretică.

Tiazidele prin excreția  $\text{Na}^+$  și împreună cu el a  $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$  poate produce alcaloză hipocloremică.

**Efectele.** Tiazidele și preparatele înrudite pot determina efect diuretic, antihipertensiv și anti-diuretic. Efectul diuretic este de o potență medie și se reduce la micșorarea vitezei filtrației glomerulare, iar la viteza 30 ml/min. se suspendă. Eliminarea diureticelor tiazidice prin rinichi și eficacitatea lor se micșorează la reacția alcalină a urinei.

Majoritatea diureticelor din această grupă posedă acțiune antihipertensivă sau hipotensivă, mecanismul căreia nu e determinat pe deplin. Se presupune că ele au acțiune relaxantă directă (indapamid) asupra musculaturii netede a vaselor și nivelează acțiunea vasoconstrictoare a substanțelor vasoactive.

Efectul anti-diuretic paradoxal este determinat de inhibarea fosfodiesterazei cu creșterea concentrației AMPc care contribuie la creșterea permeabilității tubilor distali și colectori pentru apă. Acesta este benefic în diabetul insipid și enurezisul nocturn.

Tiazidele micșorează concurent excreția uraților cu acutizarea gutei, precum și cresc reabsorbția  $\text{Ca}$ , ceea ce duce la hipercalcemie, secundar mărind excreția  $\text{Mg}$ . Preparatele micșorează toleranța la glucoză, majorează nivelul glucozei în sânge și pot acutiza diabetul zaharat.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Tiazidele și preparatele înrudite se utilizează preponderent în tratamentul sistematic (de ambulatoriu) în: insuficiența cardiacă cronică (monoterapie sau în asocieri); hipertensiunea arterială esențială și simptomatică; calciuria idiopatică, urolitiază (calculi oxalați în tubi); diabetul insipid (hipofizar și nefrogen); enurezisul nocturn; glaucom; edemele de diferită origine (fără dereglările filtrației glomerulare).

După intensitate preparatele manifestă un efect diuretic moderat. Însă în interiorul grupei ele se împart după potență în:

a) mare (potență = 5-25) cu doze echivalente de 0,25-15 mg/zi – butizida (5), meticlotiazida și ciclometiazida (10), indapamid (10-20), ciclotiazida (10-25) și politiazida (25);

b) medie (potență = 1) cu doze echivalente de 25-50 mg/zi – hidroclortiazida și clopamid;

c) mică (potență sub 1) cu doze echivalente de 50-100 mg/zi – clortalidon.

Dozele recomandate ale preparatelor constituie: hidroclortiazidă – 12,5-50 mg/zi, clortalidon – 50-100 mg/zi, xipamid – 10-80 mg/zi, indapamid – 2,5-5 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Tiazidele și preparatele înrudite sunt contraindicate în: graviditate (îndeosebi în trimestrul I) și lactație; alergii la preparate; hipokaliemie; alcaloză; insuficiență renală avansată; ciroză hepatică decompensată; gută, hiperuricemie. Preparatele respective se folosesc cu precauție în: diabet zaharat; insuficiență renală moderată, ciroză hepatică și insuficiență cardiacă (risc de aritmii), hipercreatinemie, dereglări electrolitice.

**Reacțiile adverse.** Tiazidele, și mai puțin preparatele înrudite (indapamid, xipamid, metolazon), pot fi responsabile de dereglări: a) electrolitice (hiponatriemie, hipokaliemie, hipokalgistie; hipomagneziemie, hipercalcemie); b) acido-bazice (alcaloză hipocloremică, alcaloză hipokaliemică metabolică); c) metabolice (hiperglicemie, hiperazotemie, hiperlipidemie (creșterea LDL, VLDL și reducerea HDL), glucozurie, hiperuricemie); d) dispeptice (greață, vomă, icter, pancreatită); e) alergice (fotosensibilizare, dermatite, erupții, prurit); f) toxice (anemie hemolitică, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză); g) neurologice (slăbiciune, oboseală, parestezii); h) tromboze și embolii vasculare, hipotensiune arterială. Efectele adverse de tip metabolic nu sunt caracteristice practic pentru indapamid.

**Farmacocinetica.** Tiazidele și preparatele înrudite se indică dimineața pe stomacul gol cu o absorbție bună și cu o biodisponibilitate de 60-100%. Se cuplează cu proteinele 40-99% (de exemplu, hidrolortiazida – 58%, xipamid – 99%). Preparatele penetrează bine în diferite țesuturi, îndeosebi indapamidul și clortalidonul ( $V_d$  mare). Majoritatea din acestea practic nu se supun metabolismului, cu excepția indapamidului. Se elimină preponderent sub formă neschimbată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.  $T_{0,5}$  variază de la circa 2,5 până la 10 ore pentru hidroclortiazidă, ciclometiazidă, dar mai mare pentru politiazidă, indapamid, clortalidon – 14-25 ore.

Hidroclortiazida, ca cel mai tipic reprezentant din tiazide, se absoarbe bine la administrare internă cu o biodisponibilitate de circa 75%. Distribuția are loc în două faze cu  $T_{0,5}$  în faza rapidă = 1,7 ore, în faza lentă – 13,1 ore.  $C_{max}$  în plasma sangvină atinge peste 1-4 ore. Se cuplează cu proteinele plasmatică 40-65% (în medie 58%), volumul aparent al distribuției  $V_d = 0,8$  l/kg. Hidroclortiazida se acumulează în eritrocite, unde concentrația e de 3,5 ori mai mare ca în plasma sangvină, de aceea durata efectului atinge 12-18 ore. Se elimină pe cale renală în stare neschimbată în proporție de peste 95%. Clearance-ul total  $Cl_t = 2,5$  ml/min. În timp de 6 ore după administrarea internă se elimină 50% din doza preparatului. Acțiunea diuretică apare în 1-2 ore și durează 6-12 ore.

## Diureticele cu acțiune la nivelul segmentului terminal al tubilor distali și tubilor colectori

### Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

**Mecanismul de acțiune** Spironolactona interacționează cu receptorii pentru aldosteron din țesuturi cu preîntâmpinarea efectelor mineralocorticoidului, inclusiv a reabsorbției de schimb între Na și K cauzate de transcripția genelor ce cresc activitatea canalelor membranei apicale și ATP-azei bazolaterale.

**Efectele.** Antagoniștii concurenți ai aldosteronului manifestă efect diuretic slab, antihipertensiv, anabolizant și virilizant (similară cu cea a testosteronului). Efectul diuretic se caracterizează prin eliminarea Na și Cl cu un echivalent osmotic de apă. Scade excreția de K și H. Urina devine alcalină prin eliminarea bicarbonaților.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Spironolactona și analogii ei sunt indicați în: hiperaldosteronismul primar (boala Conn în cazul imposibilității intervenției chirurgicale); hiperaldosteronismul secundar în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă etc.; hipertensiunea arterială cu hiperaldosteronism sau în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie; edeme la nou-născuți și copii în primele luni de viață; edeme refractare, în asociere cu furosemid; hipokaliemie, profilaxie și tratament în cazuri refractare; situații ce necesită creșterea potasiului în organism (paralizie familială, miastenie gravă, aritmii ectopice cu hipokaliemie, ileus cu hipokaliemie).

Spironolactona se prescrie ca diuretic în hiperaldosteronism câte 25-50 mg de 4 ori/zi (doza maximă – 400 mg/zi). Dozele de întreținere constituie 25 mg de 1-3 ori/zi. La copii dozele spironolactonei constituie 3 mg/kg/zi administrate fracționat la fiecare 6 ore. În hipertensiunea arterială dozele inițiale sunt de 50-100 mg/zi timp de 2 săptămâni, apoi se trece la cele de întreținere. În hipokaliemie se prescrie preparatul câte 25-100 mg/zi în 1-3 prize, iar în sindromul premenstrual – câte 25 mg de 4 ori/zi în zilele 18-26 ale ciclului.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Spironolactona este contraindicată în: hiperkaliemie, hipercalcemie, hiponatriemie; insuficiența renală acută; insuficiența hepatică gravă; graviditate (trimestrul I), lactație. Preparatul se utilizează cu precauție în: insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kalium, inhibitorii enzimei de conversie.

**Reacțiile adverse.** Spironolactona poate produce dereglări: a) electrolitice (hiperkaliemie, hiponatriemie); b) acido-bazice (acidoză metabolică); c) dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostomie); endocrine (ginecomastie, impotență la bărbați, hirsutism la femei); d) neurologice (somniață, cefălee); e) alergice (erupții cutanate etc.).

**Farmacocinetica.** Spironolactona indicată după masă are o absorbție de circa 90%, iar biodisponibilitatea 30-70% datorită primului pasaj hepatic. Preparatul se cuplează cu proteinele 90% cu o distribuție redusă datorită volumului mic de distribuție ( $V_d - 0,05$  l/kg). Se metabolizează în ficat în câțiva metaboliți activi (acidul canrenic, canrenonă – 70% din activitate). Se elimină 50% prin urină și 50% prin bilă.  $T_{0,5}$  variază între 10-35 ore.

## Antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului

**Mecanismul de acțiune.** Triamterenul și amiloridul blochează canalele selectiv pentru Na dereglând transportul lor pasiv prin membrana apicală. Posibil, influențează asupra proteinelor ce asigură transportul Na, iar reducerea secreției K este secundară. Crește eliminarea de bicarbonați cu alcalinizarea urinei.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele se prescriu în: edeme cu hiperaldosteronism secundar; hipertensiunea arterială; insuficiența cardiacă cronică; în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie.

Triamterenul se indică inițial câte 100 mg de 3 ori/zi (până la 600 mg/zi). Dozele de întreținere constituie 100 mg/zi de 2 ori/zi la 2 zile. Mai frecvent se asociază cu triamterenul (25-50 mg) hidroclortiazida (12,5-25 mg) sub denumirea de triampur etc. Amiloridul se prescrie în doze de 15-20 mg ca monoterapie sau în asociere cu hidroclortiazida (moduretic - amilorid 5 mg + hidroclortiazidă 50 mg).

**Contraindicațiile și precauțiile.** Triamterenul și amiloridul sunt contraindicate în: hiperkaliemie, hipercalcemie, hiponatriemie; insuficiență renală acută; insuficiență hepatică gravă; graviditate (trimestrul I), lactație. Preparatele se folosesc cu precauție în: insuficiență renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie.

**Reacțiile adverse.** Pentru antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului sunt caracteristice reacțiile adverse comune, ca dereglări: a) electrolitice (hiperkaliemie, hiponatriemie); b) acido-bazice (acidoză metabolică); c) dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostomie); d) alergice (manifestări cutanate). Pentru **triamteren** sunt tipice: dureri musculare, anemie megaloblastică, hiperglicemie, hiperazotemie, iar pentru **amilorid**: paretezii, colaps, dureri musculare, hiperglicemie.

**Farmacocinetica.** Preparatele se indică după masă când absorbția constituie 50-70% pentru triamteren și 90% pentru amilorid. Se cuplează cu proteinele peste 80%. Se metabolizează preponderent triamterenul. Triamterenul se elimină prin bilă, iar amiloridul cu urina, preponderent sub formă neschimbată.  $T_{0,5}$  constituie pentru triamteren - 1,5-2,5 ore, amilorid - 24 ore.

### Diuretice cu acțiune pe parcursul nefronului, dar preponderent în tubii proximali

**Diureticele osmotice. Mecanismul de acțiune.** Diureticele osmotice datorită proprietăților fizico-chimice cresc presiunea osmotică în sânge cu atragerea lichidului interstițial și intracelular în patul vascular, ceea ce contribuie la creșterea volumului de sânge circulant (VSC). Aceasta duce la intensificarea hemodinamicii și respectiv a fluxului renal și filtrației glomerulare. Diureticele osmotice se filtrează în glomeruli și contribuie la creșterea presiunii osmotice în tubii proximali și segmentul descendent îngust al ansei Henle cu retenția reabsorbției apei și natriului. Aceasta din urmă intensifică fluxul urinei prin nefron ce reține reabsorbția secundară a apei și a  $Na^+$  în celelalte sectoare ale nefronului cu dezvoltarea unei diureze apoase. Acest

mecanism primar actualmente nu se consideră unic sau chiar cel mai important. S-a demonstrat că după administrarea manitolului trecerea Na din tubii proximali în ansa Henle crește neesențial, iar a apei moderat. În schimb cantitatea de Na și apă ce vine în tubii distali crește, fapt ce ne sugerează că locul principal de acțiune este în ansa Henle. Diureticele osmotice prin atragerea apei din celule cresc volumul lichidului extracelular, micșorează vâscozitatea sângelui și secreția reninei, fapt ce contribuie la majorarea fluxului renal, inclusiv în stratul medular. Cu sângele din acesta se elimină NaCl și ureea cu micșorarea osmolarității stratului medular. În afară de aceasta, în condiții de ischemie aceste efecte ale diureticelor osmotice pot fi mediate și de prostaglandine. Reducerea osmolarității stratului medular contribuie la diminuarea reabsorbției apei în sectorul subțire al segmentului descendent al ansei Henle din care cauză se micșorează concentrația NaCl în lichidul tubular ce ajunge în sectorul subțire al segmentului ascendent. Ca rezultat, în el se inhibă reabsorbția pasivă a NaCl. Diureticele osmotice rețin reabsorbția Mg care are loc preponderent în sectorul gros al porțiunii ascendente a ansei Henle. Astfel, diureticele osmotice acționează la nivelul ansei Henle și tubilor proximali.

**Efectele.** Diureticele osmotice exercită efect diuretic, deshidratant, dezintoxicant. Manitolul și preparatele similare cresc excreția practic a tuturor electroliților ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) și fosfaților. Diureticele osmotice influențează și parametrii funcționali: cresc fluxul renal prin diferite mecanisme cu o modificare variată a vitezei filtrației renale.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Diureticele osmotice se indică în: edem cerebral (numai nu în traume și procese inflamatorii); edem pulmonar (de regulă de origine toxică și nu cardiovasculară); diureza forțată în intoxicații acute cu toxine sau medicamente dializabile; profilaxia și tratamentul insuficienței renale acute cauzată de spasmul vaselor renale („rinichi de șoc”); stări de șoc în combustii, peritonite, osteomielite, sepsis pentru dezintoxicare; glaucom (în criză sau intervenții oftalmologice); edemul laringian de origine alergică și inflamatorie.

Manitolul, cel mai frecvent diuretic osmotoc utilizat, se administrează în funcție de situația clinică în doze de 1-1,5 g/kg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Diureticele osmotice sunt contraindicate în: anurie, obstrucție mecanică urinară; afecțiuni renale grave; insuficiență cardiacă acută și cronică (îndeosebi ventriculară stângă); traume craniocerebrale, ictus hemoragic, hemoragie subarahnoidiană; hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie; insuficiență hepatică (ureea). Preparatele se folosesc cu precauție în insuficiența cardiovasculară nemanifestă și alte situații ce pot accentua volemia și sarcina asupra cordului.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale diureticelor osmotice se pot constata: deshidratare, hiponatriemie; fenomenul rebound (ureea); cefalee, greață, vomă; flebite, tromboze; acutizarea sau manifestarea insuficienței cardiace, edemului pulmonar; insuficiență renală acută.

**Farmacocinetica.** Manitolul nu se absoarbe la administrarea internă, din care cauză se indică intravenos prin perfuzie. Preparatul se distribuie preponderent în patul vascular. Manitolul nu se metabolizează și se supune filtrației glomerulare, fără o secreție și reabsorbție tubulară importantă. Se elimină timp de 30-60 min. după terminarea perfuziei intravenoase.

**Principiile de selectare a diureticelor.** Efectuarea unei farmacoterapii eficiente individuale, presupune o selectare corectă a preparatului diuretic. Alegerea este determinată de caracterul maladiei, dereglarea homeostazei, starea funcțională a sistemului cardiovascular, endocrin, a ficatului, a rinichilor, precum și de particularitățile farmacocineticii, farmacodinamicii și efectelor adverse ale preparatelor.

În stările de urgență preparate de elecție sunt diureticele de ansă. La administrarea i/v a furosemidului starea bolnavilor cu edem pulmonar se ameliorează în 10 min. – deoarece preparatul dilată venulele. După 20-30 min. efectul clinic al furosemidului e condiționat de scăderea volumului sângelui circulant ca rezultat al efectului diuretic. Dacă timp de 60 min. se elimină mai puțin de 1 l urină, e indicată administrarea repetată a furosemidului în doză dublă. La administrarea i/v a furosemidului în timp de 1 oră se elimină 43% volum nictemeral de urină. Peste 2 ore – 60%, ceea ce e foarte important în stări cu dereglarea echilibrului hidro-electrolitic. Următoarea doză de furosemid se indică nu mai devreme de 6-8 ore de la administrarea orală și 2 ore de la administrarea i/v. Doza la administrarea repetată a preparatului depinde de doza precedentă. Dacă la administrarea a 40 mg i/v diureza nu a crescut, se indică 120 mg, dacă se mărește nesatisfăcător – 80 mg.

Deshidratarea rapidă de asemenea poate fi obținută la administrarea diureticelor osmotice în doză de 1-1,5 g/kg masă corporală. În caz de insuficiență ventriculară stângă acută diureticul osmotic trebuie administrat nu mai devreme de 10 min. după administrarea furosemidului, deoarece primul la etapele incipiente crește volumul sângelui circulant, fapt ce poate duce la agravarea edemului pulmonar.

În prezența edemelor în organism tactica este alta. La retenția neînsemnată a apei (insuficiența cronică a hemodinamicii de gradul II A, sindrom premenstrual, gestoze ușoare și medii, administrarea glucocorticoizilor) sunt indicate diuretice cu acțiune medie. Cel mai des se administrează hidroclortiazida (doza minimă efectivă = 25 mg). Dacă preparatul nu e destul de efectiv, doza se mărește până la 100-200 mg/24 ore. Se administrează zilnic până la dispariția edemelor, apoi se trece la terapie de întreținere (25-50 mg o dată la 2-3 zile).

În sindromul edematos (insuficiența circulatorie acută gr. III – IV, sindromul nefrotic, ascită în ciroza hepatică) e indicată administrarea internă a diureticelor puternice. Doza inițială a furosemidului – 80 mg, acidului etacrinic – 100 mg, bumetamidei – 2 mg.

La administrarea îndelungată a furosemidului eficacitatea poate diminua. În acest caz se mărește doza sau se recomandă asocierea cu alte diuretice. Trebuie ținut cont de posibilitatea apariției toleranței la diuretic, fapt ce este condiționat de hipokaliemie, hiponatriemie, alcaloza metabolică, hiperaldosteronism secundar, micșora-

rea filtrației glomerulare. Dacă sunt prezente primele 2 cauze de toleranță, se indică spironolactonă, amilorid, treamteren.

La folosirea asocierii furosemid + diuretic economisitor de potasiu se ține cont de un raport anumit: la furosemid – 80 mg; spironolactonă – 150 mg, la furosemid – 120 mg; spironolactonă – 200 mg. La o terapie neefectivă cu diureticele de ansă și economisitoare de  $K^+$  e indicată administrarea unui diuretic tiazidic (de ex. hidroclortiazidă 50-200 mg).

Pentru tratarea hipertensiunii arteriale se indică diuretice de potență medie și cu durata acțiunii mare. De obicei inițial se administrează hidroclortiazidă în doză 10-12,5 mg; dacă efectul e nesatisfăcător, doza se mărește până la 100 mg.

Particularitățile utilizării diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace – vezi temele respective.

**Refracteritatea la diuretice.** Pentru o acțiune eficientă e necesar ca diureticul să ajungă la locul de acțiune. În unele situații poate surveni refracteritatea cauzată de: progresarea maladiei ( în insuficiența cardiacă etc.); apariția sau progresarea insuficienței renale; dezvoltarea hipotensiunii arteriale; creșterea activității sistemelor neurohormonale; instalarea dereglărilor electrolitice și acido-bazice, hipoproteinemiei; toleranța la diuretice.

Distingem refracteritate precoce și tardivă. Cea precoce se dezvoltă după câteva zile de terapie diuretică și este mai frecvent cauzată de: a) activarea bruscă a neuromediatorilor (angiotensinei II, aldosteronului, catecolaminelor, vasopresinei etc.); b) reacția de răspuns la hipovolemia marcantă cu retenția „ricoșet a natriului” cu restabilirea homeostazei.

Pentru preîntâmpinarea ei se recomandă asocierea cu inhibitorii enzimei de conversie (chiar și în caz de hipotensiune cu doze mici sau foarte mici).

Refracteritatea tardivă survine peste câteva luni de tratament continuu și, de regulă, este cauzată de hipertrofia celulelor epiteliale ca răspuns la reabsorbția crescută a electroliților.

Refracteritatea poate fi combătută prin: a) limitarea strictă a sării (dar nu a lichidului); b) utilizarea diureticelor numai intravenos (bolus 40-80 mg furosemid cu perfuzie ulterioară a 10-40 mg oră timp de 48 ore); c) folosirea dozelor mari de diuretice; d) crearea condițiilor suplimentare de normalizare a presiunii arteriale (suspendarea vasodilatatoarelor, folosirea la necesitate a prednisolonului, perfuzie de dopamină); e) normalizarea profilului neurohormonal (prescrierea IEC, spironolactonei etc.); f) normalizarea nivelului proteinelor (200-400 ml albumină); g) la nivele normale ale presiunii arteriale prescrierea preparatelor inotrop pozitive; h) combinarea mai multor diuretice cu diferite locuri și mecanisme de acțiune (se constată potențarea acțiunii).

Influența diureticelor asupra funcției rinichilor (după V. Kukes, 1999, cu modificări)

Preparatele	Filtrarea glomerulară	Reabsorbția tubulară				Eliminarea cu 100 ml urină						Excreția Na <sup>+</sup> , %	Modificarea pH-ului urinei (normal -pH=6)
		I	II	III	IV	H <sub>2</sub> O	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
		Tiazide	scade	0	-	0	0	+++	+++	-	+++		
Furosemid	crește	--	-	0	0	+++	+++	+	+++	+++	+	15-25	6
Acid etacrinic	scade	--	-	0	0	+++	+++	+	+++	+++	+/-	15-25	6
Diuretice osmotice	cresc	0	0	0	0	+++	++	+	++	++	+	5-10	6,5
Acetazolamidă	scade	0	0	0	0	++	++	+	++	++	+++	3-5	8,2-8,5
Clortalidon	scade	0	--	0	0	+++	+++	-	+++	+++		5-8	
Clopamid	scade	0	--	0	0	+++	+++	-	+++	+++		5-8	
Amilorid	scade	0	0	0	--	++	++	-	++	++		3-5	6-7
Triamteren	scade	0	0	0	--	++	++	-	++	++	+	3-5	6-7
Spironolactonă	scade	0	0	0	--	++	+++	-	+++	+++	+/-	3-5	6

**Notă:** I – tubul proximal; II – segmentul ascendent al ansei Henle; III – segmentul cortical al ansei Henle și tubul distal; IV – tubul colector; (-) – micșorare; (+) – majorare; (0) – fără schimbare.



Dozele și unele caracteristici ale acțiunii diureticelor  
(după V. Kukes, 1999, cu modificări)

Preparatele	Calea de administrare	Doza medic, g		Acțiunea		
		unimomentană	24 ore	debut, ore	maximum, ore	durata, ore
Acetazolamidă	intravenos	0,125	0,5	2 – 5 min.	10 – 15 min.	4 – 5
	intern	0,25 – 0,5	0,5	1 – 1,5	2 – 4	6 – 12
Furosemid	intravenos	0,02 – 0,06	până la 0,3	5 – 10 min.	20 – 60 min.	2 – 4
	intern	0,04 – 0,12	până la 0,5	30 – 60 min.	1 – 2	6 – 8
Acid etacrinic	intravenos	0,05	0,2	5 – 15 min.	15 – 30 min.	2 – 3
	intern	0,05 – 0,2	0,2 – 0,4	20 – 40 min.	1 – 2	4 – 8
Hidroclorotiazidă	intern	0,025 – 0,2	până la 0,2	1 – 2	2 – 4	6 – 12
Ciclometiazidă	intern	0,25 – 2 mg	0,25 – 4 mg	2 – 4	6 – 12	18 – 24
Cloпамidă	intern	0,02 – 0,04	0,02 – 0,06	1 – 3 (3 – 5*)	4 – 6	8 – 24
Clortalidon	intern	0,025 – 0,2	0,025 – 0,4	2 – 4	2 – 4	24 – 72
Amilorid	intern	0,005 – 0,02	până la 0,04	2 – 4	6 – 10	12 – 24
Triamteren	intern	0,025 – 0,1	până la 0,2	2 – 4	2 – 4	7 – 9
Spiroноlactonă	intern	0,025 – 0,1	0,075 – 0,3	2 – 3 zi	4 – 5 zi	2 – 3 zile după suspendare
Manitol	intravenos	1 – 1,5 g/kg	până la 140 – 180	10 – 20 min	30 – 60 min	4 – 5
Carbamidă	intravenos	0,5 – 1 g/kg	până la 140 – 160	15 – 25 min	30 – 60 min	5 – 12

Notă: \* - în insuficiența cardiacă gravă

Interacțiunile diureticelor cu alte medicamente

Preparatele	Interacțiunea	Efectele	Mecanismele
1	2	3	4
Tiazide	Digoxina	Majorarea eficacității și/sau toxicității digoxinei, aritmii	Hipokaliemia, provocată de tiazide
	Chimidina	Majorarea eficacității și/sau toxicității chimidinei	Ridicarea pH-ului urinei, încetinirea eliminării chimidinei
	Remediile antihipertensive	Amplificarea efectului hipotensiv	Sumarea efectelor hipotensive
	Preparatele de litiu	Majorarea toxicității preparatelor de litiu	Majorarea reabsorbției tubulare a litului
Acid etacrinic	$\alpha, \beta$ -adrenomimetice	Micșorarea eficacității adrenomimetecelor	Diureticele scad sensibilitatea peretelui vascular față de adrenomimetice
	Barbituricele	Potențarea efectului hipnotic, diminuarea efectului diuretic	Efectul inductiv al barbituricelor
	Antidiabeticele orale (derivații sulfonilureei)	Diminuarea efectului hipoglicemic Diminuarea efectului diuretic	Concurența pentru cuplarea cu proteinele sanguine
	Aminoglicozide (AG)	Amplificarea oto- și nefrotoxicității AG	Efect toxic aditiv
Acid etacrinic	Cefaloridina (ceporină)	Amplificarea toxicității cefaloridinei	Efect toxic aditiv
	Anticoagulantele indigeste	Amplificarea activității anticoagulante	Deplasarea din legătura cu proteinele
	Chimidina	Majorarea eficacității și/sau toxicității chimidinei	Încetinirea eliminării chimidinei

1	2	3	4
	Aminoglicozidele (AG)	Amplificarea oto- și nefrotoxicității AG	Efect toxic aditiv. Majorarea nivelului AG în sânge ca rezultat al dereglării secreției renale
Furosemid	Cefaloridina (ceporina)	Amplificarea toxicității cefaloridinei	Acțiune toxică aditivă
	Indometacina	Diminuarea efectului diuretic	Inhibarea excreției tubulare. Reținerea apei, provocată de indometacină (interacțiunea cu prostaglandinele)
	Acidul acetilsalicilic	Diminuarea efectului diuretic	Concurența pentru transportul tubular
	Clotibratul	Amplificarea diurezei, mialgii	Interacțiunea cu prostaglandinele
	Glicozidele cardiace	Majorarea riscului de dezvoltare a intoxicației	Concurența pentru legarea cu proteinele plasmatic
	Propranololul	Amplificarea efectului β-adrenolitic	Eliminarea ionilor de potasiu
Spirolactonă	Insulina	Mășorarea activității insulinei și saluretivului	Scăderea legării propranololului cu proteinele plasmatic, micșorarea excreției renale, majorarea concentrației în sânge
	Indometacina, acidul acetilsalicilic	Diminuarea efectului diuretic	Antagonism
	Digoxina	Creșterea concentrației digoxinei	Interacțiunea cu prostaglandinele

1	2	3	4
	Remediile antihipertensive	Amplificarea efectului hipotensiv	Interacțiunea la diferite nivele a reglării presiunii
	Hormonii corticosteroidelor, tiazidele	Amplificarea efectului diuretic	Sinergism
	Clofibratul	Diminuarea eficacității diureticilor	Amplificarea secreției hormonului anti-diuretic
	Carbutamida	Diminuarea efectului diuretic	Concurența pentru legarea cu proteinele plasmatiche
Acetazolamidă	Clorura de amoniu	Efectul acetazolamidei diminuează sau se inhibă	Micsorarea pH-ului urinei
Furosemid, acid etacrinic, hidroclorotiazidă	Acidul clorhidric	Diminuarea efectului diuretic	Crește concentrația ionilor de hidrogen
Hidroclorotiazidă	Digitalicele	Potențarea efectului diuretic	Sinergism în acțiune asupra reabsorbției tubulare
	Rezerpina, clonidina, bendazolul.	Potențarea efectului hipotensiv	Micsorarea VSC și eliminării sodiului din peretele vascular

Interacțiune între diferite grupe de diuretice

Preparatele	Interacțiunea	Efectele	Mecanismele
Furosemid, acid etacrinic, acetazolamidă, hidroclorotiazidă	Economisitoarele de potasiu (triamterenul, amiloridul)	Preîntâmpinarea hipokaliemiei, amplificarea efectului diuretic	Diureticele economisitoare de potasiu amplifică natriureza și diminuează kaliureza
Furosemid, acid etacrinic	Manitolul	Potențarea efectului diuretic	Reținerea de către manitol a filtratului în nefron
Hidroclorotiazidă, acid etacrinic	Aminofilina, teofilina, teobromina	Potențarea efectului diuretic	Majorarea filtrației glomerulare de către aminofilină
Furosemid	Clorura de amoniu	Potențarea efectului diuretic	Clorura de amoniu înlătură alcaloza hipocloremică

### 2.13. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR CU ACȚIUNE ASUPRA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC ȘI HIDROELECTROLITIC

Echilibrarea hidroelectrolitică este imposibilă fără determinarea concentrației electroliților în sânge. În funcție de perturbările hidroelectrolitice, de originea și gravitatea lor, diagnosticate clinic și în laborator se administrează soluțiile corectoare.

#### Formele clinice ale tulburărilor hidroelectrolitice

**Deshidratarea extracelulară (sau izotonă)** prezintă următoarele caracteristici: a) clinic se manifestă prin: pliu cutanat persistent, hipotonie oculară, presiunea venoasă centrală scăzută, oligurie, lipsa senzației de sete; b) indici de laborator: hemoconcentrație (hematocrit, hemoglobină – crescute, proteine – crescute,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  – normale sau crescute, uree, creatinină – crescute, oligurie).

Este determinată de: deficit de aport de apă și  $\text{Na}^+$  (psihoze, come); pierderi digestive, renale și cutanate (ex.: arsuri).

**Deshidratarea intracelulară (sau hipertună)** prezintă următoarele caracteristici: a) clinic: sete, uscăciunea mucoaselor, scădere în greutate, febră, dispnee, stupoare, agitație; b) indici de laborator: hipernatriemie, hipercloremie, hiperosmolaritate plasmatică.

Se caracterizează prin pierderi de apă mai mari decât pierderi de  $\text{Na}^+$  și este cauzată de: afecțiuni renale (diabet insipid hipotalamo-hipofizar, diabet nefrogen, diureză osmotică); arsuri, hipertermie, polipnee, diaree.

**Deshidratarea intra- și extracelulară** se manifestă clinic prin : sete, uscăciunea mucoaselor, hipotensiune, scădere în greutate, febră, iar parametrii de laborator denotă: hemoconcentrație, hipernatriemie, hiperosmolaritate.

Este cauzată de: ceto-acidoză diabetică, comă hiperosmolară, diaree, hipertermie, poliurie osmotică.

**Hiperhidratarea extracelulară** se caracterizează prin: a) clinic: creșterea în greutate, edeme, edem pulmonar acut, edem cerebral, colecții seroase; b) laborator: hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, proteine diminuate (hemodiluție),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  normale.

Este determinată de retenție de apă și de  $\text{Na}^+$  din cauze renale, cardiace, hepatice, endocrine.

**Hiperhidratarea intracelulară** se manifestă prin simptome clinice (grețuri, vomă, apetit crescut pentru sare, cefalee, astenie, convulsii) și parametrii de laborator (hiponatriemie, hipocloremie, hipoosmolaritate plasmatică).

**Etiologie:** supraîncărcare cu apă sau/și deficit de aport de NaCl din cauze iatrogene (perfuzii), sindrom Schwarz-Bartter (hipersecreție de ADH), tulburări ale membranei celulare (Sick Cell Syndrom).

**Hiperhidratarea intra- și extracelulară** se manifestă prin simptome clinice (edeme, grețuri, vomă, tulburări neurologice) și parametrii de laborator (hemodiluție, hiponatriemie, hipoosmolaritate).

**Etiologie:** iatrogenă – NaCl la edematoși, aport excesiv de apă, ciroză ascitogenă.

**Deshidratarea extracelulară și hiperhidratarea intracelulară** se caracterizează prin simptome clinice (tulburări neurologice, hipotonie oculară, oligurie, presiune venoasă centrală scăzută, hipotensiune arterială) și devieri de laborator (hemoconcentrație, hiponatriemie, hipoosmolaritate).

**Etiologie:** pierderi hidro-sodate cu supracompensare de apă, erori terapeutice și dietetice.

**Hiperhidratarea extracelulară cu deshidratare intracelulară** se manifestă prin semnele clinice (edeme, congestii seroase, sete, uscăciunea mucoaselor, febră) și indici de laborator (hemodiluție, hipernatriemie, hiperosmolaritate).

**Etiologie:** retenție de apă.

Reechilibrarea hidrică se realizează utilizând diferite criterii și formule în funcție de situație și caz. Calculul necesarului hidric se bazează pe necesarul normal pentru 24 ore, plus pierderile patologice (bilanț zilnic), pe calculul hematocritului, al sodiului plasmatic, iar în condiții de cercetare, prin determinarea spațiilor hidrice cu radioizotopi. Nevoile bazale la un bolnav le apreciem la 30-40 ml/kg/24 ore. Calculul pierderilor: vărsături, aspirații, diureză, drenaje, scaun, febră, transpirații etc.

Necesarul de electroliți:

$\text{Na}^+$  - 1-4 mmol/kg/24 h aproximativ 100 mEq/24h = 6-7 g NaCl.

$\text{K}^+$  - 0,7-3 mmol/kg/24h sau 2-4 g/24 h, 1 g KCl = 12 mEq  $\text{K}^+$  și 12 mEq  $\text{Cl}^-$ . Parenteral se administrează soluție molară de KCl 7,4% în care 1 ml = 1 mEq.

**Fosfați:** necesarul este de 25-40 mmol/24h, sub formă de fosfat de K sau de Na în fiole de 20 mmol.

**Magneziul:** necesarul zilnic se apreciază la 0,1-0,4 mmol/kg/24 h (10-20 mEq/24), 1 fiolă  $\text{mgSO}_4$  are 4,1 mEq.

**Calciul:** necesarul este evaluat la 0,1-0,4 mmol/kg (1 ml calciu gluconat 10% este egal cu 0,48 mEq).

**Oligoelemente:** Zn – 1,5 mmol/kg/24h; Fe – 0,5mmol/24 h, Cu 0,1 mmol; Se – 0,006 mmol; Mb – 0,003 mmol, Cr – 0,015 mmol, F – 0,7 mmol, I – 0,015 mmol.

## Clasificarea preparatelor utilizate în dereglările echilibrului hidro-electrolitic

### A. Soluțiile cristaloidale

#### 1. Soluțiile saline:

##### a) izotone:

- 1) simple – soluție 0,9% clorură de sodiu;
- 2) polielectrolitice – soluție Ringer, soluție Ringer lactat, Ringer-Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.

##### b) hipotone:

- 1) simple – soluție clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;
- 2) polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.

##### c) hipertone – clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%

#### 2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.

### B. Sărurile minerale

1. Preparatele kaliului – kaliu clorid, kaliu hidrocarbonat, kaliu actat, asparcam, panangină;
2. Preparatele natriului – natriu clorid, natriu hidrocarbonat, natriu acetat, natriu lactat, natriu citrat;
3. Preparatele calciului – calciu clorid, calciu gluconat, calciu carbonat, calciu levulinat etc.;
4. Preparatele magneziului – magneziu sulfat, magneziu clorid, magneziu oxid, magneziu hidroxid, asparcam, panangină.

## Preparatele utilizate în deshidratarea izotonă

### *Soluția 0,9% clorură de sodiu (soluția salină izotonă, serul fiziologic).*

#### Proprietățile farmacologice

Soluția izotonă conține 154 mmol Na și 154 mmol Cl în 1000 ml soluție, ce reprezintă constituenți normali ai lichidului extracelular (preponderent) și esențiali pentru menținerea echilibrului electrolitic. Preparatul menține presiunea osmotică a plasmei și lichidului extracelular (e necesar de menționat că se menține timp scurt în patul vascular cu difuziune în spațiul extracelular, din care cauză efectul de substituție este de scurtă durată cu un pericol de hiperhidratare extracelulară).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Soluția izotonă se utilizează: în hipovolemie ca substituent al volumului sângelui circulant (plasmei) după hemoragii etc.; în deshidratarea izotonă; ca solvent (dizolvarea și/sau diluarea) al preparatelor medicamentoase; în alcaloză hipocloremică.

În deshidratarea izotonă serul fiziologic se administrează în funcție de gradul acesteia de la 1,5 la 3 l/m<sup>2</sup> (la 70 kg – 2,7-5,4 l) cu o viteză adecvată gravității deshidratării (cu cât e mai gravă situația, cu atât mai mare este viteza de perfuzie);

În șocul hemoragic volumul de soluție este de 2-3 ori mai mare decât volumul sângelui pierdut. În primele 2 ore se introduc 2-3 l soluție, iar restul pe parcursul următoarelor 24 ore. Trebuie menționat că efectul este scurt și de intensitate moderată, din care cauză se asociază cu substituenții plasmatici.

La utilizarea îndelungată a soluției izotone de NaCl se recomandă de substituit 1/3 volum cu bicarbonat sau lactat de sodiu.

Ca dizolvant se folosesc volume comparativ mici de soluție izotonă (2-20 ml), iar pentru diluare în perfuziile intravenoase volume mai mari (100-500 ml), în funcție de situația clinică.

**Contraindicațiile.** Soluția izotonă este contraindicată în: stări de acidoză; deshidratarea hipertonă; hipernatriemie, hipoproteinemie, hipokaliemie; hipoglicemie; predispoziție la edem pulmonar, cerebral; insuficiența cardiacă congestivă; insuficiența renală.

**Reacțiile adverse.** Serul fiziologic poate fi responsabil de: febră, tahicardie, hipertensiune arterială; edeme, dispnee; cefalee, amețeli, neliniște, slăbiciune; dureri locale, abcese; acidoză la utilizarea îndelungată; reacții anafilactoide la infuzia preparatelor cu temperaturi joase, necalitative (prezența impurităților).

**Soluția 0,9% NaCl în 5% glucoză.** Conține suplimentar 55 g glucoză. Se administrează după aceleași indicații ca și soluția izotonă cu viteza de 70 picături/min. sau 3 ml/kg/oră (210 ml/oră).

**Soluția Ringer.** Conține în 1000 ml 147,1 mmol Na<sup>+</sup>, 4 mmol K<sup>+</sup>, 2,25 mmol Ca<sup>++</sup>, 156,6 mmol Cl. Se indică în deshidratarea izotonă, ca substituent plasmatic, solvent și diluant. Este contraindicat în hipernatriemie, hipercloremie. Se utilizează prin perfuzii cu viteza de 120-180 picături/min. până la 3000 ml/24 ore.

**Soluția Ringer lactat.** Conține 129,9 mmol Na<sup>+</sup>, 5,36 mmol K<sup>+</sup>, 1,84 mmol Ca<sup>++</sup>, 117,7 mmol Cl<sup>-</sup>, 27,2 mmol lactat în 1000 ml soluție. Se utilizează ca substituent al volumului sângelui circulant și formele ușoare de acidoză. Este contraindicată în deshidratarea hipertonă și acidoza lactică.

În șocul hemoragic se indică în volume de 2-3 ori mai mari ca pierderile de sânge cu o viteză de 2,5 ml/min până la 2500 ml (în caz de pierderi masive de lichide eficacitatea se reduce, din care cauză se asociază cu dextrani, sânge).

**Ionosterilul.** Conține în 1000 ml 137 mmol Na<sup>+</sup>, 4 mmol K<sup>+</sup>, 1,65 mmol Ca<sup>++</sup>, 1,25 mmol Mg<sup>++</sup>, 110 mmol Cl, 36,8 acetat. Se utilizează cu o viteză de 3 ml/kg/oră (210 ml/oră), iar în cazuri grave până la 500 ml timp de 15 min.

Se pot folosi și un șir de preparate similare ca ionosteril D5 (în loc de acetat conține glucoză), ionosteril F5 (fructoză în loc de glucoză) și ionosteril KS (conține K<sup>+</sup> 15 mmol și sorbit).

**Rehidronul.** Conține 93,9 mmol Na<sup>+</sup>, 33,5 mmol K<sup>+</sup>, 93,5 mmol Cl, 11,7 mmol citrat, glucoză 10 g la 1000 ml. Preparatul este destinat pentru rehidratarea orală, îndeosebi la copii, în deshidratarea ușoară sau medii (exicoză gradele I-II) în caz de gastrite, enterite, diaree. Rehidronul contribuie la o corecție rapidă a deficitului kaliului, corecția acidozei, mai rar provoacă meteorism (datorită conținutului redus de glucoză).

Este contraindicat în voma intensă, exicoză de gradul III, șoc hipovolemic sau toxiinfecțios, anurie, insuficiență renală, insuficiență disazaridică congenitală, insuportabilitatea laptelui de vacă.

Reacțiile adverse se constată, de regulă, la nerespectarea volumului de soluție ingerat. La utilizarea rapidă poate surveni voma (e necesar de a micșora viteza de administrare). În caz de insuportabilitate a glucozei se poate intensifica diareea. Se mai



pot constata edeme, pastozitate, creșterea exagerată masei corporale, hipernatriemia. Dozarea se efectuează la copii în funcție de gradul exicozei și masa corpului (în exicoza de gradul I se indică câte 250 ml la 5 kg corp, iar gradul II – 400 ml la 5 kg corp).

**Glucosolanul** este un preparat similar rehidronului care conține 90 mmol Na<sup>+</sup>, 20,1 mmol K<sup>+</sup>, 62,85 mmol Cl, 11,9 mmol bicarbonat, 20 g glucoză. Spre deosebire de rehidron, conține mai puțin potasiu cu o corecție a nivelului kaliului la a 5-a zi ce se manifestă prin retenția normalizării scaunului. Datorită conținutului sporit de glucoză mai frecvent provoacă meteorism, neliniște. Indicațiile și regimul de dozare sunt similare rehidronului.

### Preparatele utilizate în deshidratările hipotone

**Soluțiile hipertone clorură de natriu (5%; 5,85%; 10%; 20%)**

**Proprietățile farmacologice.** Soluția 5,85% este molară și conține 1 mmol/ml NaCl și reprezintă un substituent al ionilor de sodiu. Poate fi folosit ca substituent plasmatic. Preparatul manifestă efect deshidratant și antimicrobian.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Soluțiile hipertone se folosesc în: hiponatriemie marcantă (hipocloremie); deshidratare hipotonă; gargarisme în anginele catarale; tratamentul local al plăgilor în chirurgie.

Deficitul de natriu se determină după formula:  $Na \text{ (mmol)} = (Na_{\text{normală}} - Na_{\text{reală}}) \times G(\text{kg}) \times 0,2$ .

Inițial se introduce jumătate din cantitatea de sodiu, apoi restul. Se preferă soluția 5% NaCl cu viteza 1ml/m<sup>2</sup>/min.

**Contraindicațiile.** Soluțiile hipertone sunt contraindicate în: hipervolemie; hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă; insuficiența renală; edeme periferice și edem pulmonar; toxicoza gravidelor.

**Reacțiile adverse.** Reacția adversă principală este hipernatriemia, care se manifestă prin sete, neliniște, slăbiciune, tahipnoe, iar la depășirea nivelului sodiului de 170 mmol/l (mEq/l) se instalează coma.

### Preparatele utilizate în deshidratările hipertone

**Soluția hipotonă (0,45%) clorură de sodiu** conține la 1000 ml soluție 31 mmol Na<sup>+</sup> și Cl, 33,8 g glucoză. Se utilizează preponderent pentru restabilirea apei pierdute în deshidratările hipertone (deshidratarea intracelulară), iar glucoza este utilizată în metabolism ca resursă energetică.

Volumul de apă (soluție hipotonă) necesar pentru restabilirea echilibrului se determină după formula:  $V(\text{apă ml}) = (Na_{\text{reală}} - Na_{\text{normală}}) / Na_{\text{normală}} \times G(\text{kg}) \times 0,2$

**Ionosterilul HD5** conține la 1000 ml 68,5 mmol Na<sup>+</sup>, 2 mmol K<sup>+</sup>, 0,62 mmol Ca<sup>++</sup>, 0,82 mmol mg<sup>++</sup>, 73,4 mmol Cl, 55 g glucoză. Preparatul se indică în deshidratarea hipertonă, precum și ca solvent și diluant pentru medicamente.

Ionosterilul HD5 este contraindicat în deshidratarea hipotonă, hiperhidratare, hiperglicemie, edeme.

Preparatul se folosește cu viteza de 3 ml/kg/oră (210 ml/oră) până la 2000 ml/zi.

**Ionosterilul HF 10** este identic cu ionosterilul HD5 cu substituirea glucozei cu fructoză.

**Soluțiile nesaline 5%; 10%; 20% și 40% glucoză** se indică în pierderi renale și extrarenale de apă. Soluțiile de 5% se administrează cu viteza de 70 pic/min (3ml/kg/oră); de 10% - 60 pic/min (2,5 ml/kg/oră); de 20% - 40 pic/min (1,7 ml/kg/oră); de 40% - 20 pic/min (0,8 ml/kg/oră).

### Preparatele utilizate în tratamentul dereglărilor acido-bazice

**Echilibrul acido-bazic.** Oxidarea glucidelor și grăsimilor produce  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$ . Producția de  $\text{CO}_2$  în 24 ore este de 22.000 mEq.  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ , care disociază în  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{H}^+$ . Metabolismul aminoacizilor și oxidarea incompletă a glucidelor și grăsimilor produc 70 mEq de alți acizi, care față de cei 22.000 mEq  $\text{CO}_2$  în practică nu se iau în considerare. pH-ul sângelui depinde de echilibrul dintre  $\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{H}^+$ .

$$\text{pH} = \text{pK}^2 + 1^0 \text{g} \cdot \frac{[\text{HCO}_3^-]}{a \cdot \text{PaCO}_2} \quad (\text{ecuația Henderson-Hasselbach}),$$

a – coeficientul de solubilitate al  $\text{CO}_2$ .

Pentru a determina pH-ul trebuie utilizate două variabile:  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{pCO}_2$ . Sistemul Astrup cu nomograma SIGGAARD – ANDERSEN prezintă valorile normale pentru determinarea echilibrului acido-bazic:

$$\text{pH} = 7,35-7,45$$

$$\text{pCO}_2 = 34-45 \text{ mm/HG}$$

$$\text{CO}_2 \text{ total} = 23-27 \text{ mEq/l}$$

$$\text{BB} = 45-48 \text{ mEq/l} - \text{baze tampon}$$

$$\text{BE} = 0 \pm 2,5 \text{ mEq/l} - \text{baze în exces}$$

$$\text{BA} = 22-26 \text{ mEq/l} - \text{bicarbonat real}$$

$$\text{BS} = 22-26 \text{ mEq/l} - \text{bicarbonat standard}$$

În stări de acidoză severă se administrează intravenos, în perfuzie, hidrocarbonat de sodiu – o sare alcalinizată sub formă de soluție izotonă 1,3%, care conține 154,5 mmoli sau mEq la 1000 ml. Pentru restricția apei se pot utiliza soluții hipertone – spre exemplu, soluția 5% (conține 600 mmol la 1000 ml).

Doza se stabilește cu aproximație în funcție de deficitul de  $\text{HCO}_3^-$ , care poate fi calculat după formula:

$$\text{Deficitul de } \text{HCO}_3^- = \text{GC} \times 0,4 \times (\text{HCO}_3^- \text{ fiziologic} - \text{HCO}_3^- \text{ la bolnav})$$

în care GC – greutatea corporală (kg);  $\text{HCO}_3^-$  se măsoară în mEq/l; se consideră numai 40% din greutatea corporală (ceea ce corespunde distribuției  $\text{HCO}_3^-$ ). Se recomandă ca jumătate din deficitul calculat să fie introdus în 3-4 ore, restul mai lent, sub controlul echilibrului acido-bazic și al electroliților.

### Tulburările echilibrului acido-bazic

Există patru forme de dezechilibrare acido-bazică: acidoză metabolică; alcaloză metabolică; acidoză respiratorie; alcaloză respiratorie.

În afară de acestea, există (de cele mai multe ori) forme mixte prin combinația celor de mai sus. Ele pot fi compensate când pH-ul rămâne în limite fiziologice și decompensate când acesta depășește valorile normale. De asemenea, aceste forme se împart în acute și cronice. Valorile analizelor gazelor sangvine și pH-ului SIGGAARD – ANDERSEN, bazată pe ecuația Henderson și Hasselbach, arată forma de tulburare acido-bazică.

**Acidoza respiratorie.** Apare atunci când ventilația alveolară este insuficientă pentru a elimina  $\text{CO}_2$ . Tratamentul constă în ventilație adecvată monitorizată. Nu se administrează bicarbonat de Na, care poate crește producția de  $\text{CO}_2$ .

**Alcaloza respiratorie.** Apare în hiperventilație, hipoxie, anxietate, intoxicații (salicilați, analeptice, hormoni etc.). Tratament: ajustarea ventilației.

**Acidoza metabolică.** Rezultă din acumulări de acizi sau pierderi de substanțe alcaline. Acidoza metabolică pură prezintă  $\text{HCO}_3^-$  scăzut, valori normale, nemodificate, ale  $\text{pCO}_2$ . Încercarea de a compensa (de a corecta pH-ul) prin eliminarea  $\text{CO}_2$  prin tahipnoe, duce la coexistența acidozei metabolice cu alcaloză respiratorie.

$$\text{Deficitul anionic} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = (140 + 4) - (103 + 25) = 16 \text{ mEq/l}$$

**Deficit anionic crescut** (acumularea de acizi) are patru cauze majore: acidoză lactică (cea mai frecventă), acidoză renală, cetoacidoză diabetică, intoxicații (acid acetilsalicilic, etilenglicol, metanol).

În caz de intoxicații și insuficiență renală se poate vorbi de:

a) „acidoza metabolică cu  $\text{GA} > 12$ ” (acidoză normocloremică).

GA – gaura anionică (anionic gap)

$\text{GA} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$  Normal = 18-12 mVal/l

GAP este folosit în clinică ca un parametru pentru a realiza diagnosticul diferențial al formelor de acidoză metabolică.

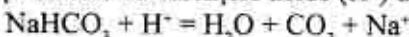
Motivația tratamentului: acidoza diminuează contractilitatea miocardică prin diferite mecanisme, inclusiv mecanismul de competiție dintre ionii de  $\text{H}^+$  și de  $\text{Ca}^{2+}$  la nivelul canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$  și proteinele contractile. Rezultă diminuarea efectelor proteinelor contractile și scăderea efectelor catecolaminelor.

**Medicația acidifiantă:** Preparatele utilizate în stările de alcaloză sunt: amoniu clorid, natriu clorid, kaliu clorid, acid clorhidric, L-arginină, L-lizină, acid ascorbic, spironolactonă.

**Medicația alcalizantă:** Preparatele utilizate în stările de acidoză sunt: hidrocarbonat de natriu, acetat de natriu, citrat de natriu, lactat de natriu, trometamol.

### Preparatele utilizate în stările de acidoză

**Hidrocarbonatul de natriu. Proprietățile farmacologice.** Hidrocarbonatul intră în reacții directe cu valențele acide ( $\text{H}^+$ ) după cum urmează:



Preparatul acționează rapid, preponderent în spațiul intravascular și extracelular. Cantitatea de  $\text{NaHCO}_3$  necesară pentru a majora pH-ul cu 0,1 este cu atât mai mare cu cât această diferență se face pentru valori mai scăzute ale pH-ului (6,9-7,0) față de cele apropiate de normal (7,3-7,4). De aici devine clar, de ce la un  $\text{pH} < 7$  e foarte dificil de refăcut pH-ul, iar la  $\text{pH} > 7,3$  e pericol de alcaloză metabolică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Hidrocarbonatul de natriu se folosește în acidoza metabolică. Volumul necesar de bicarbonat pentru administrare se calculează după:

Vml ( $\text{NaHCO}_3$ - 8,4%)= deficit de baze x 0,3 x G (kg)

Vml ( $\text{NaHCO}_3$ - 4%) = deficit de baze x 0,6 x G (kg)

Vml ( $\text{NaHCO}_3$ - 1,4%)= deficit de baze x 1,0 x G (kg)

Dacă nu avem datele de laborator, se administrează nu mai mult de 75-100 mmol bicarbonat. 1000 ml  $\text{NaHCO}_3$  de 8,4% conține câte 1000 mmol  $\text{Na}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ , 4% – 476,2 mmol  $\text{Na}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ , iar 1,4% – 166,75 mmol  $\text{Na}^+$  și  $\text{HCO}_3^-$ . Intravenos se recomandă 200-500 ml/zi 1,4%; 200 ml/zi 4% și 75-100 ml 8,4%. Oral se indică câte 8-10 g/zi.

**Contraindicațiile.** Hidrocarbonatul de natriu este contraindicat în: alcaloza metabolică; hipokaliemie, hiponatriemie; stări ce nu necesită supliment de natriu (insuficiență cardiacă, edem pulmonar, edeme generalizate, eclampsie etc.)

**Reacțiile adverse.** La utilizarea preparatului se pot dezvolta: alcaloză metabolică; edem pulmonar; încărcare hidrosodică și osmotică; agravarea insuficienței circulatorii („paradox venos” ca rezultat al creșterii  $\text{PvCO}_2$ ) cu micșorarea aportului de oxigen odată cu majorarea necesității (activarea fosfofructochinazei); risc de aritmie în alcaloză; acidoză intracelulară.

**Lactatul, acetatul și citratul de sodiu** au o acțiune antiacidotică prolongată prin metabolizarea lactatului, acetatului cu formarea de  $\text{HCO}_3^-$  care cuplează ionii de hidrogen cu o compensare treptată a acidozei. Eficacitatea terapeutică este mai redusă decât a  $\text{NaHCO}_3$ , deoarece acidoza împiedică metabolizarea rapidă a lactatului. Preparatele se administrează oral câte 2-4 g/zi sau intravenos soluție molară (18,66%) lactat de sodiu.

Nu se recomandă folosirea preparatelor la bolnavii cu hepatite, întrucât pot mări lactacidemia.

**Trometamol (trisamina, tris, THAM)** acționează ca bază aminată care după reacția cu apa:  $\text{THAM} + \text{H}_2\text{O} = \text{THAMH}^+ + \text{OH}^-$ . Ulterior ionul  $\text{OH}^-$  interacționează cu  $\text{CO}_2$  cu formarea de  $\text{HCO}_3^-$ . Hidroliza preparatului depinde de pH-ul mediului. Astfel, la un pH=6,9 1 litru THAM 0,3M corespunde la 270 mEq  $\text{HCO}_3^-$ ; și numai la 210 mEq la pH = 7,40.

Trometamolul difuzează mai bine (55% din greutatea corporală) față de  $\text{NaHCO}_3$  (33%) cu o alcalinizare mai mare a spațiului intracelular. La molaritate egală puterea de alcalinizare e mai mică ca a hidrocarbonatului. Un avantaj al preparatului este conținutul mic de natriu (29 mEq/l), iar dezavantajele preparatului se consideră: inhibiția respirației, inducerea unei hiperosmolarități prin  $\text{THAMH}^+$ .

Preparatul se administrează intravenos în general 250-750 ml/zi (necesarul se poate determina după formula – Vml 0,3% THAM = G x excesul de baze și constituie aproximativ 8,3 ml/kg).

## Preparatele utilizate în tratamentul alcalozelor

**Alcaloza metabolică.** Menținerea, respectiv corecția alcalozei metabolice, se face în principal la nivelul rinichilor. Alcaloza metabolică este întotdeauna hipercloremică din moment ce clorul este unicul anion important al lichidului extracelular. Totuși alcaloza metabolică reacționează întotdeauna la administrarea de clor. Există două tipuri de alcaloză metabolică:

**A. Alcaloza metabolică cu deficit volemic / clorurat (ce reacționează la clor).** Ea este asociată cu o micșorare volemică și reacționează integral la administrarea de NaCl. Se caracterizează printr-un conținut urinar de clor mai mic de 10 mEq/l. Menținerea alcalozei metabolice se datorează unei concentrații volemice. În cursul hipovolemiei, conservarea renală a sodiului prevalează asupra corecției alcalozei metabolice.

Alcaloza metabolică antrenează: o reducere a încărcăturii filtrate de bicarbonat; o reabsorbție crescută de bicarbonat la nivelul tubului proximal; o reabsorbție crescută de bicarbonat la nivelul tubului distal sub acțiunea aldosteronului (secreție crescută de protoni în schimb cu sodiul).

Cele trei cauze principale ale alcalozei metabolice sunt:

- Voma sau aspirațiile gastrice abundente. Pierderea de HCl constituie factorul primar responsabil.
- Diureticele (cu excepția acetazolamidei, care inhibă reabsorbția de bicarbonat și/sau spironolactonei, care inhibă secreția distală de cationi) produc o concentrație a lichidului extracelular inhibând reabsorbția clorului.
- Hipercapnia cronică: acidoza respiratorie este compensată printr-o alcaloză metabolică.

În toate aceste cazuri, alcaloza se menține până ce hipovolemia va fi corijată. pH-ul urinar este deseori mai mic de 7, reprezentând „aciduria paradoxală” a alcalozei metabolice. Administrarea de NaCl diminuează lipsa tubulară a sodiului și furnizează clorul ca un anion, ce însoțește reabsorbția sodiului. Astfel, excesul de bicarbonat poate fi eliminat împreună cu sodiul.

### **B. Alcaloza metabolică fără deficit volemic / clorurat (rezistentă la clor)**

Conținutul urinar tipic de clor este mai mare de 20 mEq/l. O cauză posibilă este hiperaldosteronismul primar și secundar, excesul de alcalii, transfuziile masive. Creșterea bicarbonatului sangvin este determinată de pierderea crescută de protoni prin urină. Alcaloza întreține (deseori) hipokaliemia.

Tratamentul include: a) administrarea de perfuzii saline: soluție de NaCl 0,9% (pentru creșterea eliminării renale a bicarbonatului) cu urmărirea diurezei; b) KCl – 40-80 mEq/l (uneori 120 mEq – cu un debit de 20 mEq/oră) – monitorizând diureza și ECG. Se folosește soluție molară 7,4% în care fiecare ml conține 1 mEq K<sup>+</sup> și 1 mEq Cl<sup>-</sup>. Se recomandă, mai ales în cazurile de pierderi digestive, de administrat printr-o venă centrală; c) acid clorhidric – soluție 0,1 N – 0,2 N (0,1-0,2 mmol/ml) în cazurile cu insuficiența renală, în doze de 125 mEq/250 ml timp de trei ore; d) soluție L-arginină sau L-lizină; e) în caz de alcaloză fără deficit volemic (clorurat): se administrează KCl sau spironolactonă.

**L-arginina clorhidrat.** Se livrează în fiole soluție molară (21,07%) 20 ml ce conține câte 1 mmol/ml clor și L-arginină. Preparatul este utilizat în tratamentul alcalozei metabolice grave care nu e posibilă prin NaCl sau KCl din cauza limitării introducerii cationilor.

L-arginina conține H<sup>+</sup> și Cl fără alți cationi, de aceea este utilă în tratamentul alcalozei grave. Se indică în alcaloză, insuficiență hepatică cu hiperamoniemie.

Preparatul este contraindicat în acidoze.

Volumul necesar pentru administrare se determină după formula: Vml concentrat = surplus de baze x 0,3 x G (kg). E necesar de suplimentat până la 50 mmol kaliu din cauza pierderilor.

**Soluția 0,1-0,2 N acid clorhidric** se utilizează în cazurile grave de alcaloză aditivă (100 ml HCl + 900 ml 5% glucoză).

Vml concentrat = surplusul de baze x 3 x G (kg);

Este indicată în cazurile cu insuficiență renală în doze – 125mEq/250 ml timp de 3 ore. Administrarea se face într-o venă centrală.

**Soluția NaCl 0,9% și 5,85%.** Vezi preparatele utilizate în tratamentul deshidratărilor.

**Soluția KCl 4%.** Preparatul se indică în hipokaliemie, alcaloză hipokaliemică, supliment la soluțiile infuzabile fără kalium.

Printre contraindicațiile preparatului putem constata: hiperkaliemia, hipercloremia, oliguria, anuria, prudență în insuficiența cardiacă.

Se preferă administrarea soluției molare (7,4% , 1ml = 1mmol KCl). Dacă nu sunt indicații, se recomandă câte 20-30 mmol K<sup>+</sup>/oră sau 100-150 mmol K<sup>+</sup>/zi.

## 2.14. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A SUBSTITUENȚILOR DE VOLUM PLASMATIC

În hipovolemie și în alte stări care necesită restabilirea rapidă a volumului lichidian, tratamentul constă în asigurarea presiunii osmotice și coloidosmotice normale, ce permite transportul normal al oxigenului și CO<sub>2</sub>. Transfuzia de plasmă dă rezultate bune, deși lipsa hematiilor face ca transportul oxigenului și CO<sub>2</sub> să fie deficitar. În cazul când nu avem la dispoziție plasmă sau sânge, recurgem la administrarea substituenților de volum plasmatic. Prin urmare, principala indicație terapeutică a substituenților de plasmă o constituie tratamentul șocului hemoragic.

Substituenții de volum plasmatic includ soluțiile cristaloide și coloidale.

### A. Soluțiile cristaloide

#### 1. Soluțiile saline:

##### a) izotone:

1) simple – soluția 0,9% clorură de sodiu;

2) polielectrolitice – soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer – Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.

##### b) hipotone:

1) simple – soluția clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;

2) polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.;

##### c) hipertone – soluția clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%.

#### 2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.

### B. Soluții coloidale

#### 1. Dextranii:

a) cu masă moleculară mică – neopolividon, manitol, sorbitol;

b) cu masă moleculară medie – dextran 40;

c) cu masă moleculară mare – dextran 70.

#### 2. Amidonuri – hidroxietilamidon.

3. Polimerii polipeptidici – poligelină, oxipoligelatină, gelatin-polisuccinat.

4. Preparatele sângelui – albumină umană, plasmă.

**Dextranii 40 și 70. Farmacodinamia.** Dextranul 40 (reopoliglicina) și dextranul-70 (poliglucina) sunt polizaharide formate prin unirea unui număr mare de molecule de glucoză prin legături alfa-1,6 prin acțiunea unor bacterii asupra zaharozei. În soluții au o vâscozitate și presiune osmotică similare plasmei.

La administrarea i/v, deopotrivă cu volumul administrat, contribuie la atragerea lichidului din spațiul extracelular (până la 20-25 ml la 1 g substanță) în lumenul vascular cu creșterea volumului sângelui circulant. Ca rezultat survin efectele:

- *efect de volum* – restabilesc volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat și prin volumul de lichid atras din țesuturi. Prin ambele mecanisme efectul se realizează pe parcursul perioadei de înjumătățire, iar apoi se bazează în principal pe volumul de soluție administrată;
- *efect hipertensiv* – crește presarcina, debitul cardiac, presiunea arterială;
- *efect antitrombotic* – micșorează vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;
- *efect diuretic* – prin creșterea VSC intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;
- *efect detoxicant* – prin creșterea VSC (produce hemodiluție cu reducerea concentrației relative a toxicului și accelerează eliminarea lui prin acțiunea diuretică).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Dextranii 40 și 70 se indică în: tratamentul și profilaxia șocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.); maladii cauzate de dereglări ale microcirculației; profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynaud, chirurgia vasculară și plastică, cardiochirurgie; tratamentul intoxicațiilor în combustii, peritonite etc.; hipotensiuni arteriale acute.

Dextranii 40 și 70 în stările de șoc se recomandă 500 – 1500 ml în funcție de tipul și gravitatea șocului (maxim 1,5 g/kg/zi) cu o viteză de 15-70 picături/min. La utilizări repetate câte 300-500 ml/zi (nu mai mult de 10 ml/kg/zi) cel mult 5 zile. În situațiile planice se administrează 200-400 ml în funcție de situația clinică. Dextranul 40 se indică peste o zi, iar dextranul 70 – de 2 ori pe săptămână.

**Contraindicațiile.** Dextranii 40 și 70 sunt contraindicați în: insuficiența cardiacă avansată; insuficiența renală cu oligurie sau anurie; traumele cerebrale cu hipertensiune intracraniană; ictus hemoragic; diateze hemoragice, trombocitopenie; reacții alergice la preparat.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale dextranilor 40 și 70 se relatează: reacții alergice sau anafilactoide (prurit, urticarie, artralгии până la șoc anafilactic); micșorarea coagulabilității la doze mari; supraîncărcarea circulației sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficiență cardiacă; acidoză la administrarea de volume mari (îndeosebi pentru dextran 70); reacția de pseudoaglutinare (necesită determinarea grupei sanguine înainte de administrare).

**Farmacocinetica.** Se administrează i/v cu persistarea în sistemul circulator.

Dextran-40 are efectul maxim peste 90 min. Frațiile cu masă sub 20000 se elimină rapid prin rinichi ( $T_{0,5}$ -15 min.), iar  $T_{0,5}$  în sânge – 8-12 ore. Timp de 24 ore se elimină circa 70 – 80% preparat sub formă neschimbată prin rinichi și parțial prin intestin. Efectul este intens timp de 3-4 ore, urmând ca apoi să fie echivalent doar cu volumul de substituent administrat.

Dextran 70 are un efect de substituție mai intens și mai durabil (timp de 4-8 ore) prin faptul că se menține mai mult timp în sânge cu o eliminare mai lentă (după 24 ore rămân circa 40%, peste 48 ore – 20-25%; 4 zile 8-10% cu eliminarea deplină timp de 5-7 zile). Se elimină cu urina circa 40-60%.

### **Dextranii cu masă moleculară mică. Neopolividon (neohemodez)**

**Farmacodinamia.** Reprezintă o soluție 6% de polivinilpirolidon cu masa moleculară până la 6000 cu conținut de ioni de natriu, kaliu, calciu, magneziu, clor cu un pH = 5,2-7,0. La administrarea i/v crește VSC (dar mai puțin ca dextranii 40 și 70) cu adsorbția toxinelor pe suprafața lui. Posedă:

- *efect detoxicant* – mai marcat ca la dextranii 40 și 70 prin adsorbția toxinelor și creșterea VSC (produce hemodiluție cu reducerea concentrației relative a toxicului și accelerează eliminarea lui prin acțiunea diuretică);
- *efect diuretic marcant* – prin creșterea VSC intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;
- *efect de volum* – restabilesc volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat și prin volumul de lichid atras din țesuturi (dar este mai slab ca la dextranii 40 și 70); durata efectului de volum este mică (câteva ore);
- *efect hipertensiv* – crește PA, debitul cardiac, presarcina (efect mai slab ca la dextranii 40 și 70)
- *efect antitrombotic* – micșorează vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară (efect mai slab ca la dextranii 40 și 70);

**Indicațiile și regimul de dozare.** Dextranii cu masă moleculară mică sunt utilizați în: intoxicații în peritonite, combustii, boala actinică, postoperatoriu, infecțiile gastro-intestinale, septicemie, boala hemolitică și toxemiile nou-născuților etc.; intoxicații cu medicamente și toxine dializabile; toxicoza gravidelor. Eficacitatea este comparativ mai mică în: tratamentul și profilaxia șocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.); maladii cauzate de dereglări ale microcirculației; profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynaud, chirurgia vasculară și plastică, cardiocirurgie. Enteral se indică: în infecțiile gastrointestinale acute, toxiiinfecțiile alimentare; insuficiența hepatică sau renală acută; toxicoza gravidelor etc.

Neopolividonul se administrează prin perfuzie i/v 300-500 ml cu viteza de 40-80 picături pe min. La copii în doze de 5-10 ml/kg (sugari – 60 ml; sub 2 ani – 100 ml; 5-10 ani – 150 ml; 10-15 ani – 200 ml în 24 ore). Intern se indică câte 5g în 100 ml apă fiartă de 1-3 ori/zi. Durata tratamentului se determină individual.



**Contraindicațiile.** Dextranii cu masă moleculară mică sunt contraindicați în: insuficiența cardiacă avansată congestivă; alergii grave: hemoragii intracraniene; astmul bronșic; nefrita acută.

**Reacțiile adverse.** La administrarea rapidă a dextranilor cu masă moleculară mică se pot constata: hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee, iar la administrarea internă – greață, vomă. Sunt descrise cazuri de dermatoză papuloasă difuză, hepatosplenomegalie.

**Farmacocinetica.** Se administrează i/v cu creșterea VSC. Datorită moleculelor mici se filtrează în glomeruli și se elimină comparativ rapid din organism timp de până la 6 ore. Efectul dezintoxicant survine în 10-15 min.

### **Amidonurile. Hidroxietilamidonul (refortan, refortan N, refordez)**

**Farmacodinamia.** Este o mixtură complexă de amilopectină hidroxilată cu masa moleculară de 40000; 200000 și 450000. Are proprietăți coloidale asemănătoare celor ale albuminei umane cu creșterea volumului plasmatic ceva mai mult decât cantitatea introdusă. Efectul se menține 36 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Hidroxietilamidonul se utilizează preponderent în stările de hipovolemie: tratamentul și profilaxia stărilor de hipovolemie și șoc: hemoragic, traumatic, septic, combustional; hemodiluție izovolemică.

Preparatul se administrează în stările de hipovolemie și șoc: șocul hemoragic – până la 20 ml/kg pe zi (1500 ml /zi) cu viteza de 0,33 ml/kg/min., de regulă – 500-1000 ml; șocul septic și combustional – viteza de perfuzie este mai mică; la copii până la 15 ml/kg/zi cu o viteză de 0,25 ml/kg/min. În hemodiluția izovolemică – câte 500 ml/zi timp de 4-6 ore, mai rar 1000 ml/zi timp de 8-12 ore. Primele 10-20 ml se administrează lent din cauza posibilelor reacții anafilactice.

**Contraindicațiile.** Hidroxietilamidonul este contraindicat în: insuficiența cardiacă congestivă gravă; insuficiența renală cu oligurie sau anurie neasociată cu hipovolemie, hemoragia intracerebrală, hiperhidratarea sau deshidratarea gravă, dereglări ale coagulabilității, hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** Hidroxietilamidonul poate provoca: reacții alergice sau anafilactice (bronhospasm, șoc, stop respirator sau cardiac); greață, frisoane, prurit, febră, dureri musculare, cefalee etc.; fenomene de tip gripal; edeme ale extremităților inferioare; micșorarea coagulabilității la doze mari; supraîncărcarea circulației sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficiență cardiacă, tahicardie, hipertensiune arterială.

**Farmacocinetica.** Preparatul se administrează intravenos prin perfuzie. Moleculele cu masa mai mică de 50000 se elimină repede prin rinichi, iar cele mai mari sunt fragmentate.  $T_{0,5}$  – 17 zile.

### **Polimerii polipeptidici**

**Farmacodinamia.** Poligelina și preparatele asemănătoare reprezintă un polimer din peptidele obținute din gelatina denaturată care formează o rețea datorită legării prin punți de uree cu o masă moleculară de 35000. La administrarea i/v reface VSC cu circa 60% superior volumului inițial datorită proprietăților coloidale și osmotice. Preparatul

de asemenea ameliorează microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui (deși mai slab ca dextranii 40 și 70), contribuie la dezintoxicarea organismului.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele se administrează în șoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional etc.).

**Contraindicațiile.** Poligelina și preparatele ei sunt contraindicate în: sensibilitate la preparat; insuficiența cardiacă avansată; asocierea cu sângele citrat.

**Reacțiile adverse.** Polimerii polipeptidici pot fi responsabili de: reacții alergice cu erupții urticariene, dispnee, hipotensiune, foarte rar șoc anafilactic; suprasolicitarea circulatorie cu insuficiență cardiacă etc.

**Farmacocinetica.** După administrarea i/v preparatul rapid difuzează prin peretele vascular, o parte fiind inclus în procesele metabolice. La interval de 2 ore în sânge se determină 16,7%, de 6 ore – 11,5%, 24 ore – 2%. Prin urină timp de 24 ore se elimină 40% din preparat, următoarele 24 ore – 10%.

### Preparatele sângelui

**Albumina umană.** Soluția izotonă de 5% de albumină umană acționează ca substituent de plasmă în condiții de hipovolemie. Soluția hipertona de 10 și 20% acționează prin aport de proteină și reface volemia.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Albumina se indică: pentru refacerea volumului plasmatic în șocul hemoragic, traumatic etc.; în prezența hipoproteinemiei – în combustii, după intervenții chirurgicale sau când se produc pierderi acute de sânge, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, pancreatita acută, procese supurative cronice, afecțiuni gastrointestinale.

Soluția izotonă de albumină umană se introduce inițial în volum de 500 ml cu viteza de 50-60 picături pe minut, repetând eventual după necesitate. Doza recomandată în stările însoțite de hipoproteinemie pentru soluția hipertona de albumină umană este de 200-300 ml (câte 100 ml în cel puțin 30 minute).

**Contraindicațiile și precauțiile.** Albumina este contraindicată în: anemia gravă, insuficiența cardiacă severă, hipersensibilitate la preparat. Bolnavii traumatizați necesită supraveghere, deoarece creșterea presiunii arteriale poate declanșa hemoragii. În caz de deficit de pompă cardiacă sau hipertensiune arterială este necesară prudență, iar perfuzia trebuie administrată lent (apare risc de supraîncărcare circulatorie și edem pulmonar).

**Reacții adverse.** Albumina izotonă umană este de regulă bine suportată. Rareori provoacă salivație, greață, vomă, dureri lombare, urticarie, reacții febrile, șoc anafilactic.

## 2.15. PRINCIPIILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR CU INFLUENȚĂ ASUPRA HEMOSTAZEI

Hemostaza și fibrinoliza sunt componentele unei funcții sangvine unice, denumite „homeostazia hemostazei” sau „echilibrul fluido-coagulant”. Dezechilibrul fluido-coagulant antrenează schimbări la nivelul vaselor sangvine de calibru mare, mediu sau mic, care se exprimă clinic prin hemoragii (sindroame hemoragice, fibrinolitice) sau prin tromboembolii arteriale sau/și venoase.

Preparatele utilizate în medicația hemostazei sunt:

Hemostaticele (coagulantele) și antitromboticele (anticoagulantele, antiagregantele plachetare și fibrinoliticele).

Hemostaza fiziologică reprezintă rezultatul a trei mecanisme fundamentale: vascular (prin vasoconstricție), plachetar (formarea trombusului plachetar) și plasmatic (coagularea).

### I. HEMOSTATICELE

Hemostaticele sunt medicamente capabile să oprească sângerarea și se clasifică în hemostatice cu acțiune locală și hemostatice cu acțiune sistemică.

#### A. Hemostatice cu acțiune locală

Această grupă cuprinde preparate care se aplică pe suprafețele sângerânde, în cazul hemoragiilor externe, capilare și venoase. Se utilizează în epistaxis, plăgi superficiale, extracții dentare, intervenții ORL etc.

După mecanismul de acțiune se împart în:

1. **Vasoconstrictoare:** epinefrina, norepinefrina, policrezulen. Se folosesc sub formă de soluții, acțiunea vasoconstrictoare responsabilă de oprirea sângerării durează 0,5-2 ore.

2. **Preparate astringente:** clorura ferică, în soluție de 5-20%; clorura de aluminiu sub formă de creioane sau în soluție. Substanțele provoacă o coagulare (precipitare) a proteinelor de suprafață, utilizate pentru oprirea hemoragiilor produse prin tăieturi superficiale sau în ulcerările buzelor.

3. **Preparate cu activitate tromboplastinică:** pulbere sau soluție de tromboplastină, veninul de viperă (*Vipera russelli*) cu acțiune analogă tromboplastinei. Efectul hemostatic se datorează activării protrombinei, cu declanșarea consecutivă a procesului de coagulare a sângelui.

4. **Preparate care transformă fibrinogenul în fibrină:** trombina umană, bovină sau obținută de la alte mamifere. Trombina este proteină enzimatică care transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină, favorizând coagularea sângelui. Preparatele de trombină nu se injectează, deoarece provoacă coagulare intravasculară masivă. Se utilizează local, sub formă de pulbere sau în soluție (100-2000 u/ml) împreună cu fibrinogen sau îmbibată în burete de fibrină. Trombina este utilă în cazul intervențiilor ORL, în chirurgia plastică, neurochirurgie, extracții dentare ș.a.

5. **Materiale hemostatice absorbabile (matrice pentru coagularea locală):** burete de fibrină umană îmbibat în soluție de trombină. Se aplică pe plăgi chirurgicale

sângerânde, unde trombina, venind în contact cu sângele, îl coagulează în matricea fibrilară.

Buretele de gelatină se aplică pe suprafețe sângerânde, singur sau îmbibat în soluție salină izotonă sterilă, în soluție de trombină sau soluție de antibiotic. Buretele absoarbe sângele și favorizează coagularea, acționând hemostatic în sângerările capilare și venoase. Buretele de fibrină și gelatină poate fi lăsat în rană, absorbindu-se în 4-6 săptămâni.

Pulberea sterilă de gelatină sub formă de pastă, preparată cu soluție salină izotonă, se aplică pe suprafețele sângerânde ale pielii, mucoasei nazale, rectale sau vaginale.

Oxixeluloza (celuloza oxidată), venind în contact cu sângele de pe suprafața plăgii, formează cheag, care după 1-2 zile se gelifică și se poate îndepărta sau se absoarbe în câteva zile. Are proprietăți bactericide cu spectru larg, care însă nu poate substitui medicația antimicrobiană. Nu se aplică în pansamente, deoarece inhibă epitelizarea și nu se recomandă în chirurgia osoasă, deoarece întârzie formarea calusului.

## **B. Hemostatice cu acțiune sistemică**

Această grupă de medicamente își manifestă efectul prin unul din următoarele mecanisme:

a) **corectarea unor deficiențe ale procesului coagulării:** factori ai coagulării; vitaminele K; protamina sulfat; extracte din veninul unor șerpi;

b) **împiedicarea fibrinolizei** – antifibrinoliticele: acidul  $\epsilon$ -aminocaproic, acidul tranexamic, acidul paraaminobenzoic;

c) **creșterea rezistenței capilare:** etamsilatul, carbazocroma, compușii flavonici (rutozida, troxerutina, oxeerutina).

### **a. Preparate care corectează procesul coagulării**

**1. Factorii coagulării:** Preparatele sunt obținute din plasma umană și sunt indicate pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor prin deficit de coagulare și bolnavilor cu deficite specifice în hemofilie.

**Fibrinogen purificat (factorul I)** sub formă de soluție de 1-2%, acționează hemostatic în sindromul de defibrinare și în afibrinogenemia congenitală. Se introduce în perfuzie intravenoasă în doză de 1-8 g.

**Concentrate de factor VIII** (factor antihemofilic) sub formă de crioprecipitat, sau de concentrat liofilizat corectează temporar deficitul specific la bolnavii cu hemofilie A. Preparatul se introduce intravenos, dozele stabilindu-se în funcție de nivelul de factor VIII dorit. Pentru hemostază în hemofilia A, este necesară o concentrație de circa 25% față de valoarea normală a factorului VIII din plasmă. Fiecare u/kg administrată intravenos crește activitatea plasmatică cu 2%. O doză de atac de 50 u/kg realizează o concentrație de 100%. Timpul de înjumătățire este de 9-15 ore, de aceea, intervalul dintre doze trebuie să fie 11-12 ore. Eficacitatea preparatului poate fi redusă din cauza formării de anticorpi. Dozele mari pot provoca hemoliză și reacții alergice.

**Complexul factorului IX (complexul protrombinic)** este un concentrat uscat și purificat obținut din plasmă, care conține protrombină (factor II), factor IX, factor X, cantități variate de factor VII, factori ai coagulării dependenți de vitamina K. Este indicat în hemofilia B (boala Christmas) și în supradozarea anticoagulantelor cumarinice. Se administrează intravenos și se dozează în unități. Fiecare u/kg crește activitatea plas-

matică a factorului IX cu 1,5%. Dozele recomandate sunt de 40-60 u inițial, administrate intravenos și 5-20 u/kg pentru întreținere. Intervalul între doze depinde de timpul de înjumătățire al factorilor coagulării: 20-30 ore pentru factorul IX, 50-80 ore pentru factorul II, 25-60 ore pentru factorul X și 5 ore pentru factorul VII. Corespunzător, administrarea complexului protrombinic se va face o dată în zi, iar în hemofilia prin deficit de factor VII – la fiecare 4-6 ore.

Reacții adverse: tromboză vasculară (se recomandă administrarea de heparină); sindromul de coagulare intravasculară diseminată, reacții pirogene. Introducerea rapidă poate provoca cefalee, congestie, greață și vomă.

**Concentratul de factor XIII** stabilizează cheagul de sânge, legând între ei monomerii de fibrină. Se injectează intravenos în stările hemoragice prin deficit de factor XIII congenital sau în leucoze acute și ciroză hepatică.

## 2. Vitaminele K

Vitamina K<sub>1</sub>-fitomenadiona este compus natural, care se găsește în produse de origine vegetală și este liposolubilă. Vitamina K<sub>2</sub> este sintetizată de bacteriile florei intestinale. Vitamina K<sub>3</sub> – menadiona sodiu bisulfat – este un derivat de sinteză, hidrosolubil.

**Mecanismul de acțiune:** Vitamina K în calitate de coenzimă al unui sistem enzimatic microzomial, este indispensabilă pentru sinteza în ficat a unor factori ai coagulării: protrombina (factorul II); proconvertina (factorul VII); factorul Christmas (IX); factorul Stuart-Prower (X). Vitamina K catalizează carboxilarea radicalilor glutamici de pe suprafața macromoleculilor glicoproteice (factorilor coagulării). Derivații carboxilici rezultați facilitează legarea ionilor de calciu, prin interacțiunea complexului rezultat cu fosfolipidele tisulare, favorizând procesul de coagulare.

În cazul insuficienței vitaminei K sunt sintetizate proteine procoagulante (factori ai coagulării) care nu sunt funcționale – cunoscute sub denumirea de PIVKA („protein induced by vitamin K absence”). De asemenea se pot produce hemoragii datorate unei coagulabilități reduse a sângelui. Pot apărea echimoze, epistaxis, hemoragii digestive, hematurie, sângerări postoperatorii, mai rar hemoptizie și hemoragii cerebrale. Lipsa vitaminelor poate surveni la supradozarea anticoagulantelor orale (antivitaminine K), a salicilaților (scad protrombinemia) și a vitaminei A (inhibă formarea vitaminei K<sub>2</sub> de către flora intestinală); la administrarea orală de sulfamide, tetraciclone, cefalosporine, fenitoină; în cazul unei cantități prea mici de bilă în intestin; în unele sindroame de malabsorbție și boli hepatice severe. La nou-născut hemoragiile pot apărea din cauza florei intestinale insuficiente. Boala hemoragică a nou-născutului este asociată cu insuficiența vitaminei K în laptele matern.

**Fitomenadiona** (vitamina K<sub>1</sub>) se găsește în plante. Este liposolubilă, absorbția ei se face în porțiunea incipientă a intestinului subțire, prin intervenția unui mecanism transportor activ. Se poate administra oral, intramuscular și intravenos. Efectul se instalează relativ repede.

### Indicații și regimul de dozare:

- hemoragii prin supradozarea cu anticoagulante cumarinice, unde factorii de coagulare revin la valori în afara zonei periculoase după 6-8 ore de la injectarea intravenoasă a unei doze terapeutice mari, efectul fiind deplin la 24 ore. Medicația

anticoagulantă devine ineficace timp de două săptămâni. Este necesară o doză de 20-40 mg fitomenadionă, intramuscular sau intravenos lent (cel mult 5 mg/minut), repetat la necesitate după 24 de ore. În cazurile mai puțin grave se administrează 5-15 mg oral sau intramuscular, iar dacă timpul de protrombină este prelungit excesiv, sau INR > 3, dar nu s-au produs hemoragii, este suficientă o singură doză unică de 5 mg fitomenadionă oral.

- boala hemoragică a nou-născutului și sugarului - 0,3 mg/kg/corp, copilului imediat după naștere. Pentru profilaxie se recomandă administrarea orală de 20 mg/zi fitomenadionă mamelor care au urmat în timpul sarcinii tratament anticonvulsivant sau celor susceptibile la hipovitaminoza K, cu 2 săptămâni înainte de naștere.
- icter mecanic sau fistulă biliară - intramuscular sau oral câte 10 mg/zi fitomenadionă împreună cu săruri biliare.
- sindroamele de malabsorbție parenteral.

Fitomenadiona este practic lipsită de toxicitate. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de dispnee, dureri toracice, hipotensiune, dureri precordiale sau chiar deces.

**Menadiona** este un analog de sinteză, liposolubil, al vitaminelor K naturale. Se administrează oral sau în injecții intramusculare (soluție uleioasă), în aceleași indicații și aceleași doze ca fitomenadiona.

**Menadiona sodiu bisulfat** este derivat al menadionei pentru administrare orală și intramusculară, solubil în apă, care se absoarbe și în absența sărurilor biliare. Se utilizează în aceleași indicații și aceleași doze ca fitomenadiona, fiind contraindicate la nou-născuți și la sugari, deoarece în doze obișnuite pot produce la aceștia anemie hemolitică, hiperbilirubinemie și icter nuclear. Bilirubinemia se datorează competiției între pigmentii biliari și menadionă pentru procesul de glucuronoconjugare, care are o capacitate limitată la naștere și în primele luni de viață.

**3. Sulfatul de protamină** este o polipeptidă bazică obținută din sperma de pește. Neutralizează specific heparina și congenerii săi, fiind folosită ca medicație antidot. 1 mg protamină sulfat (75 u) neutralizează 85 u de heparină. Acțiunea anticoagulantă a 10.000 unități heparină este anihilată de 100-125 mg protamină. Efectul se instalează în 30-60 secunde de la injectarea intravenoasă.

Este indicată în hemoragiile grave, apărute sub tratament heparinic. De obicei, inițial se injectează intravenos 50-75 mg protamină sulfat, continuând apoi cu o perfuzie dozată după nevoie.

La supradozarea protaminei apare riscul de coagulare intravasculară, tromboze, uneori, paradoxal, hemoragii.

Injectarea intravenoasă poate provoca congestia pielii, bradicardie, hipotensiune și dispnee.

**4. Extractele din veninul unor șerpi *Bothrops atrox*, *B. Jararaca* - batroxobina** (hemocoagulează, reptilase, venostat) - au proprietăți hemostatice datorită unei activități enzimactice de tip trombinic și tromboplastinic. Se utilizează pentru profilaxia sângerărilor în chirurgia plastică, ORL, după prostatectomie, menometroragii ș.a. Se administrează intravenos sau intramuscular.

Sunt contraindicate în sindromul fibrinolic, deficitul marcat de factori ai coagulării, coagulopatiile de consum, trombocitopeniile, trombozele și tromboemboliile.

### **b. Inhibitorii fibrinolizei – antifibrinoliticele**

Antifibrinoliticele sunt preparate cu acțiune hemostatică, utilizate în hemoragiile prin hiperfibrinoliză. Ele inhibă fibrinoliza prin blocarea competitivă a activatorilor plasminogenului și parțial prin blocarea necompetitivă a plasminei.

*Acidul  $\epsilon$ -aminocaproic* este un compus de sinteză înrudit cu lizina.

**Mecanismul de acțiune:** efectul hemostatic se dezvoltă în urma inhibării activatorilor plasminogenului cu împiedicarea formării de plasmină, și în urma stimulării adeziunii și agregării trombocitelor. Preparatul manifestă acțiune moderat desensibilizantă și antiinflamatoare ca urmare a inhibării secreției chininelor, a chimotripsinei și  $\alpha$ -chimotripsinei. Blochează reacțiile antigen-anticorp și micșorează titrul de anticorpi, producând efecte imunosupresive.

**Farmacocinetica:** Acidul aminocaproic se absoarbe bine după administrarea orală, realizând concentrații plasmatiche maxime la 2 ore de la administrare. Se distribuie extracelular și se elimină cu urină – circa 80% în 12 ore. Timpul de înjumătățire este de 1-2 ore. Penetrează bariera placentară.

**Indicații:** hemoragii prin supradozarea medicației fibrinolitice, sindromul fibrinolic sistemic în ciroză, cancer metastatic, hemopatii etc., hemoragii după prostatectomie, amigdalectomie, hematurii, melene, unele menometroragii; profilaxia hemoragiei după extracții dentare la hemofilici.

**Regimul de dozare:** se administrează oral câte 6 g de 4 ori/zi, dizolvat sau cu apă îndulcită. În urgențe se indică în perfuzie intravenoasă soluție de 5%, inițial 4-6 g în 1/2 oră, apoi câte 1-1,25 g/oră, până la oprirea hemoragiei, fără a depăși 30 g/24 ore. La nevoie, se asociază perfuzia cu sânge proaspăt și fibrinogen. Pentru controlul eficacității se evaluează nivelul seric al fibrinogenului și activitatea fibrinolică.

**Reacții adverse:** injectarea intravenoasă rapidă poate produce hipotensiune, bradicardie, aritmii și favorizarea coagulării intravasculare. Dozele mari provoacă diureză osmotică, uneori cu dezechilibru hidroelectrolitic. Ocazional pot apărea greață, diaree, cefalee, amețeli, obstrucție nazală și fenomene de miopatie.

**Contraindicații:** insuficiența renală severă, stările de coagulare intravasculară activă, hemoragiile intracavitare, primul trimestru de sarcină. Impune grijă folosirea la cardiaci, hepatici și renali. Este periculoasă asocierea cu aprotinina, din cauza dezvoltării trombozelor.

*Acidul tranexamic* este un inhibitor al fibrinolizei de sinteză, cu aceleași indicații și contraindicații ca și acidul aminocaproic, însă are o potență mai mare și este mai bine suportat. Se administrează oral 0,25-1 g de 3-4 ori/zi (maximum 6 g/zi), sau intravenos lent 0,25-0,5 g de 1-3 ori/zi (doza maximă 3 g/zi). Provoacă rareori greață, vomă, amețeli, hipotensiune.

*Acidul aminometilbenzoic* se administrează oral câte 100 mg de 3 ori/zi; în injecții intramusculare sau intravenoase (lent) câte 50-150 mg de 3 ori în zi. Are aceleași indicații, contraindicații și reacții adverse ca celelalte antifibrinolitice de sinteză. <

*Aprotinina* (contrikal, gordox, trasilol, zimofren) polipeptidă de origine animală, este un inhibitor al proteazelor plasmatiche, celulare și tisulare, îndeosebi al plasminei, al activatorilor plasminogenului, kalicreinelor, tripsinei și chimiotripsinei.

**Farmacocinetica:** după injectarea intravenoasă se distribuie rapid în lichidul extracelular, cu diminuarea concentrației plasmatice. Timpul de înjumătățire este de 23-40 minute. Se elimină prin rinichi timp de 48 de ore sub formă de metaboliți inactivi. Se depune în rinichi și în țesutul cartilajinos. Nu trece bariera hematoencefalică și nu există date despre penetrarea placentară.

**Indicații:** în scop curativ și profilactic, se utilizează în afecțiuni însoțite de proteoliză patologică: sindroame hemoragice prin fibrinoliză, stări de șoc, pancreatită acută, dermatită buloasă, hemoragii postoperatorii.

**Regimul de dozare:** în injecție lentă sau perfuzie intravenoasă. Dozarea se face în unități inhibitorie ale kalicreinei. Se folosesc diverse scheme de tratament, în funcție de starea clinică. De obicei se introduc inițial 500 000 u K.L., apoi câte 200 000 u la fiecare 4-6 ore.

**Reacții adverse:** reacții alergice, uneori șoc anafilactic. În stările de hipercoagulabilitate este necesară protecția cu heparină.

### c. Hemostatice prin creșterea rezistenței capilare

Această grupă de preparate se administrează în hemoragiile prin fragilitate vasculară, dar eficacitatea lor este îndoielnică.

**Etamsilatul** (diciinon) este un derivat al acidului benzensulfonic.

**Farmacodinamia.** Preparatul crește rezistența și micșorează permeabilitatea capilară, mărinđ tonusul venos; stimulează formarea trombocitelor din megacariocite; în vasele lezate mărește gradul de adezivitate plachetară, grăbește formarea și retractarea trombusului primar; grăbește formarea de tromboplastină tisulară. Nu influențează nivelul fibrinogenului și timpul de protrombină. Acțiunea preparatului este cu atât mai intensă, cu cât mai joasă este coagulabilitatea sângelui.

**Farmacocinetica.** Se absoarbe bine, dar lent din tractul gastrointestinal și din locul de injectare. Timpul de înjumătățire este de 8 ore după administrare orală și 2 ore după administrare parenterală. Se leagă 95% cu albuminele plasmatice, se elimină din organism sub formă neschimbată. După 5 minute de la administrarea intravenoasă prin rinichi se elimină 20-30%, restul dozei se elimină timp de 4 ore.

**Indicațiile.** Etamsilatul este indicat pentru combaterea sângerărilor prin fragilitate capilară, a hemoragiilor minore după intervenții chirurgicale, în boala venoasă și angiopatie diabetică. Eficacitatea terapeutică este inegală.

De obicei se administrează oral câte 500 mg de 3 ori/zi; în urgențe se injectează intravenos, inițial 500-700 mg, urmate de 250 mg intramuscular sau 500 mg oral, la fiecare 4-6 ore. Efectul hemostatic se manifestă în 5-15 minute după administrarea intravenoasă, fiind maxim la 1-2 ore și se păstrează timp de 4-6 ore. Eficacitatea hemostatică maximală se atinge la doze de 10-20 mg/kg/zi. Dacă la acest regim de dozare hemoragia nu se oprește timp de 2 zile, tratamentul cu etamsilat se sistează.

În angiopatie diabetică cu focare hemoragice se indică câte 250 mg intramuscular de 2 ori/zi sau oral de 3 ori/zi, timp de 2-3 luni.

**Reacții adverse:** ocazional, provoacă greață, cefalee, erupții cutanate.

**Carbazocroma** (produs de oxidare a adrenalinei) se administrează oral, câte 10 mg/zi; în injecții intramusculare sau subcutanate, câte 1,5 mg de 1-3 ori/zi; în perfuzie intravenoasă câte 50 mg în 50 ml de soluție glucozată.



**Compușii flavonici** au proprietăți antioxidante și de reducere a fragilității capilare fac parte din grupa vitaminelor P.

**Rutozida** este un compus natural cu absorbție orală redusă. Se administrează câte 80 mg/zi, oral sau intramuscular. În terapie se utilizează mai des flavonoizii sintetici **troxerutina** și **oxerutina** (venoturon) în doze mari, câte 0,6-2 g/zi oral. Sunt utilizate pentru combaterea hemoragiilor datorate fragilității capilare la aterosclerotici, hipertensivi, diabetici, dar eficacitatea lor este apreciată ca slabă.

## II. MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Echilibrul fluido-coagulant poate suferi dereglări în sensul hiperactivității coagulante sau hipoactivității fibrinolitice, cu dezvoltarea trombozelor sau instalarea unui sindrom tromboembolic de amplitudine. Trombozele se exprimă prin formarea unui cheag intravascular, care poate să oblitereze parțial sau total lumenul unui vas și să reducă sau să suprimă fluxul sangvin la nivelul teritoriului respectiv.

În orice tromboză intervin cinci factori: endoteliul vascular, fluxul sangvin, plachetele, proteinele plasmatică ale coagulării și fibrinolizei. Participarea fiecărui factor depinde de locul dezvoltării trombozei: la nivelul unei artere, a unei vene, cavități cardiace sau este răspândit difuz, cum ar fi CID-ul.

Tromboza venoasă se produce din cauza stazei sangvine, care activează procesul de coagulare, cu apariția trombusului roșu, format dintr-o rețea de fibrină, pe care se depun eritrocitele și trombocitele. Este amorf, mobil, se poate desprinde de peretele vascular, provocând embolii, deseori foarte grave, cum sunt cele pulmonare, cerebrale ș.a.

Tromboza arterială își are originea în leziunea peretelui endotelial (ateroscleroză), care declanșează agregarea plachetară cu formarea trombusului alb, care este imobil și poate oblitera total un vas, cu întreruperea fluxului sangvin și infarctizarea zonei alimentate de vasul respectiv.

Fibrinoliza este procesul invers coagulării și constă în desfacerea rețelei de fibrină insolubilă de către activatorul tisular al plasminogenului, sintetizat de țesutul endoteliului lezat, la nivelul căruia s-a format cheagul de sânge. Activatorul tisular al plasminogenului convertește plasminogenul în plasmină, enzimă care provoacă liza cheagului.

Antitromboticele sunt medicamente utile pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor tromboembolice. Ele pot acționa prin următoarele mecanisme :

- a) **inhibarea coagulării** : anticoagulantele directe și indirecte;
- b) **inhibarea funcțiilor plachetare**: antiagregantele plachetare;
- c) **stimularea lizei trombusului**: fibrinoliticele (tromboliticele).

### A. ANTICOAGULANTELE

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul coagulării, acționând la nivelul sistemului plasmatic responsabil de gelificarea sângelui și se clasifică în:

#### 1. Anticoagulante directe (naturale):

- a. heparina standard (nefracționată): heparina de natriu, heparina de calciu;
- b. heparinele cu masă moleculară mică (HMMM): nadroparina; enoxaparina; dalteparina; reviparina; tinzaparina; logiparina;
- c. heparinoizii: danaparoida; pentosanul; sulodexidul;

d. inhibitorii direcți ai trombinei:

- *hirudina și analogii ei* – lepirudină, bivaluridină;

- *inhibitori ai trombinei* cu masa moleculară mică: melagatran; ximelagatran;

e. preparatele antitrombinei III : antitrombina III;

f. diverse: inhibitorii FXa – antistazina, r-FVIIa.

## 2. Anticoagulante indirecte, orale (de sinteză):

derivați cumarinici: acenocumarol; etilbiscumacetat; warfarina; fepromarona;

derivați indandionei: fenindiona; difenadiona; omefina.

### 1. ANTICOAGULANTELE DIRECTE

**Heparina standard** sau heparina nefracționată, utilizată ca medicament, este un compus macromolecular, cu proprietăți acide, obținută din mucoasa intestinului de porcine sau din plămânilor de bovine, cu Mm. 2000-40000 D, cu o medie de 15000-18000 daltoni. În organism este stocată în mastocite (alături de histamină, ATP ș.a.) Moleculele sunt de tip glucozaminoglican. Porțiunea responsabilă de activitatea anticoagulantă este o secvență pentazaharidică specifică, cu Mm 1700 D.

**Mecanismul de acțiune:** heparina inhibă procesul de coagulare, datorită cuplării sale cu un anticoagulant fiziologic – antitrombina III. Complexul heparină-antitrombină III determină modificări conformaționale și majorarea (de 700 - 1000 de ori) a acțiunii anticoagulante a antitrombinei III, ca rezultat are loc inactivarea unor enzime procoagulante: trombina (factorul IIa), Xa, XIIa, XIa, IXa. Cea mai sensibilă este trombina, urmează apoi factorul Xa. Fixarea heparinei de antitrombina III este condiționată de prezența secvenței pentazaharidice specifice a heparinei. Pentru inactivarea trombinei este necesar ca heparina să se fixeze atât de antitrombina III cât și de trombină. Legarea de trombină este posibilă când lungimea catenei de heparină este de cel puțin 16 unități monozaharidice. Inactivarea factorului Xa necesită numai legarea heparinei de antitrombina III, pentru care este suficient un număr mai mic de unități monozaharidice.

**Efectele farmacodinamice:** heparina are efect analgezic, antiinflamator, imunosupresiv, hipoglicemiant și diuretic. Favorizează eliberarea lipoproteinlipazei din țesuturi, cu hidroliza consecutivă a trigliceridelor din componența chilomicronilor și a lipoproteinelor. Este antagonistul fiziologic al histaminei, serotoninei, hormonului adrenocorticotrop și aldosteronului, frânează reacția antigen-anticorp, sporește fosforilarea oxidativă în peretele vascular și măduva spinării. Preparatul sporește funcția tiroidei, diminuează legarea tiroxinei de proteine, iar nivelul hormonului tireotrop scade. Heparina scade rezistența vasculară periferică, înlătură spasmul coronarian.

Efectul anticoagulant al heparinei poate fi modificat de o serie de factori. Fibrina din componența cheagului de sânge poate proteja trombina de inactivare. Pentru inactivarea trombinei legată de fibrină sunt necesare concentrații de heparină de aproximativ 20 de ori mai mari decât pentru inactivarea trombinei libere. Aceasta explică de ce dozele necesare curativ, atunci când trombusul este constituit, sunt mai mari decât cele necesare profilactic. Suprafețele subendoteliale în cazul lezării endoteliului vascular protejează proteinele procoagulante (factorii coagulării) de inactivare. Legarea heparinei de anumite proteine (în caz de boli inflamatorii, cancer ș.a.) de asemenea îi scade

efectul anticoagulant. Rezistența la heparină este condiționată de deficitul cantitativ sau calitativ de antitrombină III.

**Farmacocinetica:** Heparina nu se absoarbe din mucoasa tractului gastrointestinal (datorită moleculei mari și sarcinei electrice negative). Se absoarbe bine după administrarea subcutanată și intravenoasă. Nu se administrează intramuscular, deoarece provoacă hematoame.

Efectul se instalează foarte rapid, în câteva minute la administrarea intravenoasă și în aproximativ 20-30 min. după administrarea subcutanată. Durata acțiunii 4-6 ore.

În cazul injectării subcutanate biodisponibilitatea heparinei este limitată la 25-30%. În sânge se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.  $T_{1/2}$  după injectarea intravenoasă este variabil, în funcție de doză – astfel  $T_{1/2}$  este de 30 minute după injectarea unei doze de 25 u/kg și 152 minute după injectarea unei doze de 400 u/kg. Este mai mic la bărbați și la fumători și se mărește în caz de insuficiență hepatică și renală.

Heparina se elimină urinar în formă depolimerizată și parțial desulfatată, care păstrează aproximativ 50% din activitate. Nu traversează bariera placentară.

**Indicații:** tratamentul trombozelor venoase profunde și a emboliei pulmonare, profilaxia trombozelor la bolnavii cu risc moderat și la cei cu risc mare – vârsta peste 40 ani, intervenții chirurgicale majore pelvine sau abdominale, aritmii, valvule protetice, cancer, intervenții ortopedice ș.a.

Heparina în doze mici de 5 u/kg/oră în perfuzie intravenoasă, poate fi folosită în stări de coagulare intravasculară diseminată.

**Dozaj:** se face în funcție de indicații. În tratamentul emboliei pulmonare și al trombozei venoase profunde: se introduce intravenos, inițial 5000 UI în bolus, urmat de 1200-1600 UI/oră sau 30000-40000 UI/zi în perfuzie continuă. Durata tratamentului este de 4-5 zile, uneori chiar până la 10 zile, în caz de tromboză ileofemurală masivă. De obicei, în continuare se recomandă administrare de doze mai mici – 5000-10000 UI la fiecare 4-5 ore intravenos, sau subcutanat 8000-10000 UI la fiecare 8 ore, după care se trece la un anticoagulant oral.

Tratamentul tromboemboliilor se poate face și cu heparină subcutanat în doze de 15000-20000 UI la fiecare 12 ore.

În scop profilactic se recomandă doze de 5000-10000 UI la fiecare 8-12 ore, subcutanat, uneori pot fi utile chiar doze de 3500 UI la fiecare 6-8 ore.

Pentru profilaxia trombozelor postoperatorii: se recomandă subcutanat 5000 UI cu 2-3 ore până la operație, apoi timp de 7 zile, aceeași doză, administrată la fiecare 8 ore.

**Supravegherea tratamentului:** deoarece răspunsul la tratamentul cu heparină poate fi variat (hemoragii, ineficacitate), este necesară supravegherea clinică și biologică a tratamentului. Pentru testarea eficacității se măsoară timpul de coagulare, iar pentru controlul siguranței tratamentului – timpul parțial de tromboplastină activată (TPTA), care trebuie menținut la valori de 1,5-2,5 ori mai mari decât cele normale (22-36 sec.). Controlul sângelui se face imediat înaintea injectției intravenoase sau pe parcursul perfuziei, la început la fiecare 6 ore, apoi o dată/zi. La administrarea subcutanată controlul se face la 6 ore de la injectie, pe perioada de stabilire a dozei. E necesar de determinat zilnic numărul de trombocite.

**Reacții adverse:** relativ frecvente – hemoragii (antidot – sulfatul de protamină), trombocitopenie, după 2-14 zile de tratament (de origine autoimună prin apariția de

autoanticorpi față de heparină și factorul plachetar 4), uneori severă, însoțită de tromboembolism paradoxal arterial, atribuit agregării plachetare, stimulată de heparină și tromboembolism venos, atribuit eliberării de factor plachetar 4.

Mai rar – osteoporoză, fracturi spontane, alopecie reversibilă sau albirea ireversibilă a părului, fenomene de hipoaldosteronism cu hiperkaliemie, priapism. Alte efecte nedorite sunt de natură alergică: febră, frisoane, erupții cutanate. Rareori pot apărea reacții anafilactice, mai ales la diabetici care au urmat tratament cu protamin-zinc-insulină. De asemenea, rar se poate produce vasoconstricție pulmonară cu disfuncție ventriculară dreaptă și hipotensiune.

**Contraindicații:** absolute – hemoragii sau tendințe la hemoragii, în ulcerul gastric sau duodenal activ, în accidentele vasculare cerebrale hemoragice, endocardita bacteriană acută, după intervențiile pe sistemul nervos central, ateroscleroza vaselor cerebrale, trombocitopenia, tuberculoza activă. Contraindicații relative – hipertensiunea arterială, afectarea vaselor retinei, insuficiența hepatică și renală, antecedentele ulcerose, vârsta înaintată.

**Interacțiuni medicamentoase:** se evită amestecul în același flacon cu alte medicamente din cauza incompatibilităților multiple. Administrarea simultană de acid acetilsalicilic și alte antiinflamatorii nesteriodiene, antiagregante plachetare sau anticoagulante cumarinice crește riscul de hemoragie. Heparina este incompatibilă cu gentamicina, streptomycină, cefalosporinele, adrenomimeticele, hidrocortisonul, antihistaminicile, papaverina, insulina, vitamina C. Diminuează efectul heparinei: penicilinele, tetraciclinele și anticoncepționalele orale. Heparina deplasează din legătura cu proteinele propranololul, verapamilul și chinidina.

### Heparinele cu masă moleculară mică

Heparinele cu masa moleculară mică (HMMM) sau heparinele cu greutate mică (GM), sau heparinele fracționate (4000-15000 D) sunt fragmente de heparină produse prin depolimerizarea chimică sau enzimatică a acesteia.

**Din această grupă fac parte:** dalteparina sodică (fragmin); enoxaparina (clexan); nadroparina calcică (fraxiparina); reviparina sodică (clivarina); tinzaparina sodică, logiparina ș.a.

Preparatele diferă între ele prin compoziție și activitatea anticoagulantă, nu există două preparate cu activitatea anticoagulantă identică, din care cauză și dozele sunt variate, în funcție de preparat.

Comparativ cu heparina standard, heparinele cu greutate mică diferă prin mecanismul lor de acțiune și prin unele proprietăți farmacocinetice.

**Mecanismul de acțiune:** HMMM la fel ca și heparina standard, se cuplează cu antitrombina III, dar caracteristica lor biologică principală constă în acțiunea marcată de inhibare a factorului Xa. Acțiunea de inhibare a factorului IIa (trombinei) este slabă sau nulă. Trombina nu se poate lega de molecula de heparină de dimensiune mică (cuplarea nu este posibilă pentru moleculele care cuprind mai puțin de 18 unități monozaharidice).

Comparativ cu heparina standard, biodisponibilitatea heparinelor cu masa moleculară mică este superioară, timpul de înjumătățire este mai lung. Injectate subcutanat,

preparatele ajung în circulație în proporție de circa 90%, concentrația plasmatică fiind maximă după 2-3 ore. Moleculele sunt captate în mică măsură de către celulele reticulo-endoteliale. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 4 ore, iar efectul anticoagulant se menține 18 ore. Heparinele cu masă moleculară mică favorizează fibrinoliza.

**Indicații:** tratamentul și profilaxia trombozelor venoase și a emboliilor de cauză medicală sau chirurgicală. Sunt de ales în chirurgia ortopedică și generală, la persoanele vârstnice, angina pectorală instabilă, infarctul acut de miocard, accidentele vasculare cerebrale tromboembolice (se asociază tromboliticelor și acidului acetilsalicilic). Se indică pentru prevenirea coagulării la bolnavii sub hemodializă.

**Regimul de dozare:** Activitatea heparinelor cu Mr mică se exprimă la greutate/corp sau în unități antifactor Xa (uAXA). Se administrează subcutanat sau intravenos, în funcție de severitatea maladiei. Dozele sunt variate în funcție de preparat. De obicei, se injectează subcutanat o dată pe zi, cu țel profilactic și de 2 ori/zi – cu țel curativ.

În cazul intervențiilor chirurgicale HMMM se injectează subcutanat, o doză cu 2 ore înainte, apoi câte o doză/zi timp de 7-10 zile postoperatoriu (în funcție de preparat). Pentru alte indicații regimul de dozare se selectează în funcție de scopul administrării, severitatea bolii și caracteristicile preparatelor.

De exemplu: dalteparina pentru tratament obișnuit: se injectează subcutanat câte 120-200 UI/kg de 2 ori în zi, (maximal 10000-18000 UI/24 ore), timp de 7 zile; în cazuri grave – intravenos, inițial în bolus 30-40 UI/kg, urmat de perfuzii cu 10-15 UI/kg/oră.

Enoxaparina – cu țel profilactic: de obicei 20-40 mg/zi (0,2-0,4 ml) subcutanat; în cazuri grave (angina instabilă, infarct acut de miocard) – intravenos, inițial în bolus 30 mg, apoi 1 mg/kg fiecare 12 ore timp de 14 zile, apoi se trece la administrare subcutanat câte – 40-60 mg/zi, timp de 40 zile.

Nadroparina – pentru tratament: de obicei subcutanat 100 uAXA/kg de 2 ori în zi, timp de 10 zile; în cazuri severe intravenos, inițial în bolus 86 uAXA/kg, apoi în aceeași doză subcutanat, timp de 14 zile.

Au fost înregistrate rezultate promițătoare la administrarea HMMM în asociere cu trombolitice și antiagregante în tratamentul infarctului acut de miocard și a infarctului cerebral. Eficacitatea fiind egală cu cea a heparinei, frecvența și gravitatea reacțiilor adverse fiind reduse.

**Efecte adverse:** heparinele cu masa moleculară mică prezintă efecte adverse asemănătoare celor produse de heparina standard, însă frecvența hemoragiilor este redusă, trombocitopenia este relativ rară. Sunt posibile erupții alergice, rareori hiperkaliemie (prin hipoaldosteronism trecător), foarte rar – necroză cutanată la locul injecției. Nu provoacă osteoporoză.

Supravegherea biologică a bolnavilor aflați sub tratamentul cu heparine cu masa moleculară mică nu este obligatorie ca în cazul heparinei standard.

## Heparinoizii

Heparinoizii sunt derivați de sinteză ai heparinei, cu structură de mucopolizaharizi sulfatați, folosiți pentru efectul anticoagulant, antiinflamator (local) sau hipolipidemiant.

**Danaparoida sodică** este un heparinoid cu masa moleculară mică (5500-6000). Favorizează acțiunea antitrombinei III, inhibând factorul Xa și mai puțin trombina. Este folosit pentru profilaxia trombozei venoase la bolnavii chirurgicali. Se injectează subcutanat 75 u antifactor Xa de 2 ori/zi.

Ca reacții adverse pot apărea sângerări (mai puțin decât pentru heparina standard), creșterea trecătoare a enzimelor hepatice, trombocitopenie, reacții alergice.

**Pentosanul polisulfat de sodiu** are proprietăți anticoagulante mai slabe decât heparina. Este folosit limitat pentru tratamentul bolii tromboembolice.

**Sulodexidul** – anticoagulant, fibrinolitic, hipolipidemic și angioprotector.

**Farmacodinamia:** Preparatul își manifestă acțiunea prin inhibarea factorului Xa, creșterea nivelului activatorului tisular al plasminogenului și reducerii concentrației inhibitorului plasminogenului în sânge. Sulodexidul reduce agregarea plachetară și scade concentrația fibrinogenului din sânge. Efectul hipolipidemic se explică prin stimularea activității lipoproteinlipazei și catabolismului lipoproteinelor aterogene. Efectul angioprotector se datorează inhibării proliferării celulelor musculare netede vasculare, favorizând restabilirea structurii și funcției endoteliocitelor.

**Indicații:** ateroscleroza arterelor periferice cu risc de tromboză, angiopatii diabetice, infarct miocardic acut.

**Regimul de dozare:** de obicei se administrează intramuscular, inițial 600 LSU o dată pe zi, timp de 15-20 de zile, apoi cu scop de întreținere 250 LSU oral de 2 ori pe zi, în perioada dintre mese, timp de 30-40 de zile. În infarctul miocardic acut se indică 600 LSU intramuscular o dată pe zi, începând cu ziua 7-10 postinfarctică, timp de o lună, apoi 500 LSU oral de 2 ori/zi timp de 12 luni și mai mult.

**Efecte adverse:** dureri în regiunea epigastrică, grețuri, vomă, erupții cutanate, dureri și hematoame în regiunea injectării.

**Contraindicații:** diatezele hemoragice, stări de hipocoagulabilitate, sarcina.

### **Inhibitorii specifici (directi) ai trombinei**

Inhibitorii specifici ai trombinei au aceleași indicații ca heparinele, eficacitatea este mai mare, iar reacțiile adverse sunt mai puține.

**Hirudina**, un anticoagulant natural din saliva de lipitoare (*Hirudo medicinalis*), este o polipeptidă care conține 65 aminoacizi. Are selectivitate față de trombină, pe care o inhibă specific și ireversibil, inclusiv pe cea cuprinsă în trombus, cu care formează un complex stabil.

**Bivaluridina** (hirulog), un analog al hirudinei cu proprietăți anticoagulante, administrat intravenos, în doze de 0,5-0,1 mg/kg/oră în asociere cu streptokinaza restabilesc fluxul sangvin coronarian la pacienți cu infarct acut de miocard, eficacitatea fiind egală cu cea a abciximabului.

**Hirudina recombinantă (lepirudina)** este folosită ca alternativă a heparinei în infarctul acut de miocard și angina instabilă, în prevenirea trombozelor arteriale și venoase. Preparatul are afinitate înaltă către trombină, pe care o inhibă ireversibil și provoacă liza trombușilor. Hirudina recombinantă este preparatul de elecție pentru tratarea trombozelor la pacienții care au dezvoltat trombocitopenie indusă de heparină.

Pentru tratament: se administrează intravenos inițial în bolus 0,1 mg/kg, apoi în perfuzie cu viteza 0,1 mg/kg/oră. Cu țel profilactic: subcutanat 3 mg/kg.

Există multe preparate noi care inhibă reversibil trombina, inclusiv pe cea cuprinsă în trombus, cum sunt efegatranul și argatrobanul.

### **Inhibitorii trombinei cu masă moleculară mică**

**Melagatran, ximelagatran** – inhibă trombina liberă și cea cuplată cu trombusul prin penetrarea în el, nu necesită AT III și nu provoacă complicații cauzate de inactivarea heparinei de către FIV trombocitar. Preparatele exercită efect mic asupra parametrilor coagulabilității.

**Indicațiile:** tromboze arteriale în: infarct miocardic acut; ictus ischemic; angina pectorală instabilă; angioplastia coronariană; trombozele venoase; CID; stări patologice cu pericol de tromboze (traume, sepsis, metastaze cancer); efectuarea hemodializei, circulației extracorporale.

Aceste preparate au unele avantaje – nu necesită control de laborator, au interacțiuni minime cu alte medicamente, pot ameliora calitatea vieții, iar eficacitatea și inofensivitatea sunt comparabile cu cele ale HMMM și warfarinei.

Există o serie de anticoagulate noi, în curs de investigație clinică, care au diverse mecanisme de acțiune, de exemplu: inhibitorul factorului tisular (TFPI) recombinat, produs din culturi de *Escherichia coli*. Factorul tisular (TFPI) se găsește în concentrații mari în peretele vascular, mai ales cel afectat de procesul aterosclerotic. Preparatul în totalitate preîntâmpină ocluzia vaselor afectate. Alt preparat este factorul VIIa uman recombinat cu centrul activ inhibat, care de asemenea s-a dovedit un antitrombotic foarte eficient.

În ultima perioadă au apărut preparate care inhibă specific factorul Xa, și sunt mai eficiente comparativ cu heparinele.

### **2. ANTICOAGULANTE INDIRECTE (SINTETICE, ORALE)**

Clasificarea după apartenența de grup:

1. **derivații de 4-hidroxicumarină:** acenocumarolul (trombostop); etilbiscumacetat (pelentan, tromexan); warfarina; fenprocumona;

2. **derivații de indan-1,3-dionă:** difenadiona (depaxin); fenindiona (fenilina); omefină.

**Farmacodinamia:** anticoagulatele indirecte acționează ca antivitamină K, care inhibă formarea unor factori ai coagulării și a proteinelor C și S în ficat. Datorită analogiei structurale cu vitamina K, ele inhibă competitiv epoxireductaza și posibil, reductaza vitaminei K, o enzimă specifică, care transformă vitamina din forma inactivă în forma sa activă (vitamina KH<sub>2</sub>), necesară pentru perfectarea proteinelor procoagulante (factorii coagulării), care se sintetizează în ficat: factorul II (protrombina), factorii VII, IX și X. În prezența acestor anticoagulate ficatul produce și secretă proteine procoagulante care nu sunt funcționale – cunoscute sub denumirea de PIVKA („protein induced by vitamin K absence”).

Acțiunea anticoagulantelor orale este prezentă numai in vivo. Ea se instalează lent și este de durată lungă, de aceea anticoagulatele indirecte nu pot fi folosite ca medicație de urgență.

Diminuarea concentrației factorilor coagulării se produce în funcție de timpul de înjumătățire al acestora. Factorul VII are un timp de înjumătățire de 5 ore, factorul IX – de 20-30 ore, factorul X – 25-60 ore, iar protrombina – 50-80 ore. Efectul anticoagulant este de lungă durată și constituie 2-10 zile după întreruperea tratamentului, fiind dependent de timpul necesar refacerii cantității fiziologice de factori ai coagulării.

**Farmacocinetica:** anticoagulantele indirecte se absorb bine din tubul digestiv. În plasmă se leagă în proporție de 90-99% de albumine. Sunt în majoritate metabolizate în ficat, metabolismii inițial se excretă cu bila în intestinul subțire, de unde se absorb în sânge, apoi se excretă prin rinichi. Timpul de înjumătățire în plasmă este cuprins între 2,5-3,5 ore pentru etilbiscumacetat, 37 ore pentru warfarină, 3-7 zile pentru fenprocumonă și de 2-3 săptămâni pentru difenadionă. Penetrează bariera placentară și pătrund în lapte.

**Indicațiile:** tratamentul și profilaxia tromboemboliilor și trombozelor venoase. Sunt de ales la bolnavii cu risc mare, pentru prevenirea trombozei venoase postoperatorii, după intervenții ortopedice asupra șoldului și intervenții chirurgicale ginecologice majore; risc mare de embolie în infarct de miocard întins, insuficiență cardiacă, anevrism ventricular, fibrilație atrială, angină instabilă (în asociație cu acid acetilsalicilic); arteriopatii periferice; la purtătorii de valvule cardiace protetice.

**Regimul de dozare:** administrarea se face pe cale orală. În general, se folosesc inițial doze de atac, timp de 2-3 zile, apoi se continuă cu doze de întreținere (vezi tabelul 2.15.1). Pentru tratamentul trombozei venoase profunde, inițial se administrează heparină timp de 1-2 săptămâni și cu 5 zile înaintea sistării heparinei se introduce un anticoagulant oral, în doze care să mențină INR la 2-3. Durata tratamentului va fi de 4-6 săptămâni pentru pacienți cu risc mic, de 6 luni la cei cu risc moderat (vârsta peste 40 de ani, infarct miocardic, tromboze și embolie pulmonară în antecedente) și permanent la pacienți cu risc mare (vârstnici, cancer, tromboembolie recurentă).

Pentru evitarea accidentelor hemoragice și pentru stabilirea dozelor este necesar controlul eficacității și securității anticoagulantelor orale, care se face prin măsurarea timpului de protrombină sau a timpului Quick, care evaluează activitatea complexului protombinic. Timpul de protrombină trebuie controlat zilnic în primele 4-5 zile de tratament (în spital), de 2 ori pe săptămână – în următoarele 1-2 săptămâni, apoi o dată în săptămână timp de 1-2 luni. În continuare, dacă valorile sunt stabile, se controlează o dată sau de 2 ori pe lună, pe tot parcursul tratamentului.

Deoarece sensibilitatea preparatelor de tromboplastină folosite de laboratoare pentru aprecierea timpului de protrombină este diferită, interpretarea rezultatelor, ca și stabilirea dozelor anticoagulantelor devine dificilă. Din acest motiv, actualmente se recomandă folosirea în calitate de reactiv de referință a unei tromboplastine standardizate, preparată din creierul uman, rezultatele exprimându-se prin raportul INR – „international normalised ratio”.  $INR = \frac{\text{timpul de protrombină al pacientului}}{\text{timpul de protrombină de control}} \times ISI$ , unde ISI este indicele internațional de sensibilitate a tromboplastinei folosite.

Valorile INR de 2-3 reprezintă un regim terapeutic de intensitate moderată, eficace și cu risc mic de sângerare. Cu cât INR este mai mare, cu atât riscul de hemoragie crește. Raportul beneficiu/risc devine dezavantajos peste valori ce depășesc 4,5.



**Reacții adverse:** accidente hemoragice (la începutul tratamentului): echimoze, hematurie, metroragie, melenă, hematoame, hemoptizie, hematemeză. În timpul sarcinii pot provoca hemoragii letale la făt. În timpul primului trimestru pot fi cauză de malformații (hipoplazie nazală, calcificări epifizare). Pot apărea diverse malformații ale sistemului nervos central pentru folosirea în orice perioadă a sarcinii.

Rareori provoacă erupții cutanate, febră, leucopenie care sunt de natură alergică. Foarte rar pot apărea leziuni necrotice ale pielii, mai ales la nivelul sânilor, de patogenie neprecizată. Derivații de indandionă sunt toxici și pot provoca leziuni hepatice, renale și diaree severă.

Hemoragiile provocate de anticoagulantele orale se tratează cu vitamina K – fitomenadiona, care este antidotul specific. Dozele utile sunt cuprinse între 5-25 mg, administrate oral, intramuscular sau intravenos.

**Contraindicațiile:** o contraindicație absolută reprezintă lipsa posibilității de control periodic al coagulării. Alte contraindicații: hemoragiile, traumatismele și alte leziuni sângerânde, ulcerul în evoluție, sindroamele hemoragice, intervențiile operatorii neurologice sau oculare, hipertensiunea arterială malignă, accidentele cerebrovasculare, insuficiența hepatică și renală gravă, alergiile specifice, leziunile canceroase, sarcina.

**Interacțiuni medicamentoase:** asocierea cu heparină, antiagregante plachetare, deși utilă terapeutic, impune prudență, deoarece efectul preparatelor se sumează, fiind cauză de hemoragii. Este contraindicată asocierea fenilbutazonei pentru pericolul mare de hemoragii. Alte medicamente care măresc riscul de sângerări sunt: sulfpirazona, disulfiramul, metronidazolul, co-trimoxazolul, amiodarona, cimetidina, omeprazolul (inhibă metabolizarea anticoagulantelor cumarinice), tiroxina (crește metabolizarea factorilor procoagulanți), carbenicilina și dozele mari de alte peniciline (inhibă funcțiile plachetare), cefalosporinele din generația a 2-a și a 3-a (inhibă interconversiunea ciclică a vitaminei K), eritromicina, clofibratul, steroizii anabolizanți (cresc timpul de protrombină prin mecanism neprecizat). Efectul anticoagulantelor orale poate fi majorat de stări de deficit al vitaminei K, bolile hepatice (sinteză insuficientă a factorilor coagulării), insuficiența cardiacă.

Scad eficacitatea anticoagulantelor: colestiramina, care le micșorează absorbția intestinală, din care cauză administrarea celor 2 medicamente trebuie făcută la intervale de 2-3 ore. Barbituricele, rifampicina, griseofulvina și carbamazepina grăbesc metabolizarea anticoagulantelor prin inducție enzimatică. Asocierea acestor medicamente crește riscul de tromboză și obligă la mărirea dozelor de anticoagulant, iar după oprirea administrării inductorilor enzimatici nivelul concentrației plasmatice de anticoagulant crește, ceea ce poate duce la hemoragii, dacă doza nu este scăzută corespunzător. Hiperlipidemiile, diabetul, hipotiroidismul micșorează efectul anticoagulantelor orale.

Anticoagulantele cumarinice pot influența efectele altor medicamente: favorizează reacțiile hipoglicemice ale sulfamidelor antidiabetice, crește toxicitatea fenitoiniei.

## Caracteristica comparativă a anticoagulantelor indirecte

Preparatul	Latența	Durata acțiunii	Dozarea
Acenocumarol	36-72ore	72-96 ore	Inițial – 4 mg/zi, 2 zile; apoi 1-2 mg/zi
Etilbiscumacetat	18-24 ore	36-48 ore	I zi – 0,6 g/zi, II zi – 0,4 g/zi; apoi 0,3 g/zi
Warfarină	37-60 ore	5-7 zile	Inițial – 10-15 mg/zi; apoi 2-10 mg/zi.
Fenprocumonă	48 –72 ore	8-10 zile	I zi – 15-20 mg/zi; II zi – 9-10 mg/zi; apoi 0,5 mg/zi.
Difenandione	36-72 ore	15-20 zile	I zi – 20-30 mg/zi; II zi – 10-15 mg/zi; apoi 2,5-5 mg/zi.

**B. ANTIAGREGANTELE PLACHETARE**

Antiagregante plachetare sau antiplachetare sunt numite medicamentele care inhibă diferite funcții plachetare, împiedicând formarea trombusului plachetar.

Plachetele constituie factorul hemostazei responsabil de formarea trombusului arterial, intrând în componența acestuia.

Pentru înțelegerea mecanismului de acțiune a antiagregantelor plachetare, este necesar de a cunoaște pat fiziologia trombozei arteriale, care este declanșată de lezarea endoteliului vascular. Ca răspuns are loc adeziunea plachetelor de colagenul rămas descoperit. Plachetele aderate eliberează adenosin difosfat, colagen, trombină, serotonină, adrenalină, factorul de agregare plachetar, care induce eliberarea de acid arahidonic, cu producerea de tromboxan A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>), care inițiază agregarea plachetară și procesul de formare a trombusului alb, plachetar, evidențierea receptorilor GP IIb/IIIa.

TXA<sub>2</sub> se fixează de receptori specifici, provocând inhibarea adenilatciclazei cu micșorarea disponibilului de AMPc în plachete, factori ce controlează agregarea lor. În urma acțiunii TXA<sub>2</sub> se produce expunerea unor receptori membranari plachetari specifici GP IIb/IIIa, de care se fixează fibrinogenul, legând plachetele între ele.

La nivelul endoteliului vascular intact se formează o prostaglandină (PGI<sub>2</sub>) – prostaciclina care controlează inhibitor formarea trombusului plachetar și are acțiune vasodilatatoare. Prostaciclina acționează asupra unor receptori membranari plachetari, stimulând adenilatciclaza (inhibată de TXA<sub>2</sub>), măbind disponibilul de AMPc, cu consecințe de inhibare a procesului de agregare.

Din grupa de antiagregante plachetare fac parte preparate cu diferite proprietăți farmacologice și diverse mecanisme de acțiune. Studii controlate pe grupuri mari de pacienți au arătat că eficacitatea lor este reală.

## Clasificare în funcție de mecanismul de acțiune

### A. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al trombocitelor:

- 1) inhibitorii fosfodiesterazei – glucocorticoizi;
- 2) inhibitorii ciclooxigenazei – acidul acetilsalicilic, sulfpirazonă, trifluzal;
- 3) inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei – indobufen, ridogrel, dazoxiben, vapiprost.

### B. Preparatele ce măresc concentrația și durata acțiunii AMPc:

- 1) activatorii adenilatciclazei: prostaciclina, epoprostenol, alprostadil, iloprost;
- 2) inhibitorii fosfodiesterazei:
  - a) derivați xantini – pentoxifilină, xantolol nicotinat, aminofilină;
  - b) alcaloizii din vinca minor – vinpocetină;
- 3) inhibitorii adenozindezaminazei și fosfodiesterazei:  
- dipiridamol, trifluzal.

### C. Antagoniștii receptorilor TXA<sub>2</sub>

- sulotroban, dextranii 40, 70.

### D. Blocantele receptorilor ADP ale trombocitelor – ticlopidina, clopidogrel.

### E. Antagoniștii receptorilor membranari GP IIb/IIIa

- abciximab, eptifibatid, tirofiban, xemilofiban, lamifiban, ortofiban, fradafiban.

### F. Preparatele ce stimulează sinteza PGI<sub>2</sub>

- pentoxifilina, derivații cumarinici, acidul nicotinic.

### G. Preparatele ce inhibă eliberarea factorilor trombocitari: piracetam.

### H. Preparare cu efect antiagregant nedefinitiv și necunoscut

- nitrați, antiserotonicele, antihistaminicele ș.a.

## I. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al trombocitelor

### a. Inhibitorii ireversibili ai ciclooxigenazei

*Acidul acetilsalicilic* analgezic, antiinflamator și antipiretic din grupa salicilaților, care are acțiune antiagregantă plachetară de lungă durată.

**Farmacodinamia:** inactivează ireversibil ciclooxigenaza plachetară la doze mici de 75-100 mg/zi, împiedicând formarea de tromboxan A<sub>2</sub> din acidul arahidonic. Preparatul de asemenea inhibă funcțiile plachetare prin diminuarea agregării provocate de adrenalina, colagen și ADP.

Acidul acetilsalicilic, administrat în doze mari, pierde selectivitatea asupra ciclooxigenazei plachetare, responsabilă de formarea TXA<sub>2</sub>, fiind inhibată și ciclooxigenaza de la nivelul endoteliului, implicată în formarea prostaciclina endoteliale care posedă proprietăți vasodilatatoare și antiagregante. Plachetele, care sunt celule anucleate, nu pot reface ciclooxigenaza inactivată ireversibil de acidul acetilsalicilic, ceea ce face ca acțiunea antiagregantă să fie prezentă la doze mici de preparat, la care poate fi refăcută prostaciclina de către celulele endoteliale nucleate. La administrarea dozelor mari, celulele endoteliale nu pot reface pe deplin prostaciclina, fiind stimulată agregarea plachetară.

La mărirea concentrației plasmatică acidul acetilsalicilic dezvoltă inițial acțiune antiagregantă, apoi consecutiv, antipiretică și analgezică, urmată de acțiunea uricozurică și antiinflamatoare. Acțiunea antiagregantă este de lungă durată, pe tot parcursul

vieții plachetelor (7-10 zile), dar în fiecare zi în circulație intervin câte 10% plachete noi, adică TXA2 rămâne total inhibat pe parcursul a trei zile, după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic.

**Farmacocinetica.** Administrat pe cale orală este hidrolizat în proporție mare în mucoasa gastrointestinală, în sânge și ficat. Forma neschimbată, activă realizează în sânge concentrații mici (< 20 μg/ml), dar suficiente pentru eficacitate.

**Indicații:** acidul acetilsalicilic este considerat ca preparat esențial în angina pectorală instabilă, în caz de suspexie la infarct de miocard și în infarct miocardic acut diagnosticat, scăzând mortalitatea și prevenind reinfarctizarea.

În profilaxia primară a infarctului miocardic se administrează în dozaj de 325-500 mg o dată la 2 zile sau zilnic, în special la pacienți cu factori de risc multipli. În infarctul miocardic acut se recomandă administrarea imediat după apariția simptomelor a unei doze de 160 mg, mestecat sau sub formă efervescentă, pentru realizarea rapidă a efectului antiagregant, asociat cu trombolitice, dacă este nevoie. Tratamentul se continuă cu 160 mg zilnic, de preferință într-o formă enterosolubilă, timp de câțiva ani sau indefinit.

În scop profilactic sunt eficiente doze mici de 75 mg/zi, mai ales pentru prevenirea ictusului la pacienți cu fibrilație atrială, pentru profilaxia trombozei în boala arterială periferică aterosclerotică, pentru profilaxia trombozei pe materiale protetice.

Dozele mici de acid acetilsalicilic sunt bine suportate. Fenomenele de iritație gastrică sunt rare. Riscul hemoragic este mic, dar crește în condițiile asocierii cu anticoagulante și trombolitice.

**Contraindicații:** reacțiile alergice severe, sângerările gastrointestinale recente, ulcerul în evoluție.

**Sulfipirazona** este un metabolit al fenilbutazonei, folosit și ca uricozuric.

**Farmacodinamia:** inhibă ciclooxigenaza, dar reversibil, împiedicând agregarea plachetară indusă de TXA2. Efectul este reversibil, de durată scurtă.

**Indicații și regimul de dozare:** sulfipirazona este eficientă la pacienții cu infarct miocardic, dar nu și-a dovedit eficacitatea în accidentele vasculare cerebrale. Se administrează oral, câte 200 mg de 4 ori/zi (la mese sau cu lapte).

**Reacțiile adverse:** intoleranță gastrică relativ frecventă, sângerări gastrointestinale, exanteme cutanate, mai rar, anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză. În general, este mai greu suportat decât acidul acetilsalicilic, iar eficacitatea este mai slabă.

**Contraindicații:** ulcer gastric sau duodenal, boli parenchimotoase renale sau hepatice grave, prezența alergiei la medicament și compușii înrudiți, cu nucleu pirazolic (aminofenazonă, fenilbutazonă etc.), litiaza uratică și nefropatia gutoasă. Este necesară prudență la asocierea cu alte antiagregante plachetare și cu anticoagulante.

#### **b. Inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei**

**Indobufenul:** inhibă tromboxan sintetaza, scade electiv formarea TXA2 și împiedică consecutiv eliberarea de ADP, serotonină și alți metaboliți activi din plachete.

Se absoarbe repede din intestin, se leagă 99% de proteinele plasmatiche, este metabolizat în majoritate, are un timp de înjumătățire de circa 8 ore. După administrarea orală efectul este maxim la 2-4 ore și se menține 12-24 ore.

**Indicații:** vasculopatii ischemice cardiace, cerebrale și periferice, prevenirea trombozei în circulația extracorporală.

Se administrează oral, după mese câte 100-200 mg de 2 ori/zi. Dozele se micșorează în tratament cronic, la vârstnici și în prezența insuficienței renale. Se poate administra și parenteral (intravenos, intramuscular).

**Reacții adverse:** fenomene de iritație gastrică, chiar ulcer, sângerări, reacții alergice cutanate.

**Dazoxibenul:** inhibă selectiv tromboxan sintetaza, blocând sinteza TXA<sub>2</sub>. Eficacitatea preparatului administrat în monoterapie este joasă, deoarece în urma acțiunii sale are loc sinteza endoperoxizilor ciclici pe calea ciclooxigenazică a metabolizării acidului arahidonic care au rol proagregant (stimulează receptorii tromboxanului). Se folosește în asociere cu aspirina.

## II. Preparatele ce măresc concentrația și durata acțiunii AMPc în plachete

**Dipiridamolul** inhibă fosfodiesteraza plachetară, cu mărirea cantității de AMPc în plachete. Stimulează direct sinteza prostacilinei în endoteliul vascular, inhibă recaptarea și metabolizarea adenozei, măbind concentrația acesteia la nivel de plachete-perete vascular.

Eficacitatea antiagregantă a dipiridamolului este slabă, concentrațiile realizate prin dozele obișnuite fiind insuficiente.

**Indicații:** doze mari de 400 mg/zi reduc incidența emboliilor la purtătorii de valvule cardiace protetice. Se poate asocia medicației anticoagulante. Asocierea cu aspirină permite folosirea de doze mai mici (100 mg/zi). Eficacitatea profilactică în accidentele cerebrovasculare și la coronarieni nu a fost dovedită.

**Reacții adverse:** cefalee vasculară, greață și vomă, tahicardie, hipotensiune, fenomen de „furt” coronarian, frecvente la doze mari.

**Pentoxifilina** de asemenea inhibă fosfodiesteraza, cu mărirea cantității de AMPc în celulele musculaturii netede a vaselor, în diferite țesuturi și organe, în plachete și eritrocite. Inhibă agregarea plachetelor și eritrocitelor, crește deformabilitatea hematiilor, ameliorând reologia și scăzând vâscozitatea sângelui cu favorizarea microcirculației. Pentoxifilina stimulează fibrinoliza și scade nivelul plasmatic al fibrinogenului I. Are efect vasodilatator-antiischemic. Mărește circulația la nivelul membrelor și a creierului, fără să modifice presiunea arterială. Preparatul dilată coronarienele, mărește circulația la nivelul rinichilor, măbind moderat diureza și natriureza. Pentoxifilina are și proprietăți antiinflamatorii, atribuite inhibării unor mecanisme celulare implicate în procesul inflamator: aderarea leucocitelor, producerea de citokine de către celulele inflamatorii.

**Farmacocinetica:** administrată oral se absoarbe repede și complet din intestin. T<sub>0,5</sub> este de 1-1,5 ore. Se elimină renal sub formă de metaboliți.

**Indicații:** arteriopatii obliterante cronice; dereglări vasculare cerebrale ischemice acute și cronice; în scopul ameliorării proceselor mintale, intelectual-mnestice, ca atenția, memoria, învățarea ș.a.

**Regimul de dozare:** se administrează oral, câte 100 mg de 3 ori/zi, dar se poate mări până la 600 mg/zi; intramuscular câte 100-200 mg de 2 ori/zi; intravenos, lent

timp de 5 minute câte 100-200 mg de 1-2 ori în zi, sau în perfuzie câte 200-600 mg/zi (cel mult 100 mg/oră).

**Reacții adverse:** Pentoxifilina este bine suportată. Administrată parenteral poate provoca hipotensiune, dureri anginoase, amețeli. Este necesară prudență la asocierea cu anticoagulante, antiagregante, fibrinolitice, pentru pericolul hemoragiilor. La diabetici poate crește riscul reacțiilor hipoglicemice. Este contraindicată pacienților cu infarct miocardic acut.

**Prostaciclina PGI<sub>2</sub>** (epoprostenolul) și analogul ei sintetic iloprost stimulează adenilat ciclaza, majorând cantitatea de AMPc. Se folosesc în perfuzii intravenoase sau câte 5 ng/kg și minut în vasculopatiile periferice.

**Reacții adverse:** hipertensiune, aritmii, febră, congestia feței, cefalee, greață, vomă, colici abdominale.

### III. Preparate care inhibă receptorii tromboxanului A<sub>2</sub>

**Dextranii** – polizaharide coloidale, utilizate ca substituenți ale plasmiei.

**Farmacodinamia:** inhibă receptorii tromboxanului A<sub>2</sub>, și factorul VIII al coagulării, care stimulează agregarea plachetară. Ameliorează microcirculația și împiedică staza, diminuând procesul de formare a agregatelor plachetare și hipercoagulabilitatea sângelui.

**Indicații și regimul de dozare:** profilaxia trombozelor după intervenții chirurgicale ginecologice și ortopedice. Se introduc intravenos, în soluție de 6%, câte 250-500 ml la începutul anesteziei, 500 ml la sfârșitul intervenției chirurgicale, în primele două zile după aceasta, apoi de 2 ori/săptămână, tot timpul cât bolnavul păstrează repaus la pat.

Eficacitatea este inferioară celei a anticoagulantelor. Dextranii sunt lipsiți de valoare terapeutică în caz de tromboză venoasă constituită.

**Reacții adverse:** senzație de greutate în piept, rareori reacții anafilactice grave. Complicațiile hemoragice sunt rare.

Sunt contraindicați la bolnavii cu anemie severă, trombocitopenie și hipofibrinogenemie.

**Ridogrelul** are un mecanism de acțiune mixt. Preparatul în același timp inhibă tromboxansintetaza și blochează receptorii TXA<sub>2</sub>.

### IV. Blocantele receptorilor ADP ale trombocitelor

**Ticlopidina** este un compus de sinteză cu structură tienopiridinică.

**Farmacodinamia:** împiedică legarea ADP (adenozindifosfat) de receptorii plachetari purinici P<sub>2y</sub>, efect care are ca rezultat inhibarea activării trombocitelor și a expunerii receptorilor GP IIb/IIIa, blocând astfel fixarea fibrinogenului de acești receptori care este ultima etapă a agregării plachetare.

**Farmacocinetica:** administrată oral se absoarbe repede, în proporție de 80%. Se fixează de proteinele plasmatiche în 90-96%. Concentrația plasmatică constantă se realizează după 14-20 zile de tratament. Se metabolizează practic în totalitate, formând metaboliți activi. Timpul de înjumătățire este de 30-50 ore.

**Indicații:** arteriopatii periferice, claudicație intermitentă, infarct miocardic și cerebrovascular, atacuri ischemice cerebrale tranzitorii, corectarea tulburărilor plachetare în circulația extracorporală și în cadrul hemodializei cronice.

**Regimul de dozare:** oral, 250 mg de 2 ori/zi (la mese). Uneori în tratamentul de scurtă durată sunt necesare 250 mg de 3 ori/zi.

**Reacții adverse:** preparatul se va administra numai după efectuarea unui bilanț beneficiu-risc, din cauza reacțiilor adverse numeroase: frecvent (20%) – erupții cutanate, diaree, greață, dureri abdominale, tulburări dispeptice, rareori ulcer gastric și sângerări. În primele 2-3 luni de tratament – neutropenie reversibilă la oprirea medicației. Rareori – disfuncție hepatică, icter colestatic, hiperlipidemii.

**Contraindicații:** diatezele hemoragice și afecțiunile cu risc hemoragic, ulcerul în evoluție și insuficiența hepatică severă. Este contraindicată asocierea cu acidul acetilsalicilic, anticoagulantele și glucocorticoizii.

**Clopidogrelul** (plavix) are același mecanism de acțiune, aceleași indicații și reacții adverse ca și ticlopidina. Se administrează câte 75 mg/ zi în doză unică. Are o eficacitate superioară comparativ cu aspirina și ticlopidina, este mai bine suportat, dar costul tratamentului este mai mare.

## V. Antagoniștii receptorilor membranari GP IIb/IIIa

*Abciximab; eptifibatid; tirofiban; xemilofiban; fradafiban; ortofiban* ș.a. sunt preparate noi care se utilizează în urgențe cardiovasculare ca angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, proceduri transdermale coronariene, angioplastie. S-a demonstrat că anume activarea receptorilor GP IIb/IIIa (glicoproteine membranare plachetare) joacă rolul principal în debutul trombozelor din sindromul coronarian acut.

*Abciximab* este un anticorp monoclonal împotriva receptorilor GP IIb/IIIa. Preparatul împiedică legarea fibrinogenului de acești receptori, considerată a fi calea finală a agregării plachetare.

**Regimul de dozare:** intravenos, inițial în bolus 0,25 mg/kg, urmat de o infuzie cu 10 μg/min. timp de 12 ore. Se poate asocia cu heparină, administrată în bolus de 70 u/kg și cu aspirină. Abciximabul se leagă de plachete pe parcursul a 15 zile și mai mult.

**Contraindicații:** hemoragii active sau produse ultimele 6 săptămâni, accidente cerebro-vasculare atestate în ultimii 2 ani, diatezele vasculare, administrarea anticoagulantelor orale, cel puțin cu 7 zile în urmă, anevrisme, neoplasme, trombocitopenie, operații majore sau traume, produse ultimele 7 săptămâni, malformații vasculare, hipertensiune severă, vasculite, utilizarea dextranilor.

*Eptifibatida (Integrelin)* este un hexapeptid ciclic, cap de serie a unor noi clase de inhibitori ai funcției plachetare, numite dezintegrine. Preparatele au similitudine structurală cu partea activă a moleculei fibrinogenului, capabilă să recunoască receptorii GPIIb/IIIa.

**Farmacodinamia:** blochează selectiv legarea fibrinogenului de receptorii GPIIb/IIIa plachetari, datorită acțiunii de tip RGD, inhibând agregarea plachetară.

RGD (arginină-glicină-aspartat) este prescurtarea convențională pentru secvența peptidică a fibrinogenului, care recunoaște receptorii GPIIb/IIIa și se leagă specific de ei. Timpul de înjumătățire este 2,5 ore.

**Regimul de dozare:** de obicei inițial se administrează un bolus intravenos de 180 μg/kg, urmat de o infuzie de 3 μg/kg/min pe parcursul a 72–96 ore. Indicațiile și contraindicațiile sunt similare cu cele ale abciximabului.

**Tirofiban** este un blocant nepeptidic al receptorilor GPIIb/IIIa plachetari și face parte dintr-o nouă clasă de medicamente, administrate intravenos.

**Xemilofiban; fradafiban; ortofiban** sunt antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa pentru administrare orală, care au eficacitate antitrombotică superioară față de antiagregantele cunoscute, dar prezintă un risc mai înalt de reacții adverse, mai ales, hemoragii.

### III. FIBRINOLITICELE (tromboliticele)

Fibrinoliticele sunt preparate capabile să lizeze cheagul de fibrină. Ele sunt utilizate în scopul trombolizei, care are ca rezultat recanalizarea vasului obstruat, cu restabilirea circulației locale (reperfuzia) și recuperarea zonei ischemice. Tromboliza este eficace în primele 3-6 ore de la debutul infarctului acut de miocard și infarctului cerebral, când trombusul este freabil și flexibil, astfel reperfuzia se realizează la 60-70% dintre bolnavi. Trombușii vechi sunt insolubili. În embolia pulmonară reperfuzia se restabilește în 90% din cazuri, dacă preparatele se administrează în primele 2-7 zile, deoarece embolusul este format din porțiunea cea mai proaspătă a trombusului venos, foarte sensibilă la tromboliză. Recanalizarea în tromboza venoasă profundă se produce în proporție de 60% la 2-7 zile de tratament. Se consideră că 10-20 % din vasele recanalizate se obstruează din nou, din cauza fluxului hemodinamic alterat, a plăcii de ateroscleroză ș.a. Retrombozarea și reocluzia cu risc de reinfarctizare este mai frecventă în urma tratamentului cu trombolitice cu efect de scurtă durată. Pentru profilaxia retrombozei se recomandă administrarea de preparate antiplachetare, vasodilatatoare coronariene, anticoagulante.

**Mecanismul de acțiune:** introduse în circulația sistemică, fibrinoliticele se leagă de plasminogenul fixat pe cheagul format, îl activează, transformându-l în plasmină, care lizează fibrina, astfel desfăcând cheagul. Proteoliza se exercită și asupra fibrinogenului, ca urmare se micșorează viscozitatea și se ameliorează reologia sângelui.

**Indicațiile:** embolii pulmonare grave cu modificări hemodinamice, unde sunt superioare heparinei și pot salva viața pacientului, tromboze venoase profunde, tromboflebită ileofemurală severă, ocluzii arteriale periferice, infarct acut de miocard (în primele 4 ore de la debut), infarct cerebral acut (primele 3-6 ore), tromboze pe valvule cardiace, tromboze intraventriculare după infarct miocardic.

Pentru mărirea eficacității fibrinoliticelor se poate asocia heparină în dozaj de 500-800 u/oră. Fibrinoliticele au un timp de înjumătățire scurt, de aceea, pentru a le menține efectul în timp, sunt introduse pe cale intravenoasă, în perfuzie.

**Reacții adverse:** complicațiile principale sunt accidentele hemoragice (sângerări interne și intracraniene). Acestea se datorează în primul rând efectului trombolitic, care lizează atât trombusul ocluziv, cât și cel hemostatic, după care intervin hipofibrinogenemia, scăderea concentrației unor factori ai coagulării, inhibarea tardivă a adeziunii și agregării plachetare ș.a. Pretratamentul, sau asocierea de anticoagulante, antiagregante plachetare, crește riscul hemoragiilor. Dacă apar hemoragii grave, se administrează preparate inhibitoare ale fibrinolizei (antifibrinolitice) – aprotinina, acidul aminocaproic ș. a., la nevoie fibrinogen uman. Pentru a asigura eficacitatea și securitatea tratamentului fibrinolic, se controlează obligatoriu timpul de trombină, care trebuie menținut de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea normală.



Deseori apar reacții alergice până la șoc și frecvent – cefalee, febră, dureri lombare.

**Contraindicații:** hemoragiile, sau la scurt timp după acestea, diatezele hemoragice, valori ridicate ale tensiunii arteriale, stări septice, pancreatita acută, ultimele 3 luni după ictus. Contraindicații relative prezintă tuberculoza cavitara, ateroscleroza avansată, vârsta înaintată, prima jumătate a sarcinii (risc de dezlipire a placentei), mai puțin de 4 zile după naștere.

**Streptokinaza** – preparat de origine proteică, obținut din culturi de streptococ  $\beta$ -hemolitic din grupul C.

**Farmacocinetica:**  $T_{0,5}$  este de 23 minute, de aceea durata scurtă a efectului face obligatorie administrarea prin perfuzie.

**Indicații:** infarctul miocardic acut: incidența de recanalizare este de 50% la 90 minute de la începerea tratamentului. Rezultatul beneficiu/risc este favorabil la pacienți cu risc mare (insuficiență cardiacă, șoc cardiogen), la cei cu risc mic, tratamentul trombolitic nu este oportun, iar riscul unei hemoragii este mare.

În embolia pulmonară acută masivă și submasivă se administrează în mai puțin de 48 de ore, fiind superioară heparinei.

În tromboza venoasă profundă a extremităților inferioare, lizează rapid trombusul în proporție de 75%, dacă ce începe tratamentul în decurs de 7 zile de la debut.

Ocluziile tromboembolice ale arterelor periferice cu trombuși mari extensivi sau emboli în arterele proximale mari, cu ischemie avansată răspund la administrarea streptokinazei (40%) când tratamentul se face în primele 24 de ore prin perfuzie intraarterială locală. Este avantajoasă asocierea cu acid acetilsalicilic, cu anticoagulante indirecte și mai puțin cu heparina.

**Principiile de dozare:** există mai multe scheme de administrare a streptokinazei. De obicei, inițial se administrează 1,5 milioane u.i. în decurs de o oră (în primele ore de infarct, tromboză arterială) sau 250000 u.i. în decurs de o oră (în tromboze periferice), urmate de 1,5 milioane u.i./oră timp de 6 ore. Pentru tromboliză prelungită, inițial se introduc 250000 u.i. în 30 min, apoi câte 100000 u.i./oră până la 24 ore pentru infarctul miocardic și până la 5 zile pentru embolia pulmonară, trombozele arteriale și venoase periferice.

Intracoronarian inițial 20000 u.i. în câteva minute, apoi 2000-4000 u.i./minut, timp de 0,5-1,5 ore (infarctul miocardic acut).

În tromboze sau embolii ale venelor și arterelor periferice se pot introduce local intraarterial 1000-2000 u.i. la intervale de 3-5 minute, timp de până la 3 ore, fără a depăși 120 000 u.i.

Necesitatea administrării unei doze inițiale mari de streptokinază se explică prin faptul că majoritatea bolnavilor au anticorpi față de preparat în sânge din cauza infecțiilor streptococice curente. Se efectuează obligatoriu controlul timpului de trombină înaintea începerii tratamentului, apoi la 4-5 ore și dacă valoarea lui este de 1,5-5 ori mai mare decât cea normală, examenul de laborator se repetă la fiecare 12 ore pe tot parcursul tratamentului.

**Contraindicații:** bolnavilor cu titru înalt de antistreptokinază, deoarece este ineficace (reumatism poliarticular acut, glomerulonefrită acută, folosirea în ultimele 3 luni a streptokinazei), hipotensiunea arterială marcantă, puncțiile vaselor, biopsia, nașterea,

intervenții chirurgicale, traumatisme recente, endocardita bacteriană, defectele hemostazei ș.a.

**Reacții adverse:** hemoragii, mai ales cerebrale, embolizări ale vaselor distale, embolie pulmonară (la pacienți cu tromboze venoase profunde), hipotensiune (vasodilatație), fenomene anafilactice severe, reacții alergice (are proprietăți antigenice).

Există posibilitatea rezistenței la tratamentul cu streptokinază datorită prezenței de anticorpi specifici. Titrul de antistreptokinază crește repede la 5-6 zile de la administrare și este maxim după câteva săptămâni.

**Anistreplaza sau APSAC** (acylated plasminogen-streptokinase-activator complex) conține streptokinază cuplată cu plasminogen modificat (lis-plasminogen) uman acilat. Este un promedicament inactiv și este protejat de degradare și inactivare de către inhibitorii proteazelor din plasmă. După injectarea intravenoasă se fixează de lanțurile de fibrină, desface gruparea acil, inițiind proteoliza. Afectează fibrinogenul, scăzând vâscozitatea sângelui, dar nu influențează fibrina.

Anistreplaza are efect durabil, ceea ce permite administrarea ei în injecții intravenoase în bolus, incidența reocluziilor fiind mai mică, aproximativ 10%. Timpul de înjumătățire a procesului de dezacilare este de 105 minute, iar timpul de înjumătățire al activității trombolitice este de 70-120 minute. Durata activității trombolitice este de 6-9 ore. Preparatul reduce mortalitatea prin infarct de miocard. Are loc micșorarea dimensiunilor infarctului. Frecvența reperfuziei coronarelor constituie 60-70%, iar viteza reperfuziei este de 45 minute. Reocluzia se produce în circa 10%.

**Regimul de dozare:** intravenos în bolus (are efect de lungă durată) 30 de unități (30 mg) în decurs de 25 minute de la debutul infarctului miocardic (în primele 3-5 ore).

Indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse sunt identice cu cele ale streptokinazei, dar efectul este comparativ durabil față de alte trombolitice, iar costul tratamentului este ceva mai mare.

**Reacțiile adverse** sunt aceleași ca și pentru alte trombolitice. Este antigenică, provocând reacții alergice, rezistență la tratament, dar mai rar, comparativ cu alte trombolitice.

**Urokinaza** este preparat de origine proteică, obținut din culturile de celule renale umane. Este un activator direct al plasminogenului, pe care-l transformă în plasmină. Este de ales când streptokinaza nu poate fi folosită. Timpul de înjumătățire este de 16 minute, de aceea se introduce în perfuzie intravenoasă.

**Indicațiile și principiile de dozare:** indicațiile sunt similare cu cele ale altor trombolitice. În infarctul miocardic acut se recomandă 1,5 milioane unități, intravenos, inițial în bolus, urmat de perfuzie cu aceeași doză, timp de 90 minute. Altă schemă prevede 2 milioane unități, intravenos în decurs de 5-15 minute.

Embolia pulmonară: perfuzie cu 4000-5000 u/kg/oră timp de 12 ore, continuat cu heparină.

În trombozele venoase: câte 2000 u/kg/oră timp de 24 ore sau mai mult.

Este bine suportat, reacțiile adverse sunt rare, însă are un cost mare.

**Nasaruplaza sau prourokinaza** este forma precursorare inactivă a urokinazei. În organism formează urokinază activă cu lanț dublu. Are electivitate pentru cheagul de fi-

brină, proteoliza plasmatică fiind slabă. Se introduce în perfuzii intravenoase, deoarece are timpul de înjumătățire de 7 minute.

**Alteplaza** sau activatorul tisular al plasminogenului (t-Pa) este o serinprotează, secretată de endoteliu. Preparatul farmaceutic - rt-PA (activatorul recombinat al plasminogenului tisular) se obține prin recombinare genetică. Preparatul are afinitate și electivitate mare față de fibrină, efectul fiind comparabil cu pro-urokinaza, iar proteoliza plasmatică este slabă.  $T_{0,5}$  este de 5 minute, epurarea se face prin ficat.

**Indicațiile:** primele 3 ore de la debutul infarctului miocardic acut și a infarctului cerebral acut – intravenos 100 mg în decurs de 3 ore. Se asociază cu heparină. Recanalizarea coronarienelor se produce în 75% la 90 minute de la inițierea tratamentului. Pentru a diminua costul tratamentului cu alteplază, în ultimul timp se recomandă administrarea combinată de jumătate din doza uzuală de alteplază și streptokinază sau urokinază. Aceste combinații permit prelungirea timpului de înjumătățire și o frecvență mai mică a reocluziilor și reinfarctizării.

Nu este antigenică. Complicațiile tratamentului și reacțiile adverse sunt similare cu cele prezente la alte trombolitice.

În curs de evaluare sunt trombolitice noi ca **stafilokinaza** (produsă din *Staphylococcus aureus*) și formele sale recombinante, **tenecteplaza** care este un activator natural al plasminogenului și **alfimepraza**, produs al unui venin de șarpe care are acțiune fibrinolică directă.

## 2.16. PRINCIPIILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR CU INFLUENȚĂ ASUPRA TUBULUI DIGESTIV

În tratamentul maladiilor tubului digestiv se utilizează o gamă foarte variată de preparate, care influențează asupra secreției glandelor, tonusului și contractilității musculaturii netede, funcțiilor ficatului, formării și eliminării bilei.

### I. *Preparatele ce modifică apetitul:*

- preparatele orexigene;
- preparatele anorexigene.

### II. *Preparatele cu influență asupra secreției glandelor tubului digestiv:*

- preparatele utilizate în hipofuncția glandelor tubului digestiv;
- preparatele utilizate în hiperfuncția glandelor tubului digestiv.

### III. *Preparatele cu influență asupra motilității tubului digestiv:*

- preparatele ce măresc motilitatea tubului digestiv;
- preparatele ce micșorează motilitatea tubului digestiv.

### IV. *Preparatele hepatotrope:*

- preparatele ce modifică secreția și excreția bilei;
- preparatele hepatoprotectoare;
- preparatele colelitolitice.

### V. *Preparatele antiulceroase:*

- preparatele antisecretoarii;
- preparatele neutralizante ale acidității gastrice;

- preparatele gastro- și citoprotectoare;
- preparatele antimicrobiene.

## VI. *Preparatele utilizate în enterocolita ulceroasă nespecifică și boala Crohn.*

### Preparatele cu influență asupra apetitului

#### A. **Preparatele ce stimulează apetitul – orexigenele:**

##### I. *Substanțele cu acțiune reflexă:*

- a) amarele – tinctură amară, tinctură de pelin, tinctură de fiera pământului, suc de pătlagină, plantaglucidă;
- b) condimentele – piper, frunză de dafin, scorțișoară, muștar, usturoi, ceapă, ridiche, oțet, decocturi de legume;
- c) apele minerale carbonatate – Esentuki, Borjomi, Izvorul minunilor etc.

##### II. *Preparatele cu acțiune indirectă:*

- a) anabolizantele steroidiene – nandrolonă, metandienonă, metandiol;
- b) vitaminele;
- c) insulină;
- d) carnitină.

##### III. *Preparatele cu acțiune centrală – ciproheptadină*

#### B. **Preparatele ce inhibă apetitul – anorexigenele:**

##### I. *Cu acțiune centrală:*

- a) cu influență asupra sistemului catecolaminergic – amfetamină, amfepramonă;
- b) cu influență asupra sistemului catecolaminergic și serotoninergic – sibutramină.\*

##### II. *Cu acțiune periferică:*

pseudofag, carrugan, carraghenat de natriu, fucapan, celucon, celevac, nistim, nestargel, pectină, decorpă.

### Preparatele orexigene

#### Substanțele cu acțiune reflexă.

**Amarele, condimentele** sunt preparate de origine vegetală ce conțin glicozide, uleiuri volatile, substanțe organice, vitamine etc., cu un gust amar, ce excită receptorii gustativi ai mucoasei bucale și limbii, cu stimularea reflexă a centrului foamei, provoacă creșterea secreției gastrice. Eficacitatea lor este în mare măsură de ordin placebo, mai relevantă la utilizarea repetată, în urma formării unui reflex condiționat, ca urmare a asocierii acestor preparate cu alimentele. Amarele, spre deosebire de condimente, cresc secreția mai lent, dar mai stabil. Amarele nu exercită practic efect resorbtiv, spre deosebire de unele plante (nuca vomică) ce conțin chinină, stricnină, ce posedă acțiune specifică și toxicitate.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Amarele și condimentele se indică în: gastrite hipoacide; gastrite atroifice cronice; hiporexie pe fundal de maladii (neurologice, infecțioase etc.); hiporexie după intervenții chirurgicale; hiporexie la debili, anemii la copii; hipoaciditate funcțională la copii peste 2 ani.

\* actualmente este suspendată

Amarele pot fi administrate sub formă de tincturi în apă sau vin (vinuri amare, tonice) înainte de masă cu 10-20 min.

- tinctură amară (*tinctura amara*) – câte 10-20 picături înainte de fiecare masă; la copii câte o picătură pentru fiecare an de viață;
- tinctura de pelin (*tinctura Absinthii*) – câte 15-20 picături înainte de fiecare masă; la copii câte o picătură pentru fiecare an de viață;
- infuzie din air (*Rhizoma Calami*) – 10,0 : 200 ml câte o lingură înainte de masă de 3 ori pe zi;
- infuzie din trifoi (*Folium Trifolii fibrini*) în raport de 2 lingurițe de frunze la 200 ml apă fierbinte, câte ¼ pahar cu 15-20 min înainte de masă de 2-3 ori pe zi;
- infuzie din păpădie (*Radix Taraxaci*) în raport o linguriță rădăcini la 200 ml apă fierbinte, câte ¼ pahar cu 15-20 min înainte de masă de 3-4 ori pe zi;
- suc din pătlagină (*Succus Plantaginis*) – câte o lingură înainte de masă;
- plantaglucidă (*Plantaglucidum*) – 0,5-1 g granule (1/2-1 lingurițe) dizolvate în ¼ pahar cu apă înainte de masă;
- specie amară (*Species amarae*) – o lingură specie la 200 ml apă fierbinte, câte o lingură de infuzie înainte de masă.

**Apele minerale.** Primul reflex la utilizarea apelor minerale apare în cavitatea bucală la excitarea terminațiilor nervoase. Se constată creșterea cantității de salivă, modificarea reflexă a funcțiilor tubului digestiv. Se consideră că excitarea mucoasei sectorului anterior al cavității bucale exercită influență preponderentă asupra stomacului, pe când a sectorului posterior și rădăcinii limbii – asupra intestinului. Acțiunea reflexă este marcată la menținerea mai îndelungată în cavitatea bucală a apelor minerale. Stimularea secreției gastrice este mai marcantă în cazul când sunt folosite apele minerale reci ( $t^{\circ} - 20-25^{\circ}C$ ), utilizate cu 5-10 min. înainte de masă. Mai puternic stimulează apetitul apele bogate în  $CO_2$ .

### Orexigenele cu acțiune indirectă

**Vitaminele** contribuie la intensificarea proceselor metabolice, cu rol de coenzime, importante în realizarea metabolismului glucidic, proteic, lipidic.

**Anabolizantele steroidiene.** Anabolizantele steroidiene măresc curba ponderală, contribuie la dezvoltarea musculaturii striate, favorizează anabolismul proteic și scad catabolismul aminoacizilor prin retenția azotului, potasiului și fosforului. Efectul anabolizant este mai evident la nivelul mușchilor striati și oaselor. Acesta a fost observat la sportivi, când crește masa musculară, îndeosebi la asocierea de antrenament cu efort muscular intens. Din aceste considerente, s-a determinat trecerea acestora printre substanțele dopante, interzise sportivilor.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Anabolizantele steroidiene se indică: la bătrâni cu stare de subnutriție și cașexie; după intervenții chirurgicale majore; în combustii vaste; osteoporoză, mai ales la bătrâni sau după tratament cortizonic prelungit; la copii cu hipotrofie prenatală sau cu hipotrofii, cauzate de hiporexie în diverse maladii; în nanism hipofizar (la băieți).

Eficacitatea terapeutică se apreciază ca slabă și este condiționată de o alimentație echilibrată, bogată în proteine.

Nandrolona decanoat se indică câte 50 mg i/m o dată la 2-3 săptămâni, 6-10 doze. La copii cu nanism hipofizar 0,6-1 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni timp de 1-3 ani. Nandrolona fenilpropionat se recomandă câte 25-50 mg o dată în 7-10 zile. La copii 1-1,5 mg/kg pe lună câte  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$  din doză la fiecare 7-10 zile. Durata curei 1,5-2 luni. Metandienona se prescrie de obicei în doza uzuală de 5-10 mg (1-2 comprimate) înainte de masă. În primele zile, îndeosebi, în cașexie, anorexie etc. dozele zilnice pot constitui 20-30 mg. Pentru tratamentul de durată se recomandă 5 mg/zi în cure de 4-8 săptămâni cu intervale de 1-2 luni. La copii doza este de 0,1-0,15 mg/kg, subdivizată în 2 prize. Metandiolum se administrează sublingual câte 25-50 mg/zi, iar la copii câte 1-1,5 mg/zi, dar nu mai mult de 50 mg în cure de 4 săptămâni, cu repetare la nevoie după 2-4 săptămâni.

**Insulina.** Datorită micșorării concentrației glucozei în sânge, excită așa-numiții glicoreceptori, cu stimularea centrului foamei. Este importantă de asemenea facilitarea captării glucozei, aminoacizilor și lipidelor cu favorizarea proceselor anabolice.

Preparatul este indicat în: anorexie după maladii grave; hipotrofie marcantă la copii după 6 luni, până la 2 ani (rar); la preșcolari și școlari (în caz de refuz de administrare a hranei).

Insulina se indică la școlari și preșcolari câte 1-2 UA s/c.

**Carnitina**, substanță biogenă, extrasă din țesutul muscular, stimulează apetitul, sinteza proteinelor, acizilor grași, secreția sucului gastric.

Indicațiile principale sunt: copii cu hipotrofii; anorexie după infecții, maladii neurologice, oncologice, intervenții chirurgicale majore; nou-născuți cu masa corporală mică; nou-născuți prematuri la alimentarea parenterală.

**Regimul de administrare.** La adulți câte 0,5-2 g (1/2-2 linguri) de 2 ori/zi timp de 1-3 luni. La copii până la 1 an 0,03-0,075 (4-10 picături sol. 20%) de 3 ori/zi; 1-6 ani – 0,1 (14 pic.); 6-12 ani – 0,2-0,3 (28-42 pic.) de 2-3 ori/zi în cure de o lună. Soluția se poate dilua cu sol 5% glucoză sau suplimentată la sucuri, compot.

**Preparatele cu acțiune centrală.** Ciproheptadina manifestă acțiune antiserotoninică, H<sub>1</sub>-antihistaminică, anticolinergică, influențează structurile hipotalamusului ce reglează apetitul. Se consideră că rolul principal îi revine împiedicării acțiunii inhibitorii a serotoninei asupra poftei de mâncare. Se constată o creștere marcată a apetitului, a masei corporale cu 5-10%.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Indicațiile de bază ale preparatului sunt: anorexia de diferită origine (neurogenă, hormonală etc.); cașexie canceroasă, în perioada de reconvalescență.

Ciproheptadina la adulți se indică câte 4 mg de 3-4 ori/zi, iar la copii – până la 6 luni cu precauție în doza de 0,4 mg/kg; 2-6 ani – 6 mg/zi; 6-14 ani – 12 mg/zi în 3 prize. Curele durează 2-4 săptămâni.

## Preparatele anorexigene

### *Anorexigenele cu acțiune centrală*

Particularitățile efectului anorexigen: diminuează apetitul prin influența asupra centrilor superiori ai foamei și saturației; provoacă o senzație de euforie ce creează o dispoziție psihic favorabilă micșorării prizei alimentare; diminuează impulsurile care comandă ingestia sau mai repede se instalează senzația de sațietate; modifică comportamentul alimentar ca urmare a influenței asupra sferei psihice; suplimentează efectul

anorexigen prin stimularea activității motorii și a tendinței de creștere a catabolismului; deprimă sensibilitatea olfactivă ce contribuie la scăderea apetitului.

Dezavantajele anorexigenelor centrale: diminuarea efectului la utilizarea îndelungată ce necesită creșterea dozelor, dar și a riscului de reacții adverse; utilizarea e preferabilă de scurtă durată și în caz de foame chinuitoare, efect de excitație a SNC și a sistemului cardiovascular, dar care, de regulă, este proporțional cu efectul anorexigen; nu se pot indica pe seară, deoarece provoacă dereglări de somn.

### **Preparatele cu influență asupra sistemului catecolaminergic**

**Mecanismul de acțiune.** Contribuie la eliberarea dopaminei și noradrenalinei din membranele terminațiilor presinaptice, micșorează recaptarea și inhibă inactivarea intraneuronală a acestora la nivelul hipotalamusului unde este situat centrul alimentației. Aceasta duce la stimularea adreno- și dopaminoreceptorilor cu creșterea tonusului centrului „sațietății” și inhibarea centrului „foamei”.

**Efectul anorexigen.** Se presupune că este cauzat, în principal, de diminuarea impulsurilor din centrul hipotalamic al alimentației, ce comandă actul de ingerare a alimentelor, cu reducerea apetitului. Posibil, că și modificarea comportamentului obezilor, în același rând cu stimularea activității motorii și a catabolismului, suplimentează efectul anorexigen. Mazindolul tinde să scadă glicemia prin creșterea captării glucozei de către mușchii striati. Poate avea loc și activarea lipolizei. Mazindolul, posibil, influențează și eliberarea serotoninei cu potențarea sistemului serotoninergic. Efectul respectiv al preparatului este micșorat de metisergid, antagonistul serotoninei.

Efectul anorexigen se manifestă mai intens la începutul tratamentului când în primele 4 săptămâni se poate pierde în pondere până la 0,5-0,75 kg/zi sau 3-6 kg/lună; ulterior scade, toleranța dezvoltându-se după 6-8 săptămâni când consumul de alimente crește, bolnavul revenind treptat la greutatea normală.

Concomitent se dezvoltă și unele efecte de stimulare centrală și circulatorie, deseori nedorite.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Indicațiile de bază sunt: tratamentul adjuvant al obezității, în asociere cu regimul dietetic corespunzător; pot fi folosite în: obezitatea psihogenă; obezitatea constituțională; obezitatea feminină parapubertară și a menopauzei; obezitatea iatrogenă (în tratamentul cortizonic); obezitatea asociată unor maladii (diabet zaharat, artroze).

Amfepranona – 25-50 mg 2 ori/zi (dimineața și la prânz) cu 30 minute înainte de masă. Preparatele retard (75 mg) se indică cu 2-3 ore înainte de prânz. Se efectuează cure a câte 3-8 săptămâni pentru a evita toleranța și dependența.

**Contraindicațiile:** nu se folosesc la persoanele cu labilitate psihică; la pacienții cu tendință la dependența medicamentoasă; la hipertensivi, și în cazul hipertensiunii pulmonare; la bolnavii cu cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, aritmii; ulcer gastric și duodenal, insuficiență hepatică; hipertiroidism, glaucom; în primul trimestru de sarcină; în timpul alăptării; nu se administrează copiilor sub 12 ani; nu se asociază cu alte anorexigene și inhibitorii MAO.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea preparatelor se pot manifesta următoarele reacții adverse: insomnie, nervozitate, cefalee, depresie; xerostomie, greață, constipație, sudoare; tahicardie, aritmii; risc de dependență; toleranță; erupții cutanate.

## **Preparatele cu influență asupra sistemului catecolaminergic și serotoninergic**

**Mecanismul de acțiune.** La nivelul hipotalamusului sibutramina împiedică recaptarea noradrenalinei, serotoninei și dopaminei cu activarea transmisiilor respective.

**Efectul anorexigen.** Se consideră că acest efect al sibutraminei este cauzat de creșterea senzației de sațietate, cu reducerea cantității de alimente ingerate. Acțiunea anorexigenă mai poate fi determinată și de :

- a) intensificarea termogenezei (indirect prin activarea  $\beta$ -adrenoreceptorilor);
- b) micșorarea nivelului trigliceridelor, colesterolului total, lipoproteinelor de densitate mică (LDH) și creșterea celor de densitate mare (HDL).

Efectul anorexigen nu se amplifică la asocierea cu o dietă hipocalorică. Scăderea ponderală constituie 5-10% peste 6 luni, și rămâne constantă timp de un an.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatul este indicat în: tratamentul obezității alimentare ( $IMC \geq 10 \text{ kg/m}^2$ ), inclusiv și la asocierea factorilor de risc; greutate supraponderală ( $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) la prezența factorilor de risc (diabet zaharat, hipertensiune arterială etc.).

Sibutramina se indică în doze inițiale de 10 mg/zi într-o priză. În caz de toleranță redusă se începe cu 5 mg. Dacă după 4 săptămâni masa corporală nu scade cu 5%, doza se majorează până la 15 mg/zi. Tratamentul cu sibutramină se asociază cu dietă și exerciții fizice. Durata tratamentului este de 1 an.

**Contraindicațiile.** Contraindicații pentru utilizarea preparatelor sunt: la bolnavii cu glaucom, hipertiroidism, feocromocitom; în caz de labilitate psihică sau risc de dependență medicamentoasă; în graviditate și lactație; alcoolism; asocierea cu inhibitorii MAO; maladii obstructive ale arterelor periferice; maladii cerebrovasculare (ictus); maladii cardiovasculare (cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, valvulopatii etc.), insuficiența hepatică.

**Reacțiile adverse.** Sibutramina poate fi responsabilă de: uscăciune în gură, greață, constipație, diaree, somnolență, insomnie, amețeli, neliniște, cefalee, nervozitate, oboseală, parestezie, convulsii, tahicardie, palpitații, micșorarea tensiunii arteriale, vasodilatație cu bufeuri de căldură.

**Farmacocinetica.** Sibutramina se absoarbe rapid în proporție de circa 77%. Se supune metabolismului la primul pasaj hepatic cu formarea a doi metaboliți activi. Concentrația maximă în sânge a sibutraminei se atinge în decurs de 1,2 ore, iar a metaboliților de 3-4 ore. Concentrația stabilă se instalează în 4 zile. Preparatul se cuplează intens cu proteinele plasmatică (97% – sibutramina, 94% – metaboliții). Se distribuie larg în organism. Pentru sibutramina  $T_{0,5}$  constituie 1,1 ore, iar pentru metaboliți – 14-16 ore. Metaboliții activi ulterior se supun hidroxilării și conjugării, apoi se elimină prin urină.

### **Anorexigenele periferice**

**Particularitățile efectului anorexigen.** Sunt substanțe hidrofile (celuloză, pectină, fibrină etc.), care în mediu apos se măresc în volum și destind stomacul dând senzația de sațietate. Preparatele ce conțin fibrină mai pot tampona aciditatea gastrică, diminuând și prin aceasta senzația de foame. Sunt inofensive și nu prezintă niciun fel de restricții. Stimulează peristaltismul intestinal combătând constipația, destul de frecvent întâlnită la obezi.

**Dezavantajele acțiunii anorexigene.** Efectul nu este constant și este mai redus ca la cele centrale. Nu influențează asupra componentului psihic al poftei exagerate, spre deosebire de anorexigenele centrale. Produc o senzație de apăsare, disconfort gastric și dezgust, ce le limitează utilizarea.



## PREPARATELE UTILIZATE ÎN DEREGLĂRILE SECREȚIEI GLANDELOR TUBULUI DIGESTIV

### PREPARATELE UTILIZATE ÎN HIPOSECREȚIE

#### I. Cu scop terapeutic:

- 1) M-colinomimeticele – aceclidină;
- 2) Anticolinesterazicele – neostigmină, galantamină, ezerină, distigmină;
- 3) Apele minerale carbonatate – Esentuki, Borjomi, Mirgorodskaja etc.

#### II. Cu scop diagnostic – histamină, gastrină, pentagastrină, cafeină, alcool etilic, substanțe extractive.

#### III. Preparate de substituție:

1) a sucului gastric – sucul gastric natural și artificial, acidul clorhidric, pepsină, pepsidil, abomină etc.

2) a sucului pancreatic :

##### A. Monocomponente (conțin numai pancreatină)

1) doze mici de pancreatină: pancreatină, pancitrat, prolipază, orază, creon, pancreon, pangrol, triferment, mezim-forte, licreaza;

2) cu doze majore de pancreatină: solizim, somilază, pancrelipază, creon 25;

##### B. Combinat

1. *pancreatină + extract de bilă + hemicelulază (celulază):* digestal, festal, panstal, menzim, cotazim forte, rustal, tagestal, enzistal, panolaz, ipental;

2. *pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică:* panzinorm forte;

3. *pancreatină + extract de bilă + extract din plante:* merchezim, nutrizim, pancurmen;

4. *pancreatină + acizi biliari + extract din plante + preparat antimicrobian:* mexază;

5. *pancreatină + substanțe adsorbante:* pancreoflet.

### Stimulatoarele secreției gastrice cu scop diagnostic

**Histamina** stimulează  $H_2$ -receptorii din mucoasa gastrică și anhidraza carbonică, cu creșterea volumului sucului gastric și conținutului de acid clorhidric. Efectul este parțial inhibat de atropină, neinfluențat sau slab stimulat de  $H_1$  antihistaminice. În același timp este înlăturat de  $H_2$ -histaminolitice și inhibitoarele carboanhidrazei.

Se utilizează pentru testarea capacității funcționale a secreției gastrice.

Se administrează histamina s/c câte 0,1 mg/10 kg corp. De asemenea se poate folosi și în doze de 0,25 mg diclorhidrat sau 0,4 mg difosfat de histamină la 10 kg corp pe fundal de  $H_1$ -antihistaminice.

Actualmente practic nu se utilizează din cauza reacțiilor adverse: hiperemia și hipertermia tegumentelor, cefalee, dispnee, diaree, vomă, colici abdominale, hipotensiune arterială, tahicardie, tulburări vizuale.

**Pentagastrina.** Pentapeptidă sintetică ce exercită efecte caracteristice gastrinei naturale – crește secreția de acid clorhidric, pepsină, enzime pancreatice. Se utilizează pentru diagnosticarea capacității secretorii s/c sau i/m în doza de 0,006 g/kg (6 mg/kg) sau prin perfuzie i/v în aceeași doză timp de o oră.

**Alcoolul etilic.** În concentrații de 5-10% stimulează direct mucoasa gastrică cu creșterea secreției. Cu scop de testare a capacității secreției gastrice actualmente se folosește rar. Poate fi indicată soluție apoasă 5% – 300 ml prin sondă.

**Cafeina.** Posibil, acțiunea stimulatorie asupra secreției gastrice este cauzată de efectul direct și indirect (creșterea nivelului de AMPc și  $Ca^{++}$  în celule, stimulează centrul nervului vag). Se constată majorarea cantității de acid clorhidric și pepsină, iar la doze mari poate provoca ulcer.

### **Preparatele utilizate cu scop terapeutic**

**Apele minerale carbonatate.** Stimulează secreția glandelor tubului digestiv prin primul reflex ce apare în cavitatea bucală. Excitarea mucoasei sectorului anterior al cavității bucale exercită influență preponderentă asupra stomacului, iar influența asupra sectorului posterior și rădăcinii limbii – asupra intestinului. Acțiunea reflexă este mai pronunțată dacă apele minerale se mențin mai îndelungat în cavitatea bucală, din care cauză, cu acest scop, se beau lent cu înghițituri mici. Se recomandă apele minerale reci ( $t^0 - 20-25^0C$ ) în volum de 200-250 ml. Efectul se datorează componenței cationo-anionice și gazelor. Acțiunea stimulatorie asupra stomacului se numește acțiune pilorică. Ea survine peste 10-15 min după administrarea apelor, când acestea nu au ajuns încă în duoden, excitând preponderent mucoasa gastrică. Sunt recomandate apele minerale bicarbonatate și sulfatate cu un grad de mineralizare 3-10 g/l.

### **Remediile de substituție în hipofuncția glandelor tubului digestiv**

Hipofuncția glandelor tubului digestiv (gastrice, intestinale, pancreasului, ficatului) la orice etapă a digestiei duce la dereglarea nutriției în general însoțită de tulburări concomitente ale motilității intestinale. Deoarece funcția glandelor digestive funcțional este corelată, dereglarea unui organ duce la tulburări ale secreției altor organe. De regulă, mai evidentă este dereglarea asimilării proteinelor cu dereglarea metabolismului proteic manifestat prin: retenția regenerării fiziologice a țesuturilor, cicatrizării diferitor leziuni, diminuarea imunității, sintezei proteinelor plasmatice, hipotrofie. Concomitent suferă și metabolismul glucidic, lipidic, precum apar și modificări ale motilității (retenția evacuării din stomac, eliberării bilei, tulburări ale peristaltismului (mai frecvent hipermotilitate).

### **Preparatele de substituție în hiposecreția glandelor gastrice**

Mucoasa gastrică secretă câteva enzime, principala fiind pepsinogenul, care în mediu acid se transformă în pepsină și la un pH mai mic de 4,0 își realizează acțiunea proteolitică. Pepsinogenul se secretă de celulele principale, iar  $H^+$  de celule parietale.

Hipofuncția se întâlnește la 10-15% indivizi sănătoși. Uneori ea se poate referi doar la secreția de HCl (stări hipoacide sau anacide), dar frecvent și a pepsinei. În cazul hiposecreției ușor se asociază procesul inflamator cu dezvoltarea gastritei hipo- sau anacide.

Spre deosebire de alte glande, aparatul secretor al stomacului se află preponderent sub control nervos. Stimularea se realizează prin căi reflexă convenționale, precum și

prin receptorii senzitivi și olfactivi. Influența asupra acestora se realizează prin unele remedii orexigene: substanțe extractive (condimente), amare, apele minerale.

În caz de stări anacide, cauzate de progresarea maladiei și dezvoltarea proceselor atrofile, în gastrite cronice stimularea secreției devine neefectivă, din care cauză se recurge la remediile de substituție.

**Sucul gastric natural și artificial** conține enzime gastrice și soluție de acid clorhidric 5%, care contribuie la scindarea proteinelor și digestie. Preparatul este utilizat în gastritele hipo- și anacide, în achilie, dispepsii. Sucul gastric se administrează câte 1-2 linguri de masă de 2-3 ori/zi în timpul, sau îndată după masă. Nu se recomandă copiilor până la un an.

**Acidul clorhidric** diluat este o soluție ce conține 9,5-10,5% acid clorhidric. Preparatul este recomandat bolnavilor cu aclorhidrie pentru combaterea dereglărilor dispeptice. Se administrează acidul clorhidric diluat în timpul meselor principale, câte 2,5-10 ml în 200-250 ml apă prin tub de sticlă sau pai, pentru a preveni afectarea.

**Pepsina** este o enzimă proteolitică căpătată din mucoasa gastrică de porcine. Are funcție de endopeptidază la un pH optim de 1,5-4,0. Preparatul se indică în doze de 0,2-1,0 (mai frecvent 0,2-0,5g) împreună cu acid clorhidric, înainte sau în timpul mesei în gastrite hipo- sau anacide, achilie, dispepsii.

**Pepsidilul** este un remediu obținut prin hidroliza enzimatică a mucoasei gastrice de porcine. Se administrează în gastrite hipo- sau anacide, dispepsii câte 1-2 linguri de masă 3 ori/zi.

**Acidin-pepsina** (acepepsol, betacida) este o substanță ce conține o parte de pepsină și 4 de acidină (betaină clorhidrat) care în stomac se hidrolizează cu formarea de acid clorhidric, ce creează condiții favorabile pentru activitatea pepsinei. Preparatul se indică în aceleași situații ca și pepsina, câte 0,25-0,5 g de 3-4 ori/zi în timpul sau după masă cu 1/4 – 1/2 pahar apă.

**Abomina** reprezintă un extras din mucoasa gastrică (a vițeilor și meilor) ce conține enzimele proteolitice ale mucoasei, care scindează proteinele la un pH egal cu 4,0. Preparatul se indică în gastrite acute, gastroenterite, gastroenterocolite cu hipoaciditate, enterocolite, colite cronice. Abomina se administrează câte 1 comprimat de 3 ori/zi în timpul mesei. Cura poate dura 1-2 luni. La neeficacitate doza se poate majora până la 3 comprimate 3 ori/zi. În cazurile acute preparatul se utilizează timp de 2-3 zile.

În caz de stări hipo- sau anacide pure (fără deficit de pepsină) se recurge la utilizarea doar a acidului clorhidric diluat, câte 10-15 picături la 1/2 pahar cu apă în timpul mesei. La utilizarea îndelungată (luni în șir) suferă smalțul dentar (trebuie folosit prin tub, spălată gura) și survine acidoza. Ultima este nedorită, durabilă, dereglează metabolismul și funcțiile celulelor, cu greu și incomplet se compensează. Din această cauză pentru a da sucului gastric o reacție acidă se preferă acizii organici – citric, acetic etc., care după cedarea H<sup>+</sup> în stomac și absorbție se scindează în organism. Deseori această recomandare e dificil a fi îndeplinită permanent. Cu toate acestea, e de dorit de a alterna utilizarea HCl diluat cu produse acide – suc de varză murată, fructe acre, marinade de casă etc. Pentru continuarea terapiei de substituție la serviciu, în deplăsari se recomandă acidin – pepsina, abomina.

## Preparatele de substituție în hipofuncția exocrină a pancreasului

Pancreasul intens vascularizat, secretă până la 1,5-2 l de suc în 24 ore, care este bogat în bicarbonat și enzime cu un pH 7,8-8,4. Bicarbonatul este necesar pentru neutralizarea acidului clorhidric din stomac și activitatea enzimelor. Sucul pancreatic conține un șir de enzime: **proteolitice** (tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza, elastaza, colagenaza) necesare pentru proteoliza proteinelor până la aminoacizi; **glicolitice** (amilaza) ce scindează amidonul și glicogenul până la maltoză, monozaharide; **lipolitice** (lipaza, fosfolipaza A, trigliceridesteraza, colesterolesteraza) ce hidrolizează acizii grași și fosfolipidele care după emulgare cu bilă se absorb.

Activitatea secretorie a pancreasului se află sub controlul vagusului, gastrinei, secretinei, pancreoziminei. Insuficiența pancreatică survine în urma pancreatitelor acute și cronice, gastritelor cronice, bolii ulceroase, hepatitelor, colangitelor etc.

Preparatele enzimelor pancreatice pot fi căpătate din pancreasul bovinelor (majoritatea), precum și din culturile de microorganisme (oraza, solizim). Ele pot fi prezentate sub formă de: comprimate obișnuite, ce nu sunt rezistente la pH-ul acid; capsule, comprimate, drajeuri enterosolubile în straturi. Activitatea preparatelor se testează sumar după 3 enzime – tripsină, amilază, lipază – și este exprimată în unități lipolitice (UL) sau unități de acțiune (UA).

Efectele preparatelor enzimatice ale pancreasului sunt determinate de componenții acestora.

**Pancreatina** exercită acțiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei și asimilării; înlătură flatulența, stabilizează greutatea bolnavului, ameliorează diareea și steatoreea. Este mai efectivă când se folosește profilactic în excесе alimentare, ce pot determina diareea și alte tulburări digestive. Eficacitatea este limitată de inactivarea enzimelor la pH-ul acid al stomacului și insuficiența de bicarbonat în hipofuncția pancreatică.

**Extractul de bilă** exercită efect coleretic, emulsionează grăsimile și crește activitatea și secreția lipazei pancreatice, absorbția vitaminelor liposolubile.

**Extracte din plante.** Bromelina este un extract din ananas cu activitate proteolitică la valori largi ale pH-ului, atât acid cât și alcalin. Extractul din hurma stimulează formarea și secreția bilei, crește activitatea lipazei.

**Hemicelulaza, sau celulaza** contribuie la scindarea glucidelor, fibrelor nedigerabile, micșorează procesele de fermentație și meteorismul, normalizează scaunul.

**Dimetilpolisiloxanul** manifestă acțiune adsorbantă, efect antispumant, reduce meteorismul.

### Indicațiile și principiile de selecție și utilizare a preparatelor enzimelor pancreatice

**Pancreatita cronică.** În cazul pancreatitelor cronice este necesar de ameliorat manifestările malabsorbției și durerile persistente.

În *tratamentul malabsorbției* se vor prefera preparatele ce conțin pancreatină (tripsină, amilază, lipază) și vor fi evitate cele ce conțin extract de bilă și din mucoasa gastrică. Dozele vor depinde de gradul insuficienței pancreatice (cu cât ea este mai mare cu atât mai mari vor fi dozele) și conținutul de lipază în preparat (cu cât conținutul ei va

fi mai mic, cu atât mai mare va fi numărul comprimatelor). Pentru a asigura o digestie adecvată în pancreatita cronică cu un grad marcant de insuficiență la o rație alimentară normală ar fi nevoie de 20000-30000 UA lipază la fiecare masă. Astfel, pentru a normaliza digestia sunt necesare doze mari (8 comprimate, drajeuri) de preparate cu conținut mic de lipază din cauza inactivării acesteia de către acidul clorhidric și golirii rapide a stomacului înainte ca enzimele să acționeze. Dozele respective se recomandă strict înainte de mese și seara la culcare. În același timp preparatele cu conținut mare de lipază (solizim, somilază, pancrelipază) se pot folosi câte 2-3 comprimate sau capsule la mese și culcare. Dacă răspunsul la ele nu este suficient, preparatele se pot asocia cu antiacidele, care vor preceda administrarea enzimelor.

Formele medicamentoase enterosolubile ale preparatelor enzimatice devin active numai în intestin. Dozele lor constituie 3 capsule la fiecare masă și seara la culcare. Asocierea antiacidelor se va evita deoarece, ridicând pH-ul sucului gastric, ele vor declanșa eliberarea enzimelor în stomac și nu în intestin. Actualmente, se elaborează forme medicamentoase speciale – microgranule, acoperite fiecare într-un înveliș separat înglobate, apoi într-o peliculă comună care se dizolvă în stomac, pe când microgranulele doar în intestin la un pH mai mare de 6,0.

Durata utilizării poate constitui de la câteva săptămâni (2-6) până la folosirea sistematică pentru combaterea malabsorbției și durerilor persistente.

**Tratamentul durerilor persistente.** Terapia cu enzime pancreatice diminuează durerea eficient, independent de efectul asupra malabsorbției. Sunt preferabile preparatele ce conțin pancreatină. Se utilizează doze mari de preparate convenționale (8 comprimate) la fiecare masă și la culcare, iar cele în capsule enterosolubile câte 3 (strict preprandial). Numai în aceste doze se asigură o concentrație suficientă a proteazelor în duoden pentru a inhiba secreția pancreatică stimulată de colecistochinină (efect feed-back negativ). Dacă timp de 30 zile tratamentul nu este efectiv, el se suspendă, cu condiția că nu persistă malabsorbția, care este și ea o indicație.

**Gastritele hipo- și anacide, abilia.** Se indică preparate enzimatice ce conțin pancreatină și extract din mucoasa gastrică sau în asociere cu preparate ce conțin pepsină (panzinorm forte).

**Enterita cronică.** De regulă, se manifestă prin disfuncția pancreasului și necesită utilizarea preparatelor enzimatice combinate ce vor influența metabolismul proteinelor, lipidelor și glucidelor. Prezența extractului de bilă contribuie la o eliminare mai bună a bilei și lipazei pancreatice.

**Hepatitele și hepatocolecistitele.** Sunt preferate preparatele enzimatice ce conțin pancreatină și extract de bilă.

**Meteorismul.** Sunt recomandate preparatele ce conțin pancreatină și substanțe adsorbante (pancreoflet), care ameliorează scindarea proteinelor, lipidelor, glucidelor.

**Pregătirea pentru examenul radiologic și ultrasonografic.** Sunt preferate preparatele ce conțin pancreatină și substanțe adsorbante (pancreoflet) pentru a înlătura meteorismul.

**Abuzurile alimentare sau alimentarea incorectă.** Sunt indicate preparatele enzimatice ce ameliorează digestia cu utilizarea lor în cure scurte sau sporadice, până la ameliorarea manifestărilor.

**Diareea de origine neinfecțioasă** deseori poate fi cauzată (îndeosebi la bolnavii de vârstă înaintată) de dereglările de digestie în urma insuficienței enzimelor digestive și dezechilibrului microflorei intestinale. Principalul rol în tratament îl au preparatele de substituție enzimatică (amelioează absorbția și digestia) și cele ce înlătură disbalanța microbiană (cu produse lactate sau preparate ce conțin bifidobacterii).

### ***Preparatele folosite în hipersecreția glandelor tubului digestiv***

#### **A) Inhibitoarele secreției gastrice**

##### **1. Parasimpatoliticele:**

a) M-colinoliticele neselective: atropină, oxifenciclimină, propantelină, scopolamină;

b) M<sub>1</sub>-colinoliticele selective: pirenzepină, telenzepină.

##### **2. Antigastrice: proglumidă.**

**3. Analogii prostaglandinelor:** misoprostol, enprostil, rioprostil, arbaprostil etc.

**4. Inhibitorii carboanhidrazei:** acetazolamidă.

##### **5. H<sub>2</sub>-histaminoliticele:**

generația I – cimetidină;

generația II – ranitidină;

generația III – famotidină, nizatidină, roxatidină etc.

**6. Inhibitorii H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP-azei:** omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol etc.

**7. Analogii somatostatinei:** octreotid, somatostatină.

**8. Apele minerale carbonatate.**

#### **B) Inhibitoarele secreției pancreatice**

Aprotinină

### ***Preparatele utilizate în tratamentul bolii ulceroase***

**I. Antisecretoarele gastrice** (vezi inhibitoarele secreției gastrice).

**II. Preparatele ce neutralizează aciditatea sucului gastric** – antiacidele

1. preparatele sodiului – hidrocarbonatul de sodiu.

2. preparatele calciului – carbonatul de calciu.

3. preparatele magneziului – oxidul și hidroxidul de magneziu, carbonatul și trisilicatul de magneziu.

4. preparatele de aluminiu – hidroxidul, trisilicatul și fosfatul de aluminiu.

5. preparatele combinate – almigel, almigel A, fosfalugel, gelusil, gelusil-lac, coalgel 60, maalox, maalox 70, gestid, renie, milanta etc.

**III. Preparatele ce protejează mucoasa gastrică și stimulează regenerarea**

##### **A. Gastroprotectoarele:**

1. preparatele bismutului – bismut coloidal dicitrat tripotasic.

2. analogii prostaglandinelor – misoprostol, rioprostol, enprostil, arbaprostil etc.

3. preparatele cu acțiune mineralocorticoidă – carbenoxolonă, dezoxicorticosteron acetat.

4. preparatele aluminiului – sucralfat, fosfalugel, maalox etc.

**B. Citoprotectoarele:**

1. uleiurile vegetale – ulei de hipofil, regesan, ulei de măceșe etc.

2. anabolizantele steroidiene (nandrolonă) și nesteroidiene (metiluracil, pentoxil, inozina).

3. preparatele vitaminelor – metilmetionină sulfoniu clorid, tocoferol acetat etc.

4. preparatele tisulare – solcoseril, plasmol etc.

5. preparate sintetice – sulpirid, dalargina etc.

**IV. Preparatele pentru combaterea infecției cu *Helicobacter pylori*:**

1. beta-lactaminele – ampicilină, amoxicilină etc.

2. macrolidele – eritromicină, claritromicină etc.

3. tetraciclina – tetraciclină, doxiciclină etc.

4. derivații nitroimidazolului – metronidazol, tinidazol etc.

5. preparatele bismutului – bismutul coloidal dicitrat tripotasic etc.

**Antiulceroasele în funcție de factorii implicați în fiziopatogenia și etiologia ulcerului pot fi subdivizate în:**

I. Antiulceroase ce reduc factorii agresivi: antisecretoarele, antiacidele;

II. Antiulceroase ce cresc factorii protectori: gastro- și citoprotectoarele;

III. Antiulceroase ce mecanism mixt: analogii prostaglandinelor;

IV. Medicamentele etiopatogenetice: antimicrobienele antihelicobacter;

V. Preparatele adjuvante: anestezicele locale, spasmoliticele, tranchilizantele, antidepresivele, sedativele.

***Parasimpatoliticele utilizate ca antisecretoarii în boala ulceroasă***

**M-colinoblocantele neselective ca antiulceroase**

**Mecanismul de acțiune.** Blochează  $M_1$  (din ganglionii parasimpatici intramurali) și  $M_3$  (glandele secretorii ale mucoasei gastrice și mușchii netezi) colinoreceptorii cu inhibarea modulării prin intermediul proteinei  $G_q$  a fosfolipazei C și respectiv al formării inozitoltrifosfatului ( $IP_3$ ) și diacilglicerolului (DAG). Ca rezultat se micșorează secreția și motilitatea gastrică.

**Efectul antiulceros.** M-colinoblocantele neselective inhibă secreția bazală cu 40-50%, îndeosebi prin reducerea volumului și mai puțin influențând concentrația acidului. Secreția stimulată prin histamină, pentagastrină este inhibată cu 30-40%, iar secreția stimulată prin alimente este influențată variabil (0-60%). Preparatele, blocând  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ -receptori, influențează diferite celule (parietale, musculaturii netede, glandelor exocrine, cordului) cu dezvoltarea multor efecte concomitente, de regulă, nedorite la pacienți cu ulcer. Astfel, celulele gastrice parietale sunt mai puțin sensibile, ceea ce necesită doze mai mari. Inhibă motilitatea gastrointestinală ce poate liniști durerile ulceroase. Totodată crește tonusul sfincterului piloric ce poate fi benefic în ulcerul duodenal prin întârzierea golirii stomacului și prelungirea efectului antiacidelor. Însă acest efect poate fi nedorit în ulcerul gastric prin creșterea timpului de contact al sucului cu leziunea. Preparatele relaxează sfincterul esofagian – efect nedorit în esofagita de reflux. Durata efectului este de 3-5 ore la atropină, 6 ore la propantelină și 6-8 ore la oxifenciclimină.

**Indicațiile și regimul de dozare.** M-colinoblocantele neselective se indică în: ulcerul gastric și duodenal (ca o medicație rară) cu dureri nocturne; cazuri selectiv, rezistente la alte antisecretorii (posibil, datorită creșterii tonusului vagal); în asociere, de regulă, cu antiacidele precum și cu  $H_2$ -blocantele.

Atropina se indică oral câte 0,5-1 mg în comprimate sau 10 picături sol. 0,1% (0,5 mg) de 3 ori/zi plus 20 picături sau 1 mg seara la culcare. Propantelina – oral, câte 15 mg la 6 ore, iar seara doza poate fi dublată. Oxifenciclmina se administrează câte 10 mg dimineața și seara.

**Reacțiile adverse** sunt frecvente pentru dozele eficiente și deseori supărătoare. Printre ele putem menționa: uscăciunea în gură, tulburări de vedere (fotofobie, dereglarea acomodării), constipații, retenții de urină cu dificultăți de urinare, tahicardie.

**Farmacocinetica.** Cel mai detaliat studiată este farmacocinetica atropinei. Ea se absoarbe bine la administrarea orală, cu o biodisponibilitate 50%. Preparatul se distribuie larg în țesuturi, penetrând bariera hematoencefalică, placenta, epiteliul glandelor mamare. Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 40-50%. Atropina se supune hidrolizei și conjugării, în funcție de calea de administrare (mai importantă pentru cea orală). Datorită liposolubilității înalte poate participa la circulația enterohepatică și intestinală. Atropina se elimină preponderent prin urină, proporția formei neschimbate fiind de 57% pentru calea enterală și 70-75% pentru cea parenterală. Perioada de înjumătățire este de 3-4 ore după o priză, dar poate crește până la 38 ore la utilizarea îndelungată.

### M-colinoblocantele selective

**Mecanismul de acțiune.** Blochează  $M_1$ -colinoreceptorii ganglionilor intramurali parasimpatici, cu inhibarea modulării fosfolipazei C prin intermediul proteinei  $G_q$  și diminuarea transformării fosfatidilinozitol difosfatului în mesagerii secunzi intracelulari inozitol trifosfatului ( $IP_3$ ) și diacilglicerolului (DAG). Acesta se manifestă prin micșorarea secreției gastrice.

**Efectul antiulceros.** Pirenzepina inhibă secreția bazală, micșorând cu 50% volumul și cu 24% concentrația acidului clorhidric. Inhibiția secreției stimulate de histamină, pentagastrină este comparativ slabă. Preparatul reduce marcant secreția stimulată de vagus (prânz fictiv, peptone, distensie fundică, insulină). Se acumulează selectiv în celulele parietale unde realizează concentrații superioare. Spre deosebire de M-colinoblocantele neselective, nu relaxează sfincterul esofagian, ceea ce este un avantaj efectiv în esofagita de reflux. Activitatea antisecretorie a pirenzepinei față de cea a atropinei este de 8-10 ori mai mică. Dacă acțiunea blocantă a atropinei asupra receptorilor  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  este de 1 : 1 : 1, atunci la pirenzepină – de 10 : 50 : 200. Pirenzepina se caracterizează printr-o durată a efectului de 5-12 ore în funcție de doză. Eficacitatea este de 75% în ulcerul duodenal și 80% în cel gastric. Frecvența recăderilor este de 29%.

**Indicațiile și regimul de dozare.**  $M_1$ -colinoblocantele se prescriu în: ulcerul gastric și duodenal (deși utilizarea ca monoterapie nu este destul de avantajoasă); esofagita de reflux; sindromul Zollinger-Ellison.

Pirenzepina în ulcerul activ se indică câte 50 mg de 3 ori/zi în primele 2-3 zile, apoi câte 50 mg de 2 ori/zi cu 30 min înainte de masă. În unele cazuri grave cu durere, eroziuni sau sângerări e necesară administrarea i/v sau i/m a câte 5 mg de 2 ori/zi timp de 2-3 zile, apoi se trece la ingerarea enterală.



În sindromul Zollinger-Ellison sunt necesare doze orale de 150-200 mg/zi, iar în cazuri grave câte 10 mg de 3 ori/zi i/v, i/m.

**Reacțiile adverse.** Efectele de tip atropinic sunt rare și mai puțin deranjează pacientul ceea ce crește complianța la tratament. Nu penetrează bariera hematoencefalică și nu provoacă efecte centrale.

**Farmacocinetica.** Are proprietăți hidrofiele marcante, din care cauză se absoarbe circa 20-30% (mai bine pe stomacul gol). Concentrația maximă în plasmă se atinge peste 2 ore. Se cuplează în proporție mică cu proteinele plasmatice ( $\approx 12\%$ ). Se distribuie larg în spațiul extracelular. Practic nu se supune metabolizării și se elimină lent în circa 4 zile în majoritate prin bilă și scaun. Eliminarea renală este neesențială pentru calea orală ( $\approx 10\%$ ), dar crește pentru cea parenterală ( $\approx 50\%$ ).  $T_{0.5} = 11$ ore.

### *Caracterizarea $H_2$ -antihistaminicelor ca antiulceroase*

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele interacționează cu  $H_2$ -receptorii celulelor parietale cu diminuarea activității adenilatciclazei și respectiv a nivelului AMPc și  $Ca^{++}$  intracelular cu micșorarea secreției acidului clorhidric. Parțial inhibă secreția acidă indusă prin mecanism vaginal și gastrinic.

**Efectul antiulceros.**  $H_2$ -antihistaminicele micșorează volumul sucului gastric, secreția de acid clorhidric și pepsină. Inhibă mai întâi secreția bazală, dar și cea stimulată (prin histamină, pentagastrină, cafeină, insulină, carbacolină, alimente) și îndeosebi cea nocturnă. Preparatele determină la tratament îndelungat o hiposecreție cu un pH mai mare de 4, pe nemâncate. Produc o ameliorare a durerii în prima săptămână de tratament. Deși efectul benefic asupra eroziunilor se manifestă după 1-2 săptămâni, pentru cicatrizarea ulcerului duodenal și gastric sunt necesare 4-6 săptămâni de tratament. Mai vădit diminuează frecvența recidivelor ulcerului în comparație cu M-colinoblocantele.

**Indicațiile și regimul de dozare.**  $H_2$ -antihistaminicele se indică în: tratamentul ulcerului activ duodenal și gastric; prevenirea recidivelor ulcerului duodenal; hemoragiile prin ulcer gastric; sindromul Zollinger-Ellison; profilaxia ulcerelor de stres; hemoragiile etajului superior al tubului digestiv; esofagita de reflux (fără complicații) sau în caz de complicații în asociere cu inhibitorii pompei protonice pentru combaterea secreției nocturne.

În tratamentul ulcerului activ duodenal sau gastric se indică cimetidina (mai rar) în doze de 800 mg, ranitidina – 300 mg, famotidina – 40 mg, nizatidina – 300 mg, roxatidina – 150 mg seara la culcare sau aceste doze pot fi fracționate în 2 prize (pentru cimetidină chiar în 2-4 prize). Subdivizarea în mai multe prize nu realizează un beneficiu superior. Durata tratamentului constituie 4-6 săptămâni pentru ulcerul duodenal și 6-8 săptămâni pentru cel gastric. Pentru prevenirea recidivelor se prescriu: cimetidina 400 mg, ranitidina 150 mg, famotidina 20 mg, nizatidina și roxatidina câte 75 mg seara la culcare timp îndelungat. Inhibiția secreției nocturne este îndeosebi importanta în ulcerul duodenal.

În cazul hemoragiilor gastrice sunt necesare doze mai mari de  $H_2$ -blocante. Astfel, cimetidina poate fi indicată în doze de 1200-2000 mg/zi, ranitidina – 450-750 mg/zi, famotidina – 60-100 mg/zi.

În sindromul Zollinger–Ellison se prescriu  $H_2$ -blocantele, de regulă, înainte de intervenția chirurgicală sau în cazul când aceasta nu e posibilă. Dozele sunt superioare celor din ulcerul duodenal sau gastric datorită secreției marcante de acid clorhidric. Ele constituie pentru cimetidină 1200-2000 mg/zi (în 4 prize), pentru ranitidină – 450-900 mg/zi, famotidină – 60-120 mg/zi.

În esofagita de reflux dozele  $H_2$ -blocantelor sunt echivalente cu cele din ulcerul activ și trebuie utilizate pe o durată de 8 săptămâni.

Pentru profilaxia ulcerelor recidivante preparatele se prescriu în doze de: cimetidina – 400-800 mg/zi, ranitidina – 150-300 mg/zi, famotidina – 20-40 mg/zi. Pentru profilaxia și tratamentul ulcerelor stresante se indică, de regulă, intravenos 1-2 g/zi cimetidină; 450-750 mg/zi ranitidină sau 40-100 mg/zi famotidină. În cazul ulcerelor la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, dozele sunt cele maxime utilizate în tratamentul ulcerului activ. În gastrite și gastroduodenite cu hiperaciditate se preferă famotidina în doze de 10-40 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate la preparat, lactație, graviditate, la copii (nu sunt date suficiente).

În ulcerul gastric e necesar de verificat benignitatea leziunii din cauza riscului cancerului gastric. Necesită supraveghere bolnavii cu afecțiuni renale, hepatice, vârstnicii din cauza riscului de toxicitate cumulativă. Se întrerupe tratamentul în cazul lactației. Se evită asocierea cu alte medicamente ce se metabolizează în ficat (îndeosebi pentru cimetidină).

**Reacțiile adverse.** Reacțiile adverse sunt similare pentru toate preparatele, dar se deosebesc după frecvența lor cu diminuarea incidenței de la preparatele de I generație la cele de a II-a și a III-a (de la 3% la 1%). Se pot constata în ordine descrescândă: diaree, greață, vomă, amețeli, cefalee, constipație, xerostomie, erupții cutanate, prurit, dureri musculare. Au fost semnalate (îndeosebi pentru cimetidină) ginecomastie, galactoree, oligospermie, impotență. Se pot dezvolta tulburări nervoase (mai frecvent la bătrâni și pacienții cu afecțiuni renale, hepatice): somnolență, letargie, iritabilitate, agitație, confuzie, rareori halucinații, dizartrie, convulsii. Ocazional se pot constata leucopenie, hepatită, icter, nefrită, aritmii, hipotensiune arterială.

**Farmacocinetica.** Se administrează preponderent enteral, deși există și forme parenterale (rezervate cazurilor grave). Biodisponibilitatea variază de la 40 la 90%. Cuplarea cu proteinele plasmatică este redusă (circa 5-35%). Volumul aparent de distribuție variază de la 0,8 la 1,5 l/kg, ce denotă o repartizare largă (în întreaga apă din organism), inclusiv penetrarea prin bariera placentară, epiteliul glandelor mamare, mai puțin bariera hematoencefalică. Timpul concentrației maxime se atinge după administrarea orală în 1-3 ore. Metabolizarea în ficat este variabilă în funcție de preparat (mai semnificativă pentru ranitidină, cimetidină). Eliminarea are loc preponderent prin urină sub formă neschimbată (care poate varia de la 30% la 70%) și metaboliți. Perioada de înjumătățire în ser constituie 2-4 ore. Timpul concentrației terapeutice în ser se menține pentru cimetidină 6 ore; ranitidină 8-12 ore, famotidină, nizatidină, roxatidină – 12-24 ore.

## ***Inhibitorii $H^+ K^+$ - ATP-azei ca antisecretorii***

**Mecanismul de acțiune.**  $H^+ K^+$  - ATP-aza celulelor parietale funcționează ca un sistem transportor ce efectuează efluxul ionilor de hidrogen și influxul ionilor de potasiu prin trecerea ei din forma nefosforilată în cea fosforilată și invers după principiul feed-back. Preparatele din acest grup, fiind „promedicamente” se acumulează selectiv în canalele secreției din celulele parietale, unde se transformă în forma activă – o sulfenamidă sau acid sulfenic care nu poate difuza în citoplasmă. Aceasta interacționează cu SH-grupele cisteinei de pe suprafața extracelulară a subunității alfa a  $H^+ K^+$  - ATP-azei. Ca rezultat enzima, și respectiv secreția de  $H^+$ , se blochează ireversibil. Deci, pentru refacerea ei este necesară sinteza de noi molecule de enzimă, ceea ce necesită timp egal aproximativ cu  $T_{0.5}$  al  $H^+ K^+$  - ATP-azei (18 ore), ceea ce explică acțiunea antisecretorie durabilă (peste 24 ore), deși epurarea preparatelor se face mai repede. Sunt date care ar confirma că și acțiunea asupra *H. pylori*, de asemenea, este cauzată de blocarea  $H^+ K^+$  - ATP-azei microbului, cu dezvoltarea unui efect bacteriostatic. Omeprazolul inhibă selectiv carboanhidraza ce de asemenea contribuie într-o oarecare măsură la micșorarea secreției.

**Efectul antiulceros.** Preparatele inhibă marcat secreția bazală, nocturnă și cea stimulată. Secreția de pepsină este redusă mai puțin. Se consideră actualmente cele mai eficace remedii antisecretorii. Efectul este durabil (peste 24 ore), dar cel stabil la administrarea o dată pe zi se realizează în decurs de 2-5 zile când se obține o inhibare circa a 70% din  $H^+ K^+$  - ATP-ază. Inhibitorii pompei protonice sunt efectivi în ulcerele rezistente la  $H_2$ -blocante. Ele se consideră ca preparate de prima elecție în sindromul Zollinger-Ellison, în care realizează efecte superioare antihistaminicelor și chiar în cazurile refractare la acestea.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Inhibitorii pompei protonice sunt utilizați în: ulcerul duodenal și gastric activ; ulcerele rezistente la  $H_2$ -histaminoblocante; sindromul Zollinger-Ellison; hemoragiile etajului superior al tubului digestiv; esofagita de reflux rezistentă la  $H_2$ -histaminoblocante și cu complicații; profilaxia recidivelor.

În ulcerul duodenal omeprazolul se indică câte 20 mg/zi timp de 4 săptămâni, iar în cel refractar la  $H_2$ -blocante – 40 mg/zi. În ulcerul gastric sunt recomandate doze de 20 mg/zi timp de 4-6 săptămâni, iar în sindromul Zollinger-Ellison – 80 mg/zi în 2 prize (dozele pot fi destul de variate (de la 20 mg/zi la 120 mg de 3 ori/zi) timp de 4-8 săptămâni. În esofagita de reflux sunt utilizate doze de 20-40 mg/zi timp de 4-8 săptămâni. În situații speciale se poate administra i/v câte 10-20 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** La tratamentul îndelungat se constată o hiper-gastrinemie ce poate determina hiperplazia celulelor enterocromafine, rareori tumori carcinoide, riscul este mai mare la tineri. Din această cauză, curele peste 8 săptămâni trebuie să fie bine argumentate. La inhibarea marcantă a secreției se pot determina nivele crescute ale nitrozaminelor, ce teoretic pot favoriza dezvoltarea cancerului gastric. Hiposecreția gastrică determină uneori o creștere a numărului bacteriilor în stomac, favorizând dezvoltarea infecțiilor intestinale. Din cauza inhibiției sistemului citocromului P-450 din ficat poate crește activitatea unor medicamente (warfarina, fenitoina), ce necesită supraveghere clinică.

**Reacțiile adverse.** Din reacțiile adverse s-au semnalat: a) dereglări dispeptice (greață, flatulență, constipație) și hepatice (creșterea transaminazelor, hepatită); b) reacții alergice (erupții cutanate, fotosensibilizare, edem angioneurotic, șoc anafilactic); c) tulburări hematologice (neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie); d) efect rebound prin hipergastrinemie, care la tratament prelungit poate provoca hiperplazia celulelor enterocromafinice și tumori carcinoide.

**Farmacocinetica.** Se folosește sub formă de comprimate enterosolubile sau capsule ce conțin granule enterosolubile, deoarece omeprazolul nu este rezistent la mediul acid. Absorbția are loc în duoden, cu o biodisponibilitate de 50% pentru suspensii și 35% pentru capsule. Aceasta crește la pacienții de vârstă înaintată și cei cu afecțiuni hepatice (79-98%), deoarece preparatele se supun metabolismului presistemic. Preparatele se indică înainte sau în timpul mesei pentru a fi activate în mediul acid.

Concentrația maximă în ser se atinge în decurs de 1-2 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatiche constituie 95%. Volumul de distribuție este de 0,34 l/kg.  $T_{0,5}$  din plasmă – 30-60 min, deoarece preparatul rapid se acumulează și se captează de aparatul secretor al celulelor parietale unde se menține timp îndelungat.

Metabolizarea secundară (la trecerea repetată) în ficat duce la formarea de metaboliți practic neactivi care se elimină prin urină (80%) și bilă.

### *Analogii prostaglandinelor ca antiulceroase*

**Mecanismul de acțiune.** Prostaglandinele exercită influență asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor parietale, în urma căreia prin intermediul proteinei G inhibitoare se micșorează activitatea adenilatciclazei, cu reducerea nivelului AMPc și secreției ionilor de hidrogen (posibil, de către  $H^+ K^+ - ATP-ază$ ).

**Efectul gastroprotector** se datorează rolului prostaglandinelor de a stimula secreția de bicarbonat și mucus cu amplificarea proprietăților protectoare ale acestuia, precum și prin ameliorarea circulației în mucoasa gastrică și favorizarea proceselor de reparare a ei. Efectul gastroprotector se manifestă la doze mai mici ca cel antisecretor.

**Efectul antisecretor.** Misoprostolul inhibă secreția acidă stimulată (îndeosebi prin alimente și pentagastrină) cu 75-85% și cea bazală cu 85-95%. Efectul durează 2-3 ore la misoprostol și 11 ore la enprostil.

Preparatele manifestă un efect protectiv de profilaxie și mai puțin de tratament al ulcerelor medicamentoase, cauzate în primul rând de antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene. Acesta din urmă a fost constatat prin reducerea pierderilor de sânge, provocate de aceste remedii, în scaun și lavajul gastric. În practica medicală deja sunt forme combinate ale acestor preparate cu antiinflamatoarele nesteroidiene (diclofenac+misoprostol). Acțiunea antiulceroasă se observă la introducerea intravenoasă și intragastrică, ce manifestă o componentă sistemică și una locală. Efectul antiulceros este dovedit la animale, dar încă incert la om. Un număr mic de studii clinice a arătat că misoprostolul are o eficacitate asemănătoare în ulcerul duodenal și afecțiuni produse de antiinflamatoarele nesteroidiene cu cea a  $H_2$ -blocantelor.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Analogii prostaglandinelor sunt utilizate în: ulcer duodenal și gastric activ; ulcer iatrogen; profilaxia ulcerului gastroduodenal la

fumători și cei ce fac abuz de alcool; profilaxia ulcerelor cauzate de antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene.

În ulcerul duodenal și gastric activ, ulcerul iatrogen se utilizează doze de 0,2 mg de 4 ori/zi misoprostol la mese și seara la culcare sau 0,4 mg de 2 ori/zi. Durata tratamentului, de regulă, este de 4 săptămâni, iar la necesitate până la 8 săptămâni.

Pentru profilaxia ulcerului iatrogen se recomandă câte 0,2 mg de 2-4 ori/zi pe tot parcursul tratamentului cu antiinflamatoarele nesteroidiene.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele sunt contraindicate în: graviditate (din cauza acțiunii ocitocice și pericolului de avort); lactație; dereglări grave ale funcției hepatice, renale; maladii inflamatorii intestinale; sensibilitate la prostaglandine; la pacienții cu hipotensiune, ateroscleroza vaselor coronariene și cerebrale (în condiții experimentale provoacă hipotensiune); la femei în perioada fertilă se recomandă anticoncepționale.

**Reacțiile adverse.** La administrarea analogilor prostaglandinelor se constată: diaree (frecventă, dar trecătoare, atenuându-se pe parcurs), dureri abdominale, meteorism, cefalee, amețeli, reacții alergice (erupții cutanate, prurit, edem Quincke), metroragii.

**Farmacocinetica.** Misoprostolul se absoarbe rapid după administrarea orală. În organism formează metabolitul activ (acidul misoprostolic) concentrația maximă a căruia se determină peste 30 min cu un pic la 1-1,5 ore și o durată de 3 ore.  $T_{0,5}$  al acestuia este de 20-40 min (a altor metaboliți 90 min). Se elimină preponderent prin rinichi și puțin prin scaun.

### *Analogii somatostatinei ca antiulcerose*

**Mecanismul de acțiune.** Octreotidul exercită și o acțiune directă asupra celulelor parietale prin interacțiunea cu unii receptori membranari specifici, în urma căreia, prin proteina G inhibitoare se diminuează activitatea adenilatciclazei și concentrației AMPc. Ca rezultat, are loc micșorarea secreției ionilor de hidrogen (posibil prin  $H^+K^+ - ATP$ -ază) și acidității gastrice.

**Efectul antiulceros.** Preparatul inhibă, pe lângă secreția hormonului de creștere și a rilizing-hormonului respectiv, eliberarea peptidelor (hormonilor) sistemului endocrin gastroenteropancreatic, ca serotonina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), gastrina, glucagonul, insulina.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Analogii somatostatinei se indică în: tratamentul simptomatic al tumorilor endocrine ale sistemului gastroenteropancreatic: tumori carcinoidice, vipom, glucagonom, gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison).

În sindromul Zollinger-Ellison înlătură simptomele cauzate de hipergastrinemie și, de regulă, se indică în asociere cu  $H_2$ -blocantele (atunci când acestea nu controlează evoluția ulcerului). Inițial se administrează câte 0,05 mg de 1-2 ori/zi subcutan, cu creșterea treptată până la 0,1-0,2 mg de 3 ori/zi, apoi prin tatonare se stabilește doza de întreținere. Un regim de dozare similar se recomandă și în celelalte tumori.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Somatostatina și octreotidul sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate la preparat. E necesar controlul ultrasonografic al vezicii biliare înainte și pe parcursul tratamentului, deoarece se poate dezvolta litiaza biliară. La pacienții cu tumori gastroenteropancreatice se poate dezvolta fenomenul de „ricoșeu”

cu acutizarea simptomelor. Experiența utilizării la gravide și în timpul lactației lipsește, de aceea în aceste cazuri se poate folosi numai după indicații vitale.

**Reacțiile adverse.** Se pot constata efecte locale: dureri, prurit, inflamație, senzație de usturime din cauza acțiunii iritante (pot persista timp de peste 15 min). Din tulburările digestive se observă greață, vomă, anorexie, dureri abdominale, meteorism, diaree, steatoree (de regulă, trecătoare). În cazuri foarte rare se poate declanșa un sindrom de ocluzie intestinală acută cu distensie, gastralgii puternice, abdomen dur la palpare. Reacțiile adverse la nivelul tubului digestiv se pot reduce dacă se va crește intervalul dintre administrarea hranei și injecțiile de preparat (de exemplu, între mese sau înainte de somn).

Se pot dezvolta calculi biliari. Uneori se poate constata reducerea toleranței la glucoză, sau chiar o hiperglicemie permanentă (datorită micșorării secreției insulinei), iar la diabetici reacții de hipoglicemie. S-au semnalat cazuri de hepatită acută fără colesta- ză cu creșterea transaminazelor (care s-au micșorat la întreruperea tratamentului), pre- cum și hiperbilirubinemie lentă în asociere cu creșterea activității fosfatazei alcaline,  $\gamma$ -glutamyltransferazei și mai puțin a transaminazelor.

**Farmacocinetica.** După administrarea s/c preparatul rapid și complet se absoarbe. Concentrația maximă se atinge în 30 min. Volumul de distribuție – 0,27 l/kg. Cuplarea cu proteinele plasmatică 65% și foarte puțin cu formele figurate ale sângelui. Eliminarea are un caracter bifazic cu  $T_{0,5}$  de 10 și 90 min. Clearance-ul total – 160 ml/min. Preparatul nu se metabolizează și se elimină preponderent neschimbat prin bilă.

## ANTIACIDELE

Antiacidele după solubilitatea în acizi și apă se subdivizează în preparate (vezi tabelul 2.16.1):

### I. Alcalinizante – hidrocarbonat de sodiu.

Este solubil în apă și acid. Administrat în exces, produce neutralizarea acidului clorhidric și o alcalinizare a mediului cu stimularea secundară a secreției sucului și ac- țiune negativă asupra muoasei lezate.

**II. Neutralizante:** oxid și hidroxid de Mg; carbonat de Mg; hidroxid de Al; prepa- ratele combinate ce conțin Al și Mg.

Compușii sunt insolubili în apă, dar solubili în acid. Utilizarea în exces nu poate realiza decât un pH adecvat al sucului gastric (pH peste 4), iar surplusul formează o suspensie care are efect protector mecanic asupra mucoasei.

### III. Adsorbante: trisilicatul de Al și Mg; bismut dicitrat tripotasic.

Preparatele practic nu au efect antiacid, deoarece nu sunt solubile nici în apă, nici în acid și acționează ca „pansamente” ale mucoasei gastrice.

**Principiile de dozare a antiacidelor.** Pentru determinarea regimului de dozare e necesar de luat în considerare: indicațiile pentru administrare; activitatea factorului acido-peptic; intensitatea durerilor; starea funcției motorii-evacuatoare; terapia conco- mitentă; regimul alimentar (frecvența administrării hranei).

Caracterizarea comparativă a antiacidelor

Acțiunea	Preparatele				
	Hidrocarbонатul de sodiu	Carbonatul de calciu	Oxid și hidroxid de magneziu	Hidroxid de aluminiu	Bismut coloidal subcitratat
Alcalinizantă	++	+	-	-	-
Neutralizantă	+++	+	+++	++/+++	-
Adsorbantă	-	+	+	+++	+
Mucilaginoasă	-	-	-	+	-
Astringentă	-	-	-	+	+
Gastroprotectoare	-	-	-	++	++
Alcaloză sistemică	+++	+	+	±	-
Adsorbția cationului	++	+	+ (în insuficiență renală)	+ (în insuficiență renală)	±
Motilitatea intestinală	0	uneori constipație	laxativ	constipație	scaun sub forma de melenă
Meteorism și eructație (CO <sub>2</sub> )	+	CaCO <sub>3</sub>	MgCO <sub>3</sub>	-	-
Fenomenul rebound	+++	+++	+	+	-

**Notă:** + – acțiune slabă; ++ – acțiune moderată; +++ – acțiune marcată; - – acțiunea lipsește.

Principiile de administrare a antiacidelor se subdivizează în cele de bază și suplimentare. Principiile de bază prevăd:

- prima doză se administrează la o oră după ingestia alimentelor, când efectul de tamponare al acestora diminuează și secreția de acid este maximă;
- a doua doză, după 2 ore de la prima priză de antiacid sau 3 ore după masă pentru a restitui echivalentul antiacid, redus datorită evacuării conținutului gastric;
- după o oră de la a doua priză de antiacid sau la 4 ore după masă, să se reia un nou ciclu masă-antiacide;
- ultima doză se administrează seara înainte de culcare;
- o doză suplimentară poate fi administrată dimineața după somn, înainte de micul dejun, pentru protecția mucoasei de acidul secretat în timpul nopții;
- în caz de hiperaciditate marcantă (eructații acide, pirozis, secreție bazală înaltă) se recomandă de administrat o doză mică de antiacid (5 ml) cu 20-30 min înainte de masă;

- selectarea dozelor se face individual după pH-metrie și nosologie. Regimul de dozare în ulcerul gastric și în ulcerul duodenal este similar, iar dozele în cel gastric sunt de două ori mai mici;
- la copii între 6-12 ani dozele recomandate constituie 50% din cele pentru adulți;
- mai importantă este respectarea regimului de dozare decât al dozelor recomandate.

*Principiile suplimentare sunt importante pentru creșterea eficacității:*

- după administrarea antiacidului se recomandă poziția culcată și, la fiecare 1-2 minute, a se întoarce de pe o parte pe alta, de câteva ori;
- timp de 30 minute după ingerarea antiacidului nu se va folosi lichid, iar pe parcursul a 60 minute – hrană;
- efectul antiacidelor se poate majora la asocierea cu M-colinoblocantele și  $H_2$ -histaminoliticele. În caz de asociere, antisecretoarele se recomandă de utilizat cu 2 ore înainte sau 2 ore după antiacide.

Selectarea antiacidelor depinde de valorile acidității și respectiv se selectează regimul de dozare. Astfel, în cazul diapazonului mic de neutralizare (până la 200 mEq/24 ore – gastrită cronică cu hipo- sau normosecreție; ulcer gastric cu hipo- sau normosecreție; profilaxia sezonieră sau anuală a ulcerului; profilaxia afecțiunilor la persoanele cu risc (abuz de alcool, nicotină, cafeină, antiinflamatorii nesteroidiene, dereglări ale dietei) se recomandă:

- în gastritele și gastroduodenitele fără sindrom de durere marcant și secreție gastrică exagerată se folosesc preparatele cu o capacitate mai mică de neutralizare tip maalox, almagel, milanta, gelusul în suspensie a câte 60-90 ml/zi în 4-6 prize în funcție de regimul alimentar;
- în caz de tratament antirecidivant cu risc mare de acutizare se folosesc doze mici de antiacide în funcție de capacitatea de neutralizare: maalox 70 – 25-30 ml/24 ore; maalox – 60 ml/zi sau 6-8 compr./zi. Doza se subdivizează în 2 prize – după dejun și pe noapte;
- în disconfort gastric cu dereglări ale dietei, abuz de alcool, cafeină sau nicotină se preferă antiacidele cu capacitate medie de neutralizare (maalox – 10-15 ml sau 1-2 comprimate) cu scop profilactic sau la apariția primelor simptome.

În diapazonul mediu de neutralizare (200-400 mEq/24ore – ulcer gastric și duodenal cu secreție moderată cu constipații stabile; sindromul algic pe fundalul insuportabilității M-colinoliticelelor; ulcerul duodenal cu hipo- sau normosecreție; ulcerul gastric cu hipersecreție; ulcerul duodenal cu hipersecreție; profilaxia ulcerelor stresante la bolnavii critici) în caz de aciditate moderată fără sau cu dureri slabe, precum și la bolnavii cu terapie concomitentă se pot recomanda preparatele de tip maalox 70, coalgel 60 în doze medii de 40 ml/zi subdivizate în prize dependente de regimul alimentar.

În diapazonul mare de neutralizare (peste 400 mEq/24 ore – ulcerul duodenal cu aciditate marcantă și dureri mari; sindromul Zollinger-Ellison (600-800 mEq/24 ore) se preferă preparatele cu capacitate mare de neutralizare tip maalox 70, coalgel 60 etc. în doze 60-80 ml/zi subdivizate în 6-8 prize în funcție de regimul alimentar.



În practică medicii preferă antiacidele sub formă de suspensii din cauza efectului antialgic mai rapid, însă comprimatele sau gelurile uscate au o prioritate în durată. E necesar să știm că comprimatul înghițit integru acționează timp mai scurt ca suspensia. Dacă comprimatele sunt ținute în gură până la dizolvare sau sunt fărâmițate, precum și la folosirea pulberilor, gelurilor uscate, efectul va fi mai prelungit ca la suspensie. Posibil saliva prelungeste durata acțiunii comprimatelor.

Antiacidele sunt larg folosite în tratamentul ulcerului. Ele nu se administrează obișnuit ca medicație unică, deoarece dozele mari, necesare pentru eficacitate sunt neplăcute și voluminoase. Se pot asocia, cu folos, unui medicament antisecretor, mai ales în prima săptămână de tratament al ulcerului activ, realizând, chiar în doze relativ mici, liniștirea durerii și ușurarea simptomatică. Tratamentul de lungă durată nu întotdeauna este avantajos.

Dacă antiacidele se indică în tratamentul ulcerului duodenal cu aciditate marcantă și dureri mari, în caz de monoterapie se utilizează preparatele cu capacitate mare de neutralizare, de tipul maalox 70, coalgel 60 etc. în doze de 60-80 ml/zi în 6-8 prize, în funcție de regimul alimentar. Dacă între prizele de hrană trece mai mult de 4 ore, preparatele se indică atât peste o oră, cât și peste 3 ore după masă.

În caz de aciditate moderată, lipsa sau prezența unei dureri slabe, precum și la bolnavii cu terapie antiulceroasă concomitentă se pot indica preparatele de tip maalox 70, coalgel 60 în doza medie de 40 ml/zi. Numărul de prize depinde de regimul alimentar.

Pentru tratamentul bolnavilor cu gastrite și gastroduodenite fără sindrom de durere marcant și creșterea pronunțată a secreției gastrice se folosesc preparatele cu o capacitate de neutralizare mai mică, de tipul maalox, almagel, milanta, gelusil etc. sub formă de suspensie în doze de 60-90 ml/zi în 4-6 prize, în funcție de regimul alimentar. În caz că aceste maladii se manifestă prin dureri și secreție marcantă, se trece la maalox 70 etc.

Tratamentul antirecidivant, cu risc mare de acutizare, se efectuează cu doze mici de antiacide, folosind preparatele în doze dependente de capacitatea de neutralizare, de exemplu: maalox 70 – câte 25-30 ml/24 ore; maalox suspensie – 60 ml/24 ore; maalox comprimate – 6-8 comprimate/24 ore. Doza se subdivizează în 2 prize – după dejun și pe noapte.

În disconfort gastric cu dereglări ale dietei, abuz de alcool, cafeină sau nicotină se indică de obicei antiacidele cu capacitate medie de neutralizare (maalox suspensie sau comprimate etc.) cu scop profilactic sau la apariția primelor manifestări. Dozele pentru maalox constituie 10-15 ml suspensie sau 1-2 comprimate.

### **Eficacitatea antiacidelor:**

#### **A. depinde de:**

- intensitatea sau capacitatea de neutralizare – ce cantitate sau volum de antiacid e capabilă să neutralizeze o anumită cantitate de acid (vezi tabelul 2.16.2);
- viteza acțiunii neutralizante (hidrocarbonatul de sodiu – efect rapid, dar scurt; Al – lent, slab, dar durabil; Mg și Ca – efect mediu ca început și durată);
- prezența anionilor bazici (carbonat, bicarbonat, fosfat, trisilicat, hidroxid) și cationilor metalici (Na, Ca, Mg, Al);
- timpul de golire a stomacului (la administrarea pe stomacul gol este scurt – 5-60 min.; la administrarea pe mâncate – 1-2 ore);

- scăderea activității pepsinei (la atingerea unui pH mai mare ca 4-5 crește eficacitatea antiacidelor, deoarece se reduce activitatea enzimei);
- componența preparatelor (preparatele combinate manifestă un sinergism în acțiune cu diminuarea efectelor nedorite):
  - a) asocierea diferitor preparate de Na, Ca, Mg, Al;
  - b) suplimentarea unor componenți adjuvanți: dimeticona/simeticona – proprietăți antiflatulente; acidul alginic – efect spumant, adsorbant, antiinflamator etc.; anticolinergice – efect antisecretor etc.
- forma medicamentoasă (suspensiile au o acțiune mai rapidă decât comprimatele; comprimatele pentru supt sau masticabile, deși au un efect mai lent, pot fi benefice în patologia esofagului sau disfuncțiile funcționale prin accelerarea motilității esofagului cu epurarea lui de conținutul gastric).

#### **B. se apreciază prin:**

- liniștirea durerii ulceroase sau disconfortului epigastric:
  - a) în această privință eficacitatea reală este greu de evidențiat din cauza ponderii efectului placebo;
  - b) antiacidele se consideră preparate de urgență în durerile ulceroase sau disconfortul epigastric;
- accelerarea vindecării:
  - a) mai evidentă în ulcerul duodenal (circa 80% după utilizarea timp de 4 săptămâni);
  - b) mai puțin documentată în ulcerul gastric și esofagita de reflux;
  - c) eficacitate înaltă în dereglările funcționale.

#### **Insuccesul tratamentului cu antiacide este determinat de:**

- dezvoltarea mecanismelor contrreglatorii:
  - a) creșterea cantității de acid ce trebuie neutralizat datorită abolirii procesului de inhibare a secreției acide prin însăși aciditatea;
  - b) creșterea reflexă de eliberare a gastrinei, ce intensifică secreția acidului clorhidric și motilitatea stomacului.
- apariția sindromului rebound (secreția de acid continuă și când pH-ul revine la cifrele fiziologice):
  - a) stimularea secreției de gastrină;
  - b) dezvoltarea unor mecanisme vagale de către sărurile formate (CaCl<sub>2</sub>, etc.);
  - c) alcalinizarea conținutului jejunului proximal.
- dozele relativ mari în cazul monoterapiei;
- complianța neadecvată a pacientului:
  - a) proprietăți organoleptice neplăcute pentru administrare;
  - b) nerespectarea strictă a regimului și duratei de utilizare.
- apariția efectelor adverse (vezi tabelul 2.16.3):
  - a) alcaloza sistemică – de regulă nu este relevantă clinic, dar care poate deveni evidentă în cazul insuficienței renale. Acest efect advers este mai posibil la bicarbonatul de sodiu (sodă de mâncat), după care urmează carbonatul de calciu și magneziu;
  - b) sindromul calciu-alkalii – survine în condiții de alcaloză cronică (ingestii de cantități mari de calciu (calciu carbonat, produse lactate) și fosfați, și se carac-

terizează prin hipercalcemie, alcaloză și hipercreatininemie (alcalinizarea urinei poate duce la dezvoltarea litiazei);

- c) hipersecreția secundară de acid clorhidric prin  $\text{CO}_2$  format ce duce la distensia fundului stomacului. Este caracteristic îndeosebi pentru hidrocarbonatul de sodiu și mai puțin pentru carbonatul de calciu și magneziu. De regulă, manifestarea clinică este relevantă doar la folosirea de doze mari. În condiții obișnuite nu se manifestă, deoarece  $\text{CO}_2$  se elimină prin eructație ce se asociază cu o senzație de eficacitate înaltă, odată cu anihilarea durerii ulceroase;
- d) absorbția excesivă de cationi:
- sodiul poate duce la hipernatriemie cu creșterea volemiei, periculoasă în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă;
  - calciul – sindromul calciu-alcalii;
  - magneziul – hipermagneziemie cu consecințele ei;
  - aluminiul – hiperalbuminemie cu depozitarea în țesuturi și consecințele respective.
- e) efectele intestinale ale cationilor și anionilor:
- magneziul și sărurile lui pot manifesta efect laxativ și purgativ;
  - preparatele aluminiului și, mai rar, ale calciului pot provoca constipații (vezi tabelul 2.16.3).

**Tabelul 2.16.2**

**Capacitatea neutralizantă a substanțelor cu proprietăți antiacide**

Denumirea substanței	Formula chimică	Capacitatea neutralizantă (mEq/15 ml)
1	2	3
Hidroxid de aluminiu	$\text{Al}(\text{OH})_3$	29
Carbonat de aluminiu	$\text{Al}_2(\text{CO}_3)_3$	36
Fostat de aluminiu	$\text{AlPO}_4$	6
Dihidroxialuminiu acetat	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOAl}(\text{OH})_2$	17
Dihidroxialuminiu natriu carbonat	$(\text{HO})_2\text{AlOCO}_2\text{Na}$	8,5/compr.
Carbonat de calciu	$\text{CaCO}_3$	20-58/g
Magaldrat	$[\text{mg}(\text{OH})_2 + \text{MgSO}_4 + \text{Al}(\text{OH})_3 + \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3]$	18-33
Carbonat de magneziu	$\text{MgCO}_3$	mică
Hidroxid de magneziu	$\text{Mg}(\text{OH})_2$	35
Oxid de magneziu	$\text{MgO}$	8-20 (45 mEq/g)
Trisilicat de magneziu	$\text{Mg}_2\text{O}_3\text{Si}_3$	mică
Hidroxid de magneziu și aluminiu	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{Al}(\text{OH})_3$	63

1	2	3
Bicarbonat de sodiu	$\text{NaHCO}_3$	13-17/g
Maalox		35
Maalox-70		105
Fosfalugel		6,5
Almagel		39
Gelusil		72
Gelusil compr.		21
Rennie		48
Vicalin, vicair compr.		9,5

**Tabelul 2.16.3**

### Reacțiile adverse ale antiacidelor

Antiacidul	Reacțiile adverse
Bicarbonatul de sodiu	Hipernatriemie, edeme, alcaloză, hipokaliemie (ca rezultat al alcalozei), aritmii, hipersecreție secundară (formarea $\text{CO}_2$ și hipersecreția gastrinei), eructație, meteorism, dureri (formarea $\text{CO}_2$ ), slăbiciune musculară
Carbonatul de calciu	Hipercalcemie, hipersecreție secundară (formarea $\text{CO}_2$ și hipersecreția gastrinei), eructație, meteorism, dureri (formarea $\text{CO}_2$ ), alcaloză, sindromul calciu-alcalii
Preparatele magneziului	Slăbiciune musculară, efect sedativ, deficitul de fosfați, nefrolitiază, diaree, hipermagneziemie (în insuficiența renală)
Preparatele aluminiului	Constipație, anorexie, greață, vomă, obstrucție intestinală, slăbiciune, parestezii, encefalopatie (prin demență, convulsii), slăbiciune musculară, osteodistrofie, miopatie, efecte teratogene
Preparatele bismutului	Depozitarea în oase, parestezii, demență, dereglări ale memoriei, greață, vomă, înnegrirea scaunului, colorarea închisă a limbii

### *Gastroprotectoarele*

Gastroprotectoarele sunt medicamente ce cresc rezistența mucoasei gastrice și duodenale la acțiunea factorilor agresivi. Acțiunea gastroprotectoare se poate realiza fie prin activarea mecanismelor naturale de apărare, fie prin formarea barierelor protectoare suplimentare în regiunea eroziunii sau ulcerului.

Mecanismele de protecție pot fi următoarele:

- 1) creșterea secreției de mucus și a rezistenței lui la factorul acido-peptic;
- 2) stimularea secreției bicarbonatului de celulele mucoasei;
- 3) normalizarea microcirculației în mucoasa gastrică și duodenală și creșterea rezistenței capilarelor la factorii nocivi;
- 4) majorarea rezistenței celulelor stomacului și duodenului la factorii agresivi (citoprotecția propriu-zisă);

- 5) protecția mecanică a defectelor mucoasei;
- 6) stimularea regenerării mucoasei gastrice și duodenale.

### ***Bismut coloidal dicitrat tripotasic (De-nol)***

**Mecanismul de acțiune.** În mediul acid (2,5-3,5) al sucului gastric formează oxidul de bismut insolubil, care are afinitate față de reziduurile proteice ale leziunii gastrice sau duodenale (și cu mult mai puțin față de mucoasa intactă) cu formarea unei pelicule protectoare față de agresiuni.

Crește secreția de mucus și formează un complex stabil cu proteinele mucinei, mărind funcția protectoare a mucusului. Stimulează sinteza locală de prostaglandine ( $E_2$ ) cu consecințe citoprotectoare prin creșterea secreției de bicarbonat și ameliorarea microcirculației.

Acțiunea negativă asupra *H. pylori* se manifestă prin vacuolizarea, condensarea conținutului intracelular, fragmentarea peretelui celular, dereglarea aderenței bacteriilor la mucoasă. Se inhibă de asemenea și activitatea enzimei produse de microorganism ce posedă proprietăți mucolitice.

**Efectul antiulceros.** Eficacitatea în ulcerul gastric este de 61%, în cel duodenal – de 93% și se echivalează cu cea a  $H_2$ -blocantelor (cimetidinei și ranitidinei). Vindecarea este mai durabilă ca la acestea, frecvența recidivelor fiind de 37-62% la interval de un an după cura de 4-8 săptămâni. Pe o perioadă mai lungă beneficiul se reduce.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Bismutul coloidal tripotasic se indică în ulcer gastric și duodenal.

Preparatul se prescrie câte un comprimat sau 5 ml soluție dizolvată în 15 ml apă administrat cu 30 min înainte de mese și seara la culcare. Se pot administra și câte 2 comprimate sau 10 ml soluție înainte de dejun și cină. Durata curei este de 4 săptămâni, iar la necesitate încă 2-4 săptămâni. La asocierea cu antiacide trebuie administrate cu 30 min înaintea meselor, apoi antiacidele.

**Contraindicațiile.** Preparatul este contraindicat în: graviditate, insuficiență renală.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse au fost semnalate: greață, vomă, diaree, cefalee, amețeli, înnegrirea scaunului sau/și a limbii la folosirea soluției (formarea bismutului sulfid în urma interacțiunii cu hidrogenul sulfurat).

### ***Sucralfatul***

Preparatul reprezintă o moleculă complexă dintr-o zaharoză sulfată, conjugată cu hidroxid de aluminiu.

**Mecanismul de acțiune.** În prezența acidului clorhidric eliberează aluminiu, se polimerizează cu formarea unui polianion încărcat puternic negativ care interacționează cu reziduurile pozitive ale leziunilor gastroduodenale, cu formarea unui strat protector (ce se menține în stomac 8 ore, iar în duoden 4 ore). Interacționând cu mucinele din componența mucusului, rezultă un gel complex cu proprietăți protectoare mecanice, adsorbante (a pepsinei și acizilor biliari), de tampon și schimb de ioni. Se presupune, de asemenea, activarea sintezei și secreției de prostaglandine cu creșterea secreției de mucus, bicarbonat și ameliorarea microcirculației în mucoasa gastrică.

**Efectul antiulceros.** Eficacitatea în tratamentul ulcerului constituie 73-87%. Tratamentul îndelungat a permis diminuarea recidivelor. În ulcerul gastric și duodenal rezultatele sunt similare H<sub>2</sub>-blocantelor. Sucralfatul atenuează simptomele și vindecă ulcerul produs de antiinflamatoarele nesteroidiene, dar nu le previne. Rezultate bune au fost obținute în profilaxia ulcerărilor și hemoragiilor de stres.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Sucralfatul este utilizat în: ulcer gastric și duodenal, ulcer iatrogen, profilaxia ulcerelor și hemoragiilor de stres.

Preparatul se administrează intern sub formă de comprimate sau suspensie (din pulbere sau granule) câte 1 g de 4 ori/zi cu 30 min înainte de mese și seara la culcare în tratamentul ulcerului activ. Pentru profilaxia recidivelor se indică câte 1g înainte de dejun și seara la culcare.

**Contraindicațiile.** Sucralfatul este contraindicat în: insuficiență renală, nu se recomandă asocierea cu fluorochinolonele.

**Reacțiile adverse.** Sucralfatul este suportat bine. Cel mai frecvent se constată constipație, mai rar xerostomie, greață, vomă, cefalee, urticarie și alte erupții cutanate.

La administrarea asociată cu ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, teofilina, aminofilina, digoxina, amitriptilina va micșora biodisponibilitatea acestora. Interacțiunea cu antiacidele nu a fost relevată clinic, cu toate că în condiții experimentale antiacidele reduceau capacitatea de aderare la leziunea ulceroasă dacă sucralfatul se administrează cu 15 minute înaintea antiacidelor.

### *Carbenoxolona*

**Mecanismul de acțiune.** Reprezintă o sare disodică a hemisuccinatului de enoxolonă a acidului gliceretic capătățit din rădăcina de licvirie. Crește secreția de mucus bogat în glicoproteine și bicarbonat ce neutralizează ionii de H<sup>+</sup> și crește vâscozitatea mucusului. Amplifică de asemenea fluxul sangvin în mucoasă și micșorează eliberarea hidrolazelor (enzime lizozomale). Posedă, de asemenea, acțiune mineralocorticoidă și antiinflamatoare.

**Efectul antiulceros.** Se consideră mai efectivă în ulcerul gastric decât cel duodenal. Eficacitatea este mai mare comparativ cu placebo, dar mai mică decât la cimetidină.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Carbenoxolona este utilizată în ulcer gastric și duodenal.

Preparatul se indică în prima săptămână câte 100 mg de 3 ori/zi, apoi câte 50 mg de 3 ori/zi alte 3 săptămâni după mese.

**Reacțiile adverse.** La administrarea carbenoxolonei se constată creșterea în greutate cu apariția edemelor, hipertensiunii arteriale, hipokaliemiei (din cauza efectului mineralocorticoid). Aceste efecte sunt mai frecvente la doze mari, la vârstnici și cei cu maladii cardiovasculare. Utilizarea spironolactonei înlătură efectele adverse, dar și cel gastroprotector.

### *Citoprotectoarele*

**Dalargina** este un analog sintetic al leu-encefalinei endogene. Datorită unor modificări ale pozițiilor aminoacizilor, devine mai stabilă și crește activitatea opioidă.

Totodată, nu penetrează bariera hematoencefalică și nu provoacă dependență fizică și alte simptome opioide caracteristice celor clasice. Acțiunea benefică în ulcer este cauzată de: micșorarea secreției acidului clorhidric; favorizarea secreției de mucus protector contribuie la regenerarea mucoasei, normalizarea microcirculației în zonele afectate, preîntâmpinarea dezvoltării schimbărilor distrofice sau atrofile ale mucoasei tubului digestiv. Poate manifesta de asemenea un efect antistres. Micșorează nivelul ACTH și corticosteroidilor în sânge și țesuturi.

Dalargina este indicată în boala ulceroasă a stomacului și duodenului i/v sau i/m, câte 1 mg, dizolvată într-un ml ser fiziologic, de 2 ori/zi timp de 3-4 săptămâni. La necesitate doza poate fi mărită la 2 mg, iar cea pentru 24 ore – la 5 mg. Dozele pentru o cură – 30-35 mg.

Din reacțiile adverse se poate menționa hipotensiunea arterială. Dalargina este contraindicată în timpul gravidității și în caz de tendință spre hipotensiune.

**Solcoserilul** reprezintă un extract deproteinizat din sângele de bovine (viței). Preparatul stimulează metabolismul aerob, fosforilarea oxidativă, contribuie la formarea ATP în celule. În hipoxie și dereglări ale metabolismului crește utilizarea oxigenului și transportul glucozei în celule, ameliorează procesele reparative și regeneratorii, crește cantitatea de ADN, ARN în mucoasă, stabilizează membrana și menține homeostazia intracelulară.

Solcoserilul se indică în boala ulceroasă sub formă de drajeuri forte sau comprimate câte 10 mg 3 ori /zi, precum și i/m câte 1-2 ml de 2 ori/zi. Durata curei este de o lună. Soluțiile injectabile nu se asociază cu alte medicamente în afară de serul fiziologic și dextransii cu masa moleculară mică. În ulcerul cu evoluție nefavorabilă (cicatrizarea lentă mai mult de 3 luni) poate fi utilizată metoda prin aplicarea solcoserilului în regiunea ulcerului prin fibrogastroscoop cu accelerarea vindecării ulcerului.

**Sulpirida (eglonil)** se administrează în tratamentul complex al bolii ulceroase datorită efectului sedativ, precum și capacității de a crește circulația în mucoasă cu amplificarea proceselor regeneratorii. Se consideră că preparatul este capabil să cupleze sindromul dureros. Eglonilul reglează de asemenea funcția motorie a tubului digestiv (vezi medicamentele prokinetice).

Sulpirida se utilizează sub formă de comprimate de 50, 100 și 200 mg, capsule de 50 mg, fiole 5% – 2 ml, sirop 0,5% – 200 ml. Se indică în tratamentul bolii ulceroase câte 100-300 mg/zi în 3 prize. Deseori se recurge la asocierea administrării inițiale a eglonilului i/m a câte 100 mg 2 ori/zi timp de o săptămână, apoi 50 mg 2 ori/zi intern încă 3 săptămâni. Preparatul se consideră îndeosebi efectiv la bolnavii cu sindrom astenovegetativ, mai ales la bătrâni din cauza cancerofobiei.

**Uleiul de cătină (oleum Hippophaeae)** conține carotene și carotinoide, tocoferol și acizi grași nesaturați. Se administrează intern câte o linguriță de 2-3 ori/zi. Cu același scop poate fi folosit și uleiul de măceș, uleiul din semințe de struguri (regesan) sau alte uleiuri vegetale.

**Regesanul** reprezintă un ulei din semințe de struguri de viță de vie, care conține antioxidanți (tocoferoli, proantocianide etc.), acizi grași (miristinic, palmitic, oleic, stearic, linoleic, arahidic etc.). Preparatul exercită acțiune antioxidantă, citoprotectoare, cicatrizantă, purgativă și coleretică.

Regesanul se folosește intern în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, iar topic în tratamentul ulcerelor trofice, plăgilor, combustiiilor, hemoroizilor. În ulcerul gastric și duodenal se administrează câte o lingură de 3-4 ori/zi cu 30-45 min. înainte de masă.

### **Preparatele utilizate în hiperfuncția exocrină a pancreasului (inhibitorii enzimelor proteolitice)**

**Aprotinina**, inhibitor al enzimelor proteolitice, reprezintă o polipeptidă ce posedă acțiuni polivalente asupra proteazelor plasmatice (plasmină, kininogenaze, tripsină, chimotripsină); formelor figurate și tisulare (kalicreină). Activitatea proteazelor este suprimată atât datorită interacțiunii cu moleculele libere ale enzimelor, cât și celor cuplate cu substratul. În diferite maladii și stări patologice (pancreatită acută sau în acutizare; traume și operații pe pancreas; intervenții chirurgicale pe prostată, tiroidă, pulmon; șoc traumatic, combustiv, septic, hemoragic; embolia cu apele fetale, cezariană etc.) acestea se eliberează în cantități mari și pot produce „autoliza” glandei, distrucția țesutului, fibrinoliză necontrolată. E necesar de menționat că, în condiții normale, celulele ce sintetizează și secretă proteaze sunt protejate prin sinteza și eliberarea de antagoniști. La dereglarea acestor mecanisme celulele respective primele se supun lizei de către proteaze.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Aprotinina se folosește în: pancreatita acută, pancreatita cronică în acutizare; traume și intervenții pe pancreas; șoc traumatic, combustiv, septic, hemoragic; traume și combustii, crush-sindrom, cu lezarea masivă a țesuturilor; hemoragii cauzate de hiperfibrinoliză și/sau pe fundal de terapie intensivă cu fibrinolitice; pneumonii grave, distrucția stafilococică a pulmonilor; hemoragii în boala ulceroasă; hemoragii pulmonare în tuberculoza distructivă.

Aprotinina (contrical, trasilol, hordox etc.) se poate doza în unități de acțiune (UA) sau unități kalikreince internaționale (UKI) care pot fi diferite pentru diverse preparate cu denumiri comerciale. Dozele pot varia de la 50000 UA până la 1000000 UKI. În pancreatita acută se recomandă 500000 UKI intravenos lent timp de o oră sau câte 1000000 UKI la fiecare 2-3 ore.

În acutizarea pancreatitei cronice se administrează intravenos 500000-1000000 UKI, iar în perioada pre- și postoperatorie – 200000-1000000 UKI. Contricalul se indică câte 10000-50000 UA în 24 ore.

**Contraindicațiile.** Aprotinina nu se recomandă a fi folosită în: maladii cu predispoziție la tromboze; trimestrele I și III ale gravității; sindromul CID în faza de hipercoagulare și hipofibrinoliză; sensibilitate la preparat.

**Reacții adverse.** La utilizarea aprotininei se pot constata reacții alergice, precum și dereglări dispeptice la administrarea intravenoasă rapidă.

**Farmacocinetica.** Aprotinina după administrarea i/v rapid se distribuie în tot volumul lichidului interstițial cu diminuarea rapidă a concentrației în sânge ( $T_{0,5} = 23$  min). Preparatul cumulează în rinichi și mai puțin în cartilagiul oaselor. Conținutul în pulmon, splină și pancreas este echivalent cu cel sangvin. Practic nu penetrează prin bariera hematoencefalică. Se metabolizează și se elimină sub formă de metaboliți prin rinichi timp de 48 ore.



**I. Preparatele ce stimulează motilitatea**

**A. Medicamentele prokinetice**

1. colinomimeticele:

- a) M-colinomimeticele – aceclidină, cisaprid;
- b) anticolinesterazicele – galantamină, neostigmină, distigmină, fizostigmină etc.

2. D<sub>2</sub>-dopaminoblocantele: metoclopramidă, cisaprid, domperidon, levosulpirid, togaserod etc.

3. preparatele serotoninergice: metoclopramidă, cisaprid;

4. analogii motilinei: eritromicină, claritromicină, azitromicină;

5. diverse grupe:

- a) analogii somatostatinei – octreotid, somatostatină;
- b) blocantele receptorilor colecistochininici – loxiglumid.

**B. Vomitivete (emeticele):**

1. cu acțiune centrală – apomorfină;

2. cu acțiune periferică – sulfat de cupru, sulfat de zinc, alcaloizii din veratrum;

3. cu acțiune mixtă (reflexă) – preparatele de termopsis și ipecacuană.

**C. Preparatele antiflatulente:** cărbunele medicinal, medicas E, polifepan, simeticonă, dimeticonă, uleiurile volatile, pancreatina etc.

**D. Laxativele și purgativele:** laminarid, metilceluloza, lactuloza, magneziu sulfat, natriu sulfat, uleiul de ricin, fenolftaleina, bisacodil etc.

**II. Preparatele ce inhibă motilitatea**

**A. Antispasticele musculaturii netede** – atropină, platifilină, butilscolamină, papaverină, drotaverină, baralgină, trigan, maxigan, spasmoalgină etc.

**B. Antivomitivete** – metoclopramidă, scopolamină, difenhidramină, galoperidol, tietilperazină, ondansetron, nabilon etc.

**C. Antidiareicele** – loperamidă, difenoxilat, reasec, codeină etc.

**Medicamentele prokinetice (propulsive gastrointestinale)**

Preparate ce stimulează motilitatea gastrointestinală prin diverse mecanisme (dopaminoblocant, serotoninic, colinomimetic etc.) și înlătură sau ameliorează așa simptome ca disconfortul epigastic, pirozisu, greața, voma, refluxul esofagian, senzația de dispnee și durere retrosternală.

**Preparatele dopaminoblocante și serotoninergice**

**Mecanismul de acțiune** include componentul dopaminergic, serotoninergic și colinergic. Cel dopaminergic se reduce la antagonismul cu receptorii D<sub>2</sub> dopaminergici, iar cel serotoninergic la activarea diferitor tipuri de receptori specifici din SNC și tractul gastrointestinal (metoclopramidă, domperidon, cisaprid, levosulpirid). Stimularea colinergică, posibil, are loc prin favorizarea eliberării din neuronii mezenterici a acetilcolinei și creșterii reactivității la ea a colinoreceptorilor (metoclopramidă, levosulpirid, cisaprid).

**Efectele.** Preparatele dopaminoblocante și serotoninergice exercită efect prokinetic manifestat după cum urmează: 1) stimulează motilitatea stomacului și intestinului subțire (metoclopramidă, cisaprid, levosulpirid, domperidon); 2) crește tonusul sfincterului inferior al esofagului și pilorului; 3) împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului și stimulează contracțiile antrale cu accelerarea golirii stomacului; 4) crește tranzitul spre colon; 5) stimulează motilitatea colonului (cisaprid); 6) posedă efect antivomitiv (metoclopramidă, levosulpirid, domperidon); 7) levosulpiridul mai provoacă efect neuroleptic, vasodilatator și reparant (ameliorează circulația în organele cavității abdominale).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele respective sunt utilizate în tratamentul complex în: esofagita de reflux; hipomotilitatea gastrică de diferită genă (neuropatie diabetică, anorexie nervoasă, aclorhidrie, intervenții chirurgicale etc.); diskineziile digestive și ale căilor biliare; voma de diferită genă (pe fundalul toxemiei, iradierii, dereglării dietei, administrării preparatelor în cercetări radiologice, endoscopii etc.); în cadrul unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examenul radiologic gastro-intestinal); tratamentul complex al ulcerului gastric și duodenal (sulpiridul); constipația cronică idiopatică și pentru combaterea hipomotilității colonului la bolnavii cu leziuni medulare.

Metoclopramida se indică fie oral câte 5-10 mg 3-4 ori/zi înainte de masă, fie rectal câte 20 mg/zi (1-2 supozitoare) sau parenteral (s/c; i/m sau i/v) câte 10-20 mg de 1-3 ori/zi. Domperidonul se prescrie oral câte 10-20 mg 3 ori/zi. Cisapridul se administrează oral câte 5-10 mg 3-4 ori/zi sau rectal în supozitoare. Dozele terapeutice la levosulpirid pot oscila între 100-800 mg/zi.

**Contraindicațiile.** Preparatele dopaminoblocante și serotoninergice sunt contraindicate în:

- maladii și stări patologice când stimularea motilității gastrice prezintă riscuri (hemoragii gastrointestinale, perforație digestivă, obstrucție mecanică, ileus paralytic etc.);
- feocromocitom, când sunt posibile reacții hipertensive (metoclopramidă, sulpirid);
- epilepsie, când boala se poate agrava (metoclopramidă);
- la femeile cu cancer de sân din cauza hiperprolactinemiei (metoclopramidă, domperidonă);
- diskinezie tardivă, provocată de neuroleptice.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse se pot constata: somnolență, nervozitate, cefalee, insomnii (metoclopramidă, mai rar domperidonă, sulpirid), stare depresivă, dereglări extrapiramidale (îndeosebi pentru metoclopramidă și sulpirid), amenoree, gactoree, ginecomastie (metoclopramidă, domperidonă și sulpirid);

**Farmacocinetica.** Metoclopramida se absoarbe rapid cu o concentrație maximă peste 40-120 min. Biodisponibilitatea este redusă pentru domperidonă (15%) și cisapridă (50%) din cauza efectului primului pasaj hepatic.

Metabolizarea ulterioară are loc totalmente în ficat (doar metoclopramidă circa 75%). Se elimină prin rinichi sub formă de metaboliți (metoclopramidă 20% sub formă neschimbată).  $T_{0,5}$  constituie 2-4 ore pentru metoclopramidă; 7-8 ore pentru domperidonă; 10 ore pentru cisapridă.

Cisapridul și domperidonul nu penetrează bariera hematoencefalică.

## Agoniștii motilinei

**Mecanismul de acțiune.** Motilina reprezintă un hormon eliberat de M-celulele tubului digestiv și celulele enterocromafinice ale sectorului proximal al intestinului subțire. Acționează prin stimularea receptorilor motilinei de pe celulele musculaturii netede prin accelerarea sau inițierea fazei II a complexului motor migrator. Motilina crește motilitatea segmentelor superioare ale tubului digestiv.

Eritromicina și alte macrolide cresc motilitatea prin stimularea receptorilor motiliniți și prin alte mecanisme necunoscute, cauzate de ameliorarea transmisiei colinergice.

**Efectul prokinetic.** Preparatele realizează efect prokinetic, preponderent asupra etajului superior al tractului gastrointestinal manifestat prin: creșterea tonusului sfincterului inferior al esofagului; intensificarea motilității stomacului și intestinului subțire fără a influența asupra intestinului gros. La bolnavii cu diabet zaharat, temporar accelerează evacuarea stomacului. Conracțiunile gastrice pot fi puternice cu eliminarea în intestinul subțire a bolului alimentar insuficient prelucrat. Acest efect poate fi folosit la accelerarea eliminării din stomac a produselor nedigerate. La utilizarea de durată se dezvoltă toleranța prin reducerea numărului receptorilor motiliniți.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele din grupa dată se folosesc în: atonia gastrică la bolnavii cu diabet zaharat; atonia intestinului subțire la bolnavii cu sclerodermie.

Pentru stimularea motilității gastrice eritromicina se indică intravenos în doza de 3 mg/kg sau intern 0,2-0,25 mg fiecare 8 ore. Pentru accelerarea motilității intestinului subțire sunt suficiente doze mai mici de 40 mg intravenos, deoarece dozele obișnuite pot chiar micșora motilitatea.

Actualmente, se studiază analogii sintetici ai eritromicinei (lipsiți de efectul antibacterian nedorit), precum și analogii peptidici ai motilinei.

## Antiflatulentele

Remedii medicamentoase sau principii active de origine vegetală, care favorizează eliminarea gazelor din intestin, atenuând sau înlăturând senzațiile neplăcute de distensie a stomacului și/sau intestinului.

### Preparatele antiflatulente se clasifică:

1. Preparatele adsorbante: cărbunele activ, Medicas E, polifepan, carbosem etc.
2. Preparatele tensioactive: dimeticonă, simeticonă.
3. Uleiurile volatile din plante (carminative vegetale): frunzele de mentă, fructele de mărar, fructele de chimen, fructele de coriandru, fructele de fenicul, florile de cuișoare, semințe de nucușoare, fructele de anason, scorțișoara, rizom de ghimber, preparatele de odolean etc.
4. Parasimpatomimeticele: M-colinomimetice (aceclidină); anticolinesterazice (neostigmină, galantamină etc.)
5. Preparatele enzimatice de substituție în dereglările digestiei intestinale: festal, festizim, digestal, enzistal, pancreatină, panzinorm, triferment, panolază, panstal etc.
6. Preparatele combinate: iunienzaim, maalox, gestid plus, meteospasnil, cerri nasigel, pancreoflet, capect, zimoplex etc.

## Preparatele tensioactive

**Mecanismul de acțiune.** Micșorează tensiunea superficială a bulelor de gaze din intestin cu efect antispumant. Gazele eliberate sunt absorbite de intestin sau eliminate prin peristaltism.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele tensioactive se indică în: flatulența și distensia intestinală, inclusiv postoperatorie; dispepsie, sindromul Remheld; pregătirea pentru cercetarea radiologică și ultrasonografică a tubului digestiv și organelor bazinului mic.

Simeticona ca antiflatulent la adulți și copii de vârstă școlară se administrează câte 40-80 mg de 3-5 ori/zi, iar la sugari și preșcolari, câte 40 mg de 3-5 ori/zi. În vederea pregătirii pentru sonografie și cercetarea radiologică se indică câte 80 mg de 3 ori/zi cu o zi înainte și 80 mg dimineața în ziua examenului. Preparatul se ingerează în timpul sau după masă, la necesitate și înainte de somn.

Simeticona (disflatil) se indică câte 25-50 picături după fiecare masă și înainte de somn la adulți, iar la copiii până la 6 ani și 6-15 ani respectiv câte 10-15 și 15-25 picături după fiecare masă și înainte de somn.

Dimeticona se administrează câte 80-160 mg în timpul sau după masă, iar la necesitate și înainte de somn. Comprimatele trebuie rumegate (masticate).

## Cărbunii activi

**Mecanismul de acțiune.** Datorită porității bine dezvoltate (macro-, mezo- și micropori) are loc adsorbția moleculelor de gaze sau vapori de către macro- și mezopori cu condensarea lor ulterioară. Această proprietate este redusă în mediul lichid al intestinului. Posibil, că eficacitatea va fi mai mare în caz că flatulența este cauzată de diferite procese de putrefacție, dereglări ale nutriției sau de activitatea unor bacterii în tubul digestiv. La baza beneficiului terapeutic vor sta așa mecanisme ca: a) depurarea sucurilor digestive de substanțele toxice sau intermediare ale metabolismului; b) modificarea spectrului lipidic și proteic al conținutului intestinal; c) adsorbția bacteriilor și/sau toxinelor bacteriene cu normalizarea florei intestinale.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Cărbunii activi se indică în meteorism, dispepsie câte 1-2 g pulbere sau 1-3 comprimate de 3-4 ori/zi dizolvate în apă sub formă de suspensie.

## Carminativele vegetale

**Mecanismul de acțiune.** Prin intermediul componentilor lor (uleiuri volatile, glicozide, flavonoizi etc.) exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei cu o stimulare ușoară a peristaltismului și relaxarea sfincterelor.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Carminativele vegetale sunt indicate în disconfort epigastric, în distensia gastrică și intestinală. Sunt utilizate sub formă de uleiuri volatile, emulsii, soluții apoase, siropuri, tincturi etc., în doze individuale în funcție de forma medicamentoasă și starea patologică.

Apa de mărar se administrează câte 1 lingură de 3-6 ori/zi. Uleiul de fenicul se indică câte 5-10 picături la o priză, iar infuzia din fructe de chimen (100-200 ml) câte o

lingură de 3-4 ori/zi. Din specia carminativă se prepară o infuzie (o lingură la 200 ml) care este folosită câte ¼-½ pahar dimineața și seara.

**Preparatele enzimatice.** Prin substituția enzimelor digestive, deficitare în intestin, se normalizează procesele de scindare a proteinelor alimentare cu ameliorarea proceselor de absorbție și de preîntâmpinare a formării produselor intermediare și de putrefacție, inclusiv a gazelor.

### Parasimpatomimeticele

**Mecanismul de acțiune.** Datorită acțiunii directe (M-colinomimeticele) sau indirecte (anticolinesterazicele) asupra M-colinoreceptorilor musculaturii netede a tubului digestiv, crește peristaltismul și se relaxează sfincterele.

**Indicațiile și particularitățile de utilizare.** Sunt administrate în situații grave de meteorism, îndeosebi postoperator, ce nu se supun corecției cu alte antiflatulente. Dozarea se face individual în funcție de starea clinică și preparatul utilizat.

### Preparatele combinate

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul de acțiune se explică prin prezența substanțelor tensioactive (în maalox plus, meteospasml, cerri nasigel, gestid, iunienzeim etc.), precum și a celor adsorbante (în capect, maalox plus, gestid, iunienzeim etc.).

Caolina are proprietatea de a adsorbi toxinele bacteriene, bacteriile, precum și produsele de fermentație și putrefacție intestinală.

Pectina conține polizaharide ce formează în apă soluții mucilaginoase cu proprietăți adsorbante și mecanic protectoare. Preparatele sunt recomandate îndeosebi în stările de diaree însoțite de meteorism.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Maalox plus conține: aluminiu hidroxid – 200 mg; magneziu hidroxid – 200 mg; simeticonă 25 mg într-un comprimat. Exerciță efect neutralizant față de acidul clorhidric, precum și protector față de mucoasă. Prin prezența simeticoniei se realizează efectul antiflatulent. Se indică în meteorism. La adulți câte 1-2 comprimate sau 1-2 lingurițe (5-10 ml) suspensie de 4 ori/zi la o oră după masă și înainte de somn.

Meteospasmlul conține simeticonă – 300 mg, alverină – 60 mg. Preparat cu efect antiflatulent prin micșorarea tensiunii superficiale a bulelor de gaze datorită simeticoniei și spasmolitic prin alverină citrat (asemănător papaverinei). Se indică în tratamentul simptomatic al dereglărilor funcționale cu meteorism, câte o capsulă de 2-3 ori/zi.

Cerri nasigelul conține în 5 ml suspensie aluminiu hidroxid – 200 mg, magneziu hidroxid – 200 mg, simeticonă – 200 mg. Se utilizează în maladiile tubului digestiv însoțite de meteorism. Doza se stabilește individual în funcție de nosologie. Doza medie constituie 10-20 ml suspensie administrată între mese și înainte de somn, dar nu mai mult de 120 ml/zi.

Iunienzeim include: alfa-amilază – 20 mg, papaină – 30 mg, simeticonă – 50 mg, cărbune medicinal – 75 mg, nicotinamidă 25 mg în 5 ml suspensie. Preparat cu acțiune complexă prin: ameliorarea digestiei datorită alfa-amilazei și enzimei proteolitice papaina; diminuarea formării gazelor, datorită micșorării tensiunii superficiale (efect

antispumant – simeticonă); adsorbția gazelor și toxinelor formate în procesul digestiei intestinale; reglarea microflorei intestinale și metabolismului (nicotinamida). Se indică în meteorism (inclusiv provocat de administrarea hranei) câte un comprimat după sau în timpul mesei.

Gestidul include: aluminiu hidroxid – 300 mg, magneziu hidroxid – 25 mg, magneziu trisilicat – 50 mg, simeticonă – 10 mg. Se folosește în meteorism, câte 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi cu 1-2 ore după masă. Comprimatele trebuie masticate.

Capectul conține caolină – 965 mg, pectină – 21,5 mg și este indicat în meteorism (îndeosebi în asociere cu diaree). Sunt recomandate doze de 5-15 g/zi caolină (25-75 ml suspensie), fracționat înainte de masă.

Zimoplexul constă din amilază – 1850 UA, lipază – 1300 UA, protează – 170 UA, celuloză – 1120 UA, dimeticonă – 255,5 mg. Preparat complex ce prin dimeticonă exercită efect antispumant, iar prin enzime ameliorează procesele de digestie cu diminuarea meteorismului.

## REMEDIIILE HEPATOTROPE

- I. Preparatele ce influențează secreția și eliminarea bilei
- II. Preparatele colelitolitice
- III. Preparatele hepatoprotectoare

### Preparatele cu influență asupra formării, secreției și eliminării bilei

Preparate de diferită origine (animalieră, vegetală, sintetică) care prin mecanisme complexe contribuie la formarea, secreția și eliminarea bilei.

Preparatele se clasifică după cum urmează:

#### I. Coleretice:

##### A. Colereticele propriu-zise (colesecreticele):

1. Preparatele ce conțin acizi biliari sau bilă nativă:
  - a) acizi biliari primari: acid colic, acid chenodezoxicolic;
  - b) acizi biliari secundari: acid dezoxicolic, acid litocolic;
  - c) acizi biliari de semisinteză: acid dehidrocolic;
2. Preparate sintetice: osalmidă, cicvalon, hidroximetil nicotinamida, fenobarbital, salicilatul de sodiu;
3. Preparate vegetale: extracte din mentă, păpădie, salvie sunătoare (pojar-niță), volbură, coada-șoarecelui, gălbenele, mătase de păpușoi, coriandru, brusture, pelin, mușețel, imortelă etc.);
4. Preparate combinate: colagog, colagol, colaflux, alocol, colenzim, febichol.

B. Hidrocolereticele: salicilații, preparatele de odolean, apele minerale (Esentuki 4 și 17, Naftusea, Smirnovskaia, Slaveanskaia, Djermukskaia etc.).

#### II. Colecistochinetice:

1. Preparatele de magneziu: sulfatul de magneziu;
2. Preparatele osmotice active: xilitul, sorbitul, manitul;
3. Preparatele vegetale: extracte din gălbenele, păpădie, traista-ciobanului, boz, chimen, iepurar etc.);

4. Colecistochinina;
5. Produsele alimentare: ulei de măsline și floarea soarelui, gălbenușul de ou, smântână, peptonele.

### III. Colespasmolitice:

1. Spasmoliticele neurotrope: atropină, platifilină, butilscolamină, metilscolamină;
2. Spasmoliticele miotrope: papaverină, drotaverină, benciclan, aminofilină etc.;
3. Spasmoliticele mixte: baralgină, maxigan, trigan, spasmalgon, spasgan etc.;
4. Spasmoliticele vegetale:
  - extracte din: odolean, mentă, gălbenele, salvie, sunătoare, pelin;
  - preparate din plante (flamină, flacumină, conflavină, rozanol etc.).

### Farmacodinamia preparatelor acizilor biliari și sărurilor biliare

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele acizilor biliari administrate în calitate de medicamente sunt secretate biliar cu creșterea presiunii osmotice și filtrarea ulterioară a apei și electroliților. Ca rezultat se mărește volumul și fluxul bilei, deci au un efect preponderent hidrocoleretic.

**Efectul coleretic** se datorează: a) asigurării proceselor de digestie prin micșorarea tensiunii superficiale, cu menținerea colesterolului în soluție și emulsionarea grăsimilor; b) favorizării absorbției intestinale prin pinocitoză a grăsimilor neutre, a acizilor grași cu lanț lung, colesterolului, vitaminelor liposolubile; c) efectului bacteriostatic.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele acizilor biliari și sărurilor biliare pot fi utilizate:

- A. ca preparate de substituție în: fistule biliare, rezecții de ileon sau afecțiuni ale acestuia, colestaza hepatică sau extrahepatică, pancreatite cronice și colite cronice cu constipație.
- B. ca coleretice: pentru combaterea stazii biliare, drenarea bilei după intervenții chirurgicale asupra veziculei biliare, spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici, profilaxia infecției biliare, examenul radiologic al vezicii și căilor biliare, determinarea timpului circulației braț-limba.

Se folosesc limitat. Din acestea mai frecvent se recurge la: acid dehidrocolic (colagon), indicat câte 0,2-0,4 g de 3 ori/zi după masă timp de 2-4 săptămâni; sarea sodică a acidului dehidrocolic se indică i/v sub formă de soluție 20% 3-5 ml. Timpul optim de administrare imediat după mese.

Liobil care reprezintă bilă liofilizată de bovine; administrat câte 0,2-0,6 de 3 ori/zi imediat după masă timp de 1-2 luni. Pentru a realiza un efect coleretic deplin e necesar de activat metabolismul energetic în hepatocite, inclusiv la asocierea cu hepatoprotectoarele.

**Contraindicațiile.** Preparatele acizilor biliari sunt contraindicate în: perioada acută a colecistitei, colangită; hepatită acută, pancreatită acută; obturarea căilor biliare, colica biliară; acutizarea ulcerului gastric și duodenal; maladiile intestinale acute; afecțiunile renale grave, graviditate.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale preparatelor acizilor biliari se enumeră: dereglări ale scaunului, mai frecvent diaree; dezvoltarea gastritei, ulcerului, esofagitei de reflux; mobilizarea calculilor cu dezvoltarea colicii biliare; creșterea nivelului transaminazelor; hipertensiune cu bradicardie și alte manifestări colinergice la administrarea i/v (posibil, datorită acțiunii anticolinesterazice).

### *Colereticele sintetice*

**Farmacodinamia** acestor preparate este determinată de: efectul preponderent hidrocoleretic; micșorarea vâscozității bilei, dar fără îmbunătățirea componenței ei; reducerea nivelului colesterolului (îndeosebi în hipercolesterolemie) și bilirubinei în sânge; efectul spasmolitic (osalmidă); acțiunea antiinflamatoare (cicvalon); efectul antimicrobian (hidroximetil nicotinamidă); acțiunea pozitivă asupra metabolismului hepatic (hidroximetil nicotinamidă); efect laxativ (osalmidă).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Colereticele sintetice se prescriu în: colecistite, colangite, hepatocolecistite cronice, tubajul duodenal, litiaza biliară (osalmidă), gastro-duodenite (hidroximetil nicotinamidă).

Osalmidă se indică câte 0,25-0,5 de 3 ori/zi înainte de masă timp de 15-20 zile. La nevoie se poate repeta după o întrerupere mică.

Cicvalonul se prescrie câte 0,1 de 3 ori/zi primele 2 zile, apoi câte 0,1 de 3-4 ori/zi timp de 3-4 săptămâni. Curele se pot repeta la un interval de o lună.

Hidroximetil nicotinamida se folosește câte 0,5-1,0 de 3-4 ori/zi înainte de masă cu o jumătate de pahar cu apă. La necesitate se pot asocia spasmolitice, analgezice sau antimicrobiene.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Colereticele sintetice sunt contraindicate în: afecțiuni inflamatorii și distrofice acute ale ficatului; maladii inflamatorii acute ale căilor și vezicii biliare (sau în asociere cu antimicrobiene); colecistita calculoasă (sau în asociere cu spasmolitice și analgezice).

### *Colereticele vegetale*

**Mecanismele de acțiune.** Prin conținutul de uleiuri eterice, flavonoizi, rășine, fitosterină etc. crește gradientul osmotic dintre bilă și sânge, cu intensificarea filtrației apei și electroliților în căile biliare. Stimulează receptorii mucoasei intestinului subțire cu activarea sistemului autocrin de reglare și de formare a bilei. Influențează direct asupra funcției secretorii a hepatocitelor, cu creșterea formării bilei.

**Farmacodinamia.** Pe lângă efectul coleretic mai exercită și alte efecte:

- antimicrobian (menta, dracila, țintaura, cicoarele);
- antihipoxant (drăcila, țintaura, menta, cicoarele, mătasea de porumb);
- antiinflamator (dracila, măceșul, țintaura, menta, frunzele de mesteacăn, mătasea de păpușoi, cicoarele);
- spasmolitic (odoleanul, menta, mătasea de păpușoi, drăcila, sunătoarea, gălbelele);
- hepatoprotector (țintaura, măceșul, mătasea de păpușoi, frunzele de mesteacăn).



**Indicațiile.** Colereticele vegetale se utilizează în: colecistite cronice, colangite, hepatocolecistite, dischinezii biliare.

### ***Colereticele combinate***

Preparate combinate ce conțin extracte din plante, bilă, enzime și uleiuri eterice cu un mecanism complex, ce permit realizarea efectului coleretic, precum și a celui colespasmodic; de ameliorare a digestiei, metabolismului și funcțiilor ficatului, pancreasului.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Colereticele combinate se folosesc în: colecistite cronice, colangite cronice, hepatite cronice, pancreatite cronice, constipații prin atonie intestinală, colite cronice cu hipomotilitate, diskinezia vezicii și căilor biliare, stare după colecistectomie.

Alocolul se indică câte 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi după masă timp de 3-4 săptămâni. Pentru copii se folosesc comprimate speciale câte 1 comprimat de 3 ori/zi după masă la persoanele cu vârsta până la 7 ani și câte 2 comprimate de 3 ori/zi la cele peste 7 ani timp de 3-4 săptămâni. Curele se pot repeta de 2-3 ori la un interval de 3 luni.

Colenzimul se prescrie câte 1 comprimat de 1-3 ori/zi după masă.

Colagogul se ingerează în prima săptămână câte 2 capsule de 3 ori/zi, apoi câte 1 capsulă de 3 ori/zi în timpul sau după masă.

Colagolul se administrează câte 5-10 pic. pe o bucatică de zahăr de 3 ori/zi cu 30 min. înainte de masă. Doza pentru o priză se poate crește la 20 pic. în caz de dereglări pronunțate.

Colafluxul se utilizează sub formă de ceai, infuzie (o lingură de plante la un pahar cu apă fierbinte) de 3 ori/zi, mai bine dimineața pe nemâncate și înainte de masă.

**Contraindicațiile.** Colereticele combinate sunt contraindicate în: ulcer gastric, hepatite acute, distrofia hepatică acută, afecțiuni hepatice severe, coma hepatică, obstrucția căilor biliare, icter mecanic, pancreatita acută, empiemul vezicii biliare.

### ***Colecistochineticele***

Preparate ce măresc tonusul vezicii biliare și relaxează căile biliare și sfincterul Oddi, prin acțiune directă sau reflexă, de a stimula eliberarea colecistochininei. Momentul optim de administrare – cu 30 min. înainte de micul dejun.

### ***Colecistochineticele sintetice***

**Colecistochinina** este un preparat hormonal care la administrarea i/v provoacă un efect rapid și intens, dar de scurtă durată de eliberare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanță de contrast.

**Sulfatul de magneziu, xilitul, sorbitul, manitolul** – stimulează eliberarea colecistochininei cu contracția vezicii biliare și eliberarea bilei în duoden. Mai exercită și efect laxativ-purgativ. Se utilizează preponderent pentru efectuarea sondajului orb pe nemâncate. În poziție culcată pe partea rebordului costal drept bolnavul bea timp de 30 min cu înghițituri mici 200 ml soluție caldă 10% sulfat de magneziu (în lipsa efectului – până la 25%), după ce în regiunea dată se amplasează un termofor pe 1,5-2 ore. Dacă după

procedură n-a avut loc eliberarea intestinului, se efectuează o clismă. Sondajul se recomandă o dată în 5-7 zile, iar pentru profilaxia acutizării o dată la 2-3 săptămâni. Sulfatul de magneziu poate fi substituit cu 100 ml sol. 20% xilit, 100-200 ml 1-2% sare carlovară. Apele minerale și colosusul (o linguriță la 100 ml apă) acționează mai slab.

### *Colecistochineticele vegetale*

Posibil acestea acționează printr-un mecanism complex prin:

- a) intermediul ionilor de magneziu ce îi conțin (măceșul, frunzele de mesteacăn, mărarul, arnica etc.);
- b) acțiunea reflexă asupra eliberării colecistokininei (amarele – păpădia, pelinul etc.);
- c) efect stimulator direct prin uleiurile eterice ce le conțin (coriandrul, mărarul, menta, cicoarele etc.).

Se folosesc colecistochineticele vegetale sub formă de: decoct de iarbă-mare, 1:10, câte o lingură de masă de 3 ori/zi; infuzie din bricheta de iarbă de maghera ½ pahar de 3-4 ori/zi; infuzie din fructe de iepurar 1:50, câte o lingură de masă de 3-4 ori/zi; infuzie din iarba de coada-șoarecelui 1:75 câte o lingură de masă de 3 ori/zi sau 40-50 ml extract de 3 ori/zi cu 30 min. înainte de masă; tinctura din gălbenele câte 10-20 pic. de 3 ori/zi.

Colosusul, extract din fructe de măceș, se indică câte o lingură de ceai de 3 ori/zi înainte de masă, iar la copii ¼-½ linguriță.

### *Colespasmoliticele*

#### **Preparate destinate jugulării sindromului de durere**

Cele mai efective în acest aspect sunt colinoliticele, dar ele provoacă spasmul sfincterului Oddi, din care cauză la utilizarea îndelungată pot agrava staza biliară. În afară de aceasta, parasimpatoliticele au un șir de efecte sistemice ce reduc complianța bolnavului la tratament. De astfel de efecte sunt lipsite spasmoliticele miotrope de tip papaverinic (vezi remediile antispastice)

**Colespasmoliticele vegetale.** Principii generale de utilizare:

- 1) sub formă de specii se includ în prima săptămână de tratament, micșorând conținutul lor pe parcursul reducerii procesului inflamator;
- 2) fluxul bilei trebuie normalizat până la înlăturarea factorilor ce au provocat staza;
- 3) prioritară sunt cocktailurile vegetale cu un spectru cât mai larg de acțiune;
- 4) se recomandă ca să fie alcătuite 3-4 rețete de componenți pe care să le alterneze la fiecare 1,5-2 luni, mai ales când nu sunt excluse cauzele stazei biliare.

**Efectele.** Deopotrivă cu efectul colespasmolitic se mai constată și un efect spasmolitic moderat (flamina, flacumina, convoflavina, rozanolul etc.); coleretic (conflavina); antihipoxant moderat; normalizarea metabolismului.

**Regimul de dozare.** Flamina se indică câte 0,05 de 3 ori/zi cu apă caldă înainte de masă.

Flacumina se prescrie câte 0,02-0,04 (1-2 comprimate) de 2-3 ori/zi cu 30 min. înainte de masă timp de 3-4 săptămâni.

Convaflavina se folosește câte 0,02 (2 comprimate) de 3 ori/zi înainte de masă timp de 3-4 săptămâni.

Rozanolul se administrează câte 2-3 capsule de 3 ori/zi înainte de masă timp de 3-4 săptămâni.

Tinctura de valeriană se utilizează câte 20-30 pic. de 3-4 ori/zi sau câte 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi sau infuzie 1:30-1:50 câte 1-2 lingurițe la o priză, infuzie de sunătoare (pojarniță) 1:50 câte o lingură de masă de 3-4 ori/zi sau tinctura câte 40-50 pic. la ½ pahar cu apă, iar tinctura de amică – câte 30-40 pic. de 2 ori/zi sau infuzie din flori 1:50 câte 1 lingură 3 ori/zi.

## ***Colelitoliticele***

### ***Acidul chenodezoxicolic***

**Mecanismul de acțiune.** Preparatul este un constituent normal al bilei umane, în care se găsește în cantități foarte mici. Formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției din intestin, precum și inhibă sinteza în ficat prin blocarea hidroximetilglutaril – CoA-reductazei. Acidul chenodezoxicolic poate contribui la dizolvarea calculilor de colesterol prin formarea de cristale lichide. Preparatul reduce indicele litogen al bilei. Trece în bilă cu creșterea cantității totale a acizilor biliari cu solubilizarea ulterioară a colesterolului.

**Efectele.** Acidul chenodezoxicolic manifestă efect colelitolic, coleretic și hepatoprotector.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatul se indică în: tratamentul inițial al litiazei biliare dacă calculii sunt necalcificați și mai mici de 6 mm; după litotripsia extracorporală pentru dizolvarea fragmentelor mici și celor recurenți după orice metodă nechirurgicală;

Dozele se stabilesc reieșind din 10-15 mg/kg/zi (capsule a 250 mg). La obezi se calculează la masa ideală.

**Contraindicațiile.** Acidul chenodezoxicolic este contraindicat în: obstrucția biliară completă, colici biliare frecvente, colecistită și angiolitită acută, hepatopatii, maladii gastrointestinale severe, graviditate, insuficiență renală avansată.

**Reacții adverse.** Printre reacțiile adverse ale acidului chenodezoxicolic se enumeră: diareea (40% la doza 750 mg/zi) care cedează la reducerea dozei; creșterea reversibilă a transaminazelor (30%); hepatotoxicitate datorită transformării în acid litocolic.

### ***Acidul ursodezoxicolic.***

**Mecanismul de acțiune.** Scade rapid și marcant secreția colesterolului în bilă și stabilizează membrana canaliculară a hepatocitelor.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Acidul ursodezoxicolic este utilizat în: maladiile hepatice cu colestază, îndeosebi în ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primară; litiaza biliară, ciroza hepatică biliară primară; colangita sclerozantă primară; hepatita cronică activă; atrezia căilor biliare intrahepatice; profilaxia afecțiunilor hepatice la utilizarea anticoncepționalelor orale și citostaticele; esofagita de reflux și esofagita biliară de reflux; dischinezia căilor biliare.

Preparatul se indică câte 10 mg/kg seara înainte de somn timp îndelungat. În afecțiunile hepatice acute și cronice tratamentul poate dura de la câteva luni până la 2 ani.

Pentru dizolvarea calculilor biliari durata constituie 6-24 luni. Dacă după 12 luni dimensiunile calculilor nu s-au micșorat, tratamentul se suspendă. În litiiza biliară dozele 8-10 mg/kg/zi sunt subdivizate în 3 prize. În afecțiunile hepatobiliare sunt necesare doze de 8-16 mg/kg/zi. Acidul ursoderoxicolic se poate asocia cu acidul chenodezoxicolic în doze de 5-10 mg/kg fiecare pentru a crește eficacitatea și a micșora reacțiile adverse.

**Contraindicațiile.** Acidul ursodezoxicolic este contraindicat în: afecțiunile acute ale vezicii și căilor biliare; hipersensibilitate la preparat.

**Reacții adverse.** Printre reacțiile adverse ale acidului ursodezoxicolic se pot constata: diaree, calcinarea căilor bilifere.

### HEPATOPROTECTOARELE

#### I. După apartenența de grupă:

1. Flavonoizi – silimarină, silibor, catergen, hepabenc.
2. Preparatele vitaminice – vitaminele gr. B, rutozidele (vit.P), inozitol, colină.
3. Predecesorii acizilor nucleici – acid orotic, inozină.
4. Preparatele aminoacizilor – metionină, triptofan, arginină.
5. Preparatele de origine vegetală – liv-52, hepaliu, valiliv.
6. Preparatele extricate din ficatul animalelor – vitogepat, sirepar.
7. Preparatele ce conțin analogi ai substanțelor endogene – trofopar, ademitionină.
8. Preparare ce conțin fosfolipide – esențiale, fosfolip, lipostabil.
9. Preparare cu proprietăți detoxicante – citrulină acid aspartic, acid glutamic.
10. Preparare combinate – hepasteril A, hepasteril B.
11. Preparare din diverse grupe – lactuloză, neomicină, acid lipoic, lipamidă, tiazolidină, orniceitil.

Clasificarea hepatoprotectoarelor după proveniență:

#### 1. preparatele de origine vegetală:

- a) flavonoizi – silimarină și analogii ei (carsil, legalon, silarin, silibor, silgen, somatron, geparsil, flavobion etc.); silibinină dihidrosuccinat de sodiu, lohe-in, salsocolina, hofitol, febihol etc.
  - b) preparate vegetale combinate – hepabene, hepatofalk-planta, sibectan, galstena, choliver, margali, hepafil, hepatobil etc.
2. preparate ce contin fosfolipide – esențiale, esențiale forte, fosfolip, lipină, lipofen, fosfoliv, eplir etc.
  3. preparate derivați de aminoacizi – ademitionină, arginină, betaină citrat, ornitin aspartat, hepasol A, orniceitil, glutargin, metionină, hepasteril A etc.
  4. preparate de origine animală – sirepar, vitogepat, trofopar, vigeratină, hepatosan etc.
  5. preparate sintetice – antral, tiotriazolină, zixorină (flumecinol) etc.
  6. preparate entomologice - entoheptin, imuheptin, imupurin.
  7. preparate din diverse grupe:
    - a) preparate ce conțin selen – selenit de natriu, ebselen, piperidiniu selenofo-sfat;
    - b) preparatele colelitolitice – acidul ursodezoxicolic;

- c) diverse – tocoferol acetat, retinol, acid ascorbic, acid alfa-lipoic, lipamidă, bemetil, inosină, betulină, lactuloză, citrulină, acid glutamic, tiazolidină etc.
8. preparate combinate – silimarin plus, hepton, hepatobil, cholaflox etc.

### **Mecanismele de acțiune al hepatoprotectoarelor**

1. Fixarea radicalilor liberi și inhibiția peroxidării lipidelor – silibinină, hepabene, esențiale, fosfolip, catergen.
2. Donatori sau preparate ce contribuie la sinteza grupelor metil – ademetionină, colină, cianocobalamină, acid folie.
3. Predecesori sau donatori ai grupelor tiolice – ademetionină, tiazolidină, acid lipoic, lipamidă.
4. Restabilirea integrității structurale a membranelor hepatocitelor – trofopar, ademetionină, esențiale, fosfolip, inozitol, metionină.
5. Inhibiția sintezei prostaglandinelor și colagenului – silibinină, catergen.
6. Activarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor, fosfolipidelor – acidul orotic, silibinină, hepabene.
7. Inhibiția enzimelor microzomiale hepatice – catergen.
8. Inducția enzimelor microzomiale hepatice – zixorină.

### **Efectele hepatoprotectoarelor**

1. Acțiune membranostabilizatoare datorită: diminuării proceselor de peroxidare a lipidelor; stimulării sintezei proteinelor, fosfolipidelor și altor componente ale membranelor hepatocitelor, restabilirii integrității structurale a membranelor hepatocitelor și lizozomilor.
2. Acțiune detoxicantă datorită: preîntâmpinării penetrării toxinelor în hepatocite fie prin stabilizarea membranelor, fie prin restabilirea structurii și funcțiilor membranare; prevenirii acumulării metaboliților toxici în hepatocite; restabilirii sau activării sistemelor enzimatice din ficat și a proceselor metabolice; fixării și detoxicării amoniacului; diminuării formării și acumulării produselor intermediare în procesele metabolice (lactat, acetat etc.); accelerarea proceselor de conjugare a metaboliților și substanțelor, inclusiv a medicamentelor.
3. Acțiune lipotropă cu preîntâmpinarea steatozei hepatice, datorită: diminuării infiltrării lipidelor în hepatocite și membranele lor; aportului de fosfolipide și acizi grași nesaturați; accelerării sintezei lipoproteinelor plasmatice și transportului acizilor grași în țesutul adipos; fosforilării grăsimilor, asimilării grăsimilor; diminuării nivelului colesterolului și trigliceridelor.
4. Acțiune metabolică, datorită: creșterii digestiei și asimilării proteinelor, glucidelor, lipidelor cu creșterea masei corporale; intensificării activității enzimatice cu ameliorarea proceselor de sinteză și utilizare a produselor intermediare; ameliorării permeabilității membranare.
5. Acțiune antiinflamatoare, datorită: stabilizării membranei hepatocitelor; inhibiția sintezei prostaglandinelor și colagenului.
6. Acțiune antioxidantă, datorită: diminuării proceselor de peroxidare a lipidelor; fixării radicalilor liberi ai oxigenului; creșterii nivelului grupelor tiolice.

7. Acțiune coleretică, datorită: normalizării funcției excretorii a ficatului, precum și a tonusului sfincterului Oddi; inducției enzimelor hepatice cu diminuarea hiperbilirubinemiei.
8. Acțiune hipoamoniantă, datorită: stimulării proceselor metabolice; fixării amoniacului în sânge și intestin; diminuării formării amoniacului în colon de flora intestinală; interacțiunii cu amoniacul și formării glutaminei.

### Indicațiile hepatoprotectoarelor

1. Steatoza hepatică de diferită origine (alimentară, alcoolică, toxică, endocrinopatică etc.) – catergen, silibinină, silibor, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, sirepar, acidul lipoic, lipamida, colina, metionina, inozitol, acidul folic.
2. Afecțiuni toxice ale ficatului, inclusiv cele produse de alcool, medicamente (antituberculoase, antidiabetice, anticoncepționale, paracetamol, unele antibiotice etc.) sau profilaxia acestora – silibinină, silibor, hepabene, trofopar, ademetonină, tiazolidină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, sirepar, acid lipoic, lipamidă, colină, metionină, ornicețil.
3. Afecțiuni hepatice (hepatite cronice) în diferite maladii (diabet zaharat, ulcer gastric și duodenal, malnutriție etc.) – silibinină, silibor, trofopar, ademetonină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, metionină, inozitol.
4. Hepatite cronice de diferită geneză (mai puțin cele virale) – silibinină, silibor, trofopar, ademetonină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, metionină, inozitol.
5. Hepatocolangite, hepatite cu sindrom de colestază, dischinezii ale căilor biliare – silibinină, hepabene, zixorină, ademetonină, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, acidul orotic.
6. Hiperbilirubinemie funcțională de tip Gilbert, icterul nou-născuților – zixorină.
7. Afecțiuni hepatice în toxicozele gravidelor – esențiale, fosfolip, liv-52, hepaliv.
8. Come și stări precomatoase hepatice (cu insuficiență hepatică) – hepasteril A și B, esențiale, fosfolip, arginină, ornicețil.
9. Hepatitele acute (cel mai frecvent de origine virală), cirozele hepatice. Deși la multe preparate este așa o indicație, utilizarea lor este discutabilă, iar uneori chiar nedorită.

**Reacțiile adverse.** Majoritatea hepatoprotectoarelor se suportă bine și doar în puține cazuri vor fi responsabile de un șir de reacții adverse.

1. Reacții alergice (erupții cutanate, prurit) – hepasteril A și B, hepabene, ademetonină, tiazolidonă, liv-52, hepaliv, sirepar, acid lipoic, lipamidă, metionină.
2. Sindrom astenic (slăbiciune) – hepabene.
3. Poliurie – hepabene.
4. Colestază cu icter – catergen.
5. Anemie hemolitică – catergen.
6. Osteoporoză (la utilizarea îndelungată, îndeosebi la bătrâni) cu fracturi patologice – zixorină.
7. Pirozis, disconfort în epigastru (prin hipersecreție) – zixorină, ademetonină, acid lipoic, lipamidă, sirepar.

8. Dereglări dispeptice (greață, hipersalivație etc.) – tiazolidină, esențiale, fosfolip, acid lipoic, lipamidă.
9. Hiperemia feței și bufeuri de căldură – sirepar.
10. Leucopenie, agranulocitoză – metionină.

### **Contraindicațiile utilizării hepatoprotectoarelor**

1. Maladii hepatice inflamatorii acute și subacute (virale) – hepabene, sirepar, metionină.
2. Maladii ale căilor biliare acute și subacute – hepabene.
3. Gravitate – hepabene, ademetionină (primele 6 luni), tiazolidină.
4. Lactație – hepabene, tiazolidină.
5. Copiilor (până la 15 ani) – tiazolidină, ademetionină (numai după indicații stricte).
6. Acidoză hipercloremică – arginină.
7. Insuficiență renală acută și cronică – hepasteril.

### **Precauțiile administrării hepatoprotectoarelor:**

1. Excluderea alcoolului – pentru majoritatea hepatoprotectoarelor (deși aceste restricții nu sunt la toate preparatele, însă eficacitatea va fi cu mult redusă).
2. Suspendarea treptată a preparatului – catergen.
3. Reducerea efectului altor preparate utilizate concomitent – zixorina.
4. Utilizarea înainte de somn – ademetionină.
5. Controlul creatininei și ureei în sânge – ademetionină.
6. Maladii acute ale stomacului și intestinului – liv-52, hepaliv.
7. Controlul nivelului kaliului în ser – hepasteril A, asparcam, panangin.

### **Regimul de dozare**

**Silimarina** se prescrie în cazuri grave – 140 mg de 3 ori/zi, iar în cazuri ușoare – 70-140 mg de 2-3 ori/zi. Dozele de întreținere – 35-70 mg de 2-4 ori/zi timp de câteva luni. La copii se indică în cazuri grave câte o lingură soluție buvabilă de 3 ori/zi, iar în cazuri ușoare ½ lingură de 2-3 ori/zi.

Comprimatele, drajeurile, capsulele se administrează fără a fi rumegate, cu o cantitate mică de apă.

**Siliborul** se folosesc câte 40-120 mg de 3-4 ori/zi.

Hepabene se administrează câte o capsulă de 3 ori/zi, la necesitate – 2 capsule de 3 ori/zi și una înainte de somn.

La catergen doza este proporțională gravității maladiei și constituie de la 2 la 8 drajeuri pe zi (500 mg).

**Zixorina** în sindromul Gilbert și pregătirea către colegrafie se indică câte o capsulă la 10 kg/corp unimomentan o dată în săptămână, iar în icterele parenchimotoase moderate – o capsulă la 10 kg/corp zilnic.

**Trofoparul** la adulți se prescriu câte 2 ml i/m zilnic (conținutul flaconului se dizolvă în 4 ml apă purificată, restul se păstrează în frigider timp de 24 ore). Durata curei depinde de evoluția maladiei (10-30 zile). La copii dozele constituie 1 ml la vârsta sub un an; 1,5 ml – la 4-10 ani și 2 ml – la 10-15 ani.

**Ademetionina (heptal)** în tratamentul intensiv se injectează i/m sau i/v câte 5-10 ml în primele 2-3 săptămâni, iar pentru terapia de întreținere 2-4 comprimate pe zi între mese fără a fi strivite (sunt enterosolubile).

**Tiazolidina (hepargin)** se prescrie câte 2 comprimate a 0,1 de 2-3 ori/zi înainte de mese timp de 4-8 săptămâni. Terapia de întreținere constituie câte 1 comprimat înainte de dejun și masă.

La **esențiale** se recomandă concomitent un tratament cu soluții și capsule, iar după ameliorare să se continue cu capsule. Se pot administra 10-20 ml pe zi i/v sau i/m. Capsulele cu esențiale forte se indică câte 2 de 2-3 ori/zi în timpul mesei cu cantități mici de apă. Tratamentul se efectuează minim 3 luni, iar la necesitate se repetă sau se prelungeste.

**Fosfolipul** se administrează câte 1-2 capsule de 3 ori/zi în timpul mesei.

**Liv-52** la adulți se utilizează câte 2-3 comprimate de 3-4 ori/zi sau 1-2 lingurițe soluție buvabilă de 3 ori/zi sau 7,5 ml sirop de 2 ori/zi. La copii sunt recomandate 1-2 comprimate 3-4 ori/zi sau 10-20 picături de 3 ori/zi sau 2,5 ml sirop de 2 ori/zi.

**Hepalivul** la adulți se prescrie câte 2-3 comprimate 3-4 ori/zi, iar la copii – 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi.

**Hepasterilul A și B** se administrează i/v câte 500 ml cu viteza de 40 picături/min. cu repetarea la necesitate peste 12 ore.

**Sireparul** se indică la adulți câte 2-3 ml i/m sau i/v zilnic, iar la copii 1-14 ani – 1-3 ml, timp de 2-6 săptămâni. E necesar să se înceapă cu doze mici (0,5 ml). La utilizarea i/v se dizolvă cu sângele bolnavului sau ser fiziologic.

**Acidul lipoic**, lipamida se indică la adulți intern câte 25 mg de 2-4 ori/zi, iar la copii până la 7 ani – 12 mg, 7-12 ani – 12-25 mg. Se poate administra i/m câte 2 ml soluție 0,5% o dată pe zi. Lipamida în aceleași doze se suportă mai bine, e lipsită de mirosul și gustul neplăcut.

**Colina** se injerează câte 1 g de 2-6 ori/zi.

**Metionina** se indică câte 1-4 g/zi fracționat.

**Orotatul de potasiu** se administrează câte 0,25-0,5 de 2-3 ori/zi cu o oră înainte sau 4 ore după masă timp de 20-40 zile.

**Arginina** se injectează câte 10-20 ml/kg/24 ore (0,5-1 l/24 ore) prin perfuzii i/v.

**Ornicetil** se folosește i/m câte 2-6 g sau i/v bolus 2-4 g în 1-2 prize. La necesitate i/v perfuzie 25-50 g în 500-1500 ml ser fiziologic cu viteza 40 picături/min.

**Acidul aspartic**, panangina se prescrie câte 2 drajeuri de 3 ori/zi sau 5-10 ml în 50-100 ml 5% glucoză lent sau perfuzie i/v. În scop profilactic, câte 1 drajeu de 3 ori/zi.

#### **PREPARATELE UTILIZATE IN ENTEROCOLITA ULCEROASĂ NESPECIFICĂ ȘI BOALA CROHN (ANTIINFLAMATOARELE INTESTINALE)**

Preparate cu un efect antiinflamator specific la nivelul mucoasei intestinale utile pentru tratamentul colitei ulceroase și bolii Crohn.

Clasificarea:

- 1) azocompușii – sulfasalazină, mesalazină, olsalazină;
- 2) glucocorticoizi sistemici sau topici – hidroclortizon, prednisolon, beclometazonă dipropionat, budesonidă, toxocort pivalat etc.;



- 3) imunodepresivele și imunomodulatoarele – mercaptopurină, azatioprină, metotrexat, ciclosporină, levamizol;
- 4) antiinfecțioase – metronidazol etc.

### *Azocompușii*

**Mecanismul de acțiune.** La baza efectului antiinflamator stă molecula de acid 5-aminosalicilic care poate afecta multiple situsuri la nivelul căii acidului arahidonic. Prin blocarea ciclooxigenazei se diminuează sinteza prostaglandinelor. Recent s-a stabilit și inhibarea sintezei leucotrienelor pe calea lipooxigenazică, acestea fiind mai importante în realizarea procesului inflamator la nivelul intestinului. Se presupune de asemenea că acidul 5-aminosalicilic ar contribui la captarea radicalilor liberi superoxid, implicați în patogenia inflamațiilor intestinale.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele sunt indicate în: tratamentul formelor de gravitate ușoară și medie ale rectocolitei ulcerose și maladii Crohn, localizate la nivelul colonului; formelor grave ale acestor nosologii – în asocieri cu glucocorticoizii; profilaxia recidivelor rectocolitei ulcerose. Eficacitatea s-a constatat în 64-78% cazuri de colită ulcerosă nespecifică, formele ușoare-medii. Recidivele pe parcursul a 6 luni s-au instalat în 9-33% și sunt dependente de doze.

În formele ușoare sau medii ale colitei ulcerose nespecifice se recomandă azocompușii oral, iar în formele grave se asociază un glucocorticoid oral. În caz de evoluție fulminantă a maladii se recurge la un glucocorticoid parenteral și ciclosporină intravenos. La localizarea distală (rectală) în formele ușoare-medii se recomandă azocompușii oral sau rectal și un glucocorticoid rectal, iar în cele grave – se suplimentează un glucocorticoid oral.

Tratamentul de întreținere se efectuează cu azocompuși oral, asociat, în cazurile refractare și la corticodependenți, cu azatioprină sau mercaptopurină. În caz de localizare distală azocompușii se pot folosi rectal.

În boala Crohn se recomandă ca în formele ușoare azocompușii să se asocieze cu metronidazol, iar în cele de gravitate medie – glucocorticoid oral, asociat cu azatioprină sau mercaptopurină. Formele grave necesită administrarea unui glucocorticoid parenteral asociat cu ciclosporină. Pentru tratamentul de întreținere mesalazina se asociază cu azatioprină sau mercaptopurină.

Sulfasalazina se recomandă cu scop de tratament câte 4-6 g/zi (la interval de 6 ore), iar pentru întreținerea efectului și profilaxia recidivelor câte 2 g/zi în 2 prize (dimineața și seara). În rectite, proctite și localizarea joasă a rectocolitei se poate administra sub formă de clisme a câte 3 g/100 ml, introdusă seara înainte de culcare timp de 2 săptămâni, sau supozitoare câte 1 g dimineața și seara timp de 3 săptămâni.

Olsalazina se indică oral câte 1 g dimineața și seara, preponderent pentru profilaxia de durată a recăderilor (recurențelor).

Mesalazina se indică în doze de 1,2-2,4 g/zi (asacol) sau 1,5 g/zi (pentasa) fracționat preponderent pentru profilaxia recidivelor de rectocolită hemoragică. Poate fi utilizată și sub formă de clisme timp de 2 săptămâni (uncori 3-4) câte 1-4 g seara la culcare.

**Contraindicațiile și precauțiile** pentru administrarea azocompușilor includ: insuficiența renală și hepatică gravă; alergii la sulfamide și salicilați; deficitul de gluco-

zo-6-fosfatdehidrogenază (sulfasalazina); diateze hemoragice; prudență la asocierea cu anticoagulantele indirecte, antidiabeticile sulfonilureice, glicozidele cardiace, glucocorticoizii.

**Reacțiile adverse.** Datorită sulfamidei (sulfapiridinei) din componența sulfasalazinei se constată: greață, febră, erupții cutanate, artralgiile relativ frecvente, iar ocazional se produce oligospermie și sterilitate, anemie hemolitică și agranulocitoză. În cazul utilizării olsalazinei se pot dezvolta: diaree tranzitorie (îndeosebi la începutul tratamentului), cefalee, iritabilitate. Sunt posibile erupții cutanate, foarte rar bronhospasm, sindrom lupoid, pancreatită. La administrarea mesalazinei se pot constata: cefalee, greață, vomă, diaree, dureri abdominale care sunt rare și minore.

**Farmacocinetica.** Sulfasalazina după administrarea orală parțial se absoarbe din intestinul subțire, participă în circulația enterohepatică, fără să sufere transformări metabolice esențiale și este eliminată în colon. Preparatul secretat și cel neabsorbit în colon este rapid redus la legăturile diazo de microorganismele enterice cu eliberarea celor 2 compuși. Sulfapiridina se absoarbe practic complet, iar acidul 5-aminosalicilic rămâne în colon timp îndelungat cu influență asupra mucoasei intestinale, apoi se elimină neschimbat. Sulfamida servește ca un sistem transportor pentru acidul 5-aminosalicilic, deoarece administrarea separată a acestor compuși nu se soldează cu acțiune la nivelul colonului fiindcă aceștia se absorb la nivelul intestinului subțire.

Olsalazina cuprinde în structura sa 2 molecule de acid 5-aminosalicilic legate diazo. La administrarea internă trece prin intestinul subțire fără să fie absorbită, iar în colon sub influența bacteriilor enterice se eliberează acidul 5-aminosalicilic activ.

Mesalazina reprezintă acidul 5-aminosalicilic eliberat sub forme enterosolubile (comprimate acoperite cu o rășină acrilică) sau microgranule (acoperite cu etilceluloză) care se dizolvă preponderent în colon în funcție de pH (6-7), eliberând lent acid 5-aminosalicilic. Unele preparate comerciale pot fi efective și în ileita terminală (penta-sa), deoarece eliberează substanța activă și în intestinul subțire.

### *Antivomitivale (antiemeticele)*

Preparate din diferite grupe farmacologice capabile prin influența asupra centrului vomitiv și/sau a căilor aferente să inhibe greața și voma.

Preparatele antivomitivale se pot clasifica:

#### **A. După apartenența de grup:**

1. *Neurolepticele:* haloperidol, metofenazat, perfenazină, trifluoperazină, trifluoperidol, clorpramazină, tioridazină, droperidol etc.
2. *H<sub>1</sub>-antihistaminicele:* prometazină, difenhidramină, clorpiramină, mebhidrolină, feniramină, ciclizină etc.
3. *M-colinoblocantele:* scopolamină.
4. *Antagoniștii dopaminergici derivați de benzamidă și benzimidazol:* metoclopramidă, domperidon, bromopridă.
5. *Antagoniștii serotoninergici:* granisetron, ondansetron, tropisetron.
6. *Canabinoidele:* nabilonă, dronabinol.
7. *Benzodiazepinele:* diazepam, lorazepam etc.
8. *Spasmoliticele:* atropină, platifilină, papaverină, drotaverină etc.

9. *Anestezicele locale*: benzocaină, procaină etc.  
 10. *Glucocorticoizii*: prednisolon, dexametazonă etc.  
 11. *Preparatele vegetale din*: mentă, melisă, anason, fenicul etc.

**B. După locul preponderent de acțiune:**

- I. Cu acțiune preponderent centrală:  
 A. Ce inhibă centrul vomei și zona declanșatoare: neurolepticele, canabinoidele.  
 B. Ce inhibă centrul vomei: H<sub>1</sub>-antihistaminicele, colinoliticele.  
 II. Cu acțiune periferică: anestezicele locale, spasmoliticele, colinoliticele, preparatele vegetale.  
 III. Cu acțiune mixtă: antagoniștii dopaminergici, antagoniștii serotoninergici.

**Neurolepticele ca antivomitiv**

**Mecanismul de acțiune.** Neurolepticele blochează receptorii dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei. Poate avea un rol secundar și acțiunea alfa-adrenolitică și M-colinolitică periferică și centrală, care determină inclusiv și efectul sedativ.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Neurolepticele ca antivomitiv se utilizează în: voma postoperatorie și postanestezică; voma în boala de iradiere; voma în gastroduodenite; voma produsă de medicamente (anticanceroase, morfină, digoxină, estrogeni, tetraciline, disulfiram etc); greața și voma din răul de mișcare (efectul este slab); voma și eructația în pilorospasm la copiii mici (1-2 luni); voma gravidelor (mai frecvent nu sunt recomandate); în asociere cu canabinoidele pentru micșorarea toxicității acestora.

Haloperidolul se indică oral câte 1 mg/zi; iar în caz de vomă intensă câte 10 picături soluție buvabilă, 2 ori/zi sau 2 mg/zi. I/m se injectează câte 0,5-2 mg/zi. Cloropramazina se indică oral câte 10-50 mg de 3 ori/zi, iar rectal – 25-100 mg de 2 ori/zi. La nevoie se injectează i/m câte 25-50 mg la fiecare 2-4 ore. Triflupromazina se prescrie oral câte 10-30 mg/zi fracționat, iar i/m – 15-20 mg cu repetare în caz de necesitate la 4 ore până la 60 mg/zi. Perfenazina se administrează oral câte 4 mg de 3 ori/zi, iar i/m – 1 ml sol. 0,5% la fiecare 6 ore. Tietilperazina se indică oral câte 10 de 3 ori/zi, iar rectal – 10 mg de 1-3 ori/zi. I/m se injectează câte 10-20 mg de 1-3 ori/zi. Proclorperazina se utilizează oral câte 5-10 mg de 3-4 ori/zi, rectal – 2-5 mg de 2 ori/zi, iar i/m – 5-10 mg la fiecare 3-4 ore. Trifluoperazina se folosește oral câte 2-4 mg de 2 ori/zi, la necesitate până la 6 mg, iar i/m în cazuri de urgențe câte 1 mg de 1-3 ori/zi. Metofenazatul se indică oral câte 5-10 mg de 2-3 ori/zi după masă. I/m se administrează la necesitate 1-2 ml de 3 ori/zi.

**Colinoliticele ca antivomitiv**

**Mecanismul de acțiune.** Blochează colinoreceptorii din centrul vomei (efectul central), precum și colinoreceptorii periferici (intestinului) cu relaxarea musculaturii netede (efect spasmolitic, benefic în creșterea peristaltismului). La unele preparate se constată o acțiune psihosedativă (scopolamina).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Colinoliticele ca antivomitiv se pot prescrie în: răul de mișcare (îndeosebi pentru profilaxie); boala Menier; labirintite; voma în iritarea organelor tubului digestiv cu hipermotilitate.

Scopolamina se administrează oral câte 0,1-0,6 mg înainte de expunere la mișcări intense pentru profilaxia de scurtă durată, apoi după necesitate la fiecare 6 ore. Topic se pot aplica emplastre ce conțin 0,5 mg, care asigură un efect timp de 3 zile. Se poate injecta cu scop curativ și i/m câte 0,2 mg o dată/zi.

### **H<sub>1</sub>-antihistaminicele ca antivomitive**

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele blochează H<sub>1</sub>-receptorii din centrul vomei și nucleii vestibulari. Poate avea importanță și acțiunea parasimpatolitică centrală și periferică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** H<sub>1</sub>-antihistaminicele se indică în: profilaxia răului de mișcare; boala Menier; voma gravidelor; voma produsă de medicamente (mai ales de opioide și anestezice generale); în asociere cu dopaminoliticele pentru reducerea efectelor adverse ale acestora.

Difenhidramina se administrează oral câte 25-50 mg de 3-4 ori/zi. Prometazina se prescrie oral câte 25-50 mg la adulți și 10-20 mg la copii cu 60 min. înainte de călătorie cu scop profilactic, în alte situații câte 10-25 mg de 3 ori/zi. Se poate folosi rectal în diferite situații câte 10-25 mg de 2-3 ori/zi. Uneori, poate fi injectată i/m la necesitate câte 12,5-25 mg la fiecare 6 ore. Feniramina se indică oral câte 25 mg de 2-3 ori/zi. Dimenhidrinatul se folosește oral câte 1-2 comprimate (50-100 mg) cu 30 min. înainte de călătorie în scop profilactic. În alte situații (vome de diferită origine) câte 50-100 mg de 4-6 ori/zi. Meclizina se prescrie oral câte 50 mg o priză, în răul de mișcare. Ciclizina se folosește oral câte 50 mg de 3 ori/zi.

### **Antagoniștii dopaminergici ca antivomitive**

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele manifestă antagonism cu receptorii D<sub>2</sub> din zona declanșatoare a centrului vomei. Mai puțin importantă este acțiunea parasimpatomimetică și dopaminoblocantă la nivelul tubului digestiv cu reglarea motilității intestinale (vezi medicamentele prokinetice). Dozele mari au și o acțiune antiserotoninică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele sunt indicate în: voma în uremie, gastrită, ulcer, cancer gastric sau intestinal; voma în boala actinică; voma postoperatorie (pentru profilaxia ei) și postanestezică; voma produsă de medicamente (pentru reducerea sau suprimarea ei). În răul de mișcare sunt puțin eficiente.

Domperidonul se indică oral câte 10-20 mg la 4-8 ore, iar rectal – câte 30-60 mg la 4-8 ore. I/m se injectează la nevoie câte 10 mg cu repetarea nu mai mult de 5 doze/zi. I/v, prin perfuzie se administrează în voma indusă prin citostatice câte 2 mg/kg timp de 6-8 ore.

Metoclopramida se prescrie oral câte 5-10 mg de 3 ori/zi cu 30 minute înainte de efectul dorit. I/m sau s/c se injectează la necesitate câte 10 mg. Se poate administra i/v în cazuri grave de vomă în doze de 1-2 mg/kg, repetat la 2 ore până la 3-5 doze.

### **Canabinoinele (derivații de Marijuana) ca antivomitive**

**Mecanismul de acțiune.** Acțiunea se realizează la nivelul zonei declanșatoare a centrului vomei din bulb.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Canabinoidele se utilizează în: voma produsă de citostatice; voma la pacienții la care alte antiemetice n-au fost efective.

Nabilona se prescrie oral câte 1-2 mg de 2 ori/zi. Prima doză se ia în noaptea ce precede indicarea chimioterapicului anticanceros, iar cea de a 2-a priză cu 1-3 ore înaintea primei doze de chimioterapie, apoi pe tot parcursul tratamentului cu preparatul antitumoral și încă 24 ore după terminarea acestuia.

### **Benzodiazepinele și sedativele ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Acțiunea sedativă și anxiolitică sunt responsabile de un efect antiemetic nespecific.

**Indicațiile.** Preparatele se pot prescrie pentru: profilaxia greței și a vomei; în asocieri cu metoclopramida pentru reducerea riscului toxic.

### **Anestezicele locale ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Prin acțiunea anestezică locală (vezi mecanismul anestezielor locale) preparatele micșorează iritarea mucoasei tubului digestiv.

**Indicațiile.** Anestezicele locale sunt utilizate în vome determinate de iritarea mucoasei.

### **Spasmoliticele ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Prin blocarea receptorilor colinergici și efectul miotrop direct spasmoliticele înlătură spasmul intestinal și hiperperistaltismul.

**Indicațiile.** Spasmoliticele sunt folosite în: vomele produse de colicile intestinale, biliare, renale etc.

### **Preparatele vegetale ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele vegetale favorizează eliminarea gazelor din intestin.

**Indicațiile.** Preparatele vegetale sunt prescrise în greața și voma determinate de meteorism.

### **Glucocorticoizii ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul efectului antiemitiv nu este cunoscut, dar, posibil, este cauzat de împiedicarea sintezei prostaglandinelor. Posedă un efect permisiv de potențiere a altor antiemitive (antiserotoninice, antidopaminice, canabinoide).

**Indicațiile și regimul de dozare.** În asocieri cu antiserotoninicele, dopaminobloccantele, canabinoidele glucocorticoizii sunt indicați pentru creșterea eficacității și micșorarea efectelor toxice.

Dexametazona (i/v – 20 mg) și metilprednisolonul (i/v – 125-375 mg) se administrează în voma de intensitate medie produsă de citostatice.

### **Antagoniștii serotoninerfici ca antiemitive**

**Mecanismul de acțiune.** Blochează receptorii 5-HT<sub>3</sub> serotoninerfici din zona declanșatoare a centrului vomei (acțiunea centrală) și la nivelul intestinului (acțiunea periferică). Poate fi importantă acțiunea anxiolitică și antipsihotică.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Antagoniștii serotoninerfici sunt folosiți în voma produsă de anticanceroase sau radioterapie.

**Ondansetron.** Ondansetronul se administrează i/v inițial înaintea citostaticului 8-10 mg, apoi prin perfuzie câte 0,1-0,5 mg/kg până la 32 mg în 24 ore. Oral pentru profilaxia vomei produsă de citostatice sau postoperatorii câte 8 mg cu 2 ore înainte, apoi încă câte 8 mg la 8 ore timp de 5 zile. La copii peste 4 ani i/v înainte de citostatic cu 15 min. în doza de 5 mg la 1 m<sup>2</sup> suprafață corporală, apoi oral câte 4 mg la fiecare oră.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Ondansetronul este contraindicat în: hipersensibilitate la preparat; graviditate (deși în experiență nu a influențat asupra embrionului și fătului); lactație (dacă preparatul e necesar de a se utiliza în timpul alăptării, aceasta se întrerupe, deoarece s-a constatat că la animale preparatul se elimină prin lapte).

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate fi responsabil de: cefalee; rar – dereglări tranzitorii ale văzului, amețeli la administrarea i/v rapidă, convulsii, tulburări motorii; creșterea asimptomatică a transaminazelor în ser; constipație; manifestări alergice de tip imediat până la anafilaxie; rar – cardialgii, aritmii, bradicardie, hipotensiune arterială; senzație de căldură, sughiț; uneori reacții în locul injectării.

**Interacțiuni medicamentoase.** Ondansetronul se poate dizolva doar cu soluție izotonă, soluție 5% glucoză, Ringer, manitol. Nu se recomandă de administrat într-o seringă sau într-un flacon cu alte medicamente.

**Farmacocinetica.** Biodisponibilitatea ondansetronului constituie 60% (se metabolizează la primul pasaj hepatic). Se cuplează cu proteinele 70-76%. Timpul concentrației maxime în plasmă survine peste 1,5 ore. T<sub>0,5</sub> – 3 ore (5 ore la vârstnici). Se metabolizează în ficat. Se elimină cu urina sub formă de metaboliți și doar 5% nemodificat.

**Granisetron.** Granisetronul se administrează intern în doze inițiale 1 mg cu 60 min. înainte de inițierea terapiei cu citostatice, apoi câte 1 mg de 2 ori/zi. În scop profilactic se indică o dată pe zi câte 1 mg pe o durată de 5 zile. I/v se administrează 3 mg, dizolvate în 20-50 ml soluție izotonă 5% glucoză, timp de 5 min.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Granisetronul este contraindicat în caz de: hipersensibilitate la preparat și medicamentele înrudite; la gravide se poate indica numai în cazurile cu indicații vitale; la bolnavii cu simptome de obstrucție intestinală parțială după indicații stricte; în timpul lactației numai după întreruperea alăptării.

**Reacțiile adverse.** Granisetronul poate provoca: creșterea tranzitorie a transaminazelor în ser; constipație; cefalee; erupții cutanate.

**Interacțiuni medicamentoase.** Se poate dizolva doar cu sol. izotonă, sol. 5% glucoză, sol. Ringer, manitol. Cimetidina, lorazepamul nu influențează nivelul preparatului în ser.

**Farmacocinetica.** Granisetronul se cuplează 65% cu proteinele plasmatiche. Metabolizarea se face rapid prin demetilare și oxidare. Se elimină prin urină și scaun sub formă de conjugați.

**Tropisetron.** Preparatul se indică intern cu scop profilactic câte 5 mg/zi în cure de 6 zile. În prima zi înainte de inițierea terapiei cu citostatice preparatul se indică i/v lent sau prin perfuzie (5 ml), apoi intern. Capsulele se utilizează dimineața, îndată după trezire sau cel puțin cu o oră înainte de dejun.

**Contrindicțiile și precauțiile.** Tropisetronul este contraindicat în caz de: hipersensibilitate la preparat; graviditate; la pacienții cu hipertensiune arterială; lactație (se evită alăptarea dacă se folosește tropisetronul).

**Reacțiile adverse.** Tropisetronul poate cauza: cefalee, amețeli, slăbiciune, constipație, diaree, dureri în abdomen, creșterea tranzitorie a transaminazelor în ser; sunt posibile: colaps, stop cardiac, halucinații vizuale, cancerigenitate experimentală, care nu a fost dovedită clinic.

**Interacțiuni medicamentoase.** Inductori enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina) micșorează concentrația preparatului. Inhibitorii enzimatici (cimetidina) nu influențează nivelul tropisetronului în ser.

**Farmacocinetica.** Absorbția este rapidă și completă (95%). Alimentele încetinesc, dar nu micșorează biodisponibilitatea. Se cuplează 71% cu proteinele plasmatiche. Volumul de distribuție este de 7,9 l/kg, iar timpul concentrației maxime se atinge în 3 ore. Metabolizarea are loc în ficat cu formarea de metaboliți neactivi. Se elimină preponderent prin urină (70% sub formă de metaboliți și 8% neschimbat) și 15% prin intestin sub formă de metaboliți.

### *Antidiareicele*

Preparate din diverse grupe, care prin acțiune etiologică, patogenetică și simptomatică sunt capabile să înlăture diareea de diferită genază.

Preparatele antidiareice pot fi clasificate în:

- I. Medicamente etiotrope:** antibiotice, chimioterapice sintetice, antiprotozoice.
- II. Medicamente de substituție:** preparate enzimatiche, soluții pentru rehidratare.
- III. Medicamente simptomatice și patogenetice:**
  1. *astringente:* tanină, tanaform, tanacomp, decocturi din plante (mentă, pojar-niță etc.), produse alimentare (ceai, orez, grîș, etc.).
  2. *adsorbante și protectoare:* cărbunele medicinal, Medicas-E, polifepan, caolină, pectină, polividon, diosmectină, colestiramină, enterosediv etc.
  3. *M-colinoblocante:* atropină, butilscolamină etc.
  4. *opioide și înrudite:* codeină, loperamidă, difenoxilat etc.
  5. *preparate biologice:* enterol, bactisubtil, bifidumbacterin, colibacterin, bificol, lactobacterin, bifiform, hilac-forte etc.
  6. *preparate combinate:* reasec, lomitol etc.

### **Opioidele și preparatele înrudite ca antidiareice**

**Mecanismul de acțiune.** Se consideră că preparatele influențează asupra receptorilor opioizi de la nivelul mezenteric și asupra musculaturii netede. Sunt implicate și alte mecanisme de tip colinergic (inhibă eliberarea de acetilcolină) sau necolinergic (mediate prin serotonină, prostaglandine, endorfine).

**Efectul antidiareic** este atribuit următoarelor acțiuni: diminuează motilitatea gastrică; crește tonusul antrului și duodenului proximal; întârzie evacuarea conținutului gastric; are efect de constricție asupra sfincterelor intestinului și musculatura circulară cu segmentarea intestinului; tonizează musculatura netedă cu diminuarea sau inhibarea

mişcărilor peristaltice propulsive; micșorează secreția glandelor tubului digestiv; intensifică absorbția apei din tubul digestiv. Aceste efecte survin la doze mici, inferioare celor analgezice, ceea ce contribuie la formarea și întârzierea evacuării scaunului.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele opioide sunt indicate în: diareea acută nespecifică; diareea cronică (funcțională, lezională, consecutivă rezecției intestinale); reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie sau colostomie. Opioidele (codeina, morfina) nu sunt recomandate în diareea cronică. Loperamida are un efect mai intens și mai prelungit, precum și o acțiune mai selectivă asupra tractului gastrointestinal.

Codeina se indică în doze de 15-20 mg de 4 ori pe zi, iar difenoxilatul câte 5 mg de 4 ori pe zi. Mai frecvent din grupa dată se recurge la loperamidă. Doza inițială în diareea acută este de 4 mg, urmând apoi câte 2 mg după fiecare scaun diareic. La copii se recomandă câte 2 mg după fiecare scaun diareic. În diareea cronică inițial câte 2 mg de 2 ori pe zi, iar la copii - 2 mg/zi până la reducerea scaunului la 1-2 ori pe zi. După normalizarea scaunului sau absența lui timp de 12 ore loperamida se suspendă.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele sunt contraindicate în: colita ulceroasă nespecifică; ocluziile intestinale; dizenteria acută și alte diarei de origine infecțioasă; copii până la 2 ani. Remediile din grupa dată se utilizează cu precauție la gravide și mamele care alăptează, la pacienții cu afecțiuni hepatice, în asociere cu colinoliticele. Capsulele cu loperamida nu se recomandă la copiii sub 5 ani.

**Reacțiile adverse.** Una din cele mai mari probleme este dependența medicamentoasă, care prezintă un risc major pentru morfină, mai redus pentru codeină și practic absent la loperamidă și difenoxilat. Codeina mai frecvent produce greață și somnolență. Difenoxilatul poate produce greață, somnolență, meteorism, urticarie, neliniște, inhibiția respirației. Loperamida este responsabilă de distensii și dureri abdominale, greață, vomă, erupții cutanate, uscăciune în gură, somnolență, amețeli, cefalee, manifestări alergice. Toate preparatele pot provoca constipație.

**Farmacocinetica.** Loperamida se absoarbe ușor din intestin cu o biodisponibilitate de 40%. Concentrația maximă se atinge la 5 ore după utilizarea capsulelor și la 2,5 ore după folosirea formelor lichide. Preparatul nu penetrează bariera hematoencefalică. Metabolizarea are loc în ficat prin conjugare. Loperamida se elimină 90% prin bilă și apoi prin scaun și doar 10% prin urină. Perioada de înjumătățire constituie 10,8 ore pentru o singură doză și 16,2 ore la administrarea repetată.

### **M-colinoblocantele ca antidiareice**

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele blochează  $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ - colinoreceptorii la nivelul musculaturii netede și glandelor tubului digestiv.

**Efectul antidiareic** este atribuit inhibării motilității gastrointestinale la doze terapeutice mari cu diminuarea tonusului și mișcărilor peristaltice, micșorării secreției glandelor și intensificării absorbției apei, constricției sfincterelor care în cele din urmă duc la consolidarea conținutului intestinal. Însă efectul nu este selectiv și deseori este însoțit de efecte nedorite.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele sunt utilizate preponderent în: diareea acută și cronică (formele ușoare și medii); diareea în dizenteria ușoară; diareea și durerile abdominale în colonul iritabil, diverticulite.



Atropina se indică câte 0,5 mg de 3-4 ori pe zi, extractul de beladonă câte 30 mg de 3-4 ori pe zi, tinctura de Beladonă – 30-60 picături de 3-4 ori pe zi, platifilina câte 0,5-1 ml subcutanat de 2-3 ori pe zi sau câte 3 mg de 3 ori pe zi intern, butilscolopamina câte 10-20 mg sau o lingură de suspensie (15 mg) de 3-5 ori pe zi.

### **Preparatele cu acțiune adsorbantă și protectoare ca antidiareice**

Din această grupă fac parte: enterosorbentii (cărbunele medicinal, Medicas E, polifepan etc.); rășinile anionice (colestiramina etc.); sărurile de bismut (bismutul subsalicilat, bismutul nitrat bazic etc.); preparatele ce conțin aluminiu (caolina, atapulgita etc.) substanțele naturale (pectinele, diosmectita etc.); preparatele combinate (kanect etc.)

**Enterosorbentii** (cărbunii activi). Mecanismul lor de acțiune se datorează unei rețele bine dezvoltate de pori cu capacitatea de a fixa pe suprafața sa diferite substanțe de origine endo- sau exogenă, responsabile de accelerarea tranzitului intestinal, diminuarea absorbției apei și electroliților, dereglarea proceselor de digestie și fermentare.

Preparatele sunt folosite în diaree de diferită origine câte 2-8 g/zi fracționat (câte 250-750 mg de 3-4 ori pe zi). E necesar de menționat că adsorbantele pot diminua absorbția și efectele altor preparate utilizate concomitent, din care cauză ele se vor indica cu câțva timp înainte sau după remediile adsorbante.

**Rășinile anionice.** Colestiramina formează complexe neabsorbabile cu acizii biliari, endotoxinele microbiene etc. cu diminuarea secreției și dereglarea absorbției intestinale.

**Sărurile de bismut.** Mecanismul de acțiune este cauzat de fixarea hidrogenului sulfurat (care este un stimulator al peristaltismului intestinal și contribuie la propulsarea conținutului intestinal) prin formarea sulfurii de bismut.

Remediile din această grupă sunt indicate în diareea de putrefacție, iar bismutul subsalicilat în diareea de orice origine. Bismutul subsalicilat se va administra la adulți câte 2 linguri sau 2 comprimate la fiecare 0,5-1 oră dar nu mai mult de 8 ori pe zi. La copii cu același interval, în funcție de vârstă: 3-6 ani – o linguriță sau 1/3 comprimat; 6-9 ani – 2 lingurițe sau 2/3 comprimat; 9-12 ani – o lingură sau un comprimat. La copiii sub 3 ani se va indica numai după consultarea cu medicul.

Preparatele de bismut se utilizează limitat din cauza reacțiilor adverse, uneori chiar destul de severe. Folosirea bismutului subsalicilat impune prudență la gravide și mamele care alăptează, la pacienții care administrează concomitent anticoagulante, antidiabetice și antigutoase. Dacă diareea durează mai mult de 48 ore cu febră e necesară consultația medicului. Preparatul poate contribui la înnegrirea limbii și întunecarea scaunului.

**Preparatele de aluminiu.** Silicatul și salicilatul de aluminiu produc absorbția toxinelor bacteriene, bacteriilor, produselor de fermentație și putrefacție cu creșterea consistenței conținutului intestinal și normalizarea florei intestinale. Atapulgita exercită, de asemenea, efect astringent cu diminuarea inflamației mucoasei intestinale și combate spasmele musculaturii netede, contribuind la micșorarea numărului scaunelor.

Caolina și atapulgita sunt indicate în diareea acută de diferită origine (dereglări dietetice și ale microflorei, afecțiuni inflamatorii etc.). Caolina se administrează câte 15-60 g la un interval de 6 ore, însă cel mai frecvent dozele sunt de 5-18 g pe zi într-o cură de 5-10 zile. Doza inițială a atapulгите este de 4 comprimate, apoi câte 2 comprimate după fiecare scaun. Doza maximă în 24 ore – 14 comprimate. La copii între

6-12 ani se indică inițial 2 comprimate, apoi câte un comprimat, maxim 7 comprimate. Comprimatele se beau cu apă fără a fi strivite.

Atapulgită nu se administrează în diareea provocată de paraziți. Dacă este nevoie de rehidratare orală, aceasta se efectuează mai întâi, deoarece preparatul n-o substituie. Folosirea în timpul gravidității și lactației poate fi permisă, deoarece nu se absoarbe, deși nu sunt date concrete. Copiii sub 6 ani se vor trata numai sub controlul medicului. Dacă după 2 zile de tratament efectul este absent, se concretizează diagnosticul.

**Substanțele naturale.** Pectinele ce se găsesc în cantități mari în gutui, mere, morcovi, citrice formează cu apa soluții mucilaginoase care posedă proprietăți adsorbante și mecanic protectoare.

**Diosmectita** este un preparat de origine naturală ce manifestă proprietăți mucilaginoase marcate, adsorbante și stabilizatoare ale barierei mucoase. Influențează asupra mucusului prin consolidarea parametrilor cantitativi și calitativi, formând cu glicoproteinele un strat de gel ce apără mucoasa de acțiunea nedorită a ionilor de hidrogen și alți agenți. Preparatul fixează de asemenea acizii biliari, bacteriile, toxinele bacteriene ce amplifică proprietățile protectoare.

Diosmectita se utilizează la adulți și copii în diareea acută, diareea cronică de diferită origine. Doza preparatului pentru adulți este în medie 3 pachete pe zi, iar la copii: sub 1 an – 1 pachet, 1-2 ani – 2 pachete, peste 2 ani 2-3 pachete pe zi. Pulberea se dizolvă și treptat se adaugă în 50 ml până se capătă a suspensie omogenă. Se subdivizează în câteva prize. Se poate amesteca bine cu un produs semilichid – pireu etc.

**Capectul** se indică la adulți și copiii peste 12 ani câte 2 linguri, iar la copii între 3-12 ani câte 1/2-1 lingură după fiecare scaun și înainte de masă.

### **Preparatele astringente și mucilaginoase ca antidiareice**

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele ce conțin acid tanic sau alți acizi organici (tanină, tanalbină, tanofarm etc.) precipitează proteinele, pătrund în spațiile intercelulare cu micșorarea permeabilității capilarelor și a membranelor celulare și respectiv a secrețiilor mucoaselor. Acțiunea este reversibilă la concentrații mici și ireversibilă la cele mari. Ca rezultat se manifestă un efect antiinflamator.

Acțiunea mucilaginoasă se manifestă prin formarea unei pelicule (gel) protectoare pe suprafața mucoasei cu dezvoltarea unui efect antiinflamator și protector mecanic. Infuziile și decocturile din plante exercită un mecanism complex, preponderent efect mucilaginos și astringent, dependent de componenții lor.

Preparatele sunt efective în diareile nespecifice ușoare, uneori persistente. Cel mai frecvent infuziile și decocturile din plante, ceaiurile, precum și cele din produse alimentare (orez, griș etc.) sunt considerate ca remedii antidiareice de rutină (prezente în „farmacia de casă”) mai ales la copii și persoanele de vârstă înaintată, deoarece sunt inofensive.

### ***Laxativele și purgativele***

Preparate din diverse grupe capabile prin acțiunea la diferite nivele să inițieze și să accelereze tranzitul intestinal și/sau să mărească conținutul în apă al materialelor fecale.

Laxativele sunt preparate ce produc un scaun normal ca aspect și număr, iar purgativele cresc numărul de scaune ce după consistență devin din ce în ce mai lichide. Laxativele și purgativele se clasifică în:

- A. **Laxative de volum:** semințele de *Plantago*, semințele de in, metilceluloza și carboximetilceluloza de sodiu, agarul sau geloza, gelatina, varza de mare (*Laminaridul*), produsele alimentare, pâinea integrală; măămăliga de mălai necernut; legumele (varza, morcovul, sfecla, castraveții, dovleceii, ridichea, soia, fasolele, ovăzul, mazărea); fructele (prunele, smochinele, nucile, fructele uscate etc.).
- B. **Laxativele prin înmuierea scaunului** (emoliente și lubrifiante): docusatul de sodiu, lactuloza, uleiul de parafină, uleiurile vegetale (de floarea soarelui, măsline, soia, migdale, untura de pește etc.).
- C. **Purgativele osmotice sau saline:** sulfatul de magneziu, hidroxidul și oxidul de magneziu, sulfatul de sodiu, fosfatul de sodiu, tartratul de sodiu și potasiu, sarea carlovară, sarea morșin, substanțele osmotice active (sorbitul, xilitul), lactuloza, macrogol.
- D. **Purgativele iritante sau de contact:**
1. Cu acțiune asupra intestinului subțire – uleiul de ricin.
  2. Cu acțiune asupra intestinului gros:
    - a) Preparate ce conțin antraglicozide:
      - preparatele din frangulă (crușin) – extract lichid, uscat, ramnil, cofranil;
      - preparatele din revent sau rubardă – extract solid;
      - preparatele din Senna – infuzie, extract solid, pursemid, sonasida A+B;
    - b) Preparate sintetice: bisacodilul, izafenina, picosulfatul de sodiu, acetfenolisatina etc.
- E. **Laxativele de uz rectal:** glicerol, fosfatul de sodiu, docusatul de sodiu, lactatul de calciu și fier, bisacodil, bicarbonatul de sodiu, sucuri sau infuzii din plante medicinale (calendulă, sunătoare, mușețel, urzică, calanhoie, tei etc.), săpunul.

### *Laxativele de volum*

**Mecanismul de acțiune.** Laxativele de volum conțin fibre nedigerabile și coloizi hidrofilii, care se măresc în volum, cresc conținutul intestinal stimulând ganglionii intramurali și intensificând peristaltismul. Înmuierea scaunului se produce în decurs de 10-24 ore sau chiar 5 zile. Acționează moale, nu se absorb, nu excită chemoreceptorii.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Laxativele de volum sunt indicate în constipațiile cronice, funcționale la bolnavi cu anorexie și la cei la care obiceiurile sau restricțiile alimentare nu permit realizarea unui conținut intestinal care să susțină peristaltismul fiziologic.

Se recomandă de ingerat cu apă, deoarece uscate pot fi cauză de obstrucție esofagiană, mai ales la cei cu dereglări de deglutiție: tărâțele – câte 4-6 linguri/zi; metilceluloza și carboximetilceluloza – 0,5-2 g 2-3 ori/zi; agarul (sau geloza) – 4-16 g/zi; semințele de *Plantago* sub formă brută, măcinată sau ca mucilagii obținute din semințe.

**Reacțiile adverse.** Laxativele de volum sunt lipsite de toxicitate locală sau sistemică. Dozele mari pot provoca flatulență. În prezența ulcerățiilor intestinale sau a unor

obstacole organice se pot produce accidente obstructive. Ingestia preparatelor de varză de mare (laminaridul) timp mai îndelungat poate provoca iodism (rinită, tuse etc.), de aceea ele sunt contraindicate în glomerulonefrite, diateze hemoragice, dereglări ale glandei tiroide.

### **Laxativele prin înmuierea scaunului (emoliente și lubrifiante)**

**Uleiul de parafină** nu se absoarbe, pătrunde în bolul fecal și ușurează tranzitul și eliminarea lui. Doza este de 15-45 ml seara la culcare (cu suc de lămâie sau altă formă aromatizată, mai plăcută). Efectul survine după 6-10 ore. Poate fi introdus și sub formă de clisme a 200-300 ml pentru ușurarea eliminării fecaloamelor.

În cazul administrării ocazionale este bine suportat. Poate micșora apetitul, provoca grețuri, senzație neplăcută și prurit anal, datorită eliminării uleiului ca atare.

Nu trebuie folosit timp îndelungat. Se poate absorbi provocând depuneri în țesutul pulmonar (parafinoză), ganglionii mezenterici și în sistemul reticuloendotelial (în ficat și splină) unde formează granuloame. La bătrâni și la bolnavii cu disfagie aspirația poate fi cauză de pneumonii lipidice grave. Uleiul de parafină împiedică absorbția vitaminelor liposolubile cu carența lor. Uneori, poate provoca insuficiența sfincterului anal. Poate acționa cancerigen. Datorită faptului că se absoarbe slab, menține în intestin substanțele lipofile, și se poate folosi în caz de intoxicații cu ele. Nu se administrează cu docusatul de sodiu, deoarece ultimul contribuie la absorbția uleiului.

Uleiurile vegetale se descompun și se absorb preponderent în intestinul subțire. Ele stimulează eliminarea bilei, ameliorează tranzitul intestinal, provocând un efect laxativ moderat.

**Docusatul de sodiu** acționează ca o substanță tensioactivă, contribuind la pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal. Latența efectului este de 23-72 ore. Se administrează oral – 50-4000 mg/zi docusat de sodiu sau docusat de calciu (suspensie – 240 mg) o dată în zi, mai rar fracționat rectal – 100 mg/zi.

Poate provoca ocazional: greață sau dureri abdominale; hepatotoxicitate în experiență, însă clinic nu s-a semnalat. Poate contribui la absorbția unor medicamente, ce uneori poate fi cauza de reacții toxice. Nu se asociază cu medicamente hepatotoxice.

**Lactuloza. Mecanismul de acțiune.** Crește volumul bolului fecal și contribuie la înmuierea scaunului. Modifică flora în intestinul gros (crește cantitatea de lactobacili) cu amplificarea acidității și stimularea peristaltismului intestinal. Nu influențează asupra mucoasei și musculaturii intestinului gros. Are loc, de asemenea, fixarea amoniacului din intestinul gros cu reducerea formării produșilor azotați toxici în sectorul proximal al lui cu micșorarea absorbției lor în vena portă. Preparatul inhibă dezvoltarea salmonelilor în intestinul gros. Nu micșorează absorbția vitaminelor, nu provoacă dependență. Practic nu se absoarbe.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Lactuloza se indică în: constipații cronice, encefalopatie hepatică, salmoneloză (în afară de formele generalizate), dereglări ale digestiei, cauzate de procesele de putrefacție în urma intoxicațiilor alimentare, la sugari și copii până la 10 ani.

În constipații cronice la adulți se indică de la 15 până la 45 ml în primele 3 zile, apoi doza de întreținere 10-25 ml. Preparatul este mai bine de administrat o dată în zi

dimineata în timpul mesei. La copiii de 7-14 ani doza este de 15 ml, de întreținere – 10 ml; de 1-6 ani – doza inițială și de întreținere 5-10 ml, iar la cei de 6 săptămâni-1 an doza inițială și de întreținere constituie 5 ml.

Preparatul în encefalopatia hepatică (coma sau precomă) se administrează câte 30-50 ml 2-3 ori/zi, posibil până la 190 ml/zi. Pentru profilaxia comei hepatice la bolnavi cu afecțiuni hepatice grave – 25 ml 3 ori/zi. În salmoneloză – 15 ml 3 ori/zi 10-12 zile; după 7 zile de întrerupere cura se repetă. La necesitate încă după 7 zile de întrerupere cura se repetă cu 30 ml 3 ori/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Lactuloza este contraindicată în caz de hipersensibilitate la preparat, galactozemie.

Se impune prudență la diabetici, îndeosebi cu afecțiuni ale intestinului gros. Lactuloza poate fi utilizată la gravide și în timpul lactației cu copii peste 6 săptămâni. La bolnavi cu encefalopatie hepatică în lipsa efectului lactulozei se poate indica ulterior neomicina, iar în caz de ineficacitate se poate combina lactuloza cu neomicina. Preparatul se poate indica la vârstnici și la persoanele cu rezecția nodulilor hemoroidali. La administrarea îndelungată (peste 6 luni) e necesar de controlat nivelul potasiului, clorului și CO<sub>2</sub> în sânge. Siropul poate fi diluat cu apă sau suc.

**Reacțiile adverse.** La prima administrare este posibilă apariția durerilor în abdomen și meteorismului. Ele dispar după 48 ore de la prima administrare sau la administrările repetate. În unele cazuri poate surveni greață, vomă, anorexie. La supradozare se poate constata diaree, ce necesită corecția dozei sau suspendarea preparatului.

Laxativele prin înmuierea scaunului sunt indicate: pacienților ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului – bătrâni, bolnavi la pat; bolnavilor cu afecțiuni anale acute – hemoroizi, fisuri; bolnavilor ce necesită evitarea efortului la defecare; pot fi utile în gastrite, duodenite, enterite, colite.

## Purgativele osmotice sau saline

**Mecanismul de acțiune.** Datorită cationilor și anionilor, ce practic nu se absorb din tubul digestiv, crește presiunea osmotică și, respectiv, se micșorează reabsorbția apei. Astfel, crește conținutul lichid al intestinului care secundar stimulează peristaltismul tuturor segmentelor. Sulfatul de sodiu excită direct receptorii. Aceste preparate stimulează de asemenea secreția sucurilor digestive, relaxează sfincterul Oddi.

**Farmacodinamia.** În funcție de doză pot provoca efect laxativ și/sau purgativ. În doze mici acționează laxativ cu dezvoltarea efectului în decurs de 4-7 ore. Dozele mai mari acționează purgativ cu scaune lichide ce survin la 1-3 ore după administrare.

**Indicațiile și regimul de dozare.** De regulă, sunt folosite în caz de necesitate a evacuării rapide a întregului conținut intestinal:

1. pentru examenul radiologic, endoscopic;
2. înaintea investigațiilor chirurgicale;
3. în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare.

În constipațiile cronice, funcționale ele nu sunt preferabile. Pot fi utile doar profilactic în doze laxative la bătrâni, în timpul călătoriilor, deplasărilor. Sorbitul, datorită efectului mai slab și eliberării din el a fructozei, se preferă la copii, deoarece poate ameliora procesele metabolice și regeneratoare ale mucoasei.

De obicei, se indică dimineța pe nemâncate sub formă de soluții izotone, îndeosebi, la asocierea cu 2-3 pahare de apă caldă. Sulfatul de magneziu se indică câte 10-30 g ca purgativ și 5 g ca laxativ. Hidroxidul și oxidul de magneziu se prescriu câte 2-4 g ca laxative. Citratul de magneziu se administrează câte 200 ml soluție standardă. Sulfatul de sodiu se folosește câte 10-15 g ca laxativ, iar 20-30 g ca purgativ. Fosfatul de sodiu se utilizează câte 4-8 g ca laxativ. Sarea morșin se indică câte 10 g. Lactuloza se prescrie câte 15-30 ml sirop. Sorbitul și xilitul se utilizează cu 30 min. înainte sau cu o oră după masă de 2-3 ori/zi.

**Contraindicațiile:** Purgativele osmotice sunt contraindicate în: enterocolite; colecistite calculoase; la copii până la un an.

**Reacțiile adverse.** Purgativele saline pot provoca: greață, vomă, dureri cu caracter de colici (datorită acțiunii iritante), deshidratare, îndeosebi la administrarea repetată și/sau a soluțiilor concentrate. Sunt posibile un șir de efecte sistemice, datorită absorbției ionilor de sodiu, ce pot fi periculoase la bolnavii cu insuficiență cardiacă și hipokaliemie cu consecințele respective. Absorbția ionilor de magneziu, deși limitată, poate fi cauza de inhibiție a SNC, a transmisiei neuromusculare, activității cordului, iar absorbția fosfaților poate cauza hipocalcemie, până la comă.

### Purgativele cu acțiune iritantă

*Purgativele iritante cu acțiune asupra intestinului subțire*

**Mecanismul de acțiune.** În mediul alcalin al duodenului sub acțiunea bilei și lipazei uleiul de ricin se transformă în acid ricinolic și glicerină. Acidul ricinolic excită chemoreceptorii cu creșterea peristaltismului, precum și reține absorbția apei și electroliților. Posedă de asemenea proprietăți detergente, crescând permeabilitatea mucoasei intestinale. Uleiul neschimbat și glicerina manifestă proprietăți mucilaginoase cu propulsarea conținutului intestinal.

**Efectul purgativ.** Se dezvoltă la 2-6 ore de la administrare.

**Reacțiile adverse.** Uleiul de ricin poate provoca uneori: greață; dureri și colici intestinale.

**Regimul de dozare.** La adulți se indică câte 15-30 ml (1-2 lingure de masă) într-o priză sau 15-20 capsule a 1 g timp de 30 min. cu apă caldă dulce. La copii se administrează câte 1-5 ml până la 2 ani și 5-15 ml peste 2 ani. E preferabil de administrat pe nemâncate cu suc de lămâie sau emulsii aromatizate.

*Preparatele purgative cu acțiune asupra intestinului gros*

**Mecanismul de acțiune.** Antrachinonele în mediul alcalin sub influența enzimelor digestive și bacteriene se scindează cu formarea antrachinonelor – emodinei, acidului crizofanic, reinei. Acestea se eliberează în intestinul gros cu excitarea receptorilor colonului și accelerarea pasajului intestinal.

Preparatele sintetice au proprietăți asemănătoare antraglicozidelor. Inhibă activitatea  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATP-azei mucoasei intestinului gros, dereglând absorbția apei și electroliților, stimulează sinteza prostaglandinelor  $\text{E}_1$ .

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele se indică în situațiile ce necesită evacuarea rapidă a intestinului: pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic; pregătirea pentru intervențiile chirurgicale. Antrachinonele se pot prescrie în cazuri excep-

ționale de constipație cronică, funcțională, refractară la măsurile igienoproflactice și la laxativele de volum și prin înmuierea scaunului. Uneori pot fi utilizate în situații de constipații hipotone (după intervenții chirurgicale, nașteri, la bătrâni).

Extractul lichid de frangulă (crușin) se administrează câte 20-40 pic.; extractul solid (ramnil) 1-2 comprimate a 0,2 g; cofranilul 0,05-0,1; extractul de revent (pulbere) 0,5-1; extractul solid de senă 0,3-0,6; tisasenul – 0,01-0,04.

Fenoltaleina se indică câte 60-200 mg de 1-3 ori/zi la adulți și 15-30 mg la copii, de obicei seara.

Bisacodilul se prescrie câte 5-15 mg (1-3 comprimate sau drajeuri) pe noapte la adulți și 5-10 mg la copii sau sub formă de supozitoare 1-2 (10-20 mg) pe noapte sau în caz de necesitate.

Izafenina se folosește câte 10-20 mg seara pe nemâncate.

Izamanul, ce conține 5 mg izafenină și 150 mg manit, se utilizează câte 1-2 comprimate seara pe nemâncate.

Oxifensatina se indică câte 1-3 comprimate a 7 mg seara înainte de masă.

Picosulfatul de sodiu se administrează câte 10 pic. înainte de somn la adulți și câte 5-8 pic. la copiii peste 4 ani.

**Contraindicațiile.** Preparatele cu acțiune iritantă asupra intestinului gros sunt contraindicate în: apendicita acută sau orice altă situație care poate evolua spre abdomen acut; în timpul gravidității (poate stimula travaliul); hemoragii intestinale și uterine; glomerulonefrite acute și cronice; nefrozo-nefrite; intoxicații cu toxine liposolubile; cistite; constipație spastică, obstrucție mecanică.

**Reacțiile adverse.** Antrachinonele la administrarea repetată dezvoltă toleranța și colita atrofică cu constipație cronică persistentă.

E caracteristică și melonoză colonului – o culoare cafenie închisă cauzată de acumularea macrofagelor pigmentate. Preparatele sunt hepatotoxice, colorează sudorația, urina și laptele în culoarea galbenă la reacția acidă și roșie la cea alcalină.

Preparatele sintetice, îndeosebi fenoltaleina, provoacă hipokaliemie, reacții alergice grave (de la crupții la șoc anafilactic), colici intestinale, tahicardie, colaps, hepato- și nefrotoxicitate, colorarea urinei și fecalelor în roșu, dacă reacția acestora este alcalină, rar sindromul lupoid. La utilizarea picosulfatului de sodiu e posibilă diareea.

### **Antispasticele musculaturii netede (spasmoliticele)**

Substanțe medicamentoase capabile să împiedice spasmele musculaturii netede a organelor interne, vaselor fie prin influența asupra aparatului nervos, fie prin acțiune directă asupra mecanismelor de contracție și relaxare sau prin ambele mecanisme concomitent. Antispasticele musculaturii netede (spasmoliticele) se clasifică în:

**A. Neurotrope:** M-colinoliticele – atropină, scopolamină, butilscolamină, platifilină, metociniu, prifiniu, metilscolamină, propantelină, metantelină;

**B. Miotrope:**

1. derivații izochinolinei – papaverină, drotaverină, mebeverină, rociverină, alverină;
2. metilxantinele – aminofilină, xantinolul nicotinat;
3. diverse – benciclan, fenicaberan, otiloniu, pipoolan, pinaveriu.

### C. Mixte:

1. cu efect spasmolitic și analgezic – baralgină, maxigan, trigan, spasgan, spasmolgon, spasmolgin, zologan, minalgon, veralgam;
2. cu efect spasmolitic și antiinflamator – besalol, bevisal;
3. diverse efecte – spasmoveralgină, nicoșpan, belalgină, belastezin.

### D. Diverse mecanisme:

1. nitrații (nitroglicerină, izosorbid mono- și dinitrat);
2. blocantele canalelor calciului (verapamil, nifedipină).

**Spasmoliticele neurotrope.** Manifestă antagonism cu acetilcolina la nivelul receptorilor colinergici postsinaptici muscarinici ( $M_3$ ). Efectul este mai manifest în cazul când spasmele sunt produse de nervul vag și redus în caz de maladii inflamatorii și alergice. M-colinoliticele diminuează tonusul și peristaltismul stomacului și intestinului cu constricția sfincterelor și micșorarea secreției glandelor. Este influențat de asemenea tractul biliar și urinar. Ele sunt utile pentru combaterea: spasmelor gastrice (ulcer, diskinezii antrale); spasmelor duodenale; hipermotilității intestinului subțire și colonului; spasmelor căilor biliare; spasmelor musculaturii tractului urinar.

**Indicațiile pentru administrare.** Spasmoliticele neurotrope se indică în: colicile biliare, colicile intestinale, colicile renale, spasmele ureterelor, diskinezia hipermotorie a căilor și vezicii biliare, colecistite, pilorospasm, boala ulceroasă în acutizare (tratare complex), dismenoree.

**Regimul de dozare.** Atropina se indică intern sau subcutanat cu o durată a efectului spasmolitic de 3-5 ore. În stările acute se prescrie s/c câte 0,5-1 ml sol. 0,1%; în cazurile mai ușoare se poate indica intern câte 0,3-1 mg de 3-4 ori/zi sub formă de comprimate, pulbere, soluții.

Butilscolamina se administrează parenteral, intern sau rectal cu o durată a efectului spasmolitic de 6-8 ore. La adulți și copii peste 6 ani se indică câte 10-20 mg cu puțină apă sau câte o lingură de masă soluție (5 ml-15 mg) de 3-5 ori/zi. Rectal se administrează câte 1-2 supozitoare de 3-5 ori/zi. La copii de 1-6 ani se indică câte 1-2 lingurițe de 3 ori/zi sau câte 1 supozitor pentru copii (0,0075) de 3 ori/zi. În cazurile grave se injectează s/c, i/m sau i/v câte 1-2 ml până la 5 ml de 3 ori/zi la adulți și 0,25-0,5 ml de 3 ori/zi la copii. Metilscolamina se administrează intern câte 2,5 mg de 3 ori/zi (durata efectului 8 ore).

Propantelina se prescrie intern câte 15 mg de 4 ori/zi. Efectul durează 6 ore.

**Spasmoliticele miotrope.** Sunt preparate ce influențează direct asupra musculaturii netede fără a influența receptori specifici. Mecanismul la majoritatea preparatelor se realizează prin inhibiția fosfodiesterazei cu creșterea AMPc. Acționează preponderent asupra diferitor tipuri de izoenzime (I-IV) ale fosfodiesterazei localizate în diferite organe cu musculatură netedă. Pentru derivații metilxantinei se presupune și o acțiune blocantă asupra receptorilor adenosinici, manifestată îndeosebi la nivelul musculaturii netede a bronhiilor. Acest mecanism, posibil, e mai puțin important în acțiunea asupra tubului digestiv.

### Spasmoliticele combinate.

Preparate ce posedă efect spasmolitic prin blocarea M-colinoreceptorilor și acțiune miotropă directă. Concomitent, majoritatea din acestea mai posedă efecte suplimentare ca: analgezic, sedativ, simpatomimetic, antiinflamator.



Se caracterizează printr-o acțiune mai durabilă: 5-8 ore după administrarea parenterală și 10-12 ore după cea enterală. În același timp, injectarea i/v contribuie la dezvoltarea rapidă a efectului (în câteva minute), iar după cea i/m – în 20-30 min.

### **Indicațiile spasmoliticelelor miotrope și combinate.**

1. Spasmele musculaturii netede ale tubului digestiv – spasmele stomacului, colicile biliare, dischineziile hipermotorii ale căilor și vezicii biliare, colicile intestinale, colicile postoperatorii cu meteorism, colita spastică, colecistitele, constipațiile spastice, proctitele, tenesmele, ulcerul duodenal și gastric (tratament complex), pregătirea pentru cercetările endoscopice (papaverină, drotaverină, mebiverină, pipoxolan, actiloniu, fenicaberan, benciclan, rociverină, baralgină, veralgan, trigan, maxigan, spasgon, spasmalgon, spasmoveralgină, bișpan, minalgon, zologan).
2. Spasmele musculaturii netede ale tractului genitourinar – colicile renale, spasmele ureterelor, dureri în dismenoree, iminența avortului spontan și nașterii premature, micșorarea excitabilității uterului în timpul nașterii, spasmul colului uterin în nașteri sau întârzierea deschiderii lui, contracții uterine după naștere (papaverină, drotaverină, mebiverină, pipoxolan, actiloniu, fenicaberan, benciclan, rociverină, baralgină, veralgan, trigan, maxigan, spasgon, spasmalgon, spasmoveralgină, bișpan, minalgon, zologan).
3. Spasmele musculaturii netede vasculare – tratamentul complex al crizei hipertensive, spasmele vaselor periferice și cerebrale, accese de angină pectorală (în caz de neeficacitate a nitroglicerinei), adjuvant la premedicație, în sindromul de durere (papaverină, drotaverină, benciclan, fenicaberan).

### **Regimul de dozare al spasmoliticelelor miotrope și combinate**

Papaverina se indică s/c, i/m sau i/v în doza pentru o priză pentru adulți de 10-20 mg (1-2 ml sol. 1% sau 0,5-1 ml sol. 2%) la un interval nu mai puțin de 4 ore. Preparatul poate fi administrat intern sau rectal câte 40 mg de 2-4 ori/zi. Drotaverina se prescrie s/c, i/m sau i/v câte 2-4 ml sol. 2% de 1-3 ori/zi, iar pentru copii până la 6 ani câte 10-20 mg de 1-2 ori/zi, 6-12 ani – 20 mg de 1-2 ori/zi. Intern drotaverina se indică câte 40-80 mg de 3 ori/zi. Mebeverina se utilizează intern câte 100 mg de 4 ori/zi sau 135 mg de 3 ori/zi. Rociverina se folosește i/m sau i/v lent câte 20-40 mg, repetat în caz de necesitate la 2 ore. Preparatul se mai indică intern câte 100 mg de 3-4 ori/zi, uneori câte 20 mg la o priză în caz de necesitate sau rectal câte 25 mg de 2-3 ori/zi. Pipoxolanul se va administra intern câte 20 mg de 3-6 ori/zi sau rectal câte 30 mg de 1-3 ori/zi. Octiloniu se prescrie intern câte 40 mg de 2-3 ori/zi. Fenicaberanul se indică i/m în accese de angină pectorală câte 2 ml sol. 0,25%, iar intern câte 20 mg de 3-6 ori/zi în prima săptămână, apoi încă 2 săptămâni câte 20 mg de 3 ori/zi. Benciclanul se administrează i/v în cazuri acute sau grave câte 2-4 ml (50-100 mg) de 1-2 ori/zi. Preparatul se poate utiliza i/m câte 50 mg (2 ml) de 1-2 ori/zi sau intern câte 0,1-0,2 de 1-2 ori/zi timp de 3-4 săptămâni.

Baralgina se introduce i/v lent câte 5 ml timp de 5-8 min la un interval de 6-8 ore sau i/m în caz de dureri moderate câte 2-5 ml de 2-3 ori/zi. La copii se prescrie în func-

ție de vârstă: 1-4 ani – 0,2 ml; 5-7 ani – 0,4 ml; 8-11 ani – 0,5 ml; 12-14 ani – 0,8 ml. Preparatul se poate indica intern câte 1-2 comprimate de 2-4 ori/zi. La copii: 6-8 ani – ½ comprimat/zi; 9-12 ani: ½ – 1 comprimat/zi; 13-15 ani – 1-1½ comprimat/zi.

### **Contraindicațiile și precauțiile pentru administrarea spasmoliticelelor miotrope și combinate**

Papaverina și drotaverina sunt contraindicate în: stări comatoase, inhibiția respirației, dereglări ale conductibilității atrioventriculare, copii până la un an, hipersensibilitate la preparat, asocierea cu alcoolul. Precauțiile pentru administrarea acestor preparate sunt: pacienții în vârstă, pacienții slăbiți, bolnavii cu traume cerebrale, dereglări hepatice și renale, hipotireoză, tahicardie supraventriculară, stări de șoc, graviditatea și lactația, asocierea cu inhibitorii SNC, IMAO.

Rociverina este contraindicată în: glaucom, hipertrofia prostatei, enurezis, hipersensibilitate la preparat sau se folosește cu precauții în: hipertensiune arterială, maladii cardiovasculare.

Fenicaberanul nu se recomandă în nefrite cronice cu edeme, ulcer gastric și duodenal cu hemoragii, diabet zaharat, graviditate sau se utilizează cu precauții în infarctul acut de miocard (controlul presiunii arteriale).

Benciclanul este contraindicat în insuficiență renală, dereglări hepatice grave, insuficiență respiratorie, tahiaritmii, iar cu precauție se poate administra i/m și i/v la pacienții cu reducerea funcției cardiorespiratorii, tendință la colaps, în adenomul de prostată cu dereglări ale urinării.

Baralgina și preparatele înrudite sunt contraindicate în: reacțiile alergice la derivații de pirazolidină, granulocitopenii, porfirie acută și intermitentă, colaps, forme grave de insuficiență cardiacă, tahiaritmii, insuficiență coronariană, glaucom, hipertrofia prostatei, obstrucții mecanice ale tubului digestiv, megacolon, nou-născuți și sugari până la 4 luni.

**Reacțiile adverse ale spasmoliticelelor miotrope și combinate.** Papaverina poate provoca următoarele reacții adverse: greață, constipații, somnolență, sudorație excesivă, la doze mari sau administrare i/v rapidă – hipotermie, tahicardie, hipotensiune, colaps, asistolie, bloc AV. Drotaverina poate fi responsabilă de: amețeli, palpitații, sudorație, senzație de căldură, la administrarea i/v – micșorarea PA până la colaps, bloc AV, inhibiția centrului respirator. La administrarea rociverinei se pot constata: fenomene atropinice – uscăciune în gură, midriază, tahicardie, constipație, tremor, hiperemia feței.

Benciclanul poate provoca reacțiile adverse: amețeli, cefalee, slăbiciuni, excitație, dereglări de somn, la vârstnici – tremor, simptome epileptiforme, halucinații, uscăciune în gură, greață, anorexie, diaree, creșterea tranzitorie a transaminazelor, tahicardie, leucopenie, exantem, dereglări renale.

Baralgina și preparatele înrudite pot fi responsabile cel mai frecvent de reacții alergice, granulocitopenii.

## 2.17. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR HORMONALE ȘI ANTIHORMONALE

- Hormoni** – substanțe biologic active secretate de glandele endocrine ce își exercită acțiunea la distanță de locul sintezei.
- Preparate hormonale** – substanțe obținute din glandele endocrine ale animalelor sau derivaților sintetici, ce exercită acțiune specifică asupra metabolismului și funcțiilor diferitor organe.
- Preparate antihormonale** – substanțe sintetice ce inhibă sinteza și eliminarea hormonilor sau manifestă relații antagoniste la nivelul receptorilor specifici.

Se cunosc mai multe principii de clasificare a preparatelor hormonale.

### I. Clasificarea după structura chimică

#### A. Proteice și polipeptidice

- hormonii și preparatele hormonale ale hipotalamusului (statine și liberine) și hipofizei;
- hormonii și preparatele hormonale ale pancreasului (insulina, glucagonul);
- hormonii și preparatele hormonale ale paratiroidei (paratirina) și tiroidei (tirocalcitonina).

#### B. Steroide

- hormonii și preparatele hormonale ale corticosuprarenalelor (glucocorticoidii și mineralocorticoidii);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestativele).

#### C. Derivații aminoacizilor (tirozinei)

- hormonii și preparatele hormonale ale medulosuprarenalelor (adrenalina, nor-adrenalina);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandei tiroide (levotiroxina și liotiroxina);
- hormonii și preparatele hormonale ale epifizei (melatonina).

### II. Clasificarea după mecanismul acțiunii

- I. Steroide și parțial preparatele glandei tiroide* – relativ ușor penetrează în celulă, interacționează cu receptorii citoplasmatici, pătrund în nucleu, modificând sinteza acizilor nucleici și proteinelor cu transformări durabile ale metabolismului.
- II. Polipeptide și catecolamine* – greu penetrează în celulă, interacționează cu receptorii de pe suprafața celulei, inițiind activarea diferitor enzime, fapt ce contribuie la formarea mediatorilor secundari (AMPc, GMPc), majorarea permeabilității membranei pentru ionii de  $Ca^{2+}$  și alți metaboliți.

**I. Analogii rilising-hormonului foliculostimulant și luteinizant:**

- gonadorelina și analogii ei sintetici: buserelina, goserelina, nafarelina, leuporelina, deslorelina.

**II. Analogii rilising-hormonului somatotrop:**

- sermorelina

**III. Analogii somatostatinei:**

- somatostatina, lanreotid, octreotid, vapreotid.

**IV. Analogii rilising-hormonului corticotrop:**

- corticoliberina.

**V. Analogii rilising-hormonului tireotrop:**

- protirelina.

**VI. Analogii inhibitorului secreției prolactinei:**

- bromocriptina, lizurid, hinagolid, cabergolina.

**Analogii rilising-hormonului foliculostimulant și luteinizant  
(LH / FSH - RH)**

**Gonadorelina** sau hormonul de eliberare a gonadotropinei (Gh RH) este o decapeptidă produsă la nivelul nucleului arcuat al hipotalamusului. Acțiunea fiziologică constă în controlul producerii și eliberării gonadotrofinelor hipofizare.

**Mecanismul de acțiune.** Se leagă cu receptorii specifici de la nivelul celulelor gonadotrofe, cuplați cu proteina G, stimulând influxul  $Ca^{2+}$  în celulă cu formarea din fosfatidilinozitol a inozitoltrifosfatului. Ultimul accelerează eliberarea  $Ca^{2+}$  din depou și activarea calmodulinei și a proteinkinazei C. Consecutiv crește procesul de biosinteză a gonadotrofinelor (transcripția, translația, asamblarea subunităților, glicozilarea).

**Efectele.** Secreția de gonadorelină are caracter pulsatil, frecvența pulsațiilor fiind, probabil, responsabilă de influențarea diferențiată a secreției celor 2 gonadotrofine – hormonul foliculostimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH). Utilizată ca medicament, gonadorelina, administrată după modelul fiziologic, stimulează secreția de gonadotropine. Injectată i/v în doze de 5 mg la fiecare 90 min (folosind o pompă peristaltică) timp de 14-21 zile, provoacă ovulația.

**Indicațiile.** Gonadorelina se indică pentru inducerea fertilității la femeile cu insuficiența gonadotrofinelor endogene. Riscul stimulării ovariene excesive este mai mic decât pentru tratamentul cu gonadotrofine, deoarece celulele gonadotrofe își recapătă proprietatea de a fi inhibitate de excesul de estrogen. Frecvența sarcinilor multiple este mică. Tratamentul durează până la 6 luni sau până la concepție.

O altă indicație este diagnosticul hipogonadismului gonadotrop la adolescenți cu pubertate întârziată. Injectarea în bolus a 100  $\mu$ g i/v sau s/c provoacă în acest caz o secreție redusă de hormon luteotrop. Doza maximă, necesară în scop diagnostic, produce (rareori) cefalee, congestie și senzație de căldură, disconfort abdominal.

La utilizarea timp îndelungat sau frecventă (3 ori/zi) are loc inhibarea eliberării gonadotrofinelor cu micșorarea secreției testosteronului și estradiolului care după 21 zile de tratament poate atinge nivele la bărbați de tip „castrație medicamentoasă”, iar la

femei cele constatate în timpul postmenopauzal. Aceste efecte pot fi folosite în clinică în caz de: cancer de prostată, cancer mamar diseminat, în perioada pre- și climacterică, endometrioză, polichistoza ovarelor, fibromiom uterin, maturizare sexuală precoce la copii.

**Farmacocinetica.** Gonadorelina se administrează i/v sau s/c. Preparatul are o perioadă de înjumătățire mică ( $T_{0,5} = 2-8$  min.), din cauza inactivării rapide de către endopeptidaze. În insuficiența renală și hepatică nu se cere corecția dozelor.

După stabilirea structurii gonadorelinei s-au obținut analogi sintetici prin modificarea aminoacizilor din poziția 6 și 10. Aceasta avea scop de a crește durata de acțiune (respectiv de a majora  $T_{0,5}$ ) cu păstrarea activității biologice specifice (aminoacizii din pozițiile 2 și 3) ce activează receptorii hipofizari.

Astfel au fost sintetizați un șir de agoniști sintetici ai gonadorelinei ca: buserelina, goserelina, nafarelina, leuprorelina, triptorelina, deslorelina. Aceștia, pe lângă stabilitatea la enzime, manifestă și o activitate net superioară față de gonadorelină (20-100 ori). Odată cu introducerea lor s-a constatat o acțiune bifazică. În prima fază (sau dacă imităm ritmul secreției fiziologice a gonadotropin-rilising-hormonului) are loc cuplarea cu o parte a receptorilor hipofizari, urmând ca în intervalele dintre administrarea preparatului să aibă loc resinteza adecvată a receptorilor. În așa regim celulele adenohipofizei sunt gata permanent să reacționeze la hormonii hipotalamici. În a doua fază, când analogii agoniștilor gonadorelinei sau însăși gonadorelina se utilizează neîntrerupt, are loc o cuplare cu majoritatea receptorilor și inițial un pic de eliberare a gonadotrofinelor, urmând ca ulterior, la continuarea stimulării (7-14 zile), să se micșoreze numărul receptorilor care nu au timp să se resintezeze, ceea ce duce la desensitizarea hipofizei și blocarea sintezei de durată a gonadotrofinelor și, respectiv, a hormonilor sexuali. Această blocare este reversibilă și la suspendarea preparatelor se restabilește complet sensibilitatea adenohipofizei la stimularea hipotalamică.

**Indicațiile.** Analogii sintetici ai gonadorelinei se indică în: cancerul de prostată, endometrioză, sindromul ovarului polichistic, miomul uterin, cancerul mamar hormonodependent, sterilitate, procese hiperplastice endometrice recidivante, forme atipice ale sindromului postmenstrual.

**Regimul de dozare.** În cancerul de prostată avansat se indică buserelina s/c câte 0,5 mg (500  $\mu$ g) la 6 ore timp de 7 zile după ce se administrează în aerosoli nazali câte 100  $\mu$ g în fiecare cavitate a nasului de 6 ori/zi. Beneficiul terapeutic se constată după 4-6 săptămâni. Se recomandă să se asocieze ciproteronul pentru evitarea exacerbării durerilor osoase la începutul tratamentului. În tratamentul cancerului de prostată se poate prescrie și leuprorelina s/c câte 1 mg/zi sau leuprorelina-depo i/m câte 3,75 sau 7,5 ng sau s/c câte 3,75 ng o dată pe lună.

În endometrioză buserelina se va folosi sub formă de aerosoli nazali câte 150  $\mu$ g de 3 ori/zi timp de 6 luni, iar nafarelina sub formă de soluție intranasală câte 0,2 mg 2 ori/zi. Cu același scop se poate prescrie și leuprorelina în primele 5 zile ale ciclului menstrual i/m sau s/c câte 3,75 mg o dată pe lună timp de 5 luni. În pubertatea precoce nafarelina se administrează sub formă de soluție intranasală a câte 0,4 mg în fiecare cavitate de 2 ori/zi, iar leuprorelina i/m 0,3 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.

**Contraindicațiile.** Agoniștii gonadorelinei sunt contraindicați în graviditate, lactație, hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse la femei se pot constata bufeuri de căldură, sudorație, modificarea libidoului, uneori – cefalee, schimbări ale dispoziției (inclusiv depresie), uscăciunea mucoasei vaginale, rar – mastopatie, osteoporoză (îndeosebi, la tratamentul mai mult de 6 luni), menopauză ireversibilă.

La bărbați pot apărea așa reacții adverse ca bufeuri de căldură, impotență, iar mai rar mastopatie și dureri în glandele mamare, dureri temporare în oase (în primele 2-3 săptămâni de tratament), erupții cutanate, obturarea ureterelor.

### **Protirelina (tirotropin-rilising-hormon - TRH)**

Preparatul este un analog sintetic al TRH endogen care stimulează secreția TTH (tirotropinei) și prolactinei. Efectul de majorare a secreției de TTH după administrarea intravenoasă este maxim la 20-30 min. și revine la cifrele normale peste circa 3 ore. Stimularea secreției de TTH poate fi împiedicată de hormonii tiroidieni, corticosteroidi sau somatostatina. TRH poate acționa și ca un neuromediator în SNC.

**Mecanismul de acțiune.** Protirelina interacționează cu receptorii membranari specifici din celulele tirotofe, cuplați prin proteina G, care contribuie la hidroliza fosfatidilinozitolului cu formarea de inozitol trifosfat și activarea proteinkinazei G care comandă procesele metabolice responsabile de stimularea sintezei și eliberării de tirotropină.

**Indicațiile.** Preparatul se utilizează în diagnosticul diferențial al maladiilor glandei tiroide (îndeosebi hipotiroidismul primar și secundar), hipofizei și hipotalamusului, mai ales la pacienții cu hiper- sau hipotiroidism moderat și manifestări minime și nivele nedefinite ale tiroxinei și TTH. În acest caz se injectează i/v lent 200-500 mg în 5 ml soluție sau ser fiziologic. Sângele venos se colectează înainte și după 15, 30 și 60 min. La persoanele sănătoase picul răspunsului la protirelină se realizează în 30 min. Aprecierea testului se face după cum urmează:

- în hipertiroidism excesul de hormoni tiroidieni după principiul feedback negativ atenuază răspunsul TTH la administrarea protirelinei;
- în hipotiroidismul primar inițial sunt nivele înalte de TTH și reacția hipofizei la protirelină poate fi accentuată și urmată de o eliberare marcantă a TTH;
- în hipotiroidismul secundar (hipofizar) inițial nivelul TTH este mic și nu crește la utilizarea protirelinei;
- în hipotiroidismul terțiar (hipotalamic) nivelul bazal al TTH poate fi mic sau normal, iar răspunsul la protirelină poate fi întârziat în timp.

Uneori protirelina poate fi folosită pentru cercetarea pacienților cu suspjecție la prolactinom. Însă, în acest caz, reacția celulelor neoplastice frecvent este neadecvată.

**Contraindicații absolute** pentru utilizarea protirelinei servesc: hipersensibilitatea la preparat, angina pectorală instabilă, infarctul acut de miocard, graviditatea, maladiile cu predispoziție la bronhospasm. Preparatul poate fi folosit cu precauție (contraindicații relative) în caz de aritmii, hipertensiune arterială labilă, epilepsie, tumoare a hipofizei, afecțiuni coronariene. Nu pot fi folosite concomitent levotiroxina, liotironina, corticosteroidii și somatostatina, deoarece acestea vor influența testul prin diminuarea răspunsului la protirelină.

**Reacțiile adverse.** Printre acestea pot fi menționate: bufeuri de căldură, parestezii, dureri în membre, amețeli, cefalee, gust metalic în gură sau uscăciune, tahicardie,

dureri retrosternale, bronhospasm, senzații de micțiune care se mențin timp de câteva minute. Rar se pot constata majorarea presiunii arteriale, reacții alergice, până la șoc anafilactic.

**Farmacocinetica.** Deoarece este o peptidă, protirelina se administrează i/v. Datorită inactivării rapide în plasmă, perioada de înjumătățire constituie 4-5 min.

### ***Sermorelina (somatotropin-rilising-hormon)***

Preparatul este un analog sintetic al rilising-hormonului de creștere ce corespunde fragmentului N-terminal.

**Mecanismul de acțiune.** Sermorelina interacționează cu receptorii membranari specifici cuplați cu proteina G, care induce activarea adenilatciclazei cu creșterea AMPc în celulele somatotrope, precum și a concentrației ionilor de calciu. Drept rezultat are loc stimularea sintezei prin intensificarea transcripției genei respective.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Sermorelina se folosește cu scop diagnostic pentru diferențierea insuficienței funcționale a hipotalamusului sau hipofizei la copii de statură mică. Cu acest scop sermorelina se injectează i/v în bolus timp de 30 sec. în doza de 1 mg/kg dimineața pe nemâncate. Sângele venos se colectează înainte și la 15, 30, 45, 60 și 90 min. după administrarea preparatului. Dacă nivelul STH (somatotrop hormon) este 7 ng/ml și mai puțin, se consideră că retenția în creștere este cauzată de insuficiența adenohipofizei (e posibilă concomitent și disfuncția hipotalamusului). În cazul când concentrația STH este mai mare de 7 ng/ml la bolnav este o disfuncție a hipotalamusului. Din aceste considerente în primul caz efect pozitiv se va obține de la utilizarea numai a STH, iar în al doilea – la folosirea concomitentă a sermorelinei și somatotropinei. Terapia cu sermorelină va avea unele priorități față de cea cu somatotropină datorită: menținerii principiului feedback; restabilirii posibile normale a funcției hipofizei cu normalizarea STH după terminarea tratamentului; prețului mai redus al sermorelinei sintetice. În același timp administrarea analogului rilising-hormonului de creștere necesită: o selectare minuțioasă a copiilor după sensibilitatea la hormon; administrarea frecventă a sermorelinei (de câteva ori pe zi) față de o singură injectare pe zi sau peste o zi a somatotropinei.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Sermorelina este contraindicată în caz de hipersensibilitate la preparat. La utilizarea preparatului e necesar să respectăm unele atenționări. Trebuie excluse toate remediile ce pot modifica rezultatele testului la sermorelină (antiinflamatoarele nesteroidiene, insulina, glucocorticoizii, clonidina, metildopa, colinomimeticele, colinoblocantele, antitireoidienele), precum și unele stări patologice (obezitatea, hiperglicemia, creșterea concentrației acizilor grași).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale sermorelinei se pot constata bufeuri de căldură și hiperemia feței, dureri în locul injectării.

**Farmacocinetica.** Sermorelina poate fi administrată i/v, s/c sau intranasal, manifestând o activitate egală respectiv cu 300 : 10 : 1. Din cauza inactivării rapide de către peptidaze  $T_{0.5}$  constituie 6-8 min. Nivelul inițial al hormonului se atinge în 2-3 ore.

Printre acestea se enumeră somatostatina, octreotidul (sandostatina), lanreotidul și vapreotidul. Cel mai frecvent se utilizează octreotidul, care este de 45 ori mai activ și are o durată mai mare de acțiune ( $T_{0,5} = 80$  min., de 30 ori mai mare ca la somatostatina). Acest analog sintetic este rezistent la degradarea enzimatică. Octreotidul se livrează sub formă obișnuită (necesită o administrare de 3 ori/zi, ce reduce complianța la tratament) și acetat (microsfere solubile cu acțiune retard, care în doze de 20-30 mg i/m se administrează o dată în 4 săptămâni). Lanreotidul este o octapeptidă cu activitate similară octreotidului acetat cu o durată de acțiune de 10-14 zile.

**Mecanismul de acțiune.** Somatostatina și analogul ei interacționează cu receptorii membranari specifici (tip  $SST_1$ - $SST_5$ ) ce sunt cuplați cu proteina G. Ca urmare are loc inhibiția adenilatciclazei și canalelor Ca-voltaj-dependente, precum și stimularea canalelor de kaliu, cu diminuarea nivelului AMPc și Ca intracelular și creșterea potasiului. Somatostatina nu afectează sinteza, ci durata și amplitudinea secreției pulsatile a hormonului de creștere. În cazul administrării concomitente a somatostatinei și rilising-hormonului de creștere (sermorelina) predomină efectul inhibitor al somatostatinei.

**Efectele.** Somatostatina și analogii ei inhibă secreția somatotropinei prin:

a) mecanism direct (influența asupra receptorilor somatostatiniici (posibil, preponderent  $SST_2$  și  $SST_5$ ) ai adenohipofizei); b) mecanism indirect – acționează asupra receptorilor somatostatiniici cu blocarea eliberării somatoliberinei din hipotalamus.

În afară de inhibarea secreției hormonului de creștere somatostatina diminuează eliberarea hormonului tireotrop din hipofiză și a prolactinei. S-a constatat de asemenea că somatostatina este prezentă și în alte țesuturi, ca: pancreas, tractul gastrointestinal. Din aceste considerente hormonul provoacă și un șir de efecte periferice, ca: micșorarea funcției exo- și endocrine (secreția insulinei și glucagonului) a pancreasului; diminuarea activității secretorii a tubului digestiv (reduce formarea gastrinei, acidului clorhidric, secretinei, colecistochininei, peptidei intestinale vasoactive, enzimelor digestive, bicarbonatului). Somatostatina, de asemenea, provoacă vasoconstricție cu reducerea fluxului în rinichi, ficat, splină și mucoasa gastrointestinală, diminuează motilitatea intestinală și absorbția substanțelor nutritive din tubul digestiv. Acestea sunt responsabile de instalarea malabsorbției cu steatoree, dispepsie, hipoclorhidrie, colelitiază și diaree apoasă. Octreotidul are unele avantaje față de somatostatina prin faptul că mai puțin influențează asupra beta-celulelor pancreasului ce produc insulină, precum și practic nu provoacă fenomenul rebound referitor la hipersecreția rilising-hormonului de creștere.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Octreotidul se folosește în tratamentul acromegaliei. Preparatul micșorează producerea hormonului de creștere, precum și cea a rilising-hormonului respectiv din focarele ectopice. Octreotidul se indică câte 50-100  $\mu$ g la fiecare 8-12 ore s/c până la 0,2 – 0,3 mg, doza care poate fi majorată, dar nu mai mult de 1,5 mg. Dacă eficacitatea nu este relevată după 3 luni, tratamentul se întrerupe. Controlul eficacității se determină după tabloul clinic și nivelul STH în sânge, iar al inofensivității – după reacțiile adverse (vezi RA).

Analogii somatostatinei pot fi utilizați în adenoamele hipofizei (tiotropinoame etc.) ca alternative la tratamentul chirurgical și pentru diagnosticul adenoamelor hipofizare și carcinoidelor.



Octreotidul se indică, de asemenea, în tratamentul tumorilor hormonsecretoare ale sistemului gastro-entero-pancreatic (carcinoame, gastrinoame, sindromul Zollinger-Elisson, insulinoame, glucagonoame, somatoliberinoame), precum și al diareei apoase și diabetice. E necesar de reținut că preparatul nu posedă acțiune antitumorală. În aceste situații se prescrie în doze de 0,05 mg de 1-2 ori/zi, care treptat pot fi majorate până la 0,1-0,2 mg de 3 ori/zi. La copii se indică de la 1 la 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Octreotidul, în calitate de hemostatic, se poate utiliza în hemoragiile acute ale tractului gastrointestinal (din varicele esofagiene, ulcerul gastric și duodenal etc.) datorită efectului vasoconstrictor. Preparatul se administrează prin perfuzie intravenoasă câte 0,025-0,5 mg/oră timp de 5 zile.

Indicații pentru utilizarea preparatului pot fi de asemenea fistulele pancreatice, biliare și intestinale, efectuarea diagnosticelor când e necesar de suprimat secreția STH, insulinei, glucagonului. În diareea refractată la bolnavii cu SIDA se indică inițial câte 0,1 mg de 3 ori/zi, iar în caz de necesitate peste o săptămână se crește gradual până la 0,25 mg  $\times$  3 ori/zi s/c. În profilaxia complicațiilor după intervenții chirurgicale pe pancreas se administrează 0,1 mg cu o oră înainte de laparoscopie s/c și apoi câte 0,1 mg de 3 ori/zi timp de 7 zile.

**Contraindicațiile.** Octreotidul este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat, iar în timpul tratamentului se recomandă monitorizarea dimensiunilor tumorii, precum și a funcției vezicii biliare și pancreasului, deoarece pot apărea colecistită, calculi biliari și pancreatită.

**Reacțiile adverse.** Relativ frecvent pot fi relevate anorexie, greață, vomă, colici, flatulență, diaree, steatoree. Rar au fost semnalate cazuri de hepatită acută, hiperbilirubinemie, creșterea enzimelor hepatice, colestază, calculi biliari (la utilizare îndelungată). La injectarea rapidă poate să survină bufeuri de căldură, iar uneori bradicardie. Mai frecvent, la începutul tratamentului, se poate diminua toleranța la glucoză (micșorarea secreției insulinei) sau persista o hiperglicemie. La bolnavii cu insulinom sunt posibile reacții hipoglicemice, atunci când mai marcat se inhibă secreția de somatotropină și glucagon față de cea de insulină.

### ***Corticoliberina (corticotropin releasing-hormonul (CL sau CRH)***

Este un analog sintetic al corticotropin releasing-hormonului uman sau bovin care stimulează secția hormonului adrenocorticotrop (ACTH) și beta-endorfinei în adenohipofiză.

**Mecanismul de acțiune.** CL sau CRH interacționează cu receptorii membranari specifici ai celulelor corticotrope ale adenohipofizei, care prin intermediul proteinei G activează adenilat ciclaza cu creșterea nivelului AMPc intracelular și cu stimularea biosintezei și secreției ACTH.

**Indicațiile.** CL sau CRH se utilizează doar cu scop diagnostic. În cazul diagnosticului diferențial între sindromul Cushing și sindromul ACTH-ectopic (tumori ACTH-ectopice pulmonare etc.), administrarea CRH crește secreția de ACTH și hidrocortison numai în boala Cushing și nu în sindromul ACTH-ectopic. În același timp dozele mari de dexametazonă totalmente inhibă producerea corticosteroizilor în cazul tumorii ACTH-producătoare a hipofizei și nu a focarelor ectopice.

O altă indicație o constituie diagnosticul diferențial între sindromul Cushing și depresia psihică, cauzată de hipersecreția hidro-cortizonului. În cazul depresiei psihice administrarea CL sau CRH crește doar nivelul hidro-cortizonului în sânge, în timp ce în sindromul Cushing are loc majorarea și hidro-cortizonului și a ACTH-lui.

CL sau CRH se folosește pentru determinarea cauzei insuficienței corticosuprarenalelor. Dacă în urma administrării CRH avem o reacție adecvată, este afectat hipotalamusul, iar dacă răspunsul este diminuat – e dereglată funcția adenohipofizei.

O altă direcție de utilizare a CL sau CRH este determinarea eficacității intervenției chirurgicale la pacienții cu boala Cushing. Dacă la administrarea CRH nivelul ACTH nu crește mai mult de normă, atunci rezultatul operației se apreciază ca pozitiv.

**Reacțiile adverse.** La injectarea CRH se pot constata ca reacții adverse: o hipertensiune temporară a feței și rar dereglări ale respirației.

**Farmacocinetica.** Preparatul se administrează i/v, preventiv fiind dizolvat în apă și nu în soluție izotonică de NaCl. În organism preparatul se supune biotransformării în diferite țesuturi. Perioada de înjumătățire în sânge la CRH uman este de 10 min, iar la cel din bovine – 20 min. Sub formă neschimbată cu urina se elimină doar 1%.

### ***Hormonul prolactin inhibitor (HPI)***

HPI al hipotalamusului se consideră că este dopamina, ce inhibă secreția prolactinei și mai puțin a STH din adenohipofiză. Deoarece dopamina nu penetrează bariera hematoencefalică, ca agoniști direcți ai dopaminei se folosesc bromocriptina, pergolidul, cabergolina, hinagolidul. Bromocriptina, cabergolina și pergolidul sunt derivați ai alcaloizilor de ergot, iar hinagolidul face excepție. Cabergolina posedă o afinitate și selectivitate înaltă față de  $D_2$ -dopaminoreceptori și un efect mai durabil.

**Mecanismul de acțiune.** Stimulează, probabil,  $D_2$ - și mai puțin  $D_1$ - dopaminoreceptorii, ceea ce suprimă secreția de prolactină și somatotropină. Unele preparate exercită și acțiune antiserotoninică (lizurid).

**Indicațiile.** Agoniștii dopaminergici se prescriu în: sindromul de hiperprolactinemie (se caracterizează prin galactoree, sterilitate la femei, hipogonadism la bărbați cu impotență și oligospermie); prolactinoame (micro- și macroadenoame hipofizare); suprimarea lactației (post-partum, după avort, în caz de mastită); acromegalie; parkinsonism; sindrom premenstrual și tumori benigne ale glandei mamare.

**Regimul de dozare.** În hiperprolactinemie bromocriptina se indică inițial în doze mici a câte 1,25 mg seara în timpul mesei. Peste o săptămână se poate suplimenta încă 1,25 mg dimineața. Dacă starea nu se ameliorează sau nivelul prolactinei este mare, doza preparatului se poate crește la intervale de 3-7 zile până la 5 mg 2 ori/zi sau 2,5 mg 3 ori/zi (în caz că se suportă bine). La ineficacitate sau apariția reacțiilor adverse se indică alt dopaminomimetic. Bromocriptina poate fi indicată și intravaginal a câte 2,5 mg pe zi ce reduce riscul afecțiunilor tubului digestiv.

Pergolidul se indică în doze inițiale de 0,025 mg o dată pe zi, seara, care treptat se pot crește până la 0,25 mg/zi.

Cabergolida se administrează începând cu 0,25 mg de 2 ori pe săptămână, uneori câte 0,5 mg o dată pe săptămână. La necesitate doza se majorează până la 1,5 mg 2-3 ori pe săptămână la un interval de 4 săptămâni, cu condiția suportabilității bune.

Hinagolidul se prescrie câte 0,1-0,5 mg/zi.

**Contraindicațiile.** Printre contraindicațiile bromocriptinei se semnalează hipertensiunea arterială, insuficiența hepatică, dereglările psihice, hipersensibilitatea la preparat. Preparatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții ce necesită atenție sporită în activitate, conducătorilor auto.

**Reacții adverse.** Bromocriptina și analogii ei în primele zile de utilizare pot provoca greață, amețeli, oboseală, iar la doze mari vomă și hipotensiune arterială. În cazul tratamentului prelungit și cu doze mari se pot constata constipație, xerostomie, tulburări vizuale, dereglări vasospastice de tip Raynaud, angină pectorală, ulcer și sângerări digestive, hiperkinezie și tulburări psihice, pleurezie exsudativă, convulsii alergice, somnolență.

**Farmacocinetica.** După administrarea internă bromocriptina se absoarbe circa 30% cu o biodisponibilitate de 7% datorită efectului primului pasaj hepatic. Concentrația maximă în sânge se atinge în decurs de 2-3 ore (de 2 ori mai mică în eritrocite). Preparatul se cuplează 90-96% cu albuminele. Frația liberă rapid penetrează bariera hematoencefalică, de aceea efectul survine peste câteva minute.

$T_{0,5}$  este mic, de circa 2-8 ore. Bromocriptina se elimină preponderent prin intestin (85%) și nesemnificativ cu urina. Preparatul se indică de 2-4 ori/zi. Bromocriptina poate fi administrată și i/m sub formă de microsferă solubile cu efect mai durabil. Cabergolida are un  $T_{0,5}$  de circa 65 ore, iar hinagolidul – de circa 22 ore.

## Preparatele hormonale ale hipofizei

**I. Analogii gonadotropinelor:** Analogii hormonului foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH<sup>1</sup>)

*A. Gonadotrofina umană de menopauză:*

- menotrofina (hormonul foliculostimulant+ hormonul luteinizant = 1 : 1);
- menotrofina (hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 2 : 1);
- urofolitrofina;
- folitrofina.

*B. Gonadotrofina corionică umană (pregnil, profazi etc.).*

**II. Analogii corticotrofinei (ACTH)**

- corticotrofina, tetracosactid.

**III. Analogii somatotrofinei (STH)**

- somatotrofina, somatrem.

**IV. Analogii tireotrofinei (TTH)**

- tirotofina.

**V. Analogii prolactinei**

- prolactina.

**VI. Preparatele hormonale ale neurohipofizei**

*A. Analogii vasopresinei:*

- vasopresina, desmopresina, terlipresina.

*B. Analogii oxitocinei:*

- oxitocina, demoxitocina, metiloxitocina.

## *Tirotropina (tirotrofina, TTH)*

Preparat hormonal al adenohipofizei obținut din hipofiza de bovine care actualmente este pe cale de a fi substituită cu o tirotrofină umană recombinată, care este mai puțin alergică.

**Mecanismul de acțiune.** Tirotrofina interacționează cu receptorii specifici de pe membrana celulelor foliculare tiroidiene cuplați prin proteina G cu adenilatciclaza. La activarea acesteia are loc creșterea nivelului AMPc ce contribuie la intensificarea captării iodului, sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni. Totodată preparatul mărește dimensiunile tiroidei și vascularizarea ei. În concentrații mari, la om, TTH activează fosfolipaza C ce hidrolizează fosfatidilinozitolul cu creșterea calciului și activarea proteinkinazei C.

**Indicațiile.** Tirotrofina se indică pentru diagnosticul diferențial al hipotiroidismului primar și secundar. În cazul hipotiroidismului primar captarea iodului radioactiv sub influența preparatului practic nu crește, pe când în cel secundar (sau terțiar) se va mări vădit.

Tirotrofina poate fi folosită uneori în tratamentul unor cazuri selective de carcinom tiroidian cu metastaze pentru favorizarea captării iodului radioactiv cu influența distructivă a acestuia asupra tumorii.

Preparatul se poate prescrie în tratamentul hipotiroidismului secundar (hipofizar).

Preparatul se indică i/m sau s/c o dată pe zi.

**Reacțiile adverse.** Se pot constata iritare locală și dureri în locul administrării, simptome de hipertiroidism (precauție la cardiaci), dereglări dispeptice (greață, vomă), reacții alergice.

**Farmacocinetica.** După administrarea i/m sau s/c perioada de înjumătățire constituie o oră. Preparatul se supune biotransformării în rinichi.

## *Corticotrofina (ACTH)*

Hormon secretat de celulele corticotrope ale hipofizei anterioare cu un ritm circadian, fiind maximă în primele ore ale dimineții și minimă la începutul serii.

ACTH-ul stimulează secreția de hidrocortizon, aldosteron și steroizi androgeni, dar îndeosebi a hidrocortizonului. Printre preparate distingem corticotropina și tetracozatidul.

**Mecanismul de acțiune.** ACTH-ul sau preparatele corticotrofinei interacționează cu receptorii specifici ai corticosuprarenalelor cuplați cu proteina G<sub>s</sub>, care stimulează adenilatciclaza, cu creșterea AMPc, mesager secundar responsabil de efectele ACTH-ului.

**Efectele.** Corticosuprarenalele reacționează la ACTH prin 2 faze. În prima fază (durează secunde sau minute) are loc aportul de colesterol către enzimele respective ce transferă colesterolul în pregnenolon (etapă limitată în sinteza steroizilor). În faza a doua (durează ore sau zile) se stimulează steroidogeneza în corticosuprarenale.

Se stimulează preponderent secreția corticosteroidilor (hidrocortizonului) și mai puțin a androgenilor. Asupra producerii aldosteronului acțiunea e minimă.

Efectele corticotrofinelor se suprapun în mare măsură celor ale hidrocortizonului, fapt ce explică proprietățile metabolice și antiinflamatorii. Nivelul plasmatic al hidro-

cortizonului este maxim peste 30-60 min și revine la cifrele inițiale peste 4 ore de la injectarea corticotrofinei. În cazul folosirii preparatelor retard acestea realizează un maxim la 4 ore și revine peste 24 ore. Corticotrofinele, în afara efectelor hidrocortizonului, mai provoacă pigmentarea pielii (la doze mari, datorită stimulării melanocitelor); lipoliza la nivelul țesutului adipos (dozele mari).

**Indicațiile.** Corticotrofina se indică cu scop diagnostic în: evidențierea insuficienței corticosuprarenalelor (boala Addison); diagnosticul diferențial al hiperplaziei congenitale tardive a corticosuprarenalelor și hiperandrogenismului testicular; elucidarea deficitului 21-hidroxilazei, 11-hidroxilazei. În cazul răspunsului subnormal la corticotrofină și majorarea hidrocortizonului până la cca 7 mg/dl în 60 min ne confirmă despre o insuficiență primară sau secundară care pot fi diferențiate după nivelul ACTH endogen în plasmă (e crescut în cea primară și micșorat în cea secundară). Dozele recomandate de corticotrofină 25-50 UI i/m și 12,5-25 UI i/v. Tetracosactidul și tetracosactid-depo (1 mg. = 100 UI. corticotrofină) este indicat îndeosebi pentru diagnosticul insuficienței corticosuprarenale – 0,25 mg i/v sau i/m, după care, la 30-60 minute, se dozează hidrocortizonul în plasmă.

Cu scop curativ corticotrofina se utilizează în aceleași cazuri ca și glucocorticoizii. La administrarea preparatului medicul trebuie să se convingă că funcția corticosuprarenalelor la pacient este normală. În acest caz, eficacitatea și inofensivitatea sunt limitate de capacitatea secretoare a corticosuprarenalelor. Efectul survine mai lent și se menține mai durabil. La necesitatea de a alege între corticotrofină și glucocorticoizi e necesar de luat în considerare reacțiile adverse, deoarece eficacitatea este similară.

Uneori corticotropina și analogii ei se indică pentru preîntâmpinarea sindromului de lipsă a glucocorticoizilor, precum și în hidrocefalie, traume craniocerebrale, coree, parkinsonism, epilepsie, deoarece preparatul e capabil să provoace unele efecte proprii, indiferent de secreția glucocorticoizilor (ameliorează fluxul cerebral și funcțiile corelative ale sistemului extrapiramidal).

**Reațiile adverse.** De regulă, sunt asemănătoare cu ale corticosteroizilor (la doze mari sindromul Cushing iatrogen). Mai puțin frecvente sunt ulcerările, atrofia pielii, intensificarea catabolismului proteic etc.

**Farmacocinetica.** Se administrează i/m și i/v. Corticotropina se inactivează în ficat și rinichi. Perioada de înjumătățire în sânge este de 20 min. Prin urină se elimină o cantitate mică sub formă neschimbată. Efectul corticotropinei după injectarea i/m durează 6-8 ore, din care cauză se indică de 3-4 ori/zi. Formele prolongate (tetracosactid-depo) acționează până la 18 ore și se prescriu numai i/m o dată pe zi.

### ***Gonadotrofinele***

Gonadotrofinele endogene (FSH și LH) sunt secretate de celulele bazofile gonadotrope și sincitiotrofoblastii placentari (gonadotrofina corionică).

Preparatele gonadotrofinelor sunt:

- 1) *Gonadotrofina umană de menopauză* – obținută din urina femeilor după instalarea menopauzei, când se elimină cantități mari de gonadotrofină endogenă în lipsa acțiunii inhibitoare a estrogenilor. Există 2 preparate ale gonadotrofinei umane de menopauză: menotrofina (amestec de FSH și LH) și urofolitrofina

(practic conține numai FSH). Prin ingineria genică s-a obținut analogul urofolitrofinei recombinante – folitrofina.

2) **Gonadotrofina corionică** – obținută din urina femeilor gravide (conține LH).

**Mecanismul de acțiune.** Gonadotrofinele, fie prin FSH sau LH, interacționează cu receptorii membranari ai celulelor-țintă care sunt cuplați prin proteina  $G_s$  cu activarea adenilatciclazei și creșterea AMPc în celule, mesager secundar ce comandă anumite efecte biologice.

**Efectele.** FSH la femei induce dezvoltarea și maturarea foliculilor ovarieni, activează aromataza celulelor granolocitare cu sinteza estradiolului, iar împreună cu LH stimulează sinteza și secreția estrogenilor de celulele foliculare. La bărbați FSH stimulează gametogeneza, respectiv producția de spermatozoizi.

LH la femei declanșează ovulația, induce formarea corpului galben, stimulează sinteza și secreția progesteronului, contribuie la implantarea ovulului și menține dezvoltarea placentei. La bărbați are loc sinteza și secreția de testosteron de către celulele interstițiale.

La gravide gonadotrofina corionică are acțiune predominant de tip LH cu favorizarea menținerii corpului galben și secreției progesteronului până în luna a III-a a sarcinii, când placenta preia funcția de secreție de hormoni feminini.

**Indicațiile.** Preparatele gonadotrofinelor se indică în:

- inducerea fertilității la femeile cu insuficiență a secreției de gonadotrofine endogene (hipogonadism hipotalamic sau hipofizar);
- pregătirea femeilor cu sterilitate în vederea fertilizării in vitro;
- la paciente cu amenoree sau cicluri anovulatorii cu galactoree sau hirsutism;
- la bărbați pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism;
- pentru diagnosticul diferențial al criptorhismului și pseudocriptorhismului;
- pentru diagnosticul diferențial al retenției constituționale de dezvoltare sexuală și hipogonadismului hipogonadotrop;
- hipogonadism hipotalamic sau hipofizar la bărbați (criptorhism, eunuchoidism, hipoplazia testiculelor, statura mică hipofizară cu infantilism sexual, oligoastenospermie, azoospermie).

**Regimul de dozare.** Prescrierea doar a FSH (urofolitrofinei sau folitrofinei) în doze de 75 UI/zi în primele 6-7 zile ale ciclului. După aceasta cu ajutorul ultrasonografiei se determină la fiecare 2-3 zile numărul și dimensiunile foliculilor (nu trebuie să depășească 18 mm). Pentru maturizarea foliculilor și inducerea ovulației în ziua următoare după suspendarea FSH se indică gonadotrofina corionică în doze 5000-10000 UI.

La bărbați gonadotrofinele se utilizează după stimularea dezvoltării sexuale cu androgeni, pentru inducerea fertilității. Tratamentul se începe cu gonadotrofina corionică 1000-5000 UI i/m de 3 ori pe săptămână până la normalizarea sintezei hormonilor sexuali (după clinică și nivelul testosteronului). Ulterior doza se reduce la 2000 UI 2 ori pe săptămână cu suplimentarea menotrofinei a câte 75-150 UI (LH și FSH) 3 ori pe săptămână.

În criptorhism gonadotrofina corionică se indică 6 injecții a câte 500 UI/m<sup>2</sup> i/m peste o zi la absența obstacolelor anatomice.

**Contraindicațiile.** Gonadotrofinele sunt contraindicate în: tumori hipofizare, tumori gonadice, polichistoza ovarelor, accidente tromboembolice, femei până la 18 ani.

La utilizarea preparatelor respective este necesar un control ginecologic pentru excluderea sarcinii și afecțiunilor ovariene, uterine sau tubare. În cazul sângerărilor uterine e necesar de exclus cancerul uterului.

**Reacțiile adverse.** Gonadotrofinele, îndeosebi cele de menopauză, pot provoca reacții adverse, de aceea trebuie administrate sub control riguros. Se poate constata sindromul de stimulare excesivă a ovarelor. Inițial are loc eliminarea prin urină a unei cantități mari de estrogen și pregnandioli (cu mărirea volumului ovarelor care devin dureroase cu formarea de chisturi). Dacă medicația nu este întreruptă, apar dureri cu distensie pelvioabdominală și în cazuri extreme ascită, hidrotorax, hemoconcentrare, hipovolemie până la șoc, hiperaldosteronism secundar. Există riscul rupturii de ovar cu hemoragie. Se pot constata accidente tromboembolice, îndeosebi la supradozare, graviditate multiplă, avorturi, febră, cefalee, depresie, edeme, alergii, dureri în locul injectării. La bărbați pot apărea simptomele ginecomastiei, dezvoltare sexuală precoce, creșterea excesivă a volumului testiculelor, retenția ajungerii lor în scrot.

**Farmacocinetica.** Gonadotrofinele se administrează i/m, soluțiile fiind pregătite nemijlocit înaintea utilizării din cauza instabilității. Se absorb bine din locul administrării. La a 7-12-a zi concentrația FSH este de 2 ori mai mare ca inițial, iar a LH de 1,5 ori. Preparatele se metabolizează în organism și se elimină prin urină. Frecvența administrării depinde de patologie și scop.

### *Somatotropina (STH)*

Inițial somatotrofina era obținută din hipofiza umană a decedaților, iar actualmente se folosește preparatul recombinat, identic după componență și efecte STH hipofizar, precum și un remediu similar după structură – somatrem, obținut prin tehnologia ADN-ului recombinat.

**Mecanismul de acțiune.** Somatotrofina influențează asupra receptorilor membranari din celulele-țintă cuplați cu moleculele de tirozinkinaze citoplasmatică (JAK2). Aproximativ două molecule de JAK2 duc la fosforilarea și activarea lor. Ulterior are loc fosforilarea reziduurilor tirozinei din proteinele citoplasmatică ce asigură transmiterea semnalului. Printre aceste proteine se enumeră: factorul de transcripție STAT; proteina de adaptare Shc; proteinele IRS-1 și IRS-2 (substratele receptorilor insulinei). Factorul de transcripție STAT influențează în nucleu asupra expresiei genelor. Prin proteinele de adaptare (Shc și Grb2) se stimulează activatorul proteinelor ce fosforilează proteinele plasmatică cu stimularea proteinkinazei mitogene și expresia genelor. Proteinele IRS-1, mai active ca IRS-2, în celule activează fosfatidilinozitol-3-kinaza ce crește transportul glucozei în celule.

*Efectul anabolic și de influență asupra creșterii al somatotropinei este determinat de secreția IRS-1 și IRS-2. IRS-1 se formează preponderent în ficat, dar și în alte organe, și poate exercita acțiune paracrină și autocrină asupra proliferării celulelor. IRS-1 se cuplează cu unele proteine plasmatică care nu numai că participă la transport, dar pot determina și influența STH-ul asupra celulelor. Proteina IRS-1 interacționează cu receptorii membranari (similari insulinei) ce posedă activitate tirozinkinazică. Cu aceștia poate interacționa și IRS-2 și insulina, dar ultima are o afinitate de 100 ori mai mică. Receptorul pentru IRS-2 este localizat preponderent intracelular și este activat numai*

de IRS-2, care asigură, direcționează hidrolazele acide și alte glicoproteide din aparatul Golgi în lizozomi.

**Efectele.** Mesagerii secundari formați sunt responsabili de 2 categorii de efecte: directe sau metabolice (care survin rapid în câteva secunde sau minute) și indirecte sau anabolice (se evidențiază mai târziu – peste câteva minute sau ore).

Efectele metabolice se caracterizează inițial prin cele de tip insulinic (crește captarea glucozei și aminoacizilor, are loc inhibarea lipolizei), iar peste câteva ore de tip antiinsulinic (micșorarea captării glucozei și stimularea lipolizei). Aceste efecte sunt importante pentru adaptarea la post, la stările de hipoglicemie, la efort și la stres. Printre efectele metabolice se pot constata retenția lichidului, a iodului și sărurilor minerale, precum și creșterea absorbției calciului din tubul digestiv.

Efectele anabolice sunt cauzate de somatomedine ce se formează din somatotropină în ficat și mușchii scheletici: somatomedinele (factori insulinici I și II) stimulează sinteza ADN, ARN și respectiv proliferarea celulelor și creșterea cartilajelor. Ca urmare se constată creșterea țesuturilor, organelor și oaselor în lungime. Ultimul efect este cauzat de intensificarea captării sulfatilor de cartilajiu și includerea lor în condroitinsulfat cu intensificarea trecerii prolinei în hidroxiprolină, care este componentul colagenului.

**Indicațiile.** Somatotropina și somatremul sunt utilizați în nanismul hipofizar, sindromul Shereshevski-Terner, plăgi și fisuri cu regenerare lentă, nanism pituitar. În nanismul hipofizar și sindromul Shereshevski-Terner tratamentul trebuie început cât mai precoce – de la 1-2 ani. Criteriu diagnostic ce confirmă deficitul STH este creșterea taliei cu cel puțin 4 cm în an. Tratamentul se continuă până la închiderea zonelor epifizare de creștere. Efectul maxim survine în primele 6-9 luni de tratament, apoi se reduce, probabil din cauza dereglării sensibilității țesuturilor la hormon. Dozele la copii constituie 0,5-0,7 U/kg (0,7-0,23 mg/kg) sau 12 U/m<sup>2</sup> pe săptămână subdivizate în 3 prize i/m sau 6-7 injecții s/c. La necesitate se asociază levotiroxina (cu precauție, deoarece supradozarea oprește creșterea), glucocorticoizi (hidrocortizon 7,5 – 15 mg/zi) și steroizi sexuali (când copilul atinge vârsta de pubertate).

**Contraindicațiile.** Preparatele sunt contraindicate în: tumori, inclusiv a creierului, graviditate, lactație, hipersensibilitate la preparat și solvenți. Se prescriu cu precauție la bolnavii cu diabet zaharat, în hipertiroidism și tratament cu glucocorticoizi, antitirodine (antagonism cu somatotropinele).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse se pot constata: reacții alergice (urticarie, erupții cutanate etc.), reacții locale (dureri trecătoare, hiperemie, anestezia în locul injectării, lipoatrofia în cazul injectării repetate în același loc), fenomene neurologice (iritabilitate, slăbiciune, dureri în membrele inferioare, claudicație), provocarea diabetului la pacienții cu prediabet sau diabet nemanifest, accentuarea hipotiroidiei, leucocitoză.

**Farmacocinetica.** Somatotropina și somatremul se administrează s/c sau i/m pe seară, fiind diluate ex tempore în apă injectabilă sau soluție 0,25% procaină. Concentrația maximă în ser se realizează peste 2-4 ore. Efectul se menține 36 ore. T<sub>0,5</sub> în sânge – 20-25 min. Se elimină preponderent prin rinichi.



## *Prolactina*

Preparatul este obținut din adenohipofiza de bovine. Prolactina este secretată de celulele acido-filice lactotrofe din adenohipofiză și țesutul placentar. După structură este asemănătoare cu somatotropina și lactogenul placentar. Secreția prolactinei este stimulată de tiroliberină, prolactoliberină, somn, hipoglicemie, efort fizic, procesul de alăptare și concentrații mari de estrogeni. Eliberarea prolactinei este diminuată de dopamină.

**Mecanismul de acțiune.** Receptorii pentru prolactină sunt situați în multe țesuturi pe celule de diferite tipuri și fac parte din aceeași familie ca și receptorii pentru STH și citokine. Prolactina, spre deosebire de STH și lactogenul placentar, se cuplează doar cu receptorii săi specifici de câteva tipuri. Hormonul interacționează simultan cu 2 receptori cu activarea kinazelor citoplasmatică (JAK2), iar acestea din urmă fosforilează și transportă în nucleu factorul de transcripție STAT5.

**Efectele.** Prolactina provoacă creșterea și dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii și lactației, secreția laptelui, precum și sinteza proteinelor și lactozei în lapte. Preparatul menține corpul galben și exercită efect supresiv asupra secreției de gonadotrofină cu inhibarea funcțiilor glandelor sexuale. Prolactina modulează răspunsul imun ca urmare a expresiei receptorilor la nivelul T-limfocitelor.

**Indicațiile.** Indicația principală a prolactinei este hipolactația. Se administrează i/m soluția pregătită ex tempore cu apă injectabilă. Perioada de înjumătățire în plasmă este de 20 min. Se indică 1-2 ori/zi.

**Reacțiile adverse.** Preparatul poate provoca reacții alergice.

Efectul prolactinei este amplificat de tranchilizante, neuroleptice, rezerpină, metildopă, estrogeni, și este antagonizat de levodopă, bromocriptină și analogii ei.

## *Analogii vasopresinei*

Printre analogii vasopresinei se numără: vasopresina, lipresina, desmopresina.

Vasopresina sau hormonul antidiuretic se formează în neuronii din nucleii paraventriculari și supraoptic ai hipotalamusului. Hormonul formează un complex cu o proteină specială (neurofizina II) care se depozitează în granule. Ultimele sunt transportate în neurohipofiză. Eliberarea vasopresinei are loc după un mecanism similar cu cel al mediatorilor chimici și este crescută în caz de hipovolemie, hiperosmolaritatea plasmei, influențele colinergice și betaadrenergice, precum și la administrarea unui șir de medicamente (clorpropamidă, clofibrat, barbiturice, nicotină, analgezice opioide, histamină, carbamazepină, ciclofosfamidă, vincristină, antidepressivele triciclice etc.). În același timp stimularea alfa-adrenergică, alcoolul etilic și fenitoina inhibă secreția vasopresinei. Concomitent cu aceasta, unele medicamente pot influența acțiunea renală a preparatului, fie prin favorizarea ei (clorpropamida, indometacina), fie prin suprimarea ei (amfotericina B, litiul, metoxifluranul, vincristina, vinblastina, prostaglandinele).

**Mecanismul de acțiune.** Vasopresina interacționează cu receptorii vasopresinici de tip  $V_1$  ( $V_{1a}$  și  $V_{1b}$ ) și  $V_2$ . La interacțiunea cu  $V_{1a}$ -receptorii din musculatura netedă vasculară, miometru, hepatocite, trombocite, celulele medulare interstițiale renale, celulele epiteliale ale tubilor colectori, splină, testicule, SNC, prin intermediul Ca, are loc activarea fosfolipazei C cu scindarea fosfatidilinozitolului și formarea de inozitol

trifosfat și diacilglicerol. Inozitolul trifosfat contribuie la eliberarea  $Ca^{++}$  din depo și creșterea concentrației lui intracelulare. La aceasta poate contribui și influxul de Ca prin canalele membranare printr-un mecanism necunoscut. Calciul contribuie ulterior la activarea mai multor proteine. Diacilglicerolul se poate forma în celulă și ca rezultat al activării de  $V_1$ -receptori ai fosfolipazei D cu fosforilarea ulterioară a proteinelor. Se consideră, de asemenea, că  $V_1$  - receptorii pot fi responsabili de activarea fosfolipazei  $A_2$  cu inițierea ciclului acidului arahidonic și sinteza prostaglandinelor și altor eicosanoide. Aceste mecanisme sunt responsabile în fond de vasoconstricție, glicogenoliză, agregarea plachetelor, hipertrofia celulelor musculaturii netede.

La stimularea  $V_2$ -receptorilor din celulele principale ale tubilor renali prin intermediul proteinei  $G_s$  are loc stimularea adenilatciclazei cu creșterea AMPc intracelular și activarea protein-kinazelor (A) cu fosforilarea proteinelor, ce modifică permeabilitatea membranei apicale cu creșterea permeabilității pentru apă.

**Efectele.** Efectul antidiuretic se datorează influenței asupra rinichilor. În tubii colectori crește permeabilitatea pentru apă cu reabsorbția pasivă conform gradientului de concentrație dintre urina hipotonă și lichidul extracelular (hipertonia extracelulară se datorează reabsorbției sării fără apă din ansa Henle ascendentă). Acest mecanism permite adaptarea în condiții de deshidratare și hipovolemie, respectiv de hiperhidratare și hipervolemie, asigurând conservarea sau eliminarea apei. Prostaglandinele, care se formează în interstițiul medular, inhibă acțiunea renală a vasopresinei. Antiinflamatoarele nesteroidiene, invers, favorizează efectul antidiuretic. Clorpropamida inhibă diureza apoasă de asemenea printr-un astfel de mecanism.

În insuficiența secreției de vasopresină osmolaritatea este mică, chiar până la 50 mOS/kg, și se elimină o urină diluată, și invers la administrarea vasopresinei osmolaritatea urinei crește și producția apei libere este negativă.

**În vasele sangvine are loc o vasoconstricție generalizată** cu creșterea presiunii arteriale, precum și o vasoconstricție coronariană ce poate duce la ischemie miocardică cu angină pectorală și infarct miocardic, precum și aritmii.

**În musculatura netedă a tubului digestiv are loc stimularea ei** cu creșterea peristaltismului intestinal ce poate duce la combaterea distensiei abdominale, ileusului postoperator, expulzarea gazelor înaintea examenului radiologic.

**Asupra coagulării sângelui influențează** prin creșterea concentrației unor proteine procoagulante (deficitare la hemofilici) ca factorul VIII și factorul von Wielebrand prin secreția lor de către hepatocite și endoteliul vascular respectiv.

**Experimental** s-a dovedit favorizarea proceselor de învățare și memorizare.

**Indicațiile.** Vasopresina și analogii ei se utilizează în: diabet insipid central (cauza insuficienței neurohipofizare de vasopresină); diagnosticul diferențial între diabetul insipid central și polidipsia psihogenă primară; diagnosticul diferențial între diabetul insipid central și diabetul insipid nefrogen; enurezisul nocturn la copii (desmopresina); pregătirea bolnavilor cu hemofilie în vederea unor intervenții chirurgicale minore.

**Regimul de dozare.** Vasopresina, sub formă de tanat suspensie uleioasă, se folosește în diabetul insipid central i/m, care formează un depozit, util în evoluția cronică. Doza obișnuită – 1,5-5 U (efectul de inhibare a diurezei apare după 2-4 ore și se menține 1-3 zile). Lipresina (8-lizin vazopresină) este de preferință în formele grave de diabet

insipid, când se administrează intranasal câte 8 U/doză (efectul durează 3-4 ore) de 4-6 ori/zi, mai bine nemijlocit înainte de culcare.

Desmopresina diacetat (adiuretin, minirin) este considerată ca medicament de elecție în tratamentul diabetului insipid central. Are o acțiune specifică față de  $V_2$ -receptori. Se administrează sub formă de soluție apoasă sau aerosoli nazali în doze de 5-40  $\mu\text{g}$  (1-8 picături) 1-3 ori/zi (efectul se dezvoltă în decurs de o oră și se menține 8-24 ore). Se preferă obținerea efectului prin administrarea unei doze seara, iar la necesitate se va administra dimineața și la prânz. Formele injectabile (i/v sau s/c) câte 2-4  $\mu\text{g}$  la 8-12 ore. Desmopresina administrată intern, în doze de 20 ori mai mari decât cele nazale din diabetul insipid, poate determina beneficii la copii cu enurezis.

**Contraindicațiile.** În marea majoritate acestea vor fi determinate de efectele extrarenale, iar uneori și cele renale. Printre acestea pot fi: angina pectorală, infarctul miocardic, aritmiile cardiace, hipertensiunea arterială, insuficiența renală acută, polidipsia psihogenă.

**Reacțiile adverse.** Cel mai frecvent ele sunt determinate de efectele extrarenale. Vasoconstricția sistemică poate cauza creșterea presiunii arteriale (în plus și efectul renal de retenție a apei), dereglări ale circulației periferice (gangrenă), iar cea coronariană va fi responsabilă de ischemia miocardului cu accese de angină pectorală, aritmii. Pot surveni greață, tenesme, dureri abdominale prin spasme intestinale sau uterine, rar reacții alergice (de la urticarie la șoc anafilactic), cefalee. Administrarea intranasală poate fi responsabilă de iritare cu senzație de înțepături, congestie, cu uscăciunea mucoaselor, prurit, edem, rinoree și ulcerare.

**Farmacocinetica.** Vasopresina sub formă de soluție uleioasă se injectează i/m cu formarea unui depo. Efectul survine în 2-4 ore și se menține 1-3 zile, din care cauză este preferată în formele centrale de diabet insipid cu evoluție cronică. Lipresina se folosește sub formă de aerosol nazal cu un efect scurt (3-4 ore) ce necesită 4-6 prize/zi, ultima nemijlocit înainte de somn. Desmopresina sub formă de soluție și aerosoli nazali are un efect mai durabil ca lipresina (8-24 ore) sau i/v și s/c cu durată de 8-12 ore.

#### *PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA FUNCȚIEI GLANDEI TIROIDE*

### **Preparatele hormonale ale glandei tiroide**

În practica medicală se utilizează preparatele hormonale ale glandei tiroide monocomponente (levotiroxina sodică (tiroxina, eutirox, tiro-4 etc.); lio-tironina (triiodtironina, tiroton etc.); tireoidina;) și preparatele combinate (tireotom ( $T_3 + T_4 = 1 : 4$ )-și tireotom forte; tireocomb ( $T_3 + T_4 + KI = 1 : 7 : 15$ ); novotiral ( $T_3 + T_4 = 1 : 5$ ); iodtirox ( $T_4 + KI$ )).

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul de acțiune al preparatelor hormonale tiroidiene se poate realiza la trei nivele. Primul dintre acestea și cel de bază se consideră a se releva prin penetrarea în celulă și interacțiunea cu receptorii nucleari, inclusiv ADN, cu reglarea (majorarea sau micșorarea) expresiei genelor cu influența ulterioară asupra sintezei proteinelor. Acest mecanism este realizat preponderent de  $T_3$  și practic nemanifest la  $T_4$ .

Cel de al doilea nivel se realizează prin interacțiunea triiodtironinei cu receptorii membranei sau citoscheletului cu creșterea captării glucozei și aminoacizilor de către celule, precum și stimularea  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -azei membranare.

Prin cea de a treia ipoteză se estimează interacțiunea hormonilor tiroidieni cu receptorii din membrana mitocondriilor cu reglarea oxidărilor celulare.

**Efectele.** Acțiunea preparatelor hormonale ale glandei tiroide se caracterizează printr-o latență a declanșării efectului, printr-un anumit timp a instalării efectului clinic stabil și o persistență a acestuia după suspendarea tratamentului.

**Tabelul 2.17.1**

**Caracterizarea preparatelor glandei tiroide după latență, durata acțiunii și efectul clinic stabil**

Preparatul	Latența acțiunii (ore)	Efectul clinic stabil (zile)	Durata acțiunii (săptămâni)
Tireoidina	48-120	14-21	variabil
Levotiroxina	12-14	10-15	2-3
Liotironina	4-8	1-2-3	1
Tireotom	6-8	2-3	1-3
Tireocomb	6-8	2-3	1-3
Novotiral	6-8	2-3	1-3
Iodtirox	12-14	10-15	2-3

Preparatele tiroidiene manifestă un șir de efecte caracteristice.

- 1. Intensifică creșterea și dezvoltarea** prin influența asupra proceselor metabolice în țesuturi, precum și prin formarea și eliberarea hormonilor de creștere.
- 2. Influența asupra SNC.** Hormonii tiroidieni sunt indispensabili pentru dezvoltarea capacității intelectuale (insuficiența lor în cretinism duce la retenția ireversibilă a dezvoltării intelectuale cu dereglarea migrării neuronilor, formării sinapselor și legăturilor nervoase). Ei sunt indispensabili pentru sinteza mielinei (în hipotiroidism se dereglează mielinizarea) prin influența la nivelul genelor. Un rol important îl joacă preparatele hormonale pentru cerebel. Aici ele sunt necesare pentru formarea lamininei, proteina matricei extracelulare ce reglează migrarea neuronilor (în cretinism se constată tulburări structurale).
- 3. Influența asupra metabolismului bazal.** Hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen și metabolismul energetic al tuturor țesuturilor și organelor cu excepția creierului, retinei, splinei, plămânilor, gonadelor. Metabolismul bazal crește (cu 60-100%) prin intensificarea fosforilării oxidative în celule și activității enzimelor microzomiale. Se constată amplificarea termogenezei cu efect calorigen.
- 4. Influența asupra SCV.** La utilizarea preparatelor hormonale ale glandei tiroide în cord crește consumul de oxigen, se dezvoltă efectul inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv cu majorarea debitului cardiac, volumului sistolic și presiunii arteriale. În hipertiroidism se dezvoltă hipertrofia miocardului, iar în hipotiroidism – miocardiostrofia cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng. Hormonii tiroidieni influențează direct expresia genelor în cardiomiocite (miozinei, Ca-ATP-azei). Creșterea frecvenței contracțiilor cardiace e cauzată nu

numai de creșterea sensibilității la catecolamine, ci și de o influență directă și reflexă cu micșorarea rezistenței periferice vasculare. Ultima nu este cauzată de acțiunea asupra expresiei genelor.

### 5. Influența asupra metabolismului.

**Metabolismul lipidic.** Hormonii tiroidieni stimulează trecerea colesterolului în acizi biliari cu reducerea hipercolesterolemiei (în hipotiroidism se constată hipercolesterolemie). Are loc captarea LDL de hepatocite (în hipotiroidie este diminuat numărul receptorilor LDL pe hepatocite). Preparatele tiroidiene cresc sensibilitatea țesutului adipos cu stimularea lipolizei, cu majorarea în hipertiroidism a concentrației acizilor grași liberi în plasmă. Hormonii tiroidieni, posibil, reglează corelarea dintre beta-adrenoreceptori și adenilatciclază în adipocite cu majorarea nivelului AMPc. Concentrația acestuia poate fi crescută și de micșorarea activității fosfodiesterazei.

**Metabolismul glucidic.** Hormonii tiroidieni manifestă acțiune contrinsulară cu hiperglicemie. Ultima este cauzată de mai multe mecanisme, printre care: dereglări la nivel postrecepțional în ficat și țesuturile periferice; creșterea absorbției glucozei din intestin (în tireotoxicoză); instalarea insulinorezistenței (în hipertiroidism); micșorarea rezervelor glicogenului în ficat și țesuturile periferice; activarea gluconeogenezei; dezvoltarea hiperinsulinemiei compensatorii. La pacienți se poate manifesta diabetul zaharat nedagnosticat sau necesitatea sporită în insulină în diabetul zaharat tip 1.

**Metabolismul proteic.** La doze mici crește sinteza proteinelor sau enzimelor, iar la doze mari se intensifică dezaminarea cu instalarea unei balanțe azotate negative.

**6. Influența asupra tubului digestiv.** Preparatele tiroidiene cresc secreția de acid clorhidric și pepsină, stimulează peristaltismul.

**7. Influența asupra oaselor.** Hormonii tiroidieni intensifică creșterea oaselor și procesul de osteoliză.

**Farmacocinetica.** Preparatele tradiționale ale levotiroxinei se caracterizează prin absorbție diferită și limitată (35-65%), iar cele contemporane – până la 80%. Absorbția are loc preponderent în duoden și intestinul subțire. Alimentele diminuează biodisponibilitatea preparatelor. În mixedemul grav absorbția se reduce marcant, de aceea, preparatele nu sunt efective la administrarea perorală și se administrează i/v. În sânge levotiroxina și liotironina se află preponderent în stare cuplată cu proteinele plasmatică. În principal ele se transportă în stare cuplată cu o globulină specifică (99%), care are o afinitate mai mare și mai stabilă pentru tiroxină. Transtiretina este o prealbumină ce fixează doar  $T_4$  și are o concentrație mai mare ca globulina specifică. La saturarea globulinei și prealbuminei  $T_4$  se poate cupla și cu albuminele, care posedă o afinitate redusă, precum și cu apoproteinele lipoproteidelor cu densitate mare (HDL). Fixarea cu proteinele plasmatică apără hormonii tiroidieni sau preparatele de metabolizare cu creșterea  $T_{0,5}$ .

Concentrația  $T_4$  în sânge – 5-11  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , iar liberă – 1-2  $\text{ng}/100\text{ ml}$  (0,03%); în timp ce pentru  $T_3$  constituie 95-190  $\text{ng}/100\text{ ml}$ ; iar liberă – 1,5  $\text{ng}/100\text{ ml}$  (0,3%).

Levotiroxina sau  $T_4$  se consideră o formă neactivă, care în ficat, precum și ca excepție în creier, inclusiv hipotalamus, se transformă în forma activă  $T_3$ . Țesuturile periferice utilizează liotironina din sânge. Trecerea  $T_4$  în  $T_3$  are loc sub acțiunea  $5'$ -deiodinazei tip I, II și III. Cea de tip I este prezentă în ficat, rinichi, glanda tiroidă și asigură formarea

de  $T_3$  în sânge, care ulterior este utilizat de țesuturile periferice. Activitatea 5'-deiodinazei este crescută în hipertiroidism și micșorată în hipotiroidism. Diminuarea nivelului  $T_3$  în alte afecțiuni netiroidiene este cauzată de inhibarea 5'-deiodinazei tip I. Aceasta din urmă poate fi inhibată și de propiltiouracil, beta-adrenoblocante, glucocorticoizi, amiodaronă, acizii grași, maladii grave, dietă redusă în calorii (îndeosebi săracă în glucide, deficit de selen), cașexie, perioada intrauterină și a nou-născutului, preparatele radioopace.

Tipul II de 5'-deiodinază este prezent în creier, hipofiză, mușchii scheletici, miocard și asigură formarea intracelulară a  $T_3$  în țesuturile respective. Această enzimă are o afinitate mai mare față de  $T_4$  ca cea de tip I și depinde de nivelul lui. Nu este inhibată de propiltiouracil. În hipotireoză crește activitatea ei, iar în hipertiroidism se micșorează. Prin aceasta se reglează formarea  $T_3$  în creier și hipofiză.

Mai există 5'-deiodinaza tip III care desprinde iodul de la inelul intern al  $T_4$  și este principala enzimă ce inactivează  $T_3$ . Ea există în placentă, piele, creier.

Levotiroxina și liotironina se metabolizează preponderent în ficat prin deiodare, dezaminare oxidativă și conjugare. Se elimină prin bilă. În intestin conjugății parțial se hidrolizează și mai departe participă în ciclul enterohepatic.  $T_{0,5}$  al levotiroxinei – este de 7 zile la eutireoizi, 3 zile la hipertireoidieni, 14 zile la hipotireoidieni.  $T_{0,5}$  al liotironinei – constituie 1-2 zile.

**Indicațiile.** Preparatele glandei tiroide se prescriu pentru tratament de substituție în: hipotiroidism (primar, secundar și terțiar); hipotiroidism congenital (cretinism); hipotiroidism nemanifest (ascuns – crește doar TTH); tireoidita autoimună (boala Hashimoto) cu hipotiroidism; coma în mixedem; tireoidectomia totală în carcinom; tireotoxicoză (în remisiune, după sau în tratament cu tiamazol, pentru preîntâmpinarea efectului lui de gușă).

Cu scop de supresie se indică în: tireoidectomia parțială în gușa nodulară toxică; gușa difuză netoxică; gușa endemică, carcinom tiroidian, noduli funcționali.

**Principiile de dozare.** Tratamentul de substituție. Levotiroxina este cel mai adecvat preparat pentru terapia de substituție, deoarece activitatea ei este previzibilă, iar acțiunea destul de durabilă. Liotironina cu acest scop se folosește doar în cazul când e necesar un efect rapid (în coma hipotiroidiană) sau pregătirea pentru tratamentul cancerului tiroidian cu iod radioactiv. Pentru tratamentul de durată liotironina nu este acceptabilă, deoarece trebuie administrată frecvent, este mai scumpă și pot surveni periodic concentrații ale  $T_3$  peste diapazonul normal. Preparatele combinate se indică când levotiroxina nu este destul de eficientă și la un nivel normal al TSH. Beneficiul acestor preparate nu este dovedit. Concomitent se pot instala concentrații crescute ale  $T_3$ .

În hipotiroidism doza pentru 24 ore a levotiroxinei constituie 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pentru adult sau 120  $\mu\text{g}$  la 70 kg. Însă se folosesc inițial doze mai mici (25-50  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ), treptat crescând doza la intervale de 2 săptămâni după necesitate până la eutireoză sau apariția efectelor toxice. De obicei, se recomandă nu mai mult de 200  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . La vârstnici, la hipertensivi și la bolnavii cardiaci doza inițială trebuie să fie de 2 ori mai mică (12,5-25  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ) cu creșterea treptată sub controlul ECG și tabloului clinic. În formele grave de hipotireoză, de asemenea se începe cu doze mai mici – 12,5  $\mu\text{g}/\text{zi}$  – lent crescând doza.

În hipotiroidismul secundar sau terțiar levotiroxina se asociază cu glucocorticoizi pentru preîntâmpinarea crizei adisonice.

Pentru copii doza la kg/corp este mai mare ca la adulți: sugari – 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 6 luni–1 an – 8-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 1-5 ani – 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 5-15 ani – 3-6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Liotironina poate fi prescrisă în doze de 50-75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  în câteva prize.

În coma mixedemică se injectează i/v levotiroxină sodică, inițial în doza de 200-400  $\mu\text{g}$ , apoi 50-100  $\mu\text{g}/\text{zi}$  până nu va fi posibilă administrarea orală. Dacă lipsește preparatul pentru administrarea i/v, levotiroxina se administrează prin sondă gastrică. În această situație urgentă se va administra i/v și hidrocortizon în doze 200-300  $\text{mg}/\text{zi}$ , apoi 100  $\text{mg}/\text{zi}$ , reieșind din faptul că este micșorată producerea acestuia.

Liotironina se administrează în comă în doze 5-10  $\mu\text{g}$  i/v sau prin sondă o dată la 8-12 ore, până la 50  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Controlul după tratamentul cu liotironină este mai dificil, deoarece nivelul  $T_3$  are variații mari.

O problemă separată prezintă hipotiroidismul nemanifest (ascuns), incidența căruia poate atinge până la 15% din populație, iar la vârstnici chiar până la 25%. Maladia nu are manifestări clinice, nivelele  $T_4$  și  $T_3$  sunt în limitele normei, dar este crescut cel al TSH. Tratamentul de substituție cu levotiroxină în acest caz trebuie individualizat. Datele recente demonstrează că hipotiroidismul nemanifest netratat crește riscul aterosclerozei aortei și infarctului miocardic. De regulă, terapia de substituție se recomandă bolnavilor la care s-a depistat gușă, tiroidită limfocitară cronică, hipercolesterolemie sau diminuarea intelctului, gravidelor.

Un contingent deosebit prezintă gravidele, deoarece la ele hipotiroidia se poate manifesta inițial datorită necesității crescute. Aceasta, de regulă, are loc în cazul tiroiditei limfocitare cronice nemanifeste sau în regiunile cu deficit de iod în apă și alimente. S-a demonstrat că hipotiroidismul gestațional nemanifest se poate complica cu retenție în dezvoltarea psihomotorie a copiilor. Din aceste considerente în primul trimestru al gravidității la toate gravidele cu hipotiroidism în anamneză sau cu risc major de hipotiroidie trebuie determinat nivelul TSH cu efectuarea terapiei de substituție la necesitate. În aceste cazuri e necesar de reținut că dozele de levotiroxină trebuie majorate, deoarece e crescut nivelul globulinelor ce cupleză hormonii tiroidieni sub influența estrogenilor.

În hipotiroidismul congenital (cretinism) tratamentul de substituție se începe până la apariția simptomelor de retenție psihomotorie, în caz contrar nu va fi preîntâmpinată retenția mintală. Din aceste considerente, în multe țări, toți nou-născuții sunt investigați în vederea hipotiroidismului congenital. Hormonii tiroidieni în acest caz au o importanță majoră pentru procesele de mielinizare care au loc intrauterin, înainte de naștere și în perioada nou-născutului. Dozele recomandate de levotiroxină 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  restabilesc nivelul  $T_4$  în limitele normale peste 1-2 săptămâni. Corecția dozelor se efectuează o dată la 4-6 săptămâni în primele 6 luni de viață, apoi o dată la 2 luni între 0,5-1,5 ani și ulterior o dată la 3-6 luni la copiii mai mari pentru a menține concentrația  $T_4$  în limitele 10-16  $\mu\text{g}\%$  și nivelul normal al TSH. Drept criterii clinice adecvate servesc înălțimea, maturizarea scheletului, dezvoltarea psihomotorie.

La nou-născuții prematuri diminuarea  $T_4$  poate fi cauzată de pseudodisfuncția glandei tiroide (se constată la circa 50% copii până la 30 săptămâni gestație). Tratamentul acesteia nu este dovedit din punctul de vedere al raționalității, pe când supradozarea poate duce la consecințe grave.

*Tratamentul supresiv.* Una din cele mai răspândite patologii endocrine sunt nodulii glandei tiroide, care se determină fizical la circa 4-6% din populație, iar după datele

ultrasonografiei la persoanele peste 60 ani se evidențiază la 50%. În cazul depistării nodulilor trebuie exclus cancerul (8-10% din noduli) pe calea investigării glandei tiroide (puncția cu citologia, ultrasonografia, scintigrafia cu  $I^{123}$  sau  $I^{131}$ ). Scintigrafia glandei tiroide permite de a aprecia activitatea, funcționalitatea nodulului, dar cea mai informativă este puncția glandei. În cazul unui nodul benign și nivel normal al TSH se prescrie tratament supresiv cu levotiroxină pentru suprimarea secreției TSH. Se consideră că diminuarea TSH va contribui la involuția nodulului sau oprirea creșterii lui, însă datele sunt încă contradictorii. Pentru evidențierea pacienților la care terapia supresivă cu levotiroxină va fi cea mai efectivă se determină nivelul TSH și se efectuează scintigrafia. Micșorarea conținutului TSH și captarea iodului radioactiv de către nod sugerează un adenom toxic. În acest caz tratamentul supresiv nu are rost, deoarece nodulul funcționează autonom. Cei mai sensibili la terapia de supresie sunt nodulii funcționali. După diminuarea TSH se repetă scintigrafia. În caz că iodul este captat de nodul, înseamnă că el funcționează autonom și tratamentul supresiv trebuie suspendat. La bătrâni și bolnavii cu cardiopatie ischemică tratamentul trebuie efectuat foarte atent. Nodulii reci, de regulă, nu sunt influențați de tratamentul cu levotiroxină. Totuși, poate fi inițiată terapia de probă timp de 6-12 luni care se efectuează până nodulul se micșorează. În caz contrar tratamentul se suspendă și nodulii se supraveghează, cu puncția lor la necesitate.

Cu scop supresiv levotiroxina se administrează în doză unică de 200  $\mu\text{g}/\text{zi}$ .

Controlul eficacității tratamentului se efectuează determinând conținutul în sânge a: TSH (dacă nivelul lui este mai mare de 4  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , doza se crește, dacă este mai mic de 1,5  $\mu\text{U}/\text{ml}$  – doza se micșorează),  $T_4$  (tiroxina liberă), precum și după tabloul clinic.

**Contraindicațiile.** Contraindicații absolute par a fi hipertiroidismul, tiroiditele, cancerul tiroidian. Drept contraindicații relative servesc: infarctul acut de miocard; cardiopatia ischemică, aritmiile cardiace; hipertensiunea arterială; dereglările hepatice și renale; tuberculoza; insuficiența cardiacă decompensată; diabetul zaharat; insuficiența suprarenalelor; asocierea cu anticoagulatele indirecte, antidepresivele triciclice, insulina, anti diabeticile orale, glicozidele cardiace, colestiramina.

**Reacțiile adverse.** La doze mari preparatele hormonale ale glandei tiroide produc simptome de hipertiroidism cu exacerbarea efectelor farmacodinamice la nivelul organelor și sistemelor. La nivelul SNC se constată: hiperexcitabilitate, insomnie, amețeli, tremor. Simptomele cardiovasculare cel mai frecvent sunt manifestate prin: tahicardie, palpitații, accese de angină pectorală, care la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare pot deveni periculoase sau chiar fatale. Din partea tubului digestiv survin: anorexie, diaree, scădere ponderală. La nivelul pielii se pot constata transpirații, congestie cutanată. Pot fi caracteristice în sânge hiperglicemie, balanță azotată negativă, hipocolesterolemie.

### **Preparatele antitiroidiene**

Constituie preparate din diverse grupe capabile direct sau indirect să deregleze sinteza, eliberarea și acțiunea hormonilor tiroidieni.

**După mecanismul de acțiune, preparatele antitiroidiene se clasifică în:**

- I. Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele):**
  - metiltiouracil, propiltiouracil, tiamazol, carbimazol.
- II. Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă:**
  - percloratul de potasiu.



### III. Preparatele care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni:

- iodura de sodiu și de kaliu, soluția Lugol.

### IV. Preparatele care micșorează eliberarea hormonilor din glanda tiroidă și transformarea $T_4$ în $T_3$ :

- litiul carbonat.

### V. Preparatele care distrug foliculii glandei tiroide:

- iodul radioactiv.

### VI. Preparatele cu mecanisme variate:

- beta-adrenoblocantele (propranolol etc.), diltiazemul.

## Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni

(tioamidele)

**Mecanismul de acțiune.** Blochează reacțiile catalizate de peroxidaza tiroidiană, respectiv, oxidarea și transformarea iodului în iod organic, precum și procesele de cuplare a moleculelor iodtirozinelor, dereglând astfel sinteza tiroxinei și triiodtironinei. În afară de aceasta, propiltiouracilul preîntâmpină trecerea  $T_4$  în  $T_3$  la periferie, iar tiamazolul – inhibă sinteza anticorpilor către receptorii tireotropinei în boala Graves-Basedow.

**Efectele.** Efectul survine peste câteva zile sau săptămâni, timp în care se folosesc rezervele de hormoni. Această perioadă (latentă) e mai mică în formele grave de tirotoxicoză, și invers: este mai mare când glanda este mărită, are nodul sau pacientul a primit iod. Cel mai frecvent, efectul clinic stabil se dezvoltă în decurs de 6-8 săptămâni.

**Indicațiile.** Preparatele antitiroidiene din grupa tioamidelor sunt indicate în:

- gușa toxică difuză (boala Graves-Basedow);
- pregătirea pentru intervenția chirurgicală în caz de tirotoxicoză;
- pregătirea pentru tratamentul cu preparatele iodului;
- ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului prin tiroidectomie sau prin iod radioactiv.

**Principiile de dozare.** Tratamentul începe cu doze mari (20-60 mg/zi tiamazol, 400-600 mg propiltiouracil sau metiltiouracil) la un interval de 4-8 ore până se obține o remisiune clinică (1,5-2 luni), apoi se trece la doze de întreținere (2,5-10 mg/zi tiamazol, 50-150 mg/zi propiltiouracil) în 1-3 prize (o priză pentru tiamazol și propiltiouracil și 2-3 prize pentru metiltiouracil). Reducerea dozei se face lent (câte 5 mg tiamazol pe săptămână) pentru preîntâmpinarea tireotoxicozei. După un an de remisiune stabilă la 20-30% pacienți este posibilă suspendarea tratamentului.

Preparatele sunt mai eficiente la persoanele tinere, în tirotoxicoza primar depistată și cu glanda mică. Eficacitatea este mai mică la pacienții cu glanda nodulară.

Doza inițială pentru tiamazol la copii constituie 10 mg/kg/zi, iar cea de întreținere – jumătate din doza de atac (maximă efectivă). În cazul metiluracilului doza eficace este de 2 mg/kg/zi la copiii peste 3 ani, care apoi se reduce în funcție de răspunsul clinic.

Controlul eficacității preparatului se efectuează după tabloul clinic și determinarea  $T_4$ , iar la necesitate după  $T_3$ , în sânge.

**Contraindicațiile.** Tioamidele sunt contraindicate în afecțiunile tiroidiene (tiroidite, cancer tiroidian), leucopenie, lactație. Gravitatea constituie o contraindicație relativă (se estimează raportul risc/beneficiu).

**Reacțiile adverse.** Cea mai gravă reacție adversă este agranulocitoza, care la tiamazol este dozodependentă, iar la propiltiouracil nu, și are o incidență de 0,12 și 0,44% respectiv. De regulă, se constată în primele săptămâni sau luni de tratament, dar poate surveni și mai târziu. Deoarece uneori agranulocitoza poate apărea rapid, este utilă determinarea periodică a leucocitelor pentru diagnosticarea precoce. Primele simptome ale agranulocitozei frecvent se pot manifesta prin dureri în gât și febră, din care cauză pacienții trebuie imediat să se adreseze la medic. O neutropenie ușoară poate fi un simptom al agranulocitozei incipiente, precum și al tirotoxicozei. Suspendarea preparatelor contribuie la dispariția agranulocitozei, care poate fi accelerată prin prescrierea factorului granulocitar colonial.

Cea mai frecventă reacție adversă este erupția urtiformă, uneori hemoragică, care poate dispărea fără a suspenda tratamentul, iar uneori va fi necesară utilizarea  $H_1$ -antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituția antitiroidienelor, deoarece hipersensibilitate încrucișată se constată rar.

Alte reacții adverse pot fi: dureri și redoarea în articulații, parestezie, cefalee, greață, vomă, diaree, pigmentarea pielii și alopecie. Rar se pot constata: febra medicamentoasă, leziuni hepatice și renale, iar pe fundalul tratamentului cu propiltiouracil creșterea activității enzimelor hepatice.

În cazul tratamentului cu tioamide, îndeosebi în doze mari, se poate instala hipotiroidismul, manifestat prin: oboseală, crampe musculare, creșterea volumului glandei fără formarea de coloid, infiltrație mixedematoasă, mai ales la nivelul pleoapelor.

**Farmacocinetica.** Tioamidele se caracterizează printr-o absorbție rapidă și bună din intestin (20-30 min) și o cumulare selectivă în glanda tiroidă. Ele penetrează placenta și epiteliul glandei mamare. Propiltiouracilul se cuplează intens cu proteinele plasmatică, de aceea penetrarea lui prin bariere este limitată, ceea ce permite utilizarea la gravide și în timpul lactației. Perioada de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ) în plasmă este scurtă (2-6 ore), iar în glanda tiroidă – mai mare (7 ore – propiltiouracil și 24-48 ore – tiamazol). Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină. Metabolitul activ al tiamazolului este carbimazolul.

### **Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă și eliminarea iodului**

**Percloratul de potasiu** inhibă captarea iodului ionizat prin suprimarea concurență a transportului lui. Se folosește când nu se suportă alte antitiroidene. Dozele inițiale pentru 24 ore – 480 mg; dozele de menținere – 60-80 mg. Blochează timp îndelungat glanda, împiedicând radiodiagnosticul și tratamentul cu alte preparate, precum și poate provoca anemie plastică.

### **Preparatele care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni**

**Mecanismul de acțiune.** Iodura de sodiu și de kaliu, soluția Lugol la doze peste 6 mg/zi pot bloca captarea iodului, sinteza iodtirozinelor, procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni, precum și trecerea  $T_4$  în  $T_3$ .

**Indicațiile.** Iodurile se folosesc în: formele ușoare ale tirotoxicozei, suplimentar la tiamazol; cazurile grave pentru pregătirea către tiroidectomie; asociere cu antitiroidie-

nele și propranololul în crizele tirotoxicice; protecția glandei de afectarea cu iod radioactiv după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide; radiație excesivă.

**Farmacocinetica.** Efectul survine în 24 ore, iar cel maxim peste 10-15 zile. Dacă tratamentul se întrerupe, simptomele tirotoxicozei se restabilesc sau devin chiar mai pronunțate. Iodurile penetrează placentă, trec în salivă, sudorație, lapte. Se elimină prin urină.

**Regimul de dozare.** În cazul pregătirii pentru tiroidectomie se administrează timp de 10-14 zile după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide. Efecte favorabile sunt determinate de reducerea vascularizării și sensibilității țesutului hiperplaziat la stimulii mecanici.

La necesitate iodurile pot fi folosite pentru protecția glandei tiroide de afectarea cu iod radioactiv. Se folosește soluția Lugol forte (5% iod și 10% KI în apă) câte 10 picături 3 ori/zi luate cu apă sau lapte (o picătură conține 6-8 mg iod).

Preparatele iodului se folosesc de asemenea în tratamentul medicamentos al hipertiroidismului (în cazurile grave cu complicații cardiace – asociate cu tiamazol și propranolol), în boala Basedow cu exoftalmie marcantă. Efectul se dezvoltă în decurs de 24 ore. Nivelul metabolismului bazal se reduce ca și în cazul strumectomiei. Aceasta demonstrează că iodurile blochează eliberarea hormonilor tiroidieni. În afară de aceasta se micșorează puțin și sinteza hormonilor. Efectul maxim se atinge în 10-15 zile cu ameliorarea stării pacienților, glanda devine mai dură, se reduce vascularizarea și dimensiunile celulelor, în foliculi se acumulează coloidul și conținutul de iod organic. Iodurile însă nu înlătură toate manifestările tirotoxicozei, iar peste câțiva timp eficacitatea se pierde. Preparatele iodului nu pot fi utilizate timp îndelungat ca monoterapie, deoarece deja peste câteva săptămâni glanda nu mai reacționează la acțiunea lor blocantă, iar suspendarea lor poate duce la acutizarea tirotoxicozei. Nu se recomandă folosirea iodurilor și în cazul planificării tratamentului cu iod radioactiv, deoarece deionizarea iodului în glandă va reține tratamentul cu câteva săptămâni.

În criza tirotoxică se va administra intern soluția Lugol – 100-150 picături pe zi sau se face perfuzia i/v a unei soluții ce conține 1-2 g iodură de sodiu (în această situație tratamentul intensiv și complex include tiamazol, propranolol, hidrocortizon (i/v), diazepam sau fenobarbital).

În radiație excesivă, după evenimentele de la Cernobîl, pentru blocarea glandei iodurile s-au administrat câte 30-120 mg/zi timp de 10 zile sau în funcție de condiții, ceea ce a permis de a reduce morbiditatea prin cancer tiroidian.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea preparatelor iodului pot surveni simptome de iodism (gust metalic în gură, hipersalivație, lacrimație, rinoree, tuse productivă, artralgi, erupții cutanate), febră, hemoragii, rar edem Quincke, reacție anafilactică. La pacienții sensibili se poate instala starea de hipo- sau hipertiroidism. Utilizarea iodurilor la gravide poate fi responsabilă de dezvoltarea tirotoxicozei (sindromul de gușă) la făt.

### **Preparatele care diminuează eliberarea hormonilor din glanda tiroidă și transformarea $T_4$ în $T_3$ :**

**Carbonatul de litiu** micșorează eliberarea hormonilor din glandă și blochează transformarea  $T_4$  în  $T_3$  la periferie. Preparatul se folosește în formele grave ale tirotoxicozei și după complicații la alte preparate.

Se utilizează timp scurt: 1-3 săptămâni, după posibilitate cu tiamazol. Doza inițială este de 900 mg/zi, care treptat se mărește până la 1800 mg/zi.

## Preparatele cu mecanisme variate

**Beta-adrenoblocantele** inițial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea de a micșora simptomele cauzate de hipertonusul sistemului simpatic, îndeosebi a celor cardiace. Actualmente se consideră că propranololul și analogii lui inhibă trecerea  $T_4$  în  $T_3$  la periferie, posibil, prin blocarea 5-deiodinazei cu diminuarea formării deci a celei mai active forme a hormonilor tiroidieni. De regulă, beta-adrenoblocantele se prescriu în caz de alergie la tioamide și ioduri. Ele pot fi binevenite în criza tirotoxică pentru preîntâmpinarea sau jugularea tahicardiei, fibrilației atriale și hipertensiunii arteriale.

În cazurile când sunt contraindicate beta-adrenoblocantele, cu acest scop poate fi utilizat diltiazemul, dar nu alte blocante ale canalelor de calciu.

### *Calcitonina și preparatele ei*

Calcitonina constituie o peptidă monocatenară din 32 aminoacizi cu o punte disulfidică între cisteinele din poziția 1 și 7. Ea este produsă de celulele C, preponderent din glanda tiroidă, precum și într-o măsură mai mică în paratiroide și timus. Sinteza și secreția calcitoninei este reglată de nivelul calciului ionizat din plasmă. În condiții fiziologice secreția calcitoninei este de 14-30  $\mu\text{g}/\text{zi}$  cu o concentrație în ser a hormonului de 5-50  $\text{pg}/\text{ml}$ . Creșterea concentrației calciului duce la dublarea sau triplarea secreției de calcitonină. În afară de calciu secreția hormonului poate fi influențată de catecolamine, glucagon, gastrină, colecistochinină, rolul cărora nu este definitivat.

Rolul calcitoninei este destul de important la copiii în creștere, precum și în timpul gravidității și alăptării, iar la adultul normal efectul hipocalcemiant este minor (metabolismul osos este puțin influențat). Sunt date care confirmă că după tireoidectomie, când calcitonina dispăre din sânge, nu suferă nici metabolismul calciului, nici masa țesutului osos.

Actualmente, printre preparatele calcitoninei se enumeră: calcitonina porcină (calcitar); calcitonina de somon (miacalcic, calcimar); calcitonina de anghilă; calcitonina umană (cibacalcin). Cea mai activă este calcitonina de somon, care este de circa 30-50 ori mai activă ca cea umană. Aceasta poate fi determinată de: stabilitatea fizico-chimică și biologică mai mare; rată mai lentă a metabolizării; afinitatea mai mare pentru receptorii de la nivelul osteoclastelor; biotransformarea în metaboliți activi.

**Mecanismul de acțiune.** Calcitonina interacționează cu receptorii specifici de la nivelul osteoclastelor, responsabile de resorbția osoasă, cu creșterea AMPc.

**Efectele.** Calcitonina este un hormon hipocalcemiant, antagonist al paratirinei, care produce hipocalcemie prin influența la nivelul oaselor, intestinului și rinichilor.

La nivelul oaselor realizează un **efect antiresorbțiv** prin diminuarea resorbției osoase prin inhibarea funcției osteoclastelor. Această acțiune este realizată prin două efecte:

- efect acut, de inhibare a osteolizei prin diminuarea mobilizării osteoclastelor către suprafețele de resorbție osoasă cu normalizarea turnover-ului osos;
- efect cronic cu reducerea progresivă a numărului de osteoclaste.

Calcitonina poate determina: stabilizarea conținutului mineral osos; creșterea masei osoase, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale; reduce riscul fracturilor (nontrau-

matice) vertebrale, ameliorarea densității minerale osoase lombare (mai evidentă după 6-8 luni).

La nivelul intestinului calcitonina crește adsorbția calciului prin favorizarea formării de metaboliți activi ai colecalciferolului sub influența beta-hidroxi-lazei renale.

La nivel renal calcitonina reduce excreția calciului, magneziului și hidroxiprolinei. Ultima este un parametru ce caracterizează destrucția osoasă. Crește de asemenea eliminarea fosfaților (fosfaturia) cu diminuarea lor în sânge.

Calcitonina provoacă un *efect analgezic* cu diminuarea durerii acute, de mișcare și de repaus în cazul unei fracturi recente. Aceasta permite reducerea necesității în analgezice clasice la pacientele cu osteoporoză postmenopauzală, cu dureri cauzate de fracturi vertebrale și la bolnavii cu metastaze osoase sau boala Paget.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Calcitonina este indicată în: boala Paget, tratamentul osteoporozei postmenopauzale, tratamentul osteoporozei senile și induse de glucocorticoizi, dureri asociate fracturilor vertebrale recente, hipercalcemii de diferită etiologie (hiperparatiroidism, intoxicație cu vitamina D, metastaze osoase, mielom multiplu etc.), pancreatita acută.

În boala Paget calcitonina ameliorează simptomele clinice (durerea, riscul fracturilor patologice, deficitul neurologic), micșorează nivelul fosfatazei alcaline în sânge și excreția hidroxiprolinei prin urină în decurs de câteva săptămâni sau luni. Calcitonina porcină se prescrie în doze de 160-320 UI/zi subcutanat sau intramuscular până la ameliorarea stării pacientului (câteva săptămâni), apoi câte 50-160 UI de 3 ori pe săptămână 6 luni și mai mult. Calcitonina de somon se indică câte 100 UI subcutanat sau intramuscular o dată la 2 zile sau sub formă de aerosoli câte 100 (la început chiar 200 UI) de 2 ori/zi. Calcitonina umană se administrează inițial câte 0,5 mg de 2-3 ori/zi subcutanat sau intramuscular, apoi câte 0,5 mg de 2-3 ori pe săptămână pentru întreținerea efectului. Actualmente se propun și scheme de tratament cu doze mai mici de calcitonină (1 UI calcitonină de porcine de 3 ori/săptămână) care s-au dovedit eficiente și mai bine suportate.

În osteoporoza postmenopauzală calcitonina de somon se poate injecta câte 100 UI zilnic sau la 2 zile în asociere cu calciu (600 mg) și vitamina D (400UI/zi), iar pentru tratamentul de întreținere se poate folosi aerosolul câte 100 UI de 2 ori/zi.

În tratamentul durerilor asociate fracturilor vertebrale recente, se poate administra o doză zilnică de 200 UI intranasal cu un efect benefic în decurs de 7 zile.

În hipercalcemii calcitonina de somon se poate administra intravenos câte 5-10 UI/kg/zi în perfuzie (500 ml soluție izotonică timp de cel puțin 6 ore) sau în 2-4 injecții în cazuri de urgență. Pentru tratamentul cronic se prescriu doze de 5-10 UI/kg/zi în 1-2 prize.

Calcitonina de somon poate fi folosită în tratamentul pancreatitei acute prin perfuzia intravenoasă a 300 UI zilnic timp de 6 zile.

**Contraindicațiile.** Printre contraindicații se enumeră hipersensibilitatea la preparat, sarcina și lactația. E necesară precauție la pacienții cu tratament digitalic.

**Reacțiile adverse.** Calcitonina în general este un medicament bine suportat. La administrarea parenterală și intranasală pot surveni: dereglări gastrointestinale (grețuri, vome care pot fi atenuate prin administrarea unui antivomitiv sau H<sub>1</sub>-antihistaminic, di-

aree, dureri abdominale); reacții alergice cu manifestări cutanate (congestia feței, erupții pruriginoase, urticarie) sau sistemice (inclusiv șoc anafilactic); tremor; uscăciunea, iritarea sau sângerarea mucoasei nazale; toleranța (de regulă, survine la un tratament de durată prin formarea anticorpilor sau intervenția unui mecanism de reglare „down regulation”).

**Farmacocinetica.** Proprietățile calcitoninei diferă în funcție de proveniența hormonului și forma farmaceutică. După o administrare intravenoasă diminuează nivelul calciului peste 6-10 ore. Calcitonina umană are o perioadă de înjumătățire inițială de 3-12 minute, iar cea terminală de 4 ore. Calcitonina de somon după administrarea subcutanată sau intramusculară are o biodisponibilitate de 70%. Concentrația maximă se atinge într-o oră. Are un volum de distribuție de 0,15-0,3 l/kg. Se cupleză 30-40% cu proteinele plasmatică. Se supune metabolizării la nivelul rinichilor cu eliminarea prin urină sub formă de metaboliți. Perioada de înjumătățire constituie 70-90 min.

#### *PREPARATELE HORMONALE ALE GLANDELOR PARATIROIDE*

Parathormonul reprezintă un polipeptid cu masa moleculară de 9500 D constituit din 84 aminoacizi. Activitate biologică manifestă sectorul N-terminal al lanțului, iar cuplarea cu receptorii este asigurată de aminoacizii 1-27. Parathormonul uman diferă de cel din porcine și bovine prin 7 aminoacizi, iar cel N-terminal prin 3 și 4 respectiv. Aceasta determină reacția imunologică și nu activitatea biologică.

Secreția parathormonului este determinată de nivelul calciului (hipocalcemia stimulează, hipercalcemia – inhibă). Inițial se formează un precursor din 115 aminoacizi care prin 2 transformări consecutive în reticulul endoplasmatic (se elimină 25 aminoacizi de la sectorul N-terminal) și aparatul Golgi (încă 6 aminoacizi) rezultă parathormonul ce se păstrează în granulele secretorii și se eliberează apoi în sânge. În mod normal majoritatea hormonului se inactivează prin proteoliză până la secreție. În hipocalcemie proteoliza se reduce și o parte considerabilă se secretă.

Parathormonul este livrat sub formă de paratirină și teriparatidă (rezid din 34 aminoacizi ce determină activitatea biologică).

**Mecanismul de acțiune.** Parathormonul și preparatele lui interacționează cu receptorii membranari ai celulelor-țintă (oase, rinichi, intestin) cuplați prin intermediul proteinei G cu activarea adenilatciclazei și creșterea AMPc. Ultimul, precum și ionii de calciu, ca mesager secundar este responsabil de efectele intracelulare.

**Efectele.** Parathormonul și preparatele lui asigură creșterea nivelului calciului în plasmă și spațiul extracelular prin influența asupra oaselor, rinichilor și intestinului. În intestin crește absorbția calciului, probabil, favorizând trecerea calcifediolului (forma neactivă a vitaminei D) în calcitriol (forma activă a vitaminei D). La nivelul oaselor, în doze mici, stimulează activitatea osteoblaștilor și mărește procesul osteoformativ, iar la doze mari activează osteoclaștii cu eliberarea enzimelor lizozomale și lizarea matricei osteoide proteice cu mobilizarea calciului și fosfatului. În rinichi se intensifică reabsorbția calciului și se suprimă cea a fosfatului, precum și se asigură trecerea calcifediolului în calcitriol. Astfel, crește nivelul calciului și se micșorează cel al fosfatului. Secundar hipercalcemiei se poate majora eliminarea calciului, deoarece reabsorbția tubulară este mai mică față de filtrația glomerulară.

Parathormonul diminuează excreția urinară a magneziului, crescând reabsorbția și mobilizând ionul din oase. Hormonul intensifică excreția apei, aminoacizilor, kaliului, bicarbonaților, clorului, sulfatilor, citratului, dar o inhibă pe cea a hidrogenului. Preparatele parathormonului micșorează concentrația calciului în lapte și salivă, menținând astfel nivelul calcemiei.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Paratirina și teriparatida se indică pentru diagnosticul diferențial al hipoparatiroidismului și pseudohipoparatiroidismului (o boală ereditară rară caracterizată prin răspunsul redus al oaselor și rinichilor la parathormon). În pseudohipoparatiroidism nu se constată o majorare a AMPc în urină.

Paratirina și teriparatida se folosesc uneori în stările acute de hipoparatiroidism cu tetanie în asociere cu preparatele calciului.

Teriparatida actualmente se utilizează în tratamentul osteoporozei postmenopauzale la femei, osteoporozei primare sau osteoporozei prin hipogonadism la bărbați. Dozele recomandate sunt de 20 micrograme pe zi subcutanat cu un efect maxim peste 18 luni.

**Contraindicațiile.** Teriparatida este contraindicată în hipercalemie, insuficiența renală gravă, afecțiuni metabolice ale oaselor (cu excepția osteoporozei primare, inclusiv maladii Pajet), creșterea activității fosfatazei alcaline de geneză neclară, metastaze și tumori ale oaselor în anamneză, în caz de radioterapie a oaselor, graviditate, lactație, la copii până la 18 ani, hipersensibilitate la preparat.

**Reacțiile adverse.** Teriparatida poate fi responsabilă de dezvoltarea reacțiilor adverse la nivelul: sistemului osteomuscular (dureri în membre, convulsii); hemopoiezei (anemie); sistemului nervos central și periferic (cefalee, amețeli, slăbiciune, ishias, depresie); sistemului respirator (dureri în torace, dispnee, emfizem); sistemului cardiovascular (palpitații, tahicardii, hipotensiune arterială); tubului digestiv (greață, vomă); sistemului urinar (enurezis, poliurie, tenesme dureroase); metabolismului (hipercolesterolemie); diverse (transpirație, eritem, reacții alergice în locul injectării).

**Farmacocinetica.** Paratirina în sânge se cuplează cu proteinele, în parte cu o gamma-globulină. Se metabolizează în ficat și rinichi.  $T_{0,5}$  este de 20 minute. Efectul unei doze se instalează în maxim 16-20 ore cu o durată de 36 ore.

## PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Preparatele antidiabetice se clasifică:

### I. După mecanism

1. preparatele de substituție: *preparatele insulinei*;
2. preparatele ce contribuie la eliberarea insulinei; *derivații sulfonilureei – metiglinidele*;
3. preparatele ce contribuie la utilizarea glucozei: *biguanidele*;
4. preparatele ce inhibă absorbția glucozei din intestin: *tetrazaharidele*;
5. preparatele ce cresc sensibilitatea celulelor-țintă la insulină: *tiazolidindionele*;
6. preparatele ce inhibă metabolismul glucozei: *tolrestat, epalrestat*.

### Preparatele insulinei

În funcție de proveniență, deosebim insuline obținute din pancreasul vitelor mari cornute, porcinelor și umane, care la rândul lor se clasifică după mai multe criterii.

## I. După durata acțiunii

### Insulinele umane

1. ultrarapidă și foarte scurtă (începutul – 5-15 min.; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):
  - *insulină lispro (humalog etc.) – insulină aspart (novorapid etc.)*.
2. rapidă și scurtă (începutul – 15-30 min.; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore):
  - *insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)*.
3. intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore):
  - *insulina umană izofan (protamin-zinc) (humulin NPH etc.)*;
  - *zinc-insulina umană (monotard HM etc.)*.

### Insuline bifazice:

- *insulina umană regular solubilă mixată cu insulina umană izofan (humulin M2 - M5, insulin mixtard etc.)*;
  - *insulină lispro mixată cu protamin lispro*;
  - *insulina aspart mixată cu protamin-insulină (NovoMix 30 etc.)*.
4. lentă și durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore):
    - *insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)*;
    - *insulină glargin*;
    - *insulină detemir*.

### Insulinele din bovine și porcine

1. rapidă și scurtă (începutul – 15-30 min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore):
  - *insulina injectabilă neutră (actrapid, berlinsulin etc.)*.
2. intermediare (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore):
  - *insulina zinc suspensie amorfă (insuline semilente sau semilong)*;
  - *insulina protofan (protofan, iletin NPH etc.)*;
  - *insulina zinc compusă (iletin II, insulină lente sau long etc.)*;
  - *insulina solubilă mixată cu insulina izofan suspensie (insulin mixtard etc.)*.
3. lentă și durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore):
  - *insulină zinc cristalină suspensie (insuline ultralente, ultralong)*.

## II. După gradul de purificare

1. tradiționale – la 1 mln molecule insulină revin până la 100.000 molecule impurități (somatostatina etc.);
2. monopice – conțin de la 50 la 1000 molecule impurități;
3. monocomponente – conțin până la 50 molecule impurități;
4. semisintetice – purificate, obținute prin metoda ingineriei genice (umane).

## III. După tipul de insulinizare

1. **insulinele prandiale** – ce asigură o absorbție rapidă și o durată scurtă de acțiune – insulinele cu acțiune ultrarapidă și foarte scurtă și cele cu acțiune rapidă și scurtă;
2. **insulinele bazale (interprandiale)** – asigură o absorbție lentă și acțiune lungă – insulinele monocomponente cu acțiune intermediară și lungă;
3. **insulinele combinate (prandiale și bazale)** – insulinele bifazice care prin componenții lor asigură controlul glicemiei prandiale și bazale.

**Mecanismul de acțiune.** Insulina interacționează cu receptorii membranari specifici (din ficat, mușchi, țesutul adipos și alte organe) ce constau din 2 subunități alfa și



2 subunități beta sub formă de 2 heterodimeri cu activitate tirozinkinazică. Hormonul se cuplează cu subunitățile alfa de pe suprafața membranei celulare cu transmiterea semnalului subunităților beta. Ulterior are loc autofosforilarea resturilor de tirozină și activarea tirozinkinazei. Efectele intracelulare se realizează prin diferite substraturi-mesageri (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS etc.) cu activarea multor enzime intracelulare (GTP-aze, proteinkinaze, kinazele lipidelor etc.) și realizarea acțiunilor metabolice.

Insulina prin mecanismele sale este principalul hormon responsabil de transportul, metabolismul și asigurarea celulelor cu substanțe nutritive. Ea determină procesele anabolice (utilizarea și depozitarea glucozei, aminoacizilor și acizilor grași) și le inhibă pe cele catabolice (scindarea glicogenului, proteinelor, lipidelor). Deopotrivă cu creșterea influxului substanțelor energetice, plastice și ionilor în celule, insulina accelerează migrarea intracelulară a proteinelor, activează și/sau inactivează enzimele, modifică cantitatea proteinelor prin influențarea transcripției genelor și translării ARNm. Se consideră că complexul insulină+receptor penetrează în celulă prin endocitoză unde se scindează. Receptorul se infiltrează înapoi în membrană, iar insulina, posibil, își exercită unele acțiuni intracelulare prin influențarea captării aminoacizilor, translării și alungirii lanțurilor peptidice, preîntâmpinării acțiunii sistemelor proteolitice, sintezei ADN și ARN, mitogenezei și multiplicării celulelor.

Unele efecte ale insulinei se realizează timp de câteva secunde sau minute. Printre acestea se pot enumera stimularea transportului glucozei și ionilor, fosforilarea și defosforilarea enzimelor, inhibarea transcripției genei fosfoenolpiruvatcarboxikinazei. În același timp pentru manifestarea a așa efecte, ca modificarea transcripției majorității genelor și sintezei proteinelor, sunt necesare ore. Influența insulinei asupra proliferării și diferențierii celulelor se realizează doar peste câteva zile. Timpul variabil de dezvoltare a acestor efecte ale insulinei, probabil, este cauzat de diferențele în mecanismele transmisiei semnalelor intracelulare sau de cinetica acestor procese.

Interacțiunea insulinei cu receptorii membranari specifici se soldează cu reglarea: transportului glucozei în celulă, metabolismului glucozei în celulă și transcripției genelor.

*Reglarea transportului glucozei.* Stimularea transportului glucozei în celulă (ficat, mușchi, adipocite) este unul din cele mai importante efecte fiziologice ale insulinei. Glucoza penetrează în celulă prin difuziune facilitată care este asigurată de proteinele transportoare (GLUT<sub>1</sub> - GLUT<sub>3</sub>). Accelerarea transportului glucozei parțial se explică printr-un proces reversibil, necesitant în energie, de migrare a proteinelor GLUT (GLUT<sub>4</sub> și GLUT<sub>1</sub>) din depourile intracelulare spre membrana celulară. Dereglarea acestui mecanism, se presupune, este o verigă patogenetică a diabetului zaharat tip 2.

*Reglarea metabolismului glucozei.* Difuzia facilitată a glucozei în celulă se finalizează cu fosforilarea glucozei în glucozo-6-fosfat sub influența hexokinazei sub formă de 4 izomeri. Hexokinaza tip IV (numită glucokinaza), împreună cu GLUT<sub>2</sub>, se detectează în hepatocite și celulele-beta pancreatice. Hexokinaza tip II se află preponderent în mușchii striati, miocard și țesutul adipos în asociere cu GLUT<sub>4</sub>. Insulina reglează transcripția genelor hexokinazelor.

Glucozo-6-fosfatul este substratul comun pentru două căi metabolice. În primul rând ea se include în glicoliză - cascadă de reacții enzimatice cu formarea de ATP.

Multe reacții ale glicolizei sunt amplificate de insulină fie prin reglarea transcripției genelor ce codează enzimele, fie prin fosforilarea sau defosforilarea reziduurilor serinice și treoninice ce modifică activitatea enzimelor.

A doua cale metabolică se reduce la trecerea glucozo-6-fosfatului în glucozo-1-fosfat cu sinteza ulterioară a glicogenului. Insulina stimulează depozitarea glicogenului prin activarea glicogensintetazei (reacția catalizată de enzimă limitează viteza glicogenezei) și inhibarea fosforilazei (reacția catalizată de enzimă limitează viteza glicogenolizei). Efectele respective, ca și în cazul glicolizei, sunt mediate de fosforilarea sau defosforilarea enzimelor.

*Reglarea transcripției genelor.* Actualmente nu există dubii că unul din efectele importante ale insulinei este reglarea transcripției genelor. Astfel, prin inhibarea transcripției genei fosfoenolpiruvatcarboxikinazei se realizează mecanismul inhibării gluconeogenezei. Acesta din urmă explică de ce în insulinorezistența din diabetul zaharat tip 2 ficatul produce glucoză în exces. Se știe deja că insulina reglează transcripția a peste 100 de gene, însă mecanismul acesteia nu este cunoscut.

### **Analogii insulinelor umane**

Una din cerințele de bază ale insulinoterapiei este modelarea unei insulinemii ce ar asigura compensarea în diabet a metabolismului glucidic ca la persoanele sănătoase în scopul profilaxiei complicațiilor vasculare. Reieșind din faptul că tipul fiziologic al insulinemiei se caracterizează prin secreția permanentă (bazală) a insulinei și exocitozei suplimentare la administrarea hranei (insulinemia alimentară) au fost căpătate insulinele cu acțiune foarte rapidă și durată ultrascurtă (insulina lispro, insulina aspart) care imită mai adecvat insulinemia alimentară sau prandială. Preparatele ce ar imita secreția bazală de insulină ar fi de dorit să fie lipsite de picurile de acțiune, să posede o durată lungă și constantă de acțiune și să fie efective, inofensive și acceptabile în administrare. Cu acest scop au fost elaborate insulinele bazale (insulina glargin, insulina detemir).

### **Analogii insulinelor cu acțiune rapidă**

Analogii insulinelor cu acțiune rapidă reprezintă variante biotehnologice modificate ale moleculei insulinei umane. Printre acestea se enumeră insulina lispro și insulina aspart. Particularitățile de bază ale acestor insuline sunt: absorbția mai rapidă din locul administrării; posibilitatea ingerării hranei imediat după injectarea insulinei sau chiar utilizarea preparatului după masă, ce nu necesită respectarea intervalului de 30 min între injectarea insulinei solubile simple și administrarea hranei; o corespundere mai adecvată dintre folosire și glicemia postprandială; asigură pacienților o libertate mai mare în dietă și modul de viață; risc mai mic al hipoglicemiilor tardive.

**Insulina lispro (humalog).** Preparatul reprezintă un analog al insulinei umane prin modificarea consecutivității aminoacizilor prolină și lizină din insulina umană în pozițiile 28 și 29 ale lanțului B în lizină și prolină (de unde și denumirea). Această modificare s-a bazat pe observația conform căreia hormonul IGF-1 (factorul de creștere insulinic – insulin-like growth factor-1), deși are o structură asemănătoare cu insulina, nu are tendință la agregare, fapt ce a fost atribuit secvenței lizină-prolină în

lanțul IGF-1, față de prolină (B28)- lizină (B29) în insulina umană. Prin această inversare s-a obținut un analog cu o constantă de dimerizare de 300 ori mai mică decât cea a insulinei umane.

Printre indicațiile insulinei lispro putem menționa tratamentul diabetului tip 1: la insuportabilitatea altor preparate ale insulinei; prezența hiperglicemiilor postprandiale ce nu se supun corecției cu alte preparate ale insulinei; insulinorezistența acută la injectarea s/c a insulinelor (datorită degradărilor locale mai intense). La bolnavii cu diabet zaharat tip 2 insulina lispro poate fi folosită când survine: o rezistență la antidiabeticelor orale; dereglarea absorbției altor preparate ale insulinei; hiperglicemia postprandială necontrolată; intervențiile chirurgicale sau maladiile intercurrente.

În cazul trecerii de la insulinele de scurtă durată din bovine sau porcine la insulina lispro va fi necesară corecția dozei, iar dacă aceasta depășește 100 UA/zi se recomandă a efectua corecția dozelor în staționar. Insulina lispro ca monoterapie se administrează de 4-6 ori pe zi, iar în asociere cu cele prolongate de 3 ori pe zi. Preparatul din flacoane se poate asocia cu insulinele umane prolongate, insulina lispro fiind luată prima, iar injectarea se va face imediat după amestecare.

**Insulina aspart (Novorapid).** Preparatul este practic identic insulinei umane cu o modificare în poziția 28 a lanțului B a prolinei cu acidul aspartic, care prin electro-negativitatea sa reduce capacitatea moleculelor de insulină spre agregare cu formarea de hexameri. Anume prezența hexamerilor în insulinele de scurtă durată (datorită și concentrației înalte și mediului neutru), modificarea concentrației în plasmă a insulinei nu corespunde glicemiei (nivelul insulinemiei crește mai tardiv ca al glucozei după mese) ceea ce contribuie la dezvoltarea hiperglicemiilor postprandiale și risc sporit de hipoglicemii ulterioare.

Insulina aspart prin modificările respective asigură: o disociere mai rapidă a hexamerilor în monomeri; o absorbție mai intensivă din țesutul adipos; o atingere a concentrației maxime mai rapide ca insulina umană de scurtă durată în corespundere cu picul hiperglicemiei postprandiale; o eliminare mai rapidă din organism; o imitare practic completă a proprietăților farmacocinetice a insulinei endogene; o injecție nemijlocit înainte sau imediat după masă; începutul acțiunii după 10-20 minute, cu o acțiune maximă între 0,5-3 ore și o durată de 3-5 ore; un control efectiv în cadrul terapiei combinate (insulina bazală+insulina rapidă) cu o frecvență mai mică a hipoglicemiilor nocturne; o reducere mai importantă a hemoglobinei glicozilate (HbA<sub>1c</sub>); o complianță mai bună la tratament și cu o inofensivitate mai mare; o libertate mai mare a regimului alimentar și o reducere a necesității unor aporturi suplimentare de alimente.

E necesar de menționat că, pe lângă prioritățile descrise, afinitatea insulinei aspart față de receptorii insulinei este similară cu cea a insulinei umane.

Indicațiile insulinei aspart ar fi: diabet zaharat tip 1 și tip 2 la copii; pacienții ce folosesc insulina în regimul combinat (insulina prolongată sau bazală + insulina de scurtă durată – așa-numitul bazal-bolus); bolnavii interesați într-o insulinoterapie mai acceptabilă.

În cazul trecerii la terapia cu insulină aspart e necesar un autocontrol al glicemiei, îndeosebi în timpul titrării dozelor. Trecerea de la insulina umană solubilă la insulina aspart în majoritatea regimurilor insulinoterapiei se efectuează prin respectarea prin-

cipiului „unitate la unitate”. Analogul insulinei umane se poate utiliza ca preparat de scurtă durată în cadrul regimului combinat (bazal-bolus). În cazul insulinoterapiei cu insulină de scurtă durată (bolus) se va administra insulina aspart, reieșind din durata mai mică a acțiunii, iar monitorizarea glicemiei se va efectua la fiecare 2 ore sau mai frecvent. Dozele insulinei aspart vor necesita corecție în funcție de datele autocontrolului. De regulă, dacă doza insulinei este sub 20 UA, ea se titrează cu 1-2 UA. În caz că doza hormonului este de 20-40 UA ea se corectează cu un pas de 2-4 UA, iar dacă ea este peste 40 UA, atunci cu o unitate.

În cazul trecerii la insulina aspart nivelul glucozei timp de câteva zile trebuie să fie determinat de bolnav nu mai puțin de 4 ori pe zi în timpul acțiunii maxime a preparatului – 1,5-2 ore după injectare. Frecvența aprecierii glicemiei trebuie crescută în caz de maladii concomitente, după modificarea dozelor sau timpului administrării, precum și în cazul când HbA1c depășește nivelul scontat.

Insulina aspart administrată s/c nu are priorități față de insulina umană solubilă, administrată s/c la pacienții cu cetoacidoză.

### **Analogii insulinelor bazale**

Cu acest scop din anul 2000 în practica medicală a început să se utilizeze analogul insulinei cu durată lungă – **insulina glargin** (Lantus), obținut prin ADN recombinat pe tulpini K 12 de *E.coli*. Acesta se deosebește de insulina umană prin suplimentarea a 2 reziduuri de arginină la sfârșitul lanțului B (în pozițiile B32 și B33) și substituția în poziția A 21 a asparaginei cu glicina. Modificările respective asigură o stabilitate a structurii la mediul acid (pH = 4) și formează microprecipitate la administrarea în mediul neutru al țesutului adipos care întârzie absorbția. Suplimentarea zincului stabilizează microprecipitatele și asigură o durată mai lungă. Ca urmare, insulina glargin nu realizează picuri în sânge ci lent se absoarbe în sânge și menține timp îndelungat o concentrație stabilă care după proprietățile farmacocinetice e similară cu administrarea prin perfuzie s/c neîntreruptă a insulinei.

Printre prioritățile insulinei glargin s-ar pute menționa: profil stabil al glicemiei nocturne; micșorarea frecvenței hipoglicemiilor nocturne; diminuarea nivelului glicemiei matinale; dispariția fenomenului Dawn (al zorilor de zi); posibilitatea unui somn matinal mai durabil fără a înrăutăți indicii glicemiei; o stabilitate a nivelului glucozei în timpul zilei fără risc de hipoglicemie, micșorarea numărului de injecții ale insulinei prolongate. Toate acestea ameliorează calitatea vieții, îndeosebi la copii și adolescenți.

Studiul farmacocineticii insulinei glargin a constatat o absorbție mai lentă și mai durabilă și fără picul acțiunii a acesteia în comparație cu insulina izofan. Concentrația stabilă a insulinei glargin se instalează la 2-4 zile după prima injecție. În țesutul adipos insulina glargin se scindează cu formarea a două produse care persistă în sânge alături de preparatul nemodificat.

Indicații pentru trecerea la insulina glargin trebuie să fie: imposibilitatea compensării metabolismului glucidic cu insulinele tradiționale; evoluția labilă a diabetului; mai mult de 2 injecții ale insulinelor prolongate în zi pentru menținerea insulinemiei bazale; fenomenul Dawn ce necesită administrarea suplimentară a insulinei de scurtă durată în orele precoce de dimineață; predispoziție la hipoglicemiile nocturne; pacienții cu

injecții suplimentare multiple ale insulinelor de scurtă durată pe un fundal de diabet compensat.

Trecerea la insulina glargin este indicată la majoritatea copiilor și adolescenților. Vârsta minimă recomandată de trecere este de 6 ani, deși sunt investigații ce argumentează acest procedeu din primii ani de viață.

Doză inițială de insulină glargin constituie 80% din doza sumară de insulină prolongată, la 2 sau mai multe injecții, sau echivalent cu doza insulinei prolongate, administrată într-o priză. Titrarea dozelor ulterioare se face după glicemia pe nemâncate cu glicemia înainte de somn.

Tempul administrării insulinei glargin poate fi la alegere. La adolescenți, ce prezintă insulinorezistență în orele dimineții, e rațional de indicat insulina glargin înainte de somn. Dacă pacientul prezintă creșterea glicemiei peste 1-2 ore după injectarea insulinei glargin la indicii normali ai glicemiei în timpul nopții e rațional a administra preparatul cu câteva ore mai devreme (înainte de cină). La copii mai mici și la adolescenți, cu o durată mică a maladiei, e rațional de transferat injectarea insulinei glargin în orele dimineții, deoarece insulinemia nocturnă parțial este păstrată și necesitatea nocturnă în insulină prolongată este mai mică ca cea de „zi”.

**Insulina detemir (levemir).** Preparatul reprezintă un analog bazal solubil al insulinei umane prolongate, obținut prin biotehnologia recombinată a ADN cu folosirea tulpinii de *Saccharomyces cerevisiae*. Acțiunea prolongată este datorată autoasocierii marcate a moleculelor de insulină detemir în locul injectării și cuplării moleculelor preparatului cu albuminele prin lanțul lateral. Insulina detemir ajunge mai lent în țesuturile-țintă periferice în comparație cu insulina izofan. Aceste particularități îi asigură preparatului un profil al absorbției și acțiunii mai adecvat ca a insulinei izofan.

Printre prioritățile insulinei detemir se pot enumera: dezvoltarea lentă a efectului cu un maxim între 3-14 ore și o durată până la 24 ore; efectul farmacodinamic este proporțional dozei; asigură un control stabil al glicemiei; un risc mai mic al hipoglicemiilor nocturne; absența creșterii masei corporale, administrarea 1-2 ori pe zi.

Insulina detemir se administrează s/c, iar sub controlul medicului și i/v. La injectarea preparatului în 2 prize concentrația stabilă se obține după 2-3 administrări cu respectarea intervalului strict de 12 ore. Volumul de distribuție constituie 0,1 l/kg. Corecția dozelor insulinei detemir se poate efectua cu un pas de 1 UA la doze până la 60 UA.

### Insuline bifazice

Actualmente sunt livrate și insuline bifazice premixate ce conțin analogi ai insulinelor rapide cu insuline prolongate. Printre acestea se pot enumera: suspensie bifazică de insulină lispro 25 sau 50% cu protamin lispro; suspensie bifazică de insulină aspart 30% cu protamin insulină (Novomix 30).

**Novomix 30.** Preparatul reprezintă o suspensie din 30% insulină aspart și 70% protamin-insulină aspart cristalină. Prin insulina aspart se asigură o absorbție și acțiune rapidă, iar prin protamin-insulină aspart o absorbție și acțiune mai lentă și mai durabilă. Studiul comparativ al insulinei Novomix 30 cu insulinele umane bifazice a demonstrat un control similar și durabil al glicemiei. Totodată analogul bifazic al insulinei aspart a redus mai semnificativ frecvența glicemiei postprandiale și a hipoglicemiilor nocturne.

Novomix 30 poate fi indicat pacienților cu diabet zaharat tip 2 în caz de: control neadecvat al glicemiei pe fond de tratament cu doze maxime de antidiabetice orale; control neadecvat al glicemiei postprandiale pe fundalul terapiei precedente; risc de suspendare a insulinoterapiei din cauza hipoglicemiilor frecvente; imposibilitatea efectuării unui tratament intensiv cu insulină și reglementarea strictă a regimului alimentar.

În cazul bolnavilor cu diabet zaharat tip 1 tratamentul cu Novomix 30 se poate efectua în caz de: stabilirea inițială a diagnosticului la pacienții care nu au folosit insuline; imposibilitatea administrării mai frecvente a insulinei din cauza modului de viață, regimului alimentar, problemelor psihologice; hipoglicemii nocturne frecvente; necesitatea trecerii de la terapia bazis-bolus la o terapie mai puțin intensivă cu controlul adecvat al glicemiei postprandiale.

În cazul inițierii tratamentului cu Novomix 30 la pacienții cu diabet zaharat tip 1 doza inițială se calculează reieșind din 0,4-0,6 UA/kg/zi subdivizată egal înainte de dejun și cină. Doza inițială se titrează cu 2-4 UA la fiecare 3-4 zile. În cazul trecerii de la insulinele bifazice la Novomix 30 dozele se determină după principiul „unitate la unitate” când controlul este satisfăcător, iar la cei cu control nesatisfăcător dozele analogului insulinei vor trebui majorate cu 10-20% în timpul primei săptămâni cu corecția ulterioară la necesitate. Dacă pacientul e transferat de la bazis-bolus terapie la Novomix 30, doza acestuia va trebui testată astfel încât cantitatea insulinei bazale să fie similară componentului bazal al terapiei precedente.

#### **Indicațiile. Printre indicațiile preparatelor insulinei sunt:**

**Absolute:** - Diabet zaharat tip 1 (insulinodependent);

- Stări de precomă și comă;

- Diabet zaharat în perioada de graviditate și lactație;

- În caz de contraindicații pentru antidiabeticile orale.

**Relative:** - Diabet zaharat tip 2 insulinodependent decompensat cu cetoacidoză;

- Diabet zaharat tip 2 cu complicațiile sale;

- Diabet zaharat tip 2 cu cașexie;

- Infecții grave, acutizarea maladiilor somatice; traume grave, intervenții chirurgicale la bolnavii cu diabet zaharat tip 2.

#### **Pentru insulinele umane s-ar specifica următoarele indicații:**

• Alergie la insulinele din porcine și bovine;

• Diabet de tip 1, primar depistat;

• Insulinorezistența (imunologică);

• Diabet zaharat cu lipodistrofii;

• Diabet zaharat labil;

• Diabet zaharat la gravide;

• Utilizarea temporară a insulinei în diabet zaharat tip 2.

### **Principiile de dozare a insulinei**

Pentru dozarea adecvată a insulinei este necesar să cunoaștem unele date fiziologice. Astfel, la un individ sănătos cu pondere normală se secretă 18-40 UA în 24 ore sau 0,2-0,6 UA/kg. Aproximativ 50% constituie secreția bazală (cu o viteză de 0,5-1 UA/oră) și 50% ca răspuns la administrarea hranei (la ingerarea glucozei viteza

crește până la 6 UA/oră). La obezi cu insulinorezistență, dar fără diabet zaharat, secreția hormonului după masă se majorează de 4 ori.

La bolnavii cu diabet zaharat tip 1 necesitatea în insulină poate constitui 0,2-1 UA/kg (în medie 0,5-0,7 UA/kg), în timp ce la cei cu obezitate poate ajunge până la 2 UA/kg. La pacienții cu necesitate sub 0,5 UA/kg se estimează că este păstrată o oarecare secreție a insulinei sau aceștia sunt mai sensibili la hormon datorită stării lor fizice bune. La bolnavii cu diabet, ca și la indivizii sănătoși, necesitatea în insulina bazală (necesară pentru neutralizarea glucozei produsă de ficat) constituie 40-60% din doza noctemerală, iar restul este destinată pentru insulina postprandială (administrată la fiecare masă pentru asimilarea produselor alimentare).

Necesitatea în insulină și regimul de dozare trebuie să asigure un nivel normal al glicemiei. Anume acest criteriu va fi cel mai important în preîntâmpinarea complicațiilor diabetului ce vor determina calitatea vieții pacientului cu diabet. Pentru aceasta cel mai frecvent sunt necesare asocieri de insuline cu acțiuni de scurtă durată și prolongate, adaptate individual la fiecare pacient, prin monitorizarea sau automonitorizarea glicemiei.

Metoda optimă se consideră administrarea insulinei conform ritmurilor biologice de secreție (la mese). La un pacient cu diabet zaharat nou depistat doza inițială de insulină se determină reieșind din următorul calcul: 0,2-0,6 UA/kg pentru adult, ce practic acoperă necesitatea fiziologică, la copii – 0,7-1 UA/kg; la gravide – 0,7-0,8 UA/kg; în comă – 1 UA/kg.

*Regimurile de insulinizare* se clasifică în fiziologice și nefiziologice. Cele nefiziologice nu simulează secreția normală beta-insulinică și prezintă administrarea izolată a insulinelor prolongate sau bazale. Regimurile fiziologice sunt destinate pentru a modela secreția normală de insulină prin utilizarea separată a preparatelor bazale și prandiale în cadrul schemelor combinate.

Insulinele prandiale (cele cu acțiune rapidă și scurtă) realizează o insulinizare prin 3-5 injecții și sunt folosite doar în cazuri speciale (diabet labil sau opțional). Repartizarea dozelor se poate efectua după raportul: 3 prize – 2 : 3 : 1 sau mai frecvent 2,5 : 2,5 : 1; 4 prize – 2,5 : 2,5 : 3 : 1 sau 3 : 2,5 : 2,5 : 1.

Insulinele bazale sau prolongate asigură sau intenționează de a realiza o insulinizare bazală. Însă acest regim de dozare este nefiziologic ca monoterapie insulinică și se folosește mai frecvent în diabet zaharat tip 2 cu insulinoterapie condiționată (insulină + antidiabetice orale). Se pot recomanda insulinele prolongate (de exemplu, NPH) într-o priză seara, iar dacă doza depășește 40 UA pe zi – 2 prize 2 : 1 (2/3 seara și 1/3 dimineața). Cu același scop se poate injecta insulina bazală (glargin) o dată pe zi în orice timp al zilei.

La utilizarea concomitentă a insulinelor rapide sau scurte cu cele prolongate sau bazale se realizează un regim combinat. Acesta este cel mai utilizat în practica medicală, în care raportul cel mai frecvent folosit este de 1 : 2 (1/3 sau 30% rapidă sau scurtă și 2/3 sau 70% prolongată), deși pot fi și alte raporturi 10 : 90, 20 : 80, 25 : 75, 40 : 60 sau 50 : 50%. Schemele de insulinizare sunt foarte variate, dintre care cele mai recomandate sunt:

- a) insulina rapidă sau de scurtă durată se administrează înainte de mese, iar seara înainte de somn – insulina prolongată (NPH) (1/3 din doza zilnică);

- b) dimineața insulina rapidă sau de scurtă durată + insulina de durată intermediară (NPH), înainte de cină – insulina simplă, iar la 22-23<sup>00</sup> insulina prolongată (NPH);
- c) insulina simplă + insulina intermediară – dimineața și seara;
- d) dimineața, înainte de dejun insulină prolongată (uneori și înainte de cină), iar înainte de mese insulină simplă;
- e) insulina bazală (glargin) + insulina rapidă sau de scurtă durată la mese.

Pentru realizarea regimului combinat de insulinizare se poate recurge la: insulinele premixate (de tip mixtard sau humulin M<sub>2</sub>-M<sub>3</sub>), injectarea separată a preparatelor insulinelor cu acțiune rapidă sau de scurtă durată și celor bazale sau prolongate la aceleași ore sau ore diferite, insulinele cu acțiune rapidă sau de scurtă durată și celor bazale mixate ex tempore. Cel mai rațional este determinarea individuală a tipului de insulină și a regimului de dozare în concordanță cu profilul glicemic al pacientului pentru a imita un regim cât mai fiziologic de insulinizare.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Utilizarea insulinei este contraindicată în: insuficiența adenohipofizei; insuficiența corticosuprarenală; miocardită. Un șir de situații prezintă precauții: hipokaliemia, angina pectorală, hiperaciditatea gastrică, administrarea preparatelor retard în diabetul cu complicații cetoacidozice, cu infecții, intervenții chirurgicale.

**Reacțiile adverse ale insulinelor.** Una din reacțiile adverse, legată de acțiunea specifică a hormonului, este **hipoglicemia**. Ea poate fi determinată de: supradozarea insulinei; scăderea spontană a necesității în preparat (în diabet zaharat labil); erori comise de pacient (ingerarea insuficientă de glucide, alimentarea nu la timp, efort fizic neobișnuit etc.). Hipoglicemia se poate dezvolta rapid (supradozarea insulinelor rapide solubile), când vor predomina fenomenele simpato-adrenale, sau lent (supradozarea insulinelor cu acțiune lentă și durabilă), când vor predomina dereglările nervoase centrale (fenomene neuroglicopenice). Printre simptomele subiective ale hipoglicemiilor putem constata: la început senzație de rău, oboseală, teamă, iritație, vertij, apoi urmează greață, cefalee, gastralgii, tulburări de vedere, depresie, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Printre simptomele obiective putem constata: tahicardie, tremor, sudorație, paloare, hipertensiune. Dacă hipoglicemia scade vădit, bolnavul poate intra în comă, pot surveni convulsii (mai ales la copii), iar dereglările neurologice pot deveni ireversibile (îndeosebi la vârstnici).

**Lipodistrofiile** se caracterizează prin sectoare de atrofiie a țesutului adipos cu sectoare de hipertrofie. Atrofiia țesutului adipos se datorează unor procese imunologice determinate de impuritățile pe care le pot conține preparatele insulinei, pH-ul soluției, erori ale tehnicii de administrare (preparatul rece, nimerirea alcoolului sub piele etc.). Aceste manifestări dispar când se trece la un preparat mai purificat și cu injectarea insulinei în zona afectată. Lipohipertrofia subcutanată este cauzată, probabil, de efectul anabolic local al preparatului. Acest fenomen poate fi preîntâmpinat prin schimbarea frecventă a locului injectării.

**Insulinorezistența** se consideră atunci când necesitatea zilnică depășește 200 UA. Ea poate fi falsă (indirectă) și adevărată (propriu-zisă). Cea falsă poate fi determinată de: consumul excesiv de glucide; infecții; traumatisme; intervenții chirurgicale majore;



stres și emoții puternice; unele afecțiuni endocrine (hipersecreție de hormon somatotrop, corticosteroizi, catecolamine etc.); asocierea cu unele medicamente (glucocorticoizii, estrogenii, progestativele, preparatele tiroidiene, fenitoina, litiul, neurolepticele fenotiazinice, acidul nicotinic, diazoxidul, furosemidul, diureticele tiazidice, heparina etc.).

Insulinorezistența adevărată este foarte rară și apare în condiții cronice. Se consideră că ea este de natură imunologică prin prezența în sânge a imunoglobulinelor G (IgG), care leagă specific hormonul inactivându-l. La majoritatea bolnavilor ce administrează insulina în sânge este un titru redus de anticorpi antiinsulinici IgG care într-o oarecare măsură neutralizează acțiunea hormonului. Uneori, preponderent la persoanele cu sensibilitatea redusă a țesuturilor la insulină (la obezi) sau la cei ce au urmat cândva tratament cu insuline slab purificate de bovine, se determină un titru înalt de IgG. Aceasta crește necesitatea în insulină peste 200 UA/zi. Introducerea în practica medicală a insulinelor purificate a redus această complicație. În cazuri rare, insulinorezistența poate fi determinată de epurarea excesivă a hormonului din organism sau prezența unor defecte la nivelul receptorilor insulinici sau la etapele ce urmează activării receptorilor.

**Alergia** la preparatele de insulină este relativ rară. Ea se poate manifesta prin reacții sistemice sau locale. Printre manifestările sistemice se pot constata edemul Quincke, șocul anafilactic cauzate de prezența IgE în titru mare cu eliberarea histaminei din mastocite. Printre reacțiile alergice locale se pot menționa erupțiile cutanate, urticaria, fenomenul Artius. De regulă, aceste reacții sunt mai frecvente la insulinele slab purificate prin prezența a așa impurități ca somatostatina, proteina C, proinsulina, glucagonul sau la cele de bovine și mai rar porcine prin diferența de aminoacizi (respectiv 3 și 1) față de insulina umană. Utilizarea insulinelor purificate reduce vădit posibilele alergii, iar administrarea insulinelor umane reduce în totalitate acest risc.

**Edemele insulinice** se pot manifesta prin edem cerebral, pulmonar, al țesutului adipos, al organelor interne. Ele sunt cauzate de micșorarea bruscă a nivelului glucozei extracelulare față de menținerea unei concentrații majore în celulă. Din aceste considerente supradozarea insulinei cu o terapie de infuzie exagerată este periculoasă. Posibil, în cazul unor hiperglicemii marcante, micșorarea bruscă a glicemiei (sub 12-13 mmol/l) nu este binevenită. Normoglicemia e posibil de realizat ceva mai târziu, odată cu adaptarea pacientului. În cazul apariției edemelor insulinice se prescriu diuretice cu acțiune rapidă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid etc.)

Pe parcursul utilizării preparatelor de insulină mai pot surveni: infecții în locul injectării (datorită nerespectării unor măsuri igienice); creșterea masei corporale (obezitatea) și dereglări tranzitorii oftalmice ale refracției (la începutul insulinoterapiei). Dereglările de vedere survin, de regulă, în primele săptămâni de tratament cu insulină, dar nu necesită schimbarea ochelarilor în primele luni de la depistarea diabetului.

**Sindromul Somogy.** Este cauzat de supradozarea cronică a insulinei de seară. În orice timp în 24 ore nivelul insulinemiei e mai mare decât necesar. Aceasta duce sau la hipoglicemie nocturnă la orele 3 (care nu este depistabilă de bolnav întotdeauna), sau la abuz de alimente (bulimie). Hipoglicemia de diferită genă (supradozarea insulinei, efort fizic excesiv, administrarea alcoolului, alimentație insuficientă) provoacă o hiperglicemie de rîcoșet pe o durată de 8-24 ore.

Excesul de insulină și hipoglicemia stimulează secreția hormonilor contrinsulari, responsabili de hiperglicemia de ricoșet prin producerea de către ficat a glucozei din lipide și proteine. Însă aceasta nu se limitează numai la înlăturarea hipoglicemiei, ci contribuie la creșterea cu mult a nivelului glucozei. Eliberarea acestor hormoni pe fundalul insulinoterapiei, duce la oscilații considerabile ale nivelului glucozei în sânge. Prin aceasta se poate explica evoluția instabilă la mulți bolnavi a diabetului zaharat tip I. În cazurile în care eliberarea hormonilor contrinsulari poate fi destul de mare și de durată se favorizează dezvoltarea cetonuriei și chiar a cetoacidozei diabetice.

Astfel, hiperglicemia, îndeosebi nocturnă și în orele dimineții, poate fi cauzată nu de deficitul, ci de supradozarea insulinei. Ca urmare hiperglicemiile pot fi preîntâmpinate prin micșorarea dozelor insulinei.

### FARMACOCINETICA INSULINELOR

**Căile de administrare a insulinei.** Insulinele, de regulă, se administrează s/c, i/v sau i/m (foarte rar) prin seringi obișnuite, seringi-stilou, pompe insulinice. Sunt studii referitoare la utilizarea intranasală, inhalatorie, orală, cutanată a insulinelor.

Factorii principali implicați în absorbția insulinei sunt dependenți de: preparatul insulinic (insuline rapide, prolongate, bazale sau mixate, doza, concentrația, volumul, originea sau specia), modul de administrare (injecții cu ace prin jet, ace pulverizatoare, infuzii, numărul depozitelor insulinice), diferența între locurile de administrare (calea subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intranasală, prin pompă; profunzimea injectării, regiunea anatomică, prezența lipodistrofiei) și factorii cu influență locală (temperatura, exercițiul fizic, masajul, nivelul glicemiei, neuropatia, sărurile alcaline, fumatul, adiția unor factori hiperemici locali (PGE, fentolamină, aprotinină), degradarea insulinică locală, cetoacidoza).

Farmacocinetica și acțiunea biologică a insulinei pot fi determinate de un șir de factori ce țin de organism și de preparatele insulinice. Printre cei ce țin de organism putem enumera absorbția de la locul administrării, prezența anticorpilor și starea receptorilor insulinici, iar din cei ce țin de preparatele insulinei – tipul, solubilitatea, pH-ul, concentrația și doza.

Absorbția locală a preparatelor insulinei este dependentă de:

- volumul suprafeței active a capilarelor, profunzimea injectării, regiunea anatomică a corpului (abdomen > trunchi > braț > coapsă), starea microcirculației (se ameliorează la căldură, masaj, travaliul muscular, se micșorează în ortostatism și șoc);
- activitatea proteazelor tisulare – la administrarea i/v necesitatea în insulină e mai mică, iar în unele cazuri de insulinorezistență este eficientă injectarea concomitentă a inhibitorilor de proteaze (aprotinină);
- gradul reacțiilor imunologice cutanate la insulină, ce micșorează absorbția ei (IgE, reacțiile imune celulare);

Prezența anticorpilor către insulină, de regulă, crește timpul circulației intravasculare. Timpul dispariției din sânge a complexilor formați e mai mare, decât a dimerilor și hexamerilor liberi ai insulinei. În funcție de gradul legării cu anticorpii, ultimii pot duce la efectul depo (la legarea slabă) sau instalarea insulinorezistenței (la legarea puternică, când se distruge tot complexul).

Starea receptorilor insulinici (densitatea, funcționalitatea, afinitatea) este importantă pentru realizarea efectelor biologice ale insulinei. Numărul și afinitatea lor către insulină se micșorează în acidoză, hiperinsulinemie și hipokaliemie. Actualmente se evidențiază și stări patologice ale receptorilor (boala receptorilor), determinate genetic, ce vor reduce răspunsul adecvat la insulină.

Sub aspectul preparatelor insulinei, poate fi important tipul preparatului (bovine, porcine, umane etc.). Insulina umană acționează mai repede decât preparatele insulinei din porcine sau bovine. Solubilitatea particulelor poate fi determinată de suplimentarea ionilor de zinc sau a protaminei cu formarea de suspensie amorfă sau cristalină. Studiile farmacocineticii au demonstrat că dezvoltarea efectului insulinei este dependentă, în special, de tipul insulinei, și anume de viteza disocierii hexamerilor în monomeri. Acest aspect a fost demonstrat prin obținerea insulinelor cu acțiune rapidă (insulina lispro, insulina aspart).

Insulinele cu pH acid agreghează în țesuturi în punctul izoelectric și se absorb mai lent. Din aceste considerente mai raționale sunt preparatele cu un pH neutru (insulinele NPH).

Un factor important este și concentrația preparatelor insulinei, Astfel, actualmente s-a trecut la utilizarea preparatelor cu o concentrație de 100 UA/ml, iar pentru bolnavii ce prezintă insulinorezistență chiar de 500 UA/ml, deoarece preparatele cu o concentrație mai mare se absorb mai repede.

S-a constatat că dozele mai mari acționează un timp mai îndelungat, iar dozele mici – timp mai scurt. Astfel, o doză de 4 UA a insulinei simple după administrarea s/c la adulți acționează timp de 4 ore, iar cea de 40 UA – mai mult de 8 ore.

Una din cele mai utilizate căi de administrare a insulinelor în tratamentul sistematic este cea subcutanată (s/c). Teoretic insulina poate fi administrată s/c în orice regiune a pielii, dar s-au selectat câteva zone care nu sunt străbătute de nervi, vase mari sau articulații. Printre acestea putem enumera: fețele anterioare și laterale ale brațelor, coapselor, jumătatea inferioară a abdomenului, regiunile fesiere superioare. E necesar să atenționăm pacienții ca să schimbe permanent locurile de injectare a insulinei, pentru a evita lipodistrofiile, iar distanța dintre două înțepături consecutive trebuie să fie de cel puțin 2 cm. După administrarea insulinei pistonul seringii trebuie ținut apăsat și de reținut seringă în piele încă timp de câteva secunde (5-6). Dacă după scoaterea acului din piele se scurge sânge, e posibil că o parte din insulină a ajuns în sânge și există risc crescut de hipoglicemie. După cum am menționat, un șir de factori (efortul fizic, creșterea temperaturii locale, masajul, regiunea administrării etc.) pot accelera sau reduce absorbția insulinei cu consecințele respective (risc de hipoglicemie sau păstrarea hiperglicemiei postprandiale). E important de a instrui pacienții în tehnica injectării insulinelor de diferit tip, element esențial în cadrul autoadministrării și școlarizării acestora.

Insulinele intranasale (prin mucoasa nazală) sunt preparate cu o viteză mai mare de absorbție (efectul se instalează ca la administrarea i/v) ca după injectarea s/c, deși fracția absorbabilă constituie doar 10-20%. Folosind această cale, se obține mai repede picul acțiunii, iar reacțiile adverse după o utilizare îndelungată erau absente. Totodată e necesar de rezolvat un șir de probleme precum: absorbția nazală în funcție de stările patologice ale mucoasei, condițiile climaterice (umiditate, anotimp etc.) și durata administrării.

Insulinele inhalatorii se consideră unele din cele mai cu perspectivă, oferind următoarele avantaje: suprafața mare de absorbție (40-140 m<sup>2</sup>); epiteliul subțire (0,1-0,3 mm); multitudinea alveolelor (500 mln.); evitarea inactivării inițiale în ficat; o reactivitate mai mică la modificările mucoasei. Preparatele inhalatorii reprezintă o pulbere în pachete speciale ce permit în inhalatoarele specializate contemporane de a administra atât doze mici, cât și doze mari de hormoni. Cercetările efectuate au demonstrat că formele inhalatorii ale insulinei sunt mai bine suportate de pacienți, circa 10-40% din doză se absoarbe în sânge, precum și că acestea pot fi folosite ca insuline prandiale, cu asigurarea unui control glicemic bun. De asemenea, s-a demonstrat o asociere benefică a insulinei inhalatorii cu injectarea s/c a insulinei bazale la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și/sau cu antidiabeticele orale la bolnavii cu diabet zaharat tip 2.

Tendențele de elaborare a insulinelor pentru administrarea internă până în prezent nu s-au soldat cu succes. Unii autori au formulat un concept de obținere a derivaților polimerici ai insulinei prin imobilizarea hormonului într-un hidropolimer cu ajutorul unui inhibitor specific al proteinazelor, care preîntâmpină proteoliza insulinei și crește viteza de penetrare a hormonului în circulație. Cercetările experimentale au demonstrat că aceste forme ale insulinei contribuie la micșorarea nivelului glicemiei, dar pentru aceasta sunt necesare doze de 1,5-2 ori mai mari ca pentru injectarea s/c. Este important de menționat că formele enterale ale insulinei pot activ modifica reacția imună, responsabilă de afectarea beta-celulelor la stadiul de prediabet tip I. Dacă acestea se vor confirma, atunci formele respective ale insulinelor vor fi foarte promițătoare.

O alternativă a insulinoterapiei intensive sunt pompele de insulină, ce reprezintă niște mecanisme cu rezervor de insulină ce funcționează cu baterie ce se poartă la brâu, pe umăr (insulina se injectează subcutanat prin intermediul unui cateter) sau sunt implantate subcutanat. Acestea reprezintă sisteme programate de eliberare a insulinei la masă (insulinemia prandială) și între ele (insulinemia bazală), cu regim de zi și de noapte. În rezervoare se pot folosi doar insulinele de durată scurtă sau analogii de insulină cu acțiune rapidă. Utilizarea lor necesită o supraveghere riguroasă, îndeosebi la începutul tratamentului, pentru evitarea cristalizării insulinei, defectelor pompei, strangulării cateterului, strămutarea acului, formarea de abcese și flegmoane.

**Distribuția.** În sânge insulina se află în stare liberă sub formă de monomeri. Volumul aparent de distribuție este echivalent cu volumul lichidului extracelular (10-14 l). Prioadă de înjumătățire în plasmă la persoanele sănătoase este de 5-6 min, iar la bolnavii cu diabet de circa 17 min (datorită anticorpilor la insulină).

**Metabolizarea.** Insulina se metabolizează preponderent în ficat, rinichi și mușchi și în cantități mai mici în țesutul adipos și alte organe. Insulina secretată de pancreas prin vena portă trece prin ficat unde circa 50% se inactivează, din care cauză concentrația în vena portă este de 2-4 ng/ml, iar în sângele periferic de 0,5 ng/ml. Hepatocitele în mod normal inactivează insulina cu viteză maximă. Proteoliza insulinei are loc în hepatocite după internalizarea complexului hormon + receptor, care nimeresc în endosome unde are loc scindarea circa a 50% din insulina captată. O parte se metabolizează în lizozomi. La scindarea insulinei participă câteva enzime, dintre care rolul principal îi revine metaloproteazei cisteinice, localizate în citosol și în endosome. Enzimele date, posibil, participă la inactivarea și altor hormoni, inclusiv glucagonului.

Insulina se filtrează în glomerulii renali cu reabsorbție în tubi, în timpul căreia se inactivează. Insuficiența renală influențează  $T_{0,5}$  a insulinei mai esențial decât cea hepatică, deoarece ficatul nu-și poate asuma metabolizarea hormonului, fiindcă acest proces în mod normal este maxim activat în hepatocite.

Celulele endoteliale asigură un transport al insulinei, sub formă de complex cu receptorul, din sânge în spațiul interstițial, mecanism ce asigură aportul hormonului către celulele-țintă.

### ANTIDIABETICELE ORALE

Antidiabeticele orale sunt compuși de sinteză activi pe cale orală, care pot fi eficiente în unele forme ușoare sau medii de diabet, atunci când boala nu poate fi controlată numai prin dietă, iar injectarea insulinei nu este indispensabilă.

Antidiabeticele orale se clasifică după mecanismul de acțiune (vezi clasificarea antidiabeticelor), influența asupra glicemiei și apartenența de grup și generații. După ultimul criteriu deosebit:

#### A. Sulfonilureicele:

*generația I:* tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă;

*generația a II-a:* glibornuridă, glipizidă, glibenclamidă, gliclazidă, gliquidonă, glimepiridă, glizoxepidă.

#### B. Meglitinidele: repaglinidă, nategilidă.

#### C. Biguanidele:

*I de scurtă durată (4-6 ore):* buformină, metformină;

*II de durată lungă (14-16 ore):* buformină-retard, metformină-retard.

#### D. Tiazolidindionele: ciglitazon, pioglitazon, englitazon, roziglitazon.

#### E. Tetrzaharidele: acarboza, miglitol.

#### F. Inhibitorii aldoreductazei: tolrestat, epalrestat.

#### G. Preparatele combinate: glibomet (glibenclimida + metformina), glucovance (glibenclamidă + metformină), avandamet (metformină + roziglitazon), avandaryl (roziglitazon+glimepiridă).

În funcție de influența asupra glicemiei se disting:

#### I. Antidiabetice propriu-zise:

*A. Hipoglicemiant:* sulfonilureicele, meglitinidele, tiazolidindionele;

*B. Antihiperglicemiant sau euglicemiant:* biguanidele.

#### II. Antidiabetice indirecte (convenționale):

Inhibitorii alfa-glucozidazei și aldoreductazei.

### SULFONILUREICELE

Derivații sulfonilureici sunt una din primele grupe de antidiabetice orale utilizate în practica medicală, care timp de mai multe decenii se considerau cele mai efective preparate hipoglicemiant. Actualmente din această grupă fac parte: tolbutamida (butamid, diabetol, orabet, orinase etc.), clorpropamida (diabinese, melinese, prodiaben etc.), tolazamida, acetohexamida, glibenclamida (maninil, daonil, euglicon, betanz etc.), glipizida (glucotrol), gliclazida (predian, diamicon, diabeton MB, glucostabil), gliquidona (glurenorm), glimepirida (amaril, glemaz), glibornurida, glizoxepida. După durata acțiunii aceste preparate se subdivizează:

1. **De scurtă durată (5-8 ore):** tolbutamida, gliquidona, glibornurida, glipizida.
2. **De durată intermediară (10-18 ore):** acetoexamida, tolazamida, glibenclamida, gliclazida.
3. **De lungă durată (24-72 ore):** clorpropamida.

**Mecanismul de acțiune.** Derivații sulfonilureici își manifestă acțiunea hipoglicemiantă prin mecanism pancreatic și extrapancreatic.

Mecanismul pancreatic rezultă din creșterea secreției insulinei și secundar prin creșterea eliberării somatostatinei și micșorarea nivelului glucagonului. La nivelul celulelor beta ale pancreasului derivații sulfonilureici se fixează cu receptorii specifici (după tipul stimulatoarelor fiziologici – glucozei, leucinei), care sunt asociați cu canalele ionice de kaliu cu micșorarea efluxului acestor ioni din celulă. Ca rezultat survine depolarizarea cu deschiderea canalelor calciului și influxul ionilor de calciu în celulă. Calciul în exces se leagă de calmodulină și activează tirozinkinazele specifice, care contribuie la exocitoza insulinei din granule. Acest efect al sulfonilureicelor poate fi preîntâmpinat de blocantele canalelor calciului, dar la doze de 100-1000 ori mai mari decât cele terapeutice, ceea ce ne demonstrează o diferență dintre canalele de calciu din cord și celulele-beta pancreatice. Acțiune similară pot manifesta și activatorii canalelor de kaliu (diazoxid) și diureticele tiazidice, fapt ce explică efectul hiperglicemiant al acestor preparate. E necesar de reținut că în acest caz sinteza insulinei nu crește, ba chiar se poate micșora. La unii diabetici, îndeosebi la expunerea continuă la acțiunea sulfamidelor antidiabetice, se poate dezvolta o desensitizare a receptorilor de tip „down regulation” cu ineficacitatea preparatelor.

La utilizarea îndelungată a derivaților sulfonilureici se constată o micșorare a concentrației glucagonului în sânge, ce poate fi favorabilă în efectul hipoglicemiant, posibil, acest efect este indirect și determinat de creșterea secreției insulinei, precum și a somatostatinei, care inhibă secreția celulelor-alfa pancreatice.

Mecanismul extrapancreatic este cauzat de: creșterea afinității și densității receptorilor insulinici; stimularea sintezei transportorilor glucozei; inhibarea gluconeogenezei; majorarea sensibilității celulelor-țintă la insulină. Creșterea numărului și afinității receptorilor insulinici a fost dovedit în studiul *in vitro* pe hepatocite, precum și la pacienții cu diabet zaharat, când sulfonilureicele majorau sensibilitatea la insulina exogenă sau cuplarea ei cu receptorii. Concomitent cu aceasta, preparatele pot influența fenomenele care urmează activării receptorilor.

Acțiunea extrapancreatică a glimepiridei poate fi cauzată de creșterea numărului și activității transportorilor glucozei, ce contribuie la accelerarea utilizării glucozei de țesuturile periferice, îndeosebi de cel muscular și adipos. Stimularea lipo- și glicogenezei în miofibre și adipocite poate fi influențată de activarea glicozil-fosfatidilinozitol protaminkinazei C specifice. Diminuarea producerii glucozei de către ficat este determinată de majorarea în hepatocite a fructozo-2,6-difosfatului, ce inhibă gluconeogeneza.

Gliclazida provoacă modificări posttranscripționale ale transportorului GLUT<sub>4</sub> pentru glucoză, amplifică acțiunea insulinei asupra glicogensintetazei musculare, pecum și diminuează formarea glucozei în ficat.

Mecanismele extrapancreatice vor contribui la o ameliorare a metabolismului glucidic la nivelul ficatului, la o micșorare a lipolizei și o creștere a lipogenezei în țesutul adipos, precum și la facilitarea utilizării glucozei în mușchi.

**Efectul hipoglicemiant.** Sulfamidele antidiabetice pot micșora hiperglicemia și provoca o hipoglicemie. Ele sunt efective la pacienții cu funcția endocrină păstrată a pancreasului. Se constată, sub influența lor, creșterea nivelului plasmatic al insulinei și răspunsul pancreasului la încărcarea glucidică, efect mai evident în primele luni de tratament. Derivații sulfonilureici sunt efectivi la diabeticii cu diabet tip 2, îndeosebi cu masa corporală normală, la care se constată o micșorare a secreției insulinei.

Efectul hipoglicemiant este adecvat în cazul unei hiperglicemii mici sau moderate (nu mai mult de 200 mg/100 ml) și care ar necesita o insulină exogenă sub necesitățile fiziologice (sub 40 UA/zi). La tratamentul cu sulfonilureice răspund bine circa 40% și modest altele 30% din pacienți. Se obține, în general, o reducere cu 20-30% a glicemiei a jeun. Vom menționa că aproximativ la 20% din bolnavi nu poate fi controlată glicemia de la începutul tratamentului, iar în fiecare an 5-10% din cei care au avut un răspuns bun, nu mai realizează un control suficient. Totodată la pacienții cu necesarul relativ mare de insulină (30-40 UA/zi), inițial se va începe cu insulină, asociind sulfamidele antidiabetice pe parcurs prin micșorarea cu 25-50% a dozelor insulinei sau suspendarea definitivă a ei la un control adecvat numai cu sulfonilureicele.

E necesar de menționat că efectul hipoglicemiant este mai intens în primele luni de tratament, posibil, datorită creșterii secreției de insulină, reducerii clearance-ului hepatic al insulinei, majorării nivelului insulinei pe nemâncate, intensificării secreției insulinei la administrarea internă a glucozei. Ulterior, deși are loc revenirea nivelului insulinemiei la cifrele inițiale, glicemia se menține la nivel obținut, posibil prin influența mai bună a insulinei asupra celulelor-țintă și reducerea acțiunii toxice a hiperglicemiei asupra beta-celulelor. La utilizarea de durată acțiunea de stimulare a secreției insulinei se reduce (micșorarea numărului de receptori pe celulele-beta).

Preparatele de prima generație, care au o utilizare practic foarte rară, au relativ o potență mică, necesitând doze relativ mari pentru realizarea efectului hipoglicemiant. La rândul lor sulfamidele antidiabetice de generația a doua se caracterizează printr-o potență mai mare, fiind active la doze relativ mici. În același timp, mai frecvent se poate constata hipoglicemia, iar uneori chiar până la coma hipoglicemică. Alte reacții adverse au o frecvență mai mică și sunt mai puțin periculoase ca la prima generație.

**Alte efecte.** Derivații sulfonilureici pot manifesta un șir de efecte sau acțiuni cu o relevanță clinică mai mult sau mai puțin semnificativă. Astfel, unele sulfonilureice exercită efect antitrombotic, inclusiv antiagregant (glimepirida, gliclazida, glipizida). Glimepirida inhibă selectiv ciclooxigenaza și formarea de tromboxan  $A_2$  cu micșorarea agregării plachetare. Gliclazida, de asemenea, inhibă adeziunea și agregarea trombocitelor prin diminuarea nivelului factorilor de activare (beta-tromboglobulinei, tromboxanului  $B_2$ ), cu ameliorarea microcirculației. S-a constatat că preparatul normalizează permeabilitatea vasculară, activează procesele fiziologice de fibrinoliză a endoteliului și crește activitatea activatorului tisular al plasminogenului. Efectul antiagregant și fibrinolic a fost descris și la glipizidă, glibenclamidă.

Unele sulfamide antidiabetice pot manifesta acțiune antioxidantă (glimepirida, gliclazida). Glimepirida crește nivelul alfa-tocoferolului endogen, activitatea catalazei, glutatinoxidazei și superoxidismutazei cu diminuarea stresului oxidativ, persistent la bolnavii cu diabet zaharat. Gliclazida micșorează conținutul produselor peroxidării lipidelor și mărește activitatea superoxidismutazei eritrocitare.

**Indicațiile.** Sulfonilureicele sunt indicate la bolnavii cu forme ușoare sau moderate de diabet zaharat tip 2 în următoarele cazuri: pacienții peste 35-40 ani, bolnavii cu pondere normală, mai rar cu obezitate, maladia nu poate fi controlată prin dietă, exerciții fizice etc., în asociere cu biguanidele, acraboza sau alte antidiabetice orale.

**Regimul de dozare.** Pentru stimularea optimă a secreției de insulină este rațional de a administra sulfonilureicele cu 30 min înainte de masă (excepție pot face doar cazurile de intoleranță gastrică). Regimul de dozare depinde de activitatea preparatului, durata de acțiune și particularitățile evoluției maladiei. De regulă, titrarea dozelor se face treptat în funcție de efectul obținut la un interval de circa 7 zile. Preparatele pot fi administrate într-o priză sau subdivizate în 2-3 prize (chiar și la preparatele de durată lungă la doze mari).

Tolbutamida se recomandă în doze a 0,5-2 g/zi. Inițial se administrează 500 mg dimineața cu creșterea a câte 500 mg fiecare săptămână cu repartizarea dozelor în 1-3 prize.

Olazamida se indică în doze de 0,1-1 g/zi subdivizate la necesitate în 2 prize. Clorpropamida se prescrie obișnuit 250 mg dimineața și rar peste 0,5 g/zi, când crește riscul icterului.

Glibenclamida se recomandă în doze de la 2,5 la cel mult 15 mg/zi în funcție de starea pacientului. Astfel, în diabetul recent depistat se începe cu 2,5 mg înainte de micul dejun. Dacă doza depășește 10 mg/zi, atunci ea se repartizează în 2 prize (dimineața și seara). Doze mai mici sunt necesare la bătrâni.

Glipizida se prescrie în doze de 2,5-30 mg/zi în 1-3 prize, iar gliclazida – 90-320 mg/zi dimineața și seara.

Gliquidona din cauza efectului scurt se administrează de 2-3 ori/zi în doze de 30-120 mg/zi. Dozele terapeutice pentru gliborinuridă constituie 12,5-75 mg/zi în 1-3 prize.

**Contraindicațiile.** Printre contraindicațiile derivaților sulfonilureici se constată diabet zaharat tip 1, precum și diabet zaharat tip 2 în următoarele situații: forme grave, decompensate cu cetoacidoză; prezența complicațiilor diabetice (micro-, macroangiopatii); infecții intercurrente, traumatisme majore; intervenții chirurgicale; graviditate și lactație; come și precome diabetice.

Sulfamidele antidiabetice se utilizează cu precauție în insuficiența hepatică.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale sulfonilureicelor se pot constata:

- hipoglicemii până la comă (indeosebi la preparatele de generația II);
- dereglări digestive (la 5% – greață, vomă, anorexie, diaree, dureri abdominale);
- manifestări alergice (la 2-3% – erupții cutanate, prurit, eritem polimorf, dermatită exfoliativă);
- dereglări hematologice (ca excepție – leucopenie și trombocitopenie reversibile, agranulocitoză);
- icter colestatic (la doze mari);
- creștere ponderală (obezitate);
- creșterea riscului maladiilor cardiovasculare;
- edeme (la utilizarea clorpropamidei);
- efect teratogen (anomalii) și fetotoxic (hipoglicemii la făt);



- rezistență secundară la sulfamide și tahifilaxie;
- efect antabus (după asocierea cu alcoolul).

**Hipoglicemia.** Reacțiile hipoglicemice sunt cauzate mai frecvent de supradozare (absolută sau relativă), insuficiența renală sau hepatică, vârsta înaintată, asocierea cu unele medicamente. În cazul supradozării absolute (administrarea dozelor mari din greșeală sau intenționat, nerespectarea regimului de dozare, reieșind din durata de acțiune) și/sau relative (ignorarea particularităților farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatelor, precum și a particularităților individuale ale pacientului și evoluției bolii) se pot produce hipoglicemii de diferită durată și intensitate. Acestea pot fi de câteva ore la preparatele de durată scurtă (tolbutamida, gliquidona, gliborinurida, glipizida) sau se mențin până la câteva zile la preparatele de durată medie (acetoexamida, tolazamida, glibenclamida, gliclazida) și lungă (clorpropamida). O durată mai mare a hipoglicemiilor se poate constata și în cazul folosirii antidiabeticelor sulfamidice ce formează metaboliți activi (clorpropamida, tolazamida), ce se elimină prin rinichi. În acest caz bolnavii trebuie monitorizați în condiții de staționar pentru a evita recidivele hipoglicemiei.

Mai frecvent hipoglicemiile se pot manifesta la preparatele de generația II, fapt constatat la utilizarea lor după introducerea în practica medicală. Pacienții trebuie neapărat preîntâmpinați despre riscul hipoglicemiei, îndeosebi în cazul bolnavilor cu afecțiuni cardiovasculare, cerebrovasculare și de vârstă înaintată, la care ele prezintă un pericol mai mare.

Hipoglicemiile se pot manifesta frecvent la asocierea cu unele medicamente (sulfamide, AINS, acenocumarol, beta-adrenoblocante, etanol etc.), iar unele medicamente pot atenua manifestările hipoglicemiilor (beta-adrenoblocantele etc.).

Hipoglicemia la vârstnici se poate manifesta prin simptome neurologice, ce necesită asistență urgentă.

Dereglările digestive sunt mai frecvente la administrarea pe stomacul gol (dacă se folosesc cu 30 minute înainte de masă conform recomandărilor), dar care pot fi atenuate prin ingerarea în timpul mesei sau administrarea preparatelor de lungă durată ce necesită o singură priză în zi.

În anii 1970-1990 unele studii au relevat o creștere a riscului agravării maladiilor cardiovasculare (chiar a letalității) pe fundalul tratamentului cu sulfonilureice. Însă utilizarea lor continuă să fie destul de largă prin elucidarea unor particularități ale controlului eficacității și inofensivității preparatelor date.

Rezistența secundară la sulfamidele antidiabetice sau imposibilitatea menținerii unui efect clinic de durată, reprezintă o problemă în terapia diabetului zaharat tip 2. Deoarece una din cauzele ei poate fi nerespectarea dietei, se poate presupune că administrarea sulfonilureicelor cu durată lungă provoacă o refractaritate a celulelor-beta pancreatice. Această problemă, posibil, ar putea fi rezolvată prin întreruperea utilizării pe un timp scurt cu restabilirea sensibilității sau prin „pulsoterapie”, cu administrarea într-o priză a dozelor nictemerale de preparate cu durată scurtă.

După posibilitatea efectului teratogen sulfamidele antidiabetice fac parte din categoria „D”, preparate ce provoacă sau pot provoca anomalii congenitale sau afectări ireversibile la făt. Aceste remedii penetrează placentă cu crearea unor concentrații mai mari ca în sângele matern și persistă la nou-născuți chiar câteva zile după naștere. Cel

mai rapid trece placenta tolbutamida, apoi urmează clorpropamida, glipizida, glibenclamida etc. Se constată diminuarea nivelului glucozei și creșterea insulinemiei la făt și nou-născuți. În condiții experimentale la utilizarea tolbutamidei s-a elucidat sindactilia, vicii cardiace, renale și gastrice, trombocitopenie gravă, iar a clorpropamidei – dereglări structurale ale degetelor, oaselor, intestinului, microcefalie, cvadriplegie spastică.

Sulfamidele antidiabetice penetrează prin epiteliul glandelor mamare și pot crea o concentrație de circa 50% din cea plasmatică la mamă cu modificarea nivelului glucozei la sugar.

În cazul folosirii alcoolului, la circa 1/3 din pacienții cu diabet zaharat tip 2, pot surveni reacții de tip antabus manifestate prin: greață, vomă, anxietate, cefalee, congestia feței, tahicardie, hipotensiune arterială. Din aceste considerente băuturile alcoolice trebuie evitate, iar bolnavii preîntâmpinați obligatoriu.

**Farmacocinetica derivaților sulfonilureici.** În general, preparatele sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal. Proprietățile lor fizice și corelarea cu ingestia alimentară pot modifica viteza pasajului prin mucoasă. Astfel, absorbția glipizidei este întârziată cu 30 min, dacă medicamentul este luat în timpul mesei, de aceea el ar trebui administrat cu 30 min înainte de masă. Absorbția glibenclamidei nu este afectată de alimentație, dar necesită 30-60 min până atinge nivelul capabil să reducă glicemia, de aceea este recomandabilă utilizarea înaintea meselor.

Preparatele se leagă cu proteinele (îndeosebi cu albuminele) în proporție de 75-95%. Moleculele de albumine au mai multe locuri de atașare cu afinități diferite pentru sulfonilureice. Preparatele de I generație sunt captate de albumine prin legături ionice la nivelul anumitor regiuni, în timp ce preparatele de generația II sunt legate de zone nepolarizate ionic. Cuplarea cu proteinele preparatelor din generația I poate influența și poate fi influențată de alte medicamente. Teoretic, preparatele din generația a II-a sunt mai susceptibile la acest gen de interacțiuni medicamentoase.

Metabolizarea are loc în ficat, rezultând compuși inactivi, cu excepția acetohexamidei (al cărui produs de degradare L-hidroxihexamida are o acțiune hipoglicemiantă de 2,5 ori mai mare), tolazamidei (trei metaboliți inactivi și trei cu efect hipoglicemiant) și mai puțin a gliborinuridei (un metabolit din cei 6 este activ).

Eliminarea se face îndeosebi pentru metaboliți pe cale renală, cu excepția gliquidonei care se excretă biliar. Clorpropamida se elimină aproximativ 60% prin urină sub formă activă, ceea ce reprezintă risc de cumulare în insuficiența renală.

Rata de metabolizare și de excreție a sulfonilureicelor prezintă variații individuale importante, probabil determinate genetic. Se presupune că o treime din populație este lent eliminatoare, iar o parte nedefinită rapid eliminatoare. De aici rezultă și consecințele respective.

**Interacțiuni medicamentoase.** Sulfamidele antidiabetice pot prezenta un șir de interacțiuni medicamentoase relevate clinic care pot avea consecințe atât pozitive, cât și nedorite. Preparatele manifestă un sinergism reciproc bilateral prin potențarea acțiunii datorită mecanismelor de acțiune, influențând diferite verigi patogenetice ale diabetului zaharat tip 2, îndeosebi manifestat prin hiperinsulinemie și insulinorezistență, prezența obezității, dereglărilor metabolismului lipidic. În acest aspect este binecunoscută combinația glibenclamidei cu metformina sub denumirea de glibomet. Studiile au demon-

strat că asocierea dată realizează cele mai benefice efecte prin diminuarea nivelului hemoglobinei glicozilate (cu 1,7%) și a glucozei (cu 3,6 mmol/l). Una din indicațiile de rigoare pentru glibomet ar fi ineficacitatea monoterapiei la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Reieșind din tactica terapiei intensive a maladiei, trecerea la glibomet ar fi de dorit să fie cât mai precoce. Actualmente, se consideră că terapia combinată poate fi inițiată ca prima linie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 ce nu au primit antidiabetice orale în cazul: evoluției agresive din start a maladiei (HbA1c peste 8%); diagnosticării tardive a diabetului zaharat tip 2 când deja sunt complicații. Inițial glibometul se indică câte un comprimat (conține 2,5 mg glibenclamidă și 400 mg metformină) cu majorarea treptată a dozei până la compensare stabilă (de regulă, 2-3 comprimate dimineața și seara, maximum 5 comprimate/zi).

Sulfonilureicele, de asemenea, se pot asocia cu acarboza (reduce în medie HbA1c cu 1,3% și glicemia cu 2,2 mmol/l) sau cu tiazolidindionele (nivelul HbA1c și glucozei se micșorează respectiv cu 0,7-1,8% și 3 mmol/l la combinarea cu troglitazonul). Utilizarea concomitentă cu preparatele insulinei este indicată când dozele hormonului depășesc 100 UA/zi.

Interacțiunea sulfamidelor antidiabetice cu alte grupe de medicamente poate fi de ordin farmacocinetic. Datorită faptului că majoritatea sulfonilureicelor se cuplează intens cu proteinele plasmatică (peste 90%), la asocierea cu alte grupe ce la fel se leagă într-un procent mare de proteine (antiinflamatoriile nesteroidiene, sulfamidele antibacteriene, anticoagulantele indirecte, clofibratul, cloramfenicolul, digitoxina etc.), se constată creșterea efectului hipoglicemiant prin majorarea fracției libere a antidiabeticelor. O altă particularitate farmacocinetică importantă a derivaților sulfonilureici este metabolizarea intensă în ficat, care poate fi influențată de inductorii sau supresorii enzimelor microzomiale hepatice. Astfel, efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor este diminuat de inductorii enzimatici (barbituricele, îndeosebi fenobarbital, și mai rar de carbamazepină, fenitoină, rifampicină etc.) și, invers, accentuat de supresorii enzimatici (cimetidină, cloramfenicol, fenilbutazonă, inhibitorii MAO etc.).

Alcoolul etilic în intoxicații acute poate favoriza hipoglicemia prin inhibarea metabolizării sulfamidelor și prin inhibarea gluconeogenezei.

Pentru sulfamidele antidiabetice, care se elimină sub formă activă (clorpropamida, tolazamida), la asocierea cu probenecid efectul hipoglicemiant poate crește din cauza inhibării eliminării antidiabeticelor.

Interacțiunile de ordin farmacodinamic cu alte grupe de medicamente se datorează efectelor antagoniste, realizate prin diverse mecanisme. Astfel, adrenomimeticele, excitantele SNC, prin activarea sistemului simpatic, vor crește nivelul glucozei în sânge prin mecanism de stimulare a glicogenolizei și gluconeogenezei la nivel hepatic și muscular. Diazoxidul și diureticele tiazidice, mai puțin furosemidul, prin activarea canalelor de kaliu vor preîntâmpina efectul de creștere a secreției de insulină a sulfamidelor antidiabetice. Clorpromazina poate, de asemenea, să micșoreze secreția de hormon.

Corticosteroizii, glucagonul, estrogenii și anticoncepționalele combinate pot antagoniza acțiunea hipoglicemiantă a sulfonilureicelor prin mecanisme bine cunoscute asupra metabolismului glucidic. Antagoniștii calciului (verapamilul, nifedipina etc.), deși teoretic, pot diminua efectul sulfamidelor antidiabetice prin blocarea influxului

calciului în celulă, acest mecanism la nivelul pancreasului se va realiza numai la doze foarte mari, deoarece canalele de calciu din celulele-beta pancreatice diferă față de cele din cord și vase.

Beta-adrenoblocanțele (îndeosebi cele neselective) pot favoriza efectul hipoglicemiant și masca simptomele lui (și întârzia ieșirea din hipoglicemii) prin blocarea efectelor catecolaminelor.

Sulfamidele antibacteriene (sulfametoxazolul din componența cotrimoxazolului) pot manifesta efect de tipul sulfonilureicelor cu stimularea secreției de insulină și dezvoltarea hipoglicemiilor, îndeosebi la vârstnici, la cei cu insuficiență renală acută.

Salicilații pot accentua hipoglicemia, la utilizarea concomitentă cu sulfonilureicele, prin micșorarea eliberării glucozei din ficat.

Medicamentele hipolipemiante (bezafibrat, gemfibrozil) pot accentua hipoglicemia prin intensificarea utilizării periferice a glucozei datorită scăderii nivelului acizilor grași liberi.

## BIGUANIDELE

**I. De scurtă durată (4-6 ore):** *buformină, metformină.*

**II. De durată lungă (14-16 ore):** *buformină-retard, metformină-retard.*

Actualmente este revăzută utilizarea biguanidelor datorită incidenței în creștere a diabetului zaharat tip II, îndeosebi pe fond de obezitate, hipodinamie, dislipidemii, hiperinsulinemie și insulinorezistență.

**Mecanismul de acțiune.** Biguanidele exercită un mecanism extrapancreatic la păstrarea unei funcționalități limită a pancreasului. Una din principalele verigi ale mecanismului de acțiune a biguanidelor este sensibilizarea țesuturilor periferice la acțiunea insulinei. Aceasta se poate realiza prin următoarele mecanisme: potențarea acțiunii insulinei; creșterea afinității și numărului receptorilor la insulină; stimularea activității tirozinkinazice a receptorilor insulinici; amplificarea sintezei glicogenului; stimularea expresiei și activității transportorului glucozei GLUT<sub>4</sub>.

Indirect sensibilitatea la insulină se poate majora prin intensificarea esterificării acizilor grași și inhibarea lipolizei în țesutul adipos.

Prezintă interes în acțiunea metforminei și capacitatea preparatului de a reduce formarea glucozei de către ficat prin creșterea sensibilității hepatocitelor la insulină, precum și prin diminuarea gluconeogenezei și glicogenolizei ce asigură normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate.

Un component important în mecanismul de acțiune al biguanidelor este capacitatea de a micșora absorbția glucidelor din intestin cu atenuarea ulterioară a picurilor glicemiei postprandiale, asociate cu riscul letalității precoce din cauza maladiilor cardiovasculare.

Studii recente au demonstrat că metformina exercită un efect pozitiv asupra stresului oxidativ, relevat fie prin captarea nemijlocită a radicalilor liberi, fie prin inhibarea generării radicalilor superoxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>).

În mușchi este favorizată captarea glucozei cu oxidarea ei și sinteza sporită a glicogenului.

La nivelul mucoasei intestinale are loc favorizarea trecerii glucozei în lactat cu absorbția ulterioară a acestuia în sânge și utilizarea lui în ficat pentru gluconeogenază.

Se consideră de asemenea că biguanidele pot micșora nivelul glucagonului în sânge.

**Efectul hipoglicemiant.** Biguanidele, spre deosebire de sulfamidele antidiabetice și insulină, diminuează la normal hiperglicemia, dar nu modifică practic glicemia normală. Din această cauză ar fi binevenit ca ele să fie numite antihiperglicemiant sau eu-glicemiant. Prin reducerea nivelului crescut al glucozei se micșorează și hiperinsulinemia. Metformina este efectivă în nivele ale glicemiei ce nu depășesc 200 mg/100 ml.

Efectul antihiperglicemiant crește odată cu majorarea dozelor de la 500 la 2500 mg fără a se majora riscul efectelor adverse gastrointestinale sau acidozei lactice.

Biguanidele pot reduce excesul ponderal, spre deosebire de sulfonilureice și insulină.

Metformina poate preîntâmpina dezvoltarea diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu dereglarea toleranței la glucoză prin stoparea pierderii capacității secretorii a beta-celulelor pancreasului. Această acțiune profilactică se consideră benefică la biguanide și este rezonabil de a fi utilizată până la apariția manifestărilor clinice ale diabetului zaharat tip 2 (cam cu 5-7 ani înainte).

**Alte efecte.** Biguanidele exercită o influență benefică asupra metabolismului lipidic, manifestată prin: micșorarea nivelului trigliceridelor prin scăderea sintezei hepatice a lipoproteinelor de densitate foarte mică (VLDL) cu 10-20%, colesterolului lipoproteinelor de densitate mică (LDL) cu 10%, acizilor grași liberi și majorarea conținutului lipoproteinelor de densitate mare (HDL) cu 10-20%. Concomitent are loc inhibarea lipolizei în mușchi și țesutul adipos. Aceste momente sunt cauzate de diminuarea hiperinsulinemiei, iar ele contribuie la înlăturarea insulinorezistenței, frecventă la obezi.

Metformina manifestă efect anorexigen cu reducerea utilizării alimentelor. Acesta se va răsfrânge pozitiv și asupra efectului hipoglicemiant prin micșorarea nivelului glucozei și a masei corporale, respectiv a gradului obezității, unul din factorii de bază ai insulinorezistenței.

Multiple studii au relevat o influență benefică a metforminei asupra hemostazei. Astfel, s-a constatat o diminuare a nivelului inhibitorului activatorului plasminogenului și factorului Wilebrand, a fibrinogenului, precum și o majorare a concentrației activatorului plasminogenului, activității fibrinolitice. De asemenea, s-a demonstrat că preparatul acționează nemijlocit asupra structurii fibrinei și inhibă agregarea plachetară.

În mai multe studii s-a relevat acțiunea cardioprotectoare a metforminei prin influența benefică asupra simptomelor clinice și electrocardiografice la pacienții cu cardiopatie ischemică cu sau fără diabet zaharat tip 2.

**Indicațiile.** Indicația principală a biguanidelor este diabetul zaharat tip 2 cu obezitate unde sunt benefice efectele asupra metabolismului glucidic și lipidic, precum și diminuarea apetitului. O altă indicație este diabetul instabil, în care se asociază la insulină, pentru a reduce pericolul de hipoglicemii. Biguanidele pot fi asociate cu sulfamidele în cazul controlului insuficient al glicemiei cu ultimele. Această asociere, împreună cu un control mai efectiv al evoluției diabetului tip 2, permite de a reduce dozele ambelor componente și respectiv a diminua reacțiile adverse posibile.

Actualmente sunt tendințe de a prescrie biguanidele în „sindromul X” manifestat prin insulinorezistență, dereglarea toleranței la glucoză, simptome de diabet zaharat tip 2, hiperinsulinemie, creșterea trigliceridelor, VLDL, micșorarea colesterolului și HDL, hipertensiune arterială.

**Regimul de dozare.** Tratamentul cu metformină se inițiază câte 0,5 de 2 ori/zi (la dejun și cină). La necesitate doza se poate crește până la 1,5-2 g/zi (maxim 2,5 g/zi) la intervale de 1-2 săptămâni. Metformina-retard se indică câte 850 mg la interval de 12 ore și este preferabilă în cazul dozelor mai mari. Simptomele digestive sunt mai rare.

**Contraindicațiile.** Biguanidele sunt contraindicate în: formele grave decompensate de diabet; comele și precomele diabetice; diabetul zaharat tip 1 (ca monoterapie); maladiile renale sau insuficiența renală; afecțiunile hepatice sau insuficiența hepatocelulară; insuficiența cardiacă sau respiratorie; infarct recent de miocard; sarcină și lactație; cercetări cu iod radioactiv; infecții grave; stări hipoxice (șoc, septicemie, pneumopatii etc.); febră, greață, vomă; hipersensibilitate la preparat; asocierea cu alcool sau medicamentele ce conțin alcool (riscul acidozei lactice cu deces).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale biguanidelor se enumeră: dereglări dispeptice (greață, vomă, disconfort abdominal, anorexie marcantă, gust metallic în gură, uneori diaree persistentă); lactacidoză; tahicardie și majorarea presiunii arteriale; anemie megaloblastică; accentuarea hipoglicemiei la asocierea cu insulina și sulfamidele antidiabetice.

Dereglările dispeptice sunt mai manifeste la începutul tratamentului. Ele pot diminua spontan sau la micșorarea dozelor. Aceste simptome pot fi prevenite prin administrarea preparatului la mese.

Acidoza lactică, deși se dezvoltă rar, este o reacție adversă foarte periculoasă. Aceasta este mai frecventă în cazul utilizării fenforminei, din care cauză preparatul a fost retras din utilizare. Riscul lactacidozei este crescut în cazul: insuficienței renale (organice sau funcționale, inclusiv cauzată de folosirea unor medicamente nefrotoxice – antibiotice, diuretice, substanțe iodate de contrast etc.), hepatice, cardiace și respiratorii; utilizării dozelor mari de biguanide; diabetului neechilibrat; cetoacidozei diabetice; asocierii băuturilor alcoolice; postului prelungit. Unul din primele simptome sunt durerile musculare care impun determinarea nivelului lactatului în sânge. Dacă acesta depășește 3-3,5 mmol/l e necesară suspendarea biguanidelor. Alte simptome ale acidozei lactice pot fi: astenia marcantă; dureri abdominale intense care pot evolua până la comă cu colaps și polipnee.

La tratamentul de durată cu biguanide se dereglează absorbția vitaminei B<sub>12</sub> și acidului folic cu dezvoltarea anemiei hiperchrome (megaloblastice).

La utilizarea biguanidelor ca monoterapie nu survin hipoglicemiile. Preparatele pot crește riscul acestora în tratamentul combinat prin insulină și sulfonilureice.

**Farmacocinetica.** Biguanidele se indică în timpul sau imediat după masă. Absorbția este rapidă și bună cu o biodisponibilitate de 50-60%. O cuplare intensă cu proteinele prezintă buformina și fenformina, în timp ce metformina nu se leagă cu ele. Circa 30-40% buformină și fenformină se metabolizează în ficat, iar restul și metformina completamente se elimină sub formă neschimbată prin urină. Perioada de înjumătățire în plasmă este de 3 ore pentru metformină și circa 5 ore pentru fenformină și buformină. Durata de acțiune este de circa 5 ore la fenformină și 11 ore la buformină și metformină. Din aceste considerente formele obișnuite se indică de 2-3 ori/zi, iar cele retard 1-2 ori/zi. Buformina este o alternativă a metforminei.

**Interacțiuni medicamentoase.** Biguanidele pot prezenta un șir de interacțiuni medicamentoase cu medicamente din diverse grupe, determinate de proprietățile farmaco-

dinamice și farmacocinetice. Asocierea metforminei cu glibenclamida (glibomet) este una din cele mai raționale în tratamentul diabetului zaharat tip 2. Biguanidele pot fi asociate și cu repaglinida cu o diminuare a nivelului HbA1c (cu 1,4%) și al glucozei (cu 2,2 mmol/l). Această combinație este argumentată prin particularitățile farmacodinamice ale efectului hipoglicemiant. Metformina poate fi asociată cu insulina (la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 și tip 2) pentru înlăturarea, posibil a insulinorezistenței și preîntâmpinarea creșterii ponderale, cauzate deseori de dereglările metabolismului lipidic. În acest caz e necesară o corecție a dozelor, deoarece poate fi pericol de hipoglicemie.

Glucocorticoizii, estrogenii, progestativele, asociațiile estrogenprogestative, danazolul manifestă efect hiperglicemiant și pot micșora acțiunea biguanidelor ce va necesita majorarea dozelor antidiabeticului sau asocierea sulfamidelor, insulinei. În plus, glucocorticoizii provoacă cetoză.

Neurolepticele fenotiazinice, preparatele hormonilor tiroidieni, beta-adrenomimeticele, fenitoina, acidul nicotinic, antagoniștii calciului, izoniazida cresc nivelul glucozei și reduc efectul metforminei.

Un șir de preparate prezintă interacțiuni medicamentoase la nivel farmacocinetic. Astfel, diureticele (îndeosebi de ansă), preparatele radioopace ce conțin iod și alte preparate nefrotice pot provoca insuficiență renală funcțională cu micșorarea eliminării metforminei și amplificarea efectului ei. Unele medicamente ca: amiloridul, digoxina, procainamida, chinidina, ranitidina, cimetidina, vancomicina concurează cu metformina în procesul de secreție tubulară și, îndeosebi la tratamentul de durată, reduc eliminarea antidiabeticului cu creșterea concentrației și efectului lui.

Utilizarea alcoolului pe fundalul tratamentului cu metformină crește riscul acidozei lactice.

## TIAZOLIDINDIONELE

Reprezintă comparativ o nouă grupă de antidiabetice orale. Din acestea, ciglitazonul și troglitazonul la tratamentul de durată s-au dovedit a fi hepatotoxice, iar pioglitazonul (actos) și rozigitazonul (avandia) micșorează nivelul glucozei fără efecte hepatotoxice serioase. Tiazolidindionele, ca și metformina, sunt benefice în caz de insulinorezistență.

**Mecanismul de acțiune.** Acțiunea tiazolidindionelor este dependentă de prezența producției insulinei endogene. Ele sunt agoniști selectivi ai receptorilor activați de proliferare a peroxizomului-gama (PPAR- $\gamma$ ), receptori nucleari ce fac parte din aceeași familie ca și receptorul retinoic RXR, receptorul pentru hormonii tiroidieni și pentru vitamina D. Receptorii PPAR (izoformele  $\alpha, \beta, \gamma$ ) sunt activați de acizii grași naturali, precum și de agoniștii sintetici de tipul tiazolidindionelor.

Receptorii PPAR- $\gamma$  sunt localizați la nivelul țesutului adipos și musculaturii scheletice, iar subtipul PPAR- $\gamma$ -1 – la cel al ficatului și miocardului. Preparatele provoacă modificări ale complexului dat care se fixează cu ADN și modulează transcripția mai multor gene ce joacă un rol important în răspunsurile insulinice, precum și lipoproteinlipazei, proteinelor ce transportă acizii grași, proteinele adipocitelor ce fixează acizii grași, GLUT-4, fosfoenolpiruvat carboxikinazei etc. Astfel, s-a constatat că receptorii PPAR- $\gamma$  au un rol important în depozitarea lipidelor în țesutul adipos subcutanat,

în dezvoltarea și diferențierea adipocitelor, precum și induce creșterea de adiponectină. Ultima stimulează oxidarea acizilor grași liberi, scade nivelul plasmatic al trigliceridelor și ameliorează metabolismul glucidic prin majorarea sensibilității la insulină. S-a semnalat că insulinorezistența corelează cu nivele reduse de adiponectină.

Stimularea receptorilor PPAR- $\gamma$  inhibă expresia genei leptinei și factorului de necroză tumorală alfa (TNF $\alpha$ ). În același timp TNF $\alpha$  este un inhibitor al expresiei genei PPAR- $\gamma$ .

S-a demonstrat că accelerarea utilizării glucozei la periferie de către agoniștii selectivi ai receptorilor PPAR- $\gamma$  este cauzată de influența lor asupra căii de semnalizare a insulinei prin creșterea expresiei genei transportorului intracelular al glucozei GLUT-4.

**Efectul hipoglicemiant.** Acțiunea primară a preparatelor din această grupă este determinată de creșterea insulinosensibilității periferice la nivelul ficatului, mușchilor și adipocitelor cu scăderea rezistenței la insulină fără să majoreze secreția hormonului endogen. Tiazolidindionele își realizează efectul de micșorare a nivelului glucozei lent cu un maxim peste 1-2 luni. Preparatele reduc producerea glucozei și gluconeogeneza din ficat cu creșterea captării glucozei de către mușchi. În diabetul zaharat tip 2 se constată micșorarea insulinorezistenței, amplificarea eficacității insulinei endogene cu diminuarea insulinemiei, reducerea nivelului HbA<sub>1c</sub>. Tiazolidindionele micșorează conținutul acizilor grași liberi. La tratamentul de durată se constată diminuarea nivelului trigliceridelor și majorarea HDL, fără a modifica pe cel al LDL și colesterolului total.

**Indicațiile.** Pioglitazonul și roziglitazonul sunt indicate în tratamentul diabetului zaharat tip 2 în calitate de: adjuvant la dietă și exerciții fizice; monoterapie la ineficacitatea dietei și exercițiilor fizice; component al terapiei combinate cu sulfonilureice, metformină sau insulină; terapie triplă cu sulfamide antidiabetice și biguanide.

**Regimul de dozare.** Pioglitazonul se indică în doze individuale o dată pe zi, indiferent de mese. Dozele inițiale ca monoterapie constituie 15 sau 30 mg/zi, care la necesitate se cresc până la 45 mg/zi. În cazul terapiei combinate cu sulfamidele sau metformina se prescrie 15 sau 30 mg/zi. Doza ambelor antidiabetice rămâne neschimbată. Hipoglicemia poate surveni în cazul derivaților sulfonilureici, ceea ce impune micșorarea dozelor acestora. În cazul metforminei aceasta este puțin probabilă. La asocierea cu preparatele insulinei doza de asemenea este de 15-30 mg/zi cu corecția acesteia cu 10-25% când nivelul glucozei este sub 5,5 mmol/l. În insuficiența renală nu e necesară corecția dozelor pioglitazonului.

Roziglitazonul se administrează indiferent de mese în 1-2 prize. La adulți doza inițială constituie 4 mg/zi care în cazul răspunsului insuficient peste 6-8 săptămâni se poate majora la 8 mg/zi. La asocierea cu insulina se recomandă 4 mg/zi cu o creștere până la 8 mg/zi numai după aprecierea riscului reacțiilor adverse și examinarea minuțioasă a bolnavului.

**Contraindicațiile.** Tiazolidindionele sunt contraindicate în: graviditate; lactație; diabet zaharat tip 1; cetoacidoza diabetică; hipersensibilitate la preparate; afecțiuni moderate sau grave ale ficatului.

Cu precauție se utilizează la pacienții cu insuficiență cardiacă, renală, în cazul prezenței edemelor, la femeile cu sindrom premenopauzal. Periodic (o dată la 2 luni) e necesar controlul transaminazelor.



**Reacțiile adverse.** Tiazolidindionele pot provoca: hipoglicemie, anemie, micșorarea hemoglobinei și hematocritului, edeme periferice, simptome ale insuficienței cardiace, edem pulmonar, creșterea tranzitorie a transaminazelor și masei corporale.

Posibilitatea hipoglicemiilor în cazul monoterapiei este foarte mică, dar poate crește în cazul asocierii cu preparatele insulinei, sulfamidelor antidiabetice și, rar, cu metformina.

Edemele periferice sunt determinate de retenția lichidului, care sunt mai frecvente la asocierea roziglitazonului cu insulina. Acestea, pe lângă creșterea masei țesutului adipos, pot cauza sporirea masei ponderale. Mai frecvent, retenția lichidului poate fi responsabilă de apariția simptomelor insuficienței cardiace, chiar până la edem pulmonar.

Deregările hematologice sunt rare, mai frecvente la asocierea cu metformina, care nu au manifestări clinice și, posibil, pot fi determinate și de retenția lichidului. Acestea nu necesită suspendarea tratamentului.

Apariția tranzitorie a hiperfermentemiei (transaminazelor, creatinfosfokinazei) este ocazională, fiind confirmată de utilizarea preparatelor.

**Farmacocinetica.** După administrarea înainte de mese absorbția este bună cu o biodisponibilitate înaltă (la roziglitazon – 99%). Concentrația maximă se constată în 30-120 min. Hrana nu influențează semnificativ biodisponibilitatea, ci doar face mai lentă absorbția. Preparatele se cuplează intens, peste 99%, cu proteinele, preponderent cu albuminele. În limitele terapeutice concentrația serică este proporțională dozelor. Volumul aparent de distribuție ( $V_d$ ) pentru pioglitazon este de 0,6-0,7 l/kg, iar pentru roziglitazon – de 0,2 l/kg. Preparatele nu se cumulează, dar se poate constata o retenție a metaboliților.

Pioglitazonul se supune metabolismului intensiv în ficat prin hidroxilare și oxidare cu participarea izoenzimelor citocromului P-450 CYP 2C8 și CYP 3A4 cu formarea a doi metaboliți activi. Roziglitazonul se inactivează intens în ficat prin N-demetilare și hidroxilare cu conjugarea ulterioară cu acidul glucuronic și sulfatul. La aceste procese participă preponderent izoenzima CYP 2C8 a citocromului P-450 și mai puțin CYP 2C9.

Pioglitazonul și metaboliții lui se elimină preponderent prin bilă și intestin și foarte puțin prin urină.  $T_{0,5}$  al preparatului nemodificat constituie 3-7 ore, iar a metaboliților – 16-24 ore. Concentrația în sânge a pioglitazonului și metaboliților se menține stabilă timp de 24 ore.

Clearance-ul total al preparatului constituie 5-7 l/oră.

Roziglitazonul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină (circa 2/3) și prin intestin (aproximativ 25%).  $T_{0,5}$  al preparatului constituie 130 ore ce confirmă o eliminare lentă. Clearance-ul total constituie 3 l/oră.

**Interacțiuni medicamentoase.** Tiazolidindionele nu manifestă vădite interacțiuni medicamentoase cu alte grupe de medicamente, inclusiv cu alcoolul. Pioglitazonul poate micșora cu 30% nivelul etinilestradiolului și noretindronei din componența anticoncepționalelor orale. Deja s-a menționat că la asocierea cu insulina și sulfamidele antidiabetice se poate potența efectul hipoglicemiant cu pericol de hipoglicemii. O amplificare a efectului hipoglicemiant poate fi de tip farmacodinamic și la asocierea cu metformina și acarboza, dar fără hipoglicemii semnificative.

## TETRAZAHARIDELE

Din această grupă fac parte acarboza (glucobai), miglitolul (glyst) și vogliboza. Ele acționează prin întârzierea absorbției hidraților de carbon simpli la nivelul intestinului subțire, acționând în principal asupra hiperglicemiei postprandiale și a hiperinsulinemiei subsecvente. Această acțiune este importantă în boala coronariană, luând în considerare rolul major al acestor doi factori în maladia respectivă.

**Acarboza (Glucobai).** Substanța activă este o pseudotetrazaharidă, obținută prin metoda biologică.

**Mecanismul de acțiune.** Reprezintă un antidiabetic oral care la nivelul intestinului inhibă reversibil enzimele  $\alpha$ -glucozidazice (sucraza, maltaza, izomaltaza, glucoamilaza) din marginea „în perie” a enterocitelor. Aceasta contribuie la diminuarea scindării glucidelor din di-, oligo- și polizaharide în monozaharide (D galactoză, D glucoză, D fructoză) și reducerea asimilării acestora, îndeosebi a glucozei.

**Efectele.** Preparatul micșorează conținutul postprandial al glucozei în sânge și contribuie la nivelarea profilului glucidic în timpul zilei. Concomitent secundar se va reduce și insulinemia postprandială. Reduce nivelul hemoglobinei glicozilate, insulinemia, trigliceridemia și colesterolemia. La utilizarea îndelungată duce la micșorarea concentrației glucozei în sânge pe nemâncate.

Inhibitorii de alfa-glicozidază cresc nivelul glucagon peptidei-1 (GLP – glucagon-like peptid 1) postprandial tardiv și micșorează eliberarea polipeptidei gastrice inhibitorii (GIP – gastri inhibitory polipeptid) și a altor peptide intestinale, indusă de ingestia alimentelor.

**Indicațiile.** Preparatul este efectiv atât în diabetul zaharat tip II ca monoterapie sau asociat cu sulfamidele antidiabetice, cât și în diabetul zaharat tip I în asociere cu insulina. Este necesară respectarea dietei. Acarboza nu modifică masa corporală.

**Regimul de dozare.** Dozele inițiale obișnuit constituie 50 mg de 3 ori/zi, crescând până la 100 mg de 3 ori/zi sau chiar 200 mg 3 ori/zi. Creșterea dozei se face cu un interval de 1-2 săptămâni. Comprimatele se administrează nemijlocit înainte de masă sau fărâmițate la începutul mesei. Dacă după prânz nivelul glucozei este mic, se omite utilizarea preparatului din timpul zilei.

**Contraindicațiile.** Acarboza nu se recomandă la copii până la 18 ani, la gravide, în cetoacidoza diabetică, infecții severe, intervenții chirurgicale, alterarea funcției hepatice și renale severe, în maladii intestinale cronice ale colonului (rectocolita ulcerosă nespecifică, boala Crohn, ulceratiile colonului, obstrucția parțială a colonului), boli intestinale cronice cu dereglarea digestiei, meteorism, sensibilitate la preparat. Doza antidiabeticului sistemic se poate micșora la asocierea acarbozei.

Colestiramina, enterosorbentii și preparatele enzimatice pot influența (de regulă, reduc) eficacitatea acarbozei, din care considerente trebuie evitată utilizarea concomitentă.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea ca monoterapie inhibitorii alfa-glicozidazei nu produc hipoglicemie, dar aceasta se poate dezvolta la asocierea cu alte hipoglicemiante. Pentru corecția hipoglicemiei se va folosi numai glucoza, deoarece absorbția ei nu este diminuată de acarboză și analogii săi.

Se pot constata dereglări gastrointestinale (flatulență, meteorism, diaree, disconfort abdominal) și hepatice (creșterea transaminazelor).

**Farmacocinetica.** Absorbția acarbozei din tubul digestiv este ne semnificativă cu o biodisponibilitate de 1-2%. În sânge preparatul poate manifesta două picuri ale concentrației maxime, peste 1-2 ore și 12-24 ore. Ultima poate fi cauzată de absorbția metabolizilor din intestin. Acarboza se elimină sub formă de metabolizi prin scaun (51%) și prin urină (35%).  $T_{0,5}$  al preparatului constituie în faza de distribuție 4 ore, iar în cea de eliminare – 10 ore.

**Interacțiuni medicamentoase.** Acarboza și preparatele similare se pot asocia cu insulina, sulfonilureicele, biguanidele și meglitinidele.

Antiacidele, colestiramina, enterosorbenții și enzimele ce contribuie la digestie, pot reduce acțiunea preparatului, din care cauză se evită utilizarea lor concomitentă.

În același timp, glucobaiul poate modifica biodisponibilitatea digoxinei, ce va necesita corecția dozei glicozidului.

## MEGLITINIDELE

Meglitinidele sunt reprezentate prin repaglinidă (novonorm), un derivat al acidului carbamoilmetilbenzoic, și nateglinidă (starlix), un compus de fenilamină. Preparatele reprezintă antidiabetice noi cu acțiune rapidă. Scad nivelul glucozei în sânge prin stimularea eliberării insulinei de către celulele-beta pancreatice. Acest efect este dependent de funcționalitatea celulelor-beta ale insulelor pancreatice.

**Mecanismul de acțiune.** Blochează canalele ionice  $K^+$  ATP-dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-țintă, deosebindu-se de alte preparate ce stimulează secreția insulinei. Acest efect duce la depolarizarea  $\beta$ -celulelor și deschiderea canalelor de calciu. Ca rezultat un influx abundent de  $Ca^{++}$  stimulează secreția insulinei de către celulele-beta.

Prin urmare, are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu picul glucozei în sânge.

**Efectul hipoglicemiant.** Repaglinida și nateglinida provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei, anume atunci când are nevoie organismul după modelul fiziologic – după administrarea hranei. După micșorarea concentrației glucozei preparatul își încetează acțiunea, nivelul insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus. S-a constatat că repaglinida reduce conținutul HbA<sub>1c</sub> și glucozei cu 1,8% și 4,1 mmol/l, respectiv riscul hipoglicemiilor este de circa 2,5 ori mai mic, deoarece preparatul acționează numai atunci când se administrează hrana și are loc asimilarea glucidelor (timp de 3-4 ore), iar în restul timpului nu este stimulată secreția de insulină. Prin micșorarea glicemiei postprandiale (cu 5,8 mmol/l) preparatul reduce riscul complicațiilor cardiovasculare.

Repaglinida și nateglinida ameliorează calitatea vieții, permite o libertate în alegerea regimului zilei și alimentar, un mod activ de viață. Pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).

**Indicațiile.** Pentru repaglinidă și nateglinidă indicațiile de bază sunt: diabet zaharat de tip 2 ca supliment la dietă și exerciții fizice; în asociere cu metformina, în cazuri când ultima nu controlează nivelul glucozei în sânge.

**Regimul de dozare.** Preparatele se administrează înainte de mese, dar nu mai mult de 30 de minute, dozarea fiind stabilită individual. Inițial se recomandă doza de 0,5 mg repaglinidă sau 120 mg nateglinidă de 3 ori/zi. Majorarea dozei se va efectua în funcție de indicii glicemiei și HbA1c la un interval de 1-2 săptămâni de la inițierea tratamentului.

După antidiabeticele orale din alte grupe, se recomandă doza inițială de 1 mg repaglinidă sau 120 mg nateglinidă de 3 ori/zi. Doza maximă unimomentană este de 4 mg, iar cea pentru 24 ore – 16 mg repaglinidă.

**Contraindicațiile.** Preparatele sunt contraindicate în: hipersensibilitate la preparat sau componentii săi, diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), cetoacidoză cu comă diabetică sau fără ea, copii până la 12 ani, sarcină și lactație, dereglări funcționale grave ale rinichilor sau ficatului.

**Efectele adverse.** Printre reacțiile adverse ale metiglinidelor se pot menționa: hipoglicemie, dereglarea acuității vizuale, dureri abdominale, diaree, grețuri, vomă, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, reacții alergice (prurit, hiperemie, urticarie).

**Farmacocinetica.** Preparatele se absorb bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate înaltă. Concentrația maximă în plasmă se atinge peste 1 oră după administrare, dar nivelul preparatului în plasmă scade rapid. Mai mult de 90% se cuplează cu proteinele plasmatiche. Repaglinida practic totalmente se metabolizează în ficat cu participarea CYP3A4 cu formarea metaboliților neactivi ( $M_1 - M_{12}$ ) prin glucuronizare și deschiderea inelului piperidinic prin oxidare. O-dezalchilarea și N-dezalchilarea sunt căi secundare de metabolizare.

Nateglinida se metabolizează prin hidroxilare cu participarea citocromului P-450 a izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 cu formarea a 3 metaboliți cu o activitate de câteva ori mai mică ca a preparatului inițial (vezi tabelul 2.17.2).

Tabelul 2.17.2

**Farmacocinetica repaglinidei și nateglinidei**

Preparatul	Absorbția, biodisponibilitatea (%)	C max. (ore)	Cuplarea cu proteinele (%)	Vd l/kg.	Metabolismul	T <sub>0,5</sub> (ore)	Eliminarea
Repaglinida	Rapidă și bună	1	> 90	0,43	ficat (CYP3A4)	1	bilă
Nateglinida	Rapidă și bună 72%	1	97-99	0,14	ficat (CYP2C9 CYP3A4)	1,5	urină

Repaglinida și metaboliții săi se elimină timp de 4-6 ore, preponderent prin bilă. T<sub>0,5</sub> – 1 oră. O mică parte (mai puțin de 8%) se determină în urină sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% de preparat nemodificat se determină în scaun. Nateglinida se elimină circa 65% în primele 6 ore, preponderent prin urină și parțial (10%) prin intestin.

**Interacțiunile medicamentoase.** Cresc efectul hipoglicemiant al repaglinidei și nateglinidei: inhibitorii MAO, beta-blocantele neselective, inhibitorii enzimei de con-

versie, salicilații, octreotidul, alcoolul și steroizii anabolizanți. Dimpotrivă, pot diminua efectul hipoglicemiant al repaglinidei și nateglinidei anticoncepționalele orale, tiazidele, corticosteroizii, danazolul, hormonii tiroidieni, simpatomimeticele.

Beta-blocantele pot masca simptomele hipoglicemiei prin diminuarea tonusului simpatic.

Inhibitorii enzimelor microzomiale – ketoconazolul, itraconazolul, eritromicina, fluconazolul și mibefradilul pot mări nivelul repaglinidei în plasmă, în timp ce inductorii enzimelor microzomiale (CYP3A4), rifampicina și fenitoina, pot micșora nivelul repaglinidei în plasmă. La studiul *in vitro* al influenței nateglinidei asupra izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 nu s-au constatat modificări considerabile ale metabolismului warfarinei etc.

### **INHIBITORII ALDOREDUCTAZEI**

Printre aceste preparate se enumeră tolrestatul și epalrestatul.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele inhibă aldoreductaza cu împiedicarea ulterioară a transformării glucozei în sorbitol. Ultimul este produs în exces la diabetici cu hiperglicemie necontrolată și, datorită proprietăților sale hiperosmotice, se consideră responsabil de dezvoltarea complicațiilor tisulare – neuropatiei, nefropatiei și retinopatiei diabetice.

**Efectele.** Tolrestatul și epalrestatul nu reduc glicemia din care considerente pot fi considerate ca antidiabetice convenționale. Ele manifestă o acțiune indirectă prin evitarea sau ameliorarea complicațiilor diabetice. Studiile recente au estimat o eficacitate semnificativă a preparatelor în neuropatia diabetică (cele din retino- și nefropatie sunt în curs de evaluare) cu o instalare lentă a efectului.

**Indicațiile.** Tolrestatul și epalrestatul se indică în tratamentul diabetului zaharat cu complicații (neuropatie, retinopatie, nefropatie).

**Regimul de dozare.** Tolrestatul se prescrie câte 200 mg înaintea micului dejun.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea tolrestatului s-au semnalat amețeli, creșterea tranzitorie a transaminazelor.

Actualmente, studiile sunt dedicate elaborării unor noi grupe de remedii antidiabetice. Printre acestea se enumeră: alfa-2-adrenoblocantele, beta-3-adrenomimeticele, inhibitorii proteinkinazei C, inhibitorii oxidării acizilor grași.

### **Criteriile de eficacitate și inofensivitate ale preparatelor insulinei și antidiabeticelor orale**

Unul din criteriile de bază ale eficacității este tabloul clinic al maladiei și interpretarea lui adecvată și integrală. Concomitent cu aceasta e necesar de a supraveghea și reacțiile adverse pentru asigurarea inofensivității tratamentului. În acest aspect un rol important îl are școlarizarea bolnavilor pentru conștientizarea importanței autocontrolului și autodiscipliniei în realizarea unei farmacoterapii adecvate pentru a asigura o calitate și un mod de viață adiacent.

Dintre parametrii paraclinici e necesar de efectuat un control electrocardiografic, îndeosebi la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare. Sunt recomandabile investigațiile ce denotă starea circulației periferice și regionale, cercetarea fundului de ochi etc.

Printre parametrii de laborator se vor determina: nivelul glucozei în sânge (prin metode standard, glucometre sau foite-test); conținutul hemoglobinei glicozilate (HbA1c – la fiecare 2-3 luni în diabet tip 1 și la 6-12 luni în tip 2); concentrația corpiilor cetonici în sânge și urină; nivelul  $K^+$  și  $Na^+$  în ser; ureei, lactatului în sânge; pH-ul sangvin și BE; osmolaritatea plasmei.

## GLUCOCORTICOIZII

Corticosuprarenalele secretă corticoizi (gluco- și mineralocorticoizi) și androgeni. Principalul corticosteroid endogen este hidrocortizonul (cortizol), iar corticosteronul este mai puțin important. Totodată în organism se găsește în cantități mici și cortizonul, metabolit al celor 2 corticosteroizi endogeni.

În condiții fiziologice corticosuprarenalele secretă 20-25 mg/zi hidrocortizon, iar studiile recente afirmă că acestea sunt de 10 mg. Circa 70% din cantitatea secretată revine între orele 0-10 cu un pic între orele 5-9 și un minim în timpul serii și nopții. Puseuri secretorii se determină în timpul meselor, precum și în situațiile de criză, stres.

**Mecanismul de acțiune.** Molecula de corticosteroid după detașarea de pe globulina specifică penetrează în celulă unde se cuplează cu receptorii intracelulari specifici care sunt inactivi. Acești receptori constau din 2 sedii: nespecific și specific. Cel nespecific este format dintr-o secvență de aminoacizi comună tuturor receptorilor nucleari. Sediul specific are 3 domenii funcționale: de legare a moleculei de corticosteroid; de fixare a receptorului activat de ADN; de reglare a transcripției genice. Receptorul citoplasmatic este nefuncțional, fiind cuplat cu trei proteine asociate: două proteine de șoc termic (HSP90 și HSP70) și o proteină ce leagă substanțele imunodepresive (IF56 – IF-imunofilină).

Se cunosc 2 tipuri de receptori pentru corticosteroizi: tip I – pentru mineralocorticoizi; tip II – pentru glucocorticoizi. Mineralocorticoizii interacționează numai cu tip I, în timp ce glucocorticoizii cu ambele tipuri. După interacțiunea corticosteroizilor cu receptorul citoplasmatic prin zona C (carboxi-) terminală are loc desfacerea și eliberarea proteinelor HSP90, HSP70 și IF-56. Complexul format este translocat în nucleu și se fixează de ADN prin intermediul domeniului de mijloc ce conține ioni de zinc, numit „element care răspunde la glucocorticoid”. Complexul triplu exercită funcția de factor de transcripție prin domeniul N-terminal ce acționează specific asupra zonelor promoționale ale unor gene, reglând astfel activitatea ARN-polimerazei și formarea de ARNm. Reglarea asupra transcripției genelor poate fi pozitivă sau negativă. Cea pozitivă induce sinteza unor proteine importante pentru metabolismul celular, precum și a unor proteine enzimatică. Astfel, la acțiunea glucocorticoizilor se sintetizează lipocortina care inhibă fosfolipaza A2 și se împiedică inițierea cascadei acidului arahidonic și respectiv sinteza prostaglandinelor, leucotrienelor, factorului agregării plachetare (PAF), mediatori responsabili de inflamație. Glucocorticoizii prin reglare pozitivă cresc expresia unor nucleaze implicate în scindarea ADN-ului, acesta, probabil, contribuie la apoptoza celulelor limfatice.

Prin reglarea negativă a unor gene se poate explica acțiunea antiinflamatoare și imunodepresivă a glucocorticoizilor. Astfel, ei inhibă expresia COX-2, enzimă inducibilă pentru procesul inflamator, collagenazei și stromalizinei, enzime implicate în procese inflamatorii destructive, citokinelor, participante la procesul imun.

Influența asupra transcripției genice prin sinteza diferitor proteine (în realitate a „mesagerilor secunzi”) are loc în timp, ceea ce explică apariția lentă (după 2-8 ore) a efectelor vizibile.

Glucocorticoizii au și acțiuni ale căror manifestare este rapidă (diminuarea captării glucozei de către adipocite, inhibarea sistemului hipotalamus-hipofiză etc.), care la sigur se realizează prin mecanisme diferite, probabil, prin influențarea unor receptori specifici membranari.

**Efectele.** Convențional acțiunile glucocorticoizilor se subdivizează în cele de tip metabolic (la doze fiziologice) și farmacologic specifice (la doze mari). De exemplu, cele metabolice se pot manifesta și la concentrații mari sau în hiperfuncția corticosuprarenalelor, când pot deveni și patologice.

Efectele metabolice sunt esențiale în situații critice de stres, importante pentru reglarea homeostaziei.

### *Efectele metabolice*

**Metabolismul glucidic.** Acțiunea glucocorticoizilor asupra metabolismului glucidic este complexă, ceea ce asigură efectul final – majorarea concentrației glucozei în sânge (hiperglicemia). Aceasta se realizează prin mai multe mecanisme. Astfel, glucocorticoizii stimulează în ficat gluconeogeneza (crește influxul aminoacizilor și glicerinei în hepatocite și sinteza enzimelor implicate în aceste procese – glucozo-6-fosfatazei, fosfoenolpiruvatcarboxikinazei, fructozo-2,6-difosfatazei) și sinteza glicogenului (intensifică activitatea glicogensintetazei). Procesul de gluconeogeneză este reglat de glucocorticoizi, catecolamine, glucagon și insulină, posibil, prin influența asupra expresiei genei fosfoenolpiruvatcarboxikinazei. Corticosteroizii în țesuturile periferice micșorează utilizarea glucozei, activează proteoliza și lipoliza. Aceste efecte îndeosebi sunt manifestate la nivelul mușchilor scheletici, țesutului adipos, pielii, fibroblaștilor, neutrofililor și timocitelor, cauzate de transferul transportorilor glucozei (GLUT) din membrana celulară în celulă. Diminuarea utilizării glucozei se asociază cu intensificarea proceselor catabolice ce se soldează cu atrofia pielii, țesutului limfoid și micșorarea masei musculare. În același timp, prin menținerea glicemiei fiziologice, se asigură aprovizionarea cu glucoză a țesuturilor glucozo-dependente (creier, miocard etc.) și protecția lor față de foame. Efectul hiperglicemiant (antiinsulinic) este benefic în situații critice (stres etc.), dar nedorit la bolnavii cu diabet zaharat și sindrom metabolic.

**Metabolismul proteic.** Glucocorticoizii stimulează catabolismul proteinelor la nivelul mușchilor scheletici, pielii, țesutului limfoid, țesutului conjunctiv și oaselor, ce se manifestă prin bilanț azotat negativ. Aceste procese sunt responsabile de dezvoltarea unor reacții adverse (vezi reacțiile adverse). În ficat se constată intensificarea captării aminoacizilor cu creșterea sintezei proteinelor. Aminoacizii pot fi utilizați și în procesele de gluconeogeneză.

**Metabolismul lipidic.** Glucocorticoizii se caracterizează prin efecte caracteristice asupra metabolismului lipidelor, manifestând preponderent o acțiune permisivă. Astfel, corticosteroizii la nivelul adipocitelor amplifică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, hormonului de creștere, hormonilor tiroidieni cu creșterea nivelului acizilor grași liberi în plasmă. La utilizarea dozelor mari pe o durată îndelungată hormonii respectivi

determina efectul caracteristic – redistribuirea țesutului adipos pe față (facies luna) și trunchi cu pierderea lui pe membre. Această acțiune se explică prin sensibilitatea diferită a adipocitelor din regiunile date la insulină și efectul permisiv al glucocorticoizilor. Astfel, lipocitele trunchiului sunt sensibile la hiperinsulinemia indusă de hiperglicemia cortizonică, în timp ce lipocitele membrelor sunt mai sensibile la glucocorticoizi și alți hormoni cu intensificarea lipolizei.

**Metabolismul hidro-electrolitic.** Glucocorticoizii manifestă efecte de tip mineralocorticoid la nivelul tubilor distali și colectori concretizate prin retenția apei și natriului cu eliminarea urinară a ionilor de kaliu și hidrogen. În concentrații fiziologice hidro-cortizonul exercită acțiune permisivă asupra funcției renale normale cu menținerea filtrației renale și funcției tubilor renali, iar în hipercorticism este responsabil de hipervolemie și creșterea presiunii arteriale.

Este importantă și influența glucocorticoizilor asupra metabolismului calciului. Se constată hipocalcemie prin reducerea absorbției intestinale și accelerarea eliminării renale, care la utilizarea de durată duce la osteoporoză.

### *Efecte farmacologice specifice*

**Acțiunea antiinflamatoare și imunodepresivă.** Mecanismul acesteia este determinat de inhibarea producerii unor factori celulari (macrofage, limfocite, bazofile, fibroblaști, celule endoteliale etc.) implicați în răspunsul inflamator. Glucocorticoizii acționează inhibitor asupra macrofagelor (celulele formate din monocitele translocate în țesuturi), diminuând atât răspunsul precoce (primar), cât și tardiv (secundar) al macrofagelor la stimulii inflamatori. Aceasta se realizează prin blocarea activării componentei C3 a complementului, eliberării hidrolazelor acide din lizozomi, producerii de radicali liberi de către prostaglandine și leucotriene.

Glucocorticoizii modifică nu numai numărul, dar și activitatea limfocitelor, precum și producerea și eliberarea de citokine (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, factorul granulocitar/monocitar colonial stimulator, interferonul gama). Prin influența asupra bazofililor glucocorticoizii inhibă eliberarea histaminei și leucotrienelor (LTC<sub>4</sub>), mediată de IgE. În fibroblaști hormonii micșorează producerea metaboliților acidului arahidonic, factorului de creștere și proliferarea fibroblaștilor. Acțiunea glucocorticoizilor asupra celulelor endoteliale se soldează cu inhibarea eliberării unor molecule intracelulare de adeziune (ELAM-1, ICAM-1), activării componentei C3 a complementului, producerii și eliberării de citokine.

Efectul antiinflamator și imunodepresiv este greu de separat, deoarece ambele se realizează prin celulele respective implicate în procesul inflamator și imun. Aceste acțiuni au niște caracteristici comune, și anume: înlătură inflamația indiferent de natura agentului cauzal; acționează asupra tuturor fazelor inflamației (exsudativă, necrotică, proliferativă); intensitatea efectului este dozo-dependentă; se acumulează în țesutul inflammat (cu inhibarea migrării leucocitelor și fagocitozei, stabilizarea permeabilității vasculare, diminuarea formării edemului local); reduc procesele regeneratoare (micșorează numărul fibroblaștilor și proprietățile lor, formarea colagenului și proliferarea capilarelor).

Prin inhibarea producerii de citokine corticosteroizii intervin în reglarea sistemului imun, limfocitelor T, B și monocitelor.



**Acțiune antialergică.** Glucocorticoizii inhibă manifestările reacțiilor alergice de tip imediat și întârziat. Preparatele sunt capabile să înlăture simptomele reacțiilor alergice de tip imediat (antagoniști funcționali), să preîntâmpine eliberarea mediatorilor alergiei și să micșoreze lezarea țesuturilor.

Acțiunea deprimantă asupra sistemului imun se răsfrânge mai ales asupra imunității mediate celular și se manifestă prin: inhibarea eliberării IL-2 de către limfocitele T activate și acțiunii acestora asupra limfocitelor T activate și limfocitelor citotoxice; blocarea eliberării IL-1 și TNF-alfa de către monocitele activate prin antigen; împiedicarea proceselor de amplificare a răspunsului imun; micșorarea producerii de anticorpi la doze mari. Suplimentează influența asupra sistemului imun în realizarea acțiunii antialergice, efectul antiinflamator nespecific, prin combaterea acestui component al reacției alergice.

**Acțiunea antișoc.** Efectul benefic în stările de șoc este datorat: acțiunii benefice asupra sistemului cardiovascular (efect inotrop-pozitiv în doze mari, mărește minut-volumul și volumul sistolic fără tahicardie, reacție adecvată la catecolamine etc.); înlăturării vasoconstricției și micșorării rezistenței periferice (prin efect miotrop și alfa-adrenolitic); îmbunătățirii microcirculației și micșorării depozitării patologice a sângelui; micșorării permeabilității membranelor și efectelor enzimelor lizozomale; inhibării hialuronidazei; stabilizării permeabilității barierei hemato-encefalice etc.; inhibării sintezei toxinelor; micșorării eliberării histaminei și a altor mediatori.

**Acțiunea asupra țesutului limfoid și hemopoiezei.** Glucocorticoizii în doze mari produc tulburări metabolice la nivelul celulelor limfatice manifestate prin: diminuarea sintezei proteinelor în limfocite, în timus, în ganglionii limfatici, în splină și limfocitele circulante; producerea limfopeniei trecătoare datorită redistribuirii limfocitelor din sânge în țesuturile limfoide; reducerea numărului monocitelor, bazofilelor în sânge (prin redistribuție); ieșirea neutrofilelor din măduvă spre sânge cu inhibarea trecerii în țesuturi; majorarea numărului eritrocitelor, duratei vieții lor și creșterea concentrației hemoglobinei. Astfel, s-a constatat că în insuficiența corticosuprarenală primară crește masa țesutului limfoid și numărul limfocitelor, pe când în sindromul Cushing, invers, survine limfopenia și reducerea masei limfoide. La injectarea unei doze de hidrocortizon se dezvoltă limfopenie, eozinofilie, bazofilie, monocitopenie în decurs de 4-6 ore care se mențin timp de 24 ore. Utilizarea glucocorticoizilor în unele limfoame se datorează capacității lor de a induce apoptoza celulelor limfoide.

**Acțiunea asupra sistemului nervos central.** Influența glucocorticoizilor asupra sistemului nervos central (SNC) poate fi determinată de efectele directe și indirecte. Astfel, studiul distribuției și funcției receptorilor hormonilor steroizi în creier a constatat o influență directă manifestată prin modificarea dispoziției, comportamentului și excitabilității. În insuficiența corticosuprarenală primară se pot constata diferite dereglări psihice, inclusiv apatie, depresie, iritabilitate și chiar psihoze care sunt atenuate de terapia corticosteroidiană de substituție. Administrarea glucocorticoizilor la majoritatea pacienților se soldează cu ameliorarea dispoziției, instalarea stării subiective favorabile, iar uneori se pot dezvolta euforie, insomnie, neliniște și excitație psihomotorie. La unii pacienți se pot constata neuroze, depresie și chiar psihoze, fenomene frecvente în sindromul Cushing.

**Acțiunea asupra sistemului cardiovascular (SCV).** Influența asupra SCV este cauzată de acțiunea mineralocorticoidă și permisivă. Prin retenția natriului și apei crește volumul de sânge circulant, efect benefic în hipovolemie cu restabilirea sau majorarea presiunii arteriale. Glucocorticoizii prin mecanism permisiv cresc sensibilitatea vaselor la adrenalină și angiotensina II ce se poate realiza prin hipertensiune arterială. În condiții experimentale s-a demonstrat că corticosteroizii măresc numărul adrenoreceptorilor în peretele vascular. Mecanismul efectului hipertensiv nu este clar, dar se consideră că poate fi determinat și de stimularea receptorilor pentru gluco- sau mineralocorticoizi. Glucocorticoizii, chiar și fără activitate mineralocorticoidă, pot provoca hipertensiune arterială.

În funcție de situația clinică efectele cardiovasculare ale glucocorticoizilor pot avea caracter opus, deoarece ei sunt prerarate care reglează homeostaza. În cazul stărilor de șoc prin mecanism permisiv și direct pot crește contractilitatea și lucrul cordului, provoca vasoconstricție cu majorarea presiunii arteriale, iar în caz de stază pot dilata vasele microcirculației, antagoniza efectele histaminei, inhiba hialuronidaza, normaliza permeabilitatea membranelor și barierelor etc.

**Acțiunea asupra musculaturii striate.** Glucocorticoizii, în concentrații adecvate, asigură prin mecanism permisiv funcționalitatea normală a musculaturii striate. În insuficiența corticosuprarenală scade forța de contracție, rezistența la oboseală. La baza acestor efecte stau dereglările metabolismului electrolitic și glucidic. În hipercorticism survine miopatia steroidiană cu oboseală și slăbiciune, simptome caracteristice sindromului Cushing.

În practica medicală se utilizează o mulțime de preparate ale glucocorticoizilor care sunt subdivizate după câteva principii.

**A. După modul de administrare se subdivizează în:**

**I. pentru administrarea enterală:** cortizon acetat, hidro cortizon acetat, prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă;

**II. pentru administrarea parenterală:**

a) *intravenoasă:* hidro cortizon hemisuccinat, prednisolon hemisuccinat, prednisolon clorhidrat sau sodiu fosfat, metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat, dexametazonă sodiu fosfat, betametazonă sodiu fosfat;

b) *intramusculară:* hidro cortizon acetat, prednisolon acetat, metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat, triamcinolonă acetamid, plus cele pentru administrarea intravenoasă – hidro cortizon hemisuccinat, prednisolon hemisuccinat, prednisolon clorhidrat sau sodiu fosfat, metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat, dexametazonă sodiu fosfat, betametazonă sodiu fosfat;

**III. pentru utilizarea topică** (în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.): hidro cortizon, prednisolon, flumetazonă, fluocortolon, fluocinolonă acetamid, mazipredon, clobetazol, mometazonă, galometazonă, budesonidă, flunisolidă, beclometazonă, fluticazonă etc.;

**IV. pentru administrarea inhalatorie:** beclometazonă, budesonidă, flunisolidă, fluticazonă.

Pentru utilizarea clinică este foarte important de a cunoaște caracterizarea (clasificarea) glucocorticoizilor cu acțiune sistemică după următoarele criterii:

### A. După intensitatea efectului:

- 1) *puțin active* – cortizon, hidro cortizon (o unitate de activitate = 20-25 mg);
- 2) *active* – prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă (o unitate de activitate = 4-5 mg);
- 3) *foarte active* – dexametazonă, betametazonă (o unitate de activitate = 0,5 - 0,75 mg).

### B. După efectele de bază (antiinflamator și mineralocorticoid):

- 1) *posedă efect antiinflamator și mineralocorticoid (1:1)* – cortizon, hidro cortizon;
- 2) *efect antiinflamator marcat și mineralocorticoid slab (3-5:1)* – prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- 3) *efect antiinflamator puternic, mineralocorticoid practic lipsește (30:1)* – triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

### C. După durata acțiunii ( $T_{0,5}$ în plasmă și $T_{0,5}$ al efectului biologic):

- 1) *scurtă* –  $T_{0,5}$  în plasmă  $\approx$  90-120 min,  $T_{0,5}$  biologic – 8-12 ore: – cortizon, hidro cortizon;
- 2) *medie* –  $T_{0,5}$  în plasmă  $\approx$  200 min,  $T_{0,5}$  biologic – 12-36 ore – prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă;
- 3) *lungă* –  $T_{0,5}$  în plasmă  $>$  300 min,  $T_{0,5}$  biologic – 36-54 ore: dexametazonă, betametazonă.

**Indicațiile.** Glucocorticoizii au o utilizare destul de largă în practica medicală, urmărind diferite scopuri. Astfel preparatele respective vor fi prescrise:

**I. cu scop de substituție în:** insuficiența corticosuprarenală acută (primară și/sau secundară) și cronică;

**II. cu scop de supresie în:** disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;

**III. cu scop farmacodinamic (paliativ) în:**

#### A. *Maladiile reumatice:*

- 1) *maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv (colagenoze):* lupusul eritematos diseminat; poliartrita nodoasă; nefrita lupică; polimiozita etc.;
- 2) *afecțiunile articulare:* poliartrita reumatoidă; reumatismul poliarticular acut; artrita acută gutoasă; artroza deformantă; tendinite, bursite.

**B. *Bolile renale:*** glomerulonefrită (rapid progresivă, mezangiocapilară); sindrom nefrotic; glomeruloscleroza focală; nefrita lupică;

**C. *Maladiile hepatice și digestive:*** hepatita cronică activă, necroza hepatică subacută; hepatita alcoolică (formele grave); ciroza hepatică (cazuri selecționate); colita ulceroasă nespecifică; boala Crohn (ileita terminală);

**D. *Afecțiunile oftalmice:*** iridociclite; nevrita nervului oculomotor; procese inflamatorii ale părții anterioare (după intervenții chirurgicale, în infecții, pemfigus) – irite, conjunctivite;

**E. *Maladii infecțioase:*** pneumonia pneumocistică la bolnavii cu SIDA; meningita cauzată de *H.influenzae* tip B; febra tifoidă gravă; infecții grave însoțite de șoc; tuberculoza pulmonară acută a seroaselor (formele grave); meningita tuberculoasă; encefalitele virotice;

- F. **Bolile alergice:** șocul anafilactic; status astmatic și forme grave de astm bronșic; edemul Quincke; reacții alergice la medicamente; dermatite și dermatoze alergice (formele grave); rinita alergică (formele grave);
  - G. **Tumori:** limfocitoza acută (leucemia acută la copii); limfoame maligne;
  - H. **Alte afecțiuni:** dermatite de diferită origine; edem cerebral; stări de șoc – colaps, trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.); anemia hemolitică imună; traume ale măduvei spinării; sarcoidoza; nașterea prematură; transplant de organe.
- IV. **cu scop diagnostic:** diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cushing.

### Principiile de utilizare și dozare a glucocorticoizilor

În majoritatea cazurilor nu există recomandări clare pentru folosirea glucocorticoizilor (cu excepția terapiei de substituție). Înainte de inițierea tratamentului cortizonic e necesar de analizat prioritățile și neajunsurile acestei terapii. În fiecare maladie pentru fiecare bolnav se determină empiric dozele ce vor asigura efectul curativ cu revederea lor periodică odată cu ameliorarea simptomelor clinice sau dezvoltarea reacțiilor adverse. E necesar de menționat că dozele mari în tratamentul de scurtă durată (până la o săptămână) ale glucocorticoizilor, în absența contraindicațiilor, nu prezintă pericol. În cazul unei terapii cortizonice peste o săptămână riscul reacțiilor adverse este dependent de durata ei și dozele preparatelor. Glucocorticoizii, cu excepția terapiei de substituție, nu sunt preparate cu acțiune specifică, ci exercită doar efect paliativ. Suspendarea bruscă a corticosteroizilor după utilizarea de lungă durată prezintă un risc major de hipocorticism iatrogen, chiar cu sfârșit letal.

Pentru tratamentul de durată se folosesc dozele minime efective. La utilizarea glucocorticoizilor în scopul înlăturării durerilor (de exemplu, procese inflamatorii), în absența stărilor critice, nu este necesar de a cupa definitiv, ci din contra – de a micșora dozele de corticosteroizi până când simptomele se intensifică din nou. După atingerea efectului curativ se recomandă de a trece la alte medicamente (AINS etc.). În stările acute se selectează doza adecvată pentru corecția lor. Dacă de la doza inițială nu ați obținut efectul scontat ea poate fi dublată sau triplată. După dispariția simptomelor acute doza se va micșora în condițiile controlului strict și permanent al stării pacientului. În acest caz se pune pe cântar ce este mai periculos – maladia sau reacțiile adverse ale glucocorticoizilor.

Înainte de orice tratament cu glucocorticoizi pe o durată mai mare, pentru a evita reacțiile adverse, e necesar de a examina pacientul în următoarele aspecte: statusul psihic al pacientului; masa corporală; analiza sângelui și urinei; timpul de coagulare; nivelul osteocalcinei (marker biochimic al osteosintezei); nivelul glucozei și electroliților; activitatea fosfatazei alcaline; nivelul glucozei în urină; nivelul deoxipiridinolinei și piridinolinei în urină (markerii destrucției osoase); fibrogastroscoopia; radiografia pulmonilor și coloanei vertebrale (lombare); determinarea presiunii arteriale și efectuarea ECG; determinarea presiunii intraoculare și examinarea de evidențiere a cataractei; determinarea densității minerale a oaselor. Acestea sunt criteriile de inofensivitate ce vor permite de a depista la timp și preîntâmpina efectele adverse ale glucocorticoizilor.

În funcție de situația clinică și scopul tratamentului se poate recurge la una din cele trei tipuri de terapie: de substituție; de supresie; farmacodinamică.

**Terapia de substituție** se efectuează în caz de insuficiență a corticosuprarenalelor. În insuficiența primară a suprarenalelor (sepsis, hemoragii în suprarenale, tuberculoza suprarenalelor etc.) se indică glucocorticoizi naturali, uneori cu mineralocorticoizi. Inițial hidrocortizonul se administrează intravenos în bolus 100 mg, apoi prin infuzie a câte 100 mg o dată la 8 ore. Aceasta practic corespunde secreției nictemerale de glucocorticoizi în situațiile de stres. Preparatul în aceste doze manifestă și suficiență acțiune mineralocorticoidă. După stabilizarea stării se recurge la injectarea intramusculară a câte 25 mg hidrocortizon la fiecare 6-8 ore. Ulterior, tratamentul se face ca în insuficiența corticosuprarenală cronică. Dacă există dubii în privința insuficienței acute a corticosuprarenalelor în locul hidrocortizonului se administrează dexametazonă în doza de 4 mg intravenos. Dexametazona nu împiedică determinarea concentrației cortizolului în plasmă, inclusiv după proba cu ACTH (tetracozactidă).

În insuficiența secundară a suprarenalelor (hipopituitarism etc.) se prescriu glucocorticoizii sintetici fără activitate mineralocorticoidă. După ameliorarea stării grave a bolnavului, printr-un regim individual, glucocorticoizii se indică luând în considerație ritmul circad (2/3 din doză la orele 7-8 și 1/3 la orele 14-15). De regulă, pentru terapia de substituție se folosește hidrocortizonul în doze de 20-30 mg/zi sau cortizonul în doze de 25-37,5 mg/zi. Hidrocortizonul poate fi repartizat 15 mg dimineața și 5 mg seara sau 10 mg dimineața, 5 mg ziua și 5 mg seara. În unele cazuri se pot prescrie și preparatele cu durată mai mare de acțiune – prednisolon sau dexametazonă. Prioritatea uneia din scheme nu este dovedită. Deși la majoritatea pacienților sunt suficienți doar glucocorticoizii, mulți dintre ei necesită administrarea și de mineralocorticoizi, de exemplu, fludrocortizon 0,05-0,2 mg/zi. În insuficiența corticosuprarenală secundară, de regulă, sunt de ajuns glucocorticoizii, deoarece secreția mineralocorticoizilor nu suferă. Corecția dozelor în insuficiența corticosuprarenală cronică este necesară la administrarea concomitentă a inductorilor metabolismului (fenobarbital, fenitoină, rifampicină etc.), în stres, maladii concomitente, intervenții chirurgicale, traume etc. În cazuri ușoare de maladii concomitente dozele se dublează, iar în intervenții sau în stres dozele se majorează până la cele egale cu secreția de hidrocortizon în stres (200 mg/zi). Înainte de intervenție hidrocortizonul se injectează parenteral 100 mg la fiecare 6-8 ore, iar după – doza se micșorează de 2 ori în fiecare zi până se ajunge la cea de întreținere.

În insuficiența cronică se indică doze fiziologice prin respectarea ritmului circadian (2/3 din doză la ora 7-8 și 1/3 la ora 14-15).

**Terapia de supresie** se folosește la copii cu disfuncție congenitală a corticosuprarenalelor – sindromul adrenogenital (deficit al 21-beta-hidroxilazei) pentru micșorarea secreției ACTH-lui de către hipofiză și a androgenilor de către suprarenale.

De regulă, se prescriu glucocorticoizi cu activitate mineralocorticoidă – hidrocortizon, care se indică în doze de 0,6 mg/kg/zi în 3-4 prize intern, iar la necesitate se suplimentează fludrocortizonul a câte 0,05-0,2 mg/zi. Cea mai mare parte a dozei se indică pe noapte ca după principiul feed back negativ de preîntâmpinat picul eliberării ACTH-ului. Glucocorticoizii se prescriu în doze farmacologice (suprafiziologice). Regimul de dozare se alege în așa fel ca nivelul 17 hidroxicorticosteroidilor în urină să rămână normal.

**Terapia farmacodinamică** se utilizează în tratamentul maladiilor inflamatorii, alergice etc. pentru a obține un efect paliativ și poate fi efectuată prin:

### I. Terapia intensivă (puls)

- A. *Stări de urgență* – șocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave etc. Se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: inițial în doze de 5 mg/kg/zi cu creșterea la necesitate la fiecare 2-4 ore până la 500-4000 mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i/v timp de 1-2 zile, maxim 3 zile. Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu cauzează pericol de hipocorticism iatrogen.
- B. *Maladii acute grave* – în status astmaticus se prescriu doze de prednisolon de la 50 la 250 mg i/v 1-3-5 zile (efectul apare în 4-6 ore). Suspendarea se face timp de câteva ore sau zile.

### II. Terapia limitată

- A. *Maladii subacute sau cronice* – leucoze, trombocitopenie, anemie hemolitică de genезă imună etc. – se administrează intern prednisolon în doze 2-5 mg/kg/zi (80-200 mg) cu respectarea ritmurilor circadiene timp de câteva săptămâni. Suspendarea se efectuează a câte 2,5-5 mg în 3-7 zile, de asemenea timp de câteva săptămâni.
- B. *Acutizarea maladiilor cronice* – artritei reumatoide, astmului bronșic etc. – inițial se indică doze medii 20-100 mg prednisolon până la remisiune, apoi se trece treptat la dozele de întreținere.

### III. Terapia de durată

Se indică doze de întreținere 2,5-10 mg prednisolon, dar mai frecvent 5-15 mg. Se pot folosi schemele:

- A. clasică – administrarea zilnică a dozei de întreținere sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineața și 1/3 din doză ziua;
- B. alternantă – doza dublă sau triplă de întreținere se administrează peste o zi, dimineața. Efectul terapeutic se menține, dar se pot reduce simțitor reacțiile adverse. Trecerea de la schema clasică la cea alternantă se face treptat, timp de 2-3 luni;
- C. intermitentă – administrarea timp de 3-4 zile a glucocorticoizilor cu întrerupere de 4 zile.

Prioritate în tratamentul îndelungat o au glucocorticoizii de durată medie sau scurtă. Reducerea dozelor de la cele medii la cele de menținere se face treptat. Cu cât este mai durabil tratamentul, cu atât sistarea este mai lentă. În medie se recomandă de scăzut cu 2,5-5 mg pe săptămână, uneori dozele se pot reduce cu 1 mg în lună.

În continuare vom descrie unele particularități de selectare și utilizare a glucocorticoizilor în maladiile respective. Astfel, în formele grave ale maladiilor țesutului conjunctiv (colagenoze) dozele inițiale ale corticosteroizilor (prednisolon 1 mg/kg/zi subdivizate în câteva prize) trebuie să fie suficiente pentru diminuarea simptomelor și micșorarea leziunii țesuturilor. Ulterior se trece la o priză cu reducerea dozelor până la cea minimă efectivă, determinată după simptomele clinice.

Utilizarea glucocorticoizilor în poliartrita reumatoidă este contradictorie. Unii autori recomandă ca aceștia să fie folosiți doar când nu sunt efective AINS și fizioterapia.

În aceste cazuri corticoterapia va permite de a câștiga timp până își vor începe acțiunea antiinflamatoarele specifice (preparatele aurului, metotrexatul etc.). Dozele inițiale, de regulă, constituie 5-10 mg/zi prednisolon care se majorează la 20-40 mg/zi în cazul acutizărilor. Nu se recomandă de a obține o suprimare completă a simptomelor. Periodic se controlează cum se va schimba tabloul clinic la micșorarea dozelor prednisolonului (aproximativ 1 mg/zi o dată la 2-3 săptămâni) cu continuarea tratamentului cu alte preparate, ce va permite reducerea dozelor corticosteroidului. Se poate recurge la administrarea intraarticulară la afectarea unei sau câtorva articulații. Se recomandă triamcinolona în doze de 5-20 mg sau alt glucocorticoid echivalent în funcție de mărimea articulației.

În afecțiunile degenerative neinflamatorii (osteoartroza deformantă) sau sindroame algice locale (în tendinite, bursite) se pot efectua injecții locale ale glucocorticoizilor. Acestea însă nu trebuie să fie frecvente, deoarece administrarea intraarticulară poate crește riscul destrucției neallogene a articulațiilor de tipul artropatiei neurogene (articulația Charcot). Din aceste considerente intervalul între injecții trebuie să fie nu mai puțin de 3 luni.

În tratamentul vasculitelor glucocorticoizii se folosesc cu alte imunodepresive (ciclofosfamida etc.). De exemplu, în poliartrita nodoasă corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție, deoarece ei pot acutiza infecția virală, fiindcă virusul hepatitei B joacă un rol patogenetic în această maladie. Mai frecvent se recomandă prednisolonul și metilprednisolonul ce permit mai efectiv de a micșora dozele și de a trece la administrarea peste o zi.

În afecțiunile renale utilizarea glucocorticoizilor este controversată. Eficacitatea lor este bună în manifestările minime ale sindromului nefrotic la adulți și copii. Prednisolonul se prescrie în doze de 1-2 mg/kg în primele 6 săptămâni, apoi pe parcursul a 6-8 săptămâni doza se micșorează treptat. Remisiunea se atinge la 95% bolnavi. Suspendarea glucocorticoizilor frecvent duce la recidive cu restabilirea proteinuriei. Pacienții cu recidive repetate se consideră rezistenți la corticosteroizi și în aceste cazuri se recomandă alte imunodepresive (azatioprina, ciclofosfamida). Glucocorticoizii se indică și în nefrita lupică. În nefropatia membranoasă se prescrie prednisolonul până la 120 mg peste o zi timp de 8-10 săptămâni cu micșorarea treptată a dozei pe parcurs de 1-2 luni. În alte maladii renale rezultatele tratamentului cu corticosteroizi sunt neunivoce, folosind glucocorticoizii ca terapie de probă supravegheată prin parametrii de laborator.

În oftalmologie mai frecvent se folosesc glucocorticoizii pentru efectul antiinflamator. În afecțiunile inflamatorii ale părții anterioare ale globului ocular (conjunctiva, irisul, cristalinul, ligamentul și mușchiul Zinn) se utilizează corticosteroizii local sub formă de soluții, suspensii, unguente mono componente și asociate cu antibiotice și/sau antiseptice. Cel mai frecvent se recurge la hidrocortizon sau hidrocortizon acetat (1%), prednisolon acetat sau fosfat sodiu (0,1-1%), prednisolon (0,5%), triamcinolonă acetonid (0,1%), budesonid (0,25%), dexametazonă (0,1%), dexametazonă fosfat sodiu (0,1%), betametazonă (0,1%), fluorometalon (0,1-0,25%), medrisol (1%). Utilizarea topică la bolnavii cu infecții virale, bacteriene sau fungice ale conjunctivei poate masca simptomele de diseminare a infecției cu consecințe nefaste (pierderea văzului).

Glucocorticoizii sunt contraindicați în keratita herpetică, deoarece progresarea maladiei poate duce la matitatea irisului, și în traumatismele oculare, fiindcă vor reduce cicatrizarea cu răspândirea infecției. În afecțiunile părții posterioare a globului ocular (corpul vitros, sclera, retina, nervul optic, stratul vascular) glucocorticoizii se administrează sistemic. În nevrita nervului optic glucocorticoizii se indică intravenos, apoi se trece la administrarea internă cu micșorarea treptată a dozelor.

În dermatologie se contează pe efectul antiinflamator, antialergic și antipruriginos al glucocorticoizilor, administrați local sub formă de unguente, creme, emulsii, loțiuni, aerosol, pansamente ocluzive. În formele grave sau în acutizarea dermatitelor cronice se va recurge și la utilizarea sistemică a corticosteroizilor. Multitudinea de preparate topice poate fi subdivizată după intensitatea efectului astfel:

1. slabă – hidrocorizon acetat (1%), prednisolon acetat (0,5%), dexametazonă (0,1%);
2. medie – betametazonă valerat (0,05%), clobetazol butirat (0,05%), budesonid (0,05%), fluocinolon acetonid (0,025%), fluocortolon caproat (0,25%), triamcinolonă acetonid (0,025%) etc.;
3. intensă – betametazonă dipropionat (0,05%), betametazonă valerat (0,1%), budesonid (0,025%), fluocinolon acetonid (0,2%), hidrocortizon butirat (0,1%), metilprednisolon acetat (0,1%), mometazonă furoat (0,1%) etc.;
4. foarte intensă – betametazonă dipropionat (0,1%), clobetazol propionat (0,05%).

Deseori glucocorticoizii se asociază cu antibiotice, chimioterapice cu acțiune locală, antifungice etc.

Utilizarea glucocorticoizilor în afecțiunile hepatice este contradictorie. Se consideră argumentată administrarea acestora în hepatita cronică activă (de exemplu, prednisolon 40-60 mg/zi până la normalizarea transaminazelor, apoi în doze de întreținere de 2,5-10 mg/zi). Raționalitatea folosirii corticosteroizilor în boala alcoolică hepatică nu este stabilită. Prescrierea prednisolonului în doze de 40 mg/zi timp de 4 săptămâni este indicată în formele grave cu encefalopatie hepatică fără hemoragii gastrointestinale.

În maladiile tubului digestiv glucocorticoizii se folosesc cu succes în colita ulceroasă nespecifică și boala Crohn, îndeosebi în faza de acutizare. În formele ușoare ale colitei ulceroase nespecifice corticosteroizii se administrează sub formă de clisme (hidrocortizon 100 mg), iar în cazuri de gravitate medie aceștia se indică intern (prednisolon 10-30 mg/zi). În cazuri grave dozele prednisolonului ating 60-120 mg/zi. În ultimii ani o atenție deosebită în tratamentul acestor maladii se acordă budesonidului care, fiind administrat în capsule (5 mg) cu dizolvare lentă, contribuie la aducerea preparatului în intestinul gros, iar la absorbție se supune efectului primului pasaj hepatic. În colita ulceroasă nespecifică budesonidul poate fi folosit și sub formă de clisme.

Glucocorticoizii sunt bineveniți pentru micșorarea sau preîntâmpinarea edemului cerebral în infecții parazitare sau tumori, îndeosebi cu metastaze. În edemul cerebral din cadrul traumelor și ictusului, deși se folosesc frecvent, beneficiul nu este dovedit.

În anemia hemolitică autoimună se prescrie prednisolonul în doză de 1 mg/kg/zi, iar în hemoliza gravă doze și mai mari, care se micșorează treptat, iar dozele de întreținere se pot folosi câteva luni. Pentru tratamentul trombocitopeniilor se administrează



prednisolon în doze de 0,5 mg/kg/zi, iar în formele grave de trombocitopenie idiopatică chiar 1-1,5 mg/kg/zi.

În otorinolaringologie se folosesc formele nazale (soluții, aerosoli, suspensii) în rinite alergice, rinite congestive, rinosinusite alergice infectate, edeme după intervenții endonazale, deseori în asociere cu antibiotice, antiseptice, vasoconstrictoare. Cel mai frecvent se utilizează glucocorticoizii beclometazonă dipropionat, budesonid, tixocortol pivalat, fluticazonă propionat, mometazonă, triamcinolonă, hidrocortizon, betametazonă. În otite acute externe, otite acute medii, otite medii supurative etc. se recurge la formele otologice ale corticosteroizilor (soluții sau suspensii) ce conțin hidrocortizon, dexametazonă, dexametazonă fosfat sodiu, fluocinolon acetamid, deseori în combinație cu antibiotice.

În pulmonologie, ca preparate antiastmatice, se folosesc glucocorticoizii inhalatori (beclometazona dipropionat, budesonidul, fluticazona, flunisolidul, triamcinolona acetamid, dexametazona izonicotinat) și sistemici în funcție de situația clinică.

**Reacțiile adverse.** Glucocorticoizii pot fi responsabili de o multitudine de reacții adverse, dependente de un șir de factori (dozele și durata utilizării preparatelor, maladii concomitente, interacțiuni medicamentoase etc.). Printre reacțiile adverse ale glucocorticoizilor se enumeră:

- Edeme (retenția apei și sărurilor, majorarea VSC);
- Hipokaliemie;
- Hiperglicemie (diabet steroid);
- Osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);
- Necroze aseptice ale vaselor;
- Miopatii;
- Vasculite;
- Generalizarea sau acutizarea infecțiilor cronice;
- Sindrom Cushing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos pe trunchi și față);
- Sindrom rebound (hipocorticism acut);
- Ulcer gastric și duodenal;
- Atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- Excitație, insomnie, tulburări neurologice sau psihotice;
- Glaucom cortizonic;
- Cataracta steroidică;
- Sindromul de lipsă.

**Farmacocinetica. Absorbția.** Glucocorticoizii se absorb bine din tubul digestiv și penetrează prin orice mucoase și bariere histohematice, inclusiv hematoencefalică și placentară (ceva mai slab penetrează triamcinolona, dexametazona și betametazona din cauza fluorului). Concentrația maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore. Alimentele reduc viteza de absorbție dar nu gradul ei.

Preparatele ce conțin eterii succinat, hemisuccinat, fosfat se administrează intravenos în cazurile grave cu un efect rapid și scurt. Dacă aceste preparate se injectează intramuscular, efectul survine în decurs de 1-2 ore.

Acetatele și acetamidele prezintă niște suspensii microcristaline insolubile în apă, care se administrează intraarticular, în bursele sinoviale și mai rar intramuscular. După

injectarea intramusculară efectul survine după 24-48 ore, maximum în 4-8 zile cu o durată de 4 săptămâni.

Glucocorticoizii utilizați topic (pe piele, în sacul conjunctival, inhalatoriu) pe suprafețe întinse și în concentrații mari se pot absorbe, determinând efecte sistemice, inclusiv cu deprimarea corticosuprarenalelor.

**Distribuția.** Glucocorticoizii naturali în sânge se cuplează 90-97% cu proteinele, dintre care 80% cu o proteină transportoare specială – transcortina (proteina transportoare de corticosteroizi – CPG), ce posedă o afinitate mare, dar o capacitate mică. Aproximativ 10% se cuplează cu albuminele care au o afinitate mică, dar o capacitate mare. Frația liberă activă constituie circa 10%. Aceasta poate crește când concentrația cortizolului este peste 20-30  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Nivelul transcortinei este crescut în graviditate, administrarea estrogenilor, hipertireoză, dar diminuat în hipotireoză, hipoproteinemie, defecte genetice.

Glucocorticoizii sintetici se cuplează cu proteinele 60% și practic numai cu albuminele. Frația liberă constituie 40%, din care cauză au o activitate biologică mai mare și o viteză de apariție a efectelor mai mare, dar și o incidență mai mare a efectelor adverse.

Penetrarea prin placentă prezintă unele particularități. În placentă se află enzima 11-betahidrogenaza, care transformă forma activă a glucocorticoizilor în cea neactivă. În acest caz hidrocortizonul se transformă circa 67%, prednisolonul – 51%, dexta- și betametazona – 2-3%. Reieșind din acestea, dacă la gravide glucocorticoizii se indică după situații vitale, vor fi preferați hidrocortizonul și prednisolonul. Dacă însă va fi necesară utilizarea glucocorticoizilor pentru preîntâmpinarea detres-sindromului la nou-născuții prematuri, atunci la gravide cu 24-48 ore înainte de nașterea presupusă se va administra dexametazonă sau betametazonă. În caz că nașterea nu va surveni timp de 7 zile, e posibilă o utilizare repetată a preparatelor.

Glucocorticoizii sintetici se mențin mai durabil în sânge și țesuturi, inhibând după principiul feed back negativ sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale. Secreția glucocorticoizilor are un ritm circad cu un maxim în orele dimineții (6-9) și un minim în orele serii.

**Metabolismul.** Glucocorticoizii se metabolizează în ficat și alte organe prin hidrogenare, reducere și ulterior se formează eteri cu acidul glucuronic și sulfuric care se elimină prin urină. Unii glucocorticoizi sunt inactivi (cortizon, prednison) și se activează în ficat, transformându-se în hidrocortizon și prednisolon. E necesar de menționat că glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali și de aceea  $T_{0,5}$  la ei este mai mare. Astfel,  $T_{0,5}$  în plasmă la hidrocortizon este de 90 min, la prednisolon – de 200 min, la triamcinolonă – 200-300 min, la dexametazonă și betametazonă peste 300 min. În același timp  $T_{0,5}$  în țesuturi constituie 8-12 ore pentru hidrocortizon, 12-36 ore – pentru prednisolon, 36-72 ore – pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă. Frecvența administrării glucocorticoizilor este de 4 ori pe zi pentru hidrocortizon, 2-3 ori/zi pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon și o dată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.

**Eliminarea.** Glucocorticoizii se elimină prin urină sub formă de metaboliți.

## MINERALOCORTICOIZII

Preparate cu influență asupra echilibrului hidroelectrolitic la nivelul tubilor colectori renali.

Din mineralocorticoizi fac parte aldosteronul, dezoxicorticosteronul și fludrocortizonul.

În condiții normale secreția zilnică de aldosteron este de 0,125 mg. Ea se reglează preponderent prin volemie (sistemul renină-angiotensină-aldosteron prin angiotensina II), bilanțul natriului și kaliului. ACTH-ul exercită o influență minimă asupra producției de mineralocorticoizi, ea fiind controlată efectiv de angiotensina II.

**Mecanismul de acțiune.** Mineralocorticoizii penetrează în celulele-țintă (în special tubii colectori renali, precum și în colon, pancreas, glandele salivare și sudoripare, hipocamp) unde interacționează cu receptorii citoplasmatici specifici (tip I pentru mineralocorticoizi) cu formarea unui complex. Ultimul penetrează în nucleu unde se fixează de cromatină cu influențarea transcripției ARN, respectiv comandă sinteza unor proteine specifice care activează canalele și pompele membranare ale natriului. Na, K-ATPaza (proteină enzimatică) din membrana bazolaterală a tubului contort distal și tubului colector stimulează reabsorbția activă a sodiului și secreția prin schimb ionic a potasiului și hidrogenului.

**Efectele.** Efectul mineralocorticoid se realizează la nivelul tubului contort distal și tubului colector, dar poate interesa glandele salivare și sudoripare, pancreasul, tubul digestiv. În condiții de hiperfuncție corticosuprarenală se reține natriul cu retenția apei și expansiunea lichidului extracelular. Natriemia este normală sau uneori scăzută, nivelul kaliului diminuat, există tendința la alcaloză, urina este acidă și bogată în potasiu. Presiunea arterială crește, probabil datorită măririi reactivității vaselor la catecolamine și angiotensină prin polarizarea membranei celulelor musculaturii netede.

Efectele cardiovasculare prezintă interes fiziopatologic. Ele se manifestă prin vasoconstricție, remodelarea miocardului cu apariția tulburărilor funcționale sau structurale ale coronarelor (efecte ce survin în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă).

Fludrocortizonul manifestă acțiune antiinflamatoare.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ca medicamente se folosesc dezoxicorticosteronul acetat (dar este mai puțin activ ca aldosteronul) și fludrocortizonul (efecte mineralocorticoide marcante și glucocorticoide moderate). Aceste preparate se indică în: insuficiența corticosuprarenală acută și/sau cronică (boala Addison); insuficiența diencefalo-hipofizară; stări de deshidratare marcantă (prin vomă, diaree, postoperatoriu, toxicoza sugarului); miastenie, adinamie (crește tonusul și capacitatea de lucru a mușchilor); hipotensiune arterială esențială sau sindromul ortostatic (fludrocortizon); maladii inflamatorii (fludrocortizon acetat – peri- și intraarticular, colire și unguente oftalmice).

Dezoxicorticosteronul în insuficiența corticosuprarenală acută se administrează câte 5 mg la 12 ore timp de 2 zile, apoi câte 5 mg/zi timp încă de 2 zile în asociere cu un glucocorticoid. Preparatul este mai puțin utilizat în insuficiența corticosuprarenală cronică câte 5 mg la 2-3 zile. În aceste cazuri mai preferată este administrarea fludrocortizonului câte 0,1-0,3 mg/zi în asociere cu hidrocortizon sau cortizon. În deshidratarea marcantă dezoxicorticosteronul se injectează câte 5-10 mg/zi, iar la copii câte 10 mg/m<sup>2</sup>/zi.

**Reacțiile adverse.** Acestea sunt cauzate preponderent de retenția sodiului și apei în organism ce se manifestă prin edeme, pastozitate, ascită, hipertensiune arterială etc. Concomitent se poate dezvolta hipokaliemia (anorexie, constipație, dereglări cardiovasculare prin inversia undei T, depresia segmentului S-T, lărgirea complexului QRS) și alcaloza hipokaliemică.

**Farmacocinetica.** Dezoxicorticosteronul acetat (soluție uleioasă) și trimetilacetat (suspensie apoasă) se indică intramuscular, iar fludrocortizonul intern.

Dezoxicorticosteronul acetat sub formă de comprimate speciale se poate utiliza sublingual până la dizolvare completă. Mineralocorticoizii se cuplează 40% cu proteinele plasmatiche. Se supun în majoritate biotransformării în ficat și rinichi. Perioada de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ) în sânge constituie 30-70 min. Se elimină preponderent sub formă de metaboliți și circa 10% sub formă neschimbată prin urină.

## ESTROGENII

### Clasificarea:

1. Naturali: estrona, estriol, estradiol și estradiol dipropionat, benzoat, undecilat, cipionat, enantat, valerat;
2. Steroizi semisintetici: etinilestradiol, mestranol;
3. Estrogenii conjugați: premarin, presomen;
4. Nesteroidieni sintetici: hexestrol, benzestrol, dietilstilbestrol, metestrol, diene-strol, fosfestrol, clorotriansen, metalenestrol.

**Mecanismul de acțiune.** Estrogenii din plasmă penetrează, posibil, prin difuzie în celulele-țintă (uter, vagin, glanda mamară, sistemul hipotalamo-hipofizar, oase, ficat etc.) de unde sunt transportați în nucleu. Aici ei se cuplează cu receptorii estrogenici (alfa și beta) care se află sub formă de complexe cu proteine de șoc. Ultimele se eliberează, iar complexul estrogen-receptor interacționează cu ADN printr-o secvență nucleotidică numită estrogen responsabil element (ERE). Un alt domeniu de pe molecula receptoare se fixează cu proteine celulare specifice cu modularea expresiei unor gene, respectiv funcția ARN-polimerazei, și activarea transcripției lor cu inducția sintezei proteinelor în celule.

Estrogenii pot provoca un șir de efecte paracrine dependente de factorii de creștere și citokinele, eliberate local de celulele alăturate.

Estrogenii secretați și preparatele de sinteză manifestă o afinitate diferită față de receptori și o viteză variată de disociere a complexului. Astfel, estrona și estriolul au o afinitate redusă, disociază rapid ce determină o acțiune slabă. Estradiolul și preparatele de sinteză invers – au o afinitate mare și o disociere lentă, ce asigură o acțiune intensă.

**Efectele biologice.** Estrogenii provoacă un șir de efecte specifice și nespecifice.

### A. Efectele specifice

**Influența asupra dezvoltării sexuale la femei.** Estrogenii stimulează proliferarea și dezvoltarea uterului, vaginului și glandelor mamare. În cadrul ciclului menstrual ei declanșează și susțin proliferarea mucoasei uterine, provoacă o secreție apoasă abundentă a glandelor endocervicale și determină maturarea epiteliului vaginal.

În mod normal estrogenii împreună cu progestativele contribuie la descumarea epiteliului endometrului și declanșarea menstruației (hemoragiilor normale). Estrogenii

sunt responsabili de dezvoltarea stromei și ducturilor glandelor mamare, iar în asociere cu progesteronul modifică tractul genital și glandele mamare în vederea sarcinii.

Hormonii feminini sunt responsabili de maturarea organelor sexuale, dezvoltarea caracterelor secundare și determină comportamentul sexual feminin cu menținerea caracteristicilor sexului feminin pe tot parcursul perioadei de activitate genitală.

Sub influența estrogenilor are loc repartizarea de tip feminin a țesutului adipos, precum și creșterea părului în regiunea axilară și a simfizei pubiene. Concentrațiile mari ale acestora, în anumite perioade de vârstă, asigură pigmentarea pielii, îndeosebi în regiunea mameloanelor și organelor genitale.

În perioada pubertară estrogenii sunt responsabili de accelerarea creșterii și închiderii epifizelor oaselor tubulare. Concentrațiile estrogenilor în sânge după mecanismul feed back negativ reglează secreția hormonului relizant eliberator (gonadorelinei) al hipotalamusului cu influențarea eliberării FSH adenohipofizar. S-a relevat că estrogenii induc sinteza receptorilor progesteronului și influențează libidoul.

Recent s-a constatat că estrogenii joacă un rol important și în dezvoltarea organismului masculin. Insuficiența lor nu produce retenție în maturizarea sexuală, dar împiedică accelerarea creșterii pubertare, întârzie închiderea zonelor epifizare de creștere (aceasta se continuă și la adulți), crește secreția LH și FSH, excesul de testosteron, iar uneori dereglări ale metabolismului glucidic și lipidic și capacității de fecundare.

## **B. Efectele nespecifice**

**I. Efecte metabolice.** Pentru estrogeni sunt caracteristice un șir de acțiuni metabolice. Astfel ei, pe lângă stimularea sintezei enzimelor și factorilor de creștere, pe lângă faptul că sunt responsabili de proliferarea și diferențierea uterului, exercită influență asupra producției și activității multor proteine din organism. Aceasta se referă în primul rând la ficat, unde este o concentrație mare a transcortinei, globulinei ce fixează tiroxina și hormonii sexuali, transferinei. Modificarea acestor proteine contribuie la creșterea cantității circulante de tiroxină, estrogeni, testosteron transportați și a sideremiei, precum și a cantității fierului și cuprului, angiotensinogenului.

Asupra metabolismului lipidic estrogenii influențează prin creșterea cantității de HDL și trigliceride, micșorarea LDL și colesterolului.

Estrogenii pot dereglă metabolismul hidroelectrolitic prin expansiunea lichidului intravascular în cel extracelular cu favorizarea edemelor. La rândul său, diminuarea volumului sângelui circulant va contribui la retenția compensatorie a apei și natriului de către rinichi.

## **II: Influența asupra organelor și sistemelor**

**Sistemul cardiovascular.** Estrogenii la femei sunt parțial responsabili de menținerea structurii normale a vaselor sangvine, modulează reglarea simpatică a tonusului vascular, cresc debitul cardiac și fluxul arterial, scad rezistența periferică, dilată coronarele și favorizează vasodilatația dependentă de oxidul nitric (NO). Posibil, ei pot diminua dezvoltarea aterosclerozei (prin reducerea LDL și colesterolului și majorarea HDL).

**Tubul digestiv.** Estrogenii micșorează peristaltismul și favorizează absorbția intestinală, din care cauză la femei se poate constata o predispoziție la constipații.

**Oase.** S-a relevat că preparatele estrogenilor inhibă resorbția osoasă, manifestând antagonism cu parathormonul. În același timp e necesar de reținut că aceștia nu stimulează formarea țesutului osos.

**Piele.** Estrogenii sunt implicați în menținerea structurii normale a pielii la femei.

**Sânge.** În cadrul terapiei estrogenice s-a observat o creștere a coagulabilității sângelui. Aceasta se manifestă prin majorarea concentrației factorilor II, VII, IX și X, fibrinogenului, posibil datorită intensificării sintezei hepatice. Concomitent se reduce nivelul antitrombinei III. S-a constatat de asemenea majorarea nivelului plasminogenului și diminuarea adeziunii plachetate.

**Indicațiile:** Estrogenii se indică cu scop de:

A. *Substituție în insuficiența ovariană din:* hipogonadismul primar; hipopituitarism și sindromul Turner; perioada postmenopauză; oligo- și amenoree; osteoporoză.

B. *Supresie în:* hipertrofia și cancerul de prostată, inclusiv cu metastaze; amenoree și hirsutism prin secreție excesivă de androgeni; suprimarea lactației post-partum; dismenoree de genază necunoscută; sângerări uterine disfuncționale.

C. *Contracepție* – ca anticoncepționale orale.

În insuficiența ovariană din hipogonadismul primar preparatele estrogenilor se indică la vârsta de 11-13 ani pentru stimularea dezvoltării caracterelor sexuale secundare și a menstruației, creșterii optime și preîntâmpinarea consecințelor psihologice ale retenției dezvoltării sexuale. Se recomandă estradiolul, estrogenii conjugați și derivații steroizi semisintetici în doze mici intern sau sub formă de emplastre. Cu cât dozele sunt mai mici (etinilestradiol 0,02-0,1 mg/zi) estrogeni conjugați (premarin, presomen) 0,3 – 1,25 mg/zi, estradiol 0,05 – 0,1 mg câte un emplastru 1-2 ori/săptămână), cu atât efectul se dezvoltă mai lent și cu atât e mai ușor să fie reglat. Preparatele se indică din ziua întâi până în a 21-a zi a fiecărei luni. După terminarea creșterii organismului se continuă tratamentul cu asocierea unui progestativ. Asocierea dată este recomandată și în cazul utilizării cu scop de substituție a estrogenilor în doze mari din cauza riscului sporit al cancerului endometrului sau hiperplaziei pe care progestativele îl reduc semnificativ. Uneori se recomandă din start de indicat asociații estrogen-progestative (sub formă de anticoncepționale orale) în care doza estrogenului să nu depășească 50 mg. Acestea se indică ciclic timp îndelungat (până la 2 ani) pentru asigurarea maturizării normale a organismului. Componentul progestativ se asociază și mai precoce dacă pe fundalul terapiei estrogenice survin hemoragii uterine.

Tratamentul preventiv cu estrogeni cu asocierea ulterioară a unui progestativ e preferabil deoarece imită evoluția consecutivă a evenimentelor perioadei pubertare. În cazul tratamentului clinic estrogenii se folosesc din prima până în a 21-a zi, iar progestativul (medroxiprogesteronul acetat – 5-10 mg/zi, noretisteronul – 5 mg/zi intern) din a 12-a sau a 15-a zi până în a 21-a zi. Din a 22-a zi administrarea preparatelor se întrerupe și se reia din prima zi a ciclului următor. După apariția menstruației se trece la doze mici de estrogeni ca tratament de întreținere.

Anterior se estima o posibilă asociere a estrogenilor în hipogonadism cu androgenii sau anabolizantele steroidiene. Însă, actualmente, această asociere se consideră neargumentată atât din punctul de vedere al eficacității, cât și al inofensivității.

În hipopituitarism și în sindromul Turner (boală cromozomială cu disgenezia gonadelor) se constată o imaturitate sexuală, cauzată de lipsa de dezvoltare a ovarelor la pubertate. Utilizarea estrogenilor contribuie la dezvoltarea organelor sexuale (cu excepția ovarului) și a caracterelor sexuale feminine. Se recomandă inițial (în primul an) un tratament cu doze mici de estrogeni, care se cresc progresiv, apoi se administrează ciclic doze relativ mari pentru a iniția perioadele menstruale.

Hipopituitarismul poate necesita, în funcție de situație, un tratament complex ce include glucocorticoizi (hidrocortizon), hormoni tiroidieni, somatotropină, androgeni, estrogeni.

În oligo- sau amenoreea prin insuficiență estrogenică se recomandă inițial un estrogen timp îndelungat (1-2 luni) cu asocierea unui progestativ în cure ciclice sau din start asocieri estrogen-progestative.

În insuficiența ovariană prin menopauză sau ovariectomie survin un șir de simptome caracteristice, ca tulburări vasomotorii, întreruperea menstruațiilor, atrofia organelor genitale, precum și o gamă de dereglări de durată (osteoporoza, modificări ale spectrului lipidic, dezvoltarea maladiilor cardiovasculare) care influențează sănătatea și starea subiectivă a femeii în menopauză. Tratamentul optim al acestor paciente necesită o apreciere riguroasă a tuturor simptomelor, vârstei și riscului simptomelor cardiovasculare, osteoporozei, cancerului endometrial și glandei mamare, precum și determinarea scopului terapiei și inofensivității ei cu discuția obligatorie a problemelor cu pacienta.

În cazul tratamentului simptomelor acute (bufeuri de căldură etc.) se utilizează estrogenii naturali și esterii estradiolului, estrogenii conjugați în doze mici pe o durată variabilă (de la un timp limitat la 3-5 ani), determinat de riscul cancerului glandei mamare, în asociere cu un progestativ. La predominarea simptomelor vaginale poate fi suficientă administrarea locală a unor preparate estrogenice timp de câteva săptămâni. Estrogenii, în calitate de monoterapie, se vor indica (câte 5 zile pe săptămână) la pacientele cu extirparea uterului, deoarece nu este risc de hiperplazie sau cancerul endometrial.

În cazul unor manifestări cronice ale menopauzei (osteoporoza, cardiopatia ischemică la vârstnice) se preferă administrarea internă continuă a estrogenilor naturali (estradiol 2 mg/zi), estrogeni conjugați (0,625 mg/zi), etinilestradiol (15 mg/zi) sau alternant 3 din 4 săptămâni. În fiecare lună, timp de 10-14 zile, se prescrie un progestativ ce asigură sângerări periodice de tip menstrual. Dacă femeia dorește evitarea sângerărilor – progestativul se folosește permanent.

Pentru combaterea și profilaxia osteoporozei se recomandă estrogenii în doze minime efective cu estimarea minuțioasă a raportului beneficiu/risc. Eficacitatea va crește la asocierea cu preparatele vitaminei D și aport suficient de calciu. E necesar de reținut că preparatele estrogenice prin antagonismul cu parathormonul diminuează resorbția osoasă, dar nu contribuie la sinteza țesutului osos. La utilizarea îndelungată a estrogenilor se constată o creștere a sintezei și eliberării parathormonului, care la suspendarea tratamentului estrogenic poate provoca o resorbție intensivă și progresarea osteoporozei.

Estrogenii pot fi folosiți cu scop supresiv în unele cazuri selecționate de cancer hormonodependent, precum este cancerul de prostată, inclusiv cu metastaze. Efectul este cauzat de suprimarea secreției de gonadotrofine hipofizare, precum și de antagonismul cu androgenii.

Același mecanism de supresie a funcției ovarului se realizează prin anticoncepționalele orale cu doze mari de estrogeni în cazul amenoreei și hirsutismului prin secreția excesivă de androgeni ovarieni. Preparatele estrogenice în doze relativ mari (peste 0,1 mg) în asociere cu progestative se indică în dismenoreea rezistentă de etiologie necunoscută cu scopul suprimării ovulației și funcției ovarului.

Stimularea estrogenică a endometrului poate fi cea mai frecventă cauză a sângerărilor uterine disfuncționale cu lipsa ovulației. În sângerările profuze și periculoase preparatele estrogenice (etinilestradiol) se administrează injectabil în doze mari, de obicei până la oprirea hemoragiei. Ulterior se trece la preparatele combinate estrogen-progestative în cure ciclice. Dacă sângerările sunt stabile sau moderate, din start se prescriu preparate estrogen-progestative.

Pentru inhibarea lactației după naștere în primele 3-4 zile și primele săptămâni estrogenii se preferă în cazurile când are loc acumularea laptelui, ce se manifestă prin dureri și creșterea în dimensiuni a glandei mamare. Dozele de preparate estrogenice sunt mai mari ca cele din menopauză, din care considerente e necesar a aprecia minuțios raportul beneficiu/risc.

Dozele și regimul de dozare pentru preparatele estrogenice depind de patologie, forma de livrare și modul de administrare.

Estradiolul cu scop de substituție se prescrie în doze de 1-2 mg/zi oral. În tulburările de menopauză câte 2 mg/zi oral sau în forme dermale o dată pe săptămână cu eliberarea a 50 mg/zi estradiol, iar rar 2,5-5 mg 2-3 ori pe săptămână intramuscular. În amenoree se injectează i/m profund 2,5 mg 2-3 ori pe săptămână. Sub formă de gel sau cremă 0,1% se utilizează local în vaginite atrofice și kraurozis vulvar timp de câteva săptămâni. În cancerul de prostată se prescriu câte 3-6 mg/zi oral în 3 prize, iar în endometrita post-partum – 3-5 mg 3-5 administrări la 2 zile.

Estradiolul benzoat datorită absorbției lente și prelungite se folosește ca preparat-depo în cure scurte sau ciclice. În menometroragii se indică câte 5 mg/zi 3 zile consecutive, apoi încă 2 injecții i/m a câte 5 mg la 2 zile. În tratamentele ciclice se administrează i/m câte 5 mg/săptămână timp de 3 săptămâni (începând din ziua a 6-a a ciclului) cu suplimentarea unui progestativ în săptămâna a 3-a. În menopauză sau castrare se utilizează câte 5 mg la 1-2 săptămâni.

Estradiolul undecilat se folosește preponderent în cancerul cu metastaze sau recidivant câte 100 mg la 2-4 săptămâni.

Estradiolul este un estrogen natural activ îndeosebi la nivelul vaginului. Oral se administrează câte 1-4 comprimate/zi mai multe săptămâni, apoi doza se reduce la 1 comprimat/zi (2 mg). Intravaginal, în primele 2 săptămâni ale ciclului, se aplică câte un ovul (0,5 mg) sau cremă (1 mg/zi), apoi de 2-3 ori/săptămână. În perioada climacterică în prima săptămână se indică 3 comprimate/zi, a doua – 2 comprimate/zi, apoi 1-2 comprimate/zi.

Estrona este un preparat folosit sub formă de sulfat în injecții i/m sau aplicații vaginale, iar sub denumirea de estropipat (estronă sulfat stabilizată cu piperazină) – oral.

Estrogenii conjugați (premarin, presomen) reprezintă un amestec de săruri de sodiu al estronei sulfat și ecvilină (obținută din urină de iapă gravidă) cu proprietăți similare estradiolului. Dozele de substituție 0,3-1,25 mg/zi în menopauză. În sângerări uterine



disfuncționale se injectează câte 20 mg la fiecare 6 ore până la oprirea hemoragiei, apoi intern câte 2,5 mg de 3 ori/zi timp de 3 săptămâni, asociind ultima săptămână cu un progestativ, iar ulterior cu ciclice estrogen-progestative.

Datorită proprietăților hemostatice se folosește în fragilitate capilară i/v lent sau i/m câte 20-60 mg/zi, precum și în alte hemoragii cu caracter difuz în afara celor genitale.

Etinilestradiolul se utilizează cu scop de substituție în doze de 0,005 – 0,02 mg/zi. În insuficiența ovariană din menopauză se indică câte 0,05 mg/zi primele 2 luni, apoi 0,002-0,02 mg/zi timp de 20 zile ale fiecărei luni în asociere cu un progestativ. În cancerul de prostată și mamar se recomandă 1-2 mg/zi, iar uneori în neoplasmul de prostată se folosește estriolul polimeric (poliestradiol fosfat) cu acțiune retard câte 80-160 mg la 4 săptămâni de 2-3 ori, apoi 40-80 mg/lună. În alte indicații ale tratamentului ciclic se prescriu doze de 0,05-0,1 mg/zi. În metroragii severe se administrează doze de 0,5 mg/zi timp de câteva zile, apoi doza se micșorează progresiv.

Mestranolul este un derivat de etinilestradiol, care în organism circa 50% se transformă în etinilestradiol și mai frecvent se folosește în asociații cu progestative.

Cvinestrolul reprezintă un eter al etinilestradiolului cu acumularea în țesutul adipos și eliberarea lentă cu un efect prelungit. În organism se metabolizează în etinilestradiol. Doza de substituție 0,1-0,2 mg. Se administrează oral o dată pe săptămână.

Dietilstilbestrolul, un derivat nesteroidian sintetic, are o activitate de 1 mg echivalent cu 0,05 mg etinilestradiol. Dozele de substituție constituie 0,1-0,5 mg/zi. Mai frecvent este indicat în cancerul de prostată fie în doze mari (100 mg/zi timp de 25-30 zile cu micșorarea ulterioară până la doza de întreținere de 5 mg/zi), fie în doze mici (1 mg/zi). Dietilstilbestrolul fosfat, sub denumirea de fosfestrol, se prescrie i/v câte 0,5-1 mg/zi timp de 5 zile, apoi 0,25-0,5 de 1-2 ori pe săptămână sau oral 100-600 mg/zi în cancerul de prostată.

Hexestrolul are o activitate mai mică ca dietilstilbestrolul, dar se suportă mai bine. Cu scop de substituție în menopauză se indică câte 1-2 mg/zi, iar în alte indicații se utilizează oral sau i/m în doze mari – 15-20 mg/zi. Hexestrolul diacetat este un component al sintofolinului și ovestrolului, folosiți local sub formă de ovule vaginale.

Derivații sintetici nesteroidici de tip dietilstilbestrol, dienestrolul și metalcnestrilul se prescriu în doze de substituție de 0,1-0,2 mg pe săptămână și 3-9 mg/zi respectiv.

Clorotriansenul are un efect de lungă durată datorită depozitării în țesutul adipos, metabolizării lente și formării unui metabolit mai activ. Doza de substituție constituie 12-25 mg/zi. Indicația cea mai frecventă este cancerul de prostată în care tratamentul se inițiază cu doze de 48 mg/zi timp de una sau mai multe săptămâni cu reducere treptată a dozelor până la 24 mg/zi.

**Contraindicațiile.** Preparatele estrogenice prezintă contraindicații:

A. *Absolute:* sarcină; lactație; antecedente tromboembolice; tulburări cerebrovasculare; cardiopatie ischemică; hipertensiunea arterială; valvulopatii; hepatite acute; porfirie; tumori maligne de sân; hemoragii genitale nediagnosticate; tuberculoză evolutivă (asocierea cu rifampicina scade eficacitatea).

B. *Relative:* diabetul zaharat; hipertiroidism; obezitate; tumori benigne de sân și endometru; femeile peste 35 ani și fumătoare; galactoreea; afecțiuni hepatice

și insuficiența hepatică; insuficiența renală; anemiile; bolile de colagen; litiiza biliară și colestaza recurentă; otoscleroza.

**Reacții adverse.** Preparatele estrogenice sunt responsabile de o gamă variată de reacții adverse cu o incidență și intensitate diferită, deseori cu consecințe nefaste. Acestea sunt direct dependente de doză și durata utilizării. Astfel, se pot constata:

- A. dereglări digestive – greață, anorexie sau creștere în greutate, diaree;
- B. dereglări hepatobiliare – majorarea tranzitorie a transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei, formarea de calculi biliari, producerea de icter colestatic;
- C. tulburări cardiovasculare – creșterea presiunii arteriale, edeme;
- D. complicații tromboembolice – tromboflebite, tromboembolii, inclusiv tromboembolia arterei pulmonare, accidente cerebrovasculare și coronariene;
- E. dereglări neurologice – cefalee, iritabilitate, depresie, dereglări de somn, apatie, adinamie;
- F. tulburări ale funcției organelor sexuale:
  - la femei* – sângerări uterine periodice sau intermenstruale neregulate, tensiune mamară, modificarea libidoului, candidoză vaginală, hiperplazie anormală a endometrului, carcinom endometrial;
  - la bărbați* – ginecomastie, scăderea libidoului, atrofie testiculară;
- G. efecte teratogene – malformații cardiace și ale membrelor.

La începutul tratamentului frecvent se dezvoltă greața care nu este prea supărătoare și cedează odată cu continuarea terapiei. Dereglările hepatice survin, de regulă, la utilizarea îndelungată care se poate solda cu o calculoză biliară din cauza creșterii concentrației colesterolului și micșorării acizilor grași în bilă.

Hipertensiunea arterială este reversibilă la întreruperea tratamentului și este determinată de creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar, posibil, și a retenției hidrosaline.

Reacții adverse rare, dar de o gravitate majoră, sunt complicațiile tromboembolice a vaselor de diferită localizare (pulmonare, cerebrale, coronariene, mezenteriale, retiniene etc.) cu dezvoltarea simptomatologiilor respective. Incidența lor este de 2-15 ori mai mare la femeile ce folosesc estrogeni, inclusiv preparate combinate estrogen-progestative. Cauza acestor reacții adverse este majorarea coagulabilității sângelui (vezi efectele estrogenilor). Se consideră că aceasta este favorizată și de staza venoasă preponderent cu diminuarea tonusului venelor. Este cert că complicațiile tromboembolice sunt dependente de doza estrogenilor. Cu cât ea este mai mare (peste 0,03-0,05 mg/zi etinilestradiol) cu atât pericolul este mai frecvent, inclusiv la bărbați, în cazul tratamentului cancerului de prostată. Din aceste considerente pentru profilaxia lor nu este suficient de a folosi numai doze mici de estrogeni, dar și de analizat toți factorii predispozanți și de efectuat un control riguros al coagulabilității sângelui.

Problemele de cancerigenitate sunt discutabile în vederea posibilității dezvoltării proceselor neoplazice nu numai la nivelul endometrului, glandei mamare, vaginului, dar și al altor organe. Actualmente se estimează că riscul cancerului endometrial este dependent de doză și durata utilizării estrogenilor steroizi și nesteroidi. Din aceste considerente derivații nesteroidi se utilizează preponderent în cancerul de prostată.

S-a estimat că la fetițele născute de mame ce au utilizat estrogeni în timpul gravidității este un risc sporit de adenocarcinom vaginal și cancer al colului uterin. Fiecare prescriere a estrogenilor necesită o argumentare explicită, deoarece multe situații (hemoragii uterine) pot servi ca simptome ale tumorilor organelor genitale (cancerului endometrial etc.). Pacientele trebuie să fie bine cercetate și supuse unei monitorizări sistematice din partea specialiștilor, precum și unui autocontrol minuțios cu respectarea recomandărilor necesare.

Utilizarea estrogenilor în timpul gravidității, îndeosebi în trimestrul I este contraindicată, iar în cazul când femeia nu a știut de graviditate și a utilizat aceste preparate, inclusiv preparatele estrogen-progestative, e necesar de explicat consecințele posibile de dezvoltare a anomaliilor cordului și membrilor. În aceste cazuri se poate recurge chiar la întreruperea gravidității.

**Interacțiunile medicamentoase.** S-au constatat un șir de relații interhormonale. Astfel, asocierea estrogen-progestative manifestă un efect dozodependent încât la doze mici se dezvoltă un sinergism, iar la doze mari – antagonism. Utilizarea concomitentă a estrogenilor și androgenilor se soldează cu antagonism ce permite folosirea lor în tumori hormondependente. Între preparatele estrogenice și cele ale hormonilor hipofizari se relevă o relație dozodependentă, cu stimularea FSH și LH, prolactinei la doze mici și inhibarea secreției lor la doze mari. Estrogenii reduc efectele hipoglicemiantelor.

Inductorii enzimatici (barbituricele, fenitoina, carbamazepina, rifampicina etc.) prin activarea enzimelor hepatice vor diminua efectele estrogenilor. S-a constatat că la asocierea cu rifampicina preparatele estrogenice micșorează eficacitatea preparatului antituberculos.

**Farmacocinetica.** Proprietățile farmacocinetice sunt dependente de proveniența și structura preparatelor. Estrogenii naturali se absorb bine din cavitatea bucală, creând concentrații terapeutice în sânge. Ele se absorb rapid și complet, îndeosebi formele micronizate, și din tubul digestiv, însă circa 90% se supun metabolizării la primul pasaj hepatic. Estrogenii, utilizați sub formă de emplastre, creme și geluri, se absorb în sânge prin piele și mucoase. Deoarece preparatele estrogenilor naturali sunt puțin solubile în apă, parenteral (i/m) se folosesc sub formă de soluții uleioase cu o absorbție lentă și prelungită ce asigură un efect durabil (1-4 săptămâni), dependent de esterul preparatului.

Estrogenii conjugați (premarin, presomen) în tubul digestiv sunt hidrolizați cu pierderea grupării sulfat ce face posibilă absorbția. Soluțiile acestor compuși pot fi administrate i/v și i/m cu un efect rapid.

Derivații semisintetici steroizi (etinilestradiolul), prin introducerea radicalului etinil în poziția C17, prezintă o absorbție bună cu o biodisponibilitate de 50%, deoarece ei mai puțin se supun efectului primului pasaj hepatic. Cvinestrolul reprezintă un eter al etinilestradiolului ce se absoarbe bine și asigură un efect prelungit.

Preparatele estrogenice nesteroidiene se absorb bine din tubul digestiv și practic nu sunt supuse metabolizării la primul pasaj hepatic și au o biodisponibilitate de 60%.

În sânge estrogenii naturali se află în stare liberă, partea activă, și cuplată. Legarea se face cu o alfa-2-globulină specifică (globulina ce fixează hormoni sexuali) și albuminele. Globulina are o afinitate mare, dar o capacitate relativ mică de legare, în timp ce albuminele învers, o afinitate redusă, dar o capacitate mare. În organism estrogenii sub

formă de catecolestrogeni pot exercita rolul de neuromediatori în SNC. Ei concurează pentru catecol-orto-metiltransferază și în concentrații mari pot inhiba metabolismul catecolaminelor.

Estrogenii naturali și preparatele lor sunt supuși metabolismului în ficat și alte organe. Preponderent se inactivează în ficat când estradionul se transformă în estronă și estradiol, metaboliți mai puțin activi din cauza afinității față de receptori, precum și în derivați 2-hidroxilați și metaboliți conjugați. Ultimii posedă o liposolubilitate mică, greu penetrează prin membranele celulare și, ulterior, sunt secretați în bilă și apoi în intestin. Aici, glucurono- și sulfoconjugății se hidrolizează cu eliberarea compușilor activi ce se reabsorb, participând la ciclul entero-hepatic. Aceasta face ca să predomine efectele hepatice față de cele periferice. Deoarece efectele hepatice sunt responsabile de unele acțiuni nedorite (activarea sintezei factorilor de coagulare și substratului reninei) pentru obținerea preponderentă a efectelor periferice se va recurge la alte căi de administrare – injectabilă, transdermală, vaginală.

Derivații semisintetici steroizi și nesteroidi se supun unei inactivări mai lente în ficat. Estrogenii pot fi supuși transformărilor metabolice și în alte țesuturi, ce pot fi responsabile de modificările și limitările efectelor tisulare. Astfel, estradiolul în miometru se transformă în estronă sub influența 17-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei stimulată de progesteron. Acestui proces nu sunt supuși derivații sintetici steroizi și nesteroidi. Estradiolul în hipotalamus se supune metabolizării cu formarea 2-hidroxi și 2-metoxi-estrogeni care, probabil, modulează secreția de gonadotrofine hipofizare.

Preparatele estrogenice se elimină preponderent prin urină 30% sub formă activă și 50% conjugată, neactivă. Cantități mici de estrogeni se elimină prin lapte.

## PROGESTATIVELE

### Clasificarea

1. Naturale: progesteron.

2. Semisintetice:

a) analogii progesteronului (derivați de pregnan): hidroxiprogesteron, medroxiprogesteron, gestonoronă, megestrol, clormadinonă;

b) analogii testosteronului (derivați de estran): etisteron, desogestrel, noretisteron, noretinogrel, levonorgestrel, dienogest, etinodiol, gestoden, alilestrenol, noretinodrel, linestrenol, didrogesteronă, dimetisteron.

**Mecanismul de acțiune.** Progestativele penetrează membrana celulară și în citoplasmă se leagă de o proteină specifică (receptor), iar complexul format se transferă în nucleu unde interacționează cu receptorii tip A și B. Ultimii sunt localizați la nivelul tractului genital feminin, glandei mamare și SNC (preponderent hipotalamus și hipofiză). Complexul progesteron-receptor interacționează cu sectoare specifice ale ADN și se comportă ca factor de transcripție cu modularea unor gene, determinând sinteza de ARNm și proteine specifice.

**Efectele.** Progesteronul și progestativele sintetice provoacă efectele specifice (hormonale) și nespecifice (nehormonale).

**A. Efectele de tip progestativ.** La nivelul miometrului are loc transformarea endometrului din faza proliferativă în cea secretorie. Se intensifică activitatea secretorie a

tubilor glandulari cu formarea unui secret bogat în glicogen. Astfel se creează condiții pentru implantare. Glera cervicală se îngroașă și se rarefiază. Progesteronul favorizează nidarea oului prin formarea celulelor deciduale. Dacă a survenit sarcina, hormonul contribuie la menținerea ei, fiind secretat la început de corpul galben, iar ulterior de placentă. În aceste condiții crește volumul și conținutul în glicogen, aminoacizi, lipide și collagen. Concomitent este împiedicat efectul oxitocinei de stimulare a contracțiilor uterine. Odată cu majorarea secreției progesteronului în a doua jumătate a ciclului până la menstruație temperatura corpului este cu  $0,5^{\circ}\text{C}$  mai mare. Progesteronul produce dezvoltarea celulelor alveolare, lobulilor și acinilor glandei mamare, asupra cărora ulterior acționează prolactina.

**B. Alte efecte.** Progestativele posedă acțiune antiestrogenică. Aceasta se manifestă prin împiedicarea stimulării estrogenice a proliferării celulare și promovarea diferențierii celulare. Astfel, la nivelul tractului genital feminin are loc micșorarea proliferării endometrului și secreției glandelor endocervicale, transformarea epiteliului vaginal.

Progesteronul inhibă creșterea foliculilor și ovulația. Acțiunea antiestrogenică este bazată pe antagonismul față de estrogeni prin diminuarea numărului receptorilor estrogenici, precum și prin producerea unor compuși ce reduc sensibilitatea și favorizează metabolismul estrogenilor. Acest efect este mai relevant la progesteron, medroxiprogesteron, clormadinonă, levonorgestrel, etinodiol și mai slab la noretisteron, didrogesteronă. În condiții experimentale a fost evidențiată la progestative acțiunea androgenică, dar care este lipsită de manifestare clinică.

La progestative s-au constatat mai multe efecte metabolice, care, de regulă, nu au implicații clinice majore. O influență mai marcantă progesteronul exercită asupra metabolismului glucidic concretizat prin creșterea nivelului bazal al insulinei și răspunsul insulinic asupra conținutului glucozei în sânge fără a influența semnificativ toleranța la glucoză. Preparatul contribuie, de asemenea, la activarea acțiunii insulinei de depozitare a glucozei în ficat, precum și intensifică cetogeneza.

Asupra metabolismului lipidic se manifestă prin stimularea lipoproteinlipazei cu depunerea grăsimilor, precum și o oarecare diminuare a nivelului HDL.

Progestativele pot micșora concentrația în sânge a mai multor aminoacizi și crește excreția azotului prin urină.

Datorită antagonismului cu aldosteronul la nivelul tubilor renali (distali și colecători), reduc absorbția natriului ce provoacă secreția aldosteronului (de exemplu, în graviditate).

Progestativele, cu excepția celor sintetice ce conțin grupa etinil, cresc sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon, fapt ce duce la micșorarea presiunii gazului în sângele arterial și alveole în timpul gravidității și fazei luteinice (secretorii) a ciclului menstrual.

Progestativele sintetice, derivați de pregnan, sunt înrudite cu progesteronul și posedă activitate progestativă și antiestrogenică marcată, precum și pot inhiba ovulația.

Derivații de estran, înrudiți cu testosteronul, sunt mai puțin activi ca progestativele și antiestrogenicele, dar au activitate estrogenică slabă, inhibă marcat eliberarea de hormon luteotrop și ovulația. Efectele androgenice ale acestora sunt slabe, dar pot fi relevate în anumite situații clinice.

**Indicațiile.** Printre indicațiile progestativelor, preponderent ale celor de sinteză se enumeră:

- a) cu scop de substituție: menometroragii funcționale (sângerări uterine disfuncționale), iminența de avort sau avort habitual; terapia de substituție postmenopauzală (asociați cu estrogenii); sterilitate; amenoree;
- b) cu scop supresiv: cancer endometrial; cancer de sân; cancer renal; endometrioze; dismenoree;
- c) cu scop de contracepție – ca anticoncepționale orale;
- d) cu scop diagnostic – testarea secreției estrogenilor.

Progesteronul și progestativele sintetice sunt utilizate în tratamentul menometroragiilor funcționale (sângerări uterine disfuncționale) în condițiile insuficienței secreției de progesteron și cu o secreție continuă a estrogenilor ce se manifestă prin hiperplazii uterine, cicluri neregulate și hemoragii prelungite. Astfel de situații mai frecvent se întâlnesc la femei înaintea menopauzei sau la cele tinere înaintea stabilizării ciclurilor ovulatorii regulate. Administrarea acestor preparate are drept scop oprirea hemoragiilor, evitarea recurențelor și regularizarea ciclurilor. Progestativele inițial se indică în doze relativ mari pentru oprirea sângerărilor, iar ulterior în doze mici, între a 5-a și 25-a zi a fiecărui ciclu.

Utilizarea progestativelor în iminența de avort spontan sau avort habitual actualmente nu este bine argumentată, deoarece nu există dovezi certe ale eficacității. Totuși, în unele cazuri de avort habitual în trimestrul I al sarcinii s-a dovedit cu certitudine că prin dozări hormonale corecte pot fi obținute rezultate favorabile. În rest, eficacitatea este îndoielnică, precum și sunt riscuri fatale.

În perioada de postmenopauză, de regulă, progestativul se asociază la estrogen pentru a reduce riscul complicațiilor estrogenice și în primul rând al hiperplaziei și cancerului endometrial. Uneori, preparatul poate fi indicat pentru atenuarea bufeurilor dacă sunt contraindicați estrogenii.

În disminoree progestativul poate fi suplimentat unui estrogen între a 5-a și 25-a zi sau în ultimele 5 zile. Asociațiile estrogen-progestative pot fi indicate pentru inhibarea ovulației în sindromul premenstrual în situațiile când simptomele sunt marcante, deoarece eficacitatea este discutabilă în majoritatea cazurilor.

În cazul endometriozei progestativele din preparatele anticoncepționale combinate permit atenuarea simptomatologiei și fertilizarea în circa 50% cazuri. Efectul, probabil, se datorează inhibării eliberării gonadotrofinelor prin doze mari de progestative, administrate timp îndelungat.

În cancerul endometrial recurent sau metastatic ameliorarea simptomelor se obține la folosirea dozelor mari de progestative prin suprimarea sistemului hipotalamus-hipofiză-gonade, precum și, posibil, datorită acțiunii antiestrogenice. Beneficii paliative se obțin și în cancerul mamar și renal.

### **Particularitățile de utilizare a progestativelor**

Progesteronul este folosit limitat, ocazional, în tratamentul menometroragiilor funcționale în doze de 5-10 mg/zi timp de 6 zile sub formă de soluție uleioasă i/m. Uneori poate fi administrat după 2 săptămâni de utilizare a estrogenului până când survine menstruația.

Hidroxiprogesteronul caproat are un efect mai durabil de circa 10 zile față de progesteron după administrarea i/m a soluției uleioase. În tulburările menstruale prin insuficiența fazei secretorii se injectează i/m 250 mg la a 16-a zi, sau câte 125 mg la a 16-a și 21-a zi ale ciclului după pregătirea cu estrogen. În cazul avortului habitual se indică câte 250-500 mg pe săptămână în primul trimestru al sarcinii.

Gestonorona caproat se utilizează preponderent ca adjuvant în tratamentul cancerului endometrial a câte 200-400 mg la fiecare 5-7 zile datorită efectului durabil și marcant. Preparatul este lipsit de acțiune androgenică și estrogenică.

Medroxiprogesteronul acetat este activ pe cale orală și manifestă acțiune antiestrogenică moderată, androgenică slabă (poate însă să fie relevantă clinic) și inhibă marcat ovulația. În doze de 10 mg/zi timp de 10 zile se prescrie în menometroragii funcționale la adolescente cu hemoragii mici în cazul ciclurilor anovulatorii, când este o stimulare hipofizară insuficientă a ovarului. În aceste condiții poate avea loc transformarea secretorie a endometrului cu dezvoltarea la oprirea tratamentului a unei menstruații asemănătoare celei normale. Medroxiprogesteronul, în doze de 10 mg/zi timp de ultimele 10 zile, se asociază unui estrogen, utilizat timp de 3 săptămâni în cazul unor hemoragii abundente la fete sau femei (în perioada genitală sau de premenopauză).

În endometrioză preparatul se administrează fie i/m câte 150 mg o dată la 3 luni, fie 10 mg/zi intern timp de 4-6 luni. Doze mari de circa 0,4-1,0 i/m se indică în cancerul endometrial săptămânal. Medroxiprogesteronul se asociază medicației estrogenice în amenoreea primară. În acest caz preparatul în doza de 10 mg/zi timp de o săptămână se administrează la fiecare 30-60 zile pentru inducerea menstruației.

Clormadinona posedă proprietăți progestative marcante, androgenice slabe, antiestrogenice și de inhibare a ovulației moderate. Preparatul se administrează intern a câte 2-5 mg/zi între zilele 16 și 25 ale ciclului în afecțiunile ginecologice cauzate de insuficiența luteinică absolută sau relativă.

Megestrolul se indică preponderent în cancerul endometrial în doze 40-320 mg/zi subdivizat la necesitate în mai multe prize. Analogul său demetilat, nomegestrolul, se folosește în amenoree și dereglări ginecologice prin insuficiența luteinică în doze de 5 mg/zi între a 16-a și 25-a zi ale ciclului.

Didrogesterona, izomer al dihidroprogesteronului nu inhibă eliberarea de gonadotrofine, nu are acțiune androgenică. Ultima face posibilă utilizarea în timpul sarcinii în avortul habitual a câte 20 mg/zi în primele 4-6 luni, iar în iminența de avort câte 10 mg 3 ori/zi de la apariția simptomelor. În afecțiunile ginecologice cu insuficiența luteală se prescrie câte 10 mg 2 ori/zi între zilele 16 și 25-a ale ciclului.

În menometroragii se va utiliza câte 30 mg/zi până la oprirea sângerărilor, iar în endometrioză doze de 30 mg/zi între zile 5-25 ale ciclului.

Derivații de estran de tip 19-nortestosteron, pe lângă proprietățile progestative sunt inhibitori ai secreției de gonadotrofine hipofizare și a ovulației. Din aceste considerente indicația de bază o constituie contracepția, deseori în asociere cu estrogenii.

Noretisteronul se mai indică în menometroragii disfuncționale în doze de 5-10 mg peste 4-6 ore în prima zi, apoi câte 5 mg 2 ori/zi timp de 1-2 săptămâni pentru oprirea hemoragiilor, iar pentru preîntâmpinarea recurențelor câte 5-20 mg/zi între zilele 5 și 25 ale ciclului. În endometrioză preparatul se folosește în doze mari, începând cu

10 mg/zi timp de 14 zile cu creșterea la fiecare 2 săptămâni cu câte 5 mg până la 30 mg/zi. Durata tratamentului – 6-8 luni, care poate fi întrerupt doar temporar la apariția sângerărilor. Poate fi folosit și noretisteronul acetat, ce posedă o activitate dublă, sau enantat i/m cu efect durabil.

Levonorgestrelul și noretinodrelul sunt preponderent folosiți ca anticonceptionale combinate, precum și ca anticoncepționale postcoitale (levonorgestrel – postinor).

Alilestrenolul se deosebește de alți derivați de estran prin stimularea producerii de către placentă a oxitocinazei ce scindează oxitocina din care cauză poate fi folosit în avort habitual câte 5-10 mg/zi în primele 3 luni de graviditate sau în iminența de avort spontan câte 5-10 mg 3 ori/zi timp de o săptămână.

Linestrenolul, având proprietăți progestative moderate, inhibă ovulația și manifestă acțiune estrogenică, androgenică și antiestrogenică. Preparatul, în afară de asociațiile estrogen-progestative, se poate prescrie în endometrioză timp de 6-9 luni a câte 10 mg/zi, iar în stările de insuficiență a fazei luteale câte 10 mg/zi între zilele 16 și 25 ale ciclului. În caz de amenoree se asociază cu estrogenii între zilele 16 și 25 ale ciclului.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Progestativele sunt contraindicate în: graviditate, insuficiența hepatică gravă. Impune prudență utilizarea preparatelor la pacientele cu infarct miocardic în antecedente, afecțiuni cerebrovasculare, hipertensiune arterială, dislipidemii.

Preparatele sintetice, derivații de pregnan, sunt contraindicate în metroragii nediate diagnosticate, tromboflebite, tromboembolii, insuficiență cardiacă, astm bronșic, migrenă, depresie, tumori hepatice, metroragii.

**Reacțiile adverse.** Reacțiile adverse pot varia în funcție de geneza progestativelor. Astfel, progesteronul natural poate produce retenție hidrosalină cu edeme, virilizarea fătului feminin, fibromatoză multiplă (îndeosebi la doze mari și timp îndelungat).

Progestativele de sinteză provoacă cu o frecvență variată:

- dereglări digestive: greață, vomă, epigastralgie, icter colestatic;
- tulburări neurologice: cefalee, iritabilitate, stări depresive (prin creșterea activității MAO, îndeosebi la doze mari);
- simptome androgenice și anabolizante: virilizarea fătului feminin și malformații genitale (la utilizarea în timpul sarcinii), creșterea ponderală;
- dereglări ale hemostazei: flebite și tromboembolii (mai frecvent la cele cu acțiune estrogenică sau la asocierea cu estrogenii) cu dereglări ale circulației regionale (coronariene, cerebrale etc.);
- tulburări metabolice: hipercolesterolemie (prin micșorarea HDL);
- simptome cardiovasculare: hipertensiune arterială (preponderent în cazul asociațiilor estrogen – progestative);
- diverse: seboree, acnee, sângerări uterine, amenoree.

**Farmacocinetica.** Progesteronul natural se absoarbe rapid după orice cale de administrare, dar nu este activ după administrarea orală din cauza inactivării în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic.

Derivații semisintetici se absorb bine și sunt eficienți la administrarea perorală, deoarece efectul primului pasaj hepatic este redus.

Progesteronul, administrat i/m posedă o acțiune iritantă locală și dureroasă, dar de durata mai scurtă ca alte progestative. În sânge preparatul se cuplează circa 97% cu



proteinele. O parte neînsemnată se depozitează în țesutul adipos de unde se eliberează lent. Se inactivează lent în ficat, până la pregnandiol. Derivații și izomerii lui se supun conjugării cu acizii glucuronic și acetic. În afară de aceasta, se mai diferențiază așa metaboliți ca 20 alfa- și 20 beta-hidroxi progesteron, care la unii pacienți pot fi importanți din punct de vedere biologic. Circa 50-60% se elimină prin urină și peste 10% prin intestin.  $T_{0,5}$  în ser este de 5 minute.

Hidroxi progesteronul este mai stabil, acționează mai lent, efectul durază de la 7 până la 14 zile.

## **CONTRACEPTIVELE HORMONALE (ANTICONCEPȚIONALELE)**

Preparate care conțin asocieri estrogen-progestative sau numai estrogen sau progestativ, utilizate în scopul controlului fertilității.

Anticoncepționalele se subdivizează în raport de conținutul hormonal:

### **I. Contraceptive ce conțin estrogeni și progestative:**

#### *A. Monofazice:*

- minulen, femulen (etinilestradiol + gestoden);
- microginon, ovidon, rigevidon, minisiston (etinilestradiol + levonorgestrel);
- nonovlon (etinilestradiol + noretisteron);
- lofemenal (etinilestradiol + norgestrel).

#### *B. Bifazice:*

- anteovin (etinilestradiol + levonorgestrel);
- neo-eunormin (etinilestradiol + clomadinon).

#### *C. Trifazice:*

- tricvilar, triziston, triregol (etinilestradiol + levonorgestrel);
- trinovum, sinfazic (etinilestradiol + noretisteron).

### **II. Contraceptive ce conțin estrogeni:**

- etinilestradiol, dietilstilbestrol, estrogeni conjugați.

### **III. Contraceptive ce conțin progestative:**

#### *A. Contraceptive orale:*

- linestrenol (excliuton);
- norgestrel (aret);

#### *B. Contraceptive-depo:*

- medroxiprogesteron (depo-provera).

#### *C. Contraceptive postcoitale:*

- levonogestrel (postinor).

#### *D. Contraceptive-implanturi subcutanate:*

- levonogestrel (norplant).

#### *E. Contraceptive intrauterine:*

- levonogestrel (mirena).

### **IV. Contraceptive vaginale:**

- Benzalconiu clorid (farmatex);
- Nonoxinol (conceptrol, sterelin, patentex oval).

**Mecanismul de acțiune.** Contraceptivele estrogen-progestative își realizează efectul său în primul rând prin inhibarea funcției hipofizei cu diminuarea picurilor hormonale (secreției de gonadotrofine) de la jumătatea ciclului, ce asigură suprimarea ovulației (preponderent prin componentul estrogenic și mai puțin a celui progestativ). Prin conținutul de estrogen și progestativ modifică endometrul ce preîntâmpină implantarea ovulului fecundat. Progestativul, la rândul său, este responsabil preponderent de modificarea gherei cervicale (proprietăților chimice, fizico-chimice și reologice) cu îngroșarea mucusului și împiedicarea penetrării normale a spermatozoizilor, precum și prin influența asupra motilității tubilor Falop.

Contraceptivele ce conțin exclusiv estrogeni asigură exfolierea rapidă a endometrului la utilizare la un timp scurt după actul sexual.

Anticoncepționalele ce conțin exclusiv progestative provoacă preponderent modificarea proprietăților mucusului cervical cu diminuarea penetrării spermatozoizilor, precum și influențează asupra endometrului cu împiedicarea implantării ovulului fecundat. Într-o măsură mai mică inhibă ovulația.

### **Contraceptivele estrogenprogestative monofazice**

Preparatele combinate estrogenprogestative monofazice conțin doze fixe de estrogen (etinilestradiol) și progestativ (levonorgestrel, desogestrel, gestoden). Efectul contraceptiv este asigurat de ambii componenți și se manifestă prin: inhibarea funcției ovarului (dezvoltarea foliculului și corpului galben); hipertrofia cervixului uterin cu îngroșarea și micșorarea cantității mucusului cervical. La întreruperea administrării la sfârșitul ciclului au loc descuamarea endometrului și sângerări de tip menstrual.

Preparatele monofazice mai pot exercita un șir de alte efecte: cresc concentrația tiroxinei și hidrocortizonului; se intensifică sideremia prin majorarea conținutului transferinei în sânge; se intensifică coagulabilitatea sângelui prin creșterea sintezei factorilor VII, VIII, IX și X; favorizează litiaza biliară prin diminuarea conținutului de acid chenodezoxicolic și diminuarea fluxului biliar; reduc toleranța la glucoză; provoacă dislipidemia prin majorarea nivelului colesterolului și trigliceridelor.

**Indicațiile.** Preparatele monofazice sunt folosite ca anticoncepționale cu respectarea următoarelor principii de utilizare: sub controlul medicului; e de dorit de a începe cu preparatul ce conține doze mici de estrogeni; preparatele cu predominarea estrogenilor sunt indicate femeilor cu hirsutism și acnee.

La femeile cu pondere corporală redusă și peste 40 ani doza de etinilestradiol poate constitui 20 μg, iar la cele obeze poate fi necesară o doză de 50 μg. La femeile cu sângerări uterine pot fi necesare contraceptive cu doze mai mari de estrogeni. Anticoncepționalele ce conțin numai progestative (minipils) pot fi de elecție la femeile ce alăptează (progestativele nu inhibă lactația) sau au o vârstă peste 40 ani. Pentru femeile cu predispoziție la obezitate pot fi folosite anticoncepționalele ce conțin progestative cu acțiune androgenică redusă (desogestrel și norgestrel) sau moderată (noretisteron).

**Contraindicațiile.** Pentru preparatele monofazice se remarcă contraindicații absolute și relative.

Printre cele absolute putem menționa: graviditatea; tumori maligne estrogen-dependente (glandele mamare, endometrul etc.); boli tromboembolice; maladii cardiovasculare; sângerări uterine nediate diagnosticate; afecțiuni hepatice grave.

Dintre contraindicațiile relative putem menționa: dereglări ale metabolismului lipidic; diabetul zaharat; obezitatea; tumori benigne de sân și uter; litiaza biliară; insuficiența renală; insuficiența hepatică moderată; la femei după 30 ani cu maladii cardiovasculare.

**Reacțiile adverse.** Reacțiile adverse pot fi determinate de componentul estrogenic și/sau progestativ, care pot avea la rândul său caracter minor sau sever.

Componentul estrogenic poate fi responsabil de: gastralgii, greață, vomă, cefalee, hipertensiune arterială (retenția  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), dereglări hepatice și colestată, adenoame hepatice, tromboflebite și tromboembolii, tensiunea sânilor, edeme, sângerări uterine, alopecie, fotosensibilizare, amenoree după medicație prelungită.

Componentul progestativ poate provoca: cefalee, greață, vomă, sângerări menstruale, tensiunea sânilor; creștere ponderală, depresie, scăderea libidoului, acnee.

Printre reacțiile adverse severe putem menționa: tromboembolii cu accidente vasculare cerebrale și coronariene, hipertensiune arterială, depresie, icter colestatic, adenoame hepatice.

### **Contraceptive estrogenprogestative bi- și trifazice**

Anticoncepționalele bifazice conțin doze fixe de estrogeni și doze variate de progestative. De regulă, primele 10 comprimate au o doză fixă de estrogen și o doză mai mică de progestativ, iar următoarele 11 comprimate o doză mai mare de progestativ la aceeași doză de estrogen. Contraceptivele trifazice conțin trei tipuri de comprimate cu doze egale sau aproape egale de estrogen și doze variate de progestativ, fiecare administrându-se 5-10 zile în funcție de preparat. Prin aceste combinații se asigură o doză mai mică de hormoni și un raport adecvat al estrogenilor și progestativelor în timpul ciclului, inclusiv doze mai mari în faza luteinică.

### **Contraceptive ce conțin exclusiv estrogeni**

Aceste preparate conțin mai frecvent doze mari de etinilestradiol (2,5 mg/zi), diethylstilbestrol (50 mg/zi) sau estrogeni conjugați (30 mg/zi) care sunt administrate la timp scurt după actul sexual. Efectul se datorează preponderent preîntâmpinării implantării ovulului fecundat prin exfolierea rapidă a endometrului. Eficacitatea este înaltă dacă administrarea se face în primele 3 zile de la contact pe o durată de 5 zile.

### **Contraceptive ce conțin exclusiv progestative**

Principalele progestative utilizate cu acest scop sunt: linestrenol, levonorgestrel, noretisteron în doze mici. Acestea sunt o alternativă a anticoncepționalelor combinate când ele sunt contraindicate (accidente tromboembolice, hipertensiune arterială, lactație, dereglări metabolice). Contraceptivele ce conțin progestative sunt administrate oral (minipils – ca anticoncepționale postcoitale), injectabil (formele retard pe termen scurt sau lung), implantate subcutanate (asigură o eliberare constantă și mică de progestativ pe o durată până la câțiva ani) sau implantate intrauterine (eliberează lent progestativ).

**Clasificarea**

1. *Naturali*: testosteron, dihidrotestosteron.

2. *Semisintetici*:

- a) testosteronul sub formă de ester: acetat, propionat, fenilpropionat, enantat, decanoat, cipionat, undecilat izocaproat;
- b) pentru administrarea perorală – metiltestosteron, fluoximesteron, mesterolonă;
- c) preparate combinate: testenat, sustanon-250, testobromolecitină.

**Mecanismul de acțiune.** Testosteronul și alți androgeni penetrează în celulele-țintă (prostată, epididimus, testicule, piele) unde el însuși sau forma mai activă 5-alfa-dihidrotestosteron formează un complex cu receptorii nucleari specifici. Se consideră că dihidrotestosteronul are o afinitate mai mare și o legare mai stabilă față de receptori ca testosteronul. Complexul testosteron sau dihidrotestosteron + receptor se cuplează cu ADN, manifestând proprietăți ca factor de transcripție. Ca rezultat se intensifică sinteza ARN și proteinelor specifice ce asigură spermatogeneza, diferențierea și maturarea sexuală, reglarea secreției de gonadotropine.

**Efectele.** La androgeni putem distinge 2 grupe de efecte: specifice (hormonale sau virilizante) și anabolizante.

**Efecte specifice.** Testosteronul și alți androgeni, la pubertate, secretați în cantități mari sub influența hormonului luteinizant, sunt responsabili de maturarea organelor genitale și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. La această vârstă se produc un șir de modificări ce includ: creșterea organelor genitale externe și a prostatei, dezvoltarea musculaturii de tip masculin, creșterea și distribuirea părului, îngroșarea vocii, comportamentul sexual al bărbaților, creșterea oaselor în lungime cu închiderea ulterioară a epifizelor, intensificarea activității secretorii a glandelor sebacee cu posibilitatea apariției unei acnee caracteristice.

**Efectul anabolizant.** Acesta se caracterizează printr-un anabolism proteic cu retenția azotului și diminuarea scindării aminoacizilor. Concomitent cu azotul are loc și o retenție a potasiului și fosfatului. Intensificarea anabolismului proteic mai manifest se relevă la nivelul musculaturii striate și oaselor. În paralel cu dezvoltarea mușchilor în cadrul caracterelor sexuale secundare se constată creșterea masei musculare, îndeosebi la asocierea cu exercițiul fizic intens și prelungit. Posibil, prin intensificarea sintezei unei matrice proteice se accelerează depozitarea calciului în oase. La aceasta poate contribui și o eventuală reducere a sensibilității la hormonul parotidian. Ulterior are loc închiderea zonelor epifizare de creștere a oaselor.

Efectul anabolizant se poate manifesta și la nivelul măduvei hematopoietice prin stimularea hematopoiezei, îndeosebi a eritropoiezei (formarea eritropoietinei). Androgenii mai pot favoriza depunerea glicogenului în mușchi, crește toleranța pentru glucide la diabetici, stimula secreția glandelor sebacee, produce retenție hidrosalină, contribuie la reabsorbția calciului în intestin.

**Indicațiile.** Preparatele androgenilor sunt utilizate în: hipogonadism primar și secundar, cancer de sân hormono-dependent la femei, osteoporoză, hipo- și aplazia măduvei hematopoietice, anemie cronică, anemie secundară chimioterapiei, metroragii postmenopauzale, bilanț azotat negativ.

Utilizarea în hipogonadism depinde de cauză: deficit de secreție a androgenilor de testicule (primar), insuficiența gonadotrofinelor hipofizare (secundar), defecte ale 5-alfa-reductazei, defecte ale receptorilor specifici.

În hipogonadismul peripubertar primar testosteronul și alți steroizi se folosesc pentru efectul hormonal specific și anabolizant. Sunt recomandate preparatele cu efect durabil care se injectează i/m în doze mari până la maturarea completă, care ulterior se micșorează prin majorarea intervalului între doze.

În hipogonadismul prin hipofuncția adenohipofizei (secundar) preparatele androgenice au o eficacitate mai slabă, dar care se consideră prioritară gonadotropinelor. În hipopituitarism (asociat cu hipogonadism secundar) la copii androgenii se suplimentează numai după atingerea pubertății cu prescrierea preparatelor începând cu doze mici cu creșterea lor ulterioară.

La adulți cu hipogonadism dobândit prin infecții, traume, malnutriție tratamentul cu preparate androgenice va contribui la normalizarea libidoului și caracterelor sexuale. Rezultate inegale se obțin în cazul hipogonadismului prin andropauză.

În calitate de antagoniști ai estrogenilor preparatele androgenice se utilizează în cancerul de sân hormonodependent al femeii înainte de menopauză, îndeosebi în cazul celui metastatic și/sau recurent. Se preferă preparate cu proprietăți androgenice slabe și cu efect de scurtă durată, care pot induce remisiune de câteva luni.

Androgenii în doze mari inhibă secreția gonadotropinelor, efect capabil să inhibe ovulația și secreția laptelui la femeile care alăptează în perioada post-partum (de regulă, la asocierea cu estrogenii). În asociere cu estrogenii pot fi administrați la femeile cu menorații postmenopauzale ca reacție adversă la tratamentul hormonal feminin de substituție.

Prin capacitatea de a provoca un balanț azotat pozitiv preparatele androgenice se indică pentru restabilirea pierderilor de proteine la pacienții cu traume, intervenții chirurgicale sau după imobilizare îndelungată în asociere cu dietă și exerciții fizice.

În osteoporoză androgenii pot fi utilizați ca monoterapie sau asociați cu estrogenii. În anemia prin hipo- și aplaziile măduvei hematopoietice de diferită genă (neoplasme, limfoame, leucemie etc.), anemiile cronice din insuficiența renală, anemiile hemolitice cronice preparatele androgenice în doze mari pot reface conținutul hemoglobinei și crește numărul reticulocitelor, eritrocitelor. Leucopenia se înlătură mai târziu, iar ultima dispare trombocitopenia. Însă dozele mari nu sunt acceptabile la femei din cauza acțiunii virilizante și altor reacții adverse.

**Regimul de dozare.** Testosteronul se folosește sub formă de implant s/c în doze de 100-600 mg cu un efect până la 4-5 luni. Preparatul în doze de 15 mg sub formă de depo transdermic aplicat pe pielea scrotului asigură circa 3,6 mg pentru 24 ore. Însă această formă nu este avantajoasă din cauza necesității depilării zilnice, în timp ce administrarea pe alte sectoare are efect mai slab.

Esterii testosteronului determină o durată variată a efectului. Testosteronul propionat se prescrie în doze de la 5 mg de 2 ori/săptămână la 100 mg de 3 ori/săptămână în funcție de indicații (10-50 mg de 3 ori/săptămână în hipogonadism; 50-100 mg de 3 ori/săptămână în cancer mamar etc.). Testosteronul fenilpropionat are o durată mai mare a efectului și se administrează în doze de 5-25 mg de 1-2 ori/zi în hipogonadism, iar în

anemii și cancerul de sân doze mari, de 50-100 mg de 1-2 ori/săptămână. Testosteronul enantat și cipionat în hipogonadism se indică inițial câte 200 mg i/m la 1-2 săptămâni până la maturare completă, apoi câte 200 mg la 2-3 săptămâni. Preparatele în cancerul mamar și hipo- sau aplazia medulară se injectează o dată la 2-4 săptămâni câte 200 mg. Testosteronul undecilat poate fi administrat intern din cauza absorbției în căile limfatice cu evitarea primului pasaj hepatic. În hipogonadism se ia câte 120-160 mg/zi în primele 2-3 săptămâni, apoi în doze de întreținere câte 40-120 mg/zi.

Metiltestosteronul are un efect mai slab ca testosteronul, dar este accesibil pentru administrarea internă în doze de 5-20 mg/zi sublingual sau 10-50 mg/zi enteral în hipogonadism, iar în cancerul mamar 100 mg/zi sublingual și 200 mg/zi oral.

Derivatul fluorat al metiltestosteronului este de 5 ori mai activ ca acesta la utilizarea internă. Se recomandă în hipogonadism în doze de 2-10 mg/zi, iar ca antianemic – de 10-20 mg/zi.

O potență mai mare ca testosteronul manifestă derivatul metilic al 5-alfa-dihidrotestosteronului – mesterolona. În hipogonadism inițial se indică câte 75-100 mg/zi intern, apoi doze de menținere 50-75 mg/zi.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele hormonilor androgeni sunt contraindicate în: cancer hormonodependent la bărbați (prostată, testicul, sân); adenom de prostată; graviditate și lactație; sugari și copiii mici; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; nefroză; afecțiuni hepatice, insuficiență hepatică.

Preparatele androgenice pot agrava evoluția cancerului hormonodependent la bărbați, precum și cresc volumul adenomului de prostată cu accentuarea retenției urinare. Date fiind proprietățile virilizante, nu pot fi folosite la femei care alăptează, gravide sau care planifică graviditatea în timpul curei cu androgeni.

Din cauza retenției hidrosaline pot acutiza insuficiența cardiacă sau ciroza hepatică.

**Reacțiile adverse.** Preponderent ele sunt determinate de proprietățile androgenice (virilizante) și au manifestări diferite la persoanele de sex feminin și masculin. Astfel, la femei se produc: fenomene de virilizare (acnee, hirsutism, modificarea tembrului vocii, creșterea libidoului, tulburări menstruale, amenoree, hipertrofia clitorisului, dezvoltarea musculaturii, calviție temporală sau difuză); virilizarea fătului feminin la gravide.

La fetele în primii ani de viață: modificări profunde de maturare a centrilor nervoși ce comandă și reglează dezvoltarea sexuală fiziologică.

La bărbați se pot constata: priapism, diminuarea spermatogenezei, suprastimularea sexuală, hipertrofia prostatei, ginecomastia, iar la bărbații în vârstă – hipertrofia prostatei. La băieți pot surveni: ginecomastie, dezvoltare sexuală precoce, oprirea creșterii.

Alte efecte nedorite: retenție hidrosalină cu edeme și o posibilă agravare a insuficienței cardiace, cirozei hepatice etc., hipercalcemiei, hiperbilirubinemiei și icterului colestatic, tumori hepatice.

Fenomenele de virilizare la femei se constată, de regulă, la utilizarea dozelor mari de androgeni (200-300 mg/lună testosteron). Dereglările menstruale până la amenoree sunt determinate de inhibarea secreției de gonadotrofină. Acest mecanism stă și la baza diminuării spermatogenezei la bărbați, iar la întreruperea terapiei androgenice poate surveni o micșorare a potenței sexuale cauzate de reducerea stimulării eliberării endogene de testosteron.

Unii androgeni în funcție de structură și procesele de metabolizare pot provoca un șir de reacții adverse caracteristice. Astfel, derivații metil și etil în poziția 17 alfa pot cauza staza în capilarele biliare, hiperbilirubinemie, creșterea fosfatazei alcaline, transaminazelor (ASAT) și icterul colestatic după 6 săptămâni de tratament, iar în caz de utilizare timp de mai mulți ani – o creștere a frecvenței tumorilor hepatice.

**Farmacocinetica.** Testosteronul de obicei se absoarbe bine, însă se supune metabolizării la primul pasaj hepatic.  $T_{0,5}$  – 10-20 min. La administrarea i/m se absoarbe și se elimină rapid. Esterii testosteronului sunt mai puțin polari, lent se absorb la administrarea i/m și se inactivează mai lent.

În sânge se află sub formă cuplată cu albuminele (30-35%) și 65% cu o globulină specială, și numai 2% se află în formă liberă. În țesuturile-țintă conținutul e mai mare decât în ser. Se concentrează îndeosebi în prostată.

Se supun unor transformări metabolice complexe în ficat, piele, mușchi și alte țesuturi.

În organism (în ficat și celulele-țintă) testosteronul se transformă în 5-dihidroxitestosteron, care posedă o activitate mai selectivă și afinitate mai mare față de proteinele nucleare. Se mai poate transforma și în androstendion, estradiol și estron, de asemenea, activi.

Testosteronul și metaboliții săi se elimină prin urină ( $\approx 90\%$ ) și prin intestin ( $\approx 6\%$ ).

Metiltestosteronul se administrează per os, dar pentru a obține un efect mai mare se recomandă de a fi administrat sublingual.

Durata efectelor esterilor testosteronului: propionat – 2-4 zile; fenilpropionat – 1-2 săptămâni; enantat – 2-4 săptămâni.

Sustanon-250 reprezintă un preparat combinat ce asigură un efect durabil determinat de: propionat (24 ore), fenilpropionat și izocaproat până la 2 săptămâni, decanoat – până la 4 săptămâni.

### **Criteriile de utilizare efectivă și inofensivă a estrogenilor, progestativelor și androgenilor**

Controlul eficacității și inofensivității preparatelor hormonale se efectuează după:

*A. Simptomele clinice:* dinamica stării pacientului și monitorizarea reacțiilor adverse posibile.

*B. Parametrii de laborator:* determinarea nivelului estradiolului, progesteronului și testosteronului, precum și a metaboliților lor (pregnandiului etc.) în urină; analiza generală a sângelui și urinei; studiul unor parametri biochimici (ureei în urină; probelor hepatice, albuminelor, fosfatazei acide în sânge; calciului și fosfaților în sânge și urină, colesterolului și lipoproteinelor în sânge; hidroxiprolinei, piridinolinei și deoxipiridinolinei în urină etc.); controlul timpului de coagulare a sângelui, iar la necesitate și al factorilor de coagulare prin teste specifice (timpul de trombină, indicele protrombincic, timpul parțial activat tromboplastinic); analiza citologică a eliminărilor vaginale.

- C. *Parametrii paraclinici*: examinarea ultrasonografică a organelor bazinului mic; mamografia; colposcopia; rectoromanoscopia; radiografia oaselor (zonelor epifizare) și densitometria; biopsia endometrului și miometrului; fibrogastroscopia; electrocardiografia.

### Preparatele antihormonale

- I. **Antiestrogenii**: clomifen, tamoxifen, toremifen, raloxifen, aminoglutetimidă, anastrozol, letrozol, vorozol, formestan, exemestan;
- II. **Antiprogestativele**: mifepriston, onapriston;
- III. **Antiandrogenii**: ciproteron acetat, flutamid, nilutamid, finasterid, diane-35, serenoa repens;
- IV. **Anticorticoizii**: metiraponă, aminoglutetimidă, mitotan;
- V. **Antitiroidienele**: tiamazol, propiltiouracil, preparatele iodului, perchloratul de potasiu etc.;
- VI. **Inhibitorii secreției prolactinei**: bromocriptină, lizurid, hinagolid, cabergolidă, pergolid;
- VII. **Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant (LH)**: megestrol, buserelină;
- VIII. **Inhibitorii hormonului foliculostimulant și hormonului luteinizant (FSH și LH)**: danazol;
- IX. **Analogii somatostatinei**: octreotid, lanreotid, somatostatină;
- X. **Antagoniștii aldosteronului**: spironolactonă, triamteren, amilorid.

### ANTICORTICOIZII

Preparate din diverse grupe capabile să blocheze sinteza corticosteroizilor și receptorii acestora sau să exercite acțiune toxică asupra celulelor corticosuprarenalelor.

Anticorticoizii se clasifică:

1. Inhibitorii neselectivi ai sintezei corticosteroizilor (gluco- și mineralocorticoizilor) – metiraponă, aminoglutetimidă, ketoconazol, trilastan.
2. Blocantele receptorilor corticosteroizilor:  
glucocorticoizilor – mifepriston, trilastan;  
mineralocorticoizilor – spironolactonă.
3. Preparatele cu acțiune toxică asupra corticosuprarenalelor – mitotan.

**Mecanismul de acțiune.** Inhibitorii sintezei corticosteroizilor inhibă diferite hidroxilaze (izoenime ale citocromului P-450) ce participă la sinteza corticosteroizilor, din care cauză manifestă o oarecare selectivitate. Mitotanul este un inhibitor comparativ selectiv al 11-beta-hidroxilazei, enzimă ce catalizează ultima reacție de sinteză a corticosteroizilor. Preparatul prin blocarea enzimei respective împiedică transformarea 11-dezoxicortizolului și dezoxicorticosteronului în hidrocortizon și cortisteron (precursor al aldosteronului). În acest caz este esențial dereglată activitatea glucocorticoizilor, deoarece excesul de 11-dezoxicortizol manifestă acțiune mineralocorticoidă.

Ketoconazolul în doze mari prin inhibarea 17-alfa-hidroxilazei împiedică sinteza corticosteroizilor, iar în doze și mai mari blochează 20, 22-desmolaza, enzimă ce ca-



talizează primul stadiu al sintezei steroizilor, cu diminuarea steroidogenezei în toate țesuturile.

Aminoglutetimida inhibă preponderent 20, 22-desmolaza cu dereglarea sintezei tuturor steroizilor. În afară de aceasta, preparatul blochează 11-beta-hidroxilaza (transformarea 11-dezoxicortizolului și dezoxicorticosteronului în hidrocortizon și cortisteron) și aromataza (trecerea androgenilor în estrogeni).

Mitotanul (diclordifenildicloracetat) exercită o toxicitate selectivă asupra celulelor normale și tumorale ale corticosuprarenalelor cu diminuarea concentrației glucocorticoizilor și metaboliților lor în sânge și urină.

Mifepristonul în doze mari blochează receptorii glucocorticoizilor cu preîntâmpinarea inhibării reglării după tip feedback negativ a axului hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale, determinând creșterea secundară a secreției endogene de ACTH și cortizol.

Trilastanul reduce sinteza steroizilor și a progesteronului prin inhibarea 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Anticorticoizii se prescriu:

- 1) Cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropină (metirapon);
- 2) Sindromul Cushing cu hipercorticism prin neoplasm suprarenal sau tumori care secretă ACTH-ectopic (metirapon, aminoglutetimidă, mitotan, mifepriston, trilastan);
- 3) Cancer mamar la femei după menopauză (aminoglutetimidă);
- 4) Tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze (aminoglutetimidă);
- 5) Boala Cushing (aminoglutetimidă, ketoconazol);
- 6) Tumori ce conțin receptori pentru glucocorticoizi;
- 7) Hiperaldosteronismul primar și secundar (spironolactonă).

Metiraponul se indică cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropină. Aceasta se poate efectua în condițiile corticosuprarenalelor intacte (deoarece altfel poate provoca fenomene de insuficiență acută în caz de boala Addison). Dozarea 17-hidroxicorticoizilor în urină arată creșteri mai mari decât cele normale în sindromul Cushing hipofizodependent și lipsa răspunsului în sindromul Cushing provocat de producerea ectopică de ACTH.

În cazul insuficienței hipotalamo-hipofizare excreția urinară de 17-hidroxicorticoizi nu crește. Se administrează pentru testul diagnostic câte 30 mg/kg (nu mai mult de 3 g) la miezul nopții, iar la ora 8.00 se determină în ser nivelul cortizolului și 11-dezoxicortizolului. Când concentrația cortizolului este mai mică de 8  $\mu\text{g}\%$ , aceasta indică la inhibarea normală a 11-hidroxilazei, iar dacă este mai mică de 7  $\mu\text{g}\%$ , posibil, este dereglată funcția sistemului hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale. Totuși cauza nu poate fi definită și ea poate fi determinată de diminuarea secreției de corticoliberină din hipotalamus, ACTH din hipofiză sau capacității de sinteză a corticosteroizilor de corticosuprarenale.

Metiraponul în tratamentul hipercorticismului, provocat prin neoplasm suprarenal sau prin tumori ce secretă ACTH-ectopic, se prescrie în doze de 4 g/zi. Cel mai frecvent se indică câte 500-750 mg de 3-4 ori/zi în terapie combinată după iradierea hipofizei. Aminoglutetimida se indică, de regulă, câte 250 mg de 4 ori/zi (în adenomul corticosuprarenalelor – câte 250 mg de 2-3 ori/zi, carcinom – 250 mg de 2-4 ori/zi, ACTH-

ectopic – 250 mg de 4-7 ori/zi) cu creșterea treptată a dozei câte 250 mg/zi la fiecare 1-2 săptămâni, dar nu mai mult de 2 g/zi.

Mitotanul se prescrie inițial 2-6 g/zi (până la 16 g/zi) în cancerul inoperabil cel puțin 3 luni (dacă efectele sunt favorabile, se continuă indefinit).

Aminoglutetimida în cancerul mamar metastatic la femei după menopauză, cancerul mamar la bărbați după castrare și tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze se indică începând cu 250 mg de 2 ori/zi cu creșterea în fiecare săptămână cu 250 mg, însă nu mai mult de 1 g/zi. Uneori este necesar ca la tratamentul de substituție să se asocieze hidrocortizon 20 mg dimineața și 10 mg după prânz.

Ketoconazolul se indică în majoritatea cazurilor câte 600-800 mg/zi, iar uneori până la 1200 mg/zi (2-3 prize).

**Reacțiile adverse.** Aminoglutetimida poate provoca reacții adverse gastrointestinale, neurologice, erupții maculopapulare, prurit, precum și insuficiență corticosuprarenală marcantă. Ultima necesită terapie de substituție cu glucocorticoizi, iar uneori și mineralocorticoizi. Cu scop de substituție nu poate fi folosită dexametazona, deoarece aminoglutetimida accelerează metabolismul ei.

Metiraponul poate provoca cefalee, sedare, greață, vomă, erupții cutanate. La utilizarea de durată se poate dezvolta hirsutismul datorită producerii de către corticosuprarenale a androgenilor ce se formează la stadii mai precoce. Prin creșterea producerii de 11-dezoxicortizol poate crește tensiunea arterială.

Ketoconazolul este responsabil de hepatotoxicitate (de la creșterea tranzitorie a transaminazelor până la afectări grave) care îi limitează utilizarea. Preparatul, prin inhibarea citocromului P-450 (CYP3A4), poate fi responsabil de numeroase interacțiuni medicamentoase cu efecte adverse importante. Astfel, asocierea cu H<sub>1</sub>-histaminoblocantele de generația II (astemizol, terfenadină etc.) poate crește cardiotoxicitatea acestora cu tahiaritmii ventriculare fatale.

Mitotanul foarte frecvent (80%) provoacă greață și anorexie, somnolență și confuzie (34%), dermatită (15-20%). Preparatul poate dezvolta insuficiență corticosuprarenală ce necesită asocierea de glucocorticoizi, îndeosebi în șoc, traume grave. Se mai poate constata afectarea rinichilor, ficatului, hemopoiezei.

### **ANTIANDROGENII**

Sunt preparate din diverse grupe capabile să manifeste antagonism fiziologic cu androgenii, să inhibe eliberarea gonadotrofinelor sau sinteza testosteronului, precum și să blocheze receptorii androgenilor.

Antiandrogenii se subdivizează în următoarele grupe după mecanismul de acțiune:

1. Antagoniștii fiziologici – estrogenii, progestativele;
2. Antagoniștii competitivi cu androgenii pentru receptori (blocantele receptorilor) – ciproteron acetat (androcure), serenoa reperens (permixon), flutamid (flucinom), nilutamid (anadron), bicalutamid, diane-35, spironolactonă;
3. Antagoniștii ce interferează sinteza testosteronului și altor androgeni (inhibitorii 5-alfa-reductazei) – finasterid, serenoa reperens (permixon);
4. Inhibitorii gonadelor (analogii gonadoliberinei) – goserelină, buserelină, nafarelină, leuprorelină.

**Mecanismul de acțiune.** Antiandrogenii pot acționa prin:

- blocarea prin competiție a receptorilor citoplasmatici ai dihidrotestosteronului – ciproteron acetat, serenoa reperens, flutamid, nilutamid, bicalutamid, Diane-35, spironolactona;
- împiedicarea formării dihidrotestosteronului datorită inhibiției 5-alfa-reductazei – finasterid, serenoa reperens;
- inhibiția secreției de gonadotrofine cu micșorarea consecutivă a concentrației testosteronului în plasmă – ciproteron;
- reducerea funcției gonadelor prin micșorarea secreției gonadotropinelor la o concentrație permanentă – goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina;
- manifestarea antagonismului fiziologic – estrogenii, progestativele.

**Indicațiile.** Preparatele antiandrogenilor sunt utilizate în:

- combaterea deviațiilor sexuale cu hipersexualitate;
- combaterea sexualității psihopatie de natură hormonală;
- hipertrofia, adenomul și cancerul de prostată;
- pubertate precoce idiopatică la băieți;
- preîntâmpinarea fenomenelor de virilizare, hirsutism excesiv, alopecie androgenică, formele severe de acnee și seboree la femei;
- ca anticoncepționale.

**Regimul de dozare.** Pentru combaterea hipersexualității și sexualității psihopatie de natură hormonală ciproteronul se indică câte 50 mg de 2 ori/zi, mai rar 100 mg de 2 ori/zi sau temporar 100 mg de 3 ori/zi. Preparatul sub formă de androcur-depo se injectează câte 3 ml intramuscular o dată în 10-14 zile sau, rar, 6 ml la fiecare 10-14 zile timp de câteva luni.

În pubertatea precoce idiopatică la băieți ciproteronul se prescrie câte 50 mg/zi sau se poate până la 100 mg/zi, iar după obținerea efectului dozele se scad progresiv, continuând tratamentul timp de un an sau mai mult.

În hipertrofia prostatei cu retenția urinei se poate indica serenoa reperens câte 2 comprimate a 80 mg de 2 ori/zi.

Finasteridul se folosește preponderent în tratamentul adenomului de prostată în doze de 5 mg/zi. Efectul se dezvoltă aproximativ după 6 luni și se manifestă prin micșorarea volumului adenomului și simptomelor. Efectul finasteridului se poate potența la asocieră cu alfa-adrenoblocantele selective.

În cancerul de prostată se va administra ciproteron obișnuit câte 50 mg de 2 ori/zi până la 100 mg de 3 ori/zi, iar ciproteron-depo (androcur-depo) câte 3-6 ml la fiecare 10-14 zile intramuscular cu o durată individuală de tratament (de regulă, timp de 6 luni). Flutamidul se va indica câte 250 mg de 3 ori/zi, iar nilutamidul – câte 300 mg/zi timp de 4 săptămâni cu urmarea dozei de întreținere de 150 mg/zi. Bicalutamidul se prescrie, spre deosebire de flutamid, o dată pe zi și posedă o hepatotoxicitate mai mică. În cancerul nemetastatic preparatul se indică ca monoterapie câte 150 mg/zi (3 comprimate într-o priză) timp îndelungat (minim 2 ani sau până la progresarea maladiei), iar în cancerul răspândit se administrează câte 50 mg/zi în asocieră cu analogii gonadotropin-rlizing hormonului.

În carcinom de prostată, formele tardive, se practică efectuarea orhidectomiei sau utilizarea dozelor mari de estrogeni. Însă efectele psihologice sunt nefavorabile. Utilizarea în această patologie a analogilor gonadotropin-rlizing hormonului – gozerelei, buserelinei, nafarelinei, leuprorelinei (de exemplu, gozerelei retard o dată la 4 săptămâni subcutanat sau leuprorelina subcutanat 1 mg/zi) va inhiba funcția gonadelor prin menținerea unei concentrații permanente și nu oscilatorii. Însă în acest caz la începutul terapiei se constată o creștere a nivelului testosteronului cu intensificarea activității tumorii și simptomelor maladiei din care cauză e necesară administrarea unui antagonist concurent al receptorilor (flutamid etc.).

În hirsutism diane-35 (2 mg ciproteron + 0,035 mg etinilestradiol) se prescrie câte un comprimat din 1 zi a ciclului până la a 21-a zi cu întreruperi de 7 zile cu un regim similar ulterior. Diminuarea creșterii părului se va constata peste 4-5 luni de tratament. În formele moderate și severe se asociază diane-35 cu ciproteron 50 mg. În hirsutism se poate folosi și spironolactona datorită concurenței cu dihidrotestosteronul pentru receptorii androgenici în țesuturile țintă, precum și prin reducerea activității 17-alfa-hidroxi-lazei cu micșorarea concentrației testosteronului și androstendionului în sânge. În acest caz se recomandă doze de 50-200 mg/zi.

**Farmacocinetica.** Antiandrogenii se caracterizează printr-o absorbție bună și completă cu o biodisponibilitate înaltă care nu este influențată semnificativ de administrarea hranei. Concentrația maximă se atinge, în funcție de doza preparatului, între 1-4 ore, iar cea stabilă peste câteva zile. Preparatele se cuplează intens cu proteinele plasmatică (94-96 %). Antiandrogenii se inactivează extensiv în ficat prin hidroxilare, oxidare și conjugare (cu acidul glucuronic etc.). Flutamidul în procesul de metabolizare formează un metabolit activ (2-oxiflutamid). Eliminarea antiandrogenilor sub formă de metaboliți are loc preponderent prin urină (pentru flutamid), egal prin bilă și urină (bicalutamid) sau preponderent prin bilă (ciproteron 70% : 30%). Perioada de înjumătățire variază de la 6 la 168 ore (vezi tabelul 2.17.3).

**Contraindicațiile.** Antiandrogenii sunt contraindicați în: hipersensibilitate la preparat; graviditate (afectează dezvoltarea organelor genitale externe și provoacă feminizarea fătului masculin); la femeile în perioada de activitate genitală (unele preparate, de exemplu, finasterid, pot fi prezente în spermă și pot cauza malformații la făt după fecundare); afecțiuni hepatice; accidente tromboembolice în antecedente; stări depresive (agravarea lor); boli consumptive (tuberculoza etc. din cauza efectului antianabolizant); cancer de prostată (numai finasteridul din cauza diminuării nivelului seric al markerilor specifici).

**Reacțiile adverse.** Antiandrogenii pot provoca: inhibarea spermatogenezei cu oligo- sau azoospermie (reversibilă după câteva luni); ginecomastie (flutamid, bicalutamid, ciproteron, finasterid etc.); adinamie; tulburări menstruale sau amenoree la femei; hepatotoxicitate (ciproteron, flutamid etc.). Preparatul diane-35 poate induce tensiune intramamară, jenă gastrică, grețuri, cefalee, stare de deprimare, accidente tromboembolice etc.

## Farmacocinetica antiandrogenilor

Preparatul	Absorbția Biodisponibilitatea	Cmax (ore)	Cuplarea cu proteinele (%)	Metabolismul	Eliminarea	T <sub>0.5</sub> (ore)
Ciproteron	Completă 88%	1,5-4	96	În ficat prin hidroxilare și conjugare	30% prin urină și 70% prin bilă	30-55 (43)
Flutamid	Rapidă	2	94-96	Formează 2-oxiflutamid, metabolit activ	Prin urină, doar 4,3% prin intestin	6 (metabolitul activ)
Bicalutamid	Bună și rapidă	-	96	Oxidare și glucuro-noconjugare	Egal, prin urină și bilă	Circa 168
Finasterid	Bună	-	-	40-60% se metabolizează	Peste 50% prin intestin	8

**ANTIESTROGENII**

Preparate din diverse grupe capabile să inhibe sinteza estrogenilor sau să blocheze (moduleze) competitiv receptorii estrogenici.

Antiesterogenii se subdivizează în următoarele grupe:

**A. Modulatori ai receptorilor estrogenici:**

1. antagoniștii „puri” ai receptorilor – clomifen (clostilbegit, clomid);
2. modulatori selectivi – tamoxifen (tamifen, zitaziniu), toremifen (fareston), raloxifen;

**B. Inhibitori ai sintezei estrogenilor:**

- neselectivi – aminoglutetimida;
- selectivi;
  - a) steroizi – exemestan, formestan;
  - b) nesteroidi – anastrozol, vorozol, letrozol.

**Mecanismul de acțiune.** Antiesterogenii pot acționa prin diferite mecanisme în funcție de doze, localizarea receptorilor estrogenici și importanța lor fiziologică.

Antagoniștii puri ai receptorilor estrogenici se cuplează cu receptorii respectivi din organele-țintă și manifestă proprietăți antagoniste cu estrogenii endogeni. Clomifenul acționează ca agonist parțial cu împiedicarea stimulării receptorilor hipotalamici de estrogenii endogeni cu creșterea secreției prolactinei, hormonului foliculostimulant și luteinizant și respectiv stimulează funcția ovarului. Preparatul în concentrații mari exercită efect antiesterogenic, micșorând și secreția gonadotrofinelor.

Modulatorii selectivi se cuplează specific cu receptorii din organele-țintă (oase, ficat, creier) cu modularea lor (efect dorit pentru suprimarea efectelor în perioada de post-

menopauză) și nu influențează sau blochează pe cei din endometru, glandele mamare (pentru înlăturarea efectelor nedorite ale estrogenilor și în primul rând a celui mitogen). Tamoxifenul poate manifesta mai multe direcții de acțiune:

- intră în competiție cu diestilbestrolul pentru receptorii estrogenici;
- formează un complex cu receptorii estrogenici, care produce modificări conformaționale ale acestora cu inhibarea legării lor de ADN;
- micșorează numărul receptorilor estrogenici;
- blochează acțiunea estrogenilor prin diminuarea factorului de creștere tumorală și prin scăderea producerii locale de factori de creștere (insulin-like etc.);
- stimulează receptorii din oase și endometru cu acțiune estrogenică slabă.

Inhibitorii sintezei estrogenilor blochează aromataza cu diminuarea trecerii androgenilor în estrogeni. Aminoglutetimida manifestă o acțiune neselectivă prin inhibarea formării estrogenilor (și altor steroizi) din toți predecesorii. Inhibitorii selectivi (formestan, exemestan, anastrozol, letrozol, vorozol) vor bloca sinteza estrogenilor în țesuturile periferice, efect necesar în tumorile hormono-dependente (glandele mamare etc.)

**Indicațiile.** Antiestrogenii sunt indicați în:

- cancer mamar la femei după menopauză (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);
- cancerul endometrului (tamoxifen);
- cancerul prostatei cu rezistență la alte preparate (tamoxifen);
- sterilitate anovulatorie (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen);
- metroragii disfuncționale (clomifen);
- amenoree disgonadotropă, amenoree secundară sau oligomenoreea marcantă (clomifen);
- oligospermie (clomifen);
- galactoree (clomifen);
- sindromul ovarelor sclerozate (Shtein-Levental) (clomifen);
- diagnosticul funcției gonadotrope a hipofizei (clomifen);
- osteoporoză (raloxifen, tamoxifen);
- diagnosticul funcției sistemului hipotalamohipofizar la bărbați (deoarece principiul feedback negativ în mare măsură este determinat de estrogenii în urma aromatizării androgenilor);
- insuficiența androgenică și oligospermia la bărbați (clomifen);
- melanomul ce conține receptori estrogenici (tamoxifen);
- ca protector în afecțiunile cardiovasculare (reduce nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate mică (LDL)).

**Regimul de dozare.** Clomifenul în inducerea ovulației se folosește în doze de 50 mg/zi intern între zilele 5-9 ale ciclului. În cazul obținerii ovulației tratamentul se repetă până se instalează graviditatea, dar nu mai mult de 6 cicluri de tratament. Dacă doza de 50 mg/zi nu este suficientă, se recomandă câte 100 mg/zi timp de 3 cicluri. Utilizarea ulterioară, în cazul absenței efectului, se consideră inutilă. În amenoree postcontraceptivă se prescriu câte 50 mg/zi clomifen timp de 5 zile din ziua a cincea a ciclului. În oligospermie se indică câte 50 mg 1-2 ori/zi timp de 6 săptămâni.

Toremifenul în cancerul mamar la femei în perioada postmenopauzală se indică câte 60 mg/zi ca preparat de prima linie, iar ca preparat de linia a doua – în doze de 240 mg/zi în 2 prize.

Tamoxifenul se prescrie într-un regim individual în funcție de indicație și starea pacientului, dar de regulă câte 10 mg de 2 ori/zi.

Letrozolul la adulți se indică câte 2,5 mg/zi durabil, uneori timp de 5 ani ca terapie adjuvantă după utilizarea tamoxifenului.

Anastrozolul se administrează câte 1 mg/zi, iar emestanul se prescrie câte 25 mg/zi după masă până la simptomele de progresare a tumorii.

**Contraindicații.** Antiestrogenii sunt contraindicați în: graviditate, lactație; hipersensibilitate la preparat; dereglări hepatice grave; metroragii nediagnosticate; maladii organice ale sistemului nervos central; chisturi ovariene; tumori benigne și maligne ale organelor sexuale; hiperplazia endometrului; accidente tromboembolice în anamneză.

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse ale antiestrogenilor se pot constata la nivelul:

- tubului digestiv: anorexie, greață, vomă, diaree, meteorism;
- sistemului nervos central: amețeli, cefalee, depresie, oboseală, slăbiciune, excitabilitate, insomnii, dereglări tranzitorii ale văzului (tamoxifen, clomifen), retinopatie, cataractă (toremifen);
- hemopoiezei: leucopenie, trombocitopenie tranzitorie (tamoxifen);
- reacții alergice: eczanteme (tamoxifen, clomifen);
- diverse: hiperemia pielii cu bufeuri de căldură; tromboembolii, tromboflebite (tamoxifen, clomifen); metroragii moderate (tamoxifen, toremifen, clomifen); edeme, prurit al organelor genitale externe (tamoxifen); osalgii, hipercalcemie (tamoxifen, toremifen); dureri în glandele mamare, în partea inferioară a abdomenului, testicule; creșterea masei corporale (clomifen).

**Farmacocinetica.** Antiestrogenii se absorb bine și relativ rapid din tubul digestiv. Alimentele, de regulă, nu influențează absorbția, dar pot diminua puțin viteza procesului. Concentrația maximă se obține peste 1-7 ore, iar cea stabilă peste 2-6 săptămâni. Majoritatea se cuplează intens cu proteinele (90-99,9%) cu excepția letrozolului (60%). Metabolizarea are loc în ficat cu formarea de metaboliți activi, neactivi sau puțin activi. Preparatele se elimină lent, preponderent prin intestin. Perioada de înjumătățire constituie 2-11 zile.

Clomifenul se absoarbe bine din tubul digestiv. Se cuplează intens cu proteinele, din care cauză lent se elimină din plasmă. Preparatul se supune metabolizării cu formarea de metaboliți activi, care, împreună cu clomifenul participă în ciclul enterohepatic. Se elimină sub formă neschimbată și metaboliți prin scaun (37-51%) timp de 3 săptămâni.  $T_{0,5}$  constituie 5-7 zile.

Tamoxifenul după administrarea internă realizează o concentrație maximă peste 4-7 ore. Distribuția are loc în 2 faze: I – timp de 7-14 ore prin metabolizare în ficat cu formarea de metaboliți mai activi ca preparatul inițial; II – 4-11 zile datorită circulației enterohepatice și eliminării lente prin scaun. Concentrația stabilă se atinge lent în decurs de 3-4 săptămâni.

Toremifenul se absoarbe bine la administrarea internă. Alimentele nu influențează gradul de absorbție, dar întârzie timpul atingerii concentrației maxime cu 1,5-2 ore (în

mod normal 3 ore). Preparatul se cuplează 99,5% cu proteinele. Concentrația stabilă la o doză de 60 mg/zi se atinge peste 3-4 săptămâni. Toremifenul se metabolizează în ficat prin hidroxilare și demetilare cu participarea citocromului P-450 3A4 (CYP 3A4) cu formarea de metaboliți activi (cel mai activ – N-demetiltoremifen). Se elimină prin intestin sub formă de metaboliți.  $T_{0,5}$  a preparatului are 2 faze: inițial datorită distribuției rapide cu o perioadă de 4 ore (2-12 ore), iar a doua – lentă de 5 zile (2-10 zile). Metabolitul N-demetiltoremifen are un  $T_{0,5}$  de 4-20 zile.

Letrozolul se absoarbe bine și rapid cu o biodisponibilitate de 99,9%. Alimentația reduce puțin viteza absorbției. Concentrația maximă se atinge în decurs de o oră de la administrarea pe stomacul gol și 2 ore după mese. Cuplarea cu proteinele constituie 60%, preponderent cu albuminele. Concentrația în eritrocite constituie 80% din cea plasmatică. Volumul de distribuție (Vd) este egal cu 1,3-2,3 l/kg. Concentrația stabilă la o doză de 2,5 mg/zi se atinge în 2-6 săptămâni. Letrozolul se supune metabolismului sub acțiunea CYP3A4 și CYP2D6 cu formarea de metaboliți neactivi. Se elimină sub formă de metaboliți preponderent prin urină și puțin prin intestin.  $T_{0,5}$  constituie 48 ore. Corecția dozelor nu este necesară în insuficiența renală și în funcție de vârstă.

Exemestanol (aromazin) se absoarbe intens și rapid, iar hrana crește nivelul preparatului în sânge cu 40%. Preparatul se cuplează 90% cu proteinele și se distribuie larg în țesuturi. Concentrațiile plasmatică erau identice la utilizarea unei doze de 25 mg/zi sau a dozelor multiple. Antiestrogenul se supune metabolismului cu participarea CYP3A4 (oxidarea grupei metilene) sau aldoketoreductazei (reducerea 17-ketogrupei) cu formarea de metaboliți neactivi sau puțin activi. Se elimină în proporții egale prin urină și scaun timp de o săptămână.

### ANTIPROGESTATIVELE

Sunt preparate capabile să împiedice acțiunile progesteronului la nivelul uterului, importante pentru implantarea ovulului și dezvoltarea sarcinii, cu provocarea consecutivă a avortului medicamentos.

Din antiprogestative fac parte mifepristonul și onapristonul.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele acționează ca antagoniști competitivi la nivelul receptorilor progesteronului (tip A și B) și glucocorticoizilor. Blocarea receptorilor progesteronului are consecințe luteolitice la 80% din femeile cărora li s-a administrat medicamentul la mijlocul fazei luteinice. Mifepristonul în condiții *in vitro* manifestă și acțiune progestativă slabă, dar care lipsește la onapriston.

**Efectele.** În termene precoce ale gravidității produc degenerarea mucoasei deciduale ce duce la desprinderea ovulului fecundat. Deficitul de progesteron contribuie la creșterea sintezei prostaglandinelor în miometru și sensibilizarea lui la acțiunile stimulative ale contracției. Relaxează de asemenea colul uterin, fapt ce facilitează expulzia ovulului fecundat. Utilizarea mifepristonului în doză unică la mijlocul sau finele fazei foliculare va întârzia maturarea foliculilor, iar ovulația va avea loc mai târziu. Folosirea periodică (săptămânal) sau permanentă inhibă ovulația în majoritatea cazurilor. Administrarea mifepristonului în mijlocul sau la finele fazei luteinice dereglează transformarea secretorie a miometrului și provoacă menstruația peste câteva zile cu o durată de 1-2 săptămâni.



Mifepristonul mai blochează și receptorii glucocorticoizilor (crește ACTH și corticosteroidii în sânge) și androgenilor.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Mifepristonul se indică pentru întreruperea sarcinii în fazele inițiale – provocarea avortului medicamentos. Pentru acest scop se prescrie o doză unică de 600 mg în primele săptămâni de la prima absență a menstruației cu o eficacitate de 85%. Asocierea cu prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) intravaginal, în doza de 1 mg cu scopul relaxării colului uterin și stimulării contracțiilor uterine, crește proporția avortului la 95%. Peste 8-14 zile se efectuează un examen clinic și ultrasonografic.

Printre alte indicații, cauzate de antagonismul cu progesteronul și glucocorticoizii, ale mifepristonului sunt: endometrioza, miomul uterin, moartea fătului în trimestrul III, cancerul de sân și alte cancere ce conțin receptori pentru progesteron și glucocorticoizi, sindromul Cushing.

Mifepristonul poate fi folosit și ca anticoncepțional postcoital prin împiedicarea implantării ovulului.

**Contraindicațiile.** Mifepristonul (pencrofton) este contraindicat în: suspexie la gravitate extrauterină; gravitate peste 42 zile după amenoree; insuficiența corticosuprarenală cronică; tratament îndelungat cu corticosteroizi; anemie; dereglări hemoragice; tratament cu anticoagulante; maladii inflamatoare ale vaginului; miom uterin; femeile fumătoare peste 35 ani; cheloid uterin; gravitatea survenită pe fond de contraceptive intrauterine sau după suspendarea anticoncepționalelor orale; hipersensibilitatea la preparat.

**Reacțiile adverse.** Mifepristonul poate fi responsabil (îndeosebi la asocierea cu prostaglandinele) de: greață, vomă, diaree, dureri abdominale, disconfort în partea inferioară a abdomenului, amețeli, astenie, cefalee, hipertermie, sângerări uterine, procese inflamatorii ale vaginului, prelungirea fazei foliculare (dint cauza perioadei mari de înjumătățire a preparatului).

**Farmacocinetica.** Mifepristonul se absoarbe bine cu o biodisponibilitate înaltă. Concentrația maximă se atinge în câteva ore. Se cuplează intens cu proteinele (alfa-glicoproteina acidă), din care cauză distribuția este lentă. Preparatul se supune metabolizării prin demetilare cu participarea CYP3A4 sau prin hidroxilare. Metaboliții participă în circuitul enterohepatic și se elimină prin intestin. T<sub>0,5</sub> constituie 20-40 ore.

## ANABOLIZANTELE

### I. Steroidiene

- 1) pentru administrare parenterală: nandrolona fenilpropionat (fenobolină), nandrolona decanoat (retabolil), stanazolol, oxandrolona, etilestrenol, dromostanolona propionat;
- 2) pentru administrarea enterală: metandienonă (nerobol, dianabol, metandrostrenolon), stanazolol, etilestrenol, oxandrolonă.

### II. Nesteroidiene

- 1) der. purinici – inozina;
- 2) der. pirimidinici – orotat de potasiu, pentoxil, metiluracil;
- 3) produse de hidroliză a acizilor nucleici – nuclenat de sodiu.

## ANABOLIZANTELE STEROIDIENE

Sterozii anabolizanți sunt derivați de sinteză de testosteron, 19-nortestosteron și 5-alfa-dihidrotestosteron.

Efectul anabolizant este mai pronunțat ca cel androgenic. El se manifestă prin dezvoltarea musculaturii striate cu creșterea masei ei, favorizarea anabolismului proteic. Acțiunea este mai manifestă în condiții de efort muscular intens când anabolizantele substituie necesarul endogen de testosteron în acest caz. Aceste preparate necesită un control sistematic, deoarece la folosirea în doze mari sau timp îndelungat, îndeosebi la unele persoane (sportivi etc.) pot provoca un șir de reacții adverse considerabile. Din aceste considerente utilizarea lor la sportivi este interzisă, fiind incluse în lista preparatelor dopante.

După potențialul anabolizant preparatele formează următorul șir (în ordine crescândă): metandrostenolon < nandrolona decanoat < dromostanolona propionat < stanozolol < nandrolona fenilpropionat < etilestrenol < oxandrolona.

Derivații de 19-nortestosteron posedă acțiune progestativă și antiestrogenică slabă (nandrolona, noretandrolona, etilestrenol).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Anabolizantele steroidiene sunt indicate în: anemii refractare; hipo- și aplaziile hematopoiezei; cașexie și denutriție; osteoporoză (vârstnici, cortizonică, după fracturi, intervenții plastice etc.); miopatii și miodistrofia progresivă; afecțiuni cu pierderi proteice (intervenții chirurgicale majore, combustii, infecții, sindrom nefrotic etc.); retenție în creștere la copii; cardiopatia ischemică (angina pectorală și infarctul miocardic); miocardita; afecțiuni reumatice ale cordului; ulcer gastric și duodenal.

Metandienona (nerobol) se indică intern câte 5-20 mg/zi timp de 4-6 săptămâni cu întreruperi de 2-4 săptămâni. Nandrolona fenilpropionat (nerobolil) se prescrie i/m câte 10-15 mg o dată la 7 zile, iar nandrolona decanoat (deca-durabolin) câte 50 mg la 1-2 săptămâni, în total 6 injecții. Stanozololul se va administra i/m câte 50 mg la 1-2 săptămâni sau intern – inițial 2,5-10 mg/zi, apoi 2 mg la 2 zile sau 2,5 mg de 3 ori/săptămână ca doze de întreținere. Etilestrenolul (orgabolin) se indică intern câte 1-6 mg/zi, iar oxandrolona (antitriol) câte 5-10 mg/zi. Oximetolona (anadrol) se utilizează în doze de 5-10 mg/zi intern, iar noretandrolona (nilevar) – 30 mg/zi.

**Contraindicațiile.** Preparatele anabolizante sunt contraindicate la: sportivi (substanțe dopante); gravide (virilizarea fătului feminin); femeile tinere; precum și în: cancer de prostată; perioada de pubertate; afecțiunile hepatice (stanozolul, oximetolona, oxandrolona, etilestrenolul, metandienona, noretandrolona).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse se pot constata cele caracteristice androgenilor, îndeosebi la nerespectarea dozelor recomandate și tratamentele durabile.

## 2.18. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE ȘI IMUNOMODULATOARE

### I. PREPARATELE ANTIINFLAMATOARE

Inflamația este un proces patologic complex, prezent în diferite afecțiuni și în patogenia căruia intervin diverse substanțe endogene.

Medicația antiinflamatoare include mai multe grupe de preparate cu mecanisme și durată de acțiune diferite, care într-un fel sau altul influențează procesul inflamator sau manifestările acestuia.

Clasificarea preparatelor antiinflamatoare:

#### I. *Antiinflamatoare nesteroidiene:*

A. *Neselective* (acționează prin intermediul ciclooxigenazei I și ciclooxigenazei II):

##### 1. **Salicilați:**

acid acetilsalicilic, salicilamidă, acetilsalicilat de lizină, diflunisal, salicilat de metil.

##### 2. **Derivați de pirazonă și pirazolidină:**

fenazonă, oxifenbutazonă, aminofenazonă, kebufonă, propifenazonă, azapropazonă, fenilbutazonă, metamizol sodic.

##### 3. **Acizi indolacetici și analogii lor:**

indometacină, ketorolac, sulindac, tolmetină, etodolac.

##### 4. **Acizi arilacetici:**

diclofenac, nabumetonă, alclofenac, lonazolac.

##### 5. **Acizi arilpropionici:**

ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, acid tiaprofenic, ketoprofen, carprofen, fenoprofen.

##### 6. **Fenamați:**

acid flufenamic, acid meclofenamic, acid mefenamic, acid niflumic.

##### 7. **Oxicami:**

piroxicam, lornoxicam, tenoxicam.

##### 8. **Derivații paraaminofenolului:**

fenacetină, paracetamol.

B. *Selective:*

nimesulidă, rofecoxib, meloxicam, etoricoxib, celecoxib, parecoxib.

#### II. *Antiinflamatoare steroidiene:*

*Glucocorticoizi:* hidrocortison, parametazonă, prednisolon, dexametazonă, prednison, betametazonă, metilprednisolon, flocinolonă, triamcinolonă.

#### III. *Medicamente cu acțiune lentă, de durată lungă* (medicamente de bază):

##### 1. **Compuși de aur:**

aurotiomalat de sodiu, aurotioprol, aurotiosulfat de sodiu, auranofin, aurotioglucoză.

##### 2. **Derivații 4-aminochinolinici:**

clorochină, hidroxiclорochină.

3. **Derivați tiolici:** penicilamină.
4. **Sulfanilamidele:**  
sulfasalazină, salazopiridazină.
5. **Citotoxicele:**  
ciclofosfamidă, metotrexat, azatioprină, ciclosporină etc.
6. **Medicamentele anti TNF<sub>α</sub> (antitumor necrosis factor α):**  
infiximab, etanercept.

### **Antiinflamatoarele nesteroidiene**

**Farmacodinamia.** Printre mecanismele care contribuie la realizarea efectului antiinflamator o importanță deosebită îi revine inhibării sintezei prostaglandinelor. Intervenția preparatelor se face la o etapă precoce a activității sistemului prostaglandin-sintetazic. Este inhibată enzima ciclooxigenaza, care catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor, prostaciclinei, tromboxanilor.

Sunt cunoscute două izoenzime a ciclooxigenazei – ciclooxigenaza-1 (COX-1) și ciclooxigenaza-2 (COX-2). Ciclooxigenaza-1 este prezentă în diverse țesuturi din organism, unde contribuie la anumite procese fiziologice, cum ar fi: citoprotecția mucoasei gastrointestinale, homeostazia vasculară, funcția renală, tonusul uterin, funcția plachetelor etc. Ciclooxigenaza-2 nu se găsește practic în țesuturile normale. Apariția enzimei este indusă de stimuli de tipul citochinelor. Consecutiv, în țesutul supus agresiunii factorilor care declanșează inflamația se formează în cantități mari prostaglandinele, în special prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), care contribuie la vasodilatație cu apariția congestiei și edemului, la provocarea durerii și a febrei. Antiinflamatoarele nesteroidiene neselective inhibă ambele izoenzime – COX-1 și COX-2. Inhibarea COX-2 se manifestă prin acțiune antiinflamatoare, acțiune analgezică și antipiretică. Inhibarea COX-1 se manifestă prin unele efecte adverse, cum ar fi: acțiunea ulcerigenă, afectarea rinichilor etc. Antiinflamatoarele selective (care inhibă numai COX-2) sunt lipsite de astfel de reacții adverse.

În ultimii ani, s-a mai constatat că antiinflamatoarele nesteroidiene pătrund în stratul fosfolipidic al membranelor celulelor imunocompetente inhibând, preîntâmpinând activarea celulară în fazele timpurii ale inflamației. Antiinflamatoarele nesteroidiene măresc concentrația în limfocitele T a ionilor de calciu care contribuie la proliferarea lor și la sinteza interleukinei-2. Încă un mecanism posibil al acțiunii antiinflamatoare a compușilor nesteroidieni – inhibarea activității neutrofilelor cauzată de acțiunea asupra proteinei-G.

**Principalele efecte farmacodinamice** ale antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt:

- antiinflamator;
- analgezic;
- antipiretic;
- desensibilizant moderat;
- diminuarea agregării plachetelor (efectul antiagregant).

**Efectul antiinflamator.** Acțiunea antiinflamatoare se datorează celor două mecanisme descrise anterior:

- inhibarea sintezei prostaglandinelor;
- blocarea activării neutrofilelor datorită interacțiunii cu proteina G (la concentrații mari al preparatelor).

Prostaglandinele, îndeosebi prostaglandina  $E_2$ , se formează în cantități crescute în țesuturile supuse agresiunii. Ele contribuie la generarea inflamației provocând vasodilatație, creșterea permeabilității capilarelor, apariția edemului, eritemului și a durerii. Inhibând sinteza prostaglandinelor, antiinflamatoarele nesteroidiene împiedică fenomenele congestiv-exsudative ale inflamației.

Diminuarea activării neutrofilelor de către stimulii inflamatori determină reducerea formării de endoperoxizi intermediari, respectiv de radicali liberi agresivi, care contribuie la generarea inflamației.

În comparație cu glucocorticoizii, care au efect antiinflamator intens, efectul compușilor nesteroidieni este de intensitate moderată.

**Efectul analgezic.** Prostaglandinele, îndeosebi  $PGE_2$  și prostaciclina ( $PGI_2$ ) intervin activ în procesul de generare a durerii. Aceste substanțe tisulare active stimulează terminațiunile senzitive și favorizează efectul algogen al bradikininei, serotoninei, histaminei. Cefaleea, posibil de asemenea se datorează unui exces local de prostaglandine în SNC. Durerea cauzată de inflamație sau intervenția chirurgicală are ca bază formarea crescută de prostaglandine, în special  $PGE_2$ , în țesutul afectat.

Efectul analgezic se datorează inhibării sintezei prostaglandinelor în focarul de inflamație cu diminuarea acțiunii algogene a bradikininei, totodată diminuarea exsudării contribuie la o presiune mecanică mai mică asupra terminațiilor nervoase senzitive. În efectul analgezic al preparatelor, pe lângă componenta periferică, este importantă și acțiunea la nivelul SNC. Acțiunea analgezică predomină asupra acțiunii antiinflamatoare la preparatele care au pH-ul neutru și care mai ușor penetrează bariera hematoencefalică, influențând centrul durerii din hipotalamus.

**Efectul antipiretic.** Acțiunea antipiretică se manifestă prin scăderea temperaturii crescute din sindromul febril până la valori normale. Patogenia febrei implică formarea crescută de prostaglandine, mai ales  $PGE_2$ , la nivelul hipotalamusului sub influența inductoare a substanțelor pirogene și a citokinelor. Antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibând ciclooxigenaza diminuează respectiv și sinteza locală a prostaglandinelor în hipotalamus, fapt ce permite normalizarea temperaturii crescute. În patogenia febrei este importantă și acțiunea interleukinei-1 asupra hipotalamusului. Interleukina-1 se produce în macrofage, se elimină în inflamație și este necesară pentru activarea limfocitelor. Antiinflamatoarele nesteroidiene odată cu inhibarea sintezei prostaglandinelor în hipotalamus, modifică și răspunsul SNC la acțiunea interleukinei-1, cu alte cuvinte – restructurează controlul termic al hipotalamusului. La acțiunea antipiretică a preparatelor nesteroidiene, de asemenea, contribuie inhibarea sintezei pirogenilor endogeni cu masa moleculară 10000 – 20000 D în neutrofile, monocite și reticulocite. Scăderea temperaturii e condiționată și de creșterea cedării căldurii.

**Acțiunea antiagregantă** se datorează împiedicării sintezei de tromboxan  $A_2$ , compus de tip prostaglandinic care declanșează faza a II-a a agregării plachetelor. Intensitatea acțiunii antiagregante diferă de la un preparat la altul. Acidul acetilsalicilic inhibă ireversibil ciclooxigenaza în plachete. Din aceste considerente, utilizarea preparatului într-o singură priză diminuează agregarea plachetelor pe 48 ore, timp mult superior eliminării preparatului din organism. Restabilirea capacității de agregare are loc odată cu formarea plachetelor noi. Alte preparate antiinflamatoare nesteroidiene inhibă

reversibil enzima, de aceea în măsura diminuării concentrației plasmatice a preparatelor capacitatea de agregare a plachetelor circulante se restabilește.

**Acțiunea desensibilizantă moderată** are la bază următoarele mecanisme:

- inhibarea sintezei PgE în focarul de inflamație, în leucocite, diminuarea hemotaxisului monocitelor;
- diminuarea sintezei acidului hidroheptanotrienic cu diminuarea hemotaxisului limfocitelor T, eozinofilelor, neutrofilelor în focarul de inflamație;
- inhibarea blasttransformării limfocitelor în urma blocării sintezei prostaglandinelor.

Acțiunea desensibilizantă este mai pronunțată la indometacină, diclofenac, acidul mefenamic, acidul acetilsalicilic. Efectul analgezic și antipiretic se dezvoltă repede, în decurs de 30 minute – 2 ore după administrarea unei doze de preparat, efectul antiinflamator – în 3-4 zile după începutul administrării, efectul desensibilizant se manifestă doar în tratament cronic, după 3 luni și mai mult de administrare regulată.

Alte efecte farmacodinamice ale antiinflamatoarelor nesteroidiene:

- Efectul protector față de arsurile solare și prin raze ultraviolete** – se datorește împiedicării sintezei locale în piele a PgE<sub>2</sub> cu blocarea apariției eritemului și edemului dureros.
- Efectul antidiareic** – se datorează micșorării cantității de prostaglandine E și F în peretele intestinal cu diminuarea motilității intestinale și a difuziei apei și electroliților către lumenul intestinal (prostaglandinele E și F acționează stimulator motilitatea intestinală și favorizează trecerea apei și a sărurilor din interstițiu în lumenul intestinului).
- Efectul tocolitic** – se explică prin micșorarea producerii prostaglandinelor E și F, care au proprietăți ocitocice, intervenind în spasmele uterine din dismenoree și stimulând activitatea fizică a uterului în timpul nașterii.

**Farmacocinetica.** Toate preparatele au o absorbție și o biodisponibilitate înaltă după administrarea orală. Asupra gradului de absorbție poate influența interacțiunea antiinflamatoarelor nesteroidiene cu antiacidele și substanțele alimentare (vezi tabelul 2.18.2.).

Toate preparatele, cu excepția acidului acetilsalicilic, se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare (90-99%), fapt care contribuie la interacțiunea cu alte medicamente la această etapă a procesului farmacocinetic.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se metabolizează de regulă în ficat, metaboliții se elimină cu urina. Produsele biotransformării majorității covârșitoare a preparatelor nu posedă activitate farmacologică, cu excepția fenilbutazonei, un metabolit al căreia (oxifenilbutazona) are acțiune antiinflamatoare.

Eliminarea din organism a metaboliților se face preponderent pe cale renală. Unele preparate parțial se elimină sub formă neschimbată cu urina (indometacina – 10-30%, azapropazona – 65%, tolmetina – 17%, fenoprofenul – 30%, flurbiprofenul – 15%, acidul mefenamic – 21%). Dereglarea funcției de excreție a rinichilor poate influența considerabil concentrația acestor preparate în plasmă, crescând și riscul reacțiilor adverse.

Timpul de înjumătățire ( $T_{0.5}$ ) plasmatică la majoritatea preparatelor este scurt (2-4 ore) cu unele excepții: oxifenbutazona – 27-64 ore, fenilbutazona – 50-100 ore, azapropazona – 10-15 ore, piroxicamul – 31-57 ore, tenoxicamul – 60-75 ore, sulindacul

- 7-16 ore, indometacina - 5-10 ore, acidul flufenamic - 9 ore, naproxenul - 12-15 ore, fenclofenacul - 10 ore.

Efectul terapeutic al antiinflamatoarelor nesteroidiene în afecțiunile articulare este dependent și de viteza de acumulare, de concentrația preparatului în lichidul sinovial. Această concentrație crește treptat pe parcursul administrării și se menține un timp mai îndelungat ca în plasmă după suspendarea administrării preparatului.

**Indicațiile. Antiinflamatoarele nesteroidiene se indică în:**

- artrită reumatoidă;
- reumatism, inclusiv și nearticular;
- osteoartrită;
- osteoartrită deformantă;
- colagenoze;
- spondilită anchilozantă;
- lumbago;
- afecțiuni inflamatorii ale nervilor periferici;
- afecțiuni periarticulare acute (bursite, tendinite, sinovite etc.);
- afecțiuni inflamatorii ale țesutului conjunctiv, ale mușchilor;
- sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralgiile, mialgiile, neuralgiile, dismenoree);
- sindromul algic și inflamator în infecții, după intervenții chirurgicale și traume;
- dismenoree primară;
- gută;
- stări febrile;
- profilaxia trombozelor.

Electia preparatelor se face ținând cont de diagnostic, potența antiinflamatoare, analgezică, antipiretică și toxicitatea preparatelor.

**Tabelul 2.18.1**

**Potența comparativă a unor antiinflamatoare nesteroidiene  
(în condiții experimentale, după V. Stroescu)**

Medicamentul	Inhibarea sintezei prostaglandinelor (CI <sub>50</sub> μM/l)	Efectul antiinflamator		Activitate analgezică, testul cu fenilbenzochinonă (DE <sub>50</sub> , mg/kg p.o)	Activitate antipiretică, febră prin drojdie (DE <sub>50</sub> , mg/kg p.o)
		inhibarea edemului carrageninic (DE <sub>50</sub> , mg/kg p.o)	diminuarea artritei prin adjuvant (DE <sub>50</sub> , mg/kg p.o)		
Acid acetilsalicilic	3300	900	315	165	185
Fenilbutazonă	490	50	25	95	35
Indometacină	5,6	5,2	0,5	2,7	1,2
Ibuprofen	39	170	100	44	24
Naproxen	5,7	20	8	22	55
Diclofenac	1,6	2,1	0,26	4,3	0,5
Acid flufenamic	11	37	7	>250	14

Parametrii farmacocinetici ai antiinflamatoarelor nesteroidiene

Preparatul	Legarea de proteinele plasmatiche, (%)	Volumul de distribuție (l/kg de masă corporală)	Clearence-ul (ml/min. la kg de masă corporală)	Timpul de înjumătățire, (ore)	Metabolizarii active	Metabolismul și eliminarea (inclusiv, prin rinichi sub formă neschimbată, în %)
I	2	3	4	5	6	7
1. Salicilați: Acidul acetilsalicilic	90%	0,15		0,25		Metabolizare hepatică, eliminare renală dependentă de pH-ul urinei
2. Derivații de pirazonă și pirazolidină: Oxifenbutazona	98-99%			27-64	nu are	Metabolizare hepatică lentă și eliminare renală lentă (2% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi)
Fenilbutazonă	98-99%	0,17		50-100	da	Metabolizare hepatică lentă și eliminare renală foarte lentă a metabolizilor activi (1% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
Azapropazonă	99,5%	0,15	0,14	10-15	nu are	Este metabolizată parțial, circa 65% se elimină prin urină sub formă neschimbată
3. Acizii indolaceticii și analogii lor: Indometacină	90%	0,15-0,2	1,2	5-10	nu are	Metabolizare hepatică, circulație enterohepatică, se elimină prin rinichi (10-30% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi)
Sulindac	95%			7-16	da	Metabolizare hepatică, circulație enterohepatică, cu masele fecale se elimină metabolizii activi (7% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi)



1	2	3	4	5	6	7
Tolmetina	99%	0,1-0,14	1,8	1-1,5 ore	nu are	Metabolizare hepatică și eliminare renală (inclusiv 17% sub formă neschimbată)
<b>4. Acizii arilacetici</b> Diclofenac	99%	0,12	3,7	2-3	nu are	Metabolizare hepatică (1% se elimină prin urină sub formă neschimbată)
Alcofenac	99%	0,10		1,5-2,5	nu are	0-50% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată
Fenclofenac	98%	0,2-0,25		10	nu are	
<b>5. Acizii arilpropionici:</b> Ibuprofen	99%			2-2,5	nu are	Metabolizare hepatică (1% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
Ketoprofen	98,7%	0,11	1,2	1,5	nu are	Este epurat în mare parte prin metabolizare (sub formă neschimbată se elimină prin rinichi 1%)
Flurbiprofen	99%	0,10	0,3	3-4	nu are	15% se elimină cu urina sub formă neschimbată
Fenoprofen	99%	0,10	0,6-1,3	2-3	nu are	Metabolizare hepatică (30% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
<b>6. Fenamații:</b> Acidul mefenamic	înaltă			3-4	nu are	Metabolizare hepatică, se elimină prin rinichi, inclusiv 21% sub formă neschimbată
Acidul flufenamic	90%			9 ore	nu are	Este în majoritate metabolizat
<b>7. Oxicamii:</b> Piroxicam	99%	0,12-0,14	0,04	31-57	nu are	Se metabolizează în ficat, se elimină cu urina sub formă de glucuronizi (5% sub formă neschimbată)
Tenoxicam	98,5%	0,12-0,15	0,01	60-75	nu are	Se metabolizează aproape în întregime, sub formă neschimbată prin rinichi se elimină 1%

**Contraindicații și precauții la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene. Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt contraindicate în:**

- ulcerul gastric sau duodenal în evoluție;
- hipersensibilitate și alergie specifică la preparatele antiinflamatoare nesteroidiene;
- hemopatii și diateze hemoragice;
- insuficiența renală gravă;
- timpul sarcinii și la copii (fenilbutazona, indometacina – și la vârstnici).

Este necesară prudență la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în antecedente ulcerose, hemoragii digestive antecedente, boli renale preexistente, cardiopatii decompensate, la astmatici, în insuficiență hepatică, renală, tulburări psihice, parkinsonism.

**Reacțiile adverse.** Efectele adverse sunt frecvente și se pot manifesta prin:

**Acțiunea ulcerigenă.** Antiinflamatoarele nesteroidiene posedă acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice, provocând frecvent gastrite difuze, uneori erozive. În tratamentul îndelungat pot apărea ulcere gastrice.

Cauza iritării mucoasei gastrice și a efectului ulcerigen – diminuarea sintezei unor prostaglandine, în special de tip E, care contribuie la protecția mucoasei prin stimularea secreției de mucus și inhibarea secreției clorhidropeptice.

**Acțiunea nefrotică.** Administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nesteroidiene în doze mari poate provoca leziuni renale. Inițial apare o infiltrație eozinofilică în țesutul interstițial al rinichilor care poate progresa (dacă nu este suspendată administrarea) în nefrită interstițială, însoțită frecvent de un sindrom nefrotic cu proteinurie. În continuare, se poate produce ischemie și necroză papilară. Mecanismul apariției acestor leziuni este același – formarea unui deficit de prostaglandine în parenchimul renal și lipsa efectului vasodilatator al acestora. Este posibil și un mecanism imunoalergic.

**Acțiunea hepatotoxică.** Acțiunea toxică asupra ficatului se întâlnește mai rar și poate avea un mecanism imunoalergic, toxic sau mixt. Hepatitele imunoalergice apar, ca regulă, la începutul administrării compușilor nesteroidieni (în special din șirul pirazolidinelor). Gravitatea simptomelor nu este dependentă de doza administrată. Hepatita toxică poate apărea la tratament îndelungat și ca regulă este însoțită de icter.

**Manifestările cutanate** ale complicațiilor farmacoterapiei cu antiinflamatoarele nesteroidiene au o incidență de 10-15% din toate reacțiile adverse ale preparatelor și pot apărea la 1-3 săptămâni după începutul administrării, în unele cazuri – din primele zile. Se pot manifesta prin erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare. Sunt posibile și leziuni mai grave ale pielii – toxicodermie, pemfigus, acutizarea psoriazisului (mai frecvent la administrarea pirazolidinelor, oxicamilor). Ibuprofenul poate cauza apariția alopeției.

**Dereglările la nivelul SNC** apar la 1-6 % din pacienții care administrează antiinflamatoare nesteroidiene. Se pot manifesta prin cefalee, amețeli, dereglări de somn, halucinații. Indometacina se poate depozita în retină, cornee provocând retinopatie, cheratopatie. Administrarea îndelungată a ibuprofenului poate provoca nevrita nervului optic. Este posibilă o diminuare tranzitorie a auzului la administrarea indometacinei, ibuprofenului, pirazolidinelor, acidului acetilsalicilic.

**Dereglările hematopoezei** se întâlnesc comparativ rar și se pot manifesta prin anemie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză (la administrarea derivaților pirazolidinici, indometacinei, acidului acetilsalicilic). Sunt reversibile după suspendarea administrării. O evoluție mai gravă are afectarea neutrofilelor. Neutropenia poate duce la sfârșit letal din cauza infecțiilor secundare, ca regulă rezistente la tratament antibacterian. Neutropenia poate fi provocată de metamizol, fenacetină, mai rar de fenilbutazonă, indometacină.

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot diminua fertilitatea masculină, în special la bărbații cu fertilitate la limită (prostaglandinele sunt importante pentru funcționalitatea spermatozoizilor).

Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în timpul sarcinii trebuie evitată sau se face cu mare prudență, deoarece există un risc dismorfogen ipotetic. Utilizarea preparatelor în preajma nașterii poate provoca întârzierea travaliului, hemoragii postpartum, închiderea intrauterină a canalului arterial la făt.

În cadrul utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene e necesar de a ține cont de posibilele interacțiuni ale preparatelor cu alte medicamente administrate concomitent (în special anticoagulantele, diureticele, antihipertensivele, alte antiinflamatorii). Unele interacțiuni relevante clinic sunt expuse în tabel.

**Tabelul 2.18.3**

**Interacțiunile medicamentoase ale antiinflamatoarelor nesteroidiene**

Medicamentul antiinflamator	Medicamentele cu care interacționează	Efectele posibile
1	2	3
Acidul acetilsalicilic	Antiacidele	Crește clearance-ul renal al salicilaților, datorită modificării pH-ului urinei
	Anticoagulantele orale	Crește riscul hemoragiilor, datorită deplasării anticoagulantelor de pe proteinele plasmatică și efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic
	Heparina	Crește riscul hemoragiilor din cauza alungirii timpului de coagulare
	Antidiabeticele orale	Efect hipoglicemic, cauzat de deplasarea anti-diabeticilor orale de pe proteinele plasmatică
	Glucocorticoizii	Diminuarea concentrației salicilaților cauzată de intensificarea metabolizării lor
	Barbituricele	Crește concentrația barbituricelor, datorită deplasării lor de pe proteinele plasmatică
	Metotrexatul	Crește concentrația metotrexatului, datorită deplasării lui din legătura cu proteinele plasmatică
	Antidepresivele triciclice	Crește concentrația antidepresivelor în plasmă, inclusiv crește riscul reacțiilor adverse
	Probenicida Spironolactona	Diminuează efectul uricozuric al probenicidei Diminuarea diurezei cauzată de capacitatea salicilaților de a inhiba natriureza

1	2	3
Fenilbutazona	Anticoagulantele orale, antidiabeticele orale, barbituricele, antidepresivele triciclice, digitoxina Penicilina Insulina Digoxina  Clorochina	Având o afinitate mai mare față de proteinele plasmatiche, fenilbutazona se poate deplasa din legătura cu proteinele preparatelor menționate, cu creșterea concentrației plasmatice a lor, respectiv și a toxicității Diminuarea clearance-ului renal al penicilinei Crește efectul hipoglicemic Diminuează eficacitatea, datorită sporirii metabolizării digoxinei Crește riscul apariției dermatozelor, cauzate de diminuarea metabolizării clorochinei
Indometacinat	Anticoagulantele Furosemidul  Propranololul, diuretice tiazidice Preparatele ce conțin aluminiu Glucocorticoizii	Crește riscul apariției hemoragiilor Diminuarea diurezei cauzată de scăderea natriurezei Diminuarea absorbției indometacinei  Grăbesc absorbția indometacinei  Diminuează efectul analgezic al indometacinei
Diclofenacul	Anticoagulantele  Diureticele Digoxina Glucocorticoizii  Metotrexatul, preparatele litiului	Crește efectul anticoagulantelor și riscul apariției hemoragiilor Diminuarea efectului diuretic Crește concentrația digoxinei în plasmă Crește riscul apariției efectelor adverse la diclofenac Crește toxicitatea preparatelor menționate

### Preparatele cu acțiune lentă, specifică în artrita reumatoidă și alte afecțiuni autoimune

Artrita reumatoidă afectează nu numai articulațiile cu limitarea mișcărilor, cu dezvoltarea insuficienței funcționale articulare și invalidizarea bolnavului, dar provoacă și modificări sistemice importante, scurtând astfel viața pacientului.

Spre deosebire de antiinflamatoarele nesteroidiene, care au acțiune antiinflamatoare, analgezică de scurtă durată și o eficacitate modestă în inflamația autoimună articulară, deoarece nu deprimă semnificativ distrucția osului, preparatele cu acțiune lentă pot încetini evoluția maladiei, datorită faptului că acționează factorii patogenici ai procesului.

Din această categorie de preparate fac parte:

- compușii de aur;
- derivații 4-aminochinolinici;
- penicilamina;
- sulfamidele (sulfasalazina și salazopiridazina);

- imunodepresivele citotoxice;
- medicamentele antiTNF $\alpha$ .

Fiind diferite după structura chimică, preparatele au proprietăți farmacologice comune:

- deprimă destrucția cartilajului articular și formarea eroziunilor osoase în procesele inflamatorii nespecifice;
- acțiunea asupra procesului inflamator local este indirectă, prin intermediul factorilor patogenici ai procesului autoimun;
- instalarea lentă a efectului terapeutic cu o latență de peste 10-12 săptămâni;
- menținerea ameliorării stării pacientului și chiar remisiunea procesului pe parcursul a câteva luni după suspendarea administrării.

### *Compuși de aur*

**Mecanismul de acțiune, proprietăți farmacodinamice.** Aurul este preluat de sistemul reticulo-endotelial și se concentrează în ganglionii limfatici și în macrofage, rămâne timp îndelungat în sinoviale.

Aurul diminuează activitatea fagocitară a macrofagelor, leucocitelor, sinovicitelor, împiedică captarea de către ele a antigenilor și eliminarea interleukinei-1, fapt ce contribuie la inhibarea transformării și proliferării limfocitelor, inhibarea funcției limfocitelor T și B, inhibarea producerii de către limfocitele B a imunoglobulinelor (inclusiv a factorului reumatoid) și a formării complexelor imune.

Alte acțiuni ce determină eficacitatea sărurilor de aur sunt:

- inhibarea complementului;
- inhibarea eliberării de PgE $_2$  din sinovicite și de leucotriene (B $_4$ , C $_2$ ) din leucocitele polimorfonucleare;
- inhibarea activității enzimelor lizozomale;
- modificarea colagenului prin creșterea numărului de legături încrucișate.

În artrita reumatoidă, preparatele ce conțin aur diminuează durerile, redoarea matinală, liniștesc sinovita activă, contribuie la dispariția nodulilor reumatoizi, reduc viteza de sedimentare a hematiilor și titrul factorului reumatoid.

Preparatele se administrează timp îndelungat (ani de zile). Efectul se instalează lent și este evident la 63-70% din pacienți peste 4-5 luni de tratament. Dacă tratamentul se începe la timp, când boala este evolutivă mai puțin de 2 ani, se obțin cele mai bune rezultate. Se poate opri progresarea bolii, pot fi prevenite eroziunile articulare.

Neajunsul principal al terapiei cu aur – incidența mare a necesității de sistare a tratamentului din cauza toxicității mari a preparatelor. După 2 ani de zile pot continua tratamentul mai puțin de 60% din bolnavi, după 7 ani – mai puțin de 10%.

**Farmacocinetica.** Aurotiomalatul de sodiu și aurotioglucoza se administrează i/m sub formă de săruri hidrosolubile care conțin 50% aur. Aurotioprolul este o suspensie uleioasă care conține 33,6% aur și se administrează de asemenea i/m. Aurotiosulfatul de sodiu conține aur 37% și este un preparat injectabil intravenos. Auranofinul este un preparat pentru administrare orală, conține 29% aur.

După administrarea i/m a preparatelor, concentrația maximă în plasmă se realizează peste 2-6 ore. Auranofinul, după administrarea orală, are o biodisponibilitate de 25% și

realizează concentrația plasmatică maximă peste 1,5-2,5 ore. Compușii aurului se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 90-95%.

Distribuția aurului în organism este neuniformă. Se acumulează în sistemul reticulo-endotelial, țesutul limfoid, măduva hematopoietică, ficat, splină, rinichi. În proporție de 19% se fixează în piele, în lichidul sinovial realizează concentrații de 50% din concentrația plasmatică. Trece rău bariera placentară, cantitățile din lapte sunt neînsemnate.

Aurul se elimină foarte lent din organism, 20-50% dintr-o doză unică persistă în organism până la 6 luni de la administrare.

Tempul de înjumătățire plasmatic este de 5,5 zile pentru doza de 50 mg. Cantitatea totală din organism se înjumătățește în 67 zile în cazul administrării auranofinului și în 250 zile în cazul administrării aurotiomalatului de sodiu. Eliminarea se face în proporție de 70% (60-90%) prin urină și 30% (10-40%) prin intestin.

**Indicațiile.** Antiinflamatoarele cu acțiune lentă se pot indica în:

poliartrita reumatoidă, când persistă fenomenle de sinovită activă după 3-4 luni de tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene sau în cazurile de boală veche cu manifestări de inflamație activă și modificări erozive;

poliartrita reumatoidă juvenilă;

artrita psoriazică.

**Contraindicațiile.** Aceste preparate nu pot fi administrate în:

afecțiunile hepatice grave, nefrite, insuficiența cardiacă, alterările hematologice importante, lupusul, eczema și dermatozele evolutive.

**Reacțiile adverse.** Reacțiile adverse se întâlnesc frecvent, la o treime din bolnavii care administrează compușii de aur, la circa 10% din bolnavi sunt severe. Patogenia lor este predominant de natură imună. Cele mai frecvente sunt manifestările cutanate (10-15%) care se pot manifesta la început prin erupții eritematoase, uneori însoțite de cozinofilie și care în continuare pot evolua în forme mai grave – eritem nodos, dermatită buloasă sau exfoliativă dacă nu se suspendă administrarea.

Rareori se produce o colorare brună a pielii și mucoaselor (crisiază), fotosensibilizare, alopecie. Aproximativ la 8-10% din pacienți apare proteinurie (cedează repede la întreruperea tratamentului), apoi apare hematurie cu dezvoltarea posibilă în continuare a sindromului nefrotic. Histologic, la acești pacienți se depistează o glomerulită extra-membranoasă cu mecanism imun.

Complicațiile hematologice se întâlnesc mai rar, dar ele necesită o deosebită prudență din cauza riscului mare pentru viață. Poate fi trombocitopenie imună, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și chiar aplazie medulară (accident rar, cu o mortalitate de peste 50%).

Alte reacții adverse, rare, sunt: stomatită, gust metalic, enterocolită, hepatită colestatică, encefalită, nevrită periferică, infiltrate pulmonare, depozitarea aurului în cornee.

### *Derivații 4-aminochinolini*

Clorochina și hidroxiclorochina sunt utilizate în tratamentul artritei reumatoide și a lupusului eritematos din anii '50 ai secolului trecut. Eficacitatea lor în inițierea remisiunii procesului inflamator autoimun a fost confirmată în studii controlate riguros.

Provoacă lent atenuarea inflamației și durerii, însoțită de scăderea vitezei de sedimentare a hematiilor și a titrului factorului reumatoid, însă nu sunt dovezi că preparatele stopează progresarea modificărilor erozive ale oaselor.

**Mecanismul de acțiune.** Clorochina și hidroxiclorochina împiedică reacția limfocitelor T la mitogene, deprimă chemotaxia leucocitelor, stabilizează membranele lizo-zomale, inhibă sinteza acizilor nucleici. Inhibând eliberarea interleukinei-1 din monocite, preparatele limitează eliminarea PGE<sub>2</sub> și a colagenazei din celulele sinoviale. Diminuând eliminarea limfochinelor, împiedică formarea clonilor de celule sensibilizate și activarea sistemului complementului.

Efectul se dezvoltă lent, după o perioadă de latență de 4-12 săptămâni. Efectul maxim se instalează peste 6-10 luni după începutul administrării.

**Farmacocinetica.** Biodisponibilitatea clorochinei la administrarea orală este de 90%. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 55-61%. Se distribuie larg în organism, cantități considerabile se depun în țesuturi. Concentrația clorochinei în plămâni, ficat, rinichi, leucocite este de 400-700 ori mai mare ca în plasmă, în țesuturile ochilor și ale creierului – de 30 ori mai mare ca în plasmă. Trece bariera placentară, se leagă de ADN, inhibând sinteza proteinelor în țesuturile fetale.

Cea mai mare parte a preparatului (≈ 61%) se elimină prin urină sub formă ne-schimbată, 1/3 se metabolizează în ficat prin N-dezetilare. Timpul de înjumătățire în plasmă este de aproximativ 41 ore. Acidificarea urinei grăbește eliminarea clorochinei, alcalinizarea urinei o încetinește. După suspendarea administrării se elimină lent din organism, fiind depistată în urină pe parcursul a câțiva ani.

**Indicațiile.** Derivații 4-aminochinolinici se utilizează în:

- poliartrita reumatoidă, în caz de ineficiență a antiinflamatoarelor nesteroidiene;
- forme ușoare de lupus eritematos diseminat și alte colagenoze;
- urticaria solară;
- porfiriea cutanată tardivă;
- malarie;
- amibiaza hepatică.

**Contraindicațiile.** Nu se recomandă administrarea preparatelor în:

- retinopatii;
- sarcină;
- psoriazis (inclusiv artrita psoriazică).

Se impune prudență în administrare, sau se evită utilizarea clorochinei în:

- insuficiență renală, epilepsie, deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (risc de anemie hemolitică), stările de deprimare a hematopoiezei.

**Reacțiile adverse.** Efectele adverse apar rar și, ca regulă, nu impun suspendarea administrării preparatului. Clorochina provoacă ocazional tulburări digestive, cauzate de diminuarea secreției (greturi, inapetență, anorexie, diaree, meteorism), prurit, erupții cutanate, pigmentarea cărămizie a unghiilor și mucoaselor, decolorarea părului.

Administrarea îndelungată determină un risc sporit de reacții adverse, datorită acumulării în organism a preparatului. Se poate produce retinopatie cu tulburări de vedere: acomodare dificilă, diplopie, îngustarea periferică a câmpului vizual și deficit de vedere central. Rareori, pot fi dereglări hematopoietice: leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică.

## *Penicilamina*

**Mecanismul de acțiune, proprietăți farmacodinamice.** Mecanismul de acțiune nu este cunoscut definitiv. În artrita reumatoidă provoacă o scădere importantă a factorului reumatoid, datorită capacității de a desface punțile disulfidice a macroglobulinelor și datorită acțiunii principale a preparatului – influențării sistemului de imunitate (inhibă sinteza imunoglobulinelor de către limfocitele B, diminuează formarea complexelor imune, includerea sistemului complementului în procesul patologic, sinteza colagenului inhibând sinteza mucopolizaharidelor și eliberarea lor din celulele mezenchimale).

După perioada de latență (3-4 luni) și după efectul antiinflamator, penicilamina este asemănătoare compușilor de aur. Ca și aceștia poate încetini progresarea destrucției osoase și cartilajinoase.

Penicilamina are și proprietăți chelatoare importante, pentru care este utilizată în tratamentul cu unele metale grele. Preparatul leagă ionii de mercur, plumb, cupru, fier, calciu, formând complexe care se elimină prin rinichi.

În boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară), penicilamina favorizează eliminarea excesului de cupru. Preparatul împiedică formarea cistinei, fiind util la bolnavii cu cistinurie și calculi cistinici.

**Farmacocinetica.** După administrarea orală, penicilamina se absoarbe în proporție de 40-60% (în medie – 50%). Alimentele diminuează esențial biodisponibilitatea preparatului. Penicilamina se leagă intens de proteinele plasmatică (80%), concentrația maximă în plasmă se determină peste 4 ore. În ficat se transformă în doi metaboliți hidrosolubili neactivi, care se elimină prin rinichi. Parțial, preparatul se elimină sub formă neschimbată cu masele fecale și cu urina. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 54 ore.

**Indicațiile.** Penicilamina poate fi administrată în:

- formele severe, evolutive, vechi de poliartrită reumatoidă, care nu cedează la tratamentul obișnuit și cu compușii de aur;
- unele forme de poliartrită reumatoidă juvenilă;
- unele forme de sclerodermie;
- intoxicațiile cu unele metale grele;
- boala Wilson.

**Contraindicațiile.** Nu se poate indica penicilamina la pacienții cu: nefropatii, hepatopatii, lupus eritematos diseminat, miastenii gravă, dermatoze severe, alergii la peniciline, insuficiență renală, în timpul sarcinii.

Este necesară prudența în cazurile de administrare concomitentă a altor medicamente, deoarece penicilamina diminuează absorbția multor preparate, împiedicând atingerea concentrației plasmatică terapeutice a lor.

**Reacțiile adverse.** Penicilamina provoacă frecvent efecte nedorite (la 50-80% bolnavi), în majoritate de natură imunologică.

Cele mai frecvente sunt afectarea pielii și a mucoaselor – erupții eritematoase pruriginoase, stomatite, care pot apărea indiferent de stadiul tratamentului și pot diminua sau dispărea la micșorarea dozei.



Aproximativ la 20% din pacienți apare proteinurie, la 4-6% – nefrită. Biopic la acești pacienți se constată o nefropatie prin complexe imune. Oprirea medicației permite refacerea treptată în decurs de circa un an.

La orice etapă a tratamentului, pot apărea accidente hematologice: trombocitopenie, leucopenie, chiar agranulocitoză și anemie aplastică. Majoritatea complicațiilor letale în tratamentul cu penicilamină sunt cauzate de anemia aplastică.

Rareori, administrarea penicilaminei poate provoca sindroame care arată tulburări imunologice grave: lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, miastenie gravă, sindrom Goodpasture, pemfigus, anemie hemolitică, tireoidită. Fenomenele sunt reversibile dacă medicația este întreruptă la timp.

La administrarea penicilaminei sunt posibile și alte reacții adverse: pierderea capacității gustative sau gust metalic în gură, anorexie, grețuri, vomă, hiperplazia glandei mamare, alopecie, dereglări psihice.

Efectele adverse care necesită întreruperea tratamentului apar la 40% pacienți.

Pentru a evita reacțiile adverse severe hematologice și renale este necesar controlul hemogramei (inclusiv trombocitele) și al urinei de două ori în lună. Leucopenia sub  $3.000/mm^3$  și trombocitopenia sub  $100.000/mm^3$ , proteinuria peste 2 g/24 ore impun oprirea administrării preparatului.

### *Imunodepresivele citotoxice*

**Mecanismul de acțiune, proprietăți farmacodinamice.** În această grupă sunt incluse preparate cu structură chimică diversă, dar care au o proprietate comună de a inhiba proliferarea celulelor influențând metabolismul acizilor nucleici. Ele dereglează sinteza acizilor nucleici și a proteinelor în diverse țesuturi, dar acțiunea este mai evidentă în țesuturile cu multiplicare intensă (tumorile maligne, măduva hematopoietică, mucoasa gastrointestinală, gonadele).

Medicamentele citotoxice, administrate timp îndelungat, în doze mici, manifestă acțiune imunodepresivă. Eficacitatea se datorează interferării capacității organismului de a răspunde la agresiunea imunologică prin afectarea celulelor imunocompetente și a altor tipuri de leucocite și celule conjunctive, prin deprimarea sintezei imunoglobulinelor (inclusiv a factorului reumatoid), a citotoxinelor și a complexelor imune.

Ciclofosfamida, clorambucilul sunt agenți alchilanți care acționează prin alchilarea bazelor purinice și pirimidinice din cadrul acizilor nucleici în special a ADN. La acțiunea preparatelor sunt îndeosebi sensibile celulele proliferative. Ciclofosfamida inhibă imunitatea umorală și celulară. Indicele terapeutic este mai înalt ca la alte citostatice datorită eliminării mai rapide din organism.

Metotrexatul este un antimetabolit, analog al acidului folic. Se fixează de centrul activ al dehidrofolat reductazei pe care o inhibă competitiv, împiedicând reducerea acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic. Ineficiența acidului tetrahidrofolic întrerupe sinteza timidilatului, nucleotizilor purinici, pirimidinici și respectiv formarea ADN, ARN și a proteinelor. Preparatul posedă acțiune citotoxică, imunosupresivă și antiinflamatoare în procesele inflamatorii cu proliferare celulară intensă.

Azatioprina, în organism, mai exact în peretele intestinal și în țesutul limfoid, se transformă în mercaptopurină care este un antimetabolit, antagonist purinic. Blochează

sinteza ADN. Azatioprina, ca și ciclofosfamida, își manifestă acțiunea în timpul proliferației limfocitelor T și B, inhibând imunitatea celulară și umorală. Preparatul împiedică și formarea receptorilor celulari în limfocite, făcând dificilă recunoașterea antigenilor de către limfocite.

Azatioprina și ciclofosfamida, mai intens ca metotrexatul, inhibă transformarea blastică a limfocitelor, sinteza anticorpilor, diminuează cantitatea  $\gamma$ -globulinelor, inhibă reacțiile de hipersensibilitate întârziată.

**Farmacocinetica.** Ciclofosfamida se absoarbe bine din intestin, are o biodisponibilitate de 74%. Ajunsă în ficat, se transformă sub influența sistemului citocromului P-450, în metabolitul activ – aldofosfamida și alți metaboliți practic inactivi. Aldofosfamida, în diferite țesuturi, se desface la nivelul celulelor sensibile în fosforamid-iperită și acroleină – metaboliți activi și toxici. Timpul de înjumătățire mediu al ciclofosfamidei în plasmă este de 4-7 ore.

Se elimină cu urina sub formă de metaboliți activi, inactivi și sub formă neschimbată (20% din doza administrată). În insuficiența renală intensitatea efectelor, inclusiv a celor toxice, crește.

**Azatioprina** se absoarbe bine la administrare orală. Trece repede din plasmă în țesuturi unde are loc biotransformarea preparatului. În organism, preponderent în țesutul limfoid, azatioprina se transformă într-un metabolit activ – G-mercaptopurina.  $T_{0,5}$  al azatioprinei este de 25 ore. Se elimină cu urina sub formă neschimbată și sub formă de metaboliți.

**Metotrexatul** se absoarbe din intestin în proporție de 25-100% (în medie – 60-70%). Biodisponibilitatea variază în limite largi (28-94%). Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-90%. Parțial se metabolizează în ficat – 35% la administrare orală și doar 6% la administrare i/v. Se elimină prin rinichi, iar 10% se excretă cu bila.  $T_{0,5}$  – 2-6 ore, dar aproximativ 10% din preparat se cumulează în organism, preponderent în ficat și în rinichi.

**Indicațiile.** Imunosupresivele citotoxice se pot indica în:

- poliartrită reumatoidă;
- lupus eritematos diseminat;
- sclerodermie;
- vasculite sistemice;
- polimiozită, dermatomiozită;
- alte afecțiuni imunopatologice și proliferative.

Din cauza severității reacțiilor adverse, în special a celor oncogene, hepatotoxice, de inhibare a hematopoiezei, imunodepresivele se indică numai atunci când tratamentul cu alte preparate este inefficient.

Preparatele citotoxice sunt incompatibile cu sarcina.

**Reacțiile adverse.** Imunodepresia are uneori consecințe nefavorabile. Ea favorizează apariția și răspândirea infecțiilor (virale, bacteriene, micotice) datorită deprimării mecanismelor de apărare imune.

Acțiunea supresivă asupra măduvei hematogene poate fi însoțită de leucopenie, trombocitopenie, anemie.

Toxicitatea gastrică a citotoxicelor se poate manifesta prin dereglări dispeptice, stomatită, gastrită, ulcer gastric. Afecțarea gonadelor se poate complica cu sterilitate, mutații. La administrarea citotoxicelor persistă riscul cancerigen din cauza perturbării aparatului genetic al celulelor și deprimării imunității.

## II. PREPARATELE IMUNOMODULATOARE

Problema imunoterapiei prezintă interes pentru medicii practicieni de toate specialitățile în legătură cu creșterea incidenței afecțiunilor infecțioase-inflamatorii cu tendință la cronicizare și evoluție recidivantă.

Imunitatea este un sistem de apărare al organismului de agenții străini (din punct de vedere genetic) de origine exogenă, endogenă și este destinat pentru menținerea homeostaziei genetice a organismului, a integrității biochimice, structurale, funcționale și individualității antigenice. Sistemul de imunitate apără organismul de infecții și totodată înlătură celulele (moleculele) afectate, îmbătrânite, genetic modificate proprii.

Sistemul de imunitate include imunitatea nespecifică (innăscută) și imunitatea specifică (dobândită). Imunitatea nespecifică se manifestă prin intermediul inflamației, fagocitozei și prin proteinele apărătoare (complementul, interferonii etc.). Imunitatea dobândită se bazează pe funcțiile specifice ale limfocitelor și altor celule sangvine.

Imunoterapia este o acțiune directă asupra sistemului de imunitate, având ca scop normalizarea funcțională a acestuia. Ea include: imunoterapia (propriu-zisă), imunocorecția, imunostimularea, imunomodularea, imunoprofilaxia, imunosupresia.

Imunoterapia (propriu-zisă) – corecția imunității cu remedii speciale, obținute prin extragerea lor din elementele sistemului imun sau analogii sintetici ai acestor elemente (imunoglobuline, interleuchine, interferoni).

Imunocorecția – acțiune asupra sistemului imun care duce la lichidarea defectelor și restabilirea funcției normale.

Imunostimularea – stimularea selectivă sau neselectivă (sistemică) a componentelor sistemului imun (timomimetice ș.a.)

Imunoprofilaxia – administrarea preparatelor (cel mai des – vaccinurilor) pentru stimularea sistemului imun și dezvoltarea rezistenței față de diverși agenți infecțioși.

Imunosupresia – deprimarea activității exagerate a componentelor sistemului imun (cel mai des – sistemică)

Imunomodularea – o acțiune asupra sistemului imun, care duce simultan la deprimarea hiperactivității și stimularea componentelor suprimate ale sistemului imun.

Imunomodulatoarele sunt remedii medicamentoase ce posedă acțiune imunotropă și care, fiind administrate în doze terapeutice, restabilesc funcțiile sistemului imun (cu alte cuvinte – restabilesc o apărare imună eficientă a organismului).

Cea mai simplă și comodă este clasificarea imunomodulatoarelor după proveniență. Conform acestui principiu, imunomodulatoarele se împart în 3 grupe (endogene, exogene, sintetice).

### **Clasificarea imunomodulatoarelor după proveniență**

#### *1. Preparate de origine endogenă:*

##### 1. Peptide imunoreglatoare:

###### a) timice:

- naturale: T-activină, timalină, timoptin, timactid, timostimulin, vilozen;
- semisintetice: timogen, imunofan;

###### b) obținute din măduva osoasă: mielopid.

##### 2. Citochine:

- a) interleuchine recombinante: roncoleuchină, betaleuchină;
- b) interferoni:
  - naturali: interferon, leuchinferon, locferon;
  - recombinanți: chipferon, reaferon, viferon, roferon A, intron A, realdiron, betaferon;
- c) inductorii interferonilor:
  - naturali: aloxin  $\alpha$ , megosin, ridostin;
  - semisintetici: amixin, arbidol, cicloferon, neovir, iodantipirină, alpizarină.

## II. *Preparate de origine exogenă:*

### 1. Bacteriene:

- naturale: pirogenal, prodighiozan, bronho-munal, imudon, ribomunil, ruzam;
- semisintetice: licopid;

### 2. Vegetale: suc de echinacee, imunal.

## III. *Preparate de origine sintetică:*

1. Cu greutate moleculară mică: levamizol, galavit, glutoxim, aloferon, diucifon, isoprinozin, imunomax;
2. Cu greutate moleculară mare: polioxidoniu.

## I. **Imunomodulatoare de origine endogenă:**

**Peptidele imunoreglatoare** sunt preparate obținute din organele centrale ale sistemului imun – timus și măduva osoasă.

Preparatele de generația I sunt complexe de fracții polipeptidice extrase din timusul bovinelor (T-activină, timalină). Posedă efect imunomodulator moderat – majorează numărul și activitatea funcțională a limfocitelor T.

Preparatele de generația a II și a III sunt analogi semisintetici ai preparatelor timice. Timogenul este o dipeptidă sintetică ce constă din resturile a 2 aminoacizi – glutamină și triptofan. Imunofanul reprezintă 32-36 resturi de aminoacizi ai timopoitinei. Imunofanul este un preparat eficient în restabilirea reactivității imune în afecțiuni infecțioase cronice de origine bacteriană, virală, infecții chirurgicale. Totodată, imunofanul posedă capacitate marcată de stimulare a sistemului antioxidant din organism. Din aceste considerente este indicat în tratamentul complex al bolnavilor cu cancer (crește imunitatea, înlătură radicalii liberi și peroxizii).

Mielopidul este un imunomodulator obținut din măduva osoasă animală (porcine, viței). În componența preparatului intră 6 mioleptide specifice ale măduvei osoase, care reglează diferite componente ale răspunsului imun. Se utilizează la maturi în stări imunodeficitare secundare cu afectarea preponderentă a imunității umorale, inclusiv în prevenirea complicațiilor infecțioase după intervenții chirurgicale, traume, osteomielită, în afecțiuni nespecifice cronice pulmonare (laringită, bronșită, traheită, pneumonii), în leucemii acute (limfoblastice, mieloblastice), limfoame.

**Citochinele** reprezintă niște biomolecule produse de către celulele imunocompetente activate și care sunt niște factori de reglare a interacțiunilor intercelulare. Sunt mai multe tipuri de citochine. Dintre ele, în dezvoltarea răspunsului imun, un rol important au interleuchinele. Prin metoda ingineriei genice au fost obținute astfel de preparate ca betaleukin, roncoleukin.

**Indicațiile de administrare.** Aceste preparate sunt indicate în stări secundare imunodeficitare după traume, procese purulente, septice, intervenții chirurgicale mari, stimularea leucopoiezei în leucopenii de gr. II-IV (după chimio-, radioterapie oncologică), afecțiuni infecțio-inflamatorii grave (peritonite, meningite, pleurite etc.), cancer al vezicii urinare, cancer colorectal, tumori cerebrale, tumori ale prostatei etc.

**Interferonii** sunt factori de apărare nespecifică a organismului față de virusuri, bacterii, chlamidii, fungi, celule tumorale. Totodată, ei reglează interacțiunile intercelulare în sistemul imun.

Au fost identificate 3 tipuri de interferoni la om: alfa-interferon (leucocitar), beta-interferon (din fibroblaști), gama-interferon (imun).

Preparatele interferonilor se împart în 2 grupe:

- naturale – interferonul leucocitar uman, leuchiniferon, locferon;
- recombinat – interferon alfa-2B (reaferon, viferon, chipferon, gripferon).

**Inductorii interferonului.** Sunt diverse substanțe sintetice și naturale capabile să stimuleze în organism sinteza interferonului endogen. Inductorii interferonului posedă proprietăți antivirale, imunomodulatoare, care sunt caracteristice interferonului.

Amixinul stimulează în organism sinteza tuturor tipurilor de interferoni: alfa, beta, gama. După o cură de tratament cu amixin se constată o circulație prelungită (până la 8 săptămâni) a concentrației terapeutice de interferoni. Posedă un spectru larg de activitate antivirală. De asemenea, stimulează imunitatea umorală contribuind la creșterea sintezei de IgM și IgG. Se utilizează în profilaxia și tratamentul gripei, infecțiilor virale respiratorii, hepatitelor virale B și C, herpesului recidivant genital.

Cicloferonul induce sinteza interferonului alfa de către macrofage, limfocitele T și B. Preparatul contribuie la creșterea esențială a interferonului alfa, în special în organele bogate în țesut limfoid – splină, plămâni, ficat. Trece bariera hematoencefalică. Este eficient împotriva infecției virale gripale, citomegalice, hepatice, HIV ș.a.

**Imunoglobulinele.** KIP reprezintă un complex de imunoglobuline umane (IgA – 15-25%, IgM – 15-25%, IgG – 50-70%) – anticorpi față de bacteriile gramnegative enteropatogene (salmonele, shighele, escherichii).

Afinoleuchinul este un complex de imunoglobuline, anticorpi, față de infecții (herpes, stafilococ, streptococ, TBC etc.)

**II. Imunomodulatoarele de origine exogenă.** Din acest grup fac parte astfel de preparate ca: pirogenal, prodighiozan, nucleinat de natriu, ribomunil, bronhomunal, licopid etc. Toate aceste preparate stimulează activitatea funcțională a neutrofililor și macrofagelor.

Licopidul reprezintă un analog structural al unui substrat activ (muramedildipeptid) al peptidoglicanului, ce este un component structural al peretelui bacterian al tuturor bacteriilor grampozitive și gramnegative. Licopidul influențează toate cele 3 inele importante ale imunității: fagocitoza, imunitatea celulară, imunitatea umorală. Stimulează leucopoieza și procesele regeneratorii.

### III. Imunomodulatorile de origine sintetică:

Un preparat mai nou din acest grup este polioxidoniul. Posedă spectru larg de acțiune. O caracteristică deosebită a polioxidoniului este proprietatea de a activa toți factorii de rezistență naturală. Stimulează activitatea funcțională a macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor T și B, celulelor NK. Se administrează în diverse maladii infecțios-inflamatorii, autoimune, în maladii hepatice, maladii bronhopulmonare, septicemie, peritonite. Polioxidoniul este unul din imunomodulatorile recomandate în tratamentul proceselor infecțioase acute și alergice.

Glutoximul este unicul reprezentant al unui nou grup de preparate – timopoiectine. Glutoximul este o hexapeptidă sintetizată chimic, fiind analog structural al unui metabolit natural – glutatiunul. Poseda efect imunomodulator și efect citoprotector sistemic. Activează enzimele antioxidative – glutatiunreductaza, glutatiuntransferaza, glutatiunperoxidaza, activează procesele de sinteză a compușilor fosforici macroergici. Glutoximul stimulează fagocitoza, hematopoieza medulară cu restabilirea în circuitul sangvin periferic a nivelului neutrofilelor, monocitelor, stimulează producerea endogenă a IL-1, IL-6, TNF, INF, eritropoietinei. Se utilizează în calitate de imunomodulator în profilaxia și tratamentul stărilor imunodeficitare secundare asociate cu factori chimici, radioactivi, infecțioși, tumori maligne, hepatite virale (B, C) în profilaxia complicațiilor purulente postoperatorii, pentru potențarea tratamentului antibacterian în afecțiuni pulmonare.

## 2.19. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR ANTIALERGICE

În apariția reacțiilor alergice participă ambele părți componente ale imunogenezei – imunitatea umorală, condiționată de producerea anticorpilor și imunitatea celulară, în care sunt implicate multiple celule imunocompetente.

Reacțiile alergice pot fi de tip imediat și de tip întârziat. Cele de tip imediat apar în decurs de câteva minute sau ore după contactul repetat cu antigenul. În apariția acestor reacții o importanță deosebită are eliberarea din mastocite și bazofile a astfel de substanțe biologice active ca histamina, bradichinina, serotonina, prostaglandinele, factorul de activare a plachetelor etc. Printre reacțiile alergice de tip imediat se pot menționa: urticaria, conjunctivita alergică, rinitele alergice, spasmul bronșic, boala serului, șocul anafilactic, fenomenul Artius etc.

În reacțiile de tip întârziat, care apar în 2-3 zile și mai mult, participă imunitatea celulară. Aceste reacții sunt dependente de persistența limfocitelor T sensibilizate. Ca mediatori ai acestor reacții sunt unele citochine – interleichina-2, limfotoxina, factorul deprimant al migrării macrofagelor etc.

Printre reacțiile alergice de tip întârziat se pot menționa: dermatita de contact, reacția la tuberculină, reacția de detașare a transplantului, unele afecțiuni autoimune etc.

### Medicația reacțiilor alergice de tip imediat include:

1. Preparatele care împiedică eliberarea din mastocitele sensibilizate și din bazofile a histaminei și a altor substanțe biologice active – glucocorticoizii, cromoglicatul de sodiu și alte inhibitoare ale degranulării mastocitelor.

2. Preparatele care împiedică interacțiunea între histamina liberă și receptorii tisulari sensibili la histamină: blocantele  $H_1$ -receptorilor histaminici (difenhidramina, clemastina etc.)
3. Preparatele medicamentoase care combat, înlătură principalele simptome, manifestări ale reacțiilor alergice de tipul șocului anafilactic, cum ar fi hipotensiunea arterială, spasmul bronșic:
  - a) adrenomimeticele: epinefrina, norepinefrina;
  - b) bronhodilatatoarele:
    - musculotrope – aminofilina, teofilina;
    - simpatomimeticele – salbutamolul, fenoterolul, terbutalina etc;
    - parasimpatoliticele – ipratropiul, oxitropiul, troventolul.
4. Preparatele care diminuează afectarea țesuturilor: antiinflamatoarele nesteroidiene.

**Medicația reacțiilor alergice de tip întârziat include:**

1. Imunodepresivele (în special cele care deprimă imunitatea celulară):
  - a) *majore*: glucocorticoizii (prednisolonul, metilprednisolonul, dexametazona etc.);
  - citotoxicele (azatioprina, metotrexatul, mercaptopurina, ciclosporina);
  - b) *minore*: derivații chinolinici (clorochina, hidroxiclорochina).
2. Preparatele care diminuează reacțiile citotoxice și afectarea țesuturilor – antiinflamatoarele nesteroidiene și steroidiene.

**ANTIISTAMINICELE**

Până în prezent au fost depistate 4 subtipuri de receptori sensibili la histamină:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ .

**Tabelul 2.19.1**

**Localizarea  $H_1$  receptorilor și efectele la stimularea lor**

Localizarea receptorilor	Efectul ce apărare la acțiunea histaminei
Cord	Efect inotrop pozitiv, tahicardie, încetinirea conducerii AV, creșterea fluxului coronarian
SNC	Efect sedativ, creșterea TA, vomă de origine centrală
Hipofiză	Creșterea secreției vasopresinei, hormonului adrenocorticotrop, hormonului luteinizant
Arterele mari	Creșterea tonusului
Arterele mici	Diminuarea tonusului
Bronhii	Diminuarea lumenului (bronhospasm)
Stomac	Contrația musculaturii netede
Vezica urinară	Contrația
Ileon	Contrația
Pancreas	Creșterea secreției polipeptidului pancreatic

Stimularea  $H_1$ -receptorilor provoacă contracția mușchilor netezi ai bronhiilor, stomacului, intestinului, vezicii urinare, uterului.

$H_2$ -receptorii participă în reglarea activității secretorii a stomacului, a activității cardiace, a metabolismului lipidic. Posibil,  $H_2$ -receptorii au un anumit rol și în procesele imunoalergice, deoarece ei au fost depistați pe membranele limfocitelor, mastocitelor, leucocitelor bazofile și neutrofile.

În vasele sangvine sunt trei subtipuri de receptori histaminici ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ). Stimularea lor (preponderent a  $H_1$ ) duce la vasodilatație și creșterea permeabilității capilarelor.

Trei subtipuri de receptori histaminici au fost depistați și în SNC ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ).

Histamina joacă un rol esențial în apariția sindromului atopic. În reacțiile alergice intermediare de IgE are loc eliberarea histaminei din mastocite. În consecință, apar efectele caracteristice stimulării receptorilor histaminici.

În vasele sangvine mari, în intestin, bronhii (în special bronhiole), activarea receptorilor  $H_1$  duce la contracția musculaturii netede. În căile respiratorii crește secreția de mucus și apare edemul mucoasei. Pacienții cu astm bronșic au o sensibilitate de 100 ori mai mare la histamină comparativ cu indivizii sănătoși. Stimularea  $H_1$ -receptorilor din endoteliul vaselor mici contribuie la vasodilatație.

În medicația antialergică se utilizează antihistaminicele blocante ale  $H_1$ -receptorilor.

Blocantele  $H_2$ -receptorilor, actualmente, se utilizează pentru micșorarea secreției gastrice în tratamentul ulcerului gastric și celui duodenal.

#### Clasificarea antihistaminicelor (după structura chimică)

##### 1. *Etilendiamine:*

clorpiramină  
histapiridină  
mepiramină  
tripelenamină

##### 2. *Etanolamine:*

carbinoxamină  
clorfenoxamină  
clemastină  
difenhidramină  
setastină

##### 3. *Alchilamine:*

acrivastină (gen. II)  
bromfeniramină  
clorfenamină  
dexclorfeniramină  
triprolidină  
dimetinden

##### 4. *Imidazoline:*

antazolină

##### 5. *Hinuclidine:*

quifenamidă

##### 6. *Fenotiazine:*

alimemazină  
prometazină  
mequitazină (gen. II)

##### 7. *Piperazine:*

cetirizină (gen. II)  
ciclizină  
meclozină  
oxatomidă

##### 8. *Piperidine:*

astemizol (gen. II)  
azatadină  
bamipină  
ciproheptadină (gen. II)  
loratadină (gen. II)  
terfenadină (gen. II)  
ebastină (gen. II)  
dezloratadină (gen. III)  
fexofenadină (gen. III).



**Mecanismul de acțiune.** Structura chimică a antihistaminicelor  $H_1$ -blocante include gruparea „Etilenamino” prezentă și în histamină. Antihistaminicele blochează competitiv receptorii histaminergici de tipul I, împiedicând efectele caracteristice ale histaminei. Preîntâmpină eliberarea histaminei din mastocite și bazofile, dar în doze mari, preparatele din generația I, pot provoca degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei.

Afinitatea antihistaminicelor față de receptorii histaminici este inferioară mediatorului, de aceea ele nu deplasează histamina legată de receptor, ci blochează receptorii liberi sau cei care se eliberează din legătura cu histamina. Din aceste considerente, blocantele  $H_1$ -receptorilor au o eficacitate mai mare în preîntâmpinarea reacțiilor alergice de tip imediat, în reacțiile alergice deja declanșate – împiedică eliberarea a noi cantități de histamină.

Preparatele blochează reversibil  $H_1$ -receptorii, numărul receptorilor blocați este direct proporțional cu concentrația preparatului în regiunea receptorilor.

Gradul de blocare a  $H_1$ -receptorilor este dependent și de preparat (preparatele au potență diferită de blocare a  $H_1$ -receptorilor) (vezi tabelul 2.19.2).

**Tabelul 2.19.2**

**Eficacitatea comparativă a antihistaminicelor  
în funcție de gradul de blocare al  $H_1$ -receptorilor**

DCI	Gradul de blocare a $H_1$ -receptorilor
Difenhidramină	+
Prometazină	++
Cloropiramină	+++
Clemastină	++++
Cetirizină, loratadină	+++++
Acrivastină, ebastină	++++++

Antihistaminicele blocante ale  $H_1$ -receptorilor inhibă efectele circulatorii ale histaminei – vasodilatația (în special la nivelul microcirculației) și permeabilizarea capilarelor. Această acțiune se manifestă prin protejarea față de hipotensiunea arterială histaminică și prin preîntâmpinarea edemului și eritemului.

Antihistaminicele împiedică efectul bronhoconstrictor și stimularea altor mușchi netezi de către histamină, atenuează într-o anumită măsură și reacția exagerată a astmaticilor la histamină, dar, ca regulă, nu împiedică accesul de astm bronșic alergic în geneza căruia rolul principal îl joacă leucotrienele.

Alte efecte farmacodinamice caracteristice preparatelor antihistaminice din generația I:

- *Acțiunea sedativă.* Majoritatea preparatelor de generația I sunt liposolubile, bine penetrează bariera hematoencefalică și se leagă de receptorii  $H_1$  din SNC. Efectul sedativ, posibil, se datorează de asemenea blocării receptorilor M-colinergici și serotoninergici centrali. Efectul sedativ, în funcție de preparat, de la moderat variază până la marcant (difenhidramină, prometazină) și este potențat de alcool, tranchilizante.

Uneori la administrarea preparatelor poate apărea o excitație psihomotorie (mai frecvent la administrarea dozelor medii terapeutice la copii și a dozelor toxice la adulți). Toate preparatele din generația I potențează acțiunea sedativelor, hipnoticelor, analgezicelor opioide și neopioide, inhibitorilor MAO și alcoolului.

- *Efectele anticolinergice periferice*, moderate sau marcante, sunt caracteristice pentru etanolamine și etilendiamine. La administrarea preparatelor apare xerostomie, dereglări de micțiune, constipații, tahicardie, dereglări de vedere. Crește vâscozitatea sputei, agravând obstrucția bronșică în astmul bronșic. Datorită blocării M-colinoreceptorilor este posibilă creșterea presiunii intraoculare cu agravarea glaucomului, în adenom de prostată – retenția urinară.
- *Efectul antivomitiv*, care se datorează acțiunii anticolinergice centrale este caracteristic pentru unele preparate din generația I – difenhidramina, prometazina, meclozina. Acest efect al preparatelor poate fi utilizat în combaterea „răului de mișcare”, în tratamentul maladiei Menier.
- *Acțiunea antiparkinsoniană*, caracteristică pentru unele preparate, se datorează de asemenea blocării M-colinoreceptorilor din SNC.
- *Efectul antitusiv*, mai mult caracteristic pentru difenhidramină, este cauzat de inhibarea directă a centrului tusei din hipotalamus.
- *Acțiunea  $\alpha$ -adrenoblocantă*, ce determină vasodilatația și scăderea tranzitorie a tensiunii arteriale, este caracteristică pentru fenotiazine.
- *Efectul anestezic local* a fost depistat la majoritatea preparatelor. Difenhidramina și prometazina posedă acțiune anestezică locală mai marcantă decât procaina.
- *Acțiunea antiserotoninică* este mai evidentă la ciproheptadină, fapt ce permite utilizarea acestui preparat în tratamentul migrenei.
- *Toleranța*, ce se manifestă prin diminuarea efectului în tratamentul de durată, impune trecerea la un alt preparat antihistaminic la fiecare 2-3 săptămâni.

### ***Preparatele de generația a II-a și a III-a***

Preparatele din acest grup posedă următoarele particularități farmacologice:

- **afinitate și selectivitate înaltă** față de receptorii  $H_1$ -histaminici, fără a influența receptorii M-colinergici și serotoninergici;
- **practic lipsește efectul sedativ** la administrarea preparatelor în doze terapeutice. Rar poate fi o somnolență moderată, care doar în anumite cazuri determină suspendarea administrării;
- **nu se dezvoltă toleranță** la administrarea îndelungată a preparatelor;
- **proprietăți farmacocinetice favorabile**: începutul efectului survine repede (după 30-60 minute), acțiunea este de lungă durată (24-48 ore);
- **blochează canalele de potasiu** din sistemul de conducere intracardiac cu alungirea intervalului QT și apariția dereglărilor de ritm (tahicardii ventriculare „piruetă”). Riscul acestui efect advers crește în cazurile de asociere a antihistaminicelor cu inhibitorii izoenzimelor citocromului P-450; antifungicele – ketoconazol, itraconazol; macrolidele – eritromicina, claritromicina; antidepresivele – fluoxetina, paroxetina.

## Unele particularități farmacologice și de utilizare a preparatelor de generația II

	Fexofenadină	Loratadină	Cetirizină	Ebastină
Durata efectului (ore)	24	24	24	48
Începutul efectului, (ore)	1	0,5	1	1
Numărul de prize în 24 ore	1	1	1	1
Acțiunea sedativă	Lipsește	Lipsește	Rar	Lipsește
Potențarea acțiunii alcoolului	Lipsește	Lipsește	Da	Lipsește
Alungirea QT în caz de asociere cu inhibitorii izoenzimelor citocromului P-450	Nu se determină	Nu se determină	Nu se determină	Da
Creștere ponderală	Nu se determină	Nu se determină	Nu se determină	Nu se determină
Administrarea la copii	După 12 ani	După 2 ani	După 2 ani	După 12 ani
Administrarea la gravide	Posibilă	Posibilă	Nu se recomandă	Contraindicată
Necesitatea de a micșora doza la bătrâni	Nu-i necesar	Nu-i necesar	Nu-i necesar	Nu-i necesar
Necesitatea de a micșora doza în insuficiența renală	Da	Nu-i necesar	Da	Da
Necesitatea de a micșora doza în dereglarea funcției ficatului	Nu-i necesar	Nu-i necesar	Nu-i necesar	Contraindicată

**Farmacocinetica.** Particularitățile farmacocinetice ale antihistaminicelor de generația I se deosebesc esențial de cele ale preparatelor de generația II. Majoritatea antihistaminicelor din generația I au o absorbție bună din tubul digestiv. Efectul începe, în medie, după 30 minute, este maxim după 1-2 ore și are o durată de 4-12 ore. Preparatele penetrează bine bariera hematoencefalică și placentară, trec în laptele matern. Trecerea preparatelor din generația I prin bariera hematoencefalică determină efectul sedativ marcant, efect care uneori limitează utilizarea preparatelor. Majoritatea antihistaminicelor se metabolizează în ficat (70-90% din doza administrată). Metaboliții se elimină pe parcursul a 24 ore.

La administrarea preparatelor de generația a II-a, începutul efectului apare după 30-60 minute, durata efectului este de 24-48 ore. Se cumulează (preparatul sau metaboliții), lent se elimină din organism. Comparativ cu preparatele din generația I sunt mult mai puțin lipofile și de aceea nu trec bariera hematoencefalică și nu provoacă efect sedativ.

**Interacțiunile medicamentoase.** Preparatele antihistaminice din generația I potențează efectul alcoolului, tranchilizanțelor, hipnoticelor, analgezicelor opioide. La copii pot potența acțiunea stimulăntelor SNC.

La administrarea îndelungată, antihistaminicele pot diminua eficacitatea preparătelor medicamentoase care se metabolizează în ficat (de exemplu a glucocorticoizilor, anticoagulanțelor, fenilbutazonei). Antihistaminicele, în caz de asociere cu preparătele anticolinergice, le potențează marcant efectul. Inhibitorii MAO sporesc efectul antihistaminicelor.

Unele antihistaminice din generația I potențează acțiunea epinefrinei și norepinefrinei.

#### **Indicațiile pentru administrarea antihistaminicelor:**

- reacții alergice cu afectarea pielii și mucoaselor: urticaria, rinitele, conjunctivitele (în special din cadrul febrei de fân și al polinozei), edemul laringian și edemul Quinke, edemele cauzate de suprarăcirea organismului. Sunt utile în reacțiile alergice cauzate de administrarea antibioticelor și a altor medicamente;
- antihistaminicele mai pot fi indicate în stări de neliniște și agitație, pentru ușurarea instalării somnului (antihistaminicele cu acțiune sedativă marcantă);
- unele antihistaminice pot fi utilizate pentru combaterea vomei și a răului de mișcare, de asemenea pot fi utile în diferite tulburări vestibulare (vertijuri, boala Menier);
- datorită acțiunii antipruriginoase, anestezice, analgezice, pot fi utilizate topic.

**Contraindicațiile.** Antihistaminicele cu efect sedativ sunt contraindicate în timpul lucrului persoanelor, activitatea profesională a căroră necesită reacții psihomotorii rapide (conducerea autovehiculelor, manevrarea mecanismelor, mașinilor etc.).

Este necesară prudență la administrarea antihistaminicelor în afecțiunile hepatice și renale. Nu se recomandă administrarea îndelungată a preparătelor din generația I, datorită posibilității hipersensibilizării și fotosensibilizării organismului.

**Reacțiile adverse.** Antihistaminicele, de regulă, se suportă bine. Antihistaminicele din generația I provoacă deseori sedare și somnolență cu diminuarea performanțelor, senzația de oboseală, potențează efectul deprimant al băuturilor alcoolice.

La unele persoane, antihistaminicele provoacă neliniște, nervozitate, insomnie, tremor. La administrarea dozelor mari de antihistaminice din generația I la copii, pot apărea convulsii, iritabilitate. În aceste cazuri barbituricele sunt contraindicate.

În intoxicația acută cu antihistaminice predomină fenomenele de excitație centrală cu tulburări psihotice și convulsii.

Relativ frecvent, mai ales la administrarea etilendiaminelor, pot fi tulburări digestive – grețuri, constipații, dureri abdominale, xerostomie.

*Mai pot fi:* creșterea vâscozității secrețiilor traheobronșice, cefalee.

La supradozarea terfenadinei și astemizolului au fost înregistrate aritmii ventriculare.

## *Inhibitorii degranulării mastocitelor*

Din acest grup de preparate farmacologice fac parte:

- cromoglicatul sodic – sare a acidului cromoglicic;
- nedocromilul – derivat de acid cromoglicic;
- ketotifenul – derivat de benzocicloheptatienfen;
- amlexanoxul, lodoxamida, pemirolastul, reprinastul sunt alte preparate stabilizatoare ale mastocitelor.

**Mecanismul de acțiune, efectele farmacodinamice.** Preparatele menționate mai sus stabilizează mastocitele, împiedicând degranularea lor. Împiedică eliberarea de histamină din mastocite și formarea excesivă de leucotriene de către mastocite, leucocite și epitelul traheal, declanșate de IgE în astmul alergic și alte reacții alergice. În afara împiedicării degranulării mastocitelor, inhibă unele acțiuni ale factorului de agregare a plachetelor, cum ar fi acumularea cozinofilelor în plămâni, hiperreactivitatea căilor respiratorii și bronhospasmul.

**Nedocromilul** împiedică eliberarea histaminei, leucotrienei C<sub>4</sub>, PgD<sub>2</sub> și a altor substanțe biologice active nu numai din mastocite, ci și din eozinofile, neutrofile, macrofage, trombocite, limfocite, care participă în reacția inflamatoare din bronhii.

**Ketotifenul**, în plus, provoacă și o blocare prelungită a receptorilor histaminergici de tip H<sub>1</sub>.

Mecanismul molecular de acțiune nu este pe deplin cunoscut. Au fost descrise o scădere a disponibilului de Ca în mastocitele sensibilizate, fosforilarea unei proteine specifice și inhibarea fosfodiesterazei cu creșterea cantității de adenilat ciclic.

Ketotifenul este un antihistaminic cu acțiuni complexe, folosit în astm, în special la copii. El inhibă eliberarea de mediatori din celulele inflamatorii, are acțiune antagonistă față de leucotriene și probabil o activitate slabă antiserotoninică și anticolinergică.

Se folosește în doza de 2-3 mg/zi, în 2 prize, în special în astmul de severitate medie la copii. Efectele benefice apar după minim 4 săptămâni și se manifestă prin reducerea numărului acceselor astmatice și a medicației antiastmatice concomitente. Somnolența, efect secundar, se reduce după 1-2 săptămâni de tratament.

Preparatele din acest grup preîntâmpină atât dezvoltarea reacției alergice de tip imediat, cauzată de eliminarea mediatorilor anafilactici, în urma contactului mastocitelor sensibilizate cu alergenii respectivi, cât și reacția imunologică întârziată.

Deoarece efectul farmacologic al acestor preparate se manifestă până la interacțiunea antigenilor cu anticorpii, ele se administrează în scop profilactic.

La administrare îndelungată, preparatele diminuează hiperreactivitatea bronhiilor, reduc din intensitatea și frecvența acceselor astmatice.

Nedocromilul posedă o acțiune antiinflamatoare mai marcată (de 4-10 ori) comparativ cu cromoglicatul sodic, este mai eficient în profilaxia bronhospasmului cauzat de diferiți agenți chimici, aer rece etc.

Acidul cromoglicic este mai eficient la pacienții tineri, fără modificări destructive în pulmoni.

Ketotifenul posedă și acțiune sedativă.

**Farmacocinetica.** Cromoglicatul sodic este insolubil în lipide și de aceea rău se absoarbe la administrarea orală (0,5-2%). Se administrează prin inhalare. Doar 10% din

doză, la inhalare ajunge în bronhiole, alveole – restul se înghite și se elimină neschimbat. După inhalarea unei doze (20 mg) concentrația maximă în sânge se atinge în 15 minute.  $T_{0,5}$  al preparatului – 80 minute. Efectul maxim în primele 2 ore după inhalare, durata efectului – 4-6 ore.

La inhalarea nedocromilului se absorb de pe mucoasa căilor respiratorii 5% din doză, suplimentar 2-3% se absorb din tubul digestiv.  $T_{0,5}$  după inhalare – 138 minute. Nu se metabolizează în organism. Se elimină lent 64% prin rinichi, 30% cu bila în 96 ore.

Ketotifenul bine și complet se absoarbe la administrarea orală. Concentrația terapeutică în sânge se determină pe parcursul a 10-12 ore după administrare. Se metabolizează în ficat, metaboliții se elimină cu urina și cu bila. Concentrația maximă în plasmă – la 2-4 ore după administrare.  $T_{0,5}$  – 21 ore.

**Indicațiile.** Inhibitorii degranulării mastocitelor se utilizează în:

- profilaxia crizelor de astm alergic, crizelor astmatice produse de efort, frig, substanțe iritante chimice, gazoase, praf (administrare îndelungată a cromoglicatului sodic în doza 20-40 mg  $\times$  4 ori/zi, ca alternativă – nedocromilul în inhalații). După diminuarea frecvenței crizelor astmatice se micșorează și numărul de inhalații pe zi;
- diferite alergii alimentare, mastocitoza sistemică (administrare orală);
- rinitele și conjunctivitele alergice (topic).

**Reacțiile adverse.** Efectele adverse ale preparatelor sunt minore. Cromoglicatul sodic este bine suportat. Incidența reacțiilor adverse este doar de 0,1%. Pot apărea simptomele: bronhospasm trecător, tuse, disfonie, grețuri, gust neplăcut, artralgie, urticarie, infiltrație pulmonară cu eozinofile.

Tusea se cupează prin administrarea unui pahar cu apă îndată după inhalare. În caz de bronhospasm repetat, se recomandă cu 15-20 minute înainte de administrare, inhalarea unui  $\beta$ -adrenomimetic.

Nedocromilul, de asemenea, se suportă bine. Au fost semnalate cefalee, gust amar, grețuri, disconfort abdominal cu caracter trecător.

Ketotifenul poate provoca, mai frecvent la începutul tratamentului, unele efecte nedorite: sedare și somnolență, xerostomie, grețuri, anorexie, epigastralgie, constipații, diminuarea secreției bronșice.

**Contraindicațiile.** Cromoglicatul sodic și nedocromilul sunt contraindicate în starea de rău astmatic, ketotifenul se indică cu prudență persoanelor activitatea de muncă a cărora necesită concentrarea atenției. Toate preparatele sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate, în trimestrul I al sarcinii.

### ***Inhibitorii leucotrienelor***

Leucotrienele sunt niște substanțe biologice active, sintetizate din acidul arahidonic cu ajutorul 5-lipooxigenazei în neutrofile, monocite, macrofage, mastocite.

Leucotrienele pot provoca apariția bronhospasmului. Leucotrienele provoacă edemul mucoasei căilor respiratorii, modifică secreția mucusului, contribuie la infiltrarea peretelui bronșic și proliferarea mușchilor netezi.

***Clasificarea preparatelor ce inhibă acțiunea leucotrienelor:***

**1. Preparatele ce inhibă sinteza leucotrienelor:**

- zileuton.

## 2. Antagoniștii receptorilor leucotrienelor:

- zafirlucast;
- montelucast.

Tabelul 2.19.4

### Eficacitatea inhibitorilor leucotrienelor în diverse forme de bronhospasm

	Zafirlucast	Montelucast	Zileuton
Spasm bronșic indus de LT4	+	+	?
Spasm bronșic indus de provocarea cu alergeni timpuriu	+	+	
târziu	+	+	
Astm indus de efort	+	+	?
Astm indus de frig	+	?	+
Astm indus de aspirină	?	+	+
Astm bronșic cronic	+	+	?
Hiperreactivitate bronșică	?	+	+

**Notă:** (+) – eficient  
(-) – neeficient  
(?) – nu sunt date.

**Farmacocinetica.** *Zafirlucastul* se absoarbe bine la administrarea orală. Administrarea concomitentă a alimentelor diminuează biodisponibilitatea cu 40%. Concentrația maximă plasmatică se instalează în 3 ore. Se leagă cu proteinele plasmatică în proporție de 99%. Se metabolizează complet în ficat. Se elimină preponderent cu bila, parțial cu urina, se elimină și cu laptele matern.  $T_{0,5}$  – 10 ore.

**Inhibitorii leucotrienelor se indică în:** astm bronșic.

Zafirlucastul se administrează câte 20 mg de 2 ori în zi.

Montelucastul 10 mg o dată în zi.

**Reacțiile adverse:** cefalee, dereglări dispeptice, creșterea tranzitorie a transaminazelor în ser.

**Contraindicațiile:** hipersensibilitatea individuală la preparat.

**Interacțiuni:** asocierea zafirlucastului cu eritromicina și teofilina duce la diminuarea concentrației zafirlucastului în ser cu 40% și 30% respectiv. La asocierea cu acid acetilsalicilic – concentrația zafirlucastului crește cu 45%.

Asocierea zafirlucastului cu warfarina duce la majorarea protrombinei cu 35% datorită inhibării de către zafirlucast a izoenzimei citocromului P-450 în ficat.

### *Glucocorticoizii ca antialergice*

Glucocorticoizii sunt eficace în combaterea unor manifestări alergice. Efectul se datorește deprimării procesului imun și acțiunii antiinflamatoare a preparatelor.

Glucocorticoizii deprimă predominant imunitatea mediată celular:

- inhibă eliberarea interleukinei-2 și acțiunea acesteia de stimulare a limfocitelor T activate și posibil a limfocitelor citotoxice;

- inhibă eliberarea interleukinei-1 de către monocitele activate prin antigen;
- împiedică acțiunea de amplificare a răspunsului imun mediat celular de către factorul de migrare a macrofagelor și interferonului gama (secretat de către limfocitele T activate).

La doze mari, glucocorticoizii micșorează producția de anticorpi.

O contribuție importantă la efectul antialergic o are acțiunea antiinflamatoare, responsabilă de combaterea componentei inflamatorii în diferite reacții alergice. Acțiunea antiinflamatoare a glucocorticoizilor este condiționată de diminuarea formării (sintezei) mediatorilor inflamației, de acțiunea asupra componentei vasculare și asupra celulelor ce participă în procesul inflamator.

Glucocorticoizii inhibă enzima fosforilaza A, deprimând sinteza prostaglandinelor (substanțe importante în patogenia inflamației), inhibă sinteza factorului de activare a plachetelor.

Glucocorticoizii limitează, împiedică migrarea neutrofilelor în focarul inflamator, diminuează activitatea macrofagelor, stabilizează membranele lizozomale, preîntâmpinând eliberarea hidrolazelor active, inhibă eliberarea histaminei din mastocite.

Glucocorticoizii deprimă proliferarea fibroblaștilor diminuând procesul de formare a țesutului de granulație. Astfel, acțiunea antiinflamatoare a glucocorticoizilor este marcantă și se manifestă în toate fazele procesului inflamator.

**Indicațiile pentru administrare** (ca antialergice).

Glucocorticoizii se administrează în: a) reacții alergice grave:

- șocul anafilactic;
- starea de rău astmatic și formele severe de astm bronșic;
- dermatozele alergice grave (necroliza epidermică, sindromul Stevens-Johnson);
- rinita alergică severă cu edem pronunțat al mucoasei;
- reacțiile alergice grave la medicamente, de tip anafilactic, boala serului;
- reacții alergice de tip întârziat;
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componentă inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – eczeme de contact, eczeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis, lichen plan, lupus eritematos diseminat (aplicații locale, în cazuri grave – administrare pe cale sistemică);
- după transplantările de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).

**Reacțiile adverse la administrarea glucocorticoizilor:**

- ulcere gastrice sau duodenale (la administrarea îndelungată a dozelor mari);
- osteoporoză (este favorizată de tratamentul îndelungat, vârsta înaintată, starea de menopauză);
- diminuarea capacității de apărare a organismului față de infecții;
- acțiunea inhibitoare asupra sistemului hipotalamohipofizar cu fenomene de hipocorticism endogen și corticodependență;
- diabet steroid de novo sau activarea diabetului latent;
- retenție hidrosalină în organism cu creșterea uneori a presiunii arteriale;
- simptome de stimulare a SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.



## 2.20. PRINCIPIILE FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR VITAMINICE ȘI STIMULATOARELOR METABOLISMULUI

### PREPARATELE VITAMINICE

**Vitaminele** sunt compuși organici proveniți din alimente sau sintetizați de către flora intestinală, care au rol de cofactori sau precursori de cofactori ai unor enzime specifice, esențiale pentru metabolismul normal.

Necesarul de vitamine depinde de vârstă, activitatea fizică, valoarea metabolismului și felul dietei. Uneori rația alimentară nu este suficientă, pentru anumite situații (gravide, copii, femei care alăptează ș.a.) fiind necesară suplimentarea vitaminelor sub formă de preparate polivitaminice.

**Vitaminoidale** sunt factori biochimici fără funcții enzimatică, incluși în trecut printre vitamine.

#### Clasificarea preparatelor cu acțiune vitaminică după solubilitate

##### I. Preparatele vitaminelor

###### A. Hidrosolubile

- Vitamina B<sub>1</sub> – tiamină, fosfotiamină, cocarboxilază
- Vitamina B<sub>2</sub> – riboflavină, flavinat
- Vitamina B<sub>3</sub> (PP) – acidul nicotinic, nicotinamidă
- Vitamina B<sub>5</sub> – acidul pantotenic, pantotenatul de calciu
- Vitamina B<sub>6</sub> – piridoxină, piridoxalfosfat
- Vitamina B<sub>12</sub> – cianocobalamină, oxicobalamină, cobabamid
- Vitamina B<sub>C</sub> – acidul folic
- Vitamina H – biotină
- Vitamina P – rutozid, cvercerutină, venoruton
- Vitamina C – acidul ascorbic

###### B. Liposolubile

- Vitamina A – retinol, retinol acetat, retinol palmitat, tretinoin, etretinat, izotretinoin
- Vitamina D – ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, dihidrotahisterol
- Vitamina K – fitomenaionă, menadionă, menadiol sodiu sulfat
- Vitamina E – tocoferol acetat

##### II. Preparatele vitaminoidelor

- Vitamina B<sub>4</sub> – colină
- Vitamina B<sub>8</sub> – inozitol
- Vitamina B<sub>13</sub> – acidul orotic, orotatul de potasiu
- Vitamina B<sub>15</sub> – pangamatul de calciu
- Vitamina N – acidul lipoic, lipamidă
- Vitamina U – metilmationinsulfoniu clorid
- Vitamina H<sub>1</sub> – acidul paraaminobenzoic

##### III. Preparatele vitaminice complexe

###### 3. preparate polivitaminice:

- a) ce conțin preparate vitaminice hidrosolubile: ascorutin, tetravit, vitergin, neuromultivit, votabex, covit, beviplex ș.a;

- b) ce conțin preparate vitaminice liposolubile: aevit, seven siz;
  - c) ce conțin preparate vitaminice hidro- și liposolubile: vitacutrol, revit, multitabs E, vitanova, hepavit, lecovit ș.a;
  - d) preparate polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P): beviplex, beroca Ca+ Mg, picovit, multibionta cu Ca și Mg, revitasport Mg ș.a.
3. preparate polivitaminice cu microelemente: multitabs LJ și LK, feniuls, triovit, vitrum laif, strestabs cu Fe, Zn, vitrum circus, vitrum superstres ș.a;
  4. preparate polivitaminice cu macro- și microelemente: biovital, vitrum, vitrum plus, duovit, materna, megavite, nova vita, nutrisan, oligovit, olamin, pregnavit, centrum, iunicap M,T ș.a.

#### Clasificarea preparatelor vitaminice în funcție de efectul profilactico-curativ

1. *Influențează reactivitatea organismului:* reglează starea funcțională a sistemului nervos central, metabolismul și trofica țesuturilor: vitaminele din grupul B; vitaminele C; PP și A.
2. *Protejează mucoasele și țesuturile cutanate:* reglează metabolismul și trofismul, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietățile protectoare ale epitelului: vitaminele B<sub>2</sub>; B<sub>6</sub>; PP; E; H (acidul paraaminobenzoic).
3. *Vitaminele cu acțiune antitoxică și antiinfecțioasă:* măresc rezistența organismului la infecții, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, eliminarea toxinelor; înlătură hipoxia: vitaminele B<sub>1</sub>; B<sub>2</sub>; PP; B<sub>6</sub>; B<sub>12</sub>; Bc (acidul folic); B<sub>15</sub>; C și A.
4. *Vitaminele ce influențează hematopoieza și coagulabilitatea sângelui:* vitaminele B<sub>6</sub>; B<sub>12</sub>; PP; P; C și K.
5. *Reglează văzul:* adaptarea în întuneric, mărește acuitatea văzului, lărgeste câmpul culorilor: vitaminele A; E; C și B<sub>2</sub>.
6. *Influențează metabolismul țesutului osos și dentar:* contribuie la formarea matricei proteice și depozitarea Ca în oase și țesuturile dure ale dinților: vitaminele D; E; B<sub>1</sub>; B<sub>12</sub>; B<sub>5</sub> și C.

#### Divizarea preparatelor vitaminice după influența asupra metabolismului

1. **Cu influență preponderentă asupra metabolismului glucidic:**  
vitaminele: B<sub>1</sub>; B<sub>2</sub>; B<sub>5</sub>; C; N (acidul lipoic) și A.
2. **Cu influență preponderentă asupra metabolismului proteic:**  
vitaminele: B<sub>c</sub> (acidul folic); C; K; A și E.
3. **Cu influență preponderentă asupra metabolismului lipidic:**  
vitaminele: B<sub>6</sub>; B<sub>12</sub>; B<sub>c</sub> (acidul folic); B<sub>5</sub>; PP și colina.
4. **Cu influență preponderentă asupra metabolismului electrolitic:**  
vitaminele: C; K; E; B<sub>1</sub> și acidul pantotenic.

#### Hipovitaminozele sau avitaminozele survin din mai multe cauze:

- I. **Micșorarea aportului alimentar de vitamine:** nivelul scăzut de trai al populației (A, B<sub>1</sub>); nou-născuții și sugarii alimentați artificial (C, B<sub>6</sub>), sau la reducerea conținutului vitaminelor în laptele matern (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, acid folic); diete cu predominarea hidrocarburilor, deficitul sau surplusul de proteine; grețuri, vome sau dureri cauzate de administrarea hranei, diete restrictive, anorexie ș.a.

**II. Necesitatea sporită la un aport obișnuit de vitamine (insuficiență relativă):** graviditate și lactație; colita ulceroasă nespecifică, spru; febră durabilă; stări urmate de scindarea excesivă a proteinelor; tumorile ș.a.

**III. Dereglarea sintezei vitaminelor endogene:** disbacterioză (antibioticoterapia); nou-născuții prematuri (insuficiența sintezei vit. K); creșterea excesivă a bacteriilor în intestin ( $B_{12}$ ).

**IV. Dereglarea farmacocineticii vitaminelor:**

- a. *Dereglarea absorbției:* gastrectomie ( $B_{12}$ ); rezecția intestinului subțire, maladiile pancreasului, căilor biliare, ce se manifestă prin steatoree și micșorarea absorbției vitaminelor liposolubile A, E, D, K; enteropatii, diaree cronică cu insuficiență preponderentă a vitaminelor hidrosolubile (B, C); tratamentul cu preparate ce dereglează absorbția vitaminelor – anticoncepționalele orale, anticonvulsivantele (folaților);
- b. *Dereglarea distribuției:* dereglarea transportului vitaminelor în caz de hipoproteinemie (A) în maladiile hepatice;
- c. *Dereglarea sau insuficiența metabolismului:* factorii genetici – enzimopatii (vit  $B_{12}$ -anemii megaloblastice la copii); insuficiența sistemelor enzimatice ce transformă vitaminele în coenzime, mai ales la nou-născuții prematuri; insuficiența sistemelor enzimatice în caz de insuficiență renală gravă; ciroză biliară primară (vit.D), ciroză alcoolică (B); deficitul funcției de sinteză a proteinelor în ficat (K); interacțiunea cu unele medicamente ce dereglează metabolismul vitaminelor (anticoncepționale orale, metotrexatul, alcoolul, trimetoprinul – a folaților; anticonvulsivantele – a vit.D).
- d. *Accelerarea eliminării vitaminelor:* în diabet, tiriotoxicoze (a vitaminelor hidrosolubile), efort fizic excesiv ș.a.

Evoluția hipo- și/sau avitaminozelor se caracterizează prin mai multe etape consecutive. În caz de insuficiență de vitamine, inițial, organismul recurge la propriile rezerve ale acestora. La epuizarea lor, inițial survin dereglări biochimice și funcționale: micșorarea concentrației vitaminelor în plasmă, urină, în țesuturi și celule, urmate de hipo-funcția enzimelor. Aceste schimbări pot cauza apariția dereglărilor morfologice, care pot provoca manifestări subclinice sau clinice ale hipo- sau avitaminozei, caracterizate prin simptome de disfuncții ale țesuturilor și organelor, sindroame clinice manifeste, specifice vitaminelor carentiale.

Principalele boli prin deficit vitaminic, la om sunt: beri-beri (vit. $B_1$ ), scorbutul (vit.C), pelagra (vit.PP), keratomalacia (vit.A) și rahitismul (vit.D) care impun tratamentul vitaminic specific cu doze mari. Există și cazuri rare de dependență vitaminică, de natură genetică la unele vitamine din complexul B și la vitamina D. La acești bolnavi aportul alimentar este insuficient, fiind necesară administrarea de doze farmacologice de vitamine.

#### **Principiile de utilizare a preparatelor vitaminice**

1. Cu scop profilactic: în caz de aport insuficient alimentar, eliminare excesivă, sindromul de malabsorbție ș.a.
2. Cu scop de tratament specific: în carențe vitaminice stabilite în baza examinării clinice, a anamnezei alimentare, a cercetării biochimice a sângelui și urinei.

**Electia dozelor:** este important de respectat posologia vitaminelor, deoarece dozele farmacologice recomandate, de regulă, sunt mai mari decât necesitățile zilnice ale organismului. Dozele recomandate pentru profilaxie și pentru tratamentul formelor ușoare de hipovitaminoză, în caz de sindromul de malabsorbție, creșterea necesității sau a pierderii vitaminelor sunt de 5-10 ori mai mari decât necesarul zilnic obișnuit.

Unii specialiști folosesc doze mari de vitamine pentru profilaxia și tratamentul unui număr mare de boli, fără legătură cu stările carentiale specifice. Aceste indicații sunt în majoritate nefundamentate științific, eficacitatea fiind nulă sau îndoielnică, deoarece disponibilul de cofactori necesari pentru desfășurarea reacțiilor biochimice specifice nu este afectat.

### **PREPARATELE VITAMINELOR HIDROSOLUBILE**

Vitaminele hidrosolubile se distribuie în lichidul extracelular, depozitele din organism sunt mici, eliminarea se face renal, cu ușurință, de aceea stările carentiale survin relativ repede. Supradozarea vitaminelor hidrosolubile nu are consecințe toxice, cantitatea eliminată crescând odată cu doza.

#### ***Vitamina B<sub>1</sub> - Tiamina bromid sau clorhidrat***

**Farmacocinetica.** Tiamina se absoarbe activ la nivelul intestinului subțire circa 2-5 mg în 24 ore, maximal 8-15 mg, din care cauză nu este rațională administrarea dozelor mari. În mucoasa intestinală este transformată enzimatic în forma sa activă – tiamin pirofosfat (TPP) sau cocarboxilaza, care are funcție de coenzimă.

Tiamina se distribuie rapid – peste 15 min., se determină în sânge, iar peste 30 min. în organe, unde formează rezerve neînsemnate. După injectarea *i/m* se absoarbe rapid și complet.

Tiamina în țesuturi, preponderent în ficat, se transformă în metaboliți activi, care intră în componența mai multor cofactori, inclusiv a cocarboxilazei. Zilnic se metabolizează circa 1 mg tiamină. Dozele mici se metabolizează în întregime, dozele mai mari refac depozitele, restul fiind eliminat prin urină, sub formă neschimbată, care crește considerabil la administrarea *i/v*.  $T_{0,5} = 9-18$  zile.

**Farmacodinamia.** Metaboliți activi (mono-; di- și trifosfați) intervin în numeroase reacții biochimice importante pentru metabolismul glucidic: decarboxilarea oxidativă a piruvatului și alfacetoglutaratului, folosirea pentozei în ciclul pentozofosfaților, intervine în procesul de conducere axonală (este implicată în funcția canalelor sodiului).

Sindroamele clinice caracteristice carenței de vitamină B<sub>1</sub> (beri-beri) pot apărea în cazul alcoolismului cronic, și se manifestă clinic prin polinevrite periferice degenerative și atrofie musculară (beri-beri uscat), edeme și cardiomegalie (beri-beri umed), fenomene de encefalopatie (sindroame Wernicke și Korsakoff) – pierderea progresivă a memoriei, deficit de învățare ș.a. Ameliorarea stării clinice se produce la 24-48 ore de la injecția unei doze terapeutice de tiamină. Tulburările cardiace răspund la tratament mai rapid, iar polinevrita cedează mai lent, leziunile nervoase fiind uneori ireversibile.

**Regimul de dozare.** Tiamina clorhidrat se administrează oral sau parenteral. Tratamentul curativ al stărilor de avitaminoză se începe cu 25-50 mg zilnic (fracționat), pe cale orală, timp de două săptămâni, continuând apoi cu 10 mg/zi. La nevoie, pentru

tratamentul de atac se folosesc injecții intramusculare sau, în formele grave de beri-beri, injecții intravenoase cu aceleași doze. La alcoolici în stare gravă se injectează zilnic 50-100 mg. Tratamentul vitaminic trebuie început înaintea administrării de glucoză, altfel pot apărea stări acute de avitaminoză.

**Reacțiile adverse:** este practic lipsită de acțiuni toxice. Rareori la administrarea intravenoasă poate surveni „șocul tiaminic”.

### *Vitamina B<sub>2</sub> – Riboflavina*

**Farmacocinetica:** riboflavina pură și nucleotidele ei se absorb rapid din intestinul incipient prin intervenția unui mecanism transportor specific. La copii absorbția este mai lentă.

Distribuția este neuniformă cu concentrații mai superioare în miocard, ficat, rinichi. Rezervele în organism sunt mici.

Metabolizarea cu transformare în formele active (fosfați) are loc în peretele intestinal, ficat și eritrocite, unde este transformată în riboflavinofosfat sau flavin mononucleotid (FMN), apoi în flavin adenin dinucleotid (FAD), forme active biologic, cu funcție de coenzime ale flavo-proteinelor importante pentru oxidoreducerile celulare (oxidaze, dehidrogenaze).

Circa 9% se elimină prin urină sub formă neschimbată, cealaltă cantitate se reabsoarbe. La doze mari eliminarea prin urină crește și aceasta capătă culoare galbenă. Eliminarea este mai intensă în tiriotoxicoză. La copii excreția se amplifică în tratamentul hiperbilirubinemiilor.

Deficitul vitaminic se manifestă prin: stomatită, cheilită, dermatită seboreică, vascularizație corneeană, anemie.

**Regimul de dozare.** Se administrează vitamina sub formă de pirofosfat, obișnuit oral, 5-10 mg zilnic. La nevoie câte 40-50 mg/zi, în injecții intramusculare sau intravenoase.

**Vitamina B<sub>6</sub> – piridoxina** este reprezentată de un grup care cuprinde 3 compuși cu nucleu piridinic: **piridoxina, piridoxamina și piridoxalul.**

**Farmacocinetica:** piridoxina sub formă de medicament și cea sintetizată de microflora intestinală se absoarbe bine din intestin. Toate cele 3 forme se transformă în ficat și alte țesuturi sub influența piridoxalkinazei în forma activă de piridoxal fosfat. Piridoxalul se supune ulterior metabolizării cu formarea de acid 4-piridoxalic și 5-fosfopiridoxalic.

Conținutul piridoxinei și derivaților ei în sânge este mic, dintre care jumătate se află în ser, iar cealaltă în elementele figurate ale sângelui. Depourile principale sunt ficatul și miocardul. Conținutul mare în rinichi se datorează eliminării preponderent urinare.

**Farmacodinamia.** Piridoxina, dar în principal piridoxal fosfatul, intervine în metabolismul aminoacizilor, având funcție de coenzimă în peste 40 de reacții biochimice: reacții de decarboxilare, reacții interesând triptofanul, diferiți tioaminoacizi și hidroxi-aminoacizi, reacții de formare a unor metaboliți importanți: acidul gama-aminobutiric, histamina, serotonina, dopamina, acidul delta-aminolevulinic.

Deficitul vitaminic la om este rar. Principalele simptome sunt: dermatită seboreică, convulsii (mai ales la sugari, din cauza diminuării cantității de GABA în creier), anemie

(prin deficit de acid beta-aminolevulinic, precursor al porfirinelor). Există deficite genetice, caracterizate printr-o afinitate scăzută a unor enzime față de piridoxal fosfat, ceea ce face ca aportul alimentar de vitamină B<sub>6</sub> să fie insuficient. Se manifestă prin sindroame de deficit vitaminic: cistationurie (însoțită de tulburări mintale), anemie hipocromă macrocitară cu hipersideremie și hemosideroză, convulsii generalizate la sugari.

Unele medicamente (cicloserina, penicilamina, contraceptivele) administrate timp îndelungat, antagonizează vitamina B<sub>6</sub>, provocând simptome de hipovitaminoză.

**Regimul de dozare:** piridoxina clorhidrat, se administrează oral, intramuscular sau intravenos. Dozele terapeutice obișnuite sunt cuprinse între 10 și 50 mg/zi, dar în anemiile prin deficit de vitamina B<sub>6</sub>, sunt necesare doze mari de 200-500 mg/zi, intramuscular sau intravenos.

**Reacții adverse:** este bine suportată, dar la administrarea dozelor mari pot apărea tulburări neurologice, mai ales fenomene de nevrită senzorială și somnolență cu scăderea nivelului plasmatic al folatului. Tratamentul îndelungat dezvoltă uneori fenomene de dependență, iar oprirea bruscă a administrării vitaminei poate declanșa un sindrom de abținere.

Preparatele de vitamină B<sub>6</sub> trebuie evitate în timpul tratamentului cu L-dopa, deoarece piridoxina favorizează decarboxilarea periferică a L-dopei, micșorându-i eficacitatea în parkinsonism.

### ***Vitamina PP – acidul nicotinic și nicotinamida***

În mod normal organismul își completează necesitățile de vitamină PP folosind triptofanul (60 mg de aminoacid formează 1 mg acid nicotinic).

**Farmacocinetica.** Acidul nicotinic se absoarbe activ din intestin, preponderent la nivelul pilorusului și duodenului. La administrarea parenterală se absoarbe rapid.

Se distribuie uniform în organe, mușchi și eritrocite. În ficat formează un șir de produse active consecutive: acidul nicotinic → amida acidului nicotinic → nicotinamidă mononucleotid → nicotinamidă dinucleotid (NAD) → nicotinamidă dinucleotid fosfat (NADP). NAD și NADP se pot transforma reciproc unul în altul sau în amida acidului nicotinic. Inactivarea are loc preponderent prin metilarea nicotinamidei în metil nicotinamidă, precum și în metil-piridincarboxamidă.

Acidul nicotinic se elimină preponderent prin urină sub formă de metaboliți. Se poate elimina și sub formă de acid nicotinic și nicotinic, la utilizarea dozelor excesive.

**Farmacodinamia.** Formele active sunt nicotinamida dinucleotidul (NAD) și nicotinamida dinucleotidul fosfat (NADP), care au funcție de coenzime pentru numeroase dehidrogenaze, enzime esențiale pentru respirația tisulară. Are efect hipolipemiant și vasodilatator.

Stările de deficit de vitamină PP pot apărea din cauza carenței alimentare de acid nicotinic și triptofan (pelagră primară), din cauza unor tulburări metabolice, care împiedică formarea coenzimelor corespunzătoare, sau din cauza pierderii urinare excesive a acidului nicotinic (pelagră secundară).

Avitaminoza se manifestă printr-o erupție caracteristică pe pielea expusă la lumină, care devine închisă la culoare, uscată, atrofică și fisurată; inflamația cronică a mucoaselor, îndeosebi a mucoasei digestive (stomatită, glosită, enterită, proctită), cu diaree,

uneori sangvinolentă și tulburări ale sistemului nervos central (insomnie, confuzie, halucinații, delir, comă).

**Regimul de dozare.** În pelagra acută se recomandă un tratament de atac cu 100 mg nicotină (sau acid nicotinic) intramuscular sau intravenos, de 3 ori/zi, până la dispariția simptomelor acute, continuând apoi pe cale orală cu 100 mg de 3 ori/zi. Este obligatorie asocierea de polivitamine și minerale echilibrate. Dacă răspunsul nu este adecvat se recomandă asocierea de tiamină, riboflavină și piridoxină în doze farmacologice.

**Reacții adverse:** frecvent – congestia pielii, tahicardie și fenomene de iritație digestivă, chiar în doze relativ mici, necesare pentru corectarea deficitului vitaminic, hipotensiune. Nicotinamida este mai avantajoasă deoarece este bine suportată.

**Vitamina C – acidul ascorbic** este o cetolactonă asemănătoare glucozei și se găsește în alimente sub formă de acid ascorbic și acid dehidroascorbic. Omul, primatele și cobaiul sunt deficitare genetic în gluconolactonoxidază, enzimă implicată în sinteza vitaminei, de aceea sunt dependente de aportul exogen.

**Farmacocinetica:** acidul ascorbic (și dehidroascorbic) se absorb pasiv în cantități mici din cavitatea bucală, iar activ preponderent din intestinul subțire la o concentrație adecvată (normală) de glucoză. Absorbția depinde de doză: până la 200 mg se absoarbe circa 70%, iar la creșterea dozei, absorbția scade până la 50% sau chiar 20%.

Se determină în sânge peste 30 min., iar concentrația maximă se atinge peste 4 ore. Se consideră că pentru difuziunea în țesuturi este necesară transformarea acidului ascorbic în acidul dihidroascorbic, care se transportă pasiv. În țesuturi după penetrare, din nou se transformă în acid ascorbic. Concentrații superioare celor din ser se disting în leucocite și trombocite. Se acumulează selectiv în neurohipofiză, suprarenale, apoi în alte organe. Intracelular se află cuplat cu mitocondriile și aparatul Golgi.

**Metabolismul.** Acidul ascorbic se metabolizează parțial în ficat, unde se formează acid dezoxiascorbic și dichetogulonic. Dozele mari se transformă în acid oxalacetic. Alcoolul și fumatul îi accelerează metabolismul în metaboliți inactivi.

Metaboliții se elimină prin urină. Doze mai mari de 100 mg/zi realizează concentrații care depășesc pragul de eliminare renală (1,5 mg/100 ml), ceea ce determină o creștere marcantă a eliminării urinare. Acest fapt este un argument important împotriva folosirii dozelor excesive. La bolnavii cu insuficiență renală administrarea de doze peste 100 mg/zi duce la creșterea concentrației în ser și urină a acidului oxalacetic. Parțial se elimină și prin lapte.  $T_{0,5}$  este de 12,8-29,5 zile.

**Farmacodinamia:** se distribuie extra- și intracelular. Acidul ascorbic și acidul dehidroascorbic formează un sistem redox, intervenind într-o serie de reacții de oxidare și în alte procese metabolice. Acidul ascorbic transferă electroni la enzime, a căror activitate necesită ioni metalici în formă redusă. Consecutiv, sunt accelerate procesele de hidroxilare de mare importanță pentru organism: hidroxilarea prolinei (hidroxiprolina este un constituenț principal al colagenului, căruia îi asigură stabilitatea), formarea carnitinei (aminoacid indispensabil pentru transportul acizilor grași din citosol în mitocondrii), transformarea dopaminei în noradrenalină și a triptofanului în hidroxitriptofan și altele.

**Indicațiile:** în hipovitaminoza C – scorbut; methemoglobinemie câte 150 mg/zi sau mai mult; pentru accelerarea vindecării unor plăgi, mai ales a ulcerărilor de decubit. Poate fi asociat preparatelor de fier pentru a le favoriza absorbția.

Acțiunea de stimulare a procesului imun și beneficiile terapeutice obținute prin doze mari de vitamină C (1 g/zi sau mai mult) în unele infecții respiratorii superioare sunt discutabile.

**Reacții adverse:** este bine suportat. Dozele excesive pot favoriza formarea de calculi urinari prin mărirea excreției de oxalat. Când tratamentul prelungit este suprimat brusc pot apărea simptome minore de scorbut (prin autoinducție enzimatică). Vitamina C poate fi dăunătoare în condiții de supraîncărcare cu fier la bolnavii cu hemocromatoză, talasemie, anemie sideroblastică, la cei care frecvent se efectuează transfuzii de sânge și la alcoolicii cu deficit de folat.

**Vitamina B<sub>12</sub> – Cianocobalamina, hidroxicobalamina** au o structură asemănătoare hemoglobinei. Vitamina nu este sintetizată în organism, dar provine din alimente. Necesarul zilnic este atât de mic (1-1,25 μg), încât manifestările clinice ale deficitului (gastrectomie) devin evidente numai după 4-5 ani de la instalarea carenței.

**Farmacocinetica:** absorbția vitaminei necesită mai multe etape. Inițial cobalamina este eliberată din alimente la nivel gastric, sub acțiunea acidului clorhidric și a proteazelor. În stomac formează un complex stabil cu o glicoproteină – factorul R, de care se eliberează la nivelul duodenului, unde se leagă de alt factor – Castle (intrinsec), produs de celulele parietale ale stomacului. Complexul vitamina B<sub>12</sub> – factor intrinsec este absorbită în ileonul distal de receptori specifici. În sânge vitamina B<sub>12</sub> este transportată de transcobalamina (TC), de care se leagă după absorbție. Din sânge este preluată de către ficat și măduva osoasă. În ficat se formează depozite, suficiente pentru acoperirea lipsei pentru câțiva ani.

Metabolizează în metaboliți activi: metilcobalamina și adenzilcobalamina. Se elimină urinar.

**Farmacodinamia:** în urma metabolismului, vitamina B<sub>12</sub> este convertită în două forme active – cofactori: metilcobalamina și adenzilcobalamina. Metilcobalamina participă în metabolismul tioaminoacizilor și anume: în sinteza metioninei din homocisteină, reacție metabolică care are ca rezultat sinteza purinelor și pirimidinelor (nucleotidelor) din compoziția ADN-ului.

Adenzilcobalamina intervine în transformarea metil – malonil – Co A în succinil – Co A. În deficitul vitaminei B<sub>12</sub> această conversie nu are loc, ca rezultat se acumulează precursorii succinil – Co A, ceea ce determină sinteza unor derivați lipidici (acizi grași) anormali, care ulterior sunt transportați în membrana celulară. Se consideră că manifestările neurologice ale avitaminozei B<sub>12</sub> sunt determinate de încorporarea în membranele neuronale a acestor acizi grași nefuncționali.

Cobalamina are acțiune neurotropă: participă în procesele fiziologice esențiale pentru integritatea fibrelor mielinice. În măduva hematopoietică intervine ca factor principal în maturarea eritrocitelor. Lipsa vitaminei determină modificări hematologice tipice (macrocitoză, poikilocitoză ș.a.) și a măduvei hematopoietice (eritroblaștii se distrug înainte de eliberarea lor în circuitul sangvin ș.a.). În deficit sever și prelungit apare pancitopenia și anemia pernicioasă, megaloblastică Biermer.

Vitamina B<sub>12</sub> contribuie la troficitatea mucoasei tractului digestiv. Lipsa ei provoacă gastrită atrofică, hipotrofia epiteliului intestinal ș.a.



Deficitul cobalaminei poate produce leziuni nervoase ireversibile: demielinizare progresivă, moarte neuronală ș.a., cu consecințe de parestezii, tulburări de statică, pierderi de memorie ș.a.

**Indicațiile și regimul de dozare:** curativ – în anemie megaloblastică confirmată, împreună cu acid folic. Se recomandă 100 μg/zi intramuscular, timp de o săptămână, apoi aceeași doză, de 2 ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Tratamentul de întreținere se efectuează pe tot parcursul vieții cu 0,1 mg (100 μg) intramuscular o dată în lună, sau cu 1 mg (1000 μg) o dată la 2 luni.

Tratamentul produce ameliorarea rapidă a modificărilor hematologice; schimbările neurologice recente se ameliorează, iar leziunile vechi sunt ireversibile.

Vitamina B<sub>12</sub> nu influențează lipsa factorului Castl, care depinde de capacitatea stomacului de a-l sintetiza. Administrarea orală nu este eficace, deoarece anemia prin deficit de vitamină B<sub>12</sub> este asociată cu lipsa factorului intrinsec.

Alte indicații pentru acțiunea trofică a vitaminei: ciroză, hepatite cronice, tireotoxicoză, scleroza în plăci, malnutriție, nevralgii, radiculopatii ș. a.

**Reacții adverse:** reacții alergice, urticarie, exantem, rareori șoc anafilactic.

Este contraindicată în tumori maligne, poliglobulii, alergii specifice.

**Acidul folic – vitamina B<sub>9</sub>**, se mai numește acid pteroi glutamic. Ajunge în organism prin alimentele vegetale și carne. Necesarul zilnic este de 100 μg, sursele alimentare depășesc norma de folați, dar carențele sunt prezente, deoarece fierberea distruge 90% din vitamina conținută.

**Farmacocinetica:** se absoarbe bine din porțiunea distală a intestinului subțire. În sânge este transportat în formă legată de proteine plasmatică. În ficat se depozitează sub formă de rezerve, suficiente pentru 1-3 luni de deficiență. Se elimină renal și parțial prin secreția sudorală.

**Metabolizarea:** folații alimentari sunt transformați în acid tetrahidrofolinic de o enzimă dehidrofolatreductaza printr-o reacție în doi timpi, apoi printr-o serie de reacții enzimatice și prin intermediul vitaminei B<sub>12</sub> și C sunt convertiți în acid folinic.

**Farmacodinamia:** metabolitul activ, acidul folinic are rol de transfer a grupărilor metil pentru formarea timidinei din uracil, reacție importantă în procesul de maturare a eritrocitelor.

Acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici, esențiali pentru sinteza ADN, pentru multiplicarea și maturarea celulară. Intervine și în metabolismul aminoacizilor.

**Indicații și regimul de dozare:** curativ – în anemia megaloblastică, anemia hemolitică se administrează împreună cu cianocobalamina, în doze de 5-15 mg/zi. Profilactic – primele 12 săptămâni de sarcină (reduce incidența defectelor de tub neural), lactație; după utilizarea unor medicamente: fenitoina, contraceptive; tratarea sau prevenirea antagonistului folaților – metotrexat; gastrectomie; dializă cronică ș.a. Doza recomandată este de 1 mg/zi.

**Contraindicații:** tumori maligne.

**Interacțiuni:** crește absorbția vitaminelor A; E; K. Nu se asociază cu sulfamide, metotrexat, trimetoprim – antagonism.

**Vitamina A.** Sub această denumire sunt cunoscute câteva substanțe asemănătoare chimic, dar care se află în diferite țesuturi: retinol – vitamina A<sub>1</sub> (vitamina A-alcool); 3 dehidroretinol și esteri ai acestora: retinol palmitat (vitamina A-aldehidă) și acidul transretinoic (vitamina A acid – tretinoin). Precursorii vitaminei A sunt carotenoidele, dintre care cel mai important este beta-carotenul. Produși de sinteză ai vitaminei A sunt izotretinoinul, etretinatul și acitretina.

**Farmacocinetica:** din alimente vitamina ajunge în organism sub formă de retinol palmitat și β-caroten. Carotinoidele din produsele vegetale se absorb mai lent și necesită prezența bilei și lipidelor absorbabile. În peretele intestinal carotinoidele se transformă sub influența carotinazei în retinol. Retinolul se absoarbe rapid din tubul digestiv prin mecanism transportor activ specific pentru celulele intestinale, fiind legat de o proteină citosolică specifică CRPB II (celular retinol binding protein II). În mucoasa intestinală retinolul este esterificat. Esterii sunt încorporați în kilomicroni (pentru dozele mici) și LDL (lipoproteine de densitate joasă) pentru doze mari, care fiind captate de ficat, realizează concentrații mari sub formă de depozit, suficient pentru câteva luni de carență a vitaminei. Absorbția retinolului palmitat se micșorează la diminuarea activității lipazei pancreatice, obturației căilor biliare și maladiilor hepatice. Biodisponibilitatea vitaminei A constituie circa 12%.

**Distribuția:** concentrația maximă după administrarea internă a retinolului se atinge în decurs de 4 ore. Retinolul se transportă în stare cuplată cu globuline sau prealbumine specifice ce îl protejează de filtrarea în rinichi. În caz de hipoproteinemie se reduce transportul retinolului din intestin și cresc pierderile prin urină. O parte din carotină poate penetra în sânge și se poate depozita în ficat cu ieșirea ulterioară și dezvoltarea carotinemiei cu colorarea în galben a pielii. Partea secretată în intestin participă la circulația enterohepatică.

**Metabolismul:** în ficat esterii retinolului sunt hidrolizați, apoi trec în circulație și se leagă de o proteină α<sub>2</sub>-globulină RPB („retinol binding protein”).

Retinolul se metabolizează în țesuturi în CO<sub>2</sub> și acizi grași, precum și în metaboliți hidrosolubili. Carotinoidele sub influența carotinazei în peretele intestinal se transformă în retinol.

**Eliminarea:** în mod normal, vitamina A în urină nu se depistează. Se poate elimina prin urină în caz de hipoproteinemie. Eliminarea este lentă – circa 34% timp de 21 zile, deci există posibilitatea de acumulare. O parte se poate elimina prin intestin.

**Farmacodinamia.** În circulație, fiind în stare legată de RPB retinolul se fixează de receptori specifici de pe membrana celulelor-țintă, de unde este transferat către o altă proteină – CRPB citosolic – care servește drept depozit și transportor specific. Complexul retinol CRPB eliberează retinolul, care este transformat în compuși activi, în funcție de țesutul-țintă: în retină se formează retinol și rodopsină, în țesutul epitelial se formează acid retinoic.

Retinolul intră în compoziția pigmentilor fotosensibili din celulele cu conuri, care asigură vederea diurnă și colorată. Rodopsina este pigmentul fotosensibil din celule cu bastonașe sensibile la iluminarea slabă (vederea nocturnă).

Vitamina A are un rol important în diferențierea și creșterea țesuturilor epiteliale. Ea menține integritatea epiteliului, favorizează inducția și diferențierea celulelor epiteliale bazale, secretoare de mucus și inhibă cheratinizarea. Efectul se datorează acidului retinoic, care se formează din retinol prin oxidare. Acidul retinoic fixându-se de o proteină celulară specifică CRABP (celular retinoic acid binding protein), formează un complex care acționează receptori nucleari specifici pentru steroizi, hormoni, vit. D, vit. A și hormonii tiroidieni. Acționarea acestor receptori determină modularea procesului de transcripție nucleară. Drept consecință are loc creșterea sintezei unor proteine (fibronectina) și reducerea sintezei altora (colagenaza, unele tipuri de keratină).

Vitamina A are proprietăți anticanceroase la nivelul țesuturilor de origine epitelială sau mezenchimală. Mecanismul de acțiune nu este clar, deoarece vitamina nu are proprietăți citostatice. Ea favorizează transformarea celulelor maligne, prin diferențiere, în celule normale, probabil prin reglarea retinoizilor în sinteza proteinelor și glicoproteinelor și prin acțiunea antioxidantă a beta-carotenului.

Favorizează procesele imune și de apărare antiinfecțioase și intervine în reproducere.

Hipovitaminoza A se manifestă prin dereglări din partea văzului: nictalopie (adaptare deficitară la întuneric), xeroftalmie, ulcerări corneene, keratomalacie, xeroză cu hiperkeratoză foliculară; tulburări ale procesului de fertilizare și ale dezvoltării embrionare; frecvența crescută a infecțiilor bacteriene, virotice și parazitare.

Supradozarea determină hipervitaminoza A, care se manifestă prin: hipertensiune intracraniană cu cefalee și edem papilar, exoftalmie, anorexie, pierdere în greutate, prurit și descuamarea pielii, căderea părului, conjunctivită, cheilită, stomatită, tumefacții dureroase la nivelul extremităților și regiunea occipitală, hepatosplenomegalie. Dozele mari administrate la gravide, pot fi cauze de malformații congenitale. Hipervitaminoza se poate dezvolta la administrarea unui timp îndelungat a dozei zilnice de 100.000 UI.

**Indicațiile:** profilaxia și tratamentul hipovitaminozei; maladiile infecțioase (în asociere cu vit. C); rahitism carențial (în asociere cu vit. D); hemeralopia (în asociere cu vit. B<sub>2</sub> și PP); conjunctivite, xeroftalmie; tulburări digestive cronice; hipertiroidie; retenția dezvoltării la copii; dermatoze cu hiperkeratoze (etretinatul); psoriazis (etretinat); forme severe de acnee (izotretinoin); neoplazii epiteliale și mezenchimale (etretinoin).

**Regimul de dozare:** în hipovitaminoză se recomandă, de obicei, intramuscular 100.000 u.i./zi (30 mg) sau oral 200.000 UI/zi timp de 2 zile, repetat la nevoie la 1-2 săptămâni. Alt regim – adulți 25.000-50.000 UI/zi, sau 300.000 UI/săptămână; pentru copii – 2000-20.000 UI/zi

Carență alimentară, malabsorbție – oral 200.000 UI/zi la fiecare 3-5 luni.

Reacțiile adverse se dezvoltă în caz de supradozare și se manifestă prin simptomatologia hipervitaminozei A.

**Vitamina D.** Sub denumirea de vitamina D sunt cunoscuți câțiva derivați: ergocalciferol (D<sub>2</sub>), colecalciferol (D<sub>3</sub>), calcifediol-metabolit activ, calcitriol-metabolit activ și un analog de sinteză – dehidrotahisterol.

Vitamina D sub formă de colecalciferol, necesară pentru metabolism, se formează în pielea expusă la soare, prin proces fotochimic din precursorul endogen 7-dehidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>). Ergosterolul, preluat din alimente este transformat în ergocalciferol, apoi în colecalciferol.

De obicei organismul are nevoie de 100-200 UI/zi, vitamină exogenă, uneori 400 UI/zi în cazul expunerii insuficiente la soare.

**Farmacocinetica:** absorbția vitaminei D are loc în segmentul distal al intestinului subțire, în prezența acizilor biliari. Uleiurile minerale diminuează absorbția vitaminei D din produsele alimentare, precum și maladiile hepatobiliare, malabsorbția ș.a. Se absoarbe bine și după administrare intramusculară. Colecalciferolul ( $D_3$ ) se absoarbe rapid și complet.

Biodisponibilitatea constituie 60-90%. Vitamina absorbită este transportată în ficat și inclusă în kilomicroni. Calciferolii și metaboliții activi circulă în sânge sub formă cuplată cu o alfa-globulină specifică – vitamin D-binding protein. Se depozitează în țesutul adipos și ficat pentru timp îndelungat.

Metabolizarea are loc în piele, ficat și rinichi. În piele sub influența razelor ultraviolete se formează vitamina  $D_3$  (coleciferol). În ficat sub influența hidroxilazei microzomale se transformă în 25-OH-coleciferol (hidroxicoleciferol) sau calcifediol și 25-hidroxi-ergocalciferol, ambii cu activitate biologică. Formarea compușilor hidroxilați în ficat este reglată de un mecanism feedback negativ, ce evită acumularea de cantități mari de produși activi. În rinichi derivații 25 hidroxilați se transformă în compuși 24, 26-hidroxilați cu activitate similară și 1,25-hidroxilați, dintre care 1,25-dihidroxi-coleciferolul (calcitriolul) are o potență de 100-1000 ori mai mare. Metabolismul la nivelul rinichilor este reglat de vitamina D, calciu și fosfor – deficitul lor stimulează formarea metaboliților activi, pe când parathormonul, prolactina și estrogenii diminuează acest proces. Preparatele sintetice nu necesită activarea în organism, moment important în insuficiența hepatică și/sau renală.

Vitamina  $D_2$  și calcitriolul slab penetrează prin placentă, calcediolul – bine, concentrația constituie la făt 100%.

Vitamina D se elimină preponderent cu fecalele prin intermediul bilei.  $T_{0,5}$  constituie 19 zile (18-31 zile), iar la preparatele sintetice  $T_{0,5}$  este de 10-12 ore.

**Farmacodinamia:** vitamina D influențează homeostazia calciului și a fosfaților prin trei mecanisme: favorizarea absorbției intestinale; inhibarea eliminării renale și mobilizarea din oase. Cel mai activ metabolit 1,25-dihidroxi-coleciferolul (calcitriolul) se fixează de receptorul său nuclear și induce sinteza unor proteine transportoare specifice, dintre care calcium-binding protein (CaBP). Nivelul seric scăzut de calciu și fosfat stimulează eliberarea hormonului paratiroidian din paratiroide, care crește activitatea enzimatică la nivel renal și favorizează conversia vitaminei D în formele sale active, respectiv în calcitriol. La nivel intestinal, calcitriolul crește absorbția intestinală a calciului și fosfatului, favorizând sinteza unor proteine-calbindine, care cresc pasajul calciului prin citosolul celulei digestive. Inducerea sintezei de fosfataze alcaline la nivelul celulelor intestinale permite transformarea polifosfaților neabsorbabili în fosfați absorbabili.

La nivel renal, calcifediolul mărește reabsorbția calciului și fosfatului din tubii renali proximali.

La nivel osos, calcifediolul și calcitriolul participă la mineralizarea oaselor. Când valorile calcemiei scad, are loc o stimulare a resorbției osoase, cu liza matricei osoase și eliberarea calciului și fosfaților.

La nivelul paratiroidelor, calcitriolul inhibă sinteza hormonului paratiroidian, crescând calciemia.

Hipovitaminoza D se manifestă prin rahitism la copii și osteomalacie (osteoporoză) la adulți. Este provocată de deficitul vitaminei D din cauza expunerii insuficiente la soare, aportului scăzut sau absorbției digestive necorespunzătoare. Inhibarea formării calcitriolului în rinichi este provocată de insuficiența renală cronică și acidoza hipocloremică. Există bolnavi cu dependență la vitamina D, care dezvoltă fenomene de hipovitaminoză în condițiile existenței unor cantități fiziologice de vitamina D. Aceasta se observă în cazul unor deficiențe genetice și al administrării prelungite de antiepileptice (fenitoină, fenobarbital), glucocorticoizi,

**Indicațiile:** profilaxia și tratamentul hipovitaminozei – rahitismului carențial; sindromul Fankoni (calcitriol); rahitism tip I și II – vitamino-D rezistent (oxidevit); boala Prader (calcidiol); osteomalacie, fracturi; tuberculoza pielii.

**Regimul de dozare.** Tratamentul hipovitaminozei D se face folosind ergocalciferol și colecalciferol oral, sub formă de capsule sau intramuscular. Ergocalciferolul se administrează: în scop curativ 4000 UI/zi la copii și 2000 UI/zi la adulți. În forme severe se administrează doze de atac: 50000-200000 UI/zi timp de 3-5 zile, apoi 2000-4000 UI/zi câteva luni, până la vindecare, sau 400000-600000 UI oral sau injectabil într-o priză, sau 5000-15000 UI/zi timp de 3-6 săptămâni. În sindroame de malabsorbție: inițial 200000 UI/zi, timp de câteva zile, apoi scăzând din doză, se menține un tratament de întreținere cu 4000-5000 UI/zi.

Colecalciferolul – profilactic: 200000-400000 UI o dată la 6 luni; curativ: în rahitism – 200000 UI pe săptămână timp de 2 săptămâni; osteomalacie: 200000 UI la fiecare 2 săptămâni, timp de 3 luni.

**Reacțiile adverse.** Toate preparatele vitaminei D sunt toxice în doze mari. Dozele de 50000 UI/zi și mai mult, administrate timp îndelungat, pot provoca hipervitaminoza D, care se manifestă prin: osteoporoză (mobilizarea calciului din oase), creșterea calciemiei, calciurie, fosfaturie, nefrocalcinoză difuză sau nefrolitiază, calcifieri la nivelul țesuturilor moi, inimă, plămâni etc., hipertensiune; la făt stenoza aortică și suprimarea paratiroidiană. La copii se poate opri creșterea.

Impune prudență tratamentul cu dihidrotahistreol, calcifediol și calcitriol. Preparatele cresc pericolul calciemiei cu demineralizarea marcantă a oaselor.

**Vitamina E sau tocoferolii.** Cel mai important preparat este alfa-tocoferolul (vitamina antisterilitate).

**Farmacocinetica:** se absoarbe din segmentele superioare ale intestinului subțire și nimereste în circuitul sangvin prin limfă. Absorbția este activă, cu participarea bilei și grăsimilor. Preparatele vitaminei E sub formă de eteri împreună cu acidul acetic se hidrolizează în intestin sau în țesuturi (după administrarea i/m) după ce se absorb.

Tocoferolul inițial circulă în sânge, în componența chilomicronilor, apoi lipoproteinelor cu densitate foarte mică. Alfa-tocoferolul penetrează în toate țesuturile și se include în membranele celulare. Cantități superioare se disting în țesutul adipos, ficat, mușchi, retină. Permeabilitatea barierei placentare pentru alfa-tocoferol este mică.

Este metabolizată puțin sau deloc, suferă procese de oxidare și conjugare. Eliminarea este lentă, preponderent prin bilă în fecale, îndeosebi la nou-născuți și cei prematuri, cu posibilitatea acumulării.

**Farmacodinamia:** vitamina E are proprietăți antioxidante și de sistem redox. Ea protejează de oxidare acizii grași nesaturați, vitamina A și carotenoidele, grupele tiolice ale unor enzime; fosfolipidele membranare; reglează funcția unor coenzime mitocondriale importante pentru respirația celulară. Intervine în metabolismul acizilor nucleici, al seleniului; în activitatea glandelor sexuale; are activitate antiagregantă plachetară; crește imunitatea celulară la vârstnici.

Hipovitaminoza E se întâlnește rar și se manifestă prin: fenomene de iritabilitate, edeme și anemie hemolitică (mai ales la copii hrăniți artificial); tulburări ale procesului de reproducere, distrofii musculare, leziuni hepatice, renale, miocardice, scăderea activității suprarenalelor, a hipofizei.

**Indicațiile:** profilaxia și tratamentul hipovitaminozelor; avort habitual; sterilitate; distrofii musculare; anemie megaloblastică, la copii cu carență proteică marcantă; anemie hemolitică la prematuri; ateroscleroză și hipercolesterolemie; hiperbilirubinemie.

**Regimul de dozare:** curativ – câte 50-200 mg/zi oral, sau câte 1-2 mg/kg/zi intramuscular.

**Vitamina K** – ( $K_1$  – *fitomenadiona*;  $K_2$  – *menadionă*;  $K_3$  – *menadiol sodiu sulfat*) numită și vitamină antihemoragică sau vitamina coagulării, participă ca coenzimă în sinteza hepatică a unor factori ai coagulării: II; VII; IX; X, precum și a unor factori anticoagulanți – proteina C și S. Pentru a se sintetiza factori ai coagulării funcționali, vitamina K are nevoie de celule hepatice intacte.

Prođușii rezultați prin carboxilarea dependentă de vitamina K intervin și în mineralizarea osoasă (prin producerea calcinei de către osteoblaste).

Carența se manifestă prin hemoragii: digestive, hematurii, echimoze, epistaxis, hemoragii postoperatorii; scăderea densității osoase; hipoprotrombinemie (tratament cu salicilați, sulfamide, tetraciclina); la nou-născuți – boala hemoragică a nou-născutului ș.a.

Se utilizează în rol de coagulant în hemoragiile provocate prin supradozarea anticoagulantelor indirecte și în cazuri de hipovitaminoză K (vezi tema „Principiile farmacocinetice și farmacodinamice de utilizare rațională a preparatelor cu influență asupra hemostazei și fibrinolizei”).

## STIMULATOARELE METABOLISMULUI

Preparate din diverse grupe farmacologice care pot servi ca substrat metabolic, pot regla procesele metabolice sau stimula specific și nespecific metabolismul sunt numite stimulatoare ale metabolismului.

Majoritatea preparatelor farmacologice direct sau indirect pot influența procesele metabolice din organism.

Stimulatorii metabolismului pot fi subdivizați în următoarele grupe:

### I. Preparatele utilizate în calitate de substrat metabolic:

- 1) preparate cu rol de substrat plastic: hidrolizat de cazeină, aminovenez etc.;
- 2) preparate cu rol de substrat energetic și plastic: aminoplasmină, nitrofundină;
- 3) preparate cu rol de substrat energetic: glucoză, fructoză, sorbitol, xilit, emulsiile grase.

### II. Preparatele utilizate în calitate de reglatori ai proceselor plastice:

- 1) preparatele vitaminice;
- 2) coenzimele;
- 3) preparatele ce reglează metabolismul lipidic (hipolipemianțele);
- 4) anabolizantele nesteroidiene:
  - a) derivații pirimidinei și tiazolidinei – orotatul de potasiu, metiluracil, pentoxil;
  - b) derivați de adenzină și hipoxantină – inozină, adenozintrifosfat, adenozina fosfat;
  - c) preparate sintetice din diverse grupe – dipromoni, carnitină, mildronat, etaden etc.

### III. Stimulatoarele metabolismului:

#### 1. cu acțiune specifică:

- hormonii și preparatele hormonale ale glandei tiroide, pancreasului, suprarenalelor, glandelor sexuale, prostaglandinele, aminele biologice;

#### 2. cu acțiune nespecifică:

- a) stimulatoare din plante – preparatele din aloe, calanhoe, preparatele din ginseng, eleuterococ, echinacea;
- b) stimulatoare din surse minerale – vulnusan, humizol, fibs, biosed, peloidină;
- c) preparate tisulare – suspensie și extract din placentă; plasmol; polibiolină; splenină; rumalon; arteparon; solcoseril; corpul vitros; raveron.

### Preparatele utilizate în calitate de reglatori ai proceselor plastice:

#### Anabolizantele nesteroidiene:

##### a. Derivații pirimidinei și tiazolidinei

Metiluracilul, pentoxilul și orotatul de potasiu stimulează sinteza fosfaților din bazele pirimidinice ale acizilor nucleici. Au acțiune anabolică și anticatabolică, regeneratoare, antiinflamatoare; activează imunitatea celulară și umorală, stimulează eritropoieza și, în special, leucopoieza. Acțiunea imunomodulatoare se manifestă prin formarea de anticorpi, creșterea nivelului factorilor umorali nespecifici: complement, interferon, lizocim, propendină, îndeosebi în cazul diminuării imunității prin administrare de chimioterapice, antibiotice, citostatice, glucocorticoizi, radioterapie.

**Indicațiile:** afecțiunile cardiovasculare (aritmii cardiace, cardiopatia ischemică, miocardiodistrofia, insuficiența cardiacă); maladiile hepatobiliare (hepatite toxice acute și cronice, colecistite) și ale tubului digestiv (ulcer gastric și duodenal, pancreatită, colite, proctite, procto-sigmoidite, fisuri anale); afecțiunile hematopoiezei (angină agranulocitară, aleukia toxico-alimentară, anemie și trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză); distrofia alimentară și alimentaro-infecțioasă la copii; distrofia musculară progresivă; efort fizic intens; diminuarea imunității în urma tratamentului cu chimio- și radiopreparate; infecții grave; boala actinică acută și cronică; combustii; plăgi trofice și fracturi trenante; fistule postoperatorii cronice.

**Regimul de dozare.** Metiluracilul se indică intern, câte 0,5 g de 4 ori/zi, la necesitate până la 6 g/zi. La copii peste 3 ani: câte 0,25-0,5 g de 3 ori/zi. Durata curelor este de 30-40 zile. Topic se aplică unguentul a câte 5-10 g pe porțiunile lezate ale pielii. Supozitoarele – câte 0,5 de 4 ori/zi.

Orotatul de potasiu la adulți se administrează intern câte 0,25-0,5 g de 2-3 ori/zi cu o oră înainte sau 4 ore după mese, timp de 20-40 zile. La necesitate și suportarea bună a preparatului doza se poate crește până la 3 g/zi. La copii: câte 10-20 mg/kg/zi, divizate în 2-3 prize, timp de 3-5 săptămâni. Curele se pot repeta la interval de o lună.

Pentoxilul se indică câte 0,2 g de 3 ori în zi, timp de 15-20 zile, iar leucogenul (derivat de tiazolidină) câte 0,02 g de 3-4 ori în zi, timp de 20-30 zile.

**Contraindicațiile.** Metiluracilul este contraindicat în: leucemii acute și cronice (îndeosebi cele mieloid), hemoblastoze cu leucemizare, limfogranulomatoză, maladiile maligne ale tubului digestiv și mielocitare, hipersensibilitate la preparat. Orotatul de potasiu nu se administrează în: afecțiunile hepatice acute și cronice de altă origine în afară de cele toxice, hipersensibilitate la preparat.

**Reacții adverse.** Preparatele sunt bine suportate, eventual pot apărea gastralgii, dispepsii, erupții cutanate, prurit, dermatite alergice. În infecțiile netratate pot stimula influența florei patogene (stimulează sinteza acizilor nucleici și proteinelor microorganismelor). La pacienții cu hipotensiune arterială metiluracilul poate provoca cefalee și amețeli.

### **b. Derivații adenozei și hipoxantinei**

Acidul adenozinmonofosforic (AMP, fosfaden). Este precursorul ADP (acid adenozindifosforic) și ATP (acid adenozintrifosforic). În calitate de nucleozid purinic participă în sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Activitatea biologică a preparatului constă în reglarea metabolismului glucidic; activarea enzimelor ciclului Crebs (în condiții anaerobe); inhibă glicoliza și stimulează sinteza de ATP. Face parte din componența numeroaselor enzime care asigură procesele de biocatalizare, este parte componentă a enzimelor esențiale pentru respirația tisulară (NAD, NADP și FAD), furnizează energie prin stimularea sintezei compușilor macroergici.

În organism se metabolizează în adenzină, care are acțiune vasodilatatoare asupra capilarelor, ameliorând microcirculația. Drept consecință se înlătură hipoxia țesuturilor și se mărește sinteza de ATP. Preparatul se metabolizează în inozinmonofosfat, dacă ATP intracelular este la valori fiziologice. Participă în sinteza porfirinelor, are efect antiagregant. Este repede inactivată prin dezaminare. Timpul de înjumătățire este de câteva secunde.

**Indicațiile:** maladii datorate dereglărilor de microcirculație (endarterita obliterantă, tromboflebita, tromboze venoase); boala ischemică a miocardului, porfirie acută, cardiopatia ischemică; intoxicația cu plumb, polinervite.

**Regimul de dozare:** se administrează intramuscular câte 2 ml în sol. 2% de 2-3 ori/zi în afecțiunile vaselor periferice, timp de 2-4 săptămâni, apoi intern câte 0,05 g de 2-3 ori/zi. În cardiopatia ischemică – i/m câte 2 ml sol. 2% de 3-4 ori/zi, timp de 25-30 de zile, apoi intern câte 50 mg de 4 ori/zi. În porfirie acută: i/m câte 3 ml sol. 2% de 5 ori/zi, apoi câte 3 ml de 2 ori/zi, ulterior intern, câte 50 mg de 2 ori/zi. În alte maladii: câte 25-50 mg/zi, intern sau 20-40 mg i/m, timp de 3-4 săptămâni.

**Reacțiile adverse:** amețeli; greață; tahicardie; reacții alergice.

**Inosina (riboxina)** este precursorul ATP, nucleozid care conține hipoxantina în calitate de bază purinică. Manifestă acțiune antihipoxică, metabolică și antiaritmică. În organism penetrează în celule (spre deosebire de ATP), unde disociază în riboză și



hipoxantină. Ultima sub influența unor reacții enzimatice interacționează cu ribozina pirofosforilată, formând inozinmonofosfatul. Acesta din urmă este predecesorul nucleotidelor purinice cu sinteza ulterioară a proteinelor. Inozina se poate descompune până la hipoxantină care este captată de eritrocite, cu creșterea în ele a 2,3-difosfogliceratului și accelerarea disocierii oxihemoglobinei și asigurării țesuturilor cu  $O_2$ . Hipoxantina în ficat poate fi utilizată ca substrat, pentru ameliorarea funcției hepatocitelor. Inosina participă direct în metabolismul glucozei și stimulează metabolismul în condițiile de hipoxie și deficit de ATP. Preparatul activează enzimele acidului piruvic ce asigură respirația tisulară.

**Indicațiile:** vicii reumatice; vicii cardiace congenitale; cardiopatia ischemică; aritmii cardiace; intoxicația cu glicozidele cardiace; miocardita; cord pulmonar, afecțiunile hepatice (steatoza hepatică, leziuni hepatice alcoolice și medicamentoase, hepatita acută și cronică, ciroza hepatică); ulcerul gastric și duodenal; dereglările metabolismului porfirinelor (urocoproporfiriei); alcoolism; intoxicații medicamentoase; profilaxia leucopeniei în boala actinică.

**Regimul de dozare:** se administrează intravenos lent, în bolus sau prin perfuzie câte 40-60 pic./min. Pentru introducerea i/v prin perfuzie soluția de 2% se dizolvă în soluție 5% glucoză sau 0,9% clorură de sodiu (250 ml). Administrarea se începe cu câte 200 mg (10 ml soluție 2%) o dată în zi, apoi dacă se suportă bine, doza se crește până la 400 mg de 1-2 ori/zi. Durata curei este de 10-15 zile.

În aritmii se recomandă 200-400 mg i/v în bolus. Pentru protecția farmacologică a rinichilor se introduce i/v, în bolus o doză unică de 1,2 g (60 ml soluție 2%) cu 5-15 min înainte de ligaturarea arterei renale, apoi încă 0,8 g (40 ml soluție 2%) imediat după restabilirea circulației. Pentru consolidarea efectelor obținute se continuă cu administrarea orală, de obicei în doza zilnică de 0,6-2,4 g, în medie 0,6-0,8 g (câte 0,2 de 3-4 ori/zi). Durata curei este de la 4 săptămâni la 1,5-3 luni. În tratamentul urocoproporfiriei doza pentru 24 ore este de 0,6 g (0,2 g de 3 ori/zi).

**Contraindicațiile:** hipersensibilitate la preparat, guta, hiperuricemie, graviditate și lactație.

**Reacțiile adverse.** Preparatul de regulă se suportă bine. Ocazional se pot constata reacții alergice: prurit cutanat, hiperemia pielii; rar – hiperuricemie, iar la utilizarea de durată în doze mari se poate acutiza guta.

**Adenosintrifosfatul de sodiu (ATP)** în organism, sub acțiunea ATP-azei se transformă într-o serie de metaboliți, care în funcție de activitatea unor enzime, se metabolizează la rândul lor, sau în acidul adenosin monofosforic (AMP) sau în inozinmonofosfat (inosina). Este mai puțin activ și mai puțin eficient comparativ cu AMP și inosina, deoarece la dozele terapeutice (20 mg) formează mai puțini metaboliți activi. Mărirea dozelor sporește incidența reacțiilor adverse. Preparatul participă prin eliberarea de energie în numeroase procese metabolice: sinteza proteinelor și altor substanțe, precum și fiziologice: stimularea contracției musculare; relaxarea musculaturii netede vasculare și a organelor interne; creșterea circulației cerebrale și coronariene; stimularea transmisiunii impulsurilor nervoase ș.a.

**Indicațiile:** distrofia miocardului; distonia vegetativă; stări astenice; stări cu dereglarea microcirculației; atrofie și distrofie musculară; afecțiuni vasculare periferice

(boala Raynaud, endarterita obliterantă etc.); paroxisme de tahicardie supraventriculară, cardiopatia ischemică; miocardiodistrofia.

**Regimul de dozare.** Adenosintrifosfatul de sodiu se indică, inițial câte 1 ml/zi, timp de 2-3 zile, apoi câte 1 ml de 2 ori/zi sau 2 ml o dată/zi, timp de 30-40 zile. Curele se pot repeta peste 1-2 luni. În tahiaritmiile supraventriculare se administrează intravenos, câte 1-2 ml rapid (5-10 sec.), repetat la necesitate peste 2-3 minute. Este rațională asocierea cu coenzime și vitamine.

**Contraindicațiile:** infarct acut de miocard; hipotensiune arterială marcantă; asocieri cu glicozidele cardiace.

**Reacțiile adverse:** la administrarea i/m – cefalee, creșterea diurezei, tahicardie, iar la administrare i/v – greață, hiperemia feței, cefalee. Sunt posibile reacții alergice.

**Adenozina fosfat** manifestă acțiune metabolică prin stimularea metabolismului miocardic și acțiune antiaritmică, prin diminuarea conductibilității atrioventriculare și normalizarea ritmului sinusal.

**Indicațiile:** maladii datorate dereglărilor de microcirculație (endarterita obliterantă, tromboflebita, tromboze venoase); boala ischemică a miocardului, porfirie acută, tahicardie supraventriculară paroxistică și prin reintrare (sindromul WPW), diagnosticarea diferențială a tahiaritmiilor supraventriculare.

**Regimul de dozare.** Adenozina fosfat se administrează: în tahiaritmiile supraventriculare, intravenos inițial în bolus 3 mg timp de 1-5 sec., la nevoie se mai administrează 6 mg peste 1-2 min., urmat de 12 mg peste alte 1-2 minute.

**Contraindicațiile:** bloc atrioventricular de gradele II-III.

**Reacțiile adverse:** dereglări neurologice (cefalee, amețeli, anxietate, tulburări de vedere, dureri în mâini, spate); disfuncții cardiovasculare (cardialgii, tahicardie sau bradicardie, bloc atrioventricular de diferit grad); dispepsii (greață, gust metalic); dereglări respiratorii (bronhospasm, hiperventilare).

### c. Preparate sintetice din diverse grupe

**Carnitina** reprezintă o amină biogenă cu efect anabolic, care stimulează apetitul, accelerează creșterea copiilor și normalizează metabolismul bazal în hipotiroidism.

**Indicațiile:** la copii: în anorexie; hipotrofie; retenția în creștere; la adulți ca anabolizant: în anorexie; surmenaj fizic și psihic; intervenții chirurgicale; cardiopatia ischemică cronică; tratamentul complex al maladiilor ce necesită anabolizante nesteroidiene.

**Regimul de dozare:** preparatul se administrează la adulți: câte 0,5-2 g (1/2 – 2 lingurițe) de 2 ori/zi, timp de 1-3 luni. La copii: vârsta sub 1 an – câte 4-10 picături (0,03-0,075 g) sol 20%; vârsta 1-6 ani – 14 picături de 2-3 ori/zi (0,1g); la 6-12 ani – 28-42 picături (0,2-0,3 g) de 2-3 ori/zi, timp de o lună. Se poate dizolva cu glucoză sau suc. La utilizarea dozelor mari, pot surveni dureri în epigastru.

**Dipromoniul** este asemănător cu acidul pantogamic: crește funcția antitoxică a ficatului, stimulează procesele oxidative și manifestă acțiune lipotropă, ganglioplegică și hipotensivă slabă.

Preparatul este indicat în: steatoză hepatică; hepatite cronice; endarterita obliterantă; ateroscleroza vaselor cerebrale; maladii pulmonare cronice; combaterea reacțiilor adverse ale antituberculoaselor.

Dipromoniul se indică intern, câte un comprimat de 3-5 ori/zi, înainte de masă, timp de 20-45 zile. Curele se pot repeta peste o lună: intramuscular câte 50 mg/zi, timp de 10-20 zile pentru afecțiunile vasculare; 15-25 zile pentru cele hepatice și 30 zile pentru reacțiile adverse ale tuberculostaticelor.

La utilizarea preparatului se pot constata dereglări dispeptice (greață, vomă).

## **Stimulatorii metabolismului cu acțiune nespecifică (stimulatorii biogeni)**

Stimulatorii biogeni reprezintă o grupă de medicamente obținute din plante, surse minerale, sânge și diferite țesuturi de origine umană și animală, care supuse prelucrării prin diferite procese fizice (fierbere, îngheț etc.) și chimice își păstrează activitatea biologică.

### **a. Preparate de origine vegetală**

**Preparatele de aloe** manifestă efect imunostimulator, antiinflamator, analgezic care se datorează polizaharidelor și microelementelor (zinc, selen, cupru).

**Indicațiile:** boli oftalmice inflamatorii (irite, conjunctivite, blefarite, miopie progresivă, corioretinita miopică); maladiile tubului digestiv (ulcer gastric, gastrite, gastroenterite, enterocolite, constipații); astm bronșic; inflamații ale sistemului urogenital la femei; plăgi purulente; combustii; profilaxia și tratamentul afecțiunilor cutanate.

**Regimul de dozare.** Extractul lichid de aloe se indică în injecții subcutanate câte 1 ml (maxim 3-4 ml) în zi, timp de 30-50 de zile, repetat eventual după 2-3 luni de repaus. În astmul bronșic: câte 1-1,5 ml o dată în zi, timp de 10-15 zile, apoi o dată la 2 zile, în total 30-35 de zile. În caz de injecții dureroase se poate dizolva în 0,5 ml sol. 25% procaină.

La copiii până la 5 ani se recomandă 0,2-0,3 ml, iar la cei peste 5 ani – 0,5 ml, intern, câte o linguriță de 3 ori/zi, timp de 30-45 zile. Curele se pot repeta de 3-4 ori pe an. Comprimatele de aloe se prescriu pentru tratamentul complex al miopiei progresive și corioretinitei miopice, de obicei, câte un comprimat de 3-4 ori/zi, cu 15-20 min. înainte de masă, timp de o lună. Curele se pot repeta după 3-6 luni. Sucul de aloe: sub formă de irigare sau pansamente, în tratamentul plăgilor purulente, combustiiilor, afecțiunilor inflamatorii cutanate. Intern în gastrite, gastroenterite, enterocolite, constipații câte o linguriță de 2-3 ori/zi cu 20-30 min. înainte de masă, timp de 15-30 zile. Linimentul de aloe: extern în combustii, profilaxia și tratamentul afecțiunilor cutanate – se aplică în strat subțire pe plagă de 2-3 ori/zi, sub pansament.

Sucul de calanhoe: se aplică pe plagă un tifon îmbibat cu suc sau se fac irigații, câte 1-3 ml, inițial zilnic, apoi peste o zi, în cure de 15-20 zile. Pe mucoase se aplică de 3-4 ori/zi.

**Preparate din ginseng.** Principiile active ale ginsengului sunt panoxizidele și polizaharidele. Posedă acțiune psihostimulantă și nootropă: ameliorează memoria și alte funcții psihice; tonizează, reduce oboseala fizică și psihică; stimulează funcțiile sexuale. Stimulează sinteza proteinelor, inclusiv a anticorpilor; activează leucocitele polimorfonucleare și macrofagele; scade concentrația serică a glucozei și colesterolului.

**Indicații:** nevroze, astenii, perioada de convalescență după maladii infecțioase; hipofuncția gonadală; hipotensiunea arterială; stimularea capacității de muncă și a rezistenței organismului.

**Regimul de dozare:** câte o capsulă o dată sau de 2 ori în zi, după 30 de minute de la dejun și prânz, timp de 4-8 săptămâni, repetat la nevoie după o pauză de 1 lună.

**Extract fluid de eleuterococ.** Principiile active ale preparatului sunt eleuterozidele. Este un anabolizant care stimulează capacitatea de muncă fizică și intelectuală, crește rezistența organismului contra factorilor nocivi, crește acuitatea vizuală, are proprietăți gonadostimulatoare și hipoglicemiante.

**Indicații:** astenie fizică și intelectuală, vegetonevroze, perioada de convalescență, hipotensiune arterială, boala actinică acută și cronică. Se recomandă câte 20-30 de picături de 3 ori pe zi, înainte de mese, timp de 25-30 de zile, repetat după o pauză. Ca reacții adverse poate provoca tulburări de somn, disfuncții gastrointestinale. Este contraindicat în hipertensiunea arterială, aritmii cardiace, perioada acută a bolilor infecțioase, sarcină.

**Extract din echinacea.** Principiile active ale preparatului sunt flavonoizii, uleiurile volatile, alchilamidele, echinaceina, polizaharidele ș.a. Manifestă acțiune antiinflamatoare, prin inhibiția ciclooxigenazei și lipooxigenazei; acțiune imunostimulantă prin stimularea fagocitozei, a limfocitelor B și a celulelor splinei, prin inducerea sintezei interferonului în macrofage.

**Indicațiile:** în calitate de preparat adjuvant – pentru tratamentul maladiilor cronice și infecțioase; prevenirea imunodeficienței în tratamentul de durată cu antibiotice, citostatice; infecțiile căilor respiratorii și ale tractului urinar.

Se recomandă administrarea timp de 2 luni, câte 2,75 ml de 3-4 ori în zi.

**Contraindicațiile:** hipersensibilitatea la preparat, colagenoze, leucemia și alte boli ale sângelui, scleroza multiplă, tuberculoza, HIV, vârsta sub 12 ani; sarcina și lactația.

#### **b. Preparate din surse minerale și naturale**

**Humisolul.** Preparatul manifestă acțiune antiinflamatoare, regeneratoare și analgezică prin acțiunea acizilor huminici, precum și prin creșterea rezistenței nespecifice.

**Indicațiile:** maladii cronice ale aparatului locomotor (radiculite, nevralgii, plexite cronice și subacute); afecțiuni cronice în ORL (faringite, otite, rinite și sinuzite cronice); artrita reumatoidă în faza neactivă; poliartrita infecțioasă nespecifică; artroze; ulceratii pe mucoase, ulcerul gastric și duodenal.

Humizolul se administrează intramuscular, câte 1ml zilnic, timp de 2-3 zile, apoi dacă se suportă bine, câte 2 ml/zi, timp de 20-30 zile. Curele se pot repeta peste 3-6 luni. În parodontoză: i/m câte 1-2 ml/zi, timp de 30 zile. Electroforeză: câte 4-20 ml timp de 10 min. în primele 2-3 zile, apoi timp de 20-30 min. zilnic sau peste o zi, pe parcursul a 8-20 zile.

**Contraindicații:** maladii acute cu febră; vicii cardiace decompensate; cardiopatie ischemică avansată; tuberculoză gravă; afecțiuni hepatice și renale grave; tumori; psihoze; hipertiroidism grav.

**Peloidina (extras din nămol).** Preparatul activează procesele regeneratoare și metabolice; stimulează rezistența nespecifică a organismului.

Peloidina este indicată în: ulcer gastric și duodenal, gastrite; colite; plăgi purulente; afecțiuni inflamatorii în ginecologie. Se administrează în ulcer și gastrite – câte 40-50 ml dimineața și seara, cu 1-2 ore înainte sau după masă (soluția trebuie să fie caldă) cu înghițuri mici, timp de câteva minute. Cura durează 4-6 săptămâni. În colite se fac clisme cu câte 100 ml de 2 ori/zi (prin cateter la 14-16 cm), timp de 10-15 zile. Extern prin spălături sau aplicații cu tifon; prin electroforeză, în afecțiunile inflamatorii în ginecologie.

**Fibsul** este un extract din nămoluri ce conține cumarine și acid cinamic. Preparatul posedă acțiune antiinflamatoare; stimulează procesele metabolice și regeneratoare; crește rezistența nespecifică a organismului.

Se indică în: blefarite; conjunctivite; kerafite; matitatea cristalinului; corioretinite miopice; artrite; radiculite; mialgii.

Preparatul se administrează subcutanat câte 1 ml/zi, timp de 30-35 zile.

**Contraindicațiile:** afecțiunile cardiovasculare grave; hipertensiunea arterială; graviditatea; dereglările gastrointestinale acute.

**Vulnusanul.** Preparatul conține macro- și microelemente, substanțe coloidale și organice, acizi, baze, datorită cărora manifestă efect antiinflamator, antimicrobian, regenerativ, stimulează fagocitoza și imunitatea.

Este utilizat în tratamentul plăgilor purulente și ulcerelor cutanate de diferită origine. Se aplică nemijlocit pe plagă sau sub pansament ocluziv. Inițial se utilizează zilnic, iar după atenuarea procesului inflamator și apariția granulației – peste o zi. În procesele purulente profunde pot fi necesare circa 10-15 g de unguent.

La folosirea preparatului, îndeosebi în caz de hipersensibilitate, se pot constata reacții alergice sub formă de erupții, urticarie, edem angioneurotic.

**Apilacul (lăptișor de matcă) și propolisul.** Posedă acțiune biostimulatoare, tonizantă, trofică și antispastică (prin conținutul de proteine, aminoacizi, glucide, lipide, vitamine, hormoni, substanțe minerale). Apilacul se folosește în hipotrofia și anorexia sugarilor și copiilor mici; în tulburări dispeptice; hipotensiune; hipogalactie; perioada de convalescență; perioada climacterică; maladiile infecțioase; în timpul tratamentului cu citostatice și antibiotice.

De obicei se recomandă câte 1 comprimat de 3 ori/zi, sublingual, timp de 15-20 zile. La nou-născuți și copii prematuri: câte 2,5 mg sub formă de supozitoare, de 3 ori/zi; la copii peste o lună – 5 mg de 3 ori/zi, timp de 7-15 zile. Adulți: comprimate sublinguale, câte 10 mg de 3 ori/zi, timp de 10-15 zile. În seboree – pe pielea feței 2-10 g o dată/zi (deschis sau mască); în alte afecțiuni cutanate de 1-2 ori/zi. Poate provoca tulburări de somn și este contraindicat în boala Addison.

Propolisul se folosește în: stomatite, gingivite și alte maladii inflamatorii, sub formă de aerosoli, prin irigare de 2-3 ori/zi, iar după atenuarea simptomelor inflamației de 1-2 ori/zi, până la însănătoșire, de regulă 3-7 zile. Unguentul se aplică de 1-2 ori/zi sau peste o zi (deschis sau sub pansament) timp de 2-3 săptămâni.

### c. Preparate de origine tisulară

**Efectele.** Preparatele tisulare pot manifesta următoarele efecte: desensibilizant-nespecific (plasmol); analgezic (plasmolol, rumalon, arteparon); stimularea regenerării (rumalon, arteparon, corpul vitros, solcoseril); dezintoxicant (splenina); antiinflamator (suspensia și extractul din placentă); de stimulare a metabolismului (majoritatea).

**Indicațiile:** artrite, artroze, osteomalacie (rumalonul, arteparonul, plasmolul); nevrite, nevralgii, mialgii, radiculite, plexite (plasmolul, extract din placentă, polibiolina, corpul vitros); afecțiuni inflamatorii în ginecologie (extract din placentă, plasmolul); boala ulceroasă (solcoserilul, plasmolul); irite, iridociclite, keratite (suspensie și extract din placentă, corpul vitros); afecțiuni pulmonare (plasmolul).

**Solcoserilul** (hemoderivat deproteinizat din sânge de vițel) sub formă de soluție injectabilă, perfuzabilă și unguent, are acțiune trofică și cicatrizantă prin conținutul de nucleozide, glicolipide, oligopeptide, aminoacizi. Stimulează sinteza ATP, accelerează angiogeneza, regenerarea țesuturilor lezate, revascularizarea țesuturilor ischemizate, sinteza de colagen.

**Indicații:** angiopatie aterosclerotică sau diabetică; ictus cerebral ischemic sau hemoragic; infarct de miocard; ulcere trofice; decubitusuri; arsuri chimice sau termice.

**Actovegina** (hemoderivat deproteinizat din sânge de vițel) conține oligopeptide și aminoacizi, nucleozide și oligozaharide). Are acțiune cicatrizantă și regeneratoare. Stimulează metabolismul celular prin creșterea transportului transmembranar al glucozei și oxigenului, majorează concentrația ATP-ului și resurselor energetice ale celulei. Ameliorează circulația sangvină, mai ales în condiții hipoxice și de regenerare.

**Indicațiile:** insuficiența circulației cerebrale acute și cronice; traume cerebrale; tulburări circulatorii periferice; angiopatii; răni trofice; decubitusuri, combustii; profilaxia și tratamentul leziunilor actinice; leziuni corneene și ale sclerei de diferită genă.

**Regimul de dozare:** intramuscular sau lent intravenos, inițial câte 10-20 ml, apoi câte 5 ml o dată/zi, sau de câteva ori pe săptămână. Se poate administra și în perfuzii intravenoase, câte 10-20 ml sau 50 ml de soluție de actovegină, dizolvată în 200-300 ml soluție de glucoză sau ser fiziologic, introdusă cu viteza de 2-3 ml/min., o dată pe zi, timp de 10-20 de zile.

Gelul și crema se aplică pentru accelerarea epitelizării rănilor în strat subțire, de câteva ori pe zi. Gelul oftalmic se aplică direct în sacul conjunctival de 2-3 ori în zi.

**Reacțiile adverse:** reacții anafilactice, urticarie, congestie, hiperhidroză, febră; prurit și iritație în locul aplicării, lacrimație, congestia sclerelor.

**Polibiolina** (preparat din sânge retroplacental și placentar). Antiinflamator, analgezic, care se utilizează în maladii inflamatorii ale aparatului genital, locomotor (radiculite, nevrite, plexite), profilaxia contracturilor și aderențelor postoperatorii.

**Amniocenul** – învelișul amniotic al placentei denaturat și suspendat în soluție salină izotonă. Exerciță acțiune regenerativă, antiinflamatoare, resorbtivă. Se indică în maladii inflamatorii cronice ale aparatului urogenital, locomotor, a aparatului respirator, a tractului gastrointestinal ș.a.

Se administrează subcutanat în regiunea axială câte 5 ml o dată la fiecare 5-7 zile, în total 6-8 injecții. Poate provoca febră, cefalee, astenie, creșterea VSH, leucocitoză, eozinofilie, reacții alergice.

Este contraindicat în insuficiența cardiovasculară, hipertensiunea arterială, stări comatoase, neoplazii, procese purulente ale uterului, sarcină.

**Rumalonul, arteparonul și mucartrina** formează așa-numita grupă de condroprotectoare, iar **teraflexul** – regenerator al cartilajelor.

**Rumalonul** este extract din țesutul condroidal. Preparatul stimulează sinteza glicozaminoglicanilor și colagenului țesutului cartilajinos; micșorează activitatea enzimelor, ceea ce contribuie la degradarea țesutului cartilajinos.

Preparatul este utilizat ca antiinflamator și analgezic în maladii articulare, însoțite de procese degenerative (artrite, spondilite).

Rumalonul se administrează intramuscular, inițial 0,25 ml, apoi 0,5 ml la 2 zile pentru determinarea sensibilității, ulterior în cure câte 1-2 ml de 2-3 ori pe săptămână

(25 injecții a câte 1 ml sau 15 injecții a câte 2 ml). Se recomandă 2 (mai rar 3-4) cure pe an.

La utilizarea preparatului pot surveni reacții alergice.

**Arteparonul** inhibă enzimele ce lezează țesutul cartilajinos, contribuie la restabilirea celulelor țesutului cartilajinos și integrității articulare, crește producerea lichidului intraarticular și ameliorează troficitatea țesutului cartilajinos.

**Indicațiile și regimul de dozare:** în maladiile articulare cu procese degenerative: inițial se administrează intramuscular o doză de 0,3 ml pentru determinarea sensibilității. Cura de tratament prevede injectarea a câte 1 ml de 2 ori pe săptămână, timp de 7-8 săptămâni, apoi câteva injecții suplimentare la câteva săptămâni. Intraarticular – 0,5-1 ml de 2 ori pe săptămână, timp de 5 săptămâni.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Arteparonul este contraindicat sau folosit cu precauție în: diateză hemoragică; hipertensiune arterială gravă; diabet zaharat forma gravă; afecțiuni ulcerigene ale tubului digestiv; dereglări ale funcțiilor hepatice și renale; infarct acut de miocard; graviditate; în cazul copiilor până la 15 ani; în sensibilitate la preparat și asocierea cu heparină.

**Reacțiile adverse:** cefalee; sudorație; tahicardie; dispnee; reacții alergice (erupții, prurit, bufeuri, până la șoc anafilactic).

**Mucartrina.** Preparatul inhibă enzimele ce scindează mucopolizaharidele; restabilește troficitatea în articulații și elasticitatea țesutului conjunctiv.

**Indicațiile și regimul de dozare:** în maladiile articulare cu procese degenerative se administrează intramuscular, câte 1-2 ml zilnic, timp de 3 zile, apoi peste o zi timp de 10 zile. Ulterior se indică câte 1-2 ml de 2 ori pe săptămână, apoi o dată pe săptămână, până la 25-30 injecții.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Mucartrina este contraindicată sau folosită cu precauție în: maladii inflamatorii articulare concomitente; distrucția totală a țesutului cartilajinos articular.

**Teraflexul** conține condroitină și glucozamină. Condroitina participă la formarea și restabilirea țesutului cartilajinos articular, inhibă procesele distructive din acest țesut, ameliorează mobilitatea articulațiilor.

Glucozamina posedă tropism pentru țesutul cartilajinos, unde stimulează sinteza proteoglicanilor și a acidului hialuronic; stimulează procesul de fixare a sulfului pentru sinteza acidului condroitinsulfuric; favorizează depunerea calciului în țesutul osos. Încetinește evoluția sau stopează procesul degenerativ din articulații; restabilește mobilitatea articulară și abolește durerile.

Efectul apare după 2-8 săptămâni de tratament.

**Indicațiile și regimul de dozare:** în osteoartroza primară și secundară, periartrita scapulohumerală, spondiloartroză, osteoporoză, osteocondroză ș.a. se recomandă pentru adulți și copii mai mari de 12 ani câte o capsulă de 3 ori pe zi, timp de 3 săptămâni, apoi câte o capsulă de 2 ori pe zi, timp de 2 luni. Curele se repetă la intervale de 3 luni.

**Efecte adverse:** reacții alergice și dereglări dispeptice (diaree sau constipații, grețuri, vomă ș.a.).

**Contraindicații:** fenilcetonuria, sarcina, lactația.

**Interacțiuni medicamentoase:** potențează acțiunea tetraciclinelor; reduce efectul penicilinelor și cloramfenicolului.

## 2.21. FARMACOLOGIA CLINICĂ A ENZIMELOR, ANTIENZIMELOR ȘI A PREPARATELOR HIPOLIPIDEMIANTE

### MEDICAȚIA HIPOLIPIDEMIANȚĂ

Preparatele care reduc către valori normale nivelul crescut al lipoproteinelor și lipidelor din sânge se numesc hipolipidemiante (hipolipemiant, normolipemiant).

Principalele tipuri de lipide din organism sunt: trigliceridele (TG), fosfolipidele și colesterolul (Co).

Trigliceridele provin din lipidele alimentare și în urma metabolizării carbohidraților în ficat și sunt utilizate ca substrat energetic.

Colesterolul intră în structura membranelor celulare, servește ca precursor al hormonilor steroidieni și ai acizilor biliari.

Colesterolul provine din alimente, dar și prin sinteză endogenă de la nivelul ficatului (și alte țesuturi) din lipoproteine cu densitate joasă – LDL (low density lipoproteins). LDL sunt captate de hepatocite în urma fixării lor de receptori membranari specifici – LDL-colesterol, prin intermediul apoproteinei B. Sinteza se realizează în câteva etape, catalizate de mai multe enzime: de HMG-CoA sintetaza, care catalizează reacția de conversie a acetilcoenzimei A în HMG-CoA și HMG-CoA reductaza, ce catalizează transformarea HMG-CoA hepatice în acid mevalonic, utilizat în fazele tardive ale sintezei de colesterol.

Concentrația intracelulară de colesterol controlează numărul de receptori membranari pentru LDL-colesterol și inhibă HMG-CoA reductaza, menținând nivelul fiziologic de colesterol din organism. Dereglarea acestui mecanism produce creșterea sintezei de colesterol și LDL, grăbind aterogeneza.

Statinele sau inhibitorii HMG-CoA reductazei, inhibă competitiv această enzimă, reducând capacitatea celulei de a sintetiza colesterol.

În plasmă lipidele se află sub formă de lipoproteine, care constau din particule sferice cu un nucleu hidrofob, conținând esteri ai colesterolului și trigliceride, acoperit cu un strat monomolecular de colesterol și fosfolipide. La suprafață sunt legate proteine specifice – apolipoproteine (apo B-48 B-100, apo A, C, D, E).

În funcție de densitate, mărime și compoziție se disting 5 clase de lipoproteine: kilomionii, rezultați prin digestie și absorbiți din intestin, conțin trigliceride; VLDL-lipide cu densitate foarte mică (very low density lipoproteins), care preponderent conțin trigliceride, fiind hidrolizate de lipoproteinlipază se transformă în lipoproteine cu densitate intermediară – IDL, apoi LDL; IDL (intermediary density lipoproteins), conțin esteri de colesterol și trigliceride și sunt formate prin catabolismul VLDL și HDL; lipoproteinele cu densitate joasă – LDL (low density lipoproteins) sunt beta-lipoproteine, conțin colesterol și sunt recunoscute de receptori specifici de pe membrana hepatocitelor, de care se fixează și pătrund în ele prin endocitoză. Esterii colesterolului din LDL sunt hidrolizați, iar colesterolul rezultat este depozitat, o parte fiind utilizat la formarea membranelor, sinteza unor hormoni și a acizilor biliari.

Există lipoproteine cu densitate înaltă – HDL (high density lipoproteins), care sunt alfa-lipoproteine, rezultate din kilomionii sau formate în ficat. HDL exercită un rol



protector față de aterogeneză, deoarece ele transportă colesterolul dinspre țesuturi către ficat (transport invers).

Hiperlipidemiile (hiperlipoproteinemii) și dislipidemiile (alterări ale compoziției și/sau distribuției lipoproteinelor) constituie cauza majoră de dezvoltare a aterosclerozei și a complicațiilor acestia – cardiopatia ischemică, bolile ischemice cerebrovasculare și bolile vasculare periferice. O afecțiune potențial letală provocată de dislipidemie este pancreatita acută.

Hipercolesterolemia și scăderea concentrației serice de HDL sunt factori de risc major pentru procesul aterogen. Hipertrigliceridemia severă este factor de risc pentru apariția pancreatitei, iar creșterea moderată a TG serice este caracteristică sindromului X metabolic (obezitate preponderent abdominală, hipertensiune, rezistență la insulină sau intoleranță la glucoză, status protrombotic și dislipemie). Sindromului X metabolic se înregistrează la 25% din adulți, fiind recunoscut ca factor de risc pentru cardiopatia ischemică și accidentele vasculare cerebrale.

Hiperlipidemiile pot fi primare sau secundare. Cele primare sunt de obicei rezultatul unor defecte ereditare monogenice sau poligenice, iar cele secundare, cu risc aterogen sunt cele asociate altor patologii, de exemplu diabetului, hipotiroidismului, cirozei ficatului, folosirii îndelungate de estrogenprogestative și băuturi alcoolice.

Scopul administrării hipolipidemiantei este combaterea aterosclerozei și reducerea mortalității prin boala coronariană. Mai multe trialuri clinice extinse au dovedit că utilizarea hipolipidemiantei (în principal a statinelor) a redus cu 30-40% incidența afecțiunilor cardiovasculare și accidentelor vasculare cerebrale.

#### **A. Clasificarea preparatelor hipolipidemiante:**

##### **1. Derivații acidului fibroic (fibratii):**

clofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil;

##### **2. Inhibitorii HMG-CoA reductazei sau statinele:**

lovastatină, simvastatină, pravastatină, compactină, atorvastatină;

##### **3. Rășini anionice (care fixează acizii biliari în intestin):**

colestiramină, colestipol;

##### **4. Preparatele acidului nicotinic, acidul nicotinic, nicotinamia;**

##### **5. Probuocolul.**

#### **B. Remediile lipotrope:**

colina, metionina, triptofanul, inozitolul, acidul lipoic, cianocobalamina.

#### **Clasificarea în funcție de tipul hiperlipoproteinemiei**

a. Hipertrigliceridemie: fibratii și acidul nicotinic;

b. Hipercolesterolemie: statinele, rășinile anionice și acidul nicotinic.

#### ***FIBRAȚII (DERIVAȚII ACIZILOR FIBRICI)***

Fibrații, sau acizii fibrici, sunt o grupă de acizi ariloxibutirici cu proprietăți hipolipidemiante. Sunt preparatele de primă alegere în stările de **hipertrigliceridemie**.

**Farmacodinamia:** posedă efect de scădere a trigliceridelor cu peste 30% , respectiv a VLDL și LDL. Colesterolul LDL scade cu circa 15% numai în caz de hipercolesterolemie. O acțiune avantajoasă constă în creșterea concentrației HDL cu 10-20%.

Fibrații au proprietăți antiagregante plachetare, care sunt utile în prezența patologiei cardiovasculare caracteristice stărilor displipemice.

Mecanismul de acțiune constă în stimularea activității lipoproteinlipazei, mai ales în mușchi, enzimă responsabilă de hidrolizarea trigliceridelor din kilomicroni și VLDL, cu creșterea catabolismului trigliceridelor VLDL. La micșorarea nivelului trigliceridelor VLDL contribuie, de asemenea, inhibarea sintezei hepatice a VLDL și favorizarea oxidării acizilor grași în ficat. Biosinteza colesterolului nu este modificată.

**Farmacocinetica:** toate preparatele se absorb bine și complet la administrarea orală. Se leagă în proporție de 96-97% de proteinele plasmatică, de albumine. Concentrația maximă este atinsă după 1-4 ore. Se distribuie larg în țesuturi;  $T_{0,5}$  variază în funcție de compus. Se elimină cu urina, în formă glucuronoconjugată. Excreția este diminuată în insuficiența renală.

**Indicațiile:** sunt preparate de elecție în hiperlipoproteinemia de tip III (disbetalipoproteinemie), unde scad evident trigliceridemia, reduc xantoamele palmare, ameliorează claudicația intermitentă și durerile anginoase; în hipertrigliceridemia severă, cu risc de pancreatită acută; în hipertrigliceridemia familială și poligenică, unde nivelul VLDL este esențial crescut, iar HDL-colesterolul este scăzut.

**Regimul de dozare** este propriu fiecărui compus. De obicei se administrează oral cu 30 minute înainte de masă. Posologia se reduce cu 30-50% în caz de hipoalbuminemie, insuficiență renală sau hepatică. Nivelul plasmatic al trigliceridelor se evaluează după 4-8 săptămâni de tratament.

**Interacțiuni medicamentoase:** nu se recomandă asocierea cu statine din cauza riscului de miozite/rabdomioliză. Pentru majorarea efectului se recomandă asocierea cu o rășină fixatoare de acizi biliari.

Cresc efectul anticoagulantelor orale, sporind pericolul accidentelor hemoragice (modifică sinteza factorilor coagulării și deplasează moleculele de anticoagulant de pe proteinele plasmatică, măbind fracția liberă activă). Este necesar controlul activității protrombinice și micșorarea cu 50% a dozei de anticoagulant. Potențează efectul hipoglicemiant al insulinei, al antidiabeticelor orale (risc de hipoglicemie) și al fenitoiniei.

**Clofibratul** mai posedă și acțiune antidiuretică prin creșterea secreției de vasopresină, fiind folosit limitat în anumite forme de diabet insipid.

Se absoarbe aproape în totalitate după administrarea orală. Foarte repede se hidrolizează, formând un metabolit activ biologic – oxid p-clorfenoxiizobutiric, care se leagă în proporție de 96-97% de proteinele plasmatică și are un  $T_{0,5}$  mediu de 13 ore (mai mult la uremici). Se elimină cu urina, în formă glucuronoconjugată.

**Indicații:** Este de ales la bolnavii cu disbetalipoproteinemie, în hipertrigliceridemia familială și poligenică și în hiperlipoproteinemia de tip multiplu. Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 2 g/zi, în 2 prize, cu 30 minute înaintea meselor principale. Tratamentul cu clofibrat se suspendă dacă hiperlipidemia nu este influențată după 3-6 luni de administrare și dacă crește colesterolemia.

**Reacții adverse:** în general clofibratul este bine suportat, dar la folosirea îndelungată pot apărea frecvent: greață, diaree, creșterea în greutate, alopecie trecătoare, scăderea libidoului, genicomastie, deprimarea măduvei hematopoietice. Rar – miopatie acută, crampe musculare, creșterea nivelului creatinfosfokinazei și a transaminazelor

musculare, afectarea miocardului cu aritmii, favorizat de hipoalbuminemie (sindromul nefrotic) și de insuficiența renală. Clofibratul poate avea efect agravant la bolnavii cu angină pectorală. Tratamentul prelungit crește frecvența litiazei biliare, a cancerelor gastrointestinale și altor neoplazii.

**Contraindicații:** insuficiența hepatică și renală severe, sarcina, alăptarea.

**Fenofibratul** este mai activ, mai eficient și are un spectru mai larg de acțiune, comparativ cu clofibratul. Preparatul scade trigliceridemia în medie cu 40-60% și colesterolemia cu 20-25%, reduce cu 6-20% nivelul plasmatic al lipoproteinelor LDL, bogate în colesterol, iar concentrația HDL crește cu 10-15%.

Administrat în dozaj de 100 mg de 3 ori/zi, se absoarbe repede și maximal în prezența alimentelor din intestin. Este activat în organism prin hidroliză. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Are un timp de înjumătățire de 20 ore. Se elimină renal sub formă de acid fenofibric și derivat glucuronoconjugat al acestuia. Se poate acumula în caz de insuficiență renală.

**Reacții adverse:** fenofibratul este în general bine suportat. Provoacă uneori tulburări dispeptice, mai rar creșterea transaminazelor, fenomene de miozită, scăderea libidoului, reacții alergice.

**Contraindicații:** insuficiența hepatică și renală, în timpul sarcinii și alăptării. Asocierea cu anticoagulante cumarinice impune prudență în dozarea acestora.

**Gemfibrozilul.** După 3-4 săptămâni de tratament cu gemfibrozil concentrația trigliceridelor plasmatică scade cu 20-50%, concentrația colesterolului scade doar cu 15%, iar concentrația colesterolului HDL crește.

Realizează o concentrație plasmatică constantă după 7-14 zile de tratament.  $T_{0,5}$  este de 1,5 ore, dar timpul de înjumătățire biologic este mult mai lung, din cauza recirculării enterohepatice.

**Indicații:** gemfibrozilul este preparatul de alegere în hipertrigliceridemia familială severă. Dozele recomandate sunt de 600 mg de 2 ori/zi (cu 1/2 oră înainte de masa de prânz și de seară). Eficacitatea nu este însă constantă. Tratamentul se oprește după 3-6 luni, dacă nu se produc modificările dorite ale hiperlipidemiilor.

**Reacții adverse:** gemfibrozilul este bine suportat. Uneori provoacă greață, diaree, dureri abdominale. Rareori are loc creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline. La bolnavii tratați cu gemfibrozil în asociație cu lovastatin poate apărea miozită severă cu creșterea activității creatinfosfokinazei. Gemfibrozilul mărește indicele litogen al bilei, dar frecvența calculozei biliare nu este mare, în condițiile tratamentului cronic.

**Bezafibratul** (bezalip, cedur) are proprietăți asemănătoare celor ale clofibratului, dar este ceva mai activ. Diminuează concentrația trigliceridelor plasmatică cu 30%, a colesterolului cu 5-15%, micșorează concentrația VLDL și LDL și crește evident concentrația HDL. Are loc, de asemenea, o reducere a concentrației plasmatică a fibrinogenului.

Bezafibratul se administrează oral, câte 200 mg de 3 ori/zi. Există și preparate retard, care permit administrarea unei doze unice de 400 mg/zi.

**Efecte adverse:** Rar – tulburări gastrointestinale, la bolnavii cu insuficiență renală poate surveni un sindrom miozitic cu creșterea activității creatinfosfokinazei și agravarea insuficienței renale. Se pot produce mici creșteri ale potențialului litogen al bilei, dar frecvența calculozei biliare nu crește în condițiile tratamentului cronic.

## INHIBITOARELE HMG-CoA REDUCTAZEI (STATINELE)

Statinele sunt substanțe naturale, produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză. Sunt preparate de primă alegere în stările de hipercolesterolemie.

**Farmacodinamia:** mecanismul de acțiune al statinelor constă în diminuarea sintezei colesterolului, prin inhibarea hidroximetilglutarilcoenzima – A-reductazei (HMG-CoA reductaza), enzimă care catalizează transformarea HMG-CoA în acid mevalonic, reacție limitativă care intervine precoce în biosinteza colesterolului la nivelul ficatului. Consecutiv, are loc stimularea captării LDL colesterolului din plasmă de către receptorii membranari specifici pentru LDL de la nivelul hepatocitelor. Astfel scade nivelul plasmatic al colesterolului și LDL cu 55% prin inhibarea sintezei hepatice a colesterolului dar și prin creșterea catabolismului LDL. Statinele produc o scădere a trigliceridelor plasmatice cu 10-20% și o creștere a colesterolului HDL cu 8-10%.

Statinele diminuează riscul de infarct miocardic și al morții subite de cauză cardiacă. Preparatele ameliorează disfuncția endotelială, interferând cu procesele aterosclerotice de stabilizare a plăcii de aterom și trombogeneză. S-a constatat că statinele pot preveni ruperea țesutului fibros al plăcii de aterom, prin reducerea conținutului de lipide din placa formată pe endoteliul coronarian. Studii clinice au evidențiat faptul că statinele inhibă MMPs (matrixmetaloproteaze), enzime proteolitice, produse de macrofage, care participă în ruperea matricei extracelulare, în erodarea și subțierea capului fibros al plăcii ateromatoase, destabilizând-o. De asemenea este confirmat că statinele posedă efect antiinflamator, prin reducerea nivelului de proteină C reactivă și de citochine proinflamatoare.

**Farmacocinetica:** absorbția intestinală este variabilă, în funcție de preparat, fiind redusă în prezența alimentelor pentru fluvastatină și pravastatină. Majoritatea trec prin efectul primului pasaj hepatic, care le limitează biodisponibilitatea orală, mai ales pentru lovastatină și simvastatină (5%), pentru atorvastatină – 12%. Se leagă în proporție de 90% cu proteinele, excepție face pravastatina (55-60%). Metabolizează la nivelul ficatului în metaboliți activi, care le prelungește efectul hipolipidemiant. Lovastatina și simvastatina sunt pro-droguri, care se activează la nivelul ficatului.  $T_{0,5}$  este de 1-3 ore, excepție face atorvastatina ( $T_{0,5}$ -14 ore).

**Indicații:** statinele reprezintă medicația de ales pentru corectarea hiperlipoproteinemiilor cu hipercolesterolemie: hiperlipoproteinemii de tip IIa și IIb; ca tratament adjuvant în hipercolesterolemia primară și secundară și în cea combinată cu hipertrigliceridemie; angină pectorală stabilă, ca tratament de fond, pentru prevenirea accidentelor ischemice acute; ca tratament auxiliar la coronarieni, pentru reducerea riscului de moarte subită și încetinirea progresiei aterosclerozei. Eficacitatea diferiților compuși este asemănătoare, există doar diferențe de potență.

**Efecte adverse:** Statinele sunt de regulă bine suportate. Efectele nedorite posibile constau în hepatotoxicitate, cu creșterea transaminazelor hepatice și creșterea creatinfosfokinazei; fenomene de miozită, miopatii dozo-dependente, care pot progresa în rabdomioliză, în cazul asocierii cu fibratiți, acid nicotinic, eritromicină și claritromicină. Este necesar controlul enzimelor hepatice și al creatinfosfokinazei o dată la 2-3 luni în primele 6 luni de tratament, apoi de 2 ori/an. Pot provoca tulburări digestive; erupții cutanate; cefalee, vertij și astenie.

**Interacțiuni medicamentoase:** asocierea statinelor cu fibrati sau acid nicotinic, cu eritromicina, ciclosporina – mărește riscul miopatiei – este necesară micșorarea dozei de statine și urmărirea creatinfosfokinazei. Lovastatina și simvastatina potențează efectul anticoagulantelor cumarinice. În cazul asocierii cu rășini, statinele trebuie administrate la distanță de acestea, deoarece absorbția poate fi micșorată. Statinele sunt incompatibile cu sarcina.

**Lovastatina** este izolată din culturile de *Aspergillus terreus*. Este un hipocolesterolemiant eficace în hipercolesterolemia familială (heterozigotică) și poligenică (hiperlipoproteinemia de tip Ha), în hiperlipoproteinemia de tip multiplu (IIb). Produce o scădere a colesterolului LDL cu 20-40%, iar când se asociază cu o rășină, cu 50-60%. Produce o scădere a trigliceridelor cu 10-25% și o creștere a HDL cu 2-12%. Efectul se instalează după 2 săptămâni de tratament și este maxim după 4-6 săptămâni.

**Farmacocinetica:** Lovastatina, administrată oral, are o biodisponibilitate de până la 5%, deoarece se absoarbe limitat și este metabolizată, în mare măsură, la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă se obține după 2-4 ore de la administrare, iar nivelul plasmatic constant este realizat după 2-4 zile de tratament. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 95%. Medicamentul inactiv este hidrolizat în ficat, formând 3-hidroxiacidul activ. Lovastatina și metabolitul activ sunt epurate prin metabolizare. Metabolitul activ are un timp de înjumătățire de 1-2 ore. Se elimină predominant prin bilă.

**Regimul de dozare:** tratamentul se începe cu 10-20 mg/zi, crescând doza la intervale de 4 săptămâni până la cel mult 80 mg/zi. Se administrează în doză unică, la masa de seară (colesterolul se formează mai ales în timpul nopții); dozele mari pot fi administrate fracționat.

**Reacții adverse:** lovastatina este în general bine suportată, reacțiile adverse fiind de regulă minore și trecătoare sub formă de dureri abdominale, diaree sau constipație, greață, erupții cutanate. Asocierea cu acidul nicotinic poate favoriza disfuncția hepatică. Rareori se produc fenomene de miopatie cu mialgii puternice și mioglobinurie, care poate duce la insuficiență renală acută.

Bolile hepatice, infecțiile grave, insuficiența renală, asocierea cu ciclosporina, acidul nicotinic sau eritromicina cresc incidența miopatiei – asemenea asociații medicamentoase impun prudență și limitarea dozei de lovastatină la 20 mg/zi. Au fost semnalate câteva cazuri de sindrom lupoid și opacifieri ale cristalinelor.

**Contraindicațiile:** la hepatici și la femeile însărcinate, în timpul alăptării și la copii sau adolescenți (cu excepția celor cu hipercolesterolemie familială homozigotă, care prezintă încă receptori activi). Tratamentul se întrerupe în prezența valorilor mari persistente ale transaminazelor, dacă survin fenomene de miopatie, în bolile grave sau în caz de traumatisme sau intervenții chirurgicale majore.

**Atorvastatina** provoacă o scădere mai importantă a trigliceridemie, comparativ cu celelalte statine. Pe lângă acțiunile hipolipidemiantă și hipercolesterolemiantă mai posedă și efect fibrinolitic, crescând activitatea sistemului fibrinolitic endotelial, astfel se presupune că acest mecanism ar reduce progresia plăcii de aterom, scăzând mortalitatea prin accidente cardiovasculare.

Atorvastatina posedă efect antiinflamator și antioxidant, care îi conferă proprietăți cerebroprotectoare și coronaroprotectoare. S-a stabilit și acțiunea imunomodulatoare a atorvastatinei, care este în evaluare.

Se începe tratamentul cu 10 mg/zi în priză unică, la necesitate dozele se cresc progresiv, până la 80 mg/zi.

Reacțiile adverse, contraindicațiile sunt caracteristice grupei.

**Simvastatina** are proprietăți asemănătoare lovastatinei. Este inactivă ca atare, formând în organism metaboliți activi. Eficacitatea și toleranța sunt similare celor ale lovastatinei. Doza de 20 mg este echivalentă cu 40 mg lovastatină. Se administrează la început în doză de 10 mg/zi, crescând după nevoie, până la 20-40 mg/zi. Are aceleași indicații.

**Pravastatina** este o statină a cărei moleculă este activă ca atare (se prezintă sub formă acidă). Proprietățile sunt asemănătoare celor ale lovastatinei, iar potența este egală. Doza uzuală este de 20 mg o dată/zi. Se începe cu 10-20 mg și se crește până la cel mult 40 mg/zi.

**Fluvastatina** este activă ca atare. Are proprietăți asemănătoare lovastatinei, dar potența este mai mică. Doza uzuală este de 20-40 mg o dată/zi.

### **RĂȘINILE FIXATOARE DE ACIZI BILIARI**

În această grupă de medicamente hipolipemice sunt cuprinși polimerii neabsorbabili la nivelul mucoasei digestive – **colestiramina** și **colestipolul**. Preparatele fixează acizii biliari din intestin (prin schimb cu ionii de clor) și formând un complex insolubil, fapt care inhibă circuitul lor enterohepatic; totodată măresc de 3-10 ori eliminarea acestora prin fecale, micșorând indirect formarea colesterolului în ficat. Rășinile sunt folosite pentru tratamentul hiperlipoproteinemiei cu valori mari ale LDL și colesterolului, însă au dezavantajul de a crește hipertrigliceridemia.

**Colestiramina** este o rășină anionică schimbătoare de ioni, sub formă de pulbere galbenă, hidrofilă, dar insolubilă în apă. Colestiramina scade concentrația LDL și a colesterolului din plasmă.

**Farmacodinamia:** administrată sub formă de clorură, colestiramina schimbă ionii de clor pe diverși ioni acizi, fixând în special acizii biliari din intestin, care fiind sustrași din circulația enterohepatică sunt eliminați prin intestin în cantitate sporită. În lipsa acizilor biliari din intestin, se produce o diminuare a absorbției colesterolului, cu mărirea eliminării de sterol neutru prin intestin. Disponibilul scăzut de colesterol necesar pentru activitatea metabolică a ficatului determină creșterea compensatorie a numărului receptorilor LDL, având drept rezultat captarea și catabolizarea sporită a acestor lipoproteine, pe de altă parte, se produce o stimulare a sintezei colesterolului. Producerea VLDL (trigliceride endogene) în ficat poate fi stimulată, ceea ce explică creșterea concentrației acestor lipoproteine plasmatiche.

Efectul colestiraminei apare la sfârșitul primei săptămâni de tratament și este maxim după 3-4 săptămâni, când nivelul colesterolului scade cu 15-30%, iar asocierea cu acidul nicotinic determină scăderi ale colesterolului până la 40-60%. La o parte din bolnavii tratați cu colestiramină se produce o creștere a VLDL și a trigliceridelor și o creștere modestă a nivelului colesterolului HDL.

Colestiramina nu suferă procese de digestie și nu se absoarbe, eliminându-se prin intestin.

**Indicațiile și regimul de dozare:** în hipercolesterolemia familială de tip heterozigot (hiperlipoproteinemie de tip IIa) și în hipercolesterolemia poligenică; pentru combaterea pruritului în icterul mecanic cu obstrucția parțială a căilor biliare.

Se administrează oral, în doze progresiv crescând, la început câte 4 g/zi, apoi se cresc progresiv până la 8-32 g zilnic, în 3-4 prize, înaintea meselor. Se administrează amestecată cu apă, sucuri sau ceai. Se asociază cu laxative lubrefiante, vitaminele A și D. Asocierea cu alte hipolipidemiant (statine, acid nicotinic) este avantajoasă, crescând efectul hipocolesterolemiant.

**Efectele adverse:** efectele nedorite sunt de natură digestivă și apar relativ frecvent, sub formă de constipație uneori rebelă, până la sindrom pseudoobstructiv, ce impune întreruperea medicației, pirozis, greață, eructații, flatulență, de aceea se recomandă folosirea de doze relativ mici (8-10 g/zi), administrate imediat înainte de masă și asociate cu o dietă bogată în fibre. Dozele mari, administrate îndelungat, pot fi cauză de steatoree și micșorarea absorbției vitaminelor liposolubile (deseori este necesară suplimentarea parenterală a acestora).

**Interacțiuni medicamentoase:** Colestiramina fixează în intestin medicamentele acide, micșorându-le disponibilitatea pentru absorbție a: acidului acetilsalicilic, fenilbutazonei, fenobarbitalului, tolbutamidei, levotiroxinei, diureticelor tiazidice, digoxinei, anticoagulantelor cumarinice. Aceste medicamente trebuie administrate la intervale de cel puțin 1,5 ore înaintea sau 4 ore după ingestia rășinii.

**Colestipolul** (colestid) este o altă rășină anionică care are proprietăți asemănătoare colestiraminei, fiind recomandată în tratamentul stărilor de hipercolesterolemie. Doza utilă este de 15-30 g/zi. Are aceleași efecte nedorite.

### **ACIDUL NICOTINIC ȘI ANALOGII**

**Acidul nicotinic**, vitamină din complexul B (vitamina PP), este un hipolipidemiant activ și cu spectru larg, dar servește drept medicament de rezervă din cauza reacțiilor adverse frecvente pentru dozele mari necesare și din cauza toleranței clinice scăzute la majoritatea pacienților.

**Farmacodinamia:** mecanismul efectului hipolipidemiant al acidului nicotinic constă în inhibarea lipolizei în țesutul adipos, locul unde inițial se produc acizii grași circulanți, ca urmare se reduce eliberarea acizilor grași, necesari pentru sinteza hepatică de VLD (conține trigliceride) și LDL (conține colesterol), are loc scăderea cantității VLDL și LDL din ficat și din plasmă.

Acidul nicotinic micșorează concentrația fibrinogenului plasmatic și mărește nivelul activatorului tisular al plasminogenului. Aceste acțiuni pot avea consecințe antiaterogene.

Preparatul, în decurs de 1-4 zile scade repede concentrația trigliceridelor și LDL din plasmă. Trigliceridele se reduc cu 20-80%, iar colesterolul LDL cu circa 25%. Concentrația colesterolului HDL crește cu 15-30% în condițiile tratamentului prelungit. Efectul hipolipidemiant începe după 5-7 zile și este maxim după 3-5 săptămâni de tratament. Asocierea unei rășini permite scăderi ale colesterolului LDL de 40-50%.

**Farmacocinetica:** acidul nicotinic se absoarbe repede și complet din intestin, concentrația maximă (Cmax.) plasmatică este atinsă în 30-60 minute după ingerare.

Formează în organism N-metilnicotinamidă.  $T_{0,5}$  este de 60 minute; se elimină predominant pe cale renală.

**Indicațiile:** acidul nicotinic este indicat în cazuri de dislipidemii severe, care nu pot fi rezolvate prin fibrati (în stările de hipertrigliceridemie) sau statine (în stările de hipercolesterolemie). Este utilizat în hiperlipoproteinemia de tip multiplu (se poate asocia cu o rășină), în disbetalipoproteinemie, în hipertrigliceridemia poligenică sau familială, în hipercolesterolemia familială și alte forme de hipercolesterolemie (se poate asocia cu o rășină sau o statină). O indicație particulară o constituie cazurile de hipertrigliceridemie marcantă cu hiperchilomicronemie (hiperlipoproteinemie de tip V), rezistente la fibrati, unde poate preveni recurențele de pancreatită și xantomatoză eruptivă. Are loc regresivitatea xantamelor.

**Regimul de dozare:** se administrează pe cale orală, după mese, începând cu doze mici de 100 mg/zi, care se cresc progresiv, cu câte 100 mg pe săptămână, ajungând la doze uzuale de 1,5-3,5 g/zi, fracționat de 3 ori/zi. În hipercolesterolemia familială heterozigotă pot fi necesare doze de 2-6,5 g/zi.

**Reacții adverse:** dozele mari de acid nicotinic, necesare pentru tratamentul hiperlipoproteinemiei, sunt deseori greu suportate, ceea ce limitează utilizarea medicamentului. Sunt supărătoare fenomenele vasomotorii – congestia pielii la nivelul feței și porțiunii superioare a toracelui, cu prurit (pot fi reduse prin administrarea unui comprimat de acid acetilsalicilic cu 1/2 oră înainte de prizele de acid nicotinic, ceea ce dovedește mecanismul prostaglandinic al vasodilatației); fenomene de iritație gastrointestinală: greață, vomă, epigastralgie, diaree (începerea tratamentului cu doze mici și administrarea imediat după mese evită sau diminuează asemenea tulburări); hepatotoxicitate dozodependentă, asociată cu creșterea enzimelor hepatice (transaminaze, fosfataza alcalină); crește nivelul plasmatic al acidului uric cu creșterea frecvenței crizelor de gută.

Alte reacții adverse, relativ rare, se manifestă prin tulburări de vedere, uscăciunea ochilor, pigmentarea pielii, activarea ulcerului, intoleranța la glucoză cu hiperglicemie reversibilă, cu excepția unor cazuri de diabet latent.

Asocierea cu medicamente antihipertensive poate accentua neplăcerile vasodilatației și favorizează hipotensiunea ortostatică. Preparatele retardate, a căror folosință nu este recomandabilă, pot provoca accidente hepatotoxice severe, până la necroză acută.

**Contraindicații:** afecțiunile hepatice, diabetul, guta, boala ulceroasă, sarcina (cu excepția stărilor de hiperlipidemie marcată cu risc de pancreatită acută).

**Acipimoxul** este un analog al acidului nicotinic, care are efecte asemănătoare acestuia. Dozele uzuale sunt de 250 mg de 2-3 ori/zi. Este mai bine suportat – provoacă mai puțin fenomene congestive și intoleranță gastrointestinală. Nu produce hiperglicemie.

**Probucolul** este un compus difenolic care posedă un efect relativ modest hipolipidemiant, comparativ cu alte preparate.

**Farmacodinamia:** reduce colesterolul plasmatic total cu 10-25%, pe seama colesterolului LDL, dar și a celui HDL (efect dezavantajos).

Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut, probucolul crește epurarea LDL, fenomen independent de receptorii specifici, probabil preparatul diminuează sinteza de colesterol în etapa acetat-mevalonat.

Prezintă interes în tratamentul aterosclerozei, datorită efectului antioxidant. Probucolul blochează oxidarea acizilor grași din componența LDL, ceea ce face ca



aceste lipoproteine să nu mai poată fi încorporate în macrofage, respectiv macrofagele să nu se mai poată transforma în celulele spumoase cu rol aterogen.

Efectul hipolipidemiatic este maxim după 1-3 luni de tratament. VLDL și trigliceridele nu sunt influențate. Preparatul reduce xantoamele.

**Farmacocinetica:** se absoarbe limitat din intestin, în sânge se leagă de lipoproteine, mai ales de LDL. Concentrația plasmatică crește treptat în decurs de 3-4 luni. Este depozitat pentru timp îndelungat în țesutul adipos. Se elimină în principal prin bilă și scaun.

**Indicațiile:** probucolul este considerat ca un hipolipidemiatic de a 2-a alegere pentru tratamentul stărilor de hipercolesterolemie, dar constituie tratamentul de elecție în hipercolesterolemia familială homozigotă. Dozele recomandate sunt de 500 mg de 2 ori/zi, la mesele de dimineață și seară.

**Reacțiile adverse:** diaree, flatulență, dureri abdominale, greață, hiperhidroză. Uneori poate provoca modificări electrocardiografice (prelungirea intervalului QT), ceea ce contraindică medicamentul.

**Contraindicații:** colestaza, hepatita, afecțiunile inflamatorii ale intestinului, sarcina și folosirea la copii.

### FACTORII LIPOTROPI

Din această grupă fac parte *colina, metionina, inozitolul, vitamina B<sub>12</sub> și acidul folic*, factori metabolici, capabili să ușureze transportul grăsimilor de la ficat către depozitele adipoase. Acțiunea lipotropă nu are însă o valorificare terapeutică concludentă și eficacitatea reală a preparatelor nu a fost stabilită. Preparatele sunt folosite pentru efectul lipotrop, fie în doze mari ca medicație unică, fie în doze mici în asociații medicamentoase variate.

**Colina (choline)**, este un factor biochimic care provine din alimente și din metabolism. Ea intră în componența membranelor biologice și a lipoproteinelor plasmatică. Prin intermediul lipoproteinelor plasmatică este implicat în transportul acizilor grași de la ficat spre țesutul adipos. Participă în reacții metabolice importante – sinteza metioninei și a creatinei. Este componentă a acetilcolinei, neurotransmițător al sinapselor colinergice periferice și centrale.

**Indicațiile și modul de administrare:** importanța colinei ca medicament este îndoielnică, deoarece la om nu s-au descris tulburări carentiale. Este recomandată pentru profilaxia și tratamentul încărcării grase a ficatului la alcoolici, în stadiul incipient al cirozei, în distonii ale sistemului nervos vegetativ, ca și în unele afecțiuni ale sistemului nervos central – diskinezia tardivă produsă de neuroleptice, coree, boala Alzheimer ș.a. Eficacitatea reală însă nu a fost stabilită.

Se administrează pe cale orală, sub formă de clorură, tartrat, citrat sau orotat, câte 1 g de 2-6 ori/zi; în tulburările nervos-centrale se recomandă doze mai mari, până la 20 g/zi. Există și forme farmaceutice injectabile.

Preparatele de **lecitină**, administrate oral în doze mari, sunt de asemenea o sursă de colină.

**Metionina** este un tioaminoacid cu proprietăți lipotrope. Necesarul este de 2-13 g/zi. Este folosită la bolnavii hepatici, care nu pot consuma o dietă adecvată, ca și la cei sub

influența unor agenți hepatotoxici. Eficacitatea este discutabilă. Dozele recomandate sunt de 1-4 g/zi oral, fracționat. Metionina este utilizată ca antidot în intoxicația acută cu paracetamol, pentru evitarea afectării hepatice. Se administrează câte 2,5 g oral, la fiecare 4 ore, începând din primele ore ale intoxicației.

**Contraindicații:** metionina este contraindicată în bolile hepatice grave – hepatită severă, coma hepatică, encefalopatia portală și în stările de hiperamoniemie, situații în care poate agrava toxemia.

**Inozitolul** ca și colina, este o componentă esențială a dietei la om. Are proprietăți lipotrope. Administrat oral în doze de 1-2 g/zi este folosit, cu rezultate îndoielnice, în tratamentul afecțiunilor hepatice cu încărcare grasă și în nevrita diabetică.

**Vitamina B<sub>12</sub>** are de asemenea proprietăți lipotrope. Dozele mari de 1-5 mg intramuscular zilnic sau la 2 zile, sunt recomandate la hepatici și în afecțiunile neurologice. Eficacitatea este discutabilă.

**Tabelul 2.21.1**

**Asociațiile de medicamente hipolipemizante**

Asociația	Indicațiile	Avantajele	Dezavantajele
Fibrat + rășină	Hiperlipoproteinemii de tip multiplu	Acțiune sinergică; scade LDL și VLDL	Crește riscul de litiază biliară
Statină + rășină	Hipercolesterolemie familială; hiperlipoproteinemie de tip multiplu	Acțiune sinergică; statinele împiedică creșterea LDL prin rășină, în hipercolesterolemii	Asociația poate fi ineficace față de VLDL crescute
Acid nicotinic + rășină	Hiperlipoproteinemie de tip multiplu; hipercolesterolemie familială heterozigotică	Acțiune sinergică; rășina atenuază iritația gastrică produsă de acidul nicotinic	
Acid nicotinic + statină	Hipercolesterolemie familială și alte forme de hipercolesterolemie	Acțiune sinergică	Risc crescut de miopatie și disfuncție hepatică
Acid nicotinic + statină + rășină	Hiperlipoproteinemie de tip multiplu și alte hiperlipoproteinemii cu VLDL și LDL crescute; hipercolesterolemie (forme severe)	Acțiune sinergică; risc mai mic de reacții adverse (doze mici)	

Hipolipidemiantele: mecanismul de acțiune, efectul și indicațiile

Hipolipide - miant	Modificarea lipidelor plasmatic		Mecanismul de acțiune	Indicațiile
	Colesterol	Tg		
<b>Fibratii:</b> Clofibrat Bezafibrat Gemfibrozil Fenofibrat	↓ 5-15% ↓ 5-15% ↓ 5-15% ↓ 5-15%	↓ 5-30% ↓ >15% ↓ >15% ↓ >15%	Stimulează lipoprotein-lipaza, crește catabolismul VLDL; favorizează oxidarea acizilor grași în ficat, favorizează inhibarea sintezei acizilor grași în ficat.	Hipertrigliceridemie familială Hipertrigliceridemie poligenică Hiperlipoproteinemie familială tip III
<b>Statine:</b> Lovastatină Simvastatină Pravastatină Atorvastatină	↓ 15-35%	↓ 10-25%	↓ Sinteza Co prin inhibarea H MG CoA reductazei, ↑ epurarea LDL prin ↑ numărului receptorilor pentru LDL	Hipercolesterolemie familială (forma heterozigotică) Hiperlipoproteinemie de tip multiplu
<b>Rășini fixatoare de acizi biliari:</b> Colestiramin Colestipol	↓ 15-30%	↓ 0-5%	Fixează acizii biliari în intestin, micșorează sinteza și grăbește eliminarea colesterolului prin fecale	Hipercolesterolemia familială (forma heterozigotică)
<b>Acidul nicotinic și derivații săi:</b> Acipimox Niacină	↓ 15-30%	↓ 20-50%	Inhibă lipoliza la nivelul țesutului adipos, scade eliberarea acizilor grași, ca urmare scade sinteza hepatică de VLDL și LDL- colesterol	Toate tipurile de hiperlipidemii
<b>Probucol</b>	10-25%	0	Scade sinteza Co; împiedică formarea de celule spumoase ateromatose prin ↑ oxidării și epurării LDL	Hipercolesterolemie poligenică

Tg = trigliceride; Co = colesterol; ↓ = scade, ↑ = crește.

### ENZIMELE ȘI ANTIENZIMELE

Enzimele sunt proteine cu funcție catalitică, produse de celule vii, capabile să acționeze independent de celulele care le-au produs. În funcție de acțiunea exercitată, enzimele se divizează în: proteolitice, fibrinolitice (vezi medicația antitrombotică), enzime digestive (cu acțiune substitutivă).

## Clasificarea enzimelor

### I. Preparate enzimatice proteolitice:

tripsina;	colagenaza;
chimotripsina;	elastolitina;
chimopsina;	ribonucleaza;
terilitina	dezoxiribonucleaza.

### II. Preparate enzimatice ce ameliorează digestia:

pepsina;	acidin-pepsina;	abomina;
pancreatina;	triferment;	festal.
panzinorm;	somilaza;	

### III. Preparate enzimatice fibrinolitice:

streptokinaza;	urokinaza;
streptodecaza;	activatorul tisular al plasminogenului.
anistreplaza;	

### IV. Preparate enzimatice cu diverse acțiuni:

hialuronidaza;	ronidaza;	penicilinaza;
L-asparaginaza;	lecozim;	citocrom C.

### V. Preparate enzimatice cu proprietăți antibacteriene

acidul clavulanic;	bactisubtil;	cilastatina.
--------------------	--------------	--------------

## ENZIMELE LITICE

Enzimele litice sau proteolitice sunt enzime care aplicate local, în aerosol, sau instilații, au acțiune proteolitică asupra proteinelor din celulele necrotizate.

**Farmacodinamia:** preparatele lizează puroiul, țesutul necrotic, fibrele de acid dezoxiribonucleic care îngroașă mucusul trahiobronșic. Facilitează acțiunea antibioticelor, activează fagocitoza, favorizează granulația și epitelizarea rănilor.

**Indicații:** în afecțiunile aparatului respirator – bronșite, traheite, pneumonii; topic pentru îndepărtarea detritusului celular și favorizarea cicatrizării în ulcerele trofice la diabetici, aterosclerotici; plăgi supurate, arsuri de gradele II și III, furunculoză.

**Tripsina** se utilizează: sub formă de inhalații (aerosol) în afecțiunile bronhopulmonare; intramuscular: în tromboflebite, osteomielite, haimorite ș.a. – câte 5-10 mg/zi, dizolvând praful în soluție de procaină de 2%; sub formă de colir de 0,25-1% se administrează în irite, iridociclite ș.a, se picură de 3-4 ori/zi în sacul conjunctival, timp de 1-3 zile; la necesitate se utilizează și intrapleural.

Preparatul provoacă reacții alergice legate de absorbția produselor de protioliză, hipertermii, tahicardie.

**Contraindicații:** tuberculoza pulmonară, emfizeme, hepatite și ciroza ficatului, pancreatita, răni tumoroză. Acțiunea iritantă asupra mucoasei trahiobronșice limitează utilizarea terapeutică.

**Chimotripsina** este mai eficientă și se inactivează mai încet decât tripsina.

**Dezoxiribonucleaza** – se utilizează în soluție de 0,2%, sub formă de colir; de asemenea se injectează în sacul conjunctival câte 0,5 ml/zi, timp de 2-4 săptămâni; se picură în nas în cazul infecțiilor cu adenovirus, timp de 2-5 zile.

**Terrilitina** se aplică sub pansament, pe rana necrotizată, în soluție de 40-50 unități proteolitice (UP). Se dizolvă conținutul unui flacon de 200 UP în 4-5 ml apă pentru injecții sau de procaină de 0,25%. Se utilizează și sub formă de inhalatii.

**Enzime fibrinolitice:** sunt antifibrinoliticele – streptokinaza, urokinaza, anistreplaza sau APSAC, alteplaza ș.a. (vezi medicația antitrombotică din tema „Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor cu influență asupra hemostazei și fibrinolizei”).

### ENZIMELE CU ACȚIUNE SUBSTITUTIVĂ DIGESTIVE

Preparatele enzimelor digestive sunt produse din pancreasurile exocrine ale animalelor și conțin enzimele principale ale acestei glande: tripsină, chimotripsină, amilază, lipază, maltază, pancreatină, în diferite compoziții, în funcție de preparat. De asemenea pot fi extrase din mucoasa gastrică animală (pepsina, acidin-pepsina). Ele substituie enzimele digestive ale stomacului, pancreasului și duodenului, ele stimulează sinteza și eliminarea, ameliorând digestia proteinelor, glucidelor și lipidelor; înlătură steatoreea, flatulența.

Sunt folosite în afecțiunile sistemului gastrointestinal: pancreatită cronică cu insuficiență exocrină, fibroză pancreatică, stare după extirparea pancreasului; boli inflamatorii cronice ale stomacului, intestinului, ficatului, vezicii biliare; dispepsii, flatulență ș.a, precum și pentru prevenirea tulburărilor digestive după mese abundente.

Reacțiile adverse sunt rare și minore, de obicei reacții alergice, hiperuricemie.

Sunt contraindicate în hipersensibilitate la componente, în pancreatita acută, acutizarea pancreatitei cronice.

**Oraza** – preparat care conține amilază, lipază, maltază. Se utilizează în hepatite, colecistite, ulcer gastric hipoacid, pancreatite: câte o linguriță de granule de 3 ori în zi, ce corespunde la 0,2 g orază (în timpul sau după mese).

**Solizim** conține lipaze care posedă efect lipolitic, hidrolizează grăsimile de origine animală și vegetală. Se dozează în unități lipolitice (UL). Se administrează oral câte 40000 UL (2 comprimate) de 3 ori în zi, în timpul meselor sau imediat după mese, timp de 3-4 săptămâni.

**Panzinorm forte** este preparat combinat, care conține extract din mucoasa gastrică, bilă, pancreatină, aminoacizi. În stomac cedează extractul din mucoasa gastrică (stratul extern al drajeului), nucleul drajeului este enterosolubil și cedează celelalte componente în duoden.

Este indicat în afecțiunile cronice ale tractului gastrointestinal: gastrite, enterocolite, pancreatite, colecistite ș.a, perioada postoperatorie după intervențiile pe tractul gastrointestinal, pancreas și ficat.

**Festal** – este un preparat combinat care conține amilază, lipază, protează. De obicei se recomandă câte 1-3 drajeuri în timpul mesei sau după masă. Drajeurile sunt acoperite cu o peliculă acidorezistentă, care se dizolvă numai în duoden, unde cedează principiile active.

**Pepsina** – extract din mucoasa gastrică animală, se administrează intern câte 0,2-0,5 g de 2-3 ori în zi înaintea mesei sau la mese, de obicei cu suc gastric de 1-3%, în gastritele hipoacide, dispepsii.

**Acidin-pepsina:** oral câte 0,5-0,25 g de 3-4 ori/zi, în prealabil dizolvate în 1/2-1/4 de pahar de apă.

### ENZIME DIN DIVERSE GRUPE

**Hialuronidaza** este un ferment obținut din testiculele bovinelor, prezentată sub formă de pulbere liofilizată care se dizolvă ușor în apă.

Mecanismul de acțiune constă în depolimerizarea acidului hialuronic care este indicat în: contracturile articulare, spondiloartrita anchilozantă, artrita reumatoidă, cicatricile pielii de diversă geneză, tuberculoza pulmonară, aderențe postoperatorii, radiculopatii, plexite, keratite ș.a.

Hialuronidaza se administrează în funcție de indicații, de exemplu: câte 1 ml subcutan lângă țesutul modificat sau intramuscular; în colir de 0,1% – subconjunctival, re-trobulbar – în maladiile oculare; 64 U dizolvate în 30 ml apă – prin electroforeză. De obicei tratamentul durează 10-15 zile. Hialuronidaza crește absorbția medicamentelor administrate parenteral. Este contraindicată în neoplazii.

### INHIBITORII ENZIMELOR (antienzimele)

#### Clasificarea preparatelor antienzimatic

##### I. Preparatele antiproteolitice:

aprotinina.

##### II. Enzimele antifibrinolitice:

acidul aminocaproic;

acidul aminometilbenzoic;

acidul tranexamic;

aprotinina

(Antienzimele antiproteolitice și antifibrinolitice sunt relatate în tema: „Principiile farmacodinamice și farmacocinetice de utilizare rațională a preparatelor cu influență asupra hemostazei și fibrinolizei”, în medicația hemostatică.)

##### III. Inhibitori ai enzimelor microbiene

**Acidul clavulanic** este un inhibitor al beta-lactamazelor microbiene. Preparatul protejează unele antibiotice beta-lactamice față de inactivarea de către penicilinaze, preîntâmpină dezvoltarea rezistenței microbiene și lărgeste spectrul de acțiune al antibioticelor.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea beta-lactamazelor secretate de stafilococi și unele bacterii gramnegative, prin fixarea ireversibilă de ele, în urma căreia inelul beta-lactamic se desface, enzimele devenind inactice. De obicei se asociază amoxicilinei (amoxiclav, augmentin) în proporție de 2/1 sau 4/1.

**Cilastatina** este inhibitor al unui ferment dehidropeptidaza renală, care inactivează imipenemul, antibiotic beta-lactamic din grupa carbapenemilor. De obicei preparatele se asociază în părți egale (tienam, zienam).

## 2.22. FARMACOLOGIA CLINICĂ A PREPARATELOR ANTIMICROBIENE

### 2.22.1. ANTIBIOTICELE

Antibioticele sunt niște chimioterapice produse de microorganisme sau sintetizate după modelul compușilor naturali, cu acțiune specifică asupra diferitor microorganisme patogene – bacterii, riketsii, fungi etc.

#### Clasificarea antibioticelor după structura chimică:

##### I. Antibioticele beta-lactamice:

##### A. Penicilinele (penami)

###### 1) Biosintetice:

benzilpenicilină, benzatinbenzilpenicilină, procainbenzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, feneticilină.

###### 2) Izoxazolilpeniciline (antistafilococice):

cloxacilină, flucloxacilină, oxacilină, dicloxacilină, nafcilină.

###### 3) Aminopeniciline:

ampicilină, epicilină, amoxicilină, bacampicilină, ciclacilină, talampicilină, pivampicilină, hetacilină.

###### 4) Carboxipeniciline:

carbenicilină, carfecilină, carindacilină, ticarcilină.

###### 5) Ureidopeniciline:

mezlocilină, azlocilină, piperacilină.

###### 6) Amidinopeniciline:

mecilinam, pivmecilinam, temocilină.

##### B. Cefalosporinele (cefeme):

###### 1) generația I:

cefadroxil, cefapirină, cefazolină, cefalexină, cefatrizină, cefradină, cefalotină, cefazedonă;

###### 2) generația II:

cefotetan, cefaclor, cefuroximă, cefamandol, cefotiam, cefmetazol, cefonicid, cefoxitină;

###### 3) generația III:

cefixim, cefpiramidă, ceftributen, cefodizimă, cefpodoximă, ceftizoximă, cefoperazonă, cefsulodină, ceftriaxonă, cefotaximă, ceftazidimă;

###### 4) generația IV:

cefepimă, cefpiromă.

##### C. Carbapenemii (penemi):

imipienem, biapenem, meropenem, ertapenem.

##### D. Carbacefeme:

loracarbef.

##### E. Monobactamii:

aztreonam, carumonam, tigemonam.

## **Asocieri ale beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze:**

amoxicilină + acid clavulonic, ampicilină + sulbactam, piperacilină + tazobactam, ticarcilină + acid clavulonic, cefoperazonă + sulbactam.

## **II. Aminoglicozidele:**

### *1) generația I:*

streptomycină, neomicină, spectinomycină, kanamicină, paromomicină;

### *2) generația II:*

gentamicină, tobramicină, sisomicină;

### *3) generația III:*

amikacină, netilmicină, isepamicină, dibecamicină.

## **III. Macrolidele:**

### *1. generația I (naturale):*

eritromicină, oleandomicină, spiramicină, josamicină, leicomycină;

### *2. generația II (semisintetice):*

roxitromicină, azitromicină, diritromicină, fluritromicină, claritromicină, midecamicină, miocamicină, rochitamicină.

## **IV. Lincosamidele:**

clindamicină, lincomicină.

## **V. Tetraciclinale:**

### *1) generația I:*

tetracilină, rolitetracilină, metacilină, oxitetracilină, demeclociclină;

### *2) generația II:*

doxiciclină, minociclină.

## **VI. Amfenicolii:**

cloramfenicol, tiamfenicol.

## **VII. Polipeptidele:**

polimixină B, polimixină M, colistină, bacitracină.

## **VIII. Glicopeptidele:**

vancomicină, ristomicină, teicoplanină, daptomicină.

## **IX. Derivații acidului fuzidinic:**

fuzidină.

## **X. Ansamicinele (derivații rifamicinei):**

rifampicină, rifaximină, rifamicină, rifabutină.

## **XI. Polienele:**

nistatină, levorină, amfotericină B, grizeofulvină, micoheptină, natamicină.

## **XII. Alte antibiotice:**

cicloserină, capreomicină, fuzafungină, fosfomicină ș.a.

## **Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune:**

### *I. Inhibitorii sintezei membranei citoplasmaticе (peretelui celular):*

penicilinele, cefalosporinele, vancomicina, ristomicina, bacitracina, ciclo-serina.

### *II. Inhibitorii funcției membranei citoplasmaticе:*

polimixinele, amfotericina B, polienele.

### *III. Inhibitorii sintezei proteinelor:*



aminoglicozidele, tetraciclinele, macrolidele, lincosamidele, cloramfenicolul, fuzidina.

- IV. Inhibitorii sintezei acizilor nucleici:**  
ansamicinele, grizeofulvina.

### **Clasificarea antibioticelor după spectrul de acțiune:**

**I. Antibiotice cu acțiune preponderentă asupra florei grampozitive (cocii și bacilii grampozitivi, cocii gramnegativi, spirochetele, actinomicetele):**

- penicilinele biosintetice și semisintetice din grupa oxacilinei;
- cefalosporinele de generația I;
- macrolidele, lincosamidele;
- antibioticele glicopeptidice (ristomicina, vancomicina, teicoplanina);
- derivații acidului fuzidinic (fuzidina).

**II. Antibiotice cu acțiune preponderentă asupra florei gramnegative (cocii și bacilii gramnegativi, cocii grampozitivi):**

- aminoglicozidele;
- polimixinele;
- cefalosporinele de generația II;
- amino- și carboxipenicilinele.

**III. Antibiotice cu spectru larg de acțiune (cocii și bacilii grampozitivi și gramnegativi, riketsiile, chlamidiile, protozoarele, vibrionii etc.):**

- tetraciclinele;
- amfenicolii;
- ansamicinele.

**IV. Antibiotice cu spectru „ultralarg” de acțiune (în special eficiente față de agenții patogeni gramnegativi, agenții patogeni cu polirezistență, agenții intraspitalicești etc.):**

- ureidopenicilinele;
- cefalosporinele de generațiile III și IV;
- monobactamii;
- carbabapenemii, carbacefemii;
- asocierile beta-lactaminelor cu inhibitorii beta-lactamazelor.

### ***Beta-lactaminele***

#### **Mecanismul de acțiune și rezistența microbiană:**

Beta-lactaminele acționează bactericid, inhibând biosinteza peretelui celular al microorganismelor. Acțiunea antimicrobiană e legată de prezența inelului beta-lactamic în structura lor chimică. Ținta acțiunii antibioticelor sunt transpeptidazele și carboxipeptidazele – enzime ce participă în sinteza peptidoglicanului, care este un component esențial al peretelui celular. Datorită capacității de a se lega cu penicilinele și alte beta-lactamine, aceste enzime servesc drept receptori specifici („peniciling-binding proteins”). Beta-lactaminele cuplează aceste enzime, blocându-le și împiedicând formarea rețelei de fibre de peptidoglican care asigură soliditatea peretelui celular. Astfel, activitatea antimicrobiană a diferitor antibiotice din grupa beta-lactaminelor este determinată în

primul rând de afinitatea față de aceste proteine (enzime) membranare. Cu cât afinitatea este mai mică, cu atât sunt necesare concentrații mai mari ale antibioticului pentru a bloca funcția enzimelor. Totodată, penicilinele și alte beta-lactamine activează niște enzime autolitice (autolizine, mureinhidrolaze), posibil prin înlăturarea unui mecanism inhibitor, ca urmare a acționării proteinelor membranare receptoare. Aceste deficiențe ale peretelui celular, cauzate de blocarea formării legăturilor încrucișate, activarea proceselor autolitice, fac ca celulele bacteriene situate în mediul izoton să devină vulnerabile la forțele osmotice, deoarece mediul intracelular este hipertonic. Astfel are loc liza celulelor bacteriene (acțiune bactericidă).

Trebuie menționat că pentru a putea interacționa cu transpeptidazele și carboxipeptidazele membranare, antibioticele trebuie mai întâi să treacă prin straturile externe ale peretelui celular. La microorganismele grampozitive capsula externă nu este o barieră pentru penetrarea lor. Difuzia antibioticelor se face prin niște pori membranari ce servesc celulei microbiene pentru transportul substanțelor nutritive în celulă. Cu cât e mai mare molecula antibioticului cu atât este mai dificilă trecerea lui prin acești pori. O barieră importantă pentru difuzia beta-lactaminelor este stratul lipopolizaharidic al membranei externe la microorganismele gramnegative. Accesul antibioticelor beta-lactamine, de asemenea, este limitat de enzimele beta-lactamaze care hidrolizează antibioticele. În microorganismele gramnegative aceste beta-lactamaze sunt situate în spațiul periplasmatic între membrana externă și membrana internă, la cele grampozitive enzimele difundază liber în mediul extern.

Ținând cont de cele expuse, se poate menționa că particularitățile individuale ale antibioticelor din clasa beta-lactaminelor sunt determinate de afinitatea față de proteinele membranare receptoare, de capacitatea de penetrare prin structurile externe ale peretelui celular și de rezistența la beta-lactamaze.

Sunt microorganisme rezistente în mod natural la beta-lactamine. Ca exemplu pot servi micoplasmele care nu posedă perete celular, microorganismele ce sintetizează beta-lactamaze de tipul A sau C, microorganismele cu penetrabilitate redusă pentru beta-lactamine a structurilor externe ale peretelui celular. În urma mutațiilor genetice, apar microorganisme cu rezistență dobândită. Ea poate fi determinată de diminuarea afinității proteinelor membranare specifice către antibiotice, diminuarea permeabilității structurilor externe ale peretelui celular, apariția unor beta-lactamaze noi.

## PENICILINELE

### Spectrul de acțiune:

**Penicilinele biosintetice (naturale)** au spectru de acțiune relativ îngust, ce cuprinde preponderent microorganisme grampozitive (streptococi, pneumococi, enterococi, stafilococi (mai puțin), *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), unui coci gramnegativi (meningococii) și anaerobi (*Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Actinomyces israeli*), spirochete (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*). Microorganismele gramnegative sunt rezistente, cu excepția *Haemophilus ducreyi* și *Pasteurella multocida*.

**Izoxazolipenicilinele:** sunt active față de stafilococii secretori de beta-lactamaze, datorită faptului că în molecula acestor peniciline sunt prezente catene laterale volu-

minoase, rezistente la acțiunea hidrolitică a acestor enzime. În rest, spectrul de acțiune este asemănător cu cel al penicilinelor naturale, însă activitatea antimicrobiană este mai slabă.

**Aminopenicilinele.** Au spectru antibacterian lărgit în comparație cu penicilinele naturale. Acționează asupra unor bacterii gramnegative (unele tulpini de *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*). Acționează asupra *Helicobacter pylori*, unii anaerobi (cu excepția *B. fragillis*). Activitatea față de cocii grampozitivi și gramnegativi este asemănătoare ca la penicilinele naturale. O parte considerabilă din bacilii gramnegativi, inițial sensibili la ampicilină, cu timpul au devenit rezistenți. Stafilococul penicilinazo-pozitiv este rezistent. Ampicilina se absoarbe rău la administrarea orală, de aceea este preferabilă administrarea ei parenterală. Pivampicilina, bacampicilina, talampicilina sunt esteri ei ampicilinei care acționează prin descompunerea antibioticului în organism cu eliberarea ampicilinei.

**Carboxipenicilinele** sunt asemănătoare, după spectrul antimicrobian, cu aminopenicilinele, dar activitatea față de cocii grampozitivi este mai mică. Spectrul de acțiune cuprinde și *Pseudomonas aeruginosa*. Pentru obținerea efectului sunt necesare doze mai mari, dar care se suportă bine. Ticarcilina acționează bine asupra anaerobilor, cu excepția *Bacteroides spp.*

**Ureidopenicilinele** au activitate mai mare asupra bacteriilor gramnegative comparativ cu carboxipenicilinele. Activitatea antimicrobiană față de *Pseudomonas aeruginosa*: azlocilina = piperacilina > ticarcilina > carbenicilina. Acțiunea asupra bacteriilor grampozitive este asemănătoare ca la aminopeniciline.

Carboxipenicilinele, în special carbenicilina, se utilizează în doze nictemerale mai mari ca ureidopenicilinele, de aceea în organism nimerește în cantitate sporită sodiul, ce poate duce la agravarea stării pacienților cu insuficiență cardiacă sau renală. Formele injectabile ale acestor antibiotice conțin cantitățile menționate mai jos de sodiu (în mEq/l):

carbenicilina – 4,7; azlocilina – 2,17; ticarcilina – 5,2; piperacilina – 1,98.

**Amidinopenicilinele** au un spectru de acțiune relativ îngust, care include bacterii gramnegative, în special enterobacteriacee. La concentrații obișnuite acționează bacteriostatic, la concentrații mari, ce se formează în urină, acțiunea este bactericidă. Sunt rezistenți: *Serratia*, *Proteus indol-pozitiv*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*

**Farmacocinetica.** (vezi tabelul 2.22.1.1) Majoritatea penicilinelor se absorb repede și complet la administrarea parenterală. Administrarea i/m a dozelor mari poate provoca acțiune iritantă locală, fiind preferabilă uneori calea intravenoasă de administrare. Absorbția penicilinelor la administrarea orală este diferită, fiind dependentă de stabilitatea la acidul clorhidric și legarea de proteine. Pentru a minimiza legarea preparatelor cu componentele alimentelor, se administrează pe nemâncate sau cel puțin peste o oră după mese.

Penicilinele se distribuie larg în țesuturile și lichidele organismului, inclusiv lichidul pleural, pericardic, intraarticular, intraabdominal, plămâni, oase, vezica biliară, rinichi. Penicilinelor le permite să treacă bariera placentară, trec în laptele matern.

Majoritatea penicilinelor, cu excepția ticarcilinei, se metabolizează în proporție de până la 50% în ficat.

Eliminarea penicilinelor se face preponderent pe cale renală (prin filtrație glomerulară și secreție tubulară). Unele peniciline se elimină în concentrații mari cu bila (nafcilina, ampicilina, mezlocilina, benzilpenicilina, piperacilina, pivmecilinamul). Nafcilina se elimină în proporție de 80% cu bila și doar 20% cu urina. Insuficiența renală puțin modifică concentrația plasmatică a nafcilinei. Penicilinele, de asemenea, se elimină cu saliva, laptele matern, atingând concentrații de 3-15% din cea plasmatică.

**Tabelul 2.22.1.1**

**Parametrii farmacocinetici ai unor peniciline**

Preparatul	Doza (mg) Calea de adm.	Biodisponibilitatea (%)	C. max (mg/l)	Cuplarea cu proteinele plasmatice (%)	Biotransformarea (%)	T <sub>0,5</sub> (ore)	Eliminarea renală (%)
Benzilpenicilină	500 i/v		4,5	65	20-50	0,6	48
Fenoximetilpenicilină	500 p/os	35	3-3,6	80	50-70	0,74	50
Ampicilină	500 i/m 500 p/os	40	9 5,1	20 20	10-50 10-50	0,8 0,8	50 50
Amoxicilină	500 p/os 500 i/m	80	16 6,5	17 90	10-20 40-50	1 0,8	50 42
Oxacilină	500 p/os	30	2	90	40-50	0,6	20
Carbenicilină	1000 i/m		29,8	50-60	10-30	1,5	80
Ticarcilină	750 i/m		24,1	45	5	1,2	70
Piperacilină	1000 i/v		70,7	20-40		1	70-80

**Indicațiile pentru administrare:**

**Penicilinele naturale sunt indicate în:**

- infecții cu streptococi: tonzilită, faringită, erizipel, scarlatină, infecții puerperale, otită, mastoidită, septicemii;
- endocardită lentă cu streptococ viridans, endocardită enterococică;
- infecții cu pneumococ: meningite, pneumonii, septicemii;
- infecții cu meningococ: meningite, meningococcemie;
- gangrenă gazoasă, tetanos, difterie;
- sifilis (primar, secundar);
- tratament profilactic în reumatism.

**Penicilinele antistafilococice sunt indicate în:**

- tratamentul infecțiilor stafilococice;

**Aminopenicilinele pot fi indicate în:**

- sinuzite, otite, bronșite provocate de pneumococ, streptococ piogen, *H. influenzae*;
- meningite bacteriene acute la copii, provocate de pneumococ, meningococ, *H. influenzae*;

- gastroenterite salmonelozice, infecții biliare cu colibacili sensibili;
- infecții urinare cu germeni sensibili: colibacili, *Proteus mirabilis* etc.;
- listerioză.

#### **Carboxipenicilinele și ureidopenicilinele se pot indica în:**

- infecții respiratorii, pulmonare, intraabdominale, pelvine, urinare, ginecologice, ale pielii, oaselor, articulare cu germeni sensibili (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus indol-pozitiv*, anaerobi etc.).

#### **Amidinopenicilinele se pot indica în:**

- infecții urinare provocate de germeni sensibili (enterobacteriacee).

**Reacțiile adverse.** Penicilinele sunt cele mai puțin toxice printre antibiotice.

Reacțiile adverse, mai frecvent sunt condiționate de hipersensibilitatea față de peniciline și se manifestă prin reacții alergice. Reacțiile alergice sunt declanșate de administrarea antibioticului la 10-15% din persoanele cu antecedente alergice la peniciline, față de mai puțin de 1% în cazul celor fără asemenea antecedente. Pentru toate penicilinele este caracteristică sensibilizarea încrucișată și reacțiile alergice încrucișate. Antigenitatea penicilinelor se datorește moleculelor de antibiotic nemodificate, dar mai ales unor metaboliți, printre care și peniciloilamida, ce rezultă din desfacerea inelului beta-lactamic. Cuplată cu proteinele, peniciloilamida determină cel mai frecvent sensibilizarea. Benzilpenicilina este foarte antigenică, penicilinele semisintetice sunt mai puțin sensibilizante, cu excepția ampicilinei care produce frecvent erupții cutanate.

*Reacțiile alergice se pot manifesta prin:*

- urticarie, eritem cutanat (cele mai frecvente, circa 60% din totalul reacțiilor alergice);
- erupții purpurice, erupții buloase, reacții cutanate grave de tipul *Stevens-Johnson* (sunt rare);
- reacții de tip boala serului, edem angioneurotic, febră, reacții pulmonare infiltrative cu eozinofilie, nefrită interstițială, tumefiere articulară (de asemenea se întâlnesc rar);
- șocul anafilactic este cea mai periculoasă manifestare a alergiei la peniciline și are o incidență, la bolnavii tratați cu peniciline, de circa 0,02%; 10% din cazurile de șoc anafilactic evoluează letal.

**Alte efecte nedorite:** Dozele mari pot avea acțiune iritantă asupra SNC, inclusiv – scoarței cerebrale (se întâlnește rar, la doze mai mari de 20 mln benzilpenicilină în zi).

Acțiunea iritantă locală se poate manifesta la administrarea dozelor mari i/m sau i/v (dureri, tromboflebite, degenerarea nervului infiltrat). La administrarea i/m a dozelor mari de benzilpenicilină potasiacă se poate dezvolta necroză aseptică.

Preparatele cu spectru largit (ampicilina, amoxicilina), administrate oral, pot provoca dereglări dispeptice – greață, vomă, diaree, enterite, disbacterioză intestinală. Carboxipenicilinele pot provoca dereglări electrolitice (hipermatriemie, hipopotasemie), creșterea transaminazelor, nefrite interstițiale, convulsii la doze mari.

#### **Interacțiunile medicamentoase:**

- Heparina, anticoagulatele orale, preparatele trombolitice, în asociere cu doze mari de carbenicilină, piperacilină, ticarcilină, administrate parenteral – crește riscul hemoragiilor, deoarece penicilinele inhibă agregarea plachetelor.

- Antiinflamatoarele nesteroidiene (în special acidul acetilsalicilic, diflunisalul, alte salicilate), sulfpirazona, alți inhibitori ai agregării plachetelor în asociere cu doze mari de carbenicilină, piperacilină, ticarcilină – crește riscul hemoragiilor datorită interacțiunii aditive de inhibare a funcției plachetelor.
- Metotrexatul în asociere cu penicilinele – clearance-ul metotrexatului se poate diminua, iar toxicitatea crește, ca urmare a competiției pentru secreția tubulară în rinichi.
- Probenicidul în asociere cu penicilinele – diminuează secreția tubulară a penicinelor, crescând concentrația lor plasmatică.
- Colestiramina, colestipolul diminuează absorbția intestinală a fenoximetilpenicilinei.
- Inhibitorii enzimei de conversie, diureticele economisitoare de potasiu în asociere cu benzilpenicilina potasiu pot duce la apariția hiperkaliemiei.

### CEFALOSPORINELE

Sunt o altă grupă de antibiotice beta-lactamice. Cefalosporinele au acțiune bactericidă. Mecanismul de acțiune este asemănător ca la peniciline. Ca și penicilinele acționează asupra unor proteine receptoare specifice, împiedicând formarea legăturilor transversale la nivelul polimerului peptidoglicanic din structura peretelui celulelor bacteriene și activând autolizinele acestuia.

După criteriile biologice și clinice cefalosporinele se clasifică în 4 generații. Majoritatea absolută a cefalosporinelor sunt ineficace față de stafilococi rezistenți la meticilină și față de enterococi.

#### Clasificarea cefalosporinelor după calea de administrare

##### **I. Pentru administrare parenterală:**

gen. I: cefazolină, cefalotină, cefapirină, cefatrizină;

gen. II: cefamandol, cefuroximă, cefoxitină, cefotetan, cefonicid, cefmetazol;

gen. III: cefoperazonă, cefotaximă, ceftazidimă, ceftriaxonă;

gen. IV: cefepimă, cefpiromă.

##### **II. Pentru administrare orală:**

gen. I: cefalexină, cefadroxil, cefradină;

gen. II: cefaclor, cefuroxim axetil;

gen. III: cefiximă, ceftibuten, cefpodoximă proxetil, cefotaximă hexetil, cefpodoximă.

Generația I include cefalosporinele clasice, cum ar fi cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina ș.a. Spectrul de acțiune cuprinde o bună parte din cocii grampozitivi, inclusiv pneumococul, streptococul (hemolitic, piogen, viridans), stafilococul auriu, inclusiv tulpinile penicilino-azotice, cocii gramnegativi – meningococul, gonococul. Dintre bacilii grampozitivi sunt sensibili *Cl. perfringens* și bacilul difteric. Eficacitatea față de bacilii gramnegativi este în general mică. Relativ sensibili sunt *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Spectrul de acțiune este același la preparate indiferent de calea de administrare, dar au o activitate mai mare cele administrate parenteral, printre care și cefazolina.

## Particularitățile farmacocinetice ale unor cefalosporine din generația I

**Cefalotina** se absoarbe puțin din intestin, dar se absoarbe repede și complet din locul injecției intramusculare. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de circa 71%. Difuzează bine în țesuturi și în diferite lichide din organism, dar insuficient în lichidul cefalorahidian. Se metabolizează parțial (30%), se elimină prin secreție tubulară, 52% sub formă neschimbată.  $T_{0,5}$  plasmatică este de 0,6 ore.

**Cefazolina** este de asemenea inactivă pe cale orală, însă se absoarbe repede și bine la injectarea i/m. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 89%. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1,8 ore, dar în țesuturi persistă în concentrație activă 8-9 ore. Este epurată prin eliminare renală, îndeosebi prin filtrare glomerulară.

**Cefalexina** are o biodisponibilitate de 90% la administrare orală. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 10-15%. Timpul de înjumătățire este de circa 0,9 ore. Este epurată pe cale renală, preponderent prin secreție tubulară, realizând concentrații urinare mari de substanță activă. În insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min doza se reduce de 2 ori.

**Cefadroxilul**. Administrat oral, are o biodisponibilitate aproape totală. Este larg distribuit în țesuturi.  $T_{0,5}$  - 1,2 ore. În proporție de 93% se elimină neschimbat cu urina.

## Cefalosporinele din generația a II-a

Este o grupă heterogenă de preparate cu particularități individuale de activitate, farmacocinetică și toxicitate. În general, sunt active față de aceleași microorganisme ca și preparatele din generația I, dar acționează un număr mai mare de bacterii gramnegative. La cefalosporinele din generația a II-a sunt sensibile *Enterobacter*, *Klebsiella*, (inclusiv tulpinile rezistente la cefalotină), tulpinile indol-pozitive de *Proteus*. Cefamandolul, cefuroxima, cefonicidul, cefaclorul sunt active față de *H.influenzae*, dar nu și față de *Serratia* și *B.Fragilis*, pe când cefoxitina, cefotetanul sunt active față de *B.fragilis*, unele tulpini de *Serratia*, dar nu influențează *Haemophilus influenzae*. Bacteriile grampozitive sunt mai puțin sensibile la cefalosporinele din generația a II-a, comparativ cu preparatele din generația I. Dintre microorganismele grampozitive sunt sensibili: streptococii, pneumococii, stafilococii (cu excepția celor rezistenți la metilicilină), bacilul difteric.

Enterococii și *Pseudomonas aeruginosa* sunt rezistenți.

## Particularitățile farmacocinetice ale unor cefalosporine din generația a II-a

**Cefamandolul** este inactiv pe cale orală. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 74%. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 0,8 ore, însă concentrația activă în țesuturi se menține circa 4 ore. Se elimină sub formă neschimbată cu urina.

**Cefuroxima**. Poate fi administrată oral sub formă de axetil. În mucoasa intestinală și în sânge, prin hidroliză eliberează cefuroxima. Timpul de înjumătățire mediu este de 1,7 ore. Se elimină cu urina, 93% sub formă neschimbată.

**Cefaclorul**, la administrarea orală, are o biodisponibilitate de 95%. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 25%. Timpul de înjumătățire 0,6-0,9 ore. Se elimină sub formă neschimbată cu urina până la 85%.

**Cefoxitina** nu se absoarbe din intestin. Se administrează parenteral (i/m, i/v). Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 73%. Timpul de înjumătățire este de 0,7-1,1 ore, concentrația activă în țesuturi se menține până la 2 ore. Se metabolizează puțin (până la 5%), se elimină preponderent sub formă neschimbată (până la 85%) prin rinichi.

### Cefalosporinele din generația a III-a

Sunt rezistente la beta-lactamaze. Spectrul de acțiune al acestor preparate este lărgit pentru flora gramnegativă. Preparatele din această generație de cefalosporine au o activitate înaltă față de *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* (inclusiv tulpinile polirezistente), *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Shigella*, *Moraxella*.

Activitatea asupra bacilului piocianic și *Bacteroides fragilis* este moderată (cu excepția ceftizoximei, înalt eficiente față de *B. fragilis*). Activitatea asupra florei anaerobe este asemănătoare cu cea a cefalosporinelor din generația I. Cefotaxidima și cefoperazona sunt active față de *Pseudomonas aeruginosa*, însă alte preparate au acțiune moderată numai asupra unor tulpini.

#### Particularitățile farmacocinetice ale unor cefalosporine din generația a III-a

**Cefoperazona** este inactivă pe cale orală. Administrată parenteral, se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare (până la 93%). Are un timp de înjumătățire de 2,2 ore. Nu realizează concentrații eficiente în lichidul cefalorahidian.

Se elimină preponderent (70%) prin bilă, restul – 20-30% prin rinichi sub formă neschimbată.

**Cefotaxima** nu se absoarbe din intestin. Legarea de proteinele plasmatică este moderată (36%). Timpul de înjumătățire plasmatică este de 1,1 ore. Pătrunde în lichidul cefalorahidian, realizând concentrații mari la bolnavii cu meningite. Se metabolizează în ficat în proporție de 40%. Se elimină cu urina sub formă neschimbată în proporție de 55%.

**Ceftriaxona** de asemenea este inactivă pe cale orală. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 90-95%. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 7,3 ore, dar nivelul activ al preparatului se menține în multe țesuturi și în lichidul cefalorahidian 24 ore, ceea ce permite administrarea unei doze în zi. Se elimină sub formă neschimbată prin rinichi în proporție de 49%, restul cu bila.

**Cefixima** poate fi administrată oral, având biodisponibilitatea de 40-50% (sub formă de suspensie, realizează concentrații mai mari ca la administrarea în comprimate). Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 65-70%. Aproximativ 40% din cantitatea absorbită se elimină cu urina. Timpul de înjumătățire plasmatică – 3 ore.

### Cefalosporinele din generația a IV-a

**Cefepima** este principala cefalosporină din generația a IV-a. Are un spectru antibacterian larg și probabilitatea mai mică de rezistență a bacteriilor, îndeosebi a celor



care produc beta-lactamaze. Antibioticul pătrunde mai repede decât cefalosporinele din generația a III-a prin membrana unor bacterii gramnegative datorită sarcinii pozitive a moleculei, care ușurează trecerea prin canalele voltaj-dependente ale membranei. Are afinitate superioară față de proteinele membranare receptoare. Totodată, afinitatea pentru beta-lactamaze este mai mică decât cea a cefalosporinelor din generația a 3-a.

Spectrul antibacterian include coci grampozitivi (streptococi, stafilococi cu excepția celor rezistenți la meticilină) și gramnegativi (gonococi), bacili gramnegativi. Enterobacteriaceele sunt foarte sensibile la acțiunea preparatului, atât cele care nu produc beta-lactamaze (*E.coli*, *Proteus mirabilis*), cât și cele care secretă beta-lactamaze (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus*). Antibioticul are o potență mare față de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, este activ față de stafilococul auriu sensibil la meticilină și față de streptococi (în afara enterococului). Antibioticul de asemenea este activ față de *Pseudomonas* și alte bacterii gramnegative devenite rezistente la cefalosporinele din generația a III-a. Majoritatea enterococilor și *Listeria monocitogenes* sunt rezistente. Activitatea față de *Bacteroides fragilis* și alți anaerobi este mică sau nulă. Sunt rezistenți la majoritatea anaerobilor.

**Cefpiroma**, considerată și ea ca cefalosporină de generația a IV-a, are spectrul antibacterian asemănător cefotaximei. Este mai activă ca cefotaxima față de streptococi, enterococi, bacteriacee, *Pseudomonas aeruginosa*. Este rezistentă la acțiunea multor beta-lactamaze.

### Particularități farmacocinetice

**Cefepima** se administrează parenteral, deoarece biodisponibilitatea nu este convenabilă la administrarea orală. Se leagă în proporție de 16-19% de proteinele plasmatiche. Este epurată predominant prin eliminare renală, circa 88% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire este aproximativ 2 ore. Trece în lichidul cefalorahidian.

Tabelul 2.22.1.2

#### Activitatea comparativă a cefalosporinelor (in vitro)

Generația cefalosporinelor	Activitatea față de bacterii		Rezistența antibioticelor la beta-lactamazele bacteriilor gramnegative
	Grampozitive	Gramnegative	
I	++	±	-
II	++	+	±
III	+	++	+
IV	++	++	++

Parametrii farmacocinetici ai unor cefalosporine

	Doza (mg), calea de admin.	Biodisponibilitatea (%)	C max (mg/l)	Legarea cu proteinele plasmatice (%)	T <sub>1/2</sub> (ore)	Biotransformarea (%)	Eliminarea renală (%)
<b>Generația I</b>							
Cefalexină	500, intern	90	16,9	20	0,8	2	84
Cefadroxil	500, intern	90	15,4	20	1,4	1	79-84
Cefazolină	500, i/m	-	47,1	73-87	1,8	1	66-74
<b>Generația II</b>							
Cefaclor	500, intern	50-95	5,3	25	0,8	5-15	70
Cefamandol	1000, i/m	-	20,1	56-78	0,85	2	65-80
Cefoxitină	1000, i/v	-	125	65-79	0,5-0,8	5	80-90
Cefuroximă	500, i/m	-	27,4	33-50	1,2-1,5	5	>90
Cefuroximă axetil	250, intern	52	6,3	50	1,2		50
<b>Generația III</b>							
Cefixim	400, intern	50	3,6	65	3,1		22-27
Cefoperazonă	1000, i/v	-	125,8	82-93	1,9-2,7	75	14-27
Cefotaximă	500, i/m	-	15,4	30-51	1,1	30-50	55-65
Cefpodoximă axetil	100, intern	30-50	1,34	40	1,9		44
Ceftazidimă	1000, i/v	-	77,4	<10	1,9	5	89
Ceftibuten	200, intern	80	9,3	65-77	1,8-2		78
Ceftriaxonă	1000, i/v	-	161,2	85-95	6-8	35-40	54
<b>Generația IV</b>							
Cefepimă	1000, i/v	-	74-90	20	2		75-90

**Indicațiile pentru administrare.** Cefalosporinele din generația I sunt utile în infecții cu bacterii grampozitive rezistente la peniciline. Preparatele ce pot fi administrate oral sunt indicate în:

- infecții ORL, infecții respiratorii;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- infecții urinare.

Preparatele pentru administrare parenterală se pot indica în profilaxia infecțiilor chirurgicale.

Cefalosporinele din generația a II-a sunt utile în infecții cu agenți patogeni rezistenți la peniciline și cefalosporinele din generația I:

- infecții ORL;
- infecții bronhopulmonare;
- infecții urinare;

- infecții sistemice sau infecții mixte (în asociere cu aminoglicozidele, fluorochinolonele).

Cefalosporinele din generația a III-a se indică în cazuri grave:

- infecții nosocomiale provocate de bacterii gramnegative multirezistente;
- stări septice, septicemii cauzate de agenți neidentificați la bolnavi cu sistemul de imunitate deprimat sau pe fundalul neutropeniei;
- meningite provocate de meningococi, pneumococi, *H. influenzae*.

Cefalosporinele din generația a IV-a sunt indicate numai în infecții nosocomiale sau infecții grave provocate de bacterii gramnegative (pentru lărgirea spectrului de acțiune se pot asocia cu aminoglicozidele).

**Reacțiile adverse.** Cefalosporinele sensibilizează organismul și pot provoca diferite reacții alergice, inclusiv de tip anafilactic, febră, erupții cutanate însoțite de prurit, hiperemie, edem, sindromul Stevens-Johnson (vezicule, descuamarea epitelului). Incidența reacțiilor alergice este de 1-4%. Cu toate că inelul chimic al cefalosporinelor într-o oarecare măsură este diferit de cel al penicilinelor – sunt posibile reacții alergice încrucișate.

Alte reacții adverse se întâlnesc rar. Anemia hemolitică autoimună poate fi la administrarea diferitor cefalosporine, dar comparativ mai frecvent – la utilizarea cefotetanului.

Reacțiile alergice asemănătoare cu boala serului se întâlnesc mai frecvent la administrarea cefaclorului.

La utilizarea cefamandolului, cefoperazonei, cefotetanului, latamoxefului poate fi hipoprotrombinemie cu hemoragii.

Utilizarea cefaloridinei în prezent este limitată din cauza acțiunii nefrotoxice (nefrită interstițială, necroză tubulară).

Administrarea ceftriaxonei se poate complica cu stază biliară, însoțită de simptomele caracteristice (dureri în hipocondrul drept, regiunea epigastrică, grețuri, vomă, anorexie).

Multe cefalosporine din generația a II-a și, în special a III-a, sunt inefficiente față de bacteriile grampozitive (în primul rând enterococi, stafilococi). La administrarea acestor preparate, din cauza proliferării tulpinilor rezistente, se poate dezvolta suprainfecția.

**Interacțiunile medicamentoase.** Consumul băuturilor alcoolice trebuie evitat în cazurile de administrare a cefoperazonei, cefamandolului, cefotetanului, deoarece aceste cefalosporine inhibă enzima acetaldehidrogenaza cu acumularea acetaldehidei și apariția reacției de tip disulfiram.

În cazurile de asociere a heparinei, anticoagulantelor indirecte, remediilor trombolitice cu cefamandolul, cefoperazona, cefotetanul crește riscul hemoragiilor din cauza hipoprotrombinemiei (efect advers posibil al acestor cefalosporine).

În caz de asociere a aminoglicozidelor cu cefalotina crește riscul apariției efectelor nefrotoxice.

Probenicidul diminuează secreția tubulară a cefalosporinelor care sunt eliminate prin acest mecanism, cu creșterea concentrației plasmatice a acestor cefalosporine.

## ALTE CHIMIOTERAPICE BETA-LACTAMICE

**Monobactamii** sunt niște chimioterapice cu inel beta-lactamic monociclic.

Sunt rezistenți la beta-lactamaze și sunt activi față de bacilii gramnegativi aerobi.

**Aztreonamul** este primul preparat chimioterapic cu o astfel de structură, fiind un analog sintetic al unui antibiotic produs de *Chromobacterium violaceum*.

Spectrul antibacterian cuprinde bacilii aerobi gramnegativi *Escherichia coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Pseudomonas species*. *Pseudomonas* poate dezvolta rezistență la antibiotic. Interacționează sinergic cu aminoglicozidele. Având o rezistență sporită la beta-lactamazele bacteriilor gramnegative, aztreonamul este inactivat de beta-lactamazele stafilococice.

Mecanismul de acțiune este asemănător ca la alte beta-lactamine. Inițial se fixează de proteinele specifice receptoare membranare, împiedicând sinteza peretelui bacterian. Se produc forme alungite de bacterii care nu rezistă în mediul izoton și mor.

Carumonamul este un alt preparat monobactamic cu spectru antimicrobian similar aztreonamului.

**Particularitățile farmacocinetice.** Aztreonamul nu este eficient fiind administrat pe cale orală, deoarece este inactivat în intestin. Se administrează parenteral (i/m, i/v). Este distribuit în diferite țesuturi, trece bariera hematoencefalică. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-60%. Se elimină cu urina, 70% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire plasmatică 1,5-2 ore. În insuficiența renală avansată T  $\frac{1}{2}$  crește considerabil (până la 8 ore).

**Indicațiile pentru administrare.** Monobactamii se pot indica în infecții nosocomiale provocate de microorganisme gramnegative, inclusiv rezistente la alte chimioterapice, cu localizare diversă (respiratorii, intraabdominale, pelvine, septicemii, urinare), în infecțiile urinare pot fi administrate empiric.

**Reacțiile adverse.** Se întâlnesc până la 7% din cazuri. Pot fi flebite la administrare i/v, injecțiile i/m sunt dureroase. Pot fi fenomene dispeptice (greturi, vomă, diaree), creșterea tranzitorie a transaminazelor, icter, erupții cutanate. Pacienții cu alergii la peniciline pot suporta aztreonamul bine.

**Interacțiunile medicamentoase.** În caz de asociere cu aminoglicozidele – sinergism, incompatibile în asociere cu heparina, nu se amestecă în flaconul de perfuzie (seringă) cu aminoglicozidele.

## CARBAPENEMII

Carbapenemii sunt o nouă clasă de chimioterapice asemănătoare după structură cu antibioticele beta-lactamice.

Primul preparat din acest grup a fost imipenemul. Are spectru larg de acțiune și activitate înaltă, fiind bactericid aproape pentru toate bacteriile patogene care posedă perete celular. Spectrul de acțiune cuprinde numeroase bacterii gramnegative, grampozitive și anaerobe. Este rezistent la beta-lactamaze, dar este inactivat de dehidropeptidazele secretate de epiteliul tubilor renali. La imipenem sunt sensibile majoritatea speciilor de bacterii gramnegative: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *H. influenzae*, inclusiv multe tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*. Eficacitatea față de co-

cii grampozitivi (streptococi, stafilococi, pneumococi) este asemănătoare celei a benzilpenicilinei cu excepția stafilococilor penicilino-pozitivi. Stafilococii rezistenți la benzilpenicilină sunt sensibili la imipenem, susceptibilitatea stafilococilor rezistenți la meticilină ca și a pneumococilor rezistenți la penicilină este variată. Imipenemul este cel mai activ preparat beta-lactamic față de anaerobi, eficacitatea fiind comparabilă cu cea a clindamicinei și metronidazolului.

**Biapenemul** este un carbapenem cu proprietăți asemănătoare. Este puțin mai rezistent la dehidropeptidaza renală, dar totuși trebuie asociat cu cilastatina (inhibitor al dehidropeptidazei).

**Meropenemul** este un alt carbapenem cu spectru foarte larg de acțiune ce include și bacilul piocianic. Este stabil față de dehidropeptidaza renală, de aceea poate fi administrat fără să fie asociat cu cilastatina.

**Particularitățile farmacocinetice.** Imipenemul nu se absoarbe la administrare orală. Fiind injectat, după absorbție ajunge în rinichi unde este hidrolizat de către dehidropeptidaza-1. Pentru a preîntâmpina descompunerea preparatului, imipenemul se administrează asociat cu cilastatina în proporție 1 : 1, care blochează enzima renală.

Imipenemul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 20%. Pătrunde bine în țesuturile și lichidele din organism, inclusiv lichidul cefalorahidian. Timpul de înjumătățire constituie o oră, dar poate crește în insuficiență renală. Este metabolizat extrarenal parțial (până la 30%). Se elimină prin rinichi.

Meropenemul se leagă neînsemnat (2%) de proteinele plasmatică. Este distribuit larg în diferite organe și țesuturi, unde formează concentrații de 40-60% din cea plasmatică. Trece bariera hematoencefalică în meningite. Nu se metabolizează în organism. În 24 ore se elimină 75% din doza administrată.

**Indicațiile pentru administrare.** Carbapenemii se utilizează în: infecții nosocomiale când sunt suspectate bacterii gramnegative multirezistente, asociații de bacterii aerobe-anaerobe sau *Pseudomonas aeruginosa* (pneumonii, infecții intraabdominale, pelviene, bacteriemii, infecții urinare, osteomielită, infecții ale pielii și țesuturilor moi etc.). În infecțiile cu *Pseudomonas* este recomandabilă asocierea cu un aminoglicozid.

**Reacțiile adverse.** Cele mai frecvente efecte adverse ce pot fi la administrarea preparatelor: grețuri, vomă, creșterea enzimelor hepatice (până la 5%), diaree, erupții cutanate (1-1,5%). Reacțiile alergice pot fi încrucișate cu penicilinele. La bolnavii cu insuficiență renală, la administrarea dozelor mari de imipenem pot fi convulsii. Meropenemul nu provoacă convulsii și poate fi utilizat în meningite.

## AMINOGLICOZIDELE

**Aminoglicozidele** sunt o grupă de antibiotice inițial obținute din specia *Streptomyces* și care posedă proprietăți comune chimice, antimicrobiene, farmacologice și toxice.

**Mecanismul de acțiune.** Aminoglicozidele sunt chimioterapice cu acțiune bactericidă, care omoară bacteriile prin inhibarea sintezei proteinelor în ribozomi. Acțiunea începe odată cu pătrunderea antibioticului prin membrana celulară. Penetrarea membranei se face prin transport activ și parțial prin difuziune. Deoarece transportul activ este dependent de oxigen, aceasta explică rezistența naturală a bacteriilor anaerobe la aminoglicozide. În celulele microbiene, aminoglicozidele se fixează de subunitățile ribozomale 30 S cu inhibarea ulterioară a sintezei proteinelor prin împiedicarea inițierii

formării peptidelor, prin citirea greșită a codului genetic și prin desfacerea polizomilor în monozomi nefuncționali.

Activitatea antibacteriană este dependentă de concentrația antibioticului.

Acțiunea antibacteriană este redusă în prezența puroiului, în condiții de anaerobioză (este inhibat mecanismul transportator) și în mediu acid.

**Spectrul de acțiune** (vezi tabelul 2.22.1.4). Aminoglicozidele sunt antibiotice cu spectru larg de acțiune care cuprinde majoritatea bacteriilor gramnegative (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*) și stafilococii (inclusiv stafilococii meticilinorezistenți). Din cocii grampozitivi sunt moderat sensibili la aminoglicozide streptococii (inclusiv enterococii) și pneumococii, iar din cocii gramnegativi – gonococii și meningococii. Microflora anaerobă și majoritatea microflorei grampozitive sunt rezistente.

Tabelul 2.22.1.4

Spectrul de acțiune al aminoglicozidelor

Microorganisme gramnegative	Streptomicina	Canamicina	Gentamicina	Amicacina	Tobramicina	Netilmicina
<i>Acinetobacter spp.</i>	+	+	+	++	+	+
<i>Enterobacter spp.</i>	++	+	++	++	++	++
<i>E. coli</i>	++	+	++	++	++	++
<i>H. influenzae</i>	++	++	+	++	+	++
<i>K. pneumoniae</i>	++	+	++	++	++	++
<i>M. catarrhalis</i>	+	+	++	++	++	++
<i>M. morganii</i>	+	++	+	++	++	++
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	+	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	+	-	++	++	++	+
<i>P. mirabilis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>P. rettgeri</i>	++	++	++	++	++	++
<i>P. stuartii</i>	++	++	+	++	+	+
<i>Salmonella spp.</i>	++	++	++	++	++	++
<i>Shigella spp.</i>	++	++	++	++	++	++
<i>Serratia marcescens</i>	++	++	++	++	+	++
<i>S. maltophilia</i>	+	+	+	+	-	+
Microorganisme grampozitive						
<i>S. aureus</i>	+	++	++	++	++	++
<i>S. epidermidis</i>	+	+	++	++	++	++
<i>S. piogenes</i>	-	-	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Nocardia spp.</i>	-	-	-	++	-	-
Micobacterii						
<i>M. tuberculosis</i>	++	++	-	++	-	
<i>M. avium</i>	+	-	+	++	+	
Anaerobi, Chlamidii	-	-	-	-	-	-

Notă: ++ – sensibilitate înaltă; + – sensibilitate moderată; - - rezistență.

**Aminoglicozidele din generația I:** kanamicina, streptomicina, neomicina, spectinomomicina, paromomicina în prezent sunt utilizate comparativ limitat din cauza toxicității înalte. Multe tulpini de microbi au devenit pe parcurs rezistente la aceste antibiotice.

**Kanamicina** are un spectru larg de acțiune, ceva mai îngust ca al gentamicinei și o potență în general mai mică. O parte din tulpinile de *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella* și *Proteus* ca și *Mycobacterium tuberculosis* sunt sensibile. Este ineficace față de *Pseudomonas* și majoritatea bacteriilor grampozitive.

**Streptomicina** are un spectru antibacterian asemănător celui al kanamicinei. Inhibă *Mycobacterium tuberculosis* la concentrații mici și este utilizată, în principal, în asociații polichimioterapice pentru tratamentul tuberculozei. În rest, utilizarea este limitată la câteva infecții: tularemie, bruceloză, pestă.

**Neomicina** are un spectru de acțiune asemănător celui al streptomicinei, inclusiv o activitate slabă față de streptococi și bacilul piocianic.

Toxicitatea înaltă nu permite utilizarea pe cale sistemică. Se poate administra pe cale orală în infecțiile intestinale cu germeni sensibili sau pentru pregătirea intervențiilor chirurgicale pe colon. De asemenea, poate fi utilizată local pe piele sub formă de unguent, pulbere, spray.

**Spectinomomicina** acționează bacteriostatic numeroși germeni grampozitivi, gramnegativi. Sensibilitatea bacteriilor gramnegative este imprevizibilă. Are acțiune bactericidă față de *Neisseria gonorrhoeae*. Se utilizează exclusiv în tratamentul gonoreei, când gonococii sunt penicilinozo-pozitivi și la pacienții cu alergii la peniciline.

**Paromomicina** este un antibiotic asemănător chimic, biologic cu neomicina și cu o toxicitate sistemică mare. Se utilizează exclusiv în tratamentul amibiazei intestinale.

**Aminoglicozidele din generația a II-a** sunt active față de bacilul piocianic, acționează și bacteriile care au devenit rezistente la aminoglicozidele din generația întâi.

**Gentamicina** este un antibiotic produs de *Micromonospora purpurea* cu un spectru de acțiune larg ce cuprinde multe bacterii gramnegative. O sensibilitate mare au *E.coli*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* indol-pozitiv. Potența preparatului este ceva mai mică pentru *Klebsiella pneumoniae* și *Proteus mirabilis*. *Pseudomonas aeruginosa* este sensibil la concentrații mari, potențial toxice.

Gentamicina se indică pentru tratamentul unor infecții severe sau complicate, produse de germeni sensibili la preparat (*Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Achromobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Realizează concentrații mari în urină, este eficientă în pielonefrite. Alcalinizarea urinei favorizează acțiunea preparatului. În pneumoniile intraspitalicești se poate asocia cu carbenicilina (agentul cauzal – piocianic), cu ampicilina (agentul cauzal – colibacilul sau *Proteus mirabilis*), cu o cefalosporină (*Klebsiella*). Gentamicina se mai poate indica: în meningitele cauzate de bacili gramnegativi sensibili (se poate administra sistemic sau intrarahidian); în endocardite cu enterococi rezistenți la streptomicină (se asociază cu benzilpenicilină sau ampicilină); în arsuri infectate (se poate administra pe cale sistemică sau topic).

**Sisomicina** este asemănătoare chimic și farmacologic cu gentamicina, având o potență mai mare.

**Tobramicina** este mai puțin nefrotoxică în comparație cu gentamicina. Se folosește în tratamentul septicemiei cauzate de germeni gramnegativi (în asociere cu o cefalospo-

rină), al endocarditei enterococice (în asociere cu benzilpenicilină sau ampicilină), al infecțiilor cauzate de *Pseudomonas* (în asociere cu o penicilină antipseudomonas).

**Aminoglicozidele din generația a III-a** au o activitate mai mare față de bacilul piocianic. Rezistența secundară a bacteriilor se întâlnește mult mai rar în comparație cu aminoglicozidele de generațiile I și II.

**Netilmicina** este un derivat semisintetic al sisomicinei cu spectru de acțiune larg. Netilmicina este rezistentă la adenilare și parțial la acetilare de către enzimele microbiene, fiind activă față de multe tulpini rezistente la gentamicină și tobramicină.

Este preparatul de elecție în infecțiile nosocomiale severe cu germeni gramnegativi și în infecțiile iatrogene la bolnavii imunocompromiși.

Este mai puțin oto- și nefrotoxică comparativ cu alte aminoglicozide.

**Isepamicina** este un derivat al gentamicinei. Are proprietăți asemănătoare acesteia, dar este mai puțin vulnerabilă la enzimele responsabile de rezistența bacteriană la aminoglicozide.

**Particularitățile farmacocinetice** (vezi tabelul 2.22.1.5). Aminoglicozidele nu sunt rezistente în mediul acid, rău se absorb din tubul digestiv, pe cale orală pot fi administrate numai pentru acțiune locală în intestin. Trec în laptele matern și cu el se pot absorbi la nou-născuți datorită permeabilității crescute a mucoaselor.

Se administrează parenteral, însă pot fi administrate și în cavități seroase, și endobronhial, după indicații vitale și endolumbal.

Concentrația maximă plasmatică se instalează în 30 minute – 1 oră după injectarea intramusculară. Concentrația terapeutică se menține pe parcursul a 8 ore (12 ore în cazul administrării canamicinei). Gentamicina posedă capacitatea de a se cumula la administrarea repetată.

Aminoglicozidele sunt distribuite în diverse țesuturi și lichide din organism, în meningite ating concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian (mai bine trece bariera hematoencefalică gentamicina). Se acumulează în cantități mari în rinichi. Trec prin placentă, realizând concentrații de 25% din concentrația plasmatică la mamă.

Sunt eliminate din organism preponderent sub formă neschimbată prin filtrație glomerulară și secreție tubulară, atingând în urină concentrații mai mari decât cele plasmatice. Clearance-ul hepatic este important doar pentru kanamicină (în bilă formează concentrații de 50% din concentrația plasmatică). Când clearance-ul creatininei este mai mic de 40 ml/min., pentru evitarea reacțiilor toxice, trebuie micșorate dozele.

**Indicațiile pentru administrare.** Aminoglicozidele se pot administra în monoterapie, dar mai frecvent se indică în asociere cu preparatele beta-lactamice, antianaerobe în:

- infecții nosocomiale cu localizare diversă;
- septicemii;
- infecții intraabdominale;
- complicații purulente chirurgicale;
- endocardite;
- pielonefrite, inclusiv formele grave;
- combustii;
- artrite infecțioase, provocate de microorganismele sensibile;
- tuberculoză (streptomycină, canamicină);



- infecții urinare provocate de microorganisme gramnegative, în cazul când alte chimioterapice mai puțin toxice nu sunt eficiente;
- infecții cu risc mare – pestă, tularemie.

Tabelul 2.22.1.5

**Parametrii farmacocinetici ai aminoglicozidelor**

Preparatul	$T_{0,5}$ (ore)	Cuplarea cu proteinele plasmatiche (%)	Timpul de instalare a $C_{max}$ (ore)	Eliminarea cu urina (%)
Streptomicină	2-3	25-35	1-2	60
Kanamicină	2-2,5	10	1	50-80
Gentamicină	1,7-2,3	10-25	1	60-100
Tobramicină	2-2,5	10	0,5-1	90
Sisomicină	2,5-3,5	25	0,5	80-87
Amicacină	2-3	4-11	1	65-94
Netilmicină	1,5-2,7	5-10	0,5-1	45-90

**Contraindicațiile și precauțiile la administrarea aminoglicozidelor:**

- hipersensibilitate la preparat;
- afectarea perechii VIII a nervilor cranieni, dereglări auditive, vestibulare;
- dereglări ale funcției renale (în asemenea cazuri doza se adaptează în funcție de clearance-ul creatininei, prin mărirea intervalului dintre doze);
- botulism, miastenie, parkinsonism – crește riscul blocului neuromuscular;
- timpul sarcinii (oto-, nefrotoxicitate la făt);
- geriatrie – risc crescut de nefrotoxicitate și ototoxicitate în caz de supradozare (se pot administra sub controlul funcției renale și a funcției organului auditiv).

**Interacțiunile medicamentoase.** Fiind medicamente cu toxicitate înaltă, aminoglicozidele trebuie administrate în cure scurte și în asociere cu alte antibiotice. În infecțiile cu bacilul piocianic este eficientă asocierea aminoglicozidului cu carbenicilina. Sunt sinergice asocierile între aminoglicozide și peniciline, cefalosporine.

Alte interacțiuni medicamentoase:

- cefalosporinele, polimixinele, amfotericina B, furosemidul, cisplatina – cresc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor;
- diureticele de ansă, cisplatina – cresc ototoxicitatea aminoglicozidelor;
- miorelaxantele centrale, substanțele curarizante, anesteziile generale, sulfatul de magneziu – cresc riscul (intensitatea) blocului neuromuscular produs de aminoglicozide;
- antiinflamatoarele nesteroidiene, administrate concomitent cu aminoglicozidele, pot diminua eliminarea lor cu creșterea toxicității aminoglicozidelor;
- aminoglicozidele nu se amestecă în seringă sau flaconul de perfuzie cu alte medicamente din cauza riscului incompatibilității farmaceutice.

**Reacțiile adverse:** Aminoglicozidele sunt medicamente cu un indice terapeutic mic (concentrația terapeutică medie fiind apropiată de cea toxică).

Principalele efecte adverse sunt cauzate de ototoxicitatea și nefrotoxicitatea acestor preparate. Ototoxicitatea se manifestă prin leziuni cohleare și vestibulare. Kanamicina și

amikacina provoacă mai frecvent tulburări cohleare, streptomycină și gentamicina – tulburări vestibulare. Incidența fenomenelor ototoxice, relevante clinic, în cazul administrării timp de peste 2 săptămâni, este de 3% pentru amikacină, 2% – pentru gentamicină, 1% pentru streptomycină, kanamicină, tobramicină. Tulburările subclinice au o incidență mult mai mare (până la 25%). Leziunile cohleare se manifestă la început prin senzația de înfundare a urechilor, diminuarea percepției sunetelor de frecvență înaltă, apoi se poate instala surditatea. Leziunile vestibulare se pot manifesta la început prin cefalee, grețuri, vomă, nistagmus, tulburări de echilibru cu instalarea ulterioară a unei labirintite cronice având drept simptom major ataxia.

Acțiunea nefrototoxică a aminoglicozidelor se datorează acumulării preparatelor în parenchimul renal și se manifestă prin micșorarea capacității de concentrare a urinei, proteinurie, cilindurie cu creșterea în continuare a nivelului plasmatic al creatininei și ureei.

Morfologic, se observă o necroză tubulară proximală acută cu leziuni interstițiale secundare. Incidența fenomenelor nefrottoxice semnificative este de circa 4% pentru gentamicină, 3% – pentru kanamicină, 1% – pentru streptomycină. Amikacina și netilmicina sunt mai puțin nefrottoxice.

Administrarea rapidă intravenoasă sau intracavitară (intrapleurală, intraabdominală), în doze mari, a aminoglicozidelor poate provoca bloc neuromuscular cu stare de oboseală a musculaturii scheletice și deprimarea respirației. Miastenia gravă, hipocalcemia, asocierea medicamentelor curarizante crește riscul unor astfel de accidente.

**Interacțiunile medicamentoase.** Fiind medicamente cu toxicitate înaltă, aminoglicozidele trebuie administrate în cure scurte și în asociere cu alte antibiotice.

În infecțiile cu bacilul piocianic este eficientă asocierea aminoglicozidului cu carbenicilină. Sunt sinergice asocierile între aminoglicozide și peniciline, cefalosporine.

## MACROLIDELE

Macrolidele sunt niște antibiotice care au în structura lor chimică un inel alifatic lactonic de dimensiuni mari legat prin legături glicozidice de structuri zaharidice și/sau aminozaharidice.

**Mecanismul de acțiune.** Macrolidele se fixează de subunitățile ribozomale bacteriene 50 S cu blocarea reacțiilor de translocare și/sau transpeptidare ce duce la inhibarea sintezei proteinelor în ribozomi. Acțiunea este bacteriostatică sau bactericidă. Acțiunea antibacteriană este sporită în mediul alcalin (pH – 8-8,5). Spectrul antibacterian cuprinde bacterii aerobe grampozitive, unele bacterii gramnegative aerobe și unele bacterii anaerobe.

**Eritromicina** are un spectru antibacterian relativ îngust, asemănător cu spectrul penicilinelor naturale. Antibioticul este eficace față de majoritatea cocilor grampozitivi (streptococi, pneumococi, stafilococi), bacilii grampozitivi (bacilul difteric, *Clostridium perfringens*, *Cl.tetani*, *Listeria monocytogenes*). Alte microorganisme cu sensibilitate semnificativă terapeutică sunt: *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, unele rickettsii și chlamidii. Cocii gramnegativi (meningococul, gonococul) sunt moderat sensibili. Multe tulpini de enterococi, stafilococi și gonococi sunt rezistente la eritromicină.

Eritromicina acționează bacteriostatic sau bactericid în funcție de concentrația antibioticului, specia microbiană, faza de creștere.

**Indicațiile de administrare.** Eritromicina este preparatul de elecție în pneumoniile cauzate de *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia trachomatis* (la sugari), în tratamentul bolii legionarilor, enterocolitei cu *Campylobacter fetus jejuni*, tusei convulsive, eritrasmei. Mai poate fi indicată în locul penicilinei la bolnavii cu alergii la peniciline în infecții streptococice (faringită, scarlatină, erizipel, otită medie) sau pneumococice (pneumonie, otită medie). Mai poate fi indicată ca alternativă a penicilinei în antrax, infecțiile cu *Listeria monocytogenes*, actinomicoză, sifilisul recent.

**Oleandomicina** are proprietăți asemănătoare eritromicinei, fiind ceva mai puțin activă. Se administrează oral sub formă acetilată – troleandomicină sau triacetiloleandomicină, care se absorb mai bine.

**Spiramicina** este o macrolidă mai rezistentă ca eritromicina la acidul clorhidric, dar mai puțin eficace. Spectrul de acțiune este asemănător eritromicinei. Se poate indica ca remediu alternativ în tratamentul toxoplasmozei la femeile însărcinate, deoarece este lipsită de acțiune teratogenă și micșorează riscul transmiterii bolii de la mamă la făt.

În alte infecții este preparat de a doua alegere.

**Josamicina** are un spectru antibacterian de acțiune asemănător cu spectrul altor macrolide, fiind mai activă față de chlamidii anaerobe și *Campylobacter jejuni*. Indicații pentru administrare sunt: antraxul, infecțiile organelor genitale provocate de *Chlamydia trachomatis*, infecțiile căilor respiratorii, ornitoza, scarlatina, infecțiile pielii și țesuturilor moi.

**Roxitromicina** este o macrolidă semisintetică mai recentă. Spectrul antibacterian este similar celui al eritromicinei, dar având o penetrabilitate crescută în macrofage și leucocite are o eficacitate mai înaltă în infecții cu germeni ca *Legionella* sau *Chlamidia* care se pot dezvolta intracelular. Spectrul antibacterian cuprinde bacterii gram pozitive și gram negative. Dintre bacteriile gram negative sunt sensibile la roxitromicină *Branhamella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*.

Roxitromicina este activă și față de alte microorganisme, inclusiv *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Se poate indica în infecții provocate de bacteriile sensibile la preparat:

- infecții ale căilor respiratorii superioare (sinusite, tonsilite, faringite);
- infecții ale căilor respiratorii inferioare (bronșite, pneumonii);
- infecții ale aparatului urinar, genital;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi, în profilaxia meningitei meningococice.

**Ditromicina** este un antibiotic cu spectrul de acțiune asemănător eritromicinei având și unele avantaje. Are o perioadă de înjumătățire mai lungă și în unele țesuturi atinge concentrații mai mari ca eritromicina. Este indicată în exacerbările acute ale bronșitei cronice, în pneumoniile cu *Legionella*, *Mycoplasma*, pneumococ, în faringitele streptococice, în infecțiile cutanate provocate de germeni sensibili.

**Claritromicina** este un derivat de eritromicină cu o activitate antibacteriană mai înaltă ca la eritromicină. Concentrația minimă inhibitoare a claritromicinei față de astfel de bacterii ca *Streptococcus*, *Staphilococcus aureus* sensibil la meticilină, *Haemophilus*

*influenzae* este de 2-4 ori mai mică ca la eritromicină. Activitatea claritromicinei față de *Mycobacterium avium* este de 8-32 ori mai înaltă. Claritromicina posedă o activitate mai mare ca eritromicina și față de *Legionella pneumophila*, *Branhamella catarralis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Helicobacter pylori*.

Activitatea față de *Neisseria gonorrhoeae*, cocii anaerobi grampozitivi, tulpinile de *Bacteroides* este similară cu a eritromicinei.

Claritromicina in vitro este neactivă față de *Mycobacterium tuberculosis*.

Indicațiile de administrare sunt aceleași ca și la alte macrolide – faringita streptococică, sinusita pneumococică, exacerbările acute ale bronșitei cronice provocate de *H influenzae*, *Branhamella catarralis*, pneumococ, pneumoniile provocate de pneumococ, *Mycoplasma*, infecțiile cutanate provocate de streptococ, pneumococ, infecțiile cu *Mycobacterium avium*, *Helicobacter* (la ulcersi), toxoplasmoză.

**Azitromicina** este primul preparat dintr-o nouă grupă de antibiotice numite azalide. Mecanismul de acțiune este același ca la alte macrolide – se fixează de subunitatea 50 S a ribozomei 70 S la bacteriile sensibile, inhibând sinteza proteică ARN dependentă.

Azitromicina este mai activă decât eritromicina față de unele bacterii gramnegative aerobe: *H. influenzae*, *Moraxella*, *Legionella*, *Neisseria*, *Bordetella*. De asemenea, activitatea este superioară eritromicinei față de *Mycoplasma*, *Chlamydia* ca și față de anaerobii cum sunt *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*.

Este eficace față de micobacterii (cu excepția *Mycobacterium tuberculosis*). Este mai puțin activă decât eritromicina față de stafilococi și streptococi.

Azitromicina, ca și claritromicina, are toate indicațiile eritromicinei având avantajele unor scheme de tratament mai convenabile și a unei toleranțe mai bune. Este considerată ca antibiotic de ales în unele infecții cu *Chlamydia trachomatis* (trahom, uretrite, cervicite).

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.1.6).

**Eritromicina.** Biodisponibilitatea variază în limitele 30-65%, în funcție de sarea respectivă ce reprezintă ingredientul activ al preparatului. Eritromicina este instabilă în mediul acid din stomac, dar formele cu înveliș enterosolubil și *Erythromycinum estolatatum* sunt acidorezistente. Se fixează de proteinele plasmatică în proporție de 70-90%. Pătrunde bine în majoritatea țesuturilor și compartimentelor lichidiene cu excepția lichidului cefalorahidian. Trece bariera placentară și în laptele matern. Se metabolizează în ficat. Se concentrează în ficat și se elimină prin bilă în concentrații mari. Cu urina se elimină în proporție de 2-5% după administrarea orală și 12-15% după administrarea i/v (sub formă neschimbată). Timpul de înjumătățire – 1,4-2 ore.

**Roxitromicina** este stabilă în acidul clorhidric și se absoarbe bine din intestin. Biodisponibilitatea la administrarea orală – 50%. Realizează concentrații plasmatică de 4 ori mai mari ca eritromicina. Este distribuită larg în țesuturile și lichidele organismului. Concentrații mari de roxitromicină se depistează în plămâni, lichidul sinovial, organele genitale feminine, ficat, piele, lichidul lacrimal, amigdale. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 96%. Se metabolizează parțial. Cea mai mare parte (53%) se elimină cu masele fecale sub formă neschimbată și sub formă de metaboliți, 7-12% se elimină cu urina, 15% prin plămâni.

Timpul de înjumătățire este 12 ore la adulți și 20 ore la copii.

**Claritromicina** este stabilă în mediul acid, se absoarbe bine din tubul digestiv, având o biodisponibilitate de 55%. Este distribuită larg în țesuturi, se acumulează intracelular, ușor pătrunde în leucocite și macrofage. Se metabolizează în ficat, unul dintre metabolii (14-hidroxiclaritromicina) are o activitate similară cu a eritromicinei, acționând sinergic. Timpul de înjumătățire este dependent de doză, la administrarea a 250 mg peste fiecare 12 ore este de 3-4 ore (5-6 ore la administrarea a 500 mg la fiecare 12 ore). Se elimină cu urina, 36% sub formă neschimbată.

**Azitromicina.** Se absoarbe repede, are o biodisponibilitate de 37%. Se acumulează în țesuturi, de unde este eliberată lent, timpul de înjumătățire tisular este 60 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică este dependentă de concentrație – aproximativ 50% la 0,02-0,05 μg/ml și 7% la 1 μg/ml. Se metabolizează în ficat, parțial formând metaboliți neactivi. Se elimină aproape în totalitate cu bila, 50% sub formă neschimbată.

**Contraindicațiile.** Macrolidele sunt contraindicate în: hipersensibilitate la preparat, sarcină (claritromicina, midecamicina, roxitromicina, azitromicina), perioada alaptării (azitromicina, claritromicina, midecamicina), insuficiența hepatică (azitromicina).

**Tablelul 2.22.1.6**

**Parametrii farmacocinetici ai macrolidelor**

Preparatul, forma farmaceutică, doza	Biodisponibilitatea (%)	C max (mg/l)	Legarea cu proteinele plasmatică (%)	T <sub>0,5</sub> (ore)	Eliminarea renală (%)	Eliminarea cu bila (%)
Eritromicină (compr.)	30-65	0,8	70-90	1,4-2	2-5	20-30
Spiramicină (compr. 1,0/2,0)	10-69	1,6-3,1	10-25	5,5-8	4-14	80
Josamicină (compr. 2 × 500 mg)		0,71	15	1,2	<20	
Roxitromicină (compr. 0,15 de 2 ori în zi)	50	5,3-10	92-96	8-14	7-12	70-80
Azitromicină (capsule 250/500 mg)	37	0,38-0,41	7-50	48-96	4,5	50
Claritromicină (compr. 500 mg)	55	2-3	65-75	5-7	36	4-6
Telitromicină (800 mg)	57	1,8-3,6	66-89	9,8-14,3	11,8	20,2
Miocamicină (compr. 600 mg)		1,3-3		0,6-1,5	<5	95

## Reacțiile adverse

**Eritromicina** provoacă frecvent fenomene de iritație digestivă cu neplăcere epigastrică, grețuri, vomă, diaree. Alte reacții adverse se întâlnesc rar. Ocazional pot fi reacții alergice, la administrarea intravenoasă – flebite. Au fost semnalate cazuri de hepatită colestatică.

**Josamicina** este relativ bine suportată – tulburările digestive sunt minore, reacțiile alergice sunt rare. La bolnavii cu insuficiență hepatobiliară poate înrăutăți probele hepatice.

**Roxitromicina** este comparativ bine suportată. Poate provoca dereglări dispeptice – epigastralgie, anorexie, grețuri, vomă, diaree, meteorism, rareori – reacții alergice cu erupții cutanate, edem Quinke, creșterea tranzitorie a transaminazelor.

**Diritromicina** mai frecvent are ca reacții adverse dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree, amețeli, cefalee, rar – colită provocată de *Clostridium difficile*.

**Claritromicina** este relativ bine suportată. Poate provoca ocazional reacții adverse digestive (dureri abdominale, greață, diaree), dar mai puțin frecvente ca la administrarea eritromicinei. Au fost semnalate cazuri de acțiune hepatotoxică cu hepatită colestatică și creșterea enzimelor hepatice.

**Azitromicina** uneori poate provoca tulburări gastrointestinale, dar ele survin mai rar decât pentru eritromicină și sunt minore. Au mai fost semnalate ocazional reacții alergice (erupții cutanate, angioedem, artralgie), rareori – creșterea enzimelor hepatice, icter colestatic.

**Interacțiunile medicamentoase.** Eritromicina încetinește metabolizarea hepatică a carbamazepinei, acidului valproic, warfarinei, teofilinei, dizopiramidei, ciclosporinei, crescând concentrația plasmatică a acestor medicamente.

În caz de asociere a antiacidelor sau H<sub>2</sub>-histaminoblocantelor cu diritromicina, crește absorbția diritromicinei, datorită diminuării acidității sucului gastric.

În timpul tratamentului cu macrolide acțiunea contraceptivelor orale hormonale poate fi diminuată, sunt necesare remedii anticoncepționale suplimentare.

Este incompatibilă asocierea astemizolului sau terfenadinei cu macrolidele, deoarece crește riscul aritmiilor cardiace grave, uneori cu sfârșit letal.

## LINCOSAMIDELE

Lincosamidele au în structură unele asemănări cu eritromicina, ceea ce explică proprietăți biologice apropiate și un mecanism de acțiune comun.

**Mecanismul de acțiune.** Lincosamidele se fixează de subunitățile ribozomale bacteriene 50 S împiedicând formarea legăturilor peptidice, consecutiv – sinteza proteinelor microbiene. Clindamicina, ca urmare a legării rezistente de ribozomii bacterieni, are efect postantibiotic prelungit.

Acționează bacteriostatic sau bactericid în funcție de microorganism și de concentrația antibioticului.

**Spectrul de acțiune** al lincosamidelor cuprinde bacterii grampozitive și anaerobe.

Lincosamidele sunt active față de majoritatea cocilor grampozitivi (pneumococi, streptococi, stafilococi), cu excepția enterococilor și stafilococilor meticilinorezistenți,

sunt active față de *Corynebacterium diphtheriae* și față de majoritatea anaerobilor patogeni. Sunt sensibili *Bacterioides fragilis*, clostridiile, peptococii. (*Clostridium difficile* este de obicei rezistent).

Lincosamidele, de asemenea, sunt active față de unele bacterii gramnegative (*Bacillus anthracis*), micoplasme, bacilul hemolitic.

Clindamicina, în doze mari, are o oarecare activitate față de *Chlamydia trachomatis* și unele protozoare – *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii*, *Babesia*.

Majoritatea bacteriilor gramnegative aerobe, ca și enterococii sau stafilococii metilino-rezistenți, sunt rezistente primar la lincosamide.

#### **Indicațiile pentru administrare.**

Clindamicina se folosește ca medicație de primă alegere în infecțiile cu anaerobi:

- pulmonare (pneumonii, empiem, abces pulmonar);
- abdominale (peritonite, abcese);
- pelviene (endometrite, abcese ovariene, infecții postchirurgicale vaginale);
- septicemii bacteriene provocate de anaerobi, streptococi, stafilococi;

Ca remediu suplimentar în:

- tratamentul chirurgical al afecțiunilor infecțioase ale oaselor, articulațiilor și al osteomielitei hematogene provocate de stafilococi;
- infecții grave ale pielii și țesuturilor moi provocate de anaerobi, streptococi și stafilococi.

Ca preparat de a doua alegere în pneumonii provocate de pneumococi, streptococi, stafilococi (sensibili):

- ca alternativă a benzilpenicilinei în actinomicoză;
- în asociere cu primachina în pneumonia cu *Pneumocystis carinii*;
- în unele infecții cu protozoare – malaria falciparum rezistentă la clorochină, babezioză, toxoplasmoză (în asociere cu alte antiprotozoice).

Lincomicina poate fi indicată în infecții grave provocate de tulpinile sensibile de streptococi, pneumococi, stafilococi, însă este mai puțin activă și provoacă mai frecvent reacții adverse decât clindamicina, din care cauză și este înlocuită frecvent de aceasta.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.1.7).

**Clindamicina.** Se absoarbe repede la administrarea orală, având o biodisponibilitate de 90%. Se leagă în proporție de 80-94% de proteinele plasmatică. Se distribuie larg în țesuturi și lichide, realizând concentrații active în țesutul pulmonar și lichidul pleural, în ficat și în bilă, în oase, în lichidul sinovial, în prostată, în țesuturile moi, se concentrează în leucocitele polimorfonucleare, în macrofagele alveolare, pătrunde în abcese. Trece bariera placentară. Slab pătrunde în lichidul cefalorahidian și în creier. Timpul de înjumătățire mediu este de 2,7 ore.

Clindamicina este în mare măsură metabolizată în ficat, formând și metaboliți activi. Se elimină preponderent cu bila (cu circuit enterohepatic), circa 13% se elimină sub formă neschimbată cu urina.

**Lincomicina** se absoarbe din tractul gastrointestinal incomplet, având o biodisponibilitate de 20-30%. Este distribuită larg în diferite țesuturi și lichide realizând concentrații înalte în oase (25-40% din concentrația plasmatică), bilă, urină. Trece repede

bariera placentară, trece în laptele matern. Slab trece în lichidul cefalorahidian. Se leagă de proteinele plasmatică în medie 70-85%. Este metabolizată parțial. Se elimină ca bila și cu urina. La administrarea orală, 30-40% din doza administrată se elimină cu masele fecale.

Tabelul 2.22.1.7

Parametrii farmacocinetici ai lincosamidelor

Preparatul	Forma de livrare, doza (mg)	Biodisponibilitatea (%)	C max (mg/l)	Legarea cu proteinele (%)	T <sub>0.5</sub> (ore)	Eliminarea renală (%)	Eliminarea cu bila (%)	
Lincomicina	Capsule 500 mg	20-30	2-7	70-85	4-6	3-13	80-96	
	Soluție 600 mg i/m		8-18		4-6			10-47
	Soluție 600 mg i/v		18-22		3,5-5			13-72
Clindamicină clorhidrat	Capsule 300 mg	90	3,6-4,8	80-94	2-3	6-10	90-94	
Clindamicină fosfat	Soluție 30% – 1ml (300 mg)		8,8-15		2,6		3,6	

**Reacțiile adverse**

**Lincomicina.** La 10-20% din pacienți, la administrare orală, sunt posibile dereglări dispeptice (dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree). O altă complicație mai puțin frecventă, dar gravă este colita pseudomembranoasă. Este posibilă sensibilizarea organismului cu apariția erupțiilor cutanate, însoțite de eritem, prurit. Rar poate apărea neutropenie, trombocitopenie.

**Clindamicina** provoacă frecvent diaree banală (10-20%), scaune diareice cu mucus și sânge, colici abdominale și erupții cutanate (10%). Alte reacții adverse rare sunt: glosită, stomatită, vaginită, leucopenie, trombocitopenie, afectare hepatică (uneori cu icter). Poate produce, ca și lincomicina, colită pseudomembranoasă.

**Interacțiunile medicamentoase.** Lincosamidele, în caz de asociere, potențează acțiunea miorelaxanțelor, anestezicilor generale la nivelul conducerii neuromusculare și diminuează acțiunea preparatelor antimastenice.

Cloramfenicolul, eritromicina pot deplasa clindamicina, lincomicina din locurile de legare cu subunitățile 50 S ribozomale, împiedicând apariția efectului lincosamidelor.

În caz de administrare concomitentă pe cale orală a antidiareicilor adsorbante cu lincosamidele, absorbția clindamicinei, lincomicinei este încetinită considerabil.



## TETRACICLINELE

Tetraciclina este un antibiotic bacteriostatic cu spectru larg de acțiune. Clortetraciclina și oxitetraciclina, antibiotice naturale, au fost obținute din *Streptomyces aureofaciens* și respectiv *Streptomyces rimosus* în anii 1948-1950. Tetraciclina este un analog fără clor, obținută prin dehalogenizarea clortetraciclinei în 1953. Demeclociclina a fost obținută prin demetilarea clortetraciclinei. Folosirea lor este actualmente întrucâtva limitată din cauza frecvenței relativ mari a tulpinilor bacteriene rezistente.

Tetraciclina semisintetică din generația a doua – doxiciclina și minociclina – au o potență mai mare, sunt active față de unele tulpini bacteriene rezistente la tetraciclina clasică, se absorb aproape complet din intestin, au o penetrabilitate tisulară superioară și mențin concentrații active timp mai îndelungat.

**Mecanismul de acțiune.** Tetraciclina penetrează prin difuziune membrana externă a bacililor gramnegativi și sunt transportate activ prin membrana citoplasmatică a celulelor microbiene, acumulându-se intracelular. Celulele sensibile acumulează tetraciclina în concentrații ce depășesc mult concentrațiile extracelulare. În interiorul celulei, tetraciclina se leagă reversibil de subunitățile ribozomale 30 S cu blocarea consecutivă a legării aminoacil-ARNt de complexul ARNm – ribozom. Ca urmare, este oprită includerea aminoacizilor în lanțul peptidic și respectiv împiedicată sinteza proteinelor bacteriene.

**Spectrul de acțiune** al tetraciclinelor cuprinde bacterii grampozitive și gramnegative – pneumococi, streptococi, stafilococi, gonococi, meningococi, *Branchamella catarrhalis*, *Listeria*, *B-anthraxis*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia*, *Francisella*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Propionibacterium acnes*, kampilobacterii, fuzobacterii, clostridii, rickettsii, spirochete, *Treponema palidum*, *Leptospira*, micoplasme, chlamidii și unele protozoare.

O mare parte din tulpinile de streptococ hemolitic, enterococi, *E.coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia* și *Proteus* indol-pozitiv, majoritatea tulpinilor de *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* și bacterioizi sunt rezistente la tetraciclina.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.1.8). Profilul farmacocinetic al tetraciclinelor este întrucâtva diferit în funcție de generație. Preparatele din generația a doua fiind mai liposolubile, sunt mai avantajoase din punctul de vedere al biodisponibilității, distribuției tisulare și epurării.

Tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina se absorb din tractul gastrointestinal în proporție de 60-80%, doxiciclina și minociclina în proporție de 90-100%. Absorbția are loc preponderent în porțiunea superioară a intestinului subțire. Absorbția este diminuată în caz de utilizare concomitentă a produselor lactate, a medicamentelor care conțin calciu, magneziu, fier, datorită formării chelaților neabsorbabili. Cuplarea cu proteinele plasmatică variază între 65% (tetraciclina) și 88% (doxiciclina). Tetraciclina este distribuită larg în țesuturile și lichidele din organism. Pătrunderea în țesuturi este superioară în cazul doxiciclinei și minociclinei. Ele realizează concentrații mari în plămâni, bilă, splină, rinichi, prostată, organele genitale feminine, se acumulează în focarul de inflamație. În țesutul pulmonar, concentrația tetraciclinelor poate depăși concentrația plasmatică de 10-15 ori, în bilă – de 5-10 ori. Pătrunderea în lichidul cerebro-spinal

este limitată, realizând concentrația aproximativă de 10% (în meningite 15-50%) din concentrația plasmatică. Trec bariera placentară, realizează concentrații relativ mari în lapte (până la 50-100%). Tetraciclina se acumulează în oase și în dinți. Tetraciclina se metabolizează slab, excepție fac doxiciclina și minociclina, administrarea cărora nu este recomandabilă în insuficiență hepatică. Se elimină tetraciclina prin bilă și cu urina. La administrarea orală, cu masele fecale se elimină în medie 20-50% din doză, la administrarea parenterală 6-10%. Prin rinichi se elimină 10-25% din doză la administrarea orală și 20-70% la administrarea intravenoasă. Doxiciclina nu se elimină prin rinichi, eliminându-se prin colon sub formă de chelați inactivi.

Tabelul 2.22.1.8

Parametrii farmacocinetici ai tetraciclinelor

Preparatul	Absorbția la administrarea orală (%)	Cuplarea cu proteinele plasmaticice (%)	Timpul de înjumătățire		Căile de eliminare (primare/secundare, %) – eliminare sub formă neschimbată)	Influența alimentelor asupra absorbției
			normal (ore)	în anurie (ore)		
Demeclociclina	66	91	10-17	40-60	Prin rinichi/cu bila (42%)	Diminuare
Oxitetraciclina	58	35	6-10	47-66	Prin rinichi/cu bila (70%)	Diminuare
Tetraciclina	75-77	65	6-11	57-108	Prin rinichi/cu bila (60%)	Diminuare
Doxiciclina	90-100	93	12-22	12-22	Cu bila /prin rinichi (35%)	Influențează nesemnificativ
Minociclina	90-100	76	11-23	11-23	Cu bila /prin rinichi (5-10%)	Influențează nesemnificativ

**Indicațiile.** Tetraciclina sunt antibiotice de primă alegere în tratamentul brucelozelor, febrei recurente, holerei, rickettsiozelor (tifos exantematic, febra Q), în infecții cu *Chlamydia* (limfogranulomatoză veneriană, uretrite nespecifice, psittacoză, trahom) și cu *Mycoplasma*.

Tetraciclina sunt avantajoase în pneumoniile provocate de *Chlamydia*, *Coxiella*, *Francisella*, *Mycoplasma*, ca și în infecțiile pelvine provocate de bacili gramnegativi sensibili.

Se mai pot indica în episoadele acute ale bronșitei cronice, în sifilis, actinomicoză, antrax, tularemie, angina Vincent, nocardioză, leptospiroză, borelioză, dizenterie, pneumonie pneumococică, infecțiile cu *Yersinia* și cu *Listeria*, în acnee (minociclina), în helicobacterioză (tetraciclina).

**Contraindicațiile.** Tetraciclina sunt contraindicate în insuficiența renală și hepatică (cu excepția doxiciclinei) la femeile însărcinate și cele care alăptează, la copii până la 8 ani.

**Reacțiile adverse.** La administrarea tetraciclinelor, reacțiile adverse se întâlnesc în 7-30% din cazuri, cu predominarea fenomenelor toxice.

- a) *La nivelul tubului digestiv*, pot fi: fenomene de iritație gastrică și intestinală – pirozis, greață, vomă, dureri epigastrice, diaree cauzată de acțiunea iritantă a preparatelor asupra mucoasei gastrointestinale. După câteva zile de administrare orală, în special a preparatelor din prima generație, pot apărea fenomene de disbacterioză intestinală și infecții enterice cu *Pseudomonas*, *Proteus*, stafilococi, *Candida* și alte bacterii rezistente la tetracicline. Din cauza iritării mucoasei bucale pot apărea stomatite ulceroase. Pentru preîntâmpinarea insuficienței vitaminice cauzate de disbioza intestinală se administrează concomitent vit. gr. B, preparate antifungice.
- b) *Acțiunea hepatotoxică.* Tetraciclinele pot dereglă funcția ficatului. Dozele mari, mai ales când sunt administrate parenteral, pot fi cauză de infiltrație grasă a ficatului. Au fost semnalate cazuri de dezvoltare a necrozei hepatice la dozele nictemerale de 4 g și mai mult, administrate intravenos. Hepatotoxicitatea este favorizată de insuficiența renală, sarcină, malnutriție, coexistența altor boli hepatice.
- c) *Acțiunea nefrototoxică.* Preparatele de tetraciclină învechite provoacă uneori o tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie și aminoaciduri, glicozurie, acidoză, grețuri și vărsături. Asocierea tetraciclinelor cu diureticele poate duce la retenția azotului. La administrarea dozelor mari persoanelor subnutrite se negativează balanța azotată, crește azotul neproteic în ser și eliminarea urinară de azot, se produce pierdere în greutate – fenomene atribuite inhibării anabolismului proteic. La bolnavii cu insuficiență renală, tetraciclinele (cu excepția doxicilinei) sunt contraindicate, deoarece acumulându-se provoacă fenomene toxice, inclusiv afectarea toxică a rinichiului cu degenerescența grasă a celulelor tubulare. La femeile însărcinate se pot dezvolta ocazional fenomene de insuficiență hepato-renală cu icter, acidoză, retenție azotată și șoc.
- d) *Oasele și dinții.* Tetraciclinele se acumulează în țesuturile calcificate, unde formează chelați cu ortofosfatul de calciu. Depunerea în oase poate provoca inhibarea creșterii copiilor, ireversibilă la tratamentul îndelungat cu doze mari. Depunerea în dinți produce colorarea în brun a dinților, cu hipoplazia smalțului dentar. La sugari poate crește presiunea lichidului cefalorahidian cu bombardarea fontanelor. Din aceste motive tetraciclinele sunt contraindicate la femeile însărcinate și copiii mai mici de 8 ani.
- e) *Fotosensibilizarea.* Administrarea tetraciclinelor, în special a demeclociclinei poate provoca fenomene de fotosensibilizare la razele solare și ultraviolete mai ales la persoanele blonde. Reacțiile fototoxice sunt însoțite uneori de febră mare.
- f) *Dereglările vestibulare.* În cazul administrării minociclinei pot apărea dereglări vestibulare însoțite de vertijuri, greață, vomă. La administrarea a 200-400 mg/zi de minociclină aceste reacții au fost înregistrate la 35-70% pacienți.
- g) *Acțiunea toxică locală asupra țesuturilor.* Administrarea intravenoasă a tetraciclinelor poate duce la tromboze venoase. Injectarea intramusculară provoacă acțiune iritantă locală dureroasă.

Din cauza multiplelor fenomene nedorite legate de toxicitatea preparatelor, de spectrul larg de acțiune, de frecvența mare a rezistenței bacteriene și totodată ținând cont de apariția pe piața farmaceutică a multor antibiotice noi, care nu cedează după activitatea antimicrobiană, utilizarea în practică a tetraciclinelor în ultimul timp a fost restrânsă considerabil.

**Interacțiunile medicamentoase.** În caz de administrare concomitentă a tetraciclinelor cu antiacidele, preparatele de fier, purgativele ce conțin magneziu, hidrocarbonatul de sodiu absorbția tetraciclinelor este diminuată din cauza formării complexelor neabsorbabile și creșterii pH-ului.

Colestiramina, colestipolul leagă tetraciclinele administrate concomitent pe cale orală, diminuându-le absorbția.

Tetraciclinele intensifică efectul warfarinei, miorelaxantelor periferice, sulfamidelelor antidiabetice.

Barbituricele, carbamazepina, fenitoina prin inducția enzimelor microzomiale hepatice diminuează, în caz de administrare concomitentă, concentrația plasmatică a doxicilinei.

În caz de administrare concomitentă a anticoncepționalelor orale hormonale și a tetraciclinelor garanția contracepției se diminuează, crește frecvența hemoragiilor.

La asocierea tetraciclinelor cu metoxifluranul crește riscul acțiunii nefrotice.

## AMFENICOLII

Cloramfenicolul este un antibiotic bacteriostatic cu spectru larg de acțiune obținut în 1947 din *Streptomyces venezuelae*, ulterior (în 1949) sintetizat.

**Mecanismul de acțiune.** Fiind liposolubil, penetrează membrana celulară a bacteriilor și se fixează reversibil de subunitatea 50 S a ribozomilor bacterieni, împiedicând formarea lanțurilor peptidice și sinteza ulterioară a proteinelor.

Fixarea pe proteina receptoare de pe ribozom poate fi împiedicată competitiv de clindamicină, lincomicină, eritromicină.

Cloramfenicolul, de asemenea dereglează sinteza mitocondrială proteică în celulele hematopoietice din măduva osoasă la mamifere, acțiune posibil responsabilă de efectul depresiv asupra hematopoiezei.

**Spectrul de acțiune.** Cloramfenicolul are spectru larg de acțiune ce cuprinde bacterii aerobe gramnegative și grampozitive, bacterii anaerobe, rickettsii și spirocheți. Sunt sensibili: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Shigella*, *Brucella*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, aproape toate bacteriile anaerobe (inclusiv *Bacteroides fragilis*), *Coxiella burnetii*, *Rickettsia*. Față de *H. influenzae*, *N. meningitidis* și *Bacteroides* cloramfenicolul poate avea acțiune bactericidă.

Sunt rezistente la cloramfenicol *Pseudomonas aeruginosa*, tulpinile indolpozitive de *Proteus*, tulpinile de *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, stafilococii meticilinorezistenți și *Enterococcus faecalis*.

**Indicațiile pentru administrare.** Actualmente, cloramfenicolul are indicații limitate din cauza toxicității înalte și a riscului unor reacții adverse grave (deși rare).

Cloramfenicolul trebuie utilizat ca antibiotic de rezervă în tratamentul unor infecții grave, când preparatele antibacteriene mai puțin toxice sunt inefficiente sau contraindicate. Cloramfenicolul este preparatul de prima alegere în:

- abcese cerebrale provocate de *Bacteroides fragilis* și alte microorganisme sensibile;
- tratamentul de urgență al febrei tifoide provocate de *Salmonella typhi* (nu este eficient la purtătorii de *Salmonella typhi*);
- meningite provocate de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*;
- abcese cerebrale (cu bacterii anaerobe);
- laringotraheite (la copii), pneumonii (la adulți) cu *H. influenzae*;

*Alte indicații:*

- salmoneloza provocată de *Salmonella paratyphi A*;
- febra Qu provocată de *Coxiella burnetii*;
- erlichioza provocată de *Ehrlichia canis*;
- septicemii de origine abdominală (uneori în asociere cu amikacina);
- tifosul exantematic, bruceleza (ca alternativă la tetracicline în cazurile când tetraciclinele sunt contraindicate).

**Contraindicațiile.** Cloramfenicolul nu este indicat în infecții cu germeni sensibili la alte chimioterapice.

Cloramfenicolul nu se utilizează în tratamentul infecțiilor banale, infecțiilor respiratorii, gripei, faringitei, în tratamentul purtătorilor de *Salmonella typhi*, în profilaxia maladiilor infecțioase. Nu se face tratament repetat cu cloramfenicol. Pe parcursul tratamentului se fac examene hematologice.

**Farmacocinetica.** Cloramfenicolul (bază) se absoarbe repede și complet din tubul digestiv având o biodisponibilitate de 75-90%. Concentrația maximă după administrarea unei doze de 500 mg se instalează în decurs de 2-3 ore, constituind 8-15 μg/ml.

Cloramfenicolul palmitat este un ester insolubil, lipsit de gustul amar al cloramfenicolului, fiind avantajos la copii. În intestin se hidrolizează cu formarea de cloramfenicol liber, concentrația plasmatică maximă a căruia se instalează mai lent ca în cazul administrării preparatului-bază.

Cloramfenicolul sodiu succinat este o formă hidrosolubilă pentru administrare parenterală (i/v, i/m, s/c). În organism, prin hidroliză eliberează cloramfenicolul liber, realizând concentrația plasmatică maximă a preparatului de 10-25 μg/ml după 1-2 ore de la perfuzie. Biodisponibilitatea la administrarea intravenoasă este de 70%. Cloramfenicolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-60% la adulți și 32% la nou-născuții prematuri. Are o distribuție largă și o pătrundere tisulară foarte bună din cauza liposolubilității mari. Trece ușor în lichidul cefalorahidian, unde atinge concentrații de 21-50% față de cele plasmatică când meningele nu sunt inflamate și de 45-89% când sunt inflamate. Pătrunde bine în creier, concentrațiile fiind aici superioare celor plasmatică. Trece bariera placentară, realizând concentrații în sângele fătului de 30-80% față de concentrația plasmatică la mamă.

Cloramfenicolul, în majoritate se metabolizează în ficat prin glucuronoconjugare formând un metabolit inactiv. Se elimină prin rinichi, 5-35% sub formă neschimbată.

Timpul de înjumătățire este în medie 4 ore pentru adulți și la copiii mai mari de o lună, 12 ore pentru nou-născuți de 2-4 săptămâni și 24 ore în primele 2 săptămâni de viață.

Tiamfenicolul este un analog al cloramfenicolului, la care gruparea  $\text{NO}_2$  a fost înlocuită prin  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ . Tiamfenicolul realizează concentrații superioare în urină și în bilă, riscul anemiei aplastice grave la administrarea preparatului fiind mai mic.

**Reacțiile adverse.** Principalele efecte adverse ale cloramfenicolului sunt de natură hematologică.

Acțiunea toxică asupra hematopoiezei poate avea manifestare dublă:

- a) Deprimarea reversibilă a măduvei osoase cu anemie însoțită uneori de leucopenie și trombocitopenie. În măduvă se constată o vacuolizare citoplasmatică și oprirea maturării precursorilor eritroizi și mieloizi. Acțiunea deprimantă este dozodependentă, apare la concentrații plasmatice mai mari de  $25 \mu\text{g/ml}$  și se datorește posibil inhibării sintezei proteinelor mitocondriale la nivelul celulelor hematopoietice.
- b) Deprimarea hematopoiezei cu pancitopenie – anemie aplastică, leucopenie sau agranulocitoză, trombocitopenie. Se poate manifesta clinic prin hemoragii și infecții. Fenomenele sunt independente de doză și se pot dezvolta după un timp de la terminarea tratamentului. Patogenia este probabil idiosincrazică. Acest accident grav apare rar – un caz la 25000-40000 bolnavi tratați.

În prezența deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, bolnavii sub tratament cu cloramfenicol pot dezvolta o anemie hemolitică severă. Alte fenomene nedorite care apar ocazional sunt la nivelul tractului gastrointestinal. La adulți, care administrează cloramfenicol în doza 1,5-2,5 g/zi, după 2-5 zile de tratament, pot apărea grețuri, vomă, diaree. La 5-10 zile după începutul administrării pot apărea simptome de disbacterioză cu candidoza mucoaselor (în special a cavității bucale și a vaginului). Rectocolita pseudomembranoasă survine foarte rar.

Tratamentul îndelungat cu cloramfenicol poate cauza complicații neuropsihice de ordin toxic ce se pot manifesta prin nevrită optică, polinevrite, mai rar – confuzie mintală, delir.

La nou-născuți, toxicitatea cloramfenicolului se poate manifesta prin „sindromul cenușiu”. Nou-născuții nu au bine format mecanismul de conjugare cu acidul glucuronic, necesar pentru detoxicarea cloramfenicolului.

Riscul este mare în prima lună, mai ales în primele 48 ore de viață. Simptomele clinice ale „sindromului cenușiu”: vomă, anorexie, hipotermie, tahipnee, cianoză cu culoarea cenușie a pielii, letargie. Pentru a preîntâmpina apariția acestui sindrom doza nocternală nu trebuie să depășească  $50 \text{ mg/kg/zi}$ .

**Interacțiuni medicamentoase.** Cloramfenicolul poate deplasa sau împiedica legarea clindamicinei, eritromicinei, lincomicinei cu subunitățile ribozomale 50 S bacteriene, împiedicând apariția efectului acestor preparate.

Fenobarbitalul, rifampicina și alți inductori ai enzimelor microzomiale hepatice grăbesc metabolizarea cloramfenicolului diminuând concentrația plasmatică a preparatului.

Cloramfenicolul deprimă sistemul enzimatic al citocromului P-450, inhibând metabolismul hepatic al anticoagulantelor cumarinice, fenitoină, sulfamidelor antidiabetice, crescând toxicitatea lor.

Cloramfenicolul diminuează efectul contraceptivelor orale în caz de administrare concomitentă.

## POLIPEPTIDELE

Polimixina B, Polimixina M sunt polipeptide ciclice.

**Mecanismul de acțiune.** Interacționează cu lipopolizaharidele și fosfolipidele membranei citoplasmice bacteriene dereglând ireversibil integritatea și funcția membranei citoplasmice (prin competiție, elimină din fosfolipide cationii bivalenți de calciu și magneziu). Astfel este dereglată permeabilitatea membranei cu ieșirea multor componente ale citoplasmei în mediul extracelular. Acțiunea este absolut bactericidă. Acționează asupra microorganismelor situate extracelular.

**Spectrul antimicrobian** cuprinde preponderent microflora gramnegativă: *Enterobacter*, *E.Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Brucella*, *H.influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, la doze mai mari sunt sensibili *N.gonorrhoe* și *N.meningitidis*. Puțin sensibili sunt *Proteus* și *Serratia*. Rezistența se instalează rareori și lent (apare modificarea membranei externe celulare care nu permite pătrunderea antibioticului la membrana citoplasmică). Datorită instalării lente a rezistenței, polimixinele sunt eficiente față de tulpinile polirezistente de *P.aeruginosa* și *Enterobacteriaceae*.

**Farmacocinetica.** Polimixinele nu se absorb la administrare orală, se administrează i/v, i/m și topic sub formă de unguente, aerosoli, etc. Polimixina B, după administrare i/m în doza de 50 mg, atinge concentrația maximă de 2-8 mg/l peste 2 ore cu diminuarea lentă a concentrației timp de 8-12 ore.  $T_{0.5}$  - 6 ore. Polimixina M se administrează intern și topic (local). Se absoarbe rău din intestin, se acumulându-se aici în concentrații mari. Parenteral nu se administrează, deoarece provoacă efecte grave neuro- și nefrotice.

Polimixinele penetrează rău în țesuturile și lichidele din organism datorită dimensiunilor mari ale moleculelor. Sunt distribuite în țesuturile rinichilor, pulmonilor, ficatului, dar nu trec în lichidul pleural, sinovial. În creier și lichidul cefalorahidian realizează concentrații ineficace terapeutic. Trec bariera placentară și se depistează în concentrația 1 mg/kg în țesuturile fătului.

Polimixinele nu se metabolizează și nu se elimină cu bila. Se elimină predominant prin filtrare glomerulară cu urina. Pe cale renală se elimină 67% din doza de polimixină B administrată i/m și 75% din doza administrată i/v, în insuficiență renală are tendință la cumulare.

### Indicațiile pentru administrare.

Polipeptidele sunt indicate în:

- infecții grave cu *Pseudomonas aeruginosa* sau alte microorganisme gramnegative polirezistente;
- ca aerosoli în infecții traheobronșice cu bacili gramnegativi;
- intrarahidian în meningite cu *P.aeruginosa*, *H.influenzae*, *E.coli*;
- sanarea intestinului înaintea intervențiilor chirurgicale pe colon;
- sub formă de aplicații locale în otita externă, infecții oculare și alte afecțiuni purulente provocate de microorganisme sensibile, inclusiv bacilul piocianic.

**Contraindicațiile:**

- insuficiența renală;
- miastenia gravis;
- în asociere cu curarizante, aminoglicozide și alte deprimante ale plăcii motorii;
- la nou-născuți.

**Precauțiile.** Toxicitatea polimixinelor este direct proporțională cu activitatea antimicrobiană, de aceea nu se permite a crește dozele mai mult ca cele recomandate. Chiar și la dozele obișnuite, raportate la greutatea corporală, este posibilă supradozarea, de aceea este mai exactă dozarea raportată la suprafața corporală. Polimixinele se pot indica numai în infecții grave, în lipsa efectului altor chimioterapice mai puțin toxice. În caz de apariție a simptomelor de nefrotoxicitate se controlează funcția rinichilor în fiecare 3 zile și se monitorizează concentrația sangvină a polimixinelor până la 2 mg/l.

**Reacțiile adverse.**

La administrarea polipeptidelor pot fi efecte adverse:

- la nivelul rinichilor (potențial nefrototoxic mare, incidența efectelor nefrot toxice la 20% pacienți): proteinurie, hematurie, cilindru rie, crește azotemia. Pot produce necroză tubulară acută. Nefrotoxicitatea crește în caz de asociere cu aminoglicozide și alte preparate potențial nefrot toxice;
- la nivelul SNC: vertij, parestezii perorale, tulburări de vedere, neuropatii periferice, bloc neuromuscular, convulsii. Pot produce paralizia musculaturii striate cu oprirea respirației (nu se asociază cu medicamentele curarizante);
- efecte iritante locale – dureri la injectarea i/m, flebite la administrarea i/v, senzație de arsură și edem local la aplicare topică.

**Interacțiunile medicamentoase.**

Polimixinele manifestă sinergism cu rifampicina față de *Serratia spp.*, cu cloramfenicolul și co-trimoxazolul față de *P.aeruginosa*.

Nu se asociază cu:

- vancomicina, amfotericina B (crește riscul neurotoxicității);
- miorelaxantele, remediile neurotrope, anestezicele (crește riscul stopării respirației).

## GLICOPEPTIDELE

Vancomicina și teicoplanina sunt antibiotice cu structură glicopeptidică.

**Mecanismul de acțiune.** Glicopeptidele împiedică consolidarea peretelui bacterian prin blocarea sintezei peptidoglicanului (glicopeptidele și beta-lactaminele împiedică în mod diferit sinteza acestui biopolimer), dereglează structura și funcția membranei citoplasmatică, inhibă sinteza ARN citoplasmatic.

**Spectrul de acțiune.** Spectrul preparatelor este îngust și cuprinde bacterii gram-pozitive aerobe, anaerobe: stafilococi (inclusiv cei rezistenți la meticilină), streptococi, enterococi, pneumococi, *Corynebacterium*, *Clostridium* (inclusiv *C.difficile*), *Listeria*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionbacterium spp.*

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.1.9). Glicopeptidele se administrează numai parenteral, deoarece la administrare orală practic nu se absorb din tubul digestiv. După



administrarea prin perfuzie i/v, vancomicina atinge concentrații maxime după 1-2 ore (25-40 mg/l), se leagă de proteinele plasmatică în proporție 30-55%. Vancomicina are distribuție largă în țesuturi, realizând concentrații eficiente în plămâni, rinichi, oase, în lichidul pleural, peritoneal, pericardic, sinovial. Difuziunea este redusă în valvulele cardiace, lichidul cefalorahidian (concentrațiile sunt ineficace terapeutic și în meningite). Se metabolizează puțin, fiind eliminată în proporție de 80-100% prin rinichi sub formă neschimbată.

Teicoplanina, la administrare i/m are o biodisponibilitate de 90%. Atinge concentrații plasmatică maxime de 12 mg/l la administrare i/m și 50 mg/l la administrare i/v. Se leagă în proporție 90-95% de proteinele plasmatică. Volumul de distribuție este mare, realizează concentrații terapeutice în pancreas, ficat, bilă, oase și alte țesuturi. Ca și la vancomicină, difuziunea este redusă în valvulele cardiace, lichidul cefalorahidian. Timpul de înjumătățire este lung (40-70 ore) și variază în funcție de metoda aprecierii. Se metabolizează puțin (<5%), epurarea se face predominant renal (până la 80% sub formă neschimbată).

Glicopeptidele trec bariera placentară.

Tabelul 2.22.1.9

**Parametrii farmacocinetici ai glicopeptidelor**

Preparatul	Doza (mg)	Concentrația maximă (mg/l)	Legarea cu proteinele (%)	T <sub>1/2</sub> în plasmă (ore)	Metabolizarea (%)	Eliminarea renală (%)
Vancomicină	1000	25-40	55	6-8	<1	90-100
Teicoplanină	400	12-50	90-95	40-70	<5	80

**Indicațiile pentru administrare.** Glicopeptidele sunt antibiotice de rezervă, cu indicații stricte, și pot fi utilizate în:

- infecții cu stafilococi rezistenți la meticilină;
- infecții cu stafilococi sensibili la meticilină în caz de alergie la peniciline și cefalosporine;
- infecții cu pneumococi rezistenți la peniciline și cefalosporine;
- endocardite provocate de streptococi, enterococi, stafilococi;
- în asociere cu un aminoglicozid, cu scop profilactic, în intervențiile chirurgicale cardiovasculare sau ortopedice;
- ca antibiotice de alternativă în infecții grave cu bacterii grampozitive la bolnavii cu alergie la beta-lactamine;
- colită pseudomembranoasă produsă de *Clostridium difficile*, enterocolită stafilococică. În acest caz glicopeptidele se administrează oral.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Preparatele sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate (documentată). Riscul nefrotoxicității crește în caz de:

- afecțiuni renale cronice, hipovolemie, insuficiență cardiacă congestivă;
- în caz de asociere cu aminoglicozidele, amfotericina B, polimixinele, ciclosporina, furosemidul, acidul etacrinic.

Pentru a minimiza riscul acțiunii toxice asupra fătului sau nou-născutului, la femeile însărcinate sau care alăptează, glicopeptidele se prescriu numai după indicații vitale.

**Reacțiile adverse.** La administrarea glipeptidelor, efectele adverse se pot manifesta prin:

- nefrotoxicitate cu creșterea nivelului seric al creatininei, ureei. Riscul e mai mare la persoanele în vârstă, în caz de afecțiuni renale, hipovolemie, la utilizarea dozelor mari sau la administrare îndelungată (incidența: 5-40% – vancomicina și <1% – teicoplanina);
- ototoxicitate cu diminuarea auzului, dereglări vestibulare, la administrarea vancomicinei (la pacienții cu dereglarea funcției excretorii renale);
- reacția anafilactoidă trecătoare (sindromul „omului roșu”) cu hiperemia feței și părții superioare a trunchiului, prurit, dureri retrosternale, tahicardie – poate apărea la administrarea rapidă, i/v a vancomicinei (se datorează eliberării histaminei din mastocite);
- acțiune iritantă în locul administrării: flebite la administrarea soluțiilor insuficient diluate. Din cauza acțiunii iritante, vancomicina nu se administrează i/m.

Alte efecte adverse ce se întâlnesc rar: reacții alergice cutanate, leucopenie, trombocitopenie, anemie, cefalee, vertij, dereglări dispeptice, creșterea tranzitorie a transaminazelor.

Reacțiile adverse ale teicoplaninei au intensitate și incidență mai mică decât ale vancomicinei.

**Interacțiunile medicamentoase.** În caz de asociere a vancomicinei cu anestezicele locale crește riscul reacției histaminice cu hiperemie etc.

La asocierea glicopeptidelor cu aminoglicozidele, furosemidul, acidul etacrinic crește riscul ototoxicității și nefrotoxicității.

În caz de asociere a glicopeptidelor cu aminoglicozidele, amfotericina B, polimixina B, ciclosporina, diureticele – crește riscul neurotoxicității.

## FUZIDINA

Acidul fuzidinic este un antibiotic natural produs de către fungii *Fusidium coccineum*. Se utilizează în clinică din 1962 (inclusiv analogii semisintetici).

**Mecanismul de acțiune.** Fuzidina interacționează cu așa-numitul factor de elongare G al celulei microbiene, dereglând funcția lui cu inhibarea sintezei proteinelor în ribozomi. Acționează bacteriostatic, doar la doze mari poate avea acțiune bactericidă față de microorganismele ce au sensibilitate mare către preparat.

**Spectrul antimicrobian include:**

- bacterii grampozitive: streptococi, stafilococi, inclusiv rezistenți la oxacilină/meticilină;
- corinebacterii;
- bacterii grampozitive anaerobe – clostridii (inclusiv *C. difficile*), peptococi, peptostreptococi;
- bacterii gramnegative – *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, unele tulpini de *Legionella*.

Rezistența microbială către acidul fuzidinic se dezvoltă lent și se atestă rar. În diferite țări au fost înregistrate printre tulpinile de stafilococ doar 1-6% tulpini rezistente.

**Farm: cocinetica.** Acidul fuzidinic se absoarbe bine și repede din tubul digestiv. Biodisponibilitatea sării de sodiu a acidului fuzidinic – 90%. Administrarea concomitent cu alimentele – încetinește absorbția, dar nu influențează biodisponibilitatea. Concentrația maximă după administrarea internă a 500 mg de fuzidină se constată după 2-4 ore și constituie în medie la adulți 26 mg/l, la administrare i/v – 35,8 mg/l.

Se leagă cu proteinele plasmatică în proporție de peste 90%. Se distribuie în unele țesuturi și lipide din organism. În oase, pulmoni, miocard, lichidul sinovial, țesutul adipos subcutan realizează concentrații de 30-70% din cea plasmatică, iar în plăgile combustionale se acumulează în concentrații mai mari ca cele plasmatică. În meningite trece bariera placentară și în laptele matern.  $T_{0,5}$  – 9-14 ore. Se metabolizează în ficat, formând metaboliți activi. Se elimină cu bila. Doar 2% se elimină sub formă neschimbată cu scaunul și <0,5% cu urina. Dereglarea funcției ficatului și staza biliară diminuează eliminarea fuzidinei.

#### **Indicațiile pentru administrarea fuzidinei:**

- procese inflamatorii și purulente cu diversă localizare, provocate de agenți microbieni grampozitivi, în special stafilococi, streptococi;
- osteomielită (acută și cronică), artrite septice, infectarea protezelor și remediilor de osteosinteză;
- septicemie stafilococică;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- colită pseudomembranoasă și diaree asociată cu *Clostridium difficile*;
- topic, sub formă de unguent (în asociere cu glucocorticoizi) în dermatoze infectate.

#### **Contraindicațiile.** Fuzidina este contraindicată în caz de:

- hipersensibilitate la preparat;
- afecțiuni obliterante vasculare (i/v).

Administrarea i/m sau s/c nu se admite din cauza riscului necrozei țesuturilor.

#### **Precauțiile.** Nu se recomandă administrarea fuzidinei în:

- hepatite acute, insuficiență hepatică cronică gravă;
- trimestrul III al sarcinii și perioada alăptării (riscul icterului la nou-născuți).

**Reacțiile adverse.** Incidența reacțiilor adverse la fuzidină este de 10-20%. Se observă frecvent la nivelul tubului digestiv și au intensitate ușoară sau medie – grețuri, vome, dureri abdominale, diaree, creșterea tranzitorie a transaminazelor, stază biliară, icter.

Pot fi reacții alergice, eozinofilie, rar – trombocitopenie.

La administrarea i/v pot apărea flebite, tromboflebite (pentru preîntâmpinarea lor, preparatul se diluează preliminar în soluție cu pH-7,5, infuzia se face lent, timp de 2-4 ore, într-o venă de calibru mare).

**Interacțiunile medicamentoase.** Antiacidele și colestiramina – diminuează absorbția și concentrația fuzidinei în sânge. Soluția perfuzabilă ce conține fuzidină este

incompatibilă cu canamicina, gentamicina, vancomicina, carbenicilina, preparatele calciului, substituenții plasmatici.

Se constată synergism sau efect aditiv la asocierea fuzidinei cu cefalosporinele, eritromicina, rifampicina, lincomicina.

### ANSAMICINELE (RIFAMICINELE)

**Mecanismul de acțiune.** Ansamicinele formează un complex stabil cu subunitatea beta a ARN polimerazei, inhibând astfel formarea ARNm (împiedică sinteza proteică). Rezistența către rifamicine se dezvoltă repede datorită mutațiilor în structura ARN polimerazei.

**Spectrul antimicrobian.** Ansamicinele au spectru larg de acțiune. Sunt preparate de prima linie în tratamentul tuberculozei. Spectrul antibacterian include *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii atipice de diverse tipuri, coci grampozitivi – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi, coci gramnegativi – meningococi, gonococi, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*. Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gramnegative. În condiții de monoterapie, la rifamicine, repede se selectează tulpinile rezistente, din aceste considerente, în pofida spectrului larg de acțiune, au indicații de administrare restrânse.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.1.10). Rifampicina se absoarbe aproape complet din tubul digestiv. Administrarea concomitentă cu alimentele îi diminuează absorbția. La administrarea internă a dozei de 600 mg, concentrația maximă (10 mg/l) se instalează în decurs de 2-3 ore. La administrare i/v, concentrația terapeutică se menține 8-12 ore. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 84-91%.  $T_{0,5}$  la administrarea dozei de 300 mg, intern este de 2,5 ore, a dozei de 600 mg – 3-4 ore, a dozei de 900 mg – 5 ore. Pe parcursul tratamentului  $T_{0,5}$  scade la 2 ore datorită inducției enzimatică.

Realizează niveluri mai mari ca cele plasmatică în ficat, rinichi, plămâni. De asemenea realizează concentrații terapeutice în oase, exsudatul pleural, ascitic, spută. În lichidul cefalorahidian trece puțin, însă la bolnavii cu meningită realizează concentrații eficiente. Trece bariera placentară și în laptele matern. Se metabolizează în ficat. Se elimină cu bila, parțial se reabsoarbe din intestin, întrând în ciclul enterohepatic. Se elimină și cu urina în proporție de 15-30%, circa 7% sub formă neschimbată.

Tabelul 2.22.1.10

#### Parametrii farmacocinetici ai rifamicinelor

Preparatul	Doza (mg)	Biodisponibilitatea (%)	Legarea cu proteinele plasmatică (%)	$T_{0,5}$ (ore)	Concentrația maximă (mg/ml)	Eliminarea cu bila (%)	Eliminarea cu urina (%)
Rifampicina	900	95	90	5-6	16,3	60-65	15
Rifabutina	300	95-100	73-85	16-45	375	30	5

Rifabutina se absoarbe bine din intestin. Realizează nivelul maxim în plasmă în 2-3 ore. Se distribuie în țesuturi și lichidele organismului. Metabolismul se face preponderent în ficat.  $T_{0,5}$  – 16-45 ore. Se elimină cu bila și parțial prin rinichi.

**Indicațiile pentru administrare.** Ansamicinele se utilizează în:

- tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase);
- lepră (în asociere cu dapsona);
- infecții stafilococice (endocardită, osteomielită, artrita septică) în asociere cu alte antibiotice;
- bruceloză (în asociere cu doxiciclina);
- pneumonie cu *Legionella* (în asociere cu macrolide);
- pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor *N. meningitidis*).

**Contraindicațiile.** Ansamicinele sunt contraindicate în caz de:

- hipersensibilitate la preparat;
- insuficiență hepatică, hepatită infecțioasă în antecedente (pe parcursul ultimului an);
- insuficiență renală;
- sarcină;
- perioada de lactație.

**Precauțiile.** Pe fundalul tratamentului cu rifampicină sputa, lacrimile, urina, masele fecale pot căpăta culoare roșie, lentilele de contact se pot de asemenea colora.

Pentru a preîntâmpina apariția tulpinilor rezistente de stafilococi, rifampicina se asociază cu alte chimioterapice antibacteriene (ciprofloxacina, cotrimoxazol etc.).

**Reacțiile adverse.** La administrarea ansamicinelor, efectele adverse se pot manifesta prin:

- afectarea toxică a ficatului cu creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie;
- dereglări dispeptice – grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale;
- reacții alergice – urticarie, edem Quinque, artralgiile, febră;
- la nivelul SNC – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie;
- la nivelul rinichilor – nefrită interstițială;
- alte reacții imunoalergice – trombocitopenie, anemie hemolitică.

**Interacțiunile medicamentoase.** Datorită efectului inductor asupra enzimelor microzomiale ale sistemului P-450, rifampicina scade efectele medicamentelor ce se metabolizează în ficat: benzodiazepinelor, blocantelor beta adrenergice, blocantelor canalelor de calciu, antiaritmicele (chinidinei, disopiramidei, mexiletinei, tocainidei), digitalicelor, glucocorticoizilor, contraceptivelor orale, sulfamidelor hipoglicemiante, anticoagulantelor indirecte, azatioprinei, itraconazolului, nortriptilinei, fenitoinei, teofilinei, cloramfenicolului, ciclosporinei A, cimetidinei, ketoconazolului.

Antiacidele, preparatele anticolinergice, opioizii, ketoconazolul – diminuează biodisponibilitatea rifampicinei.

Fluconazolul și claritromicina, inhibând metabolismul rifabutinei, cresc concentrația ei plasmatică.

## 2.22.2. SULFAMIDELE ANTIBACTERIENE.

### CHIMIOTERAPICELE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

#### SULFAMIDELE

Sulfamidele sunt chimioterapice de sinteză, ce au ca nucleu de bază p-amionobenzen-sulfonamida sau sulfanilamida și care inhibă creșterea și dezvoltarea bacteriilor, unor protozoare, chlamidiilor și actinomicetelor.

*Clasificarea sulfamidelor în funcție de tipul și durata acțiunii*

#### A. Sulfamidele cu acțiune sistemică:

##### I. de scurtă durată ( $T_{0,5} < 8$ ore)

sulfailamidă; sulfatiazol; sulfadimidină; sulfaetidol; sulfacetamidă; sulfacarbamidă; sulfapiridină.

##### II. de durată medie ( $T_{0,5}$ 8-24 ore)

sulfametoxazol; sulfafenazol; sulfadiazină.

**Preparatele combinate:** co-trimoxazol; co-trimazină; antrimă.

##### III. de durată lungă ( $T_{0,5}$ 24-48 ore)

sulfametoxipiridazină; sulfamonometoxină; sulfadimetoxină; sulfametoxidiazină.

**Preparatele combinate:** sulfaton.

##### IV. de durată ultralungă ( $T_{0,5}$ 60-120 ore)

sulfalen; sulfadoxină.

#### B. Sulfamidele cu acțiune intestinală

ftalilsulfatiazol; ftalilsulfapiridazină; sulfaguanidină; disulfamină; succinilsulfatiazol;

**azo-compușii:** salazosulfapiridină; salazosulfapiridazină; salazodimetoxină.

#### C. Sulfamidele cu acțiune topică:

sulfacetamida; sulfadiazina argentică; mafenid.

**Spectrul de acțiune.** Se consideră că sulfamidele (SA) au un spectru larg, ce include microorganismele grampozitive (streptococi, unele tulpini de stafilococi, pneumococi, bacilul antrax) și gramnegative (gonococi, meningococi, colibacili, salmonelle, shigelle, bacilul influenței etc.); vibriunii cholerei, virușii mari (agenții trachomului, psitacozei, ornitozei, limfogranulomatozei), unele protozoare (toxoplasme, plasmodiul malariei); fungi patogeni; actinomicete; histoplasme; chlamidii; nocardii; legionele; pneumocistii. O sensibilitate moderată prezintă enterococii, streptococii viridans, klebsielele, proteii, clostridiile, brucele, micobacteriile leprei. Celelalte microorganisme sunt rezistente. Utilizarea excesivă și îndelungată a SA a determinat o creștere considerabilă a numărului de tulpini rezistente. Stafilococii și enterococii prezintă actualmente un procent foarte mare de tulpini rezistente. Gonococii, inițial sensibili, actualmente au devenit progresiv rezistenți. Numărul de tulpini rezistente de meningococi și de bacili dizenterici este în creștere. Nocardia, micoplasmale, chlamidiile, toxoplasmele și plasmodiile au rămas sensibile. SA pot favoriza creșterea rickettsiilor.

**Mecanismul de acțiune.** SA monocomponente, datorită structurii asemănătoare cu acidul paraaminobenzoic, în microorganismele ce sintetizează acidul folic (împreună cu acidul glutamic și pteroidina) inhibă procesul de sinteză a acidului dihidrofolic. Ultimul sub influența dihidrofolat-reductazei se transformă în acidul tetrahidrofolic, ce participă la sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Această etapă este suprimată de trimetoprim, componentul SA combinate. Preparatele monocomponente realizează un efect bacteriostatic, iar cele combinate – bactericid. Din această cauză spectrul de acțiune al acestora este mai larg, iar eficacitatea mai mare.

**Indicațiile.** Odată cu reducerea sensibilității microorganismelor la sulfanilamide, utilizarea lor este limitată, îndeosebi a preparatelor monocomponente, cu durata de acțiune scurtă și medie. Actualmente mai frecvent se folosesc SA combinate și cele de durată lungă și ultralungă. Preparatele cu acțiune sistemică sunt utilizate în:

- angine, tonsilite, faringite, otite, bronșite, bronșiectazii (SA de scurtă durată sau combinate);
- pneumonia pneumocistică (preparatele combinate);
- infecțiile căilor biliare (sulfalen, sulfadimetoxină, sulfametoxipiridazină);
- infecțiile urinare (sulfacarbamidă, SA de durată lungă și ultralungă);
- urosepsis (preparatele combinate);
- infecțiile provocate de chlamidii, toxoplasme, nocardii, plasmodiul malariei (SA combinate, sulfamonometoxină, sulfametoxipiridazină);

Preparatele cu acțiune intestinală se indică în:

- enterite, colenterite, colite (ftalilsulfatiazolul, ftalilfapiridazina, sulfaguanidina, disulformina, succinilsulfatiazolul);
- colita ulcerosă nespecifică, boala Chron (azocompușii).

SA cu acțiune topică se utilizează în oftalmologie în:

- conjunctivite, blefarite, blenoree etc.

**Regimul de dozare.** SA cu acțiune resorbtivă: în infecțiile acute se utilizează în funcție de durata de acțiune, în doze adecvate pentru a atinge antagonismul concurent cu acidul paraaminobenzoic. SA cu durată scurtă de acțiune: se indică inițial câte 2 g, apoi câte 1 g de 4-6 ori pe zi, la copii – inițial 50 mg/kg, apoi 25 mg/kg. Preparatele de durată medie (mai frecvent sub formă de remedii combinate) se prescriu inițial câte 1-2 g, apoi câte 0,5-1g la fiecare 12 ore, uneori la 8 ore. SA de durată lungă se prescriu inițial câte 1 g, apoi 0,5 g la 24 ore (uneori la 12 ore), iar cele de durată ultralungă – o doză inițială de 1 g, apoi câte 0,2 g pe zi. Sulfalenu, în infecțiile cronice poate fi indicat câte 2 g o dată pe săptămână.

**Reacțiile adverse.** SA sunt chimioterapice cu o gamă variată de reacții adverse, relativ frecvente. Printre acestea se pot menționa:

- 1) reacții alergice (relativ frecvente) – febră, erupții cutanate, urticarie, prurit, edemul angioneurotic, sindrom de tipul boala serului, fotosensibilizarea, vasculite alergice, mai rar – eritemul exsudativ (sindrom Stevens-Johnson, Lyell).
- 2) dereglări hematologice (rar sau foarte rar) – anemie hemolitică (imună sau idiosincrazică în caz de deficit de glucoză-6-fosfatdehidrogenază); anemie aplastică (datorită acțiunii toxice); agranulocitoză, trombocitopenie (alergică sau toxică); methemoglobinemie mai frecventă la copii, îndeosebi nou-născuți și în primul

an de viață din cauza prezenței hemoglobinei fetale și activității reduse a metemoglobinreductazei, glutationreductazei etc.

- 3) tulburări digestive (relativ frecvente) – anorexie, greață, vomă, diaree, stomatită (se consideră că acestea sunt cauzate de deficitul acidului folic, îndeosebi la utilizarea preparatelor combinate); hepatită cu necroză difuză;
- 4) dereglări renale – cristalurie, hematurie, colici, obstrucție renală cu oligo- sau anurie; necroză tubulară și aneuri renală necrotică (toxice sau alergice);
- 5) diverse (rar sau foarte rar) – hipotiroidism sau boala Basedow; polinevrite, depresii, zgomot în urechi, ataxie, convulsii, dereglări psihice (uneori acute), icter nuclear (hiperbilirubinemie prin competiție în procesul de conjugare și deplasarea de pe proteine), sindromul lupusului eritematos, hipotrofie, dereglările spermatogenezei.

**Contraindicațiile.** SA sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, la gravide, nou-născuți, la bolnavii cu porfirie și dereglări ale hemopoiezei, precum și în caz de alergie la SA sau preparatele similare după structura chimică (furosemid, bumetanid, acetazolamidă etc.).

### Farmacocinetica

**Absorbția.** Sulfamidele destinate acțiunii sistemice se absorb rapid și bine, în principal în intestinul subțire, iar cantități mici și în stomac. Viteza și cantitatea de substanță absorbită este direct proporțională cu gradul de lipofilitate. Pentru reducerea acetilării SA în tubul digestiv, se recomandă de a le folosi împreună cu ape minerale carbonatate. Biodisponibilitatea constituie 70-90%. SA cu acțiune intestinală se absorb minimal (sulfaguanidina mai mult ca succinilsulfatiazolul).

De regulă, SA administrate extern, inhalator și intravaginal, se absorb parțial, dar pot crea concentrații ce vor fi responsabile de sensibilizare și toxicitate. Din această cauză aerosolii, supuzitoarele și ovulele au fost suspendate din utilizare. Formele utilizate în oftalmologie penetrează conjunctiva. Preparatele injectabile (intravenos sau intramuscular) au o absorbție rapidă și totală.

**Distribuția.** Dozele obișnuite de SA cu acțiune sistemică creează concentrații maxime, cuprinse între 20 și 400 μg/ml după 2-4 ore de la administrare, iar pentru formele retard timpul este dublu.

SA se cupleză în proporție de 10-95% (de regulă peste 50%) cu proteinele plasmatice, îndeosebi cu albuminele. Cuplarea este reversibilă și determină într-o oarecare măsură durata de acțiune antimicrobiană. Cu cât mai intens se fixează preparatul cu proteinele, cu atât mai probabilă este interacțiunea la acest nivel cu alte medicamente sau substanțe endogene (bilirubina etc.). Deoarece SA au o afinitate mai mare față de proteine, ele pot substitui alte preparate sau substanțe endogene, cu creșterea fracției libere a acestora și respectiv, a efectului terapeutic sau toxic.

Distribuția se face larg. SA (îndeosebi cele de durată lungă și ultralungă) penetrează ușor în țesuturile și lichidele organismului (pleural, peritoneal, sinovial, umoarea apoasă etc.), pot trece prin bariera hematoencefalică, placentă și în lapte. Unele preparate realizează concentrații mari în lichidul cefalorahidian (în afară de sulfadimetoxină). Difuziunea în țesuturile supurate și încapsulate este dificilă, ceea ce trebuie



luat în considerare la tratamentul anginelor repetate. În prezența puroiului și masei necrotice, eficacitatea este redusă, ca urmare a prezenței acidului paraaminobenzoic. SA cu acțiune rapidă penetrează mai lesne ca cele cu durată lungă. Concentrații terapeutice se asigură în plămâni, ficat, rinichi. În lichidul pleural, ascitic și sinovial se realizează concentrații de 50-80% din cele plasmatice. În bilă concentrația SA de lungă durată este mai durabilă decât în ser.

**Metabolismul.** Biotransformarea SA se realizează la nivelul mucoasei gastrointestinale, ficatului și rinichilor, dar preponderent în hepatocite. Metaboliții nu posedă activitate antimicrobiană, dar pot provoca reacții adverse.

Pentru SA de durată scurtă și medie calea principală de metabolizare este acetilarea, care depinde nu numai de proprietățile preparatului, dar și de particularitățile genetice ale sistemului enzimatic al organismului (se disting acetilatori „rapizi” și „lenți”). Procesele de acetilare pot decurge de asemenea în mucoasa gastrointestinală și rinichi. Produsele acetilate în mediul acid pot forma cristale ce se depun, cu iritarea mucoasei intestinale și afectarea epiteliului tubilor renali.

SA de durată lungă și ultralungă se supun preponderent glucuronizării în ficat (îndeosebi sulfadimetoxina) din care cauză nu sunt responsabile de formarea cristalelor. Însă ele pot influența asupra proceselor de glucuronizare a altor substanțe, inclusiv endogene (bilirubina etc.), ce pot avea consecințe nedorite (hiperbilirubinemia etc.). Preparatele ce se cuplează cu acidul glucuronic nu pot fi folosite la nou-născuți, deoarece funcția glucuroniltransferazei nu este definită.

**Eliminarea.** SA de durată scurtă și medie se elimină preponderent prin rinichi sub formă neschimbată (sulfacetidolul, sulfacarbamida) și acetilat prin filtrație glomerulară. Acest proces este dependent de funcția rinichilor. La manifestări moderate ale insuficienței renale e necesar de micșorat dozele și de crescut intervalul între prize, iar la clearance-ul creatininei sub 20 ml/min. utilizarea acestor SA este contraindicată.

SA de durată lungă și ultralungă sub formă neschimbată și metaboliți se reabsorb practic totalmente în rinichi, fapt ce explică durata lungă de menținere în plasmă. Excreția lor are loc preponderent prin ficat și bilă (se găsesc în forme active în cantități considerabile).

Pentru accelerarea eliminării SA (îndeosebi a formelor acetilate ale sulfanilamidei, sulfadimidinei, sulfametoxipiridazinei, sulfamonometoxinei) se recomandă utilizarea bicarbonatului de sodiu (5-10 g/zi) pentru alcalinizarea urinei, care va contribui la ionizarea SA și diminuarea absorbției, creșterea solubilității și preîntâmpinarea cristaluriei. De asemenea, se recomandă utilizarea unei cantități mai mari de lichide, dar care nu au reacție acidă.

**Interacțiunile medicamentoase.** SA pot crește efectul, iar uneori și riscul reacțiilor adverse, la utilizarea concomitentă a anticoagulantelor indirecte, sulfamidelor anti-diabetice, metotrexatului, datorită deplasării de pe proteinele plasmatice. În același timp antiinflamatoarele nesteroidiene, probenecidul pot deplasa SA cu amplificarea efectelor farmacologice și toxice. Procaina, procainamida și alte substanțe ce eliberează acidul paraaminobenzoic vor diminua eficacitatea SA. Acidul folic antagonizează efectul SA. Nu se recomandă asocierea sulfamidelor antibacteriene cu preparatele ce acidifică urina (clorura de amoniu etc.)

Derivații nitrofuranelor sunt preparate chimioterapice sintetice, cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică asupra florei gramnegative și grampozitive, a unor protozoare și fungi.

**Clasificarea nitrofuranelor.**

A. cu acțiune resorbtivă – itrofurantoină, furazidină, nifuratel, nitrofurural, nifurtoinol;

B. cu acțiune intestinală – nifuroxazidă, furazolidonă, nifuratel;

C. cu acțiune topică – nitrofurural, furazidină.

**Spectrul de acțiune.** Nitrofuranele sunt active față de microorganismele care pot prezenta rezistență la alte preparate antibacteriene:

1. *Bacteriile grampozitive*: stafilococi, streptococi, enterococi, pneumococi, bacilul antrax, corinebacterii, și *gramnegative*: meningococi, colibacilul, salmonele, sighele, klebsiele, aerobacter, protei, vibriionul holerei.
2. *Protozoare*: trichomonade, giardii (lamblii), amiba.
3. *Fungi*: candida, microsporium, tricofiton.

Fiecare preparat poate manifesta o selectivitate față de anumite microorganisme. Astfel, nitrofurantoina și furazidina sunt mai active față de bacilii gramnegativi (*E.coli, Salmonella, Shigella*), cocii grampozitivi (stafilococul auriu, streptococul piogen) și trichomonade, iar furazolidona față de streptococ, bacilii gramnegativi (*E.coli, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterococ*) și protozoare (*Trichomonas, Giardia, Entamoeba*). Nifuratelul suplimentar mai poate afecta și fungii. La rândul său nifuroxazida este activă față de bacilii gramnegativi (*E.coli, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterococ*).

**Mecanismul de acțiune.** Nitrofuranele manifestă acțiune selectivă asupra microorganismelor ce conțin reductaze pentru grupa nitro. În procesul metabolismului se formează substanțe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs și alte procese biochimice, cu dereglarea funcției membranei citoplasmatică și efect bactericid.

Nitrofuranele, precum și metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, fapt ce duce la inhibiția sintezei acizilor nucleici (preponderent ADN), proteinelor și respectiv la efect bacteriostatic.

Nitrofuranele, fiind acceptori ai oxigenului, dereglează procesele respirației tisulare. Se mai consideră că aceste preparate pot inhiba un șir de enzime, inclusiv acetilcoenzima A, glutationreductaza, piruvatoxidaza, aldehiddehidrogenaza. Se presupune că nitrofuranele ar putea activa procesele de peroxidare a lipidelor în microorganisme cu afectarea lor.

Preparatele vitaminelor grupei B sunt antagoniști ai nitrofuranelor datorită efectului de preîntâmpinare a inhibării enzimelor ciclului respirator.

În calitate de remedii chimioterapice nitrofuranele au un șir de avantaje: posedă activitate față de germenii cu rezistență la alte antimicrobiene; cresc rezistența nespecifică a organismului; reduc rezistența microorganismelor la fagocitoză; inhibă producerea de către microbi a toxinelor; își păstrează eficacitatea în prezența lichidelor biologice (sânge, ser, urină etc.), acidului paraaminobenzoic, procainei, puroiului și produselor de distrucție tisulară; rezistența se dezvoltă lent; sunt comparativ ieftine; rar provoacă disbacterioză și candidoză.

## **Indicațiile și regimul de dozare.**

**A. Infecțiile urinare.** Nitrofuranele cu acțiune resorbtivă : nitrofurantoina, furazidina, nifurtoinol, nifuratel, se consideră preparate de linia II și se indică preponderent pentru combaterea bacteriuriei vezicale și a pielonefritei, profilaxia de durată a infecțiilor urinare recurente, trichomoniază.

**Nifurtoinolul:** la adulți se prescrie intern, câte 40 mg/zi, la necesitate, doza se poate crește până la 320 mg/zi. În dereglări ale funcției renale și tratament îndelungat al infecțiilor cronice, se indică 40-80 mg/zi. La copii se recomandă doze de 3-5 mg/kg/zi, divizate în mai multe prize. Durata curei este de 5-8 zile. În tratamentul de durată a infecțiilor cronice și în dereglările funcțiilor rinichilor se folosesc doze de 2-3 mg/kg/zi.

**Nifuratelul:** la adulți se indică câte 1-2 drajeuri (200-400 mg), de 1-3 ori/zi, timp de 7-14 zile, iar la copii – 10-15 mg/kg sau 100 mg/10 kg de 1-3 ori/zi. Nifuratelul se poate administra în infecțiile vulvovaginale, cauzate de bacterii, trichomonade și fungi: câte 200 mg de 3 ori/zi, după mese, timp de 7 zile, sau intravaginal câte 300-500 mg o dată/zi, timp de 10 zile.

**Furazidina** se prescrie câte 100-200 mg de 2-3 ori/zi după masă, timp de 7-10 zile. La necesitate cura se poate repeta la un interval de 10-15 zile.

**Nitrofurantoina:** la adulți câte 50-100 mg de 4 ori/zi, iar la copii – 5-7 mg/kg/zi în 4 prize. Durata curei – 7 zile, la necesitate încă 3 zile după controlul urinei la sterilitate. În caz de tratament îndelungat de întreținere, doza se reduce. Cu scop profilactic la adulți se administrează timp îndelungat câte 50-100 mg/zi, preferabil seara.

**B. Infecțiile intestinale** (enterite, enterocolite, toxiinfecții alimentare, giardoză (lamblioză), amibiază, diaree acută bacteriană etc.)

**Furazolidona:** se indică în dizenterie, paratif, toxiinfecții alimentare – la adulți câte 2-3 comprimate (100-150 mg) de 4 ori/zi, timp de 5-10 zile, iar la copii doza se micșorează conform vârstei. În lamblioză: la adulți se prescrie câte 100 mg de 4 ori/zi, iar la copii – 10 mg/kg/zi în 3-4 prize.

**Nifuroxazida:** în diaree acută de origine bacteriană – la adulți se indică câte 200 mg de 4 ori/zi; la copii: până la 2 ani, câte 200 mg de 2 ori/zi, peste 2 ani – 200 mg de 3 ori/zi. Durata curei – nu mai mult de 7 zile.

**Nifuratelul** în amibiaza intestinală la adulți se prescrie câte 400 mg de 2-3 ori/zi, timp de 10 zile, iar la copii – 10 mg/kg de 3 ori/zi. În lamblioză preparatul se administrează câte 400 mg de 2-3 ori/zi, timp de 7 zile, iar la copii – 15 mg/kg de 2 ori/zi.

**C. Infecțiile locale.** Nitrofuratul și furazidina sub formă de soluții, se folosesc pentru spălături ale cavităților, gargarisme, pansamente și aseptizarea plăgilor, în doze și concentrații dependente de indicații și particularitățile evoluției proceselor patologice. Preparatele se utilizează în: plăgi purulente, ulcere, combustii de gr. II-III, osteomielită, empiemul pleurei, artrita purulentă, infecția anaerobă a plăgii superficiale, furunculul urechii externe, empiemul cavităților nazale, peritonite ș.a.

**Contraindicațiile.** Nitrofuranele, îndeosebi cele cu acțiune resorbtivă, sunt contraindicate în: insuficiență renală, dereglări hepatice, afecțiuni grave ale SNC, deficitul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, sarcină (ultimul trimestru), copii sub 1 an, hipersensibilitate la preparat, asocierea cu acid nalidixic.

**Reacțiile adverse.** Nitrofurantoina și furazolidona frecvent provoacă: dereglări digestive: anorexie, greață, vomă, mai rar colici abdominale, diaree, icter colestatic precedat de febră, erupții cutanate, eozinofilie; ocazional reacții alergice: erupții cutanate, urticarie, prurit, edem angioneurotic, febră, artralгии; sindrom pulmonar acut (tuse, febră, eozinofilie) sau cronic (fibroză interstițială); sindrom lupoid; tulburări neurologice: rar – cefalee, amețeli, nistagmus, ataxie; frecvente și mai grave – polinevrite și parestezii; anemie megaloblastică (la tratament de durată); hemoliză acută (îndeosebi la nou-născuți la utilizarea de către mame în ultimul trimestru de sarcină).

Nifuroxazida poate provoca dereglări dispeptice și reacții alergice. Nitrofurantol la utilizarea locală poate produce reacții alergice, iar la cea internă (practic nu se folosește) – polinevrite grave și hemoliză acută.

**Farmacocinetica.** Nitrofurantoina se absoarbe rapid și complet, cu o biodisponibilitate de 100%. În plasmă creează concentrații mici, iar cele tisulare sunt neeficace, deoarece circa 60-70% se metabolizează rapid în ficat și țesuturi. Aproximativ 40% se elimină rapid prin urină, prin filtrație glomerulară și secreție tubulară, cu realizarea de concentrații terapeutice. Activitatea preparatului crește în mediul alcalin și scade în cel acid. Nitrofurantoina nu creează concentrații efective în parenchimul rinichilor, din care cauză nu este eficientă în pielonefrita acută.  $T_{0,5}$  este de o oră.

Furazolidona se absoarbe puțin cu realizarea unor concentrații mici, ineficace pentru un efect antibacterian sistemic. Eliminarea se face preponderent prin intestin.

Nifuroxazida nu se absoarbe din tubul digestiv.

### DERIVAȚII NAFTIRIDINEI ȘI CHINOLONELOR

Derivații naftiridinei și chinolonelor sunt preparate chimioterapice sintetice și derivații fluroați, cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică asupra florei gramnegative și grampozitive, unor protozoare și fungi.

Derivații naftiridinei și chinolonelor se clasifică în:

#### A. Chinolonele nefluorate:

*generația I* – acidul nalidixic;

*generația a II:* – acidul oxolinic, acidul pipemidic, rosoxacina, cinoxacina.

#### B. Fluorchinolonele

Monofluorchinolonele:

*generația I* – ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina

*generația a II:* gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina.

Difluorchinolonele:

lomefloxacina, difloxacina, sparfloxacina, amfloxacina.

Trifluorchinolonele:

floxacină, tosufloxacina, temafloxacina, trovafloxacina.

**Spectrul de acțiune.** Chinolonele nefluorate sunt active față de cocii gramnegativi (gonococ, meningococ) și bacilii gramnegativi aerobi (colibacil, salmonela, shighele, proteus, bacilul influenței, brucela, aerobacter).

Fluorchinolonele sunt chimioterapice cu un spectru mai larg de acțiune și includ: cocii grampozitivi și gramnegativi aerobi, bacilii gramnegativi aerobi, bacterii anaerobe, chlamidii, micoplasme, ureaplasma, rickettsii, unele micobacterii. Sensibilitatea și spectrul de acțiune sunt mai mari la generațiile noi de preparate.

- I. Sensibile** (foarte sensibile; sensibile; moderat sensibile). CMI < 4 µg/ml:
- cocii gramnegativi aerobi: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Moraxella spp.*;
  - bacilii gramnegativi aerobi: *H. Influenzae*, *H. Ducrey*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *E.coli*, *E. aerogenes*, *E. Cloacae*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *P.aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamidia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Listeria spp.*,
  - cholera, *Bordetella spp.*, *Providencia spp.*, *Iersinia spp.*, *Brucella spp.*
  - cocii grampozitivi: *Streptococcus spp.*, *S. pneumonia*, *Staphylococcus spp.*
  - bacterii anaerobe: *Gardnerella spp.* *Campilobacter spp.*
- II. Rezistente** (moderat rezistente și rezistente) CMI = 4-32 µg/ml
- *Enterococcus spp.*, *C.dificille*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Micobacterium* (lent crescând din grupa avium-intracelulară).
- III. Înalt rezistente** CMI >32 µg/ml
- treponemele, fungii, virușii, protozoarele (majoritatea).

Unele fluorochinolone manifestă activitate mai înaltă față de anumite microorganisme. Astfel, în cazul cocilor grampozitivi – stafilococi, streptococi, enterococi) mai activi sunt moxifloxacină, levofloxacină, gatifloxacină, clinafloxacină, grepafloxacină, al germenilor anaerobi – moxifloxacină, sitofloxacină, gatifloxacină, clinafloxacină, grepafloxacină, iar al micobacteriilor – moxifloxacină, levofloxacină, gatifloxacină, sparfloxacină, pefloxacină, ofloxacină.

**Mecanismul de acțiune.** Chinolonele nefluorate și fluorochinolonele blochează AND-topoizomerazele sau girazele (ADN-giraza (AND-topoizomeraza II) și AND-topoizomeraza IV) bacteriilor cu dereglarea spiralizării, transcripției și replicării ADN și respectiv a sintezei ARN și proteinelor. Aceasta se manifestă prin inhibarea creșterii și multiplicării bacteriilor, cu dezvoltarea unui efect bactericid. La microorganismele gramnegative, ce prezintă o sensibilitate mai mare, este inhibată ADN-giraza, iar la cele grampozitive – ADN-topoizomeraza IV. Chinolonele practic nu influențează asupra ADN-girazei la eucariote.

#### **Chinolonele nefluorate.**

**Indicațiile.** Chinolonele nefluorate sunt indicate în:

- infecții urinare acute, cronice și recidivante cu germeni sensibili: pielonefrite, nefrite interstițiale, litiază urinară infectată, cistite, uretrite;
- profilactic preoperatoriu și postoperatoriu pentru nefrectomie, cistectomie, ureteroplastie, uretroplastie;
- la bolnavii cu sonda a demeure (pentru suprimarea bacteriuriei cronice);
- profilaxia infecțiilor urologice și ginecologice, după intervențiile instrumentale.

**Regimul de dozare.** Acidul nalidixic: la adulți se indică câte 1 g dimineața și seara, timp de 1-2 săptămâni (și mai mult) sau câte 1 g la fiecare 6 ore, timp de 5-14 zile, la necesitate se poate continua cu 0,5 g de 4 ori/zi. La copii cu vârsta peste 3 luni (în cazuri selective): doza constituie 30 mg/kg/zi în 2 prize, iar în infecțiile grave – 60 mg/kg/zi în 4 prize.

Acidul pipemidic: în infecțiile urinare cu germeni gramnegativi se indică câte 0,2-0,4 g la fiecare 12 ore, înainte de dejun și cină, iar în infecțiile stafilococice – câte 0,8 g la fiecare 8 ore. Durata tratamentului constituie 10 zile, iar la necesitate se continuă, în funcție de patologie (în infecțiile renale – 3-6 săptămâni; prostatită – 6-8 săptămâni). În timpul tratamentului se recomandă de utilizat lichide în abundență.

Acidul oxolinic: se administrează câte 750 mg de 2 ori/zi, iar cinoxacina câte 0,5 g de 2 ori/zi, cu scop curativ și o dată pe zi cu scop profilactic.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Chinolonele nefluorate sunt contraindicate în: gravitate (trimestrul I), lactație, deficitul glucozo-6-fosfodiesterazei, epilepsie, insuficiență renală și hepatică, copii până la pubertate, porfirie, afecțiuni ale SNC (predispoziție la convulsii), expunerea la soare. Cu precauție, se prescriu la pacienții cu dereglări ale circulației cerebrale și la persoanele a căror activitate necesită atenție sporită.

**Farmacocinetica.** Chinolonele nefluorate se absorb bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 30-95%. Se leagă peste 90% cu proteinele. Creează concentrații efective în urină și rinichi, iar în alte țesuturi concentrațiile sunt joase. Acidul nalidixic se metabolizează parțial în acidul hidroxinalidixic, care este de 16 ori mai activ decât preparatul inițial și glucuronoconjugată. Preparatul se elimină prin urină – 80% sub formă de glucuronoconjugată și 20% sub formă de acid hidroxinalidixic activ. Acidul pipemidic, oxolinic și cinoxacina se elimină preponderant prin urină, sub formă activă (peste 90%), cu menținerea unor concentrații active peste 12 ore. Perioada de înjumătățire pentru acidul nalidixic este de 1,5 ore, iar pentru acidul pipemidic – 5,7-16 ore.

**Interacțiunile medicamentoase.** Acidul nalidixic nu se asociază din cauza antagonismului cu: cloramfenicolul, tetracilinele și nitrofurantoina. Preparatul poate deplasa antiinflamatoarele nesteroidiene și anticoagulatele indirecte din cuplarea cu proteinele plasmatice cu risc de hemoragii. Acidul pipemidic inhibă citocromul P-450 și respectiv metabolismul teofilinei și cafeinei. Antiacidele, sucralfatul diminuează absorbția chinolonele nefluorate. Acidul pipemidic manifestă sinergism cu aminoglicozidele.

**Fluorchinolonele** au un șir de particularități farmacodinamice caracterizate prin: spectrul antibacterian larg; acțiunea bactericidă (superioară față de nefluorate); cresc activitatea fagocitară, cu efect postantibiotic durabil; inhibă inducția exoenzimelor și exotoxinelor; reduc virulența microorganismelor patogene; posedă activitate față de microorganismele intracelulare (salmonelle, micobacterii, chlamidii etc.).

**Indicațiile.** Fluorchinolonele au un spectru larg de indicații :

- infecții urinare necomplicate și complicate; prostatita bacteriană;
- infecții gonoreice (uretrita, proctita, faringita, cervicita);
- infecții gastrointestinale (diareea călătorilor, gastroenterita, dizenteria bacteriană, febra tifoidă);
- infecții pulmonare (episoade acute ale bronșitei cronice, pneumonii nosocomiale etc.);
- osteomielite cronică; infecții ale pielii cu bacili gramnegativi;
- prevenirea infecției cu bacili gramnegativi la neutropenici;
- tuberculoza pulmonară (ofloxacină, ciprofloxacina, lomefloxacina);
- infecții atipice (chlamidii, micoplasme, ureaplasma).

**Regimul de dozare.** Norfloxacină: se prescrie preponderent în infecțiile urinare, prostatite, infecții gonococice acute necomplicate, diareea călătorilor, dizenteria bacilară, salmoneloză – câte 200-400 mg de 2 ori/zi.

**Ciprofloxacină** se indică în: infecțiile urinare necomplicate – câte 100-250 mg/zi, timp de 3-4 zile; infecțiile urinare complicate – câte 100-500 mg de 2 ori/zi, timp de 7-14 zile; în uretrita gonococică – câte 100-500 mg în doză unică; în diareea călătorilor, gastroenterita cu salmonelle, dizenteria bacilară acută – câte 500 mg de 2 ori/zi, timp de 5 zile; în febra tifoidă – câte 500 mg de 2 ori/zi, timp de 10-14 zile; în osteomielită – câte 750 mg de 2 ori/zi, timp de 2 luni; în infecțiile cutanate complicate – câte 750 mg de 2 ori/zi, timp de 10 zile; în pneumonii nosocomiale – în perfuzie intravenoasă, câte 100-400 mg, administrate timp de 30-60 min., de 2 ori/zi.

**Ofloxacină**, de obicei, se administrează câte 200 mg dimineața și seara, până la 600-800 mg/zi, iar în infecțiile grave – prin perfuzie intravenoasă 200-300 mg la 12 ore.

**Enoxacină:** în infecțiile urinare și respiratorii – câte 300-400 mg la 12 ore. Pefloxacină: intern, câte 400 mg la 12 ore, în timpul meselor, sau prin perfuzie intravenoasă, câte 400 mg la 12 ore. Fleroxacină: câte 400 mg/zi, intern. În gonoree acută se indică în doză unică de 400 mg. Lomefloxacină: se folosește în infecțiile urinare și respiratorii – câte 400 mg/zi, intern.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Fluorchinolonele sunt contraindicate în: sarcină (trimestrul I), lactație; copiilor până la pubertate; în deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; în epilepsie; insuficiență renală și hepatică avansată; expunerea la soare.

**Reacțiile adverse.** Fluorchinolonele se caracterizează prin toxicitate mică, toleranță bună, inclusiv la utilizarea îndelungată și compatibilitate bună cu alte remedii antimicrobiene. Printre reacțiile adverse ale fluorchinolonelor se pot constata dereglări la nivelul:

- tubului digestiv – greață, vomă, rar – colită pseudomembranoasă;
- sistemului nervos central – convulsii, delir, halucinații;
- sângelui – leucopenie, eozinofilie;
- oaselor și articulațiilor – leziuni și eroziuni la nivelul cartilajelor;
- reacții alergice – erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare, edem angionevrotic, reacții anafilactice, vasculită;
- alte – cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută.

**Farmacocinetica.** Fluorchinolonele se caracterizează printr-un șir de particularități farmacocinetice: penetrează bine în celulele bacteriene; biodisponibilitate înaltă după administrarea internă; volum aparent de distribuție mare; concentrații tisulare înalte; penetrare bună în lichidele extravasculare; penetrarea înaltă în macrofage și celulele polinucleare; eliminare lentă din organism; nu cumulează la utilizarea îndelungată.

Fluorchinolonele se absorb bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 50-100%. Alimentele nu diminuează absorbția, dar pot crește timpul de atingere a concentrației maxime. Ultima devine maximă peste 1-3 ore. Cuplarea cu proteinele este puțin importantă (între 18-54%). Preparatele au un volum de distribuție mare (1,5-3,2 l/kg), ceea ce reflectă o penetrabilitate tisulară înaltă. Fluorchinolonele creează concentrații superioare față de cele plasmatică în rinichi, prostată, ficat, plămâni, bilă (de 5-8 ori mai mari), iar cele din oase sunt de câteva ori mai mari decât concentrația

minimă inhibitoare. Nivele mai mici decât în plasmă se realizează în salivă, secrețiile bronșice, lichidul prostatic, umoarea apoasă. Penetrează bariera hematoencefalică cu realizarea, mai ales în inflamație, a concentrațiilor de 40-90% din cele plasmatic. În lichidul ascitic se ating nivele similare cu cele din sânge. Majoritatea preparatelor penetrează în lapte. Fluorchinolonele se acumulează în macrofage și polimorfonucleare.

Epurarea pentru majoritatea fluorchinolonelor se face pe cale renală și hepatică. La ofloxacină, lomefloxacină și cinoxacină, calea principală este cea renală, în timp ce la pefloxacină – hepatică. Perioada de înjumătățire este cuprinsă între 3,3-11 ore. În insuficiența renală este necesar de a reduce dozele cinoxacinei, norfloxacinei, ciprofloxacinei, ofloxacinei, lomefloxacinei, iar în insuficiența hepatică – a pefloxacinei, grepafloxacinei, trovafloxacinei. Dializa peritoneală și hemodializa nu accelerează eliminarea fluorchinolonelor.

**Interacțiunile medicamentoase.** Antiacidele, preparatele de fier, antiulceroasele de tip sucralfat, reduc absorbția fluorchinolonelor. Ultimele, îndeosebi ciprofloxacina și enoxacina, inhibă epurarea teofilinei, cu creșterea concentrației plasmatic și a riscului reacțiilor adverse. Asocierea cu beta-lactaminele și aminoglicozidele manifestă indiferență sau adăuție, mai rar sinergism, iar uneori se poate constata antagonism.

### DERIVAȚII NITROIMIDAZOLULUI

Derivații nitroimidazolului sunt preparate chimioterapice sintetice cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică asupra florei anaerobe sau facultativ anaerobe și protozoarelor.

Derivații nitroimidazolului se clasifică în:

#### I. Preparatele monocomponente:

##### A. cu acțiune sistemică:

- metronidazol, nimorazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, tenonitrazol;

##### B. pentru uz topic:

- aminitrozol, metronidazol.

#### II. Preparatele combinate:

- helicocină (metronidazol + amoxicilină);
- ginalgină (metronidazol + clorchinaldol);
- metrogil denta (metronidazol + clorhexidină);
- clion-D (metronidazol + miconazol);
- terjinan (metronidazol + nistatină + neomicină + prednisolon);
- trichomicon (metronidazol + cloramfenicol + nistatină + lactază);
- medozol (metronidazol + clotrimazol + neomicină + hexestrol + azulenă).

**Spectrul de acțiune.** Derivații nitroimidazolului se caracterizează printr-un spectru specific de acțiune, ce include:

**Protozoare:** *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia (Lamblia) intestinalis*, *Balantidium coli*, *Gardenerella vaginalis*.

**Bacteriile anaerobe:** grampozitive: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium (Cl. difficile)*; gramnegative: *Bacteroides spp. (B. fragiles)*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *H. Pylori*, (*Campilobacter pylori*).



Metronidazolul este activ față de agenții anaerobi ai cavității bucale: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella rech*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *selenomonas spp.*

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele sunt captate selectiv prin difuziune de agenții anaerobi lipsiți de mitocondrii, cu împiedicarea producerii de hidrogen. Prin lipsirea anaerobilor de echivalenții reductori se blochează procesele metabolice și se inhibă dezvoltarea microbilor.

Metronidazolul este inactiv ca atare. El se activează în celulele microbieni prin reducerea nitrogrupeii. Selectivitatea acțiunii metronidazolului asupra microorganismelor anaerobe e determinată de particularitățile metabolismului lor energetic. Acestea conțin ferodoxine, proteine cu capacitatea reductoare înaltă prin prezența atomilor de fier și sulf. Se consideră că în agenții anaerobi ferodoxina transportă electronul pe metronidazol, cu reducerea nitrogrupeii și formarea radicalului liber NO, care lezează ADN și alte macromolecule intracelulare importante. În mediul aerob oxigenul este acceptor al electronilor de la ferodoxină și NO ce reduce cu mult efectul metronidazolului. De aceea cu cât e mai mult oxigen în mediu, cu atât mai puțin metabolit activ se formează și mai slab va fi efectul metronidazolului.

**Indicațiile.** Derivații nitroimidazolului se indică în:

- trichomonază, giardioză (lamblioză), balantidiază, gardenereloză;
- amibiază – toate formele, inclusiv dizenteria amibiană, amibiaza hepatică;
- infecții anaerobe intraabdominale (abcese, peritonite), abcese cerebrale, meningită; pneumonii, abcese pulmonare, empiemul pleurei; endocardite; infecții ale oaselor, articulațiilor; pielii și țesuturilor moi; capului și gâtului; ale organelor bazinului mic, sepsis;
- colita pseudomembranoasă (diareea produsă de *Cl.dificile*);
- ulcer gastric și duodenal (infecții cu *H.pylori*);
- infecții mixte aerobe și anaerobe (în asociere cu antibioticele);
- profilaxia infecțiilor anaerobe în cadrul intervențiilor chirurgicale, ginecologice etc.;
- în practica stomatologică: în infecțiile anaerobe ale cavității bucale – gingivita acută și cronică, gingivita acută ulceronecrotică Vensan, stomatita aftoasă, cheilită, alveolită postextractivă, parodontita acută și cronică, parodontita cu gingivită, maladii inflamatorii ale cavității bucale cauzate de proteze, periodontită și abces periodontal (în tratamentul complex).

**Regimul de dozare.** Derivații nitroimidazolului se indică frecvent cu scop curativ sau profilactic în infecțiile anaerobe.

Metronidazolul: în infecții anaerobe grave se indică la adulți și copii peste 12 ani intravenos prin perfuzie, inițial 500-1000 mg, apoi câte 500 mg (100 ml) fiecare 8 ore. La copii sub 12 ani, câte 7,5 mg/kg (1,5 ml/kg) de 3 ori pe zi. Durata curei este de circa 7 zile și doar în abcese cerebrale, mai mult. În infecții mai puțin grave se prescrie intern, câte 500 mg de 2-3 ori/zi la adulți și 250 mg de 2-3 ori/zi la copii sub 12 ani.

Cu scop profilactic: la adulți și copii peste 12 ani se administrează 500-1000 mg i/v în perfuzie în ajun de intervenție chirurgicală, în ziua intervenției și ziua următoare – câte 500 mg, fiecare 8 ore. Peste 1-2 zile se trece la doze perorale de întreținere (200-400 mg).

**Tinidazolul:** în infecții grave se administrează i/v prin perfuzie, câte 800 mg/zi, timp de 5-6 zile, iar mai puțin grave – inițial 2 g/zi, apoi 1 g/zi. Cu scop profilactic – se prescrie cu 12 ore înainte de intervenție i/v prin perfuzie 1,6 g, sau 2 g oral.

**Ornidazolul:** cu scop profilactic – se indică înainte de intervenție câte 0,5-1 g, după operație – 500 mg 2 ori/zi timp de 3-5 zile.

**Metronidazolul:** în colita pseudomembranoasă, produsă de *Clostridium difficile* se administrează câte 250 mg de 4 ori/zi, timp de 7-10 zile.

Derivații nitroimidazolului se utilizează pe larg în tratamentul infecțiilor protozoice: trichomonază, giardoză (lamblioză), amibiază, balantidiază, gardenereleză.

**În trichomonază vaginală** metronidazolul se poate indica în doză unică de 2 g, iar la intoleranță intern câte 250 mg de 2-3 ori/zi sau 375 mg de 2 ori/zi timp, de 7 zile. În anumite cazuri poate fi asociat tratamentul sistemic (250 mg de 2 ori/zi) și local (500 mg intravaginal, seara). De regulă, este nevoie să se trateze ambii parteneri. În caz de eficacitate incompletă sau de recidivă, cura se poate repeta doar peste 4-6 săptămâni.

Tinidazolul se utilizează în doză unică de 2 g, la adulți și copiii peste 12 ani și de 1 g la copiii între 6-12 ani, în timpul sau după masă. Repetarea tratamentului rareori este necesară.

Nimorazolul se administrează câte 500 mg 2 ori/zi, timp de 6 zile sau 2 g o dată/zi, timp de 1-2 zile.

Ornidazolul se prescrie la adulți, câte 500 mg 2 ori/zi, timp de 5 zile, iar la copii – 25 mg/kg într-o priză.

Tenonitrozolul se administrează în trichomonază câte 250 mg dimineața și seara, în timpul mesei, pe parcursul a 4 zile.

Secnidazolul se indică în trichomonază, amibiază și lambliază, intern la adulți în doze de 2 g/zi, iar la copii – 30 mg/kg/zi în una sau mai multe prize. Tratamentul poate dura 1-5 zile.

**În giardioză** metronidazolul se indică: la adulți câte 2 g o dată/zi, timp de 3 zile sau 250 mg de 3 ori/zi, timp de 5 zile. La copiii sub 3 ani preparatul se folosește câte 400 mg/zi, la 3-7 ani – 600 mg/zi, la 7-10 ani câte 1000 mg/zi, pe parcursul a 3 zile. Se pledează și pentru doze de 15 mg/kg/zi în 3 prize, timp de 5 zile.

Ornidazolul: la adulți și copii cu masa peste 35 kg se prescrie câte 1,5 g o dată/zi, iar la copii sub 35 kg – 40 mg/kg/zi, timp de 1-2 zile.

**În amibiază.** Metronidazolul: în amibiaza hepatică și dizenteria amibiană acută – se indică câte 750 mg de 3 ori/zi, timp de 10 zile, iar la copii, câte 35-50 mg/kg/zi în 3 prize. La purtătorii asimptomatici eficacitatea este relativ slabă.

Tinidazolul: în dizenteria amibiană acută se prescrie câte 2g/zi, timp de 2-3 zile, iar la copii de 6-12 ani, câte 1 g/zi, timp de 3 zile. În amibiaza hepatică preparatul se folosește câte 2 g/zi, timp de 3-5 zile.

**În balantidiază** metronidazolul se recomandă în caz de neeficacitate a tetraciclinei și se indică câte 750 mg de 3 ori/zi, timp de 5 zile.

**Contraindicațiile.** Derivații nitroimidazolului sunt contraindicați în: afecțiuni cerebrale organice; maladiile hepatice grave; în sarcină (se evită în trimestrul I și după naștere, inclusiv formele intravaginale); lactație; asocierea cu disulfiram; hipersensibilitate la preparate.

**Reacțiile adverse.** Preparatele din grupa respectivă pot fi responsabile:

- de dereglări digestive: anorexie, greață, gust amar și metalic, vomă, diaree, dureri abdominale, creșterea tranzitorie a transaminazelor și bilirubinei;
- de tulburări neurologice: cefalee, amețeli, excitabilitate, slăbiciune, nevrită, parestezii, vertij, ataxie, insomnie, depresie, encefalopatie, convulsii, crize epileptiforme;
- de reacții alergice: prurit, urticarie, erupții cutanate grave;
- ocazional: neutropenie;
- reacții de tip disulfiram (la asocierea cu alcoolul);
- reacții mutagene și cancerigene (la animalele experimentale).

Metronidazolul cel mai frecvent provoacă cefalee, greață, anorexie, uscăciune și gust metalic în gură, iar mai rar – vomă, diaree, dureri abdominale. La nivelul cavității bucale se pot constata glosită, stomatită, de regulă, cauzate de dezvoltarea candidozei. Acțiunea neurotoxică a metronidazolului se manifestă prin amețeli, slăbiciune, nevrită periferică, parestezii, ataxie, dereglări de coordonare, encefalopatie și crize epileptice. În unele cazuri pot surveni neuropatii senzoriale ce necesită suspendarea preparatului, dar care se pot menține și după suspendarea metronidazolului. Printre reacțiile alergice s-au determinat urticarie, bufeuri de căldură, prurit și erupții. S-au semnalat de asemenea micțiune frecventă și dureroasă, senzație de greutate în partea inferioară a abdomenului. Derivații nitroimidazolului pot provoca reacția antabus la utilizarea concomitentă a alcoolului sau încă 3 zile după suspendarea preparatelor. Aceasta se manifestă prin dureri abdominale, vomă, bufeuri și cefalee. Deși probabilitatea unei reacții grave de acest tip este mică, totuși se recomandă de evitat utilizarea alcoolului. Din aceste considerente metronidazolul nu trebuie asociat cu disulfiramul, deoarece pot surveni dereglări psihice și stări confuzionale.

La utilizarea derivaților nitroimidazolului posibilitatea dereglărilor hematologice este mică. Cel mai probabil poate fi neutropenia care dispare după întreruperea administrării preparatelor.

La utilizarea topică pot fi semnalate senzații de usturime, iritare, dureri, eliminări vaginale, candidoză vaginală și orală.

**Farmacocinetica.** Derivații nitroimidazolului (vezi tabelul 2.22.2.1) se absorb rapid și complet din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 80-99%. Hrana nu influențează absorbția. La administrarea intrarectală și intravaginală metronidazolul se absoarbe cu o biodisponibilitate de circa 70%. La utilizarea topică în cavitatea bucală, metronidazolul practic nu se absoarbe și nu exercită acțiune sistemică. Concentrațiile terapeutice de 8-13  $\mu\text{g/ml}$  se ating în 15-240 min. (majoritatea microorganismelor sunt sensibile la concentrații sub 8  $\mu\text{g/ml}$ ) și crește liniar până la doze de 2 g. La administrarea de 3-4 ori/zi metronidazolul se acumulează. Are un volum de distribuție de 0,5-0,6 l/kg, egal cu volumul apei din organism, din care cauză penetrează bine în toate țesuturile și lichidele organismului, inclusiv placentă (concentrații mari în țesuturile fătului), fluidul secretului vaginal și seminal; se secretă în lapte (10-20% din plasmă), salivă. În lichidul cefalorahidian și creier, oase și articulații asigură concentrații terapeutice. Concentrația în peretele intestinal este mai mare ca în lumen. Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 5-20%.

Metronidazolul se metabolizează circa 50% în ficat prin oxidare cu formarea de metaboliți, dintre care cel hidroxilat este de 2 ori mai puțin activ, dar care are un  $T_{0,5}$  de 12 ore. O parte din metaboliți cu structură neidentificată pot colora urina în roșu-brun. S-au determinat de asemenea conjugați ai metronidazolului cu acidul glucuronic. Sub influența microflorei intestinale poate avea loc formarea de metaboliți prin reducerea metronidazolului. Inductorii enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina, prednisolonul, posibil alcoolul) intensifică oxidarea metronidazolului, iar inhibitorii (cimetidina etc.) inhibă metabolismul preparatului. Metronidazolul se elimină circa 60-80% prin urină, doar 10% sub formă neschimbată, și 15% prin intestin. La eliminarea cu bila în intestine se poate absorbi din nou.  $T_{0,5}$  – 6-14 ore.

Ornidazolul se supune intens metabolismului, iar metaboliții (circa 85%) se elimină cu urina (63%) și/sau (22%) cu bila.

La administrarea prin perfuzie intravenoasă, concentrația maximă se menține o oră după suspendarea perfuziei, iar  $T_{0,5}$  constituie 7,3 ore.

**Interacțiunile medicamentoase.** Metronidazolul se poate asocia cu antibioticele și sulfamidele. Preparatul nu se utilizează concomitent cu alcoolul și disulfiramul. Metronidazolul poate crește efectul anticoagulantelor indirecte. Nu se recomandă asocierea metronidazolului cu miorelaxantele antidepolarizante. Inductorii enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina, prednisolonul, posibil alcoolul) micșorează efectul metronidazolului, iar inhibitorii (cimetidina etc.) cresc concentrația preparatului cu amplificarea efectelor toxice. Metronidazolul la asocierea cu preparatele litiului cresc nivelul litiului și posibilitatea intoxicației cu el. Utilizarea concomitentă cu astemizolul ( $H_1$ -antihistaminic de generația II) sunt posibile modificări ale electrocardiografei, aritmii, blocaje, lipotimie. Metronidazolul poate crește concentrația fenitoinii în sânge.

**Tabelul 2.22.2.1**

**Farmacocinetica derivaților nitroimidazolului**

Preparatul	Absorbția, biodisponibilitatea	Distribuția	Cuplarea cu proteine %	Concentrația maximă (max C°)	Eliminarea neschimbată	$T_{0,5}$
Metronidazolul	Rapidă și completă, 90-100%, hrana nu influențează	Lichidul cefalorahidian, creier, bilă, abcese, placentă, lapte, urină etc.	5-20%	1-3 ore	10-20%	6-8 ore
Tinidazolul	Bună	Penetrează mai bine ca metranidazolul în urină, placentă			50%	10-14 ore
Ornidazolul	Bună, 90%	Lichidul cefalorahidian, alte lichide și țesuturi	15%	3 ore	4%	≈ 13 ore
Nimorazolul	Bună	Secretul vaginal		3 ore		

## DERIVAȚII CHINOXALINEI

Derivații chinoxalinei sunt preparate chimioterapice sintetice cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică față de flora bacteriană.

Din derivații chinoxalinei fac parte: chinoxidina și dioxidina.

**Spectrul de acțiune:** include *Proteus*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella*, *Bac. Fridlender*, *E.coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium antracis*.

**Indicațiile.** Derivații chinoxalinei se indică în: procese purulente abdominale, pielite, pielocistite, colecistite, colangite, abces pulmonar, empiem pulmonar, septicemie cu germeni gramnegativi.

**Particularitățile de utilizare.** Chinoxidina se indică câte 0,25 g de 3-4 ori/zi, după masă. Concentrația maximă se atinge peste o oră, cu o durată în ser de 5 ore, iar în urină – 9 ore.

Dioxidina este mai puțin toxică ca chinoxidina și e posibil de utilizat i/v, în caz de sepsis (indeosebi provocat de stafilococi și bacilul piocianic). Intravenos se folosește în doză de 0,6-0,9 g, soluție de 0,5%, dizolvat în 5% glucoză sau ser fiziologic, după efectuarea în prealabil a unei probe cu 10 ml de preparat. După 3-6 ore, în lipsa frisoanelor, cefaleei se continuă administrarea.

Soluția de 1% se recomandă adulților, pentru spălăturile vezicii urinare (după catetrizare) și a altor cavități, în cantitate de 10-50 ml.

**Reacțiile adverse.** Derivații chinoxalinei pot provoca dereglări dispeptice, cefalee, amețeli, frisoane, fibrilații musculare.

## DERIVAȚII 8-OXICHINOLINEI

Derivații 8-oxichinolinei sunt preparate chimioterapice sintetice cu acțiune antibacteriană, antiprotozoică și antimicotică sistemică și locală.

Derivații 8-oxichinolinei se divizează în preparate cu acțiune:

- resorbțivă – nitroxolina;
- intestinală – clorchinaldol, cliochinol, diiodoxochinolina, tilbrochinol;
- topică – clorchinaldol, cliochinol.

**Spectrul de acțiune.** Nitroxolina este activă față de: colibacili, streptococi, corinebacterii, enterococi, salmonele, shighele, bacilul influenței, gonococi, ureaplasme, micoplasme, candida, uneorii – protei, stafilococi.

Cliochinolul este activ față de dermatofiți (microsporium și trichophyton), candida și cocii grampozitivi (stafilococi, enterococi). Clorchinaldolul include în spectrul de acțiune flora grampozitivă: streptococul piogen, stafilococi, corinebacterii; gramnegativă: protei, salmonele, shighele, colibacili, bacilul piocianic; protozoare (amiba, giardia) și fungi (candida). Nu influențează flora intestinală și vaginală normală, dar o inhibă pe cea din disbacterioze. Tilbrochinolul este un antiprotozoic.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele inhibă sinteza ADN bacterian, posibil ARN și ca urmare a proteinelor cu realizarea unui efect bacteriostatic. Se consideră că derivații chinolinici se pot complexa cu ionii metalelor, ce sunt strict necesari pentru activitatea enzimelor microorganismelor, cu dezvoltarea unui efect bactericid.

## PREPARATELE CU ACȚIUNE SISTEMICĂ (NITROXOLINA)

**Indicațiile.** Nitroxolina se utilizează în:

- infecțiile urinare acute și cronice (uretrite, cistite, pielite, pielonefrite, prostatite);
- profilaxia complicațiilor infecțioase, după proceduri diagnostice și curative (caterizare, cistoscopia), perioada postoperatorie, după intervenții asupra ureterelor și căilor urinare.

**Contraindicațiile:** afecțiuni renale cu oligo- sau anurie; maladii grave ale ficatului, cataracta; nervite, polinervite; deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; graviditatea (semestrul III); sensibilitatea la chinolone.

**Reacțiile adverse:** uneori survine greață, vomă, micșorarea apetitului; foarte rar se constată erupții cutanate; ocazional - parestezii, polinervite, afecțiunea nervului oculomotor, mielopatie, tahicardie, ataxie, cefalee, dereglări hepatice, colorarea urinei în culoarea oranj-galben.

**Farmacocinetica.** Se absoarbe bine din tubul digestiv. Se distribuie rapid din sânge în urină. Nu se metabolizează, se elimină sub formă neschimbată prin urină. Concentrații bacteriostatice minime după o singură priză de 0,1 g se mențin timp de 3 ore, iar după 0,4 g - 7 ore.

**Regimul de dozare.** Nitroxolina se administrează câte 0,1 g de 4 ori pe zi, în timpul mesei (sau 5-8 mg/kg). În cazuri grave, doza pentru o priză se dublează și se indică de regulă de 2-3 ori/zi. Durata curei este de 2 săptămâni. Tratamentul se poate repeta la un interval de 2 săptămâni.

**Interacțiuni medicamentoase.** La asocierea cu tetraciclinele și sulfamidele efectele se sumează la fiecare, iar cu nistatina și levorina se constată potențarea efectelor. Nu se asociază cu nitrofuranele (se sumează efectul neurotoxic). Nitroxolina manifestă sinergism la asocierea cu majoritatea antibioticelor.

## PREPARATELE CU ACȚIUNE INTESTINALĂ ȘI TOPICĂ (CLORCHINALDOLUL, CLIOCHINOLUL)

**Indicațiile.** Clorchinaldolul și cliochinolul se indică în: infecțiile tractului gastro-intestinal: enterite, enterocolite, dispepsiile acute sau trenante, salmoneloze, toxiiinfecții alimentare, dizenteria bacteriană sau amibiană, giardoză (lamblioză), disbacterioze intestinale, infecții micotice intestinale; infecțiile ginecologice: vaginite, vaginoze și infecțiile pielii: plăgi infectate, plăgi de decubit, micoze cutanate.

Tilbrochinolul este un antiprotozoic care se utilizează în: diareea acută infecțioasă (în cazul excluderii invaziei cu helminți), amibiaza intestinală cronică (în asociere cu preparatele ce acționează asupra formelor tisulare), la purtătorii de amibe, în profilaxia diareei la aflarea în zonele endemice, diareea călătorilor.

**Regimul de dozare.** Clorchinaldolul: în infecțiile intestinale se indică la adulți - câte 200-600 mg sau 250 mg de 3 ori /zi, după mese (maxim 1200 mg/zi), iar la copii - câte 5-10 mg/kg/zi (maxim 15 mg/kg/zi), timp de 5-10 zile. În infecțiile vaginale comprimatele se introduc profund în vagin, de regulă, pe seară, înainte de somn, pe parcursul a 7 zile. Tilbrochinolul se indică individual, în funcție de patologie.

**Contraindicațiile.** Preparatele sunt contraindicate în: insuficiența renală sau hepatică, insuficiența cardiacă gravă, primul trimestru al gravidității, hipersensibilitate la preparat, afecțiunile glandei tiroide.

**Reacțiile adverse.** La administrarea internă a clorchinaldolului și preparatelor similare sunt posibile: dereglări dispeptice: disconfort gastric, greață, vomă, diaree, dureri abdominale; dereglări neurologice: cefalee, neuropatie periferică, afecțiuni ale nervului optic; reacții alergice: erupții, prurit, febră; mielopatie, tahicardie, fenomene de iodism, ocazional o creștere ușoară a glandei tiroide. La utilizarea intravaginală pot fi senzații de usturime și prurit, iar la aplicarea topică – reacții alergice, senzații de usturime.

**Farmacocinetica.** Preparatele se absorb limitat (sub 25%) din tubul digestiv și nu realizează concentrații sistemice efective.

**Interacțiunile medicamentoase.** Preparatele iodului și metalelor reduc efectul clorchinaldolului, iar ultimul scade efectul insulinei și al antidiabeticelor orale.

## **DERIVAȚII TIOSEMICARBAZONEI ȘI PREPARATELE ASEMĂNĂTOARE**

### **Derivații tiosemicarbazonei**

**Ambazona** (faringosept) posedă acțiune bacteriostatică față de streptococul hemolitic și viridans, pneumococ.

Se indică în infecțiile acute ale cavității bucale și faringelui (faringite, angine, tonzile, stomatite), cu scop de profilaxie și tratament.

Se administrează: la copiii de la 3 la 7 ani – câte un comprimat de 3 ori/zi, iar la adulți – câte un comprimat de 3-5 ori/zi, la 15-20 min. după masă. Preparatul se menține în cavitatea bucală până la dizolvare, urmând ca pe parcursul a 3 ore să nu se ingereze lichide și alimente.

Dintre reacțiile adverse se pot constata reacții alergice sub formă de erupții cutanate.

### **Preparatele asemănătoare**

**Pronilidul** (falimint) exercită efect antiseptic, anestezic slab, revulsiv (provoacă o senzație de rece în cavitatea bucală cu inhibarea reflexelor de tuse etc.) și deodorant.

Se indică ca adjuvant în procesele inflamatorii ale cavității bucale și faringelui; pregătirea pacienților pentru manipulații în cavitatea bucală; halitoză (mirosul neplăcut din gură). În aceste situații se administrează câte un drajeu de câteva ori în zi (până la 10), care se țin în gură până la dizolvarea completă. După administrarea preparatului se recomandă de reținut de la ingerarea lichidelor și alimentelor.

**Preparatele asemănătoare** pronilidului după efectele terapeutice și modul de administrare sunt: fitosept, cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz. Componentul activ în majoritatea din ele, este un antiseptic din grupa detergenților cationici.

Preparatele pot exercita următoarele acțiuni:

- anestezică locală (hexaliz);
- antiseptică (fitosept, cameton, camfomen, septolete, laripront);
- antitusivă (septolete);
- deodorantă (fitosept, septolete, laripront, hexaliz);
- antiinflamatoare (cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz);

- regeneratoare (fitosept);
- antivirală (laripront);
- hemostatică (laripront, fitosept).

Preparatele se indică în:

- afecțiunile inflamatorii și infecțioase ale cavității bucale, laringelui și faringelui;
- infecții respiratorii acute însoțite de afectarea timbrului vocii (răgușeală) – (septolet, fitosept);
- miros neplăcut din gură (septolet, laripront, hexaliz, fitosept);
- rinite (cameton, canefomen);
- paradontoză (fitosept);
- combustii, ulceratii ale mucoasei cavității bucale (fitosept);
- tusea iritantă, neproductivă (septolet);
- pregătirea pentru investigații instrumentale în cavitatea bucală.

### DERIVAȚII DE OXAZOLIDINDIONE

Derivații oxazolidindionelor sunt preparate antibacteriene sintetice, cu un mecanism unic de acțiune față de germenii grampozitivi cu polirezistență. Din această grupă fac parte linesolidul și eperesolidul.

**Mecanismul de acțiune.** Preparatele din această grupă sunt inhibitori selectivi ai sintezei proteinelor. Spre deosebire de alte chimioterapice care inhibă sinteza proteinelor la stadiile precoce de translare, linesolidul prin cuplarea cu subunitățile 30 S și 50 S ale ribozomilor celulelor microbiene, prin blocarea includerii ARN-t, preîntâmpină formarea complexului inițiator al subunității 70 S, cu dereglarea translării proteinelor. Față de majoritatea microbilor manifestă efect bacteriostatic, iar față de streptococi și anaerobi – bactericid.

Oxazolidindionele, la concentrații de 2-4 ori mai mici decât concentrațiile minime inhibitorii, inhibă expresia factorilor virulenței eliberați de *S.aureus* și *Str.pyogenes*; reduce producerea alfa-hemolizinei și coagulazei de *S.aureus*; precum și streptolizimei și ADN-azei de *Str.pyogenes*.

**Spectrul de acțiune.** Oxazolidindionele sunt active față de:

- flora aerobă grampozitivă: stafilococi: *S.aureus*, *S.epidermidis* și *S.spp.*) meticilinsensibili, meticilinrezistenți și vancomicinrezistenți; streptococi: *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.viridans*, inclusiv rezistenți la antibiotice; enterococi (*E.faecalis*, *E.faecium*), inclusiv vancomicinrezistenți; corinebacterii (*Corynebacterium spp.*), bacili (*Bacillus spp.*), listerii (*Listeria monocytogenes*) și nocardii (*Nocardia spp.*);
- flora anaerobă: clostridii (*Clostridium*); peptostreptococi (*Peptostreptococcus spp.*); fuzobacterii (*Fusobacterium meningosepticum*), prevotele (*Prevotella spp.*); bacteroizi (*Bac.fragilis*).

Bacteriile gramnegative (*H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*) sunt moderat sensibile in vitro (concentrațiile inhibitorii oscilează între 4-16 mg/l).



Agenții patogeni: *E.coli*, *Ps.aeruginosae*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* etc. sunt rezistenți.

Linesolidul in vitro în concentrații minime inhibitorii 1-4 mg/l manifestă un efect postantibiotic timp de 0,6-3,9 ore.

**Indicațiile.** Oxazolidindionele sunt utilizate preponderent în infecțiile provocate de flora grampozitivă aerobă și anaerobă: infecțiile stafilococice (cu polirezistență), infecțiile enterococice (cu polirezistență), infecțiile streptococice (cu polirezistență), de regulă nosocomiale, confirmate bacteriologic. Aceste infecții pot fi de diferită localizare (respiratorii, urinare, ale pielii și țesuturilor moi, oaselor, endocardite, sepsis etc.). La prezența infecției gramnegative, confirmate sau presupuse, se pot asocia cu antimicrobienele active față de acești germeni.

**Regimul de dozare.** Linesolidul (comprimate 0,4 g și 0,6 g) la adulți: se poate administra intern, indiferent de masa corpului, câte 600 mg, fiecare 12 ore, iar la copiii peste 5 ani (granule pentru suspensie a câte 100 mg/5 ml) – câte 10 mg/kg (fără a depăși 600 mg), o dată la 8-12 ore. Concentratul din pachete (100 ml, 200 ml și 300 ml câte 2 mg/ml sau soluția de 0,2%) se introduce intravenos prin perfuzie, timp de 20-30 min., câte 600 mg la fiecare 12 ore, iar la copii – câte 10 mg/kg, fără a depăși doza de 600 mg la 8-12 ore.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Linesolidul este contraindicat sau se utilizează cu precauție la pacienții cu anemie și trombocitopenie, în timpul gravidității și lactației (după indicații stricte) și în caz de alergie la preparat.

**Reacțiile adverse.** La administrarea linesolidului reacțiile adverse sunt rare și minore, nu necesită suspendarea tratamentului. Printre reacțiile adverse (în ordine descrescând) se pot constata: greață, vomă și diaree; modificarea culorii limbii; candidoza bucală; dureri în locul injectării; colită pseudomembranoasă provocată de *Cl.difficile*; trombocitopenie; cefalee, insomnie, amețeli; erupții cutanate.

**Farmacocinetica.** La administrarea internă linesolidul se absoarbe rapid cu o bi-odisponibilitate de 100%, cu realizarea unei C<sub>max</sub> în decurs de 1-2 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatiche constituie 31%. Volumul aparent de distribuție (V<sub>d</sub>) este egal cu 40-50 ml/m<sup>2</sup>. Preparatul difuzează în toate lichidele și țesuturile organismului, inclusiv penetrează prin bariera hematoencefalică în inflamații, miocard, valvulele cardiace. Linesolidul în organism se metabolizează prin oxidare, fără participarea izoenzimelor citocromului P-450, cu formarea a 2 metaboliți puțin activi. Preparatul se elimină prin urină și fecale, circa 80-85% după o singură doză și circa 7-12% timp de 7 zile. Perioada de înjumătățire constituie 4,5-5,5 ore la adulți și 3-3,7 ore la copii.

**Interacțiuni medicamentoase.** Linesolidul poate bloca neselectiv și reversibil MAO și poate amplifica efectul preparatelor adrenergice și serotoninergice (necesită corecția dozelor sau suspendarea). Nu se asociază în sistemele de perfuzii cu alte preparate. Nu produce inducția sau supresia enzimelor sistemului citocromului P-450.

Preparatele antituberculoase sunt chimioterapice de sinteză și antibiotice cu acțiune selectivă bactericidă sau bacteriostatică asupra micobacteriilor extra- și intracelulare aflate la diferite etape de dezvoltare.

Micobacteriile sunt microorganisme acidorezistente cu un conținut specific de lipide și acizi, se caracterizează prin latență metabolică, dezvoltarea rapidă a rezistenței, localizare în leziuni greu accesibile și prezența sub forme atipice.

Clasificarea antituberculoaselor

#### I. După proveniență

##### A. Antibioticele

1. ansamicinele: rifampicina, rifabutina, rifamicina, rifaximina, rifalazil;
2. aminoglicozidele: streptomicina, kanamicina, amikacina;
3. diverse: cicloserina, viomicina, capreomicina.

##### B. Preparate sintetice

1. derivații hidrazidei acidului izonicotinic: izoniazida, ftivazida, metazida, opiniazida, fenazida;
2. derivații de butanol: etambutol;
3. derivații nicotinamidei: pirazinamida, etionamida, protionamida;
4. fluorchinolonele: ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina;
5. diverse: acidul aminosalicilic, tioacetazona.

##### C. Preparate combinate

Rifampicina+izoniazida – rimactazid, rifinag, tibinex etc.

Rifampicina+izoniazida+piridoxina – rifacomb etc.

Rifampicina+izoniazida+etambutol – mairin, act-3 etc.

Rifampicina+izoniazida+pirazinamida – macox ZH, zucox, tricox, rifacomb plus, rinizid forte DT, p-cinex etc.

Rifampicina+izoniazida+pirazinamida+etambutol – mairin P, act-4, rucox-4 etc.

Rifampicina+izoniazida+pirazinamida+etambutol+piridoxina – repin B6 etc.

Izoniazida+pirazinamida – ftizoetam etc.

#### II. Clasificarea după utilizarea terapeutică

A. *Majore sau de prima elecție* – foarte active, difuzează larg în organism, inclusiv în leziunile cazeoase, sclerificate și spațiile intracelulare, posedă efecte adverse în general mai reduse: izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, streptomicina și preparatele combinate.

B. *Minore sau de rezervă* – active asupra mutațiilor rezistenți la antituberculoasele majore, variabil penetrează intralezional, intracelular, manifestă reacții adverse mai toxice, în general ca cele de elecție: ftivazida, metazida, opiniazida, fenazida, rifabutina, rifamicina, rifaximina, kanamicina, cicloserina, viomicina, capreomicina, etionamida, protionamida (PAS-ul), acidul aminosalicilic, tioacetazona, lomefloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina.

### III. Clasificarea după eficacitate (Uniunea Internațională de tuberculoză)

A. *Cele mai efective*: izoniazida, rifampicina.

B. *Efective*: streptomicina, etambutol, pirazinamida, ftivazida, metazida, opiniazida, kanamicina, amikacina, rifabutina, rifamicina, rifaximina, cicloserina, viomicina, capreomicina, ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacină.

C. *Puțin efective*: acidul aminosalicilic, tioacetazona.

#### Mecanismele de acțiune ale preparatelor antituberculoase:

1. inhibarea sintezei acizilor grași, precursori ai acidului micolic, constituent major al peretelui bacilului Koch – izoniazida, ftivazida, metazida, opiniazida, fehezida etc.
2. Împiedicarea sintezei proteinelor prin:
  - a) formarea unui complex stabil cu ARN-polimeraza ADN-dependentă, mecanism ce oprește inițierea sintezei ARN – rifampicină, rifabutină, rifaximină;
  - b) influențarea subunității 30s a ribozomilor – streptomicina, kanamicina, amikacina;
  - c) diverse mecanisme – etionamida, protionamida, capreomicina, viomicina;
3. Inhibarea sintezei peretelui celular – cicloserina.
4. Inhibarea ADN-girazei și ADN-topoizomerazei – lomefloxacina, ofloxacină, ciprofloxacina, moxifloxacină, gatifloxacină.
5. Inhibarea sintezei acidului folic prin antagonism competitiv cu acidul paraaminobenzoic – acidul aminosalicilic.

### PREPARATELE ANTITUBERCULOASE MAJORE

#### *Ansamicinele*

Din această grupă fac parte: rifampicina, rifabutina, rifalazil, rifamicina, rifaximina. Ca preparat antituberculos major se folosește doar rifampicina.

**Spectrul de acțiune.** Sunt antibiotice cu spectru larg de acțiune și cuprind:

- Micobacterii – *M.tuberculosis*, *M.kanasasii*, *M.leprae*;
- Coci grampozitivi – *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Staph. aureus* (inclusiv, meticilin și vancomicin rezistenți), *Staph.epidermidis*, *Enterococcus*;
- Bacili grampozitivi – *Clostridium difficile*;
- Coci gramnegativi – *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*;
- Bacili gramnegativi – *E.coli*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Legionella pneumoniae*; *H.influenzae*;
- *Chlamidii*;
- *Poxvirusuri*.

Preparatele sunt considerate din cele mai active față de micobacterii. Astfel, concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru *M.tuberculosis* este cuprinsă între 0,005 și 0,2 μg/ml (majoritatea tulpinilor sunt inhibitate la CMI de 0,1 μg/ml), iar pentru *M.kanasasii* este de 0,1-1 μg/ml.

**Mecanismul de acțiune.** Rifampicina și preparatele similare împiedică sinteza proteinelor, datorită formării unui complex cu subunitatea beta a ARN-polimerazei

ADN-dependente, cu blocarea consecutivă a inițierii procesului de formare a ARNm și respectiv de sinteză a proteinelor. Ansamicinele în acest caz provoacă un efect bactericid și sunt îndeosebi active față de germenii cu diviziune rapidă. Rifampicina poate manifesta acțiune bactericidă și față de micobacteriile cu perioade scurte de activitate metabolică sau de creștere. Preparatul este activ față de micobacteriile extracelulare și cele aflate în fagocite. Poate să sterilizeze țesuturile infectate, cavitățile și sputa.

Rezistența primară este foarte rară la rifampicină, iar cea secundară se dezvoltă rapid atât *in vitro*, cât și *in vivo*, îndeosebi în cazul monoterapiei (aproximativ peste 45 zile). De regulă, rezistența se datorează unei mutații, care alterează sinteza ARN-polimerazei ADN-dependente. Uneori poate fi determinată de un alt mecanism – imposibilitatea de a penetra în celulele bacteriene.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Rifampicina este utilizată preponderent pentru tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare (de elecție în cea extensivă sau cavitară), în asociație cu alte antituberculoase – izoniazida, etambutolul, pirazinamida, streptomycină. În aceste cazuri preparatul se administrează intern, în doză de 10 mg/kg, dar nu mai mult de 600 mg zilnic, sau 3 zile/săptămână într-o singură priză, la distanță de mese. În cazurile grave se poate administra prin perfuzie intravenoasă lentă (rifampicina sodică) în doza de 10 mg/kg/zi.

Alte indicații pentru rifampicină:

- endocardita stafilococică, în asociere cu gentamicina sau vancomicina (în formele complicate cu abcese miocardice, renale sau cerebrale, sau pentru sterilizarea valvulelor cardiace protetice);
- osteomielita și artrita septică provocată de stafilococul auriu (în asociație cu cefazolina sau un aminoglicozid);
- septicemii cu germeni gramnegativi, rezistenți la alte antibiotice;
- pneumonia provocată de legionela (în asociație cu macrolidele);
- lepra (în asociere cu dapsona și clofazimina);
- profilaxia meningitei meningococice (pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici);
- profilaxia infecției cu *H. influenzae* tip B, la copii contacti.

În infecțiile severe cu microflora grampozitivă sau gramnegativă se recomandă rifampicina în doze de 30 mg/kg/zi în două prize, iar în cele extreme prin 2 perfuzii a câte 15 mg/kg. Pentru profilaxia meningitei meningococice la adulți, se recomandă câte 600 mg de 2 ori/zi, iar la copii – 10 mg/kg de 2 ori/zi, timp de 2 zile.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Rifampicina este contraindicată în: insuficiența hepatică, insuficiența renală, porfirie, trimestrul I de graviditate; icter; hepatită infecțioasă pe parcursul a unui an; sensibilitate la preparat; lactație. Preparatul se va folosi cu precauție în: boli hepatice în antecedente; alcoolism; vârsta înaintată; asocierea cu medicamente hepatotoxice (inclusiv izoniazida) sau care se metabolizează în ficat (datorită inducției enzimactice).

**Reacțiile adverse.** Unul din efectele adverse principale ale rifampicinei este afectarea toxică a ficatului. La tratament cronic, hepatotoxicitatea se caracterizează prin creșterea transaminazelor (circa 14%), prin hepatită cu icter (până la 1%), de regulă cu evoluție ușoară și reversibilă și doar în unele cazuri cu caracter sever. Riscul afecțiunii

hepatice crește la pacienții cu maladii hepatice prealabile, alcoolism, la asocierea cu medicamente potențial hepatotoxice, cu hipoalbuminemie (crește nivelul fracției libere), precum și la vârstnici. În cazul afecțiunilor cu insuficiență hepatică se recomandă de a micșora doza până la 5 mg/kg. Pe parcursul tratamentului este necesar controlul sistematic al funcțiilor ficatului. Acțiunea hepatotoxică poate fi redusă prin folosirea hepatoprotectoarelor (fosfolipide esențiale, silimarină, metionină etc.).

La nivelul tubului digestiv se mai pot constata: disconfort gastric; greață; vomă; dureri abdominale; diaree (survin la circa 1-2% și pot fi evitate prin administrarea în timpul mesei, dar în acest caz se reduce absorbția rifampicinei).

În mai puțin de 1% din cazuri se pot dezvolta reacții alergice: prurit; hiperemie; erupții cutanate; febră; eozinofilie; edem Quincke; purpură (rar).

Unii bolnavi pot prezenta reacții adverse la nivelul SNC: oboseală; somnolență; cefalee; amețeli; ataxie; confuzie.

Cât privește hematopoieza, se poate constata uneori: leucopenie, purpura trombocitopenică (cu hemoragie la tratamentul intermitent), neutropenie (mai frecvent la asocierea cu izoniazidă și pirazinamidă), anemie hemolitică. Se consideră că la baza acestor efecte stau mecanismele imunoalergice și survin mai frecvent la persoanele cu defecte genetice ale hemopoiezei, iar antibioticul poate servi ca un factor inițiator.

Au fost semnalate câteva cazuri de insuficiență renală acută.

În cazul tratamentului intermitent îndelungat, frecvența reacțiilor adverse crește, cu apariția unor fenomene imunoalergice. La circa 20% din bolnavi, după câteva luni de utilizare intermitentă, se dezvoltă un sindrom gripal (20%) cu febră, frisoane, mialgii și anticorpi antirifampicină. Mai rar se pot constata: nefrită interstițială; trombocitopenie; anemie hemolitică; șoc.

O reacție adversă, deseori supărătoare, constă în colorarea urinei, sudorației, lacrimelor în culoare roșie-portocalie.

La utilizarea rifampicinei se poate releva un efect imunodepresiv, preponderent la nivelul imunității celulare, dar care nu are semnificație clinică. Acest efect nu întârzie vindecarea tuberculozei și nu crește susceptibilitatea la infecții.

E necesar de reținut că rifampicina prezintă un risc teratogen.

Rifampicina provoacă inducția enzimelor hepatice, ce poate fi cauza unor reacții adverse. Astfel, preparatul micșorează nivelul 25-hidroxicalciferolului și poate favoriza dezvoltarea osteomalaciei la utilizarea îndelungată. Inducția enzimatică poate agrava starea pacienților cu porfirie. Rifampicina intensifică catabolismul tiroxinei (dar nu al triiodtironinei) cu micșorarea concentrației plasmatică. Preparatul crește toxicitatea hepatică a izoniazidei.

**Farmacocinetica.** La administrarea internă rifampicina se absoarbe complet. Alimentele și acidul aminosalicilic reduc biodisponibilitatea, din care considerente preparatul se indică la distanță de mese. Concentrația maximă după o doză de 600 mg se atinge în 1-4 ore și constituie 6-32 μg/ml.

Rifampicina se distribuie larg în organism datorită volumului de distribuție, egal cu 1 l/kg. Preparatul creează concentrații superioare celor plasmatică în pulmonii, ficat, bilă și urină. Nivele terapeutice se depistează în exsudatul pleural, lichidul ascitic, lichidul cavității, oase, țesuturile moi. Rifampicina penetrează în lapte, în cazeumul tuberculos și

abcesele stafilococice. În condițiile unui meninge normal, penetrarea este neînsemnată, dar crește la bolnavii cu meningită, când se ating concentrații de 1  $\mu\text{g/ml}$ . Cuplarea cu proteinele plasmatică este de circa 90%.

Rifampicina în organism se supune dezacetilării în ficat, iar metabolitul păstrează activitatea antituberculoasă. Produsele dezacetilate ajung în bilă, se elimină în intestin, de unde se reabsorb într-o proporție redusă, cu participare în circuitul enterohepatic. Respectiv, eliminarea se face preponderent prin scaun și doar circa 30% se excretă prin urină, dintre care 7% sub formă neschimbată. Perioada de înjumătățire în plasmă este inițial de 3-5 ore, micșorându-se ulterior la 2-3 ore. În insuficiența hepatică, și mai puțin în cea renală, există un risc de acumulare, din care cauză dozele se reduc (aproximativ cu 50%).

**Rifabutina (micobutina).** Reprezintă un derivat al rifampicinei cu acțiune preponderentă față de micobacteriile atipice (*M.avium*, *M.intracelulare*, *M.fortuitum* și *M.marinum*), precum și unele micobacterii ale tuberculozei rezistente la rifampicină. Poate manifesta activitate și față de unele bacterii gramnegative.

Rifabutina se folosește preponderent în tratamentul tuberculozei și micobacteriozelor la bolnavii cu HIV/SIDA. În unele cazuri este recomandată ca remediu profilactic pentru preîntâmpinarea generalizării infecției cu *M.avium*. Dozele pentru adulți constituie 300 mg/zi într-o priză sau câte 150 mg de 2 ori/zi, în caz de suportabilitate redusă, în timpul meselor. La copii până la un an sunt recomandate doze de 15-25 mg/kg/zi, iar la cei de 14-16 ani – 4 mg/kg/zi.

Preparatul se suportă bine. Printre reacțiile adverse se constată: erupții cutanate, dereglări digestive, neutropenie și colorarea în culoare oranj închisă a urinei, salivei, lacrimilor, sputei, pielii și maselor fecale.

Rifabutina se absoarbe bine din tubul digestiv, atingând concentrația maximă în aproximativ 3 ore. Datorită unei lipofilități înalte, creează concentrații superioare în celule. În pulmoni atinge nivele de 6,5 ori mai mari decât în plasmă. Circa 85% se cuplează cu proteinele. Metabolismului se supune aproximativ 50% din preparat. Se elimină circa 53% sub formă de metaboliți, iar 40% (30% prin intestin și 10% prin urină) sub formă neschimbată.  $T_{0,5}$  este mai mare la rifampicină și poate oscila între 16 și 69 ore (în medie 45 ore).

**Rifalazil (benzoxacinorifamicina)** reprezintă un derivat semisintetic al rifampicinei. Preparatul posedă activitate față de micobacterii, helicobacter, clostridii dificil, chlamidii, stafilococii metilicilinrezistenți și alte bacterii grampozitive. Are o capacitate mare de penetrare în celulă (300:1). Durata de acțiune este de 3 ori mai mare ( $T_{0,5} = 100$  ore) ca la rifampicină.

### Derivații hidrazidei acidului izonicotinic (hidrazidele)

Din această grupă fac parte: izoniazida, ftivazida, metazida, opiniiazida, fenazida.

**Spectrul de acțiune.** Hidrazidele se caracterizează printr-un spectru îngust, rezervat micobacteriilor – *M.tuberculosis*, *M.kanasasii*. CMI față de *M.tuberculosis* oscilează între 0,025 și 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , iar pentru *M.kanasasii* – este de circa 5  $\mu\text{g/ml}$ .

**Mecanismul de acțiune.** Hidrazinele, și în primul rând izoniazida, sunt captate de micobacterii printr-un mecanism activ și prin intermediul catalazei-peroxidazei se

activează cu formarea de radicali organici și forme active ale oxigenului, care interacționează cu mai multe substraturi ale micobacteriilor.

Principalul mecanism se reduce la inhibarea sintezei acizilor grași cu lanț lung, precursori ai acidului micolic, care este un component esențial al peretelui bacterian. Acest acid lipsește în peretele altor bacterii și țesuturile macroorganismului. Se consideră că izoniazida inhibă enzima enoil-reductaza, care transformă acizii grași nesaturați în acizi saturați și respectiv cu sinteza acidului micolic. Se mai consideră că hidrazinele pot deregla sinteza ADN, glucidelor și lipidelor, precum și că pot bloca metabolismul nicotinamidnucleotidului (NAD).

Izoniazida manifestă efect bactericid față de micobacteriile aflate în faza de multiplicare (le oprește multiplicarea cu pierderea acidorezistenței și moartea lor). Un efect mai redus se constată față de bacteriile semidormante și intracelulare.

Rezistența la izoniazidă se datorează mutațiilor genelor ce codează catalaza-peroxidaza, enoil-reductaza și NAD. Unul din mecanismele importante ale rezistenței secundare se consideră scăderea captării izoniazidei de micobacterii. Rezistența se instalează rapid în cazul monoterapiei, dar evoluează mai lent în cazul politerapiei.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Izoniazida este utilizată în tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare în asociere cu chimioterapicele majore. La adulți în cazul administrării zilnice, dozele constituie 5 mg/kg/zi, dar nu mai mult de 300 mg divizate în 2 prize. Doza poate fi dublată în formele severe sau în meningită, dar nu se poate afirma cu certitudine că acestea sunt mai eficiente la adulți. La copii, dozele constituie 10 mg/kg/zi, fără a depăși 300 mg, iar în meningita tuberculoasă – până la 30 mg/kg/zi în 2-3 prize. În condițiile tratamentului intermitent, se indică de 2 ori pe săptămână: la adulți câte 15 mg/kg, iar la copii câte 20 mg/kg. Curele de tratament pot fi intensive, de scurtă durată (6-9 luni) sau de lungă durată (12 luni și mai mult). Dozele se reduc în insuficiența hepatică și în insuficiența renală, când creatininemia depășește 12 mg/100 ml.

Cu scop profilactic se indică: a) persoanelor cu teste cutanate pozitive la tuberculină: de obicei, câte 5-10 mg/kg/zi, fără a depăși 300 mg/zi, pentru o perioadă de 12 luni; b) la purtători de bacili Koch și la contactii cu persoanele cu tuberculoză (copii, gravide); c) la persoanele cu teste cutanate pozitive, care se află sub tratament imunodepresiv sau antineoplazic și n-au primit un tratament antimicrobian adecvat în trecut.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Izoniazida este contraindicată în: epilepsie; predispoziție la convulsii; poliomielită în anamneză; afecțiuni hepatice și/sau renale; flebite. Doze mai mari de 10 mg/kg nu sunt recomandate: la gravide; în forme grave de insuficiență cardiopulmonară și/sau hipertensiune arterială; cardiopatie ischemică; maladiile SNC; astm bronșic; mixedem; psoriazis; eczemă în acutizare. Preparatul se utilizează cu precauție în hepatite; la asocierea cu alte preparate provoacă hepatotoxicitate.

**Reacțiile adverse.** Izoniazida este un medicament hepatotoxic. La circa 10% din pacienți se poate constata creșterea AsAT, iar hepatita se dezvoltă peste 1-2 luni la circa 1-2,5% bolnavi. Acțiunea hepatotoxică este determinată de metabolitul său N-acetilizoniazida, îndeosebi la persoanele peste 35 ani, la cei cu patologie hepatică, alcoolism, insuficiență hepatică și renală, la gravide și femeile care alăptează, la utili-

zarea medicamentelor cu potențial hepatotoxic. Afectarea ficatului poate fi limitată prin utilizarea hepatoprotectoarelor, colereticelor, colecistochineticeleor. E necesar un control riguros al funcțiilor ficatului.

O reacție adversă importantă prezintă neurotoxicitatea, manifestată prin: nevrită periferică; nevrită optică; polineuropatie; parestezii; amețeli, ataxie; euforie, agitație, ischemie, diminuarea memoriei; encefalopatie; depresie; psihoză; convulsii. Neurotoxicitatea este determinată de antagonismul dintre izoniazidă și piridoxină, precum și de inhibiția monoaminoxidazei. Metabolii izoniazidei inhibă formarea coenzimei piridoxalfosfat care participă în reacțiile de transaminare, dezaminare și decarboxilare a aminoacizilor. Riscul neurotoxicității este crescut la acetilatorii lenți (reducerea lentă a concentrației cu acumulare la utilizarea repetată), alimentație insuficientă, la gravide, alcoolici, diabetici, epileptici, la prezența în anamneză a convulsiilor, poliomielitei, psihozelor grave. Cu scop profilactic și de tratament se indică preparatele vitaminelor B<sub>6</sub> (piridoxina), B<sub>1</sub> (tiamina) și B<sub>12</sub> (cianocobalamina). Dozele profilactice ale vitaminei B<sub>6</sub> constituie 10-50 mg/zi, iar cele curative – 100-200 mg/zi.

La nivelul tubului digestiv, la utilizarea izoniazidei se pot constata: uscăciune în gură, constipație, dificultate de micțiune, iritare gastrică. Aceste fenomene sunt datorate inhibiției monoaminoxidazei.

Izoniazida poate fi responsabilă de apariția reacțiilor alergice: febră (1-2%); crupții cutanate (1-2%); limfadenită; hepatită; vasculită; sindrom reumatoid; sindrom lupic.

Afectarea hemopoiezei se manifestă prin: anemie; trombocitopenie; agranulocitoză. Cel mai posibil la baza lor stă un mecanism imunoalergic, iar anemia se dezvoltă prin deficit de piridoxină. La pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază se poate dezvolta o anemie hemolitică.

La unii bolnavi se pot constata dereglări endocrine: ginecomastie; dismenoree; Cushingoidism; hiperglicemie; creșterea presiunii arteriale cu ischemia miocardului (datorită stimulării corticosuprarenalelor).

Izoniazida prezintă risc teratogen, prin dezvoltarea mielomeningocelului, hipospadii, sindromului hemoragic și retenției psihice.

**Farmacocinetica.** Izoniazida se absoarbe bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de circa 90%. Concentrația maximă de 1-4 μg/ml după o doză de 100 mg se atinge după 1-2 ore. Practic nu se cuplează cu proteinele plasmatică. Izoniazida are un volum de distribuție de 0,7 l/kg și se distribuie repede și larg în lichidele și țesuturile organismului. Se determină în lichidul pleural și ascitic, iar în cel cefalorahidian creează nivele de 20% din cele plasmatică în condițiile normale, dar care cresc în caz de meningită. Preparatul penetrează în materialul cazeos și prin bariera placentară.

Izoniazida (circa 50%) se supune acetilării în ficat, o mică parte se hidrolizează, cu formarea de acid izonicotinic, iar 10-40% se elimină sub formă neschimbată. Metabolizarea izoniazidei prezintă polimorfism genetic. Astfel, există „acetilatori lenți” la care se determină o activitate redusă a acetiltransferazei (50-60% pentru albi și negri, scandinavi, evrei) și o perioadă de înjumătățire de 2-5 ore, cu creșterea concentrației plasmatică și eliminarea izoniazidei sub formă neschimbată prin urină (circa 30%). La această categorie de bolnavi există un pericol de acumulare, în cazul insuficienței renale. Există și „acetilatori rapizi” (eschimoși, japonezi) la care activitatea acetiltransferazei



este crescută, cu o micșorare a  $T_{0,5}$  până la 1,1 ore, a concentrației plasmatice și a procentului de preparat eliminat nemetabolizat prin urină (7%). Se estimează că la această categorie de pacienți eficacitatea este mai redusă, îndeosebi la tratamentul intermitent. Se presupune că la „acetilatorii rapizi” ar fi mai mare incidența afecțiunii hepatice datorită metabolitului acetilat (acetilhidrazina).

Isoniazida poate prezenta un șir de interacțiuni farmacologice (vezi tabelul 2.22.3.1).

**Tabelul 2.22.3.1**

**Interacțiuni farmacologice ale antituberculoaselor**

Preparatul antituberculos	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
Isoniazida	antiacidele	micșorează absorbția și biodisponibilitatea izoniazidei
	acidul aminosalicilic	poate inhiba metabolizarea hepatică cu creșterea concentrației plasmatice a acidului aminosalicilic
	rifampicina	datorită inducției produse de rifampicină poate crește hepatotoxicitatea izoniazidei prin formarea de metaboliți toxici.
	etionamida	crește posibilitatea tulburărilor psihice
	fenitoina	crește concentrația plasmatică prin micșorarea metabolizării fenitoinii, îndeosebi la acetilatorii lenți, cu creșterea riscului reacțiilor adverse (nistagmus, ataxie, confuzie)
	piridoxina	previne reacțiile adverse (nevritele), produse de izoniazidă.
	diazepamul, carbamazepina, acidul valproic, triazolamul, etosuximida	micșorarea metabolismului cu creșterea concentrației plasmatice a preparatelor date, cu simptome de supradozare
	insulina	antagonism cu insulina
	alcoolul etilic	efectul antabus
	tioacetazona	crește hepatotoxicitatea
	halotanul	crește riscul hepatotoxicității
	teofilina	modificări variate ale farmacocineticii teofilinei
	tiamina	micșorarea eficacității vitaminei
vitamina PP	antagonism concurent	

1	2	3
Rifampicina	anticoagulatele indirecte; cloramfenicolul, tetracilinele, ketoconazolul, teofilina, glucocorticoizii, asociațiile estrogen - progestative, antidiabeticele orale	datorită inducției enzimatice micșorează nivelele plasmatiche și eficacitatea acestor preparate, care pot necesita creșterea dozelor
	clonidina, digitoxina, ciclosporina, barbituricele etc.	
	metadona	crește eliminarea metadonei, cu apariția unor simptome de abstenență
	cloramfenicolul	crește reacțiile adverse (asocierea inadmisibilă)
	streptomina	crește ototoxicitatea, se micșorează efectul terapeutic, e posibilă disbacterioza, infiltrația lipidică a ficatului
Acidul aminosalicilic	rifampicina	scade absorbția antibioticului
	sulfamidele	creșterea toxicității sulfamidelor
	preparatele de plumb, argint, mercur, cupru	antagonism chimic
	nicetamida, cafeina	micșorarea eficacității acestora
	anticoagulatele indirecte	amplificarea efectului anticoagulant
	calciu clorid, ac. ascorbic, menadiona	micșorarea coagulabilității sângelui, pericol de hemoragii
	metamizol, fenilbutazona, salicilații, ac. salicilic	incompatibilitate farmacologică
	barbituricele	micșorarea efectului acidului aminosalicilic datorită inducției enzimatice
	insulina	crește efectul acidului aminosalicilic
tireoidina	acțiune antagonistă asupra glandei tiroide	
Cicloserina	cloramfenicolul	creșterea toxicității, e posibilă dezvoltarea encefalitei
	morfina	poate crește acțiunea stimuloare asupra SNC

1	2	3
	piridoxina	antagonism
	ac.folic	micșorarea efectului vitaminei
	clorpromazina, trimeperidina	incompatibilitate farmacologică cu soluțiile lor
Etionamida	biguanidele	crește efectul hipoglicemiant până la comă
	oxacilina	formează precipitat la asocierea într-o seringă
	cicloserina	crește riscul reacțiilor neurotoxice, îndeosebi la pacienții cu dereglări neurologice sau psihice în anamneză
	antituberculoase	poate crește unele reacții adverse, inclusiv convulsii
	preparate hepatotoxice	a se evita utilizarea concomitentă

### DERIVAȚII DE BUTANOL

Etambutolul este un derivat de etilendiamono-di-1-butanol.

**Spectrul de acțiune.** Etambutolul este activ în concentrații mici (1-2  $\mu\text{g/ml}$ ) față de *M.tuberculosis*, iar în concentrații mai mari față de *M.kanasasii*.

**Mecanismul de acțiune.** Mecanismul de acțiune nu este definitivat. Se presupune că preparatul ar exercita acțiune bacteriostatică, prin inhibarea sintezei ARNm și a metabolismului bacililor. De asemenea, se presupune că etambutolul ar inhiba sinteza arabingalactanului, un polizaharid al peretelui celular, prin blocarea arabinoziltransferazei. Preparatul este activ față de bacilii extra- și intracelulari, aflați în faza exponențială de multiplicare.

Rezistența la etambutol se dezvoltă lent, cu o frecvență crescută la utilizarea în calitate de monoterapie. Mecanismul rezistenței se datorează mutațiilor în gena responsabilă de sinteza enzimei arabinoziltransferaza.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Etambutolul este utilizat în tratamentul inițial al tuberculozei, în cadrul schemelor polichimioterapice și în cazul retratamentului. Este de preferat la pacienții vârstnici și fără tulburări oculare.

Este larg folosit în asociații cu izoniazidă și alte antituberculoase. În regimul convențional se indică: zilnic câte 25 mg/kg/zi într-o priză (nu mai mult de 1,5 g/zi) sau 30 mg/kg/zi (nu mai mult de 2 g/zi) de 3 ori pe săptămână. În schemele de tratament intermitent se administrează de 2 ori pe săptămână, reieșind din dozele de 40 sau 50mg/kg. Încăzuri separate se poate injectai/msauadministra i/vîn bolus, sau în perfuzii, câte 1 g/zi. În insuficiența renală doza se reduce cu 25%. Doza pentru copii cu vârsta de la 6 la 12 ani constituie 10-15 mg/kg.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Etambutolul este contraindicat în: nevrita optică; cataractă; retinopatia diabetică; maladii inflamatorii oftalmice; vârsta până la 13 ani; graviditate; sensibilitatea la preparat. Utilizarea preparatului necesită precauții și un control sistematic al funcțiilor hepatice, renale, a ochilor și tabloului

sângelui periferic. Nu se recomandă la copiii sub 5 ani, deoarece este dificil de a determina acuitatea vizuală.

**Reacțiile adverse.** Una din reacțiile majore, la utilizarea etambutolului este nevrita optică (scăderea acuității vizuale, îngustarea câmpurilor vizuale periferice, discromatopsie pentru verde și roșu etc.) datorită afectării fibrelor nervoase centrale și periferice, cu o frecvență de 1-5%, în funcție de doză. Din aceste considerente, se recomandă examenul oftalmologic înaintea tratamentului, peste 3 săptămâni și 2 luni de la începutul lui, apoi la fiecare 2 luni. Incidența dereglărilor oftalmice este mai mare la alcoolici, fumători, la administrarea concomitentă a disulfiramului, antiinflamatoarelor și antimalaricelor de sinteză. Tratamentul cu etambutol se suspendă la apariția dereglărilor respective.

Printre alte tulburări neurologice se pot remarca: cefalee; amețeli; confuzie; dezo-orientare; halucinații; parestezie în extremități.

Până la 1% din pacienții care administrează etambutol pot dezvolta reacții alergice sub formă de erupții cutanate, febră, artralgi, leucopenie, reacții anafilactice.

Din partea tubului digestiv preparatul ocazional poate provoca: anorexie, dureri în abdomen și diverse tulburări digestive.

La circa 50% din pacienți se constată hiperuricemie, datorită micșorării eliminării acidului uric prin urină. Acest efect se potentează la asocierea cu izoniazidă și piridoxină și se poate manifesta în termene diferite de la inițierea tratamentului (de la 24 ore până la 90 zile).

**Farmacocinetica.** Etambutolul se absoarbe bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 70-80%, indiferent de mese. După administrarea orală, în doze de 15-25 mg/kg, realizează concentrații plasmatice de 2-5  $\mu\text{g/ml}$  după 2-4 ore. La injectarea *i/m* concentrația este de 2 ori, iar la cea *i/v* – de 3 ori mai mare. Cuplarea cu proteinele plasmatice este ne semnificativă (20-30%). Se distribuie larg în țesuturi, unde creează concentrații de 5-9 ori mai mare ca în ser. În condițiile unui meninge normal practic nu penetrează, iar în meningita tuberculoasă poate realiza nivele ce constituie 10-50% din cele plasmatice. Preparatul trece prin placentă și traversează epiteliul glandelor mamare.

La administrarea parenterală, etambutolul practic nu se metabolizează, iar la cea enterală se supune biotransformării în proporție de 20%. Preparatul se elimină preponderent sub formă neschimbată prin urină (90% la injectarea *i/m* și *i/v* și 50% la utilizarea orală) și prin intestin (25% la administrarea internă).  $T_{0,5}$  constituie 3-4 ore.

### DERIVAȚII NICOTINAMIDEI

Din grupa derivațiilor nicotinamidei, ca preparat antituberculos major, face parte analogul pirazinic al nicotinamidei – pirazinamida, iar ca preparate antituberculoase minore sunt produșii de tioizonicotinamidă – etionamida, protionamida.

**Pirazinamida.** Preparatul manifestă activitate selectivă față de *M.tuberculosis*, în special pe populațiile bacteriene mici, a căror multiplicare se face lent în macrofage, în mediul acid.

Mecanismul de acțiune nu este precizat. Se presupune că preparatul ar influența asupra sintezei acizilor grași, predecesori ai acidului micolic din peretele bacterian. Rezistența primară este rară, iar cea secundară se dezvoltă rapid în cazul monoterapiei, din care cauză se folosește numai în schemele polichimioterapice.

Pirazinamida ca antituberculos major se utilizează numai în terapia combinată, ca tratament inițial în forme grave de tuberculoză pulmonară.

La adulți se recomandă 1,5-2 g/zi sau 30 mg/kg/zi în 3-4 prize, în caz de tratament continuu. În cazul tratamentului intermitent – de 2-3 ori pe săptămână în doze de 40 mg/kg (fără a depăși 2,5 g).

Pirazinamida este contraindicată la bolnavii cu afecțiuni hepatice, gută, în timpul sarcinii și la pacienții cu porfirie. Utilizarea preparatului necesită precauții la diabetici, deoarece controlul glicemiei poate deveni dificil.

Printre reacțiile adverse ale pirazinamidei se evidențiază afectarea toxică a ficatului cu o frecvență de 15%, la doze de 40-50 mg/kg/zi. Hepatotoxicitatea se poate manifesta prin creșterea nivelului transaminazelor, hepatită cu icter (2-3%) și ocazional prin necroză hepatică.

La majoritatea pacienților se constată hiperuricemie cu accese de gută, datorită micșorării eliminării acidului uric prin urină. Ocazional se pot constata dereglări digestive: greață, vomă, anorexie. Mai sunt posibile: reacții alergice (erupții cutanate, febră, fotosensibilizare), micțiuni dificile, confuzie.

**Etionamida.** Este un derivat de tioisonicotinamidă, activă față de *M.tuberculosis* în concentrații de 0,6-2,5 μg/ml.

Mecanismul de acțiune se datorează inhibării sintezei proteinelor. Preparatul este activ pe micobacteriile intracelulare și extracelulare. Rezistența se dezvoltă rapid.

Etionamida se utilizează ca preparat de rezervă, în asociere cu alte preparate antituberculoase, când preparatele de prima linie sunt neefective sau contraindicate. La adulți se indică câte 0,5-1g/zi, iar la copii peste 10 ani – câte 15-20 mg/kg (nu mai mult de 1 g/zi), în 2 sau mai multe prize. În majoritatea cazurilor se utilizează în asociație cu alte chimioterapice majore. Inițial se indică 250 mg/zi, în caz de suportabilitate bună, peste fiecare 5 zile doza se crește cu 125 mg/zi, până la 1000 mg/zi. Doza/zi de etionamidă se divizează în mai multe prize, la mese, pentru a evita acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice.

Preparatul este contraindicat la pacienții cu maladii hepatice și în timpul gravidității. Precauții sunt necesare la bolnavii cu diabet și asocierea cu alte preparate ce posedă hepatotoxicitate și neurotoxicitate.

Printre reacțiile cele mai frecvente (circa 13%) se enumeră: anorexia, greața, voma, gust metalic în gură. Hepatotoxicitatea se întâlnește la circa 5% bolnavi, îndeosebi la diabetici, și se manifestă prin creșterea transaminazelor și icter. Uneori se pot constata fenomene psihice și neurologice: somnolență, astenie, depresie, convulsii, polinevrite, neuropatie, iar rar – cefalee, amețeli, neliniște, tremor, parestezii, diplopie. Se mai pot dezvolta: hipotensiune ortostatică, erupții cutanate, erupții hemoragice, stomatită, ginecomastie, menoragii, impotență, alopecie. Reacțiile adverse hepatice se potențează la asocierea cu pirazinamida, cele neurologice – cu izoniazida, iar neuropsihice – cu cicloserina.

Etionamida se absoarbe incomplet din tubul digestiv. Realizează o concentrație maximă de 20 μg/ml peste 3 ore, cu o micșorare peste 9 ore până la 3 μg/ml. Preparatul se distribuie larg în organism, cu crearea unor concentrații similare celor plasmatice în țesuturi și lichidele biologice, inclusiv în cel cefalorahidian. Etionamida se supune în

întregime metabolismului în ficat, cu eliminarea sub formă de metaboliți, prin urină.  $T_{0,5}$  constituie circa 2 ore.

**Protionamida.** Preparatul are proprietăți similare cu etionamida. Se administrează în aceleași indicații și doze echivalente. Spre deosebire de etionamidă se suportă mai bine (deregările digestive sunt mai puțin frecvente).

## ANTIBIOTICELE ANTITUBERCULOASE

### Aminoglicozidele

**Streptomicina.** În acest capitol se va reflecta caracterizarea streptomicinei ca preparat antituberculos major. Streptomicina a fost primul medicament utilizat în tratamentul tuberculozei. CMI față de *M.tuberculosis* poate varia de la 0,4 până la 10  $\mu\text{g/ml}$  (cea medie este cuprinsă între 2-5  $\mu\text{g/ml}$ ). Preparatul poate influența și alte micobacterii atipice – *M.kansasii* (CMI – 5-10  $\mu\text{g/ml}$ ), *M.avium* intracelulare (CMI – 12-25  $\mu\text{g/ml}$ ).

Streptomicina inhibă sinteza proteinelor, prin influențarea asupra subunității 30 S a ribozomilor, cu dezvoltarea unui efect bactericid. Se consideră că față de micobacterii acționează bacteriostatic, deoarece infecția poate fi suprimată, dar nu eradicată. Preparatul acționează numai asupra micobacteriilor extracelulare, fiindcă nu penetrează prin membrana celulară.

Rezistența micobacteriilor se dezvoltă comparativ lent (peste 30-60 zile) în caz de monoterapie, prin inactivare enzimatică. Probabilitatea rezistenței se reduce la asocierea cu alte antituberculoase.

Odată cu apariția unor preparate antituberculoase majore noi, indicațiile pentru streptomicină s-au limitat. Actualmente preparatul este considerat ca o alternativă pentru etambutol, în schemele polichimioterapice. Uneori se include în schemele cvadruple de tratament al formelor grave de tuberculoză (tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă etc.). Se preferă includerea în primele 2 luni de chimioterapie inițială a formelor contagioase de tuberculoză pulmonară, precum și a formelor grave de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară. Se consideră prioritară la bolnavii tineri sau în cazul imposibilității controlului oftalmologic la prescrierea etambutolului.

În tratamentul tuberculozei se administrează obligatoriu cu alte antituberculoase, în doze de 15 mg/kg (dar nu mai mult de 1 g) i/m, zilnic sau de 2 ori pe săptămână. La copii sunt recomandate doze de 10-40 mg/kg/zi (fără a depăși 1g/zi) în 1-2 prize. În funcție de vârstă dozele streptomicinei constituie: până la 3 luni – 10 mg/kg/zi; 3-6 luni – 15 mg/kg/zi; 6 luni – 2 ani – 20 mg/kg/zi; 3-4 ani – 300 mg/zi; 5-6 ani – 350 mg/zi; 7-9 ani – 400 mg/zi; 9-14 ani – 500 mg/zi, divizate în 2 prize. La pacienții cu hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică se recomandă doza inițială de 250 mg/zi, iar în caz de suportabilitate bună, doza se poate majora.

**Kanamicina și amikacina.** Sunt antibiotice din grupa aminoglicozidelor active față de *M.tuberculosis* și unele micobacterii atipice. CMI pentru micobacteriile tuberculozei constituie circa 10  $\mu\text{g/ml}$ , iar concentrațiile plasmatică oscilează între 20-35  $\mu\text{g/ml}$ . Preparatele sunt rezervate pentru cazurile de tuberculoză rezistentă la chimioterapicele majore, precum și în unele infecții produse de micobacteriile atipice. Utilizarea lor este limitată și din cauza ototoxicității, nefrotoxicității și blocului neuro-muscular, caracteristic îndeosebi pentru kanamicină.

**Cicloserina.** Preparatul are un spectru larg de acțiune. Este activ față de *M.tuberculosis* și unele micobacterii atipice. CMI pentru micobacteriile tuberculozei constituie 5-20 μg/ml.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea enzimelor implicate în sinteza peptidoglicanului din perețele bacterian, datorită asemănării structurale cu D-alanina.

Cicloserina se indică în scheme polichimioterapice, în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză, în cazul curelor repetate, precum și în caz de rezistență la antituberculoasele majore sau când acestea nu sunt suportate. La adulți preparatul se indică în doza de 0,5-1 g/zi, divizată în 2 prize.

Contraindicații pentru utilizarea cicloserinei servesc: insuficiența renală, alcoolismul, epilepsia în anamneză, antecedente psihotice.

Cel mai frecvent la folosirea cicloserinei survin dereglări neuropsihice, manifesta-te prin: somnolență, hiperexcitabilitate motorie, cefalee, dizartrie, amețeli, iritabilitate, excitabilitate, confuzie, psihoze, stări paranoide, catatonie, depresie, convulsii, pareze, dereglări ale vederii, crize majore de epilepsie.

Cicloserina la administrarea orală se absoarbe rapid și complet, cu o biodisponi-bilitate de 70-90%. Concentrația maximă se atinge în 3-4 ore și poate fi cuprinsă între 20-35 μg/ml, dar se reduce semnificativ la 12 ore. Preparatul penetrează bine în țesu-turile și lichidele organismului, inclusiv în lichidul cefalorahidian (la un meninge intact concentrația este egală cu cea plasmatică). Epurarea se face preponderent prin secreție urinară (circa 50% în primele 12 ore și 15% în următoarele 60 ore) sub formă neschim-bată. Metabolismului se supune o cantitate mică de cicloserină. În insuficiența renală preparatul se acumulează în concentrații toxice, din care cauză e necesară corecția do-zelor. La supradozare cicloserina se poate elimina prin dializă.

**Capreomicina.** Este un antibiotic peptidic cu o acțiune selectivă asupra *M.tuberculosis*. Preparatul constă din 4 componente activi – capreomicinele IA, IB, IIA și IIB, iar în clinică se folosește capreomicina cu conținut de izomeri IA și IB.

Mecanismul de acțiune se reduce la inhibarea sintezei proteinelor. În cazul mono-terapiei apar tulpini rezistente. Rezistența poate fi încrucișată cu cea pentru kanamicină și viomicină.

Capreomicina se utilizează în schemele polichimioterapice, în caz de rezisten-ță sau insuportabilitate la antituberculoasele majore. Dozele recomandate constituie 10-15 mg/kg/zi (până la 1 g/zi) i/m, în primele 60-120 zile de tratament, apoi câte 1 g/zi de 2-3 ori pe săptămână.

Preparatul este contraindicat în afecțiunile renale și vestibulare. Nu se recomandă asocierea cu viomicina și aminoglicozidele, din cauza potențării toxicității renale și vestibulare.

Dintre reacțiile adverse, cel mai frecvent provoacă ototoxicitate, cu predominarea dereglărilor vestibulare și, mai rar, surditate. O altă reacție adversă importantă este ne-frotoxicitatea cu cilindruerie, hematurie, pierdere de electroliți (kaliu, calciu), retenție azotată, chiar insuficiență renală gravă. Se mai pot semna erupții, febră, leucocitoză, leucopenie, eozinofilie, dureri la administrarea i/m.

Capreomicina, datorită absorbției orale reduse se introduce i/m.

**Florimicina (viomicina).** Preparatul după proprietățile farmacologice este asemănător cu kanamicina. Este activ față de micobacterii și bacteriile gram pozitive și gram negative. Manifestă efect bacteriostatic. Florimicina se indică ca preparat de rezervă în diferite forme de tuberculoză și localizare diversă, în caz de neeficacitate sau insuportabilitate a antituberculoaselor majore. Preparatul se administrează i/m, în doze de 1 g/zi într-o priză sau câte 0,5 g de 2 ori, timp de 6 zile, cu întreruperi la a 7-a zi. La tratamentul de durată, se fac întreruperi de 2 zile. La copii se folosește cu precauție, în doze de 15-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 0,5-0,75 g). Din cauza afectării nervului VIII nu se asociază cu aminoglicozidele și alte preparate ototoxice.

### Fluorchinolonele ca antituberculoase

Ofloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina și gatifloxacina posedă activitate față de *M.tuberculosis*. CMI față de bacilul Koch constituie: pentru ofloxacina – 0,4-1 μg/ml, ciprofloxacina – 0,25-4 μg/ml, lomefloxacina – 2 μg/ml. Concentrațiile ofloxacinei, ciprofloxacinei și lomefloxacinei sunt de 18-20 de ori mai mari în macrofage ca în ser. După activitate fluorochinolonele sunt similare cu etambutolul, dar cedează izoniazidei și rifampicinei. La asocierea cu izoniazida, rifampicina și pirazinamida, le sporește acțiunea bactericidă. Sunt prioritare în infecții mixte (bacterii cu micobacterii).

Indicațiile pentru administrare sunt: formele de tuberculoză cu progresie rapidă (pneumonia cazeoasă, tuberculoza infiltrativă, diseminată, fibroasă-cavernoasă); tuberculoza cu rezistență la medicamente; tuberculoza cu maladii pulmonare nespecifice; insuportabilitatea combinațiilor standard. Se pot utiliza fluorochinolonele în asociație cu izoniazida, pirazinamida, etambutolul și chiar rifampicina. Sunt date despre utilizarea ofloxacinei ca monoterapie, în caz de rezistență la toate preparatele antituberculoase, iar lomefloxacina în caz de hepatită medicamentoasă. Ofloxacina se recomandă în doze de 600-800 mg/zi (7,5-15 mg/kg/zi), ciprofloxacina – 1-1,5 g/zi, iar lomefloxacina 800 mg/zi divizate în 2 prize, după masă.

### Preparate de perspectivă în tratamentul tuberculozei

**Cefalosporinele** se consideră a fi de perspectivă în tratamentul tuberculozei. În studiile in vitro s-a constatat o activitate antituberculoasă la cefalosporinele de generația III (cefotaxim, ceftriaxon, ceftizoxim, ceftazidim, cefoperazonă, cefpodoxim etc.). În clinică s-a demonstrat eficacitatea asocierii cefotaximului cu izoniazida și rifampicina. Utilizarea cefalosporinelor în combinație cu preparatele antituberculoase este recomandată în patologia nespecifică pulmonară. S-a dovedit că unele cefalosporine reduc frecvența apariției formelor polirezistente de *M.tuberculosis*.

**Macrolidele.** În studiile in vitro s-a constatat o activitate antituberculoasă față de micobacterii într-un mediu neutru sau alcalin. Influența asupra *M.tuberculosis* este mai probabilă în macrofage, pe când în focarul tuberculos inflamator, acțiunea este mai slabă. S-a elucidat sinergismul între claritromicină, izoniazidă și rifampicină. Spiramicina și alte macrolide pot fi utilizate preponderent pentru tratamentul maladiilor nespecifice pulmonare, asociate cu infecții micobacteriene. Macrolidele pot fi efective și față de alte micobacterii (*M.avium*, *M.fortuitum* etc.), inclusiv la bolnavii cu SIDA.



**Oxazolidinionele.** *Linesolidul*, prin capacitatea sa de a inhiba etapele precoce în sinteza proteinelor, prin cuplarea cu subunitatea 50 S și secundar cu 30 S, manifestă activitate înaltă față de micobacterii și se consideră un preparat antituberculos de perspectivă.

## Principiile de tratament în tuberculoză

Tratamentul tuberculozei este reglementat de programul național antituberculos. Principiile de bază ale tratamentului antituberculos sunt:

- 1) utilizarea inițială a schemelor polichimioterapice, sub supraveghere strictă medicală, pentru eradicarea infecției și mutațiilor rezistenți;
- 2) medicamente de prima intenție sunt antituberculoasele majore;
- 3) în caz de micobacterii rezistente la unul sau mai multe preparate majore, sau la insuportabilitatea acestora, se recurge la chimioterapicele antituberculoase minore;
- 4) durata tratamentului în general este de 6-8 luni, dar de regulă, durata se stabilește individual, ținând cont de forma maladiei și starea pacientului;
- 5) tratamentul tuberculozei poate fi efectuat după mai multe scheme: tratament continuu (6 zile sau 7 zile pe săptămână), în primele 2 luni; tratament intermitent (3 zile pe săptămână) următoarele luni;
- 6) monitorizarea tratamentului se face pe baza examenului bacteriologic;
- 7) schemele de tratament pot fi efectuate după câteva regimuri:
  - tratament antituberculos I: în caz de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, tuberculoză contagioasă, cu o durată de 6-7 luni: primele 2-3 luni se face tratament continuu cu 4 preparate: izoniazidă + rifampicină + streptomycină + pirazinamidă, apoi încă 4-6 luni se face tratament intermitent cu izoniazidă + rifampicină;
  - tratament antituberculos II: în formele ușoare de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, cu durată de 4-6 luni: se face tratament continuu primele 2 luni cu 3 preparate: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă, apoi următoarele 2-4 luni se face tratament intermitent cu izoniazidă + rifampicină;
  - retratament cu o durată de 8 luni, în caz de recidive sau eșec al chimioterapiei inițiale, după următoarea schemă: primele 2 luni se recomandă asociere din cele 5 preparate majore (izoniazidă + rifampicină + streptomycină + pirazinamidă + etambutol), luna a 3-a se recomandă asociere din 4 chimioterapice (izoniazidă + rifampicină + etambutol + pirazinamidă), iar următoarele 5 luni se recomandă o combinație din 3 preparate (izoniazidă + rifampicină + etambutol);
  - în caz de rezistență a micobacteriilor la primul retratament, se suplimentează antituberculoase minore;
- 8) profilaxia tuberculozei active se face:
  - când testul la tuberculoză este pozitiv;
  - la persoanele aflate în contact cu pacienți cu tuberculoză activă;
  - la bolnavii cu tuberculoză veche, supuși unui tratament cu anticanceroase, imunosupresive sau unor intervenții chirurgicale, care prezintă risc de reactivare;
- 9) este necesar a lua în considerare acțiunea specifică a chimioterapicelor anti-

tuberculoase asupra diferitor tipuri de populații de micobacterii: izoniazida, rifampicina și streptomycină – acționează bactericid, iar etambutolul și acidul aminosalicilic – bacteriostatic, asupra populațiilor mari de bacili tuberculoși, care se multiplică rapid în mediu neutru;

- izoniazida, rifampicina și pirazinamida sunt cele mai efective față de populațiile mici de micobacterii ce se multiplică lent, în macrofage, în mediu acid;
- izoniazida + rifampicina sunt prioritare în infecțiile cu mutații rezistenți;
- rifampicina este efectivă în cazul bacililor cu multiplicare intermitentă, în leziunile cazeoase.

În acest aspect, menționăm o problemă destul de dificilă – complianța mică sau deficitară a pacienților (care constituie 20-80%), care determină în mare măsură, eșecurile vindecării și creșterea rezistenței micobacteriilor.

#### **2.22.4. PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII PREPARATELOR ANTIBACTERIENE LA DIVERSE CONTINGENTE DE PACIENȚI**

##### ***Utilizarea remediilor antibacteriene la copii***

Particularitățile fiziologice ale organismului copilului, ce contribuie la modificarea farmacocineticii remediilor medicamentoase, pot manifesta o influență esențială la selectarea și dozarea remediilor antibacteriene. Utilizarea unui șir de antibiotice în pediatrie este interzisă sau limitată, în legătură cu riscul reacțiilor adverse grave, adeseori specifice pentru această vârstă.

O deosebită precauție necesită utilizarea remediilor antibacteriene la nou-născuți, îndeosebi prematuri, determinată de imaturitatea sistemelor enzimatice hepatice și mecanismelor de filtrare glomerulară a rinichilor, precum și de distribuția medicamentelor, datorită volumului mare de lichid extracelular la nou-născuți. La prescrierea remediilor antibacteriene, ce au o afinitate marcantă către proteinele plasmatiche sanguine (sulfamide, ceftriaxon), importanță au concentrațiile mai mici de albumine în serul nou-născuților, care determină riscul de icter nuclear. Alegerea incorectă a preparatului sau a dozelor lui, lipsa monitorizării concentrației de antibiotic în sânge se pot solda cu complicații grave ale antibioticoterapiei (de exemplu, „sindromul cenușiu” la utilizarea cloramfenicolului).

Mai jos sunt elucidate particularitățile utilizării unor substanțe antibacteriene în pediatrie.

**Aminoglicozidele** – volumul de distribuție în organismul nou-născuților este mai mare decât la maturi, de aceea doza preparatelor în calcul la kilogram masă corporală la nou-născuți e mai mare. Perioada de înjumătățire e de asemenea mai mare, datorită scăderii filtrației glomerulare, ceea ce necesită corecția intervalului între administrări.

**Cloramfenicol** – inactivarea preparatului este diminuată, din cauza imaturității enzimelor hepatice la nou-născuți, se creează concentrații mari ale preparatului în plasma sangvină. Cu scop de profilaxie a „sindromului cenușiu” și leziunilor grave ale hematopoezei, este necesară monitorizarea concentrației în sânge și a parametrilor hema-

tologici. Cloramfenicolul nu se indică la nou-născuți, dacă există o alternativă mai inofensivă.

**Sulfamidele și co-trimoxazolul** – există risc sporit de icter nuclear, ca urmare a eliberării concurente a bilirubinei din legăturile cu proteinele plasmatiche, și de anemie hemolitică, determinată de deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază. Sunt contraindicate nou-născuților, cu excepția tratamentului toxoplasmozei congenitale și pneumoniei pneumocistice.

**Tabelul 2.22.4.1**

**Dozele medii ale preparatelor antibacteriene la nou-născuți**

Preparatul	Calea administrării	Dozele pentru o priză ( mg/kg) / intervalele administrării				
		masa corporală < 1,2 kg	masa corporală 1,2-2 kg		masa corporală > 2 kg	
		0-4 zile	0-7 zile	> 7 zile	0-7 zile	> 7 zile
1	2	3	4	5	6	7
<i>Peniciline</i>						
Ampicilină	I/v, i/m	25/12 ore	25/12 ore	25/ 6-8 ore	25/8 ore	25/6 ore
Benzilpenicilină	I/v	25 mii UA/12 ore	25 mii UA/12 ore	25 mii UA/8 ore	25 mii UA/8 ore	25 mii UA/6 ore
Benzilpenicilin-procaină	I/m	50 mii UA/24 ore	50 mii UA/24 ore	50 mii UA/24 ore	50 mii UA/24 ore	50 mii UA/24 ore
Oxacilină	I/v, i/m	25/12 ore	25/12 ore	30/8 ore	25/8 ore	37,5/6 ore
<i>Cefalosporine</i>						
Cefazolină	I/v; i/m	20/12 ore	20/12 ore	20/12 ore	20/12 ore	20/8 ore
Cefotaxim	I/v; i/m	50/12 ore	50/12 ore	50/8 ore	50/12 ore	50/8 ore
Ceftazidim	I/v; i/m	35-50/12 ore	30-50/8 ore	30-50/8 ore	30-50/8 ore	30-50/8 ore
Ceftriaxon	I/v; i/m	50/24 ore	50/24 ore	50/24 ore	50/24 ore	50/24 ore
<i>Carbapenemi</i>						
Imipenem	I/v; i/m	25/18-24 ore	25/12 ore	25/12 ore	25/12 ore	25/8 ore
<i>Monobactame</i>						
Aztreonam	I/v; i/m	30/12 ore	30/12 ore	30/8 ore	30/8 ore	30/6 ore
<i>Aminoglicozide</i>						
Amicacină	I/v; i/m	7,5/18-24 ore	7,5/12-18 ore	7,5/8-12 ore	10/12 ore	10/8 ore
Gentamicină	I/v; i/m	2,5/18-24 ore	2,5/12-18 ore	2,5/12-18 ore	2,5/12 ore	2,5/8 ore

1	2	3	4	5	6	7
Netilmicină	I/v; i/m	2,5/18-24 ore	2,5/12 ore	2,5/8 ore	2,5/12 ore	2,5/8 ore
Streptomycină	I/m	10-15/12 ore	10-15/12 ore	10-15/12 ore	10-15/12 ore	10-15/12 ore
Tobramicină	I/v; i/m	2-2,5/12 ore	2-2,5/12 ore	2-2,5/8 ore	2-2,5/12 ore	2-2,5/8 ore
<i>Macrolide</i>						
Eritromicină	Intern	10/12 ore	10/12 ore	10/8 ore	10/12 ore	10/8 ore
<i>Glicopeptide</i>						
Vanco-micină	I/v	15/18-36 ore	15/12-18 ore	15/8-12 ore	15/12 ore	15/8 ore
<i>Lincosamide</i>						
Clindamicină	I/v; i/m; intern	5/12 ore	5/12 ore	5/8 ore	5/8 ore	5/6 ore
<i>Nitroimidazole</i>						
Metronidazol	I/v; intern	7,5/48 ore	7,5/24 ore	7,5/12 ore	7,5/12 ore	15/12 ore
<i>Preparate din alte grupe</i>						
Co-trimoxazol <sup>1</sup>	I/v; Intern	5/48 ore	5/48 ore	5/24 ore	5/48 ore	5/24 ore
Cloramfenicol	I/v; i/m; intern	25/24 ore	25/24 ore	25/24 ore	25/24 ore	25/12 ore

<sup>1</sup> după trimetoprim

<sup>2</sup> indicații referitoare la dozarea remediilor antituberculoase în dependență de vârsta gestațională și masa corporală în sursele accesibile lipsesc.

Preparatele antituberculoase (vezi tabelul 2.22.4.2. Dozele medii nictemerale ale remediilor antibacteriene la copii cu vârsta de la o lună până la 12 ani<sup>2</sup>) – sunt prezentate în compartimentul „Infecțiile SNC”.

**Ceftriaxon** – risc sporit de icter nuclear la nou-născuți și complicații ale patologiei căilor biliare la copii. Trebuie evitată prescrierea preparatului la nou-născuți; în caz de necesitate se va utiliza cefotaxim. Cu o deosebită precauție se va indica în doze mari, copiilor cu maladii ale căilor biliare și pancreasului.

**Penicilinele, cefalosporinele, carbapenemele, monobactamele** – este mărit timpul de înjumătățire, datorită reducerii vitezei filtrației glomerulare și secreției canaliculare. Poate fi necesară corecția dozelor și intervalelor între administrări.

**Tetraciclinele** – există riscul influenței nedorite asupra țesutului osos și dinților. Contraindicat copiilor până la 8 ani (cu excepția cazurilor de lipsă a unei alternative mai inofensive).

**Nitrofuranele** – risc de anemie hemolitică în cazul deficitului glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. Contraindicate la nou-născuți.

**Chinolonele și fluorchinolonele** – riscul dereglării formării sistemului osteoarticular (în baza datelor experimentale) și al anemiei hemolitice, la deficitul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. Este nedorită utilizarea la copiii cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea fluorchinolonelor nu se permite la copii, dar după părerea experților străini ele pot fi prescrise în cazul infecțiilor grave în lipsa alternativei.

**Tabelul 2.22.4.2**

**Dozele medii nictemerale ale remediilor antibacteriene  
la copii cu vârsta de la o lună până la 12 ani<sup>1</sup>**

Preparatul	Doza	
	intern	parenteral
1	2	3
<i>Peniciline</i>		
Amoxicilină	30-60 mg/kg/zi în 3 prize	
Amoxicilină/ clavulanat	40-60 mg/kg/zi în 3 prize <sup>2</sup>	40-60 mg/kg/zi <sup>2</sup> în 3 injectări; i/v
Ampicilină	30-50 mg/kg/zi în 4 prize <sup>2</sup>	50-100 mg/kg/zi în 4 injectări; i/v, i/m
Ampicilină/ sulbactam	50 mg/kg/zi în 2 prize	150 mg/kg/zi în 3-4 injectări; i/m
Azlocilină		200-300 mg/kg/zi în 4 injectări; i/v
Benzilpenicilină		50-150 mii UA/kg/zi în 4 injectări; i/m, i/v
Benzilpenicilin-procaină		50-100 mii UA/kg/zi în 1-2 injectări; i/m
Benzatinben-zilpenicilină		50 mii UA/kg/zi în 1-2 injectări; i/m
Benzatinbenzilpenicilină / benzilpenicilină (sare de potasiu) / benzilpenicilinprocaină (1:1:1) (Bicilină-3)		Dozarea după benzatinbenzilpenicilină
Benzatinbenzilpenicilină/ benzilpenicilinprocaină (4:1) (Bicilină-5)		Dozarea după benzatinbenzilpenicilină
Carbenicilină		400-600 mg/kg/zi în 6-8 injectări; i/m, i/v

1	2	3
Oxacilină	40-60 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 1,5 g/zi) în 3-4 prize	200-300 mg/kg/zi în 4-6 injecții; i/m; i/v
Piperacilină		150-300 mg/kg/zi în 3-4 injecții; i/v
Ticarcilină/ clavulanat <sup>3</sup>		200-300 mg/kg/zi în 4-6 injecții; i/v
Fenoximetilpenicilină	30-40 mg/kg/zi în 4 prize	
<b>Cefalosporine</b>		
Cefadroxil	< 1 an – 25 mg/ kg/zi > 1 an – 30- 50 mg/kg/zi în 1-2 prize	
Cefazolină		50-100 mg/kg/zi în 2-3 injecții; i/m; i/v
Cefaclor	20-40 mg/kg/zi în 2-3 prize	
Cefalexină	45 mg/kg/zi în 3 prize	
Cefepim		2 luni – 50 mg/kg/zi de 3 ori, i/m, i/v
Cefixim	> 6 luni – 8 mg/kg/ zi în 1-2 prize	
Cefoperazonă		50-100 mg/kg/zi în 2-3 injecții; i/m, i/v
Cefotaxim		50-100 mg/kg/zi în 2-3 injecții; i/m, i/v
Ceftazidim		50-100 mg/kg/zi în 2-3 injecții; i/m, i/v
Ceftibuten	1-10 ani – 9 mg/ kg/zi în 1-2 prize; 10-12 ani (masa corporală > 45 kg) 200-400 mg/zi în 1-2 prize	
Ceftriaxon		20-75 mg/kg/zi în 1-2 injecții; i/m, i/v

1	2	3
Cefuroxim		50-100 mg/kg/zi în 3-4 injecții; i/m, i/v
Cefuroxim axetil	30-40 mg/kg/zi în 2 prize în timpul mesei	
<b>Carbapenemi</b>		
Imipenem		60-100 mg/kg/zi (până la 2 g/zi) în 3-4 injecții; i/v
Meropenem		> 3 luni – 60 mg/kg/zi în 3-4 injecții; i/v
<b>Monobactame</b>		
Aztreonam		120-150 mg/kg/zi în 3-4 injecții; i/v
<b>Aminoglicozide</b>		
Amicacină		15-20 mg/kg/zi în 1-2 injecții; i/m, i/v
Gentamicină		3-5 mg/kg/zi în 1-2 injecții; i/m, i/v
Netilmicină		4-7,5 mg/kg/zi în 1-2 injecții; i/m, i/v
Streptomicină		15-20 mg/kg (nu mai mult de 2 g/ zi) o dată pe zi, i/m
Tobramicină		3-5 mg/kg/zi în 1-2 injecții; i/m, i/v
<b>Macrolide</b>		
Azitromicină	O cură de 3 zile: 10 mg/kg/zi sau o cură de 5 zile: 10 mg/kg în prima zi, după care câte 5 mg/ kg/zi	
Djozamicină	30-50 mg/kg/zi	
Claritromicină	> 6 luni – 15 mg/ kg/zi în 2 prize	
Midecamicină	30-50 mg/kg/zi în 2-3 prize	
Roxitromicină	5-8 mg/kg/zi în 2 prize	

1	2	3
Spiramicină	150 mii UI/kg/zi în 2 prize	
Eritromicină	40-50 mg/kg/zi în 3-4 prize	40-50 mg/kg/zi în 3-4 injecții; i/v
<b>Tetraciclone</b>		
Doxiciclină	> 8 ani – 5 mg/kg/ zi (dar nu mai mult de 200 mg/zi) în 1-2 prize	> 8 ani – în primă zi 5 mg/kg, ulte- rior câte 2,5 mg/kg/zi în 2 injecții; i/v
Tetraciclină	> 8 ani – 25-50 mg/kg/zi (însă nu mai mult de 3 g/zi) în 4 prize	
<b>Chinolone (fluorchinolone)</b>		
Acidul nalidixic	> 3 luni – 55 mg/ kg/zi în 4 prize	
Acidul oxolinic	> 2 ani – 500 mg/zi în 2 prize	
Acidul pipemidic	> 1 an – 15 mg/ kg/zi în 2 prize	
Ciprofloxacina <sup>†</sup>	La administrare conform indicații- lor vitale la copii – 10-15 mg/kg/zi în 2 prize (însă nu mai mult de 1,5 g/zi)	La administrare conform indicațiilor vitale – 7,5-10 mg/kg/zi (însă nu mai mult de 800 mg/zi) în 2 injec- ții; i/v
<b>Glicopeptide</b>		
Vancomicină		40-60 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 2 g/zi) în 4 injecții; i/v
Teicoplanină		6-10 mg/kg/zi în 2 injecții; i/m, i/v
<b>Lincosamide</b>		
Clindomicină	10-25 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 2 g/zi) în 3-4 prize	20-40 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 3 g/zi) în 3-4 injecții; i/m, i/v
Lincomicină	30-60 mg/kg/zi în 3-4 prize	10-20 mg/kg/zi în 2 injecții, i/m, i/v



1	2	3
<b><i>Nitroimidazoli</i></b>		
Metronidazol	22,5 mg/kg/zi în 3 prize	22,5 mg/kg/zi în 3 injecții; i/v
Ornidazol	25-40 mg/kg/zi în 1-2 prize	
Tinidazol	50-60 mg/kg/zi într-o priză	
<b><i>Nitrofurane</i></b>		
Nitrofurantoină	5-7 mg/kg/zi în 4 prize	
Furazolidon	6-7 mg/kg/zi în 4 prize	
Furazidin	7,5 mg/kg/zi în 2-3 prize	
<b><i>Rifampicine</i></b>		
Rifampicină	8-12 mg/kg/zi în 1-3 prize	
<b><i>Polimixine</i></b>		
Polimixina B		1,5-2,5 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 200 mg/zi) în 3-4 injecții; i/m; i/v
Polimixina M	< 5 ani – 100 mii UA/kg/zi în 3 prize 5-12 ani – 1,5 mln UA/zi în 3-4 prize	
<b><i>Sulfamide și co-trimoxazol</i></b>		
Sulfadiazină	> 2 luni – 75 mg/kg la prima priză, ulterior câte 37,5 mg/kg la fiecare 6 ore sau câte 25 mg/kg la fiecare 4 ore (dar nu mai mult de 6 g/zi)	
Sulfadimedină	> 2 luni – 100 mg/kg la primă priză, ulterior câte 25 mg/kg la fiecare 4-6 ore	

1	2	3
Co-trimoxazol	> 2 luni – 6-8 mg/zi în 2 prize	>2 luni – în infecțiile grave, inclusiv pneumonia pneumocistică, 15-20 mg/kg/zi <sup>5</sup> în 3-4 injecții
<b>Preparate din alte grupe</b>		
Nitroxolină	5-8 mg/kg/zi în 2-3 prize	
Spectinomycină		Masa corporală < 45 kg – 40 mg/kg la o injecție Masa corporală > 45 kg – 2 g o dată pe zi, i/m
Fosfomicină	> 5 ani – 2g/zi la o priză	
Acidul fuzidic	< 1 an – 50 mg/kg/zi în 3 prize, 2-5 ani – 0,75 g/zi în 3 prize, 6-12 ani – 1,5 g/zi în 3 prize	20 mg/kg/zi în 3 injecții; i/v
Cloramfenicol	< 1 an – 50-75 mg/kg/zi în 4 prize	50-75 mg/kg/zi în 4 injecții; i/m, i/v
<b>Preparate antituberculoase</b>		
Izoniazidă	10-15 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 0,3 g/zi) în 1-2 prize	10-15 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 0,3 g/zi) în 1-2 injecții; i/m
Capreomicină		15-30 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 1 g/zi) o dată pe zi, i/m
Metazidă	20-30 mg/kg/zi în 2-3 prize	
Acidul aminosalicilic (paraaminosalicilic)	200-300 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 12 g/zi) în 2-3 prize	
Pirazinamidă	20-40 mg/kg/zi la o priză	
Protionamidă	15-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 1 g/zi) în 1-3 prize	
Rifampicină	10-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 0,6 g/zi) la o priză	

1	2	3
Streptomicină		20 mg/kg/zi o dată pe zi, i/m
Tioacetazon	4 mg/kg/zi la o priză	
Cicloserină	10-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 1g/zi) în 2 prize	
Etambutol	15-25 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 2,5 g/zi) la o priză	
Etionamidă	15-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 1 g/zi) în 1-3 prize	

<sup>1</sup> în tratamentul unor infecții dozele pot fi mai mari sau mai mici decât cele indicate; dozele pentru copiii mai mari de 12 ani corespund dozelor la vârstnici.

<sup>2</sup> după amoxicilină.

<sup>3</sup> după ticarcilină.

<sup>4</sup> nu este inclus în indicațiile oficiale.

<sup>5</sup> după trimetoprim.

### ***Administrarea preparatelor antibacteriene în timpul gravidității și alăptării***

Administrarea rațională și efectivă a antibioticelor în timpul gravidității presupune îndeplinirea următoarelor condiții:

- de utilizat remediile medicamentoase cu inofensivitatea stabilită, la administrarea în timpul gravidității, care posedă căi de metabolizare cunoscute (criteriile FDA);
- la administrarea preparatelor, de ținut cont de termenul gravidității: precoce sau tardiv. Deoarece termenul definitiv al desăvârșirii embriogenezei este imposibil de stabilit, este necesară o precauție deosebită la administrarea antibioticelor până la termenul de 5 luni de graviditate;
- în timpul tratamentului, este necesar controlul minuțios al stării mamei și fătului.

Dacă lipsesc informații obiective, care ar confirma inofensivitatea administrării remediilor medicamentoase, inclusiv a antibioticelor, în timpul gravidității sau alăptării, administrarea lor acestor categorii de pacienți nu se recomandă.

Actualmente, pe larg se folosesc următoarele categorii de risc al administrării medicamentelor în timpul gravidității, elaborate de Administrația Americană de control a remediilor medicamentoase și produselor alimentare – FDA (Food and Drug Administration):

- A – în urma cercetărilor adecvate strict controlate nu s-a depistat riscul acțiunii nefavorabile asupra fătului în trimestrul I de graviditate (și nu sunt date ce atestă un astfel de risc în următoarele trimestre).
- B – studiul reproducerii pe animale nu a depistat riscul acțiunii nefavorabile asupra fătului, iar cercetări adecvate și strict controlate la gravide nu au fost efectuate.
- C – studiul reproducerii pe animale a depistat acțiunea nefavorabilă asupra fătului, iar cercetări adecvate și strict controlate la gravide nu s-au efectuat, însă beneficiul potențial, determinat de administrarea remediilor medicamentoase la gravide poate confirma utilizarea lor, neglijând riscul posibil.
- D – există dovezi despre riscul acțiunii nefavorabile a remediilor medicamentoase asupra fătului uman, obținute la efectuarea cercetărilor sau după utilizarea în practică, totodată beneficiul potențial, determinat de administrarea remediilor medicamentoase la gravide, poate justifica utilizarea lor, cu tot riscul posibil.
- X – cercetările pe animale sau explorările clinice au depistat dereglări în dezvoltarea fătului și/sau există dovezi despre riscul acțiunii nefavorabile a remediilor medicamentoase asupra fătului uman, obținute la efectuarea cercetărilor sau după utilizarea în practică; riscul legat de administrarea remediilor medicamentoase la gravide depășește beneficiul potențial.

**Tabelul 2.22.4.3**

**Particularitățile administrării remediilor antibacteriene  
 în graviditate și alimentația la sân**

Preparatul	Categoria FDA	Informația oficială a producătorului: graviditate/ alăptare	Particularitățile acțiunii în graviditate	Particularitățile acțiunii în timpul alăptării la sân
1	2	3	4	5
Peniciline			Penetreză prin placenta, însă acțiunea nefavorabilă asupra fătului, de regulă, lipsește. În graviditate clearance-ul penicilinelor este mărit	Pătrund în laptele matern. Este posibilă modificarea microflorei intestinale, sensibilizarea copilului, candidoză, erupții cutanate
azlocilină	-	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placenta în concentrații mari. Date despre sporirea numărului de anomalii congenitale nu există	Pătrunde în laptele matern

1	2	3	4	5
amoxicilină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă în concentrații mari. Date despre mărirea numărului de anomalii congenitale nu sunt	Pătrunde în laptele matern
amoxicilină/ clavulanat	B	Interzisă în trimestrul I, în celelalte – cu precauție în ambele cazuri	Clavulanatul penetrează prin placentă în concentrații mari	Pătrund în laptele matern
ampicilină, ampicilină / sulbactam	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză rapid prin placentă, dar în concentrații mici. Micșorează nivelul plasmatic, precum și excreția estriolului cu urina, prin dereglarea hidrolizei steroizilor conjugați în intestin. Estriolul urinei se folosește pentru aprecierea stării sistemului fetoplacentar, micșorarea nivelului lui poate fi un simptom al „distres-sindromului”	Pătrund în laptele matern
benzilpenicilină, benzatinbenzilpenicilină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă, în special în trimestrul I al gravității. Administrarea benzilpenicilinei în stadiile precoce ale gravității poate majora activitatea contractilă a uterului și sporește numărul avorturilor spontane. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Pătrund în laptele matern în concentrații mici

1	2	3	4	5
carbenicilină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă în concentrații mari	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
oxacilină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă în concentrații mari	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
piperacilină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză rapid prin placentă. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
piperacilină / tazobactam	B	Cu precauție în ambele cazuri	Nu sunt date. v. Piperacilină	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
ticarcilină/ clavulanat	B	Interzisă în trimestrul I, în celelalte – cu precauție în ambele cazuri	Clavulanatul penetrează prin placentă în concentrații mari	Pătrunde în laptele matern
<b>Cefalosporine:</b>			Penetreză prin placentă în concentrații mici. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Pătrund în laptele matern. Este posibilă modificarea microflorei intestinale, sensibilizarea copilului, candidoză, erupții cutanate
cefadroxil, cefazolină, cefalexină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă în concentrații mici. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Pătrund în laptele matern în concentrații foarte mici
cefaclor, cefuroxim	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză rapid prin placentă. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Cefuroximul se administrează cu precauție
cefixim, cefoperazonă, cefotaxim, ceftazidim, ceftiduten, ceftriaxon, cefepimă	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetreză prin placentă, în special bine cefoperazona și ceftazidina. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Pătrund în laptele matern în concentrații mici. Nu se recomandă de administrat cefixima și ceftibutenul din motivul lipsei examinărilor clinice respective

1	2	3	4	5
<b>Carbapeneme</b>				
imipenem / cilastatină, meropenem	B	Cu precauție în ambele cazuri	Cercetări la om nu s-au efectuat	Nu există date despre inofensivitatea administrării în timpul alăptării. În cazurile justificate se admite administrarea imipenemului / cilastatinei
<b>Monobactame</b>				
aztreonam	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placenta. Cercetări adecvate și strict controlate la om nu s-au efectuat	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
<b>Macrolide:</b>				
			Cercetări adecvate și strict controlate la femeii nu s-au efectuat. Un șir de preparate se administrează în timpul gravidității pentru tratamentul hlamidiozei, toxoplasmozei	Pătrund în laptele matern. Acțiune negativă asupra copilului nu s-a depistat
azitromicină	B	Cu precauție în ambele cazuri	S-au obținut primele date despre posibilitatea administrării în infecțiile cu chlamidii la gravide. Acțiune negativă asupra fătului nu s-a depistat	Nu sunt
djozamicină	-	Interzisă în ambele cazuri	Inofensivitatea administrării în graviditate nu este determinată	Pătrunde în laptele matern
claritromicină	C	Interzisă în ambele cazuri	Inofensivitatea administrării în graviditate nu este determinată	Pătrunde în laptele matern în concentrații mari
midecamicină, roxitromicină	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	Pătrund în laptele matern în concentrații mari

1	2	3	4	5
spiramicină	-	Cu precauție / interzisă	Penetrează prin placenta în concentrații mari. Date despre creșterea numărului de anomalii congenitale nu sunt. Se administrează în tratamentul toxoplasmozei la gravide	Pătrunde în laptele matern în concentrații mari
eritromicină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placenta în concentrații mici. Date despre creșterea numărului de anomalii congenitale nu sunt. În timpul gravidității este contraindicată eritromicina estolat	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
<b>Aminoglicozide:</b>			Penetrează prin placenta. Risc înalt de ototoxicitate și nefrotoxicitate	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici. Posibilă acțiune asupra microflorei intestinale
amicacină	D	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta în concentrații mari. Risc înalt de ototoxicitate	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici. Cercetări adecvate și strict controlate nu s-au efectuat
canamicină	D	Interzisă / cu precauție	Penetrează prin placenta în concentrații mari. Risc înalt de ototoxicitate	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
gentamicină	C	Interzisă / cu precauție	Penetrează prin placenta în concentrații medii. Cercetări adecvate și strict controlate la femei nu s-au efectuat	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
neomicină	-	Interzisă în ambele cazuri	Date despre inofensivitate lipsesc	Date despre inofensivitate lipsesc



1	2	3	4	5
netilmicină	D	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placenta în concentrații mari	Pătrunde în laptele matern în concentrații mici
streptomycină	D	Interzisă în trimestrul I, în celelalte – cu precauție în ambele cazuri	Penetrează rapid prin placenta în concentrații mari. Risc înalt de ototoxicitate	
tobramicină	D	Interzisă / cu precauție	Penetrează prin placenta în concentrații mari. Risc înalt de ototoxicitate	
<b>Tetracicline</b>				
doxiciclină, tetraciclină	D	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta, se acumulează în oase și în rudimentii dentari la făt, dereglând mineralizarea lor. Risc înalt de hepatotoxicitate	
<b>Chinolone/ fluorchinolone</b>				Cercetări adecvate și strict controlate la femei nu s-au efectuat. Risc înalt de artrotoxicitate
lomefloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
norfloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta în concentrații mari	
ofloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta în concentrații mari	
pefloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta	
ciprofloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta	
acidul nalidixic	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
acidul oxolinic	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
acidul pipemidic	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
lomefloxacină	C	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	

1	2	3	4	5
<b>Glicopeptide</b>			Penetrează prin placentă, influențează nefavorabil asupra fătului. Se utilizează conform indicațiilor vitale	
vancomicină	C	Interzisă în trimestrul I, în celelalte – cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placentă. Există date despre dereglări tranzitorii ale auzului la nou-născuți	
teicoplanină	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
<b>Lincosamide:</b>				
clindamicină, lincomicină	-	Interzise în ambele cazuri	Penetrează prin placentă în concentrații mari. Este posibilă cumularea în ficatul fătului	
<b>Nitroimidazoli:</b>			Penetrează prin placentă, datele despre frecvența defectelor congenitale sunt contradictorii, nu se exclude acțiunea lezantă asupra fătului în trimestrul I	
metronidazol	B	Interzis în trimestrul I, în celelalte – cu precauție/interzis	Penetrează prin placentă în concentrații mari. Există date despre defectele encefalului, extremităților, organelor genitale	
tinidazol		Interzis în trimestrul I, în celelalte – cu precauție/interzis	Nu sunt date	
ornidazol	-	Interzis în trimestrul I, în celelalte – cu precauție/interzis	Nu sunt date	
<b>Nitrofurane:</b>			Studii adecvate și strict controlate la femei nu au fost efectuate	
nitrofurantoin	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placentă. Există date despre anemia hemolitică la nou-născuți în deficitul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	
furazidină	-	Interzis în ambele cazuri	Nu sunt date	
furazolidon	-	Cu precauție în ambele cazuri	Nu sunt date	
<b>Polimixine:</b>	B	Cu precauție în ambele cazuri	Date despre acțiunea lezantă a preparatului asupra fătului lipsesc	

1	2	3	4	5
<b>Preparatele din alte grupe:</b>				
cloramfenicol	-	Interzis în ambele cazuri	Penetrează rapid prin placentă în concentrații mari. Este posibilă dezvoltarea „sindromului cenușiu” sau inhibiția măduvei osoase, îndeosebi la prescrierea în termenele tardive ale sarcinii	
acid fuzidic	-	Cu precauție în ambele cazuri	Acidul fuzidic penetrează prin placentă. Lipsesc date adecvate despre inofensivitatea lui. Este posibilă dezvoltarea encefalopatiei bilirubinice. Se prescrie doar în cazuri de strictă necesitate	
spectinomycină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Studii adecvate și strict controlate la om nu s-au efectuat. Dar în unele cazuri a fost recomandat pentru tratamentul gonoreei la gravide în caz de alergie la beta-lactamine	
nitroxolină	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
dioxidină	-	Interzisă în ambele cazuri	Nu sunt date	
fosfomicină	B	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placentă. Există informații despre acțiunea nefavorabilă asupra organismului mamei și fătului, obținută în experiențe pe animale	
<b>Sulfamide</b>	C, D – dacă anticipează nașterea	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placentă în concentrații mari, îndeosebi în trimestrul III. Datele despre acțiunea nefavorabilă asupra fătului sunt contradictorii. La prescrierea în trimestrul I al sarcinii, este posibilă apariția anomaliilor de dezvoltare. La prescrierea în termene tardive ale sarcinii: anemie, icter, pierderea poftei de mâncare, vomă, afectarea rinichilor. Sulfamidele înlătură bilirubina din legăturile cu albuminele plasmei sangvine. Bilirubina liberă penetrează placenta, poate duce la afectarea encefalului fătului	
co-trimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim)	C	Interzis în ambele cazuri	V. Sulfamidele. Trimetoprimul penetrează placenta în concentrații mari. Trimetoprim – antagonist activ al acidului folic. Crește riscul anomaliilor congenitale (sistemul cardiovascular, SNC, încetinirea creșterii fătului). Conform altor date, frecvența viciilor de dezvoltare la utilizarea cotrimoxazolului nu crește	

1	2	3	4	5
<b>Remedii antituberculoase:</b>			Majoritatea preparatelor penetrează placenta. Este posibilă acțiunea nefavorabilă asupra fătului	
Izoniazidă	C	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placenta. În continuare este posibilă reținerea dezvoltării psihomotorii la copil, mielomeningocele și hipospadie, hemoragii (scăderea nivelului de vitamină K)	
<b>Rifamicine:</b>			Penetrează prin placenta. Este posibilă dereglarea coagulării sângelui la nou-născut	
rifabutină	B	Interzisă în ambele cazuri	Penetrează prin placenta. Studii adecvate și strict controlate la om nu s-au efectuat	
rifampicină	C	Cu precauție în ambele cazuri	Penetrează prin placenta. Este demonstrată acțiunea negativă asupra fătului	
pirazinamidă, protionamidă, etambutol	-	Cu precauție în ambele cazuri	Date despre mărirea numărului de anomalii congenitale lipsesc	
etionamidă	-	Interzisă/ cu precauție	Penetrează prin placenta	
capreomicină, PAS-ul, tioacetazon, cicloserină	-	Interzise în ambele cazuri	Date adecvate referitor la inofensivitate lipsesc	

### Instrucțiunea oficială a producătorului referitor la utilizare în graviditate:

*Cu precauție* – date despre posibilitatea utilizării preparatului în timpul sarcinii lipsesc sau sunt contradictorii. Utilizarea este posibilă numai conform indicațiilor stricte sau stărilor iminente vieții, la siguranța (certitudinea) medicului că beneficiul potențial de la utilizarea antibioticului la gravide depășește dauna posibilă asupra fătului.

**Interzis** – sunt contraindicații pentru utilizare în sarcină.

#### **Instrucțiunea oficială a producătorului referitor la utilizare în timpul alăptării:**

*Cu precauție* – date despre posibilitatea utilizării preparatului în perioada alăptării lipsesc sau sunt contradictorii. Este rațional ca în timpul tratamentului să se întrerupă alimentația la sân. În cazurile, când o astfel de posibilitate lipsește și alimentația naturală continuă, antibioticul poate fi utilizat, dar conform indicațiilor stricte, în această situație este necesar de a compara beneficiul de la utilizarea preparatului cu riscul posibil pentru sugar.

**Interzis** – sunt stabilite contraindicații pentru utilizare în timpul alăptării.

## **Utilizarea preparatelor antibacteriene la persoanele de vârstă senilă**

Particularitățile utilizării preparatelor antibacteriene la persoanele de vârstă înaintată sunt condiționate de un șir de motive, determinate în primul rând de scăderea capacității funcționale a majorității organelor și sistemelor. Se dezvoltă o insuficiență relativă a imunității; scade clearance-ul mucociliar (mai ales la persoanele care au fumat timp îndelungat); se dereglează termoreglarea și ca rezultat se mărește riscul dezvoltării infecției. În special, modificările de vârstă ale prostatei la bărbați contribuie la retenția de urină și mărirea frecvenței infecțiilor căilor urinare.

Particularitățile anatomofiziologice ale persoanelor senile exercită influență asupra parametrilor farmacocinetici ai remediilor medicamentoase. Ca rezultat al micșorării masei corporale, reducerii conținutului de apă și sporirii formării țesutului adipos, se modifică redistribuirea substanțelor medicamentoase în organism. Micșorarea masei ficatului, a vitezei circuitului hepatic și activității enzimelor duce la dereglarea metabolismului unor preparate antibacteriene (macrolidelor etc.).

Datorită modificării de vârstă a rinichilor (micșorarea masei renale și numărului de nefroni funcționali; micșorarea circulației renale, vitezei filtrației glomerulare și reabsorbției tubulare) se reduce eliminarea multor antibiotice (peniciline, aminoglicozide, carbapeneme etc.). Sunt prezentate modificările farmacocinetice și particularitățile utilizării preparatelor antibacteriene pentru care există date directe sau indirecte despre particularitățile acțiunii lor la persoanele senile (vezi tabelul 2.22.4.4).

**Tabelul 2.22.4.4**

### **Modificările farmacocinetice ale remediilor medicamentoase antibacteriene la vârstnici**

<b>Grupele medicamentelor</b>	<b>Particularitățile farmacocineticii</b>	<b>Corectarea regimelor de administrare</b>
Aminoglicozidele	Creșterea $C_{max}$ și $T_{0,5}$ în consecința scăderii clearance-ului renal	Micșorarea dozelor și corectarea intervalelor de dozare în corespundere cu clearance-ul creatininei
Macrolide	Creșterea $C_{max}$ de 1,5 ori, majorarea $T_{0,5}$ de 2 ori	Creșterea intervalelor de dozare
Peniciline	Creșterea $T_{0,5}$ ca urmare a micșorării clearance-ului renal aproximativ cu 50% la vârsta mai mare de 70 ani; este posibilă modificarea absorbției	Creșterea intervalelor de dozare
Tetraciline (doxiciclină)	Nu se modifică suficient	Corectarea dozelor numai în insuficiența renală cronică severă
Fluorchinolone	Este posibilă micșorarea clearance-ului renal	Este posibilă micșorarea dozelor
Cefalosporine	Creșterea $T_{0,5}$ în consecința micșorării clearance-ului renal aproximativ cu 50% la vârsta mai mare de 70 ani; este posibilă modificarea absorbției	Creșterea intervalelor de dozare la micșorarea clearance-ului creatininei mai puțin de 50 ml/min., micșorarea dozelor cu 50% (pentru cefaclor, cefradin, cefotetan)

**Particularitățile utilizării preparatelor antibacteriene la persoanele de vârstă înaintată**

Preparatul	Particularitățile acțiunii	Recomandări
Aminoglicozide	Este mărit riscul nefrotoxicității, ototoxicității și vestibulotoxicității	A se utiliza cu precauție, după posibilitate a lua antibiotice mai puțin toxice. Doza se corijează conform micșorării clearance-ului creatininei
Vancomicină	Este mărit riscul ototoxicității și nefrotoxicității	Doza se corijează la scăderea clearance-ului creatininei. A se utiliza cu precauție
Claritromicină	Într-o cercetare s-au evidențiat concentrații mai mari ale antibioticului și metabolizilor, dar creșterea frecvenței reacțiilor adverse n-a avut loc	Doza se corijează la scăderea clearance-ului creatininei
Clindamicină	Riscul dezvoltării colitei pseudomembranoase este mare.	A se utiliza cu precauție
Nitrofurantoină	Riscul pneumonitei și polineuropatiei periferice la scăderea funcției renale este mărită	Doza se corijează la scăderea clearance-ului creatininei
Spiramicină	Într-o cercetare la vârstnici (73-85 ani) s-a determinat mărirea perioadei de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ) de 2 ori	Reducerea frecvenței administrării până la 1-2 ori pe zi
Sulfanilamide și co-trimoxazol	Risc majorat al reacțiilor adverse severe cutanate; suprimarea hematopoiezei; trombocitopenie, uneori cu purpură. Riscul trombocitopeniei crește la administrarea concomitentă cu diureticele tiazide	După posibilitate se va evita administrarea lor. Controlul numărului de trombocite
Eritromicină	Riscul ototoxicității la scăderea funcției renale și hepatice este mărit	A nu se utiliza doze mari

## **Utilizarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu insuficiență renală și hepatică**

În dereglarea funcției hepatice – organul de bază al metabolismului – inactivarea unor antibiotice (macrolide, lincosamide, tetracicline și altele) esențial se diminuează, ceea ce duce la mărirea concentrației preparatelor în serul sangvin și la creșterea riscului acțiunii lor toxice. În afară de aceasta, în condițiile insuficienței hepatice, riscului influenței nedorite a acestor antibiotice este supus însuși ficatul, ceea ce contribuie la dereglarea ulterioară a funcției hepatocitelor și la creșterea pericolului de apariție a comei hepatice. De aceea, în prezența simptomelor clinice și datelor de laborator, caracteristice insuficienței hepatice (majorarea nivelului de bilirubină, activității transaminazelor, modificarea colesterolului, metabolismului proteic), pentru antibioticele care se metabolizează în ficat e necesar de a micșora doza. Vom menționa că nu există recomandări unice de corecție a regimului de dozare și criterii concrete ce ar determina nivelul de reducere a dozelor în funcție de expresivitatea manifestărilor insuficienței hepatice. În fiecare caz concret, e necesar de a contrapune riscul și beneficiul preconizat al administrării antibioticelor.

Eliminarea redusă a antibioticelor și metaboliților lor în insuficiența renală, sporește riscul acțiunii lor toxice, atât asupra sistemelor concrete, cât și asupra organismului integru. Mai frecvent suferă SNC, sistemul hematopoietic și cardiovascular. Eliminarea antibioticelor și metaboliților lor cu urina depinde de starea filtrației glomerulare, secreția tubulară și reabsorbție. În insuficiența renală perioada de înjumătățire a multor antibiotice se poate mări de câteva ori. De aceea, anterior administrării preparatelor, care activ se elimină cu urina (aminoglicozidele, beta-lactamele), este necesar să se determine clearance-ul creatininei și în caz de micșorare a lui, să se reducă dozele nictemerale ale antibioticelor, sau să se mărească intervalul între administrări. Aceasta se impune în special în insuficiența renală severă cu deshidratare, când chiar și prima doză este necesar de a fi micșorată. În cazurile când sunt prezente edeme pronunțate, se recomandă doza primară obișnuită (sau chiar puțin majorată), care va permite evitarea unei redistribuiri excesive a preparatului în lichidele organismului și obținerea concentrației necesare (bactericidă sau bacteriostatică) în sânge și țesuturi. În tabelul 2.22.4.6 sunt indicate dozele antibioticelor în funcție de nivelul expresivității insuficienței funcției renale.

**Tabelul 2.22.4.6**

### **Dozarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu insuficiență hepatică și renală**

Preparatul	Modificarea dozării în clearance-ul creatininei <sup>1</sup>			Necesitatea de a modifica dozarea în insuficiența funcției hepatice <sup>2</sup>
	>50 ml/min.	10-50 ml/min.	< 10 ml/min.	
1	2	3	4	5
<b>Peniciline</b>				
Azlocillină	100% o dată la 4-6 ore	100% o dată la 6-8 ore	100% o dată la 8-12 ore	-

1	2	3	4	5
Amoxicilină	100% o dată la 8 ore	100% o dată la 8-12 ore	100% o dată la 24 ore	-
Amoxicilină/ clavulanat	100% o dată la 8 ore	100% o dată la 8-12 ore	100% o dată la 24 ore	-
Ampicilină	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6-12 ore	100% o dată la 12-24 ore	-
Ampicilină/ sulbactam	100% o dată la 6-8 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 24-48 ore	-
Benzilpenicilină	100% o dată la 4-6 ore	75% o dată la 4-6 ore	20-50% o dată la 4-6 ore	-
Carbencicilină	100% o dată la 4-6 ore	75% o dată la 6-8 ore	50% o dată la 8 ore	-
Oxacilină	100% o dată la 4-6 ore	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	-
Piperacilină	100% o dată la 4-6 ore	100% o dată la 6-8 ore	100% o dată la 12 ore	-
Piperacilină/ tazobactam	100% o dată la 6 ore	60-70% o dată la 6 ore	60-70% o dată la 8 ore	-
Ticarcilină/ clavulanat	100% o dată la 4 ore	60-70% o dată la 4-8 ore	60-70% o dată la 12 ore	-
<b>Cefalosporine</b>				
Cefadroxil	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 24-48 ore	-
Cefazolină	100% o dată la 8 ore	50-100% o dată la 8-12 ore	50% o dată la 18-24 ore	-
Cefaclor	100% o dată la 8 ore	50-100% o dată la 8 ore	50% o dată la 8 ore	-
Cefalexină	100% o dată la 8 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	-
Cefepimă	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 16-24 ore	100% o dată la 24-48 ore	-
Cefixim	100% o dată la 12 ore	75% o dată la 12 ore	50% o dată la 12 ore	-
Cefoperazonă	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	+
Cefotaxim	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 8-12 ore	100% o dată la 24 ore	-
Ceftazidim	100% o dată la 8-12 ore	50-75% o dată la 12-24 ore	25-50% o dată la 24-48 ore	-



1	2	3	4	5
Ceftibuten	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 48 ore	50-100% o dată la 48-96 ore	-
Ceftriaxon	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	-
Cefuroxim	100% o dată la 8 ore	50-100% o dată la 12 ore	50% o dată la 24 ore	-
<b>Carbapeneme</b>				
Imipenem	100% o dată la 6 ore	50% o dată la 8-12 ore	25-50% fiecare 12 ore	-
Meropenem	100% o dată la 6 ore	50% o dată la 12 ore	50% fiecare 24 ore	-
<b>Monobactame</b>				
Aztreonam	100% o dată la 8-12 ore	Doza maximă 100%, apoi 50% din doza maximă o dată la 6-12 ore	Doza maximă 50%, apoi 25% din doza maximă o dată la 6-12 ore	+
<b>Macrolide și azalide</b>				
Azitromicină	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	+
Djozamicină	100% o dată la 8-12 ore	100% o dată la 8-12 ore	100% o dată la 8-12 ore	+
Claritromicină	100% o dată la 12 ore	75% o dată la 12 ore	50% o dată la 12 ore	+
Midecamicină	100% o dată la 8 ore	100% o dată la 8 ore	100% o dată la 8 ore	+
Roxitromicină	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	+
Spiramicină	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	Nu se utilizează
Eritromicină	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	50-75% o dată la 6 ore	Nu se utilizează
<b>Aminoglicozide</b>				
Amicacină	Doza maximă, apoi 50-90% din doza maximă o dată la 12-24 ore	Doza maximă, apoi 10-50% din doza maximă o dată la 24-72 ore	Doza maximă, apoi 10% din doza maxima o dată la 72-96 ore	-

1	2	3	4	5
Gentamicină	Doza maximă, apoi 80-90% din doza maximă o dată la 8-12 ore	Doza maximă, apoi 35-80% din doza maximă o dată la 12 ore sau 60-90% o dată la 24 ore	Doza maximă, apoi 10-35% din doza maximă o dată la 12 ore sau 20-60% o dată la 24 ore	-
Canamicină	Doza maximă, apoi 80-100% din doza maximă o dată la 8-12 ore	Doza maximă, apoi 35-80% din doza maximă fiecare 12 ore sau 60-90% o dată la 24 ore	Doza maximă, apoi 10-35% din doza maximă o dată la 12 ore sau 20-60% o dată la 24 ore	-
Netilmicină	Doza maximă, apoi 55-80% din doza maximă o dată la 8-12 ore	Doza maximă, apoi 15-50% din doza maximă o dată la 12 ore	Doza maximă, apoi 10% din doza maximă o dată la 24-48 ore	-
Streptomicină	Doza maximă, apoi 80-90% din doza maximă o dată la 8-12 ore	Doza maximă, apoi 35-80% din doza maximă o dată la 12 ore sau 60-90% o dată la 24 ore	Doza maximă, apoi 10-35% din doza maximă o dată la 12 ore sau 20-60% o dată la 24 ore	-
Tobramicină	Doza maximă apoi 80-90% din doza maximă o dată la 8-12 ore	Doza maximă, apoi 35-80% din doza maximă o dată la 12 ore sau 60-90% o dată la 24 ore	Doza maximă, apoi 10-35% din doza maximă o dată la 12 ore sau 20-60% o dată la 24-48 ore	-
<b>Tetraciclina</b>				
Doxaciclina	100% în prima zi o dată la 12 ore, apoi o dată la 24 ore	100% în prima zi o dată la 12 ore, apoi o dată la 24 ore	100% în prima zi o dată la 12 ore, apoi o dată la 24 ore	Nu se utilizează
Tetraciclina	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 12-24 ore	Nu se utilizează	Nu se utilizează

1	2	3	4	5
<b>Chinolone / fluorchinolone</b>				
Lomefloxacină	100% o dată la 24 ore	Doza maximă, apoi 100%, pe urmă 50% din doza maximă o dată la 24 ore	Doza maximă apoi 100%, pe urmă 50% din doza maximă o dată la 24 ore	-
Norfloxacină	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 24 ore	-
Ofloxacină	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 24 ore	50% o dată la 24 ore	-
Pefloxacină	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 12-24 ore	-
Ciprofloxacină	100% o dată la 12 ore	50-100% o dată la 12-18 ore	50% o dată la 18-24 ore	-
<b>Glicopeptide</b>				
Vancomicină	>80ml/min.- 100% o dată la 6-12 ore; 50-80 ml/min-100% o dată o dată la 24-72 ore	100% o dată în o dată la 3-7 zile	100% o dată la 7-14 zile	-
Teicoplanină	>60 ml/min. - 100% o dată la 24 ore. În limitele 40-60 ml/min. - 100% o dată la 24 ore pe parcursul a 4 zile, apoi 50% o dată la 24 ore	<40 ml/min. - 100% o dată la 24 ore pe parcursul a 4 zile, apoi 30% o dată la 24 ore	100% fiecare 24 ore pe parcursul a 4 zile, apoi 30% o dată la 24 ore	-

1	2	3	4	5
<b>Lincosamide</b>				
Clindomicină	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	+
Lincomicină	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 12 ore	25-30% o dată la 12 ore	+
<b>Nitroimidazoli</b>				
Metronidazol	100% o dată la 6-8 ore	100% o dată la 8 ore	50% o dată la 8-12 ore	+
Ornidazol	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	-
Tinidazol	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	+
<b>Nitrofurane</b>				
Nitrofurantoină	100% o dată la 6 ore	Nu se utilizează	Nu se utilizează	Nu se utilizează
Furazolidon	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	-
<b>Polimixine</b>				
Polimixina B	1-1,5 mg/kg o dată la 24 ore	1-1,5 mg/kg o dată la 48-72 ore	Mai puțin de 10-1 mg/kg o dată la 5 zile	-
<b>Preparate din alte grupe</b>				
Cloramfenicol	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	100% o dată la 6 ore	+
Spectinomycină	100% unimomentan	100% unimomentan	100% unimomentan	-
<b>Sulfamide și co-trimoxazol</b>				
Sulfamide și co-trimoxazol	100%	50%	Nu se utilizează	Nu se utilizează
<b>Remedii anti-tuberculoase</b>				
Izoniazidă	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	50% o dată la 24 ore	Nu se utilizează

1	2	3	4	5
Capreomicină	7-12,7 mg/kg o dată la 24 ore	3,6-5,9 mg/kg o dată la 24 ore sau 7,2-11,7 mg/kg fiecare 48 ore	1,3-2,4 mg/kg fiecare 24 ore sau 2,6-4,9 mg/kg fiecare 48 ore sau 3,9-7,3 mg/kg o dată la 72 ore	-
Pirazinamidă	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 24 ore	Nu se utilizează
Rifabutină	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 12-24 ore	100% o dată la 12-24 ore	Nu se utilizează
Rifampicină	100% o dată la 24 ore	50-100% o dată la 24 ore	50% o dată la 24 ore	Nu se utilizează
Frivazidă	100% o dată la 12 ore	Nu se utilizează	Nu se utilizează	-
Etambutol	100% o dată la 24 ore	100% o dată la 36 ore	100% o dată la 48 ore	-
Etionamidă	100% o dată la 12 ore	100% o dată la 12 ore	50% o dată la 12 ore	+

<sup>1</sup> Procentele sunt indicate în raport cu doza pentru o dată.

<sup>2</sup> „+” este necesară corecția dozei: în caz de insuficiență hepatică gravă este rațional de a evita utilizarea preparatului; „-”, modificarea dozei nu este necesară.  
Nu se utilizează – este contraindicat în dereglările funcției ficatului.

Clearance-ul creatininei la bărbați poate fi calculat după formula:

$$\text{Clearance-ul creatininei (ml/min.)} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{masa corporală ideală (kg)}}{0,8 \times \text{creatinina serului sangvin (\mu\text{mol/l})}}$$

Clearance-ul creatininei pentru femei = 0,85 × clearance-ul creatininei pentru bărbați.

Fungii sunt eucariote din regnul vegetal, ce nu conțin clorofilă și astfel sunt obligați să se nutrească prin absorbție. Ei pot fi unicelulari (levuri sau drojdii) și pluricelulari (mușgaiuri). Fungii, sau ciupercile, microscopic sunt formați din partea vegetativă (tal) și cea de reproducere (spor ce ia naștere din tal). Ciupercile pot produce substanțe folositoare (antibiotice) și dăunătoare (exo- și endotoxine).

Micozele sau infecțiile fungice pot fi superficiale și sistemice (profunde).

**Micozele superficiale** afectează preponderent straturile superficiale ale pielii, anexele pielii (părul și foliculii polisebacei), unghiile și mucoasele. În funcție de localizare, distingem: epidermofitii (dermatofitii), onicomicoze, pilomicoze (uscate și supurante) și candidoze.

**Epidermofitiile** pot fi:

- Tricofitii sau herpesul circinat, cauzat de fungi din genul *Trichophyton* (*T.violaceum*, *T.accuminatum*, *T.tonsurans*, *T.canis*, *T.verrucosum*, *T.quinckeanum* etc.). Se afectează pielea glabră (netedă), îndeosebi a extremităților și feței (la copii);
- Microsporia, sau pitiriazis versicolor, cauzat de *Malassesia (Microsporum) furfur* și este localizată la torace și gât.
- Epidermofitia inghinală (*Tinea cruris*), a mâinilor (*Tinea manum*) și interdigitalo-plantară (*Tinea pedis*). Cea inghinală este cauzată de *Epidermophyton floccosum*, *E.inghinale* și *Trubrum* și este localizată în regiunea inghinală și pe partea superioară internă a coapsei, sub pliul inghino-crural. Epidermofitia mâinilor este determinată de diferite specii de *Epidermophyton* cu localizare la palme și degete. Epidermofitia interdigitalo-plantară este cauzată de *T.mentagraphytes* (interdigitale), *Trubrum*, *T.floccosum* și localizată la picioare.
- *Eritrasma* este cauzată de *Corynebacterium minutissimum* și este considerată afecțiune de origine bacteriană, însă datorită asemănării tabloului clinic cu pitiriazis versicolor și a răspunsului la antifungice, se include în rândul micozelor. Afectează partea internă și superioară a coapselor și pliurile inghino-anginale.

**Onimomicozele** (*Tinea unguium*) sunt provocate de agenți patogeni din genul *Trichophyton* (*T.rubrum*, *T.violaceum*, *T.mentagraphytes*) și afectează una sau mai multe unghii de la mâini și picioare.

**Pilomicozele** afectează părul și foliculii polisebacei. Există pilomicoze uscate și umede.

Pilomicozele uscate afectează partea piloasă (pielea păroasă) a capului la copiii între 7-14 ani și dispar odată cu pubertatea. Printre cele uscate deosebim:

**Microsporia** este determinată de *Microsporum canis* sau, mai rar, de *M.ferrugineum* și *M.audouini*. La adulți, foarte rar, se poate localiza pe barbă și alte regiuni păroase. *M.canis* afectează și pielea netedă, cu dezvoltarea herpesului tricofitic.

**Tricofitia** este provocată de mai mulți agenți de *Trichophyton* și este foarte rară la adulți.

**Favusul** poate fi provocat de *T.schonleini* (antropofit) *T.quinckeanum* și *T.galinae* (zoofiti), foarte rar întâlniți actualmente.

**Pilomicozele umede** sunt reprezentate de:

**Kerion celsi**, cauzat de *T.mentographytes*, *T.qiunckeanum*, *T.tonsurans* și *T. verrucosum* este o micoză, ce afectează pilozitatea capului, îndeosebi la băieții și mai rar la fetițe și adulți (mai ales la bărbați barba, dosul mâinilor și antebrăului).

**Sicosisul tricoftic** afectează exclusiv barba și mustățile la bărbați și este cauzat de agenții patogeni caracteristici kerionului.

**Candidozele** sunt cauzate de genul *Candida*, preponderant *Candida albicans*.

Candidozele pot fi: ale mucoaselor (bucală, vulvovaginală, prepuțială, intestinală) și cutanate. Se consideră că practic majoritatea indivizilor sunt purtători de candida saprofită, care în anumite condiții (imunosupresie, tratament cu citostatice și corticoizi, subnutriție, la diabetici, debili, cure de tratament îndelungate cu antibiotice cu spectru larg de acțiune) poate deveni patogenă.

**Micozele sistemice (profunde)** sunt cu mult mai rare, dar mai grave și mai greu de tratat, care debutează ca micoze superficiale, cu diseminarea ulterioară. În micozele sistemice se afectează straturile subcutanate, cu invadarea țesuturilor moi și osoase subiacente, iar în unele cazuri viscerele, ganglionii etc. Poarta de intrare pot fi epidermul și pulmonii.

Clasificarea antimicoticelor

### I. Antimicotice cu acțiune specifică

A. *Antibiotice antimicotice*: grizeofulvină, nistatină, levorină, natamicină, amfotericină B.

B. *Antimicotice de sinteză*:

1. Derivații de imidazol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, izoconazol, trioconazol, oxiconazol, bifocanazol, sulconazol etc.
2. Derivații de triazol: fluconazol, itraconazol, terconazol, voriconazol, ravuconazol, pozaconazol, albaconazol etc.
3. Alilaminele: naftifină, terbinafină.
4. Morfolinele: amorolfină.
5. Derivații de 5-fluorocitozină: flucitozină.
6. Tiocarbanilidele halogenate: fluonilidă.
7. Echinocandine: capsosungină, micafungină, anidulafungină.
8. Diverse structuri: buclosamidă, ciclopirox, tolnaftat, tolcielat etc.

C. *Preparate combinate*: poliginax, moronal, nidoflor, pimafulcină, micofit, pimafulcort etc.

### II. Antimicoticele cu acțiune nespecifică (antisepticele)

1. *Halogenii*: preparatele iodului, polividon-iod.
2. *Preparatele sulfului*: unguent de sulf, preparate ce conțin sulf în asociere cu sulfatul de zinc; oxidul și stearatul de zinc, talcul, oxidul de zinc și acidul salicilic.
3. *Compușii organici ai mercurului*: boratul de fenilmercur, asocierea boratului de fenilmercur cu oxid de titan, vitamina A.
4. *Compușii zincului*: oxid de zinc, sulfat de zinc, preparatele acestora asociate cu sulfatul de cupru, acidul salicilic și sulful.
5. *Fenolii, halogenofenolii*: rezorcina, clorcrezol, bitionol, soluția alcoolică de timol, hexaclorofen.

6. **Halogenochinolonele:** clorchinaldol.

7. **Acizii fenolici:** acidul salicilic și preparatele lui combinate.

8. **Coloranții:** albastru de metilen, violet de gențiană.

9. **Derivații de nitrofuran:** nifuratel.

10. **Compușii cuaternari de amoniu:** clorura de benzalconiu, clorura de clomifen, clorura sau bromura de cetilpiridiniu, clorura de decualiniu.

### **Clasificarea antimicoticelor după modul de utilizare**

A. **Exclusiv local:** nistatină, natamicină, clotrimazol, econazol, izoconazol, bifonazol, tioconazol, oxiconazol, terconazol, naftifină, tolnaftat, tolciolat, amorolfină, ciclopirox, acid undecilenic, iod, rezorcină, acid salicilic, buclosamidă, fluonilidă etc.

B. **Exclusiv sistemic:** fluconazol, voriconazol, itraconazol, ravuconazol, pozaconazol, albaconazol, grizeofulvină.

C. **Local și sistemic:** ketoconazol, miconazol, amfotericină B, flucitozină, terbinafină.

### **Clasificarea antimicoticelor după utilizarea clinică**

A. **Antimicoticele pentru tratamentul micozelor sistemice (viscerale)**

1. Antibiotice antimicotice: amfotericină B.

2. Derivații de imidazol: miconazol, ketoconazol.

3. Derivații de triazol: fluconazol, itraconazol, voriconazol, ravuconazol, pozaconazol, albaconazol.

4. Derivații de 5-fluorocitozină: flucitozină.

5. Alilaminele: terbinafină.

6. Echinocandine: capsofingină, micafungină, anidulafungină.

B. **Antimicoticele pentru uz local**

I. **cu acțiune specifică**

1. Antibiotice antimicotice: grizeofulvină, nistatină, natamicină.

2. Preparat combinate: poliginax, moronal, nidoflor, pimafulcină, micofit, pimafulcort etc.

3. Derivații de imidazol: clotrimazol, bifoconazol, miconazol, econazol, izoconazol, tioconazol, ketoconazol, oxiconazol, sulfoconazol, sertaconazol, butaconazol, rifonazol, fluticonazol.

4. Derivații de triazol: terconazol, itraconazol, fluconazol.

5. Alilaminele: naftifină, terbinafină.

6. Diverse grupe: tolnaftat, tolciolat, ciclopirox, buclosamidă, fluonilidă etc.

II. **cu acțiune nespecifică**

1. Halogenii: preparatele iodului, polividon-iod.

2. Preparatele sulfului: unguent de sulf, preparatele ce conțin sulf în asociere cu sulfatul de zinc; oxid și stearat de zinc, talc, oxid de zinc și acid salicilic.

3. Compușii organici ai mercurului: borat de fenilmercur, asocierea boratului de fenilmercur cu oxid de titan, vitamina A.

4. Compușii zincului: oxidul de zinc, sulfatul de zinc, preparatele acestora, asociate cu sulfatul de cupru, acidul salicilic și sulful.



5. Fenolii, halogenofenolii: rezorcină, clorcrezol, bitionol, soluție cloroformică de timol, hexaclorofen.
6. Halogenochinolonele: clorchinaldol.
7. Acizii fenolici: acid salicilic și preparatele lui combinate.
8. Coloranții: albastru de metilen, violet de gențiană.
9. Derivații de nitrofuran: nifuratel.
10. Compuși cuaternari de amoniu: clorură de benzolconiu, clorură de clomifen, clorură sau bromură de cetilpiridiniu, clorură de decualiniu.

#### **Mecanismele de acțiune ale antimicoticelor:**

1. Cuplarea ireversibilă cu ergosterolul și alți steroli specifici (datorită legăturilor duble) din membrana celulelor fungice, cu dereglarea permeabilității membrana-re și pierderea de ioni și macromolecule, cu consecințe toxice: amfotericină B, nistatină, natamicină, levorină.
2. Împiedicarea sintezei ergosterolului, component esențial din membrana fungică, prin inhibarea unor enzime specifice (14 alfa-steroldemetilazei, scualenepoxidazei etc.): derivații de imidazol și triazol; alilamine (naftifină, terbinafină); morolfine (amorolftină) etc.
3. Inhibarea sintezei acizilor nucleici (ADN etc.), prin blocarea unor enzime specifice sau a funcțiilor microtubulilor, cu dereglarea sintezei proteinelor: grizeofulvină, fluocitozină etc.
4. Inhibarea proceselor de transport a unor proteine indispensabile metabolismului fungilor, a aminoacizilor, ionilor (K), fostaților etc.: ciclopiroxolamina.
5. Reducerea activității enzimelor ce inactivează peroxidul de hidrogen, cu autoliza celulelor fungice: derivații imidazolului.
6. Intensificarea proceselor oxidative, cu formarea de radicali liberi, toxici pentru fungi: amfotericina B, nistatină, natamicină.
7. Inhibarea sintezei 1,3-beta-D-glucanului, un component structural și funcțional important al fungilor, echinocandinele.

### **ANTIBIOTICELE ANTIMICOTICE**

Din antibioticele antimicotice, amfotericina B este un preparat utilizat preponderent pentru tratamentul infecțiilor micotice sistemice grave, iar nistatina, natamicina și grizeofulvina a celor locale.

**Spectrul de acțiune.** Amfotericina B are un spectru antimicotic larg și include: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporotrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffeii*, *Mucor*, *Rhodotorula*, *Torulopsis grabrata*. În afară de aceasta, mai este activă față de protozoare – *Leishmania brasiliensis* și *Naegleria fowleri*.

Nistatina cuprinde în spectrul de acțiune fungi, implicați în micozele superficiale provocate de: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium audouini*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*.

Natamicina este un antibiotic polienic, cu spectru larg față de levuri și dermatofiti, precum și față de *Aspergillus*, *Trichomonas*.

Grizeofulvina este activă față de dermatofiti: *Microsporum*, *Epidermophyton* și *Tricophyton*.

**Mecanismul de acțiune.** Amfotericina B, nistatina și natamicina exercită efect fungicid sau fungistatic, prin dereglarea permeabilității membranei citoplasmatică. Acest fapt este determinat de cuplarea ireversibilă cu structurile sterolice (preponderent ergosterolul), cu formarea de pori și canale. Ulterior are loc pierderea de ioni, aminoacizi și alte molecule mici. Concomitent crește influxul altor substanțe, inclusiv antifungice și antibiotice. Ca un mecanism de alternativă se consideră intensificarea proceselor oxidative, cu formarea de radicali liberi, toxici pentru fungi. Se consideră că funghi pot căpăta rezistență la antibioticele antimicotice prin modificarea structurii ergosterolului membranelor.

Grizeofulvina, spre deosebire de celelalte antibiotice antimicotice, interacționează cu tubulina sau proteinele microtubulilor polimerizați, cu perturbarea fusului, inhibarea mitozei și multiplicării celulare. Acest mecanism se realizează după penetrarea grizeofulvinei printr-un proces activ, dependent de energie. Fungii pot deveni rezistenți la antibiotic datorită absenței acestui mecanism de transport.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Amfotericina B este indicată în infecții micotice sistemice grave: candidomicoze (meningite, septicemie, endocardite etc.); aspergiloze; histoplasmoze; **coccidioidomicoze** (diseminată, meningială etc.); criptococoze (meningite etc.); blastomicoze; meningoencefalita provocată de amelule din genul *nagleria* gruberi; micoze pulmonare, cistite micotice; candidozele cutaneomucoase, unghiale și preunghiale, pitiriasisul capului și eczema seboreică.

În infecțiile sistemice se injectează lent, prin perfuzie intravenoasă. Inițial se recomandă o doză test de 1 mg, administrată timp de 20-30 minute, sub controlul presiunii arteriale, pulsului, respirației și temperaturii, pentru determinarea suportabilității. În continuare se crește treptat cu câte 5 mg, până la doza terapeutică medie de 0,5-0,6 mg/kg, cu oscilații între 0,4-1 mg/kg. Preparatul se dizolvă ex tempore în 500 ml soluție glucozată izotonă (la un pH mai mare de 4,2) și se introduce timp de 8-10 ore. Perfuziile se fac zilnic, sau la 2 zile. Doza totală pentru o cură de 6-12 săptămâni este de 1-3 g. În candidozele sistemice pot fi suficiente doze mai mici (100-300 mg), timp de 4-18 zile. În meningite sunt necesare injecții intrarahidiene, paralel cu perfuziile i/v. În aceste situații se dizolvă 0,1-0,5 mg preparat în 5 ml apă distilată, apoi se diluează cu lichid cefalorahidian și se introduce lent de 1-3 ori pe săptămână. În cistite se poate introduce prin cateter intracavitar. În infecțiile oculare poate fi instilată în sacul conjunctival (soluție 1%), subconjunctival sau episcleral. De asemenea poate fi administrată intraarticular. Pomada și loțiunea se folosesc local, în candidozele cutaneomucoase, iar suspensia buvabilă – în candidozele tubului digestiv. Comprimetele se indică în candidozele vaginale.

Nistatina se prescrie în: candidoze orofaringiene, digestive și vulvovaginale; candidoze cutanate și ale porțiunilor piloase; profilaxia și tratamentul complicațiilor micotice ale tratamentului antibacterian.

În candidozele intestinale se indică intern, în comprimate câte 500000-1000000 UA de 3 ori/zi. La copiii până la un an – câte 100000-125000 UA de 3-4 ori/zi; copiilor de 1-3 ani – câte 250000 UA de 3-4 ori/zi, iar copiilor peste 3 ani, câte 1-1,5 mlnUA/zi, în mai multe prize. Durata tratamentului constituie în medie 14 zile.

În candidozele bucale se recurge la utilizarea suspensiei ce conține 100000 UA/ml nistatină. La nou-născuți se administrează câte 1ml suspensie, sugarilor – câte 2 ml, iar copiilor mai mari și adulților – câte 4-6 ml de 4 ori/zi. Se recomandă ca după gargarismul (clătitul) cavității bucale, suspensia să se înghită, pentru a acționa asupra părții posterioare a faringelui și mucoasei esofagului.

Extern, în candidozele cutaneomucoase se folosește unguentul, crema sau pudra, ce conțin câte 100000 UA/g. Pudra este de elecție în micozele umede, unde se folosește de 2-3 ori/zi. Unguentul și crema se aplică de 2 ori/zi.

În candidozele vulvovaginale, intravaginal se administrează comprimate, ovule și supozitoare – câte 100000 UA o dată/zi, timp de 2 săptămâni.

Tratamentul profilactic cu scopul prevenirii candidozelor tubului digestiv, la utilizarea antibioticelor cu spectru larg (tetraciline, cloramfenicol) și metronidazol, se efectuează dacă acestea se indică pentru 7-10 zile. Însă studiile minuțioase nu au confirmat eficacitatea unui astfel de tratament.

Natamicina se administrează în: micozele pielii și mucoaselor (orofaringiene, digestive, vulvovaginale); în onicomicoze; dermatomicoze, otomicoze, în keratita fungică, micozele respiratorii (inhalator).

În candidoza bucală se folosește inițial doza de 0,5 ml la fiecare oră, apoi câte 1ml suspensie, de 4-6 ori/zi. În candidoza intestinală se recomandă câte un comprimat de 4 ori/zi, sau câte 100 mg dimineața și la prânz și 200 mg seara, timp de 7 zile. În dermato- și onicomicoze crema sau suspensia se aplică o dată sau de câteva ori/zi. În otomicoze se prescriu câte 2-3 picături suspensie sau cremă o dată sau de câteva ori/zi. În vulvovaginite – câte un supozitor/zi, timp de 3-6-zile. Inhalatoriu se folosește suspensie de 0,5 mg. În majoritatea cazurilor, durata tratamentului constituie 7-10 zile (la nevoie și mai mult), de regulă se continuă câteva zile după ameliorare.

Grizeofulvina se utilizează preponderent în tratamentul dermatomicozelor: epidermofitie, tricofitie, microsporie, favus, iar uneori și al onicomicozelor.

La adulți, obișnuit, se prescriu câte 500-1000 mg/zi, după masă, iar în micozele grave – inițial câte 1,5-2 g/zi, apoi la apariția efectelor clinice, dozele se micșorează. La copii – doza constituie 5-15 mg/kg/zi. Durata curei depinde de localizarea afecțiunii: în micozele pielii și părului este de 4-8 săptămâni, iar a unghiilor, de 3-6 luni.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Amfotericina B este contraindicată în: afecțiunile hepatice și renale grave; în dereglări ale hemopoiezei; în diabetul zaharat și în caz de sensibilitate la preparat. Se administrează cu precauție la asocierea cu benzilpenicilina, carbenicilina, tetraciclina, gentamicina, kanamicina, polimixina B, nitrofurantoina, preparatele de calciu și potasiu, clorura de natriu, metaraminolul în soluții, din cauza incompatibilității. Rifampicina, tetraciclina, minociclina, flucitozina, cloromfenicolul, polimixina potențează efectele amfotericinei și permit micșorarea dozelor. Aminoglicozidele și alte preparate nefrotice potențează efectele nedorite asupra rinichilor. Pe parcursul tratamentului va fi necesar controlul funcțiilor renale, hepatice, al sângelui periferic și al electroliților.

Grizeofulvina este contraindicată în: graviditate; porfirie; lupus eritematos sau sindromul respectiv; tumori; afecțiuni hepatice și renale organice. Preparatul trebuie utilizat cu precauție: în timpul lactației; la utilizarea metodelor de contracepție, din

cauza efectelor negative asupra sferei reproductive; la asocierea cu alcoolul (accentuarea efectelor acestuia); la pacienții a căror activitate necesită atenție sporită și păstrarea reacțiilor motorii.

**Reacțiile adverse.** Amfotericina B este un antimicotic cu toxicitate mare, din care cauză se folosește în cazurile grave și în condiții de staționar, cu monitorizarea funcției renale, a formelei sangvine și echilibrului electrolitic. În timpul perfuziei intravenoase se pot produce: febră cu frisoane, greață, văome, diaree, mialgii, artralgii, flebită locală, aritmii (foarte rar fibrilație ventriculară), modificări tensionale (hipotensiune arterială, șoc); reacții alergice (rar), manifestate prin dispnee, hipotensiune, congestie. La administrarea intrarahidiană pot surveni cefalee, dureri lombare și în membrele inferioare, parestezii și alte tulburări de sensibilitate, dificultăți de micțiune.

Una din cele mai importante reacții adverse este nefrotoxicitatea, care este severă pentru doze mari (peste 3 g/cură). La circa 80% din pacienți se constată hematurie, cilindric, diluarea urinei, hipokaliemie și hipomagneziemie (modificări electrocardiografice și slăbiciune musculară), acidoză (pierderi de bicarbonat), nivele crescute ale creatininei și ureei. Se consideră că în rinichi se dezvoltă o tubulopatie distală. Simptomele regresează lent, după suspendarea tratamentului. Rareori poate surveni insuficiența renală acută cu stare de șoc.

Pe parcursul tratamentului se instalează progresiv o anemie normocitară normocromă, posibil prin deficit de eritropoietină. Leucopenia și trombocitopenia sunt rare.

Pentru limitarea manifestărilor unor reacții adverse se poate efectua o premedicație cu administrarea unor analgezice-antipiretice (acid acetilsalicilic etc.), antihistaminice sau glucocorticoizi (hidrocortizon hemisuccinat etc.).

La administrarea grizeofulvine se pot constata:

- a) dereglări neurologice: cefalee (de regulă cedează pe parcursul tratamentului), nevrite periferice, oboșală, tulburări de vedere, stări confuzionale, letargie;
- b) digestive: xerostomie, pirozis, greață, vomă, diaree, flatulență, stomatite, hepatotoxicitate;
- c) hematologice: leucopenie, neutropenie, bazofilie, monocitoză;
- d) renale: albuminurie, cilindric;
- e) cutanate: fotosensibilizare, reacții alergice, reacții alergice de tip „boala serului”;
- f) diverse: reacții de tip estrogenic, creșterea protoporfirinelor în fecale (la copii).

La utilizarea internă a nistatinei și natamicinei se pot constata greață, vomă, diaree, anorexie, iar la cea topică – iritații.

**Farmacocinetica.** Natamicina practic nu se absoarbe din tubul digestiv, precum și după aplicarea pe piele și mucoase. Nistatina după administrarea orală se absoarbe în cantități mici, ce nu permit realizarea unor concentrații efective sistemice. Nu este inactivată în tubul digestiv și se elimină nemodificată cu masele fecale. La aplicarea pe piele și mucoase nu se absoarbe.

### **Amfotericina B**

**Absorbția.** Preparatul are o absorbție orală redusă, din care cauză fiind administrat intern, poate influența asupra fungilor din tubul digestiv. Pentru acțiunea sistemică se administrează i/v prin perfuzie endolumbal sau itracavitar.

**Distribuția.** După o doză de 50 mg, creează concentrații maxime între 0,5-2 mg/ml. Peste 90% se cupleză cu proteinele plasmatiche. Are un volum de distribuție (Vd) de 0,76 l/kg. Amfotericina B traversează pleura, peritoneul și sinovialele, creând concentrații de 60-70% față de cele plasmatiche. Difuzează comparativ slab în lichidul cefalorahidian (2-3%). Penetrează prin placentă, dar în lichidul amniotic creează concentrații mici. Se depistează în umoarea apoasă, dar mai puțin în cea vitroasă.

**Metabolismul.** Amfotericina B se supune metabolizării în diferite țesuturi ale organismului.

**Eliminarea.** Preparatul se elimină lent, preponderent prin urină, sub formă de metaboliți. Parțial se elimină și prin bilă.  $T_{0,5}$  la funcțiile renale normale este de 24-48 ore, iar în caz de insuficiență – de la câteva zile până la 2 săptămâni.

### **Grizeofulvina**

**Absorbția.** Preparatul se administrează numai oral cu o absorbție bună, dar lentă.

**Distribuția.** Concentrația maximă se atinge peste 4-5 ore și se menține timp de 8-10 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatiche este de circa 80%. Penetrează în ficat, țesutul adipos, mușchi scheletici, în straturile epidermului, din profunzime spre suprafață și în matricea unghiilor. Se acumulează în concentrații eficiente în piele, timp de 33-56 zile, iar în unghii – timp de până la 8 luni.

**Metabolismul.** Grizeofulvina se supune metabolismului în ficat. Se produce o inducție a enzimelor hepatice, cu creșterea inactivării substanțelor endogene (vitamine, hormoni) și exogene (medicamente).

**Eliminarea.** Preparatul se elimină prin urină sub formă de metaboliți (30-75%) și prin bilă;  $T_{0,5}$  = 20-36 ore.

## **AZOLII**

Azoliile cuprind două grupe: derivații de imidazol și triazol, care au spectrul și mecanism de acțiune identic.

**Spectrul de acțiune.** Spectrul de acțiune este larg și cuprinde: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. neoformans*; *Blastomyces dermatitidis*; *Histoplasma capsulatum*; *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*; *Malassezia (Microsporum) furfur*; *Epidermophyton*, *Trichophyton*; *Rhodotorula*; *Torulopsis grabrata*; *Cryptococcus neoformans*.

Mai puțin sensibili sunt: *Sporotrix schenckii*; *Aspergillus fumigates*.

Sunt rezistenți: *Candida krusei* și agenții mucormicozelor (*Phytonyctes*, ordinul *Mucorales*: *Mucor*, *Absidia* și *Rhizopus*).

**Mecanismul de acțiune.** Azoliile inhibă 14-alfa-steroldemetilaza (o enzimă a citocromului P-450), cu blocarea transformării lanosterolului în ergosterol (steroid esențial al membranei fungice) cu creșterea permeabilității membranei citoplasmatică și pierderea de ioni și macromolecule cu consecințe toxice. Acumularea de 14-alfa-metilsteroli dereglează densitatea fosfolipidelor proteinelor membranare, ATP-azelor și enzimelor lanțului respirator al fungilor.

Rezistența este determinată de următoarele mecanisme:

- a) mutații ale genei ERG11, ce codează 14-alfa-steroldemetilaza, ca rezultat ghemul citocromului nu poate interacționa cu azoliile, dar este accesibil pentru substratul natural – lanosterol;

- b) efluxul azolilor din celulă prin intermediul transportorilor, inclusiv ATP-dependenți (*C.albicans* și *glabrata*);  
 c) intensificarea sintezei 14-alfa-steroidemetilazei.

Tabelul 2.22.5.1

Activitatea comparativă a unor azoli

Agentul	Fluconazol	Itraconazol	Ketoconazol
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	+
<i>C. glabrata</i>	+	++	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	+	+
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Clasa Zygomycetes	0	0	0
Feogifomicozele	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++
<i>Penicillium marneffeii</i>	+	++++	+

DERIVAȚII DE TRIAZOL

Majoritatea derivaților de triazol (cu excepția terconazolului), spre deosebire de cei de imidazol, se administrează intern sau parenteral în tratamentul micozelor sistemice și locale. Ei au un efect minim asupra sintezei steroidilor umani și se supun unei metabolizări foarte lente.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Derivații de triazol se indică în: candidoza vaginală; micozele cutanate, bucale, oculare; onicomicoze; micoze sistemice (aspergiloze, candidoze, criptococoze, histoplazmoze, sporotricoze, paracoccidioidoze, blastomicoze).

Fluconazolul se administrează în candidoza orofaringiană intern, inițial 200 mg, apoi 100 mg/zi, timp de 2 săptămâni, iar în cea esofagiană, în regim similar timp de 5 săptămâni. În candidoza vaginală acută, se prescrie în doză unică de 150 mg. În alte forme de candidoze ale mucoaselor se indică câte 50-100 mg/zi, timp de 14-30 zile. În candidozele severe se indică inițial 400 mg, apoi 200 mg/zi timp de cel puțin 4 săptămâni. Preparatul poate fi folosit la pacienții cu fungiemie și imunitate normală,

precum și la cei cu alotransplant de măduvă osoasă, în doze de 400 mg/zi. În candidoza sistemică și meningita criptococică se introduce i/v, câte 400 mg/zi, până la dispariția simptomelor, apoi câte 200-400 mg/zi, timp de 10-12 săptămâni. În micozele pielii se recomandă – 150 mg/săptămână, sau 50 mg/zi, timp de 2-4 săptămâni. Fluconazolul se poate administra în histoplasmoze, blastomicoze și sporotricoze (efect mai slab ca la itraconazol). Cu scop profilactic, la pacienții cu neoplazii maligne, se prescrie câte 50 mg/zi. La copii în micozele superficiale se administrează câte 1-2 mg/kg, iar în cele sistemice – câte 3-6 mg/kg, cu aceeași durată a tratamentului ca la adulți. Preparatele pentru introducerea parenterală se folosesc în doze similare celor pentru administrarea orală.

Itraconazolul sub formă de capsule, se indică intern, după o masă consistentă, fără a fi dezintegrate. În candidoza vaginală – câte 2 capsule (200 mg) de 2 ori într-o singură zi, sau câte 200 mg/zi, timp de 3 zile, iar în dermatomicoze – câte 100 mg/zi, timp de 1-3 săptămâni. Itraconazolul se prescrie în onicomicoze, câte 200 mg/zi, timp de 3 luni, sau în cure întrerupte repetate – câte 200 mg de 2 ori/zi, timp de o săptămână, cu întreruperi de 3 săptămâni. În afectarea unghiilor mâinilor se efectuează 2 cure, iar a picioarelor – 3 cure. Pentru tratamentul candidozei orale, preparatul se administrează câte 100 mg/zi, timp de 15 zile, iar în keratite micotice, câte 200 mg o dată/zi, timp de 3 săptămâni. În pitiriazis versicolor, preparatul se indică câte 200 mg o dată/zi, timp de o săptămână.

Regimul de dozare a itraconazolului în tratamentul micozelor sistemice depinde de tipul micozei: în aspergiloză – câte 200 mg o dată/zi (la necesitate 200 mg 2 ori/zi), timp de 2-5 luni; în candidoză – 100-200 mg o dată/zi (la necesitate 200 mg 2 ori/zi), timp de 3 săptămâni, timp de 7 luni; în criptococoză – câte 200 mg o dată/zi (dacă nu sunt simptome de meningită), timp de 2-12 luni, iar în caz de meningită – câte 200 mg de 2 ori/zi; în histoplasmoză – de la 200 mg/zi la 200 mg 2 ori/zi, timp de 8 luni; în paracoccidioidoză – câte 100 mg/zi, timp de 6 luni; în blastomicoză – de la 100 mg/zi la 200 mg de 2 ori/zi, timp de 6 luni; în sperotricoză – câte 100 mg/zi, timp de 3 luni; în cromomicoză – câte 100-200 mg/zi, timp de 6 luni.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Fluconazonul este contraindicat în: timpul lactației; în caz de hipersensibilitate la preparat și derivații azolici. Preparatul se folosește cu precauție în: afecțiunile hepatice (controlul funcțiilor hepatice); timpul gravidității (îndeosebi în micozele sistemice grave cu aprecierea raportului beneficiu/risc).

Itraconazolul este contraindicat în: sensibilitate la preparat; la utilizarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului, ciclosporinei, midazolamului, triazolamului; pe perioada lactației. Utilizarea preparatului necesită precauții: la pacienții cu afecțiuni hepatice; la femei de vârstă reproductivă, la utilizarea anticoncepționalelor; la gravide, în cazul micozelor sistemice se impune aprecierea efectelor pozitive și riscul utilizării; la copii din lipsa experienței; la asocierea cu inductorii enzimelor hepatice, anticoagulanțele indirecte, H<sub>2</sub> și H<sub>1</sub>-histaminoblocanțele, antiacidele, cisapridul, digoxina, chinidina, antagoniștii calciului din grupa nifedipinei.

**Reacțiile adverse.** Derivații de triazol sunt mai bine suportați ca cei de imidazol cu acțiune sistemică. Fluconazolul și itraconazolul pot fi responsabili de următoarele reacții adverse: a) gastrointestinale (greață, vomă, diaree, dureri abdominale, creșterea enzimelor hepatice etc.); neurologice (cefalee, amețeli, nevrită periferică (f. rară) etc.);

reacții alergice (erupții cutanate, sindromul Stevens-Johnson etc.); diverse (hipokaliemie, hipertrigliceridemie, edeme, hipertensiune arterială, alopecie etc.). Efectele teratogene ale fluconazolului s-au determinat la animale.

## Farmacocinetica

### *Fluconazolul*

**Absorbția.** Fluconazolul se administrează intern și intravenos. Preparatul prezintă o absorbție bună, neinfluențată de alimente, antiacide, cimetidină. Biodisponibilitatea la administrarea orală constituie circa 90%.

**Distribuția.** Fluconazolul atinge concentrația maximă peste 0,5-1,5 ore de la ingerare. Cuplarea cu proteinele plasmatiche constituie 11-12%. Volumul aparent de distribuție (Vd) este de 0,8 l/kg, echivalent cu volumul total de apă din organism. Preparatul se distribuie larg în țesuturi și lichide, creând, inclusiv în lichidul cefalorahidian, salivă, spută, secreția vaginală, concentrații aproape echivalente cu cele din ser. În straturile pielii, unghii și sudorație creează nivele superioare celor din plasmă.

**Metabolismul.** Fluconazolul practic nu se supune metabolismului.

**Eliminarea.** Preparatul se elimină preponderent (80%) sub formă neschimbată prin urină. Excreția fluconazolului este proporțională cu clearance-ul creatininei (la 40 ml/min se micșorează doza cu 50%, sau se crește intervalul între administrări de 2 ori, iar la 20 ml/min., respectiv cu 70%, sau se mărește intervalul de 3 ori).  $T_{0,5}$  constituie 25-30 ore, fapt ce permite administrarea preparatului într-o priză pe zi, sau o dată în săptămână, în cazul tratamentului de lungă durată.

**Intraconazolul.** Preparatul se administrează numai intern. Biodisponibilitatea este maximă, dacă preparatul se ingerează după mese și se poate micșora în insuficiența renală, hepatică și la pacienții imunocompromiși.

**Distribuția.** Itraconazolul realizează concentrația maximă după o doză unică, în decurs de 3-4 ore. Concentrația stabilă, la utilizarea îndelungată se atinge în decurs de 1-2 săptămâni. Cuplarea cu proteinele constituie 99,8%. Se distribuie în diferite țesuturi. În ficat, pulmoni, oase, stomac, splină, mușchii striati se creează nivele de 2-3 ori mai mari decât în ser, iar în țesuturile ce conțin carotină (piele, unghii) de 4 ori mai mari. În piele și unghii preparatul se menține pe o durată de 1-6 luni.

**Metabolismul.** Preparatul se metabolizează în ficat cu formarea unui șir de metaboliți, unul dintre care exercită un efect comparabil cu cel al itraconazolului.

**Eliminarea.** Itraconazolul se elimină în 2 faze, cu un  $T_{0,5}$  final de 24-36 ore. Circa 35% din doză se elimină sub formă de metaboliți, timp de 7 zile, iar sub formă neschimbată se excretă doar 0,03%. Prin scaun se elimină circa 3-18% din doză.

**Voriconazolul** este un predecesor al fluconazolului, cu o inhibare dozodependentă a 14-alfa-demetilazei, printr-o fixare mai puternică cu mai mulți aminoacizi ai substratului. Preparatul manifestă activitate înaltă față de *Candida spp.*, *Candida krusei* și *Candida glabrata*; *Aspergillus spp.* (*A. Fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* și *A. nidulans*); *Cryptococcus neoformans*, *Scedosporium*, *Fusarium spp.*, precum și *Alternaria*, *Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Paecilomyces spp.*, inclusiv rezistenți la alte antimicotice (amfotericina B, itraconazol, fluconazol).

Voriconazolul se poate administra intern și intravenos. La utilizarea orală, biodisponibilitatea este de 96%, fără a fi influențată de aciditatea sucului gastric. Preparatul



crează concentrații mari în țesuturi și lichidul cefalorahidian. Concentrația maximă se atinge după 1-2 ore de la administrare. Se supune metabolismului în ficat. Se elimină preponderent prin rinichi, sub formă de metaboliți și doar 2% sub formă neschimbată.  $T_{0,5}$  constituie 6 ore.

Studii clinice multicentrice au dovedit că voriconazolul este mai eficient, comparativ cu fluconazolul, itraconazolul și amfotericina B, în tratamentul micozelor induse de fungii menționați. Voriconazolul este suportat mai bine decât fluconazolul și itraconazolul.

**Ravuconazolul** este un preparat înrudit cu fluconazolul și voriconazolul, cu spectru larg de acțiune ce include: *Candida spp.*, *Candida krusei* și *Candida glabrata*; *Scedosporium spp.*, *Aspergillus spp.* și *Cryptococcus neoformans*, inclusiv tulpinile cu polirezistență. În studiile clinice, ravuconazolul s-a dovedit mai efektiv, comparativ cu itraconazolul și amfotericina B. Preparatul se poate administra intern și parenteral. Administrat intern posedă o biodisponibilitate înaltă. Ravuconazolul are o perioadă de înjumătățire mare (circa 100 ore).

**Albaconazolul** este un derivat de itraconazol, cu spectru larg de acțiune in vitro, inclusiv *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* și *Paecilomyces spp.* Un interes deosebit prezintă activitatea in vitro și in vivo față de *Scedosporium prolificans* (agent al unor micoze cu letalitate înaltă), rezistent față de toate antimicoticele.

**Pozaconazolul** este un derivat al itraconazolului, cu spectru larg de acțiune. Preparatul manifestă activitate înaltă față de *Candida spp.* și *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* precum și față de fungi rezistenți la alte antimicotice, inclusiv *Scedosporium* și *Fusarium spp.* Pozaconazolul se remarcă prin influența asupra agenților patogeni ai zigomicozelor – *Rhizopus*, *Mucor* și *Absidia spp.* În studiile clinice preparatul s-a dovedit efektiv în micozele cu polirezistență. Se consideră un preparat de perspectivă în tratamentul micozelor provocate de *Scedosporium*, *Fusarium spp.*, zigomicozelor și aspergilozei refractare. Pozaconazolul după suportabilitate este similar altor azoli.

## DERIVAȚII DE IMIDAZOL

Printre derivații de imidazol se deosebesc preparate cu acțiune sistemică și locală (ketoconazol, miconazol) sau numai locală (clotrimazol, izoconazol, bifoconazol, sulfoconazol, econazol, sertaconazol etc.). Spectrul și mecanismul de acțiune sunt similare derivaților de triazol.

### Preparatele cu acțiune sistemică și locală

**Indicațiile și regimul de dozare.** **Ketoconazolul** se utilizează în profilaxia și tratamentul următoarelor micoze: a) infecțiilor sistemice și de organ: în histoplazmoză; blastomicoză; coccidioidomicoză; paracoccidioidomicoză; b) infecții topice: dermatomicoze, candidoze cutanate, vaginale, intestinale; micoze ale pielii, părului și mucoaselor, ce nu răspund la tratamentul local.

Ketoconazolul se indică intern, la adulți – câte 200-400 mg pe zi, durata curei fiind dependentă de tipul micozei: în dermatomicoze – 2-8 săptămâni; în onicomicoze – 6-12 luni; în candidoze orale și cutanate – 2-3 săptămâni; în lichen versicolor (pitiriazis ver-

sicolor) – 10 zile; în onicomicoze sistemice – 1-2 luni; în micoze digestive – 4-6 săptămâni; în candidoze vaginale – 5 zile (400 mg/zi); în profilaxia micozelor – în funcție de situația clinică, câte 400 mg/zi.

Crema se aplică pe sectoarele lezate și cele adiacente o dată pe zi. Durata medie a tratamentului constituie: în dermatomicoze – 3-4 săptămâni; în epidermofitia inghinală – 2-4 săptămâni; în epidermofitia plantară – 4-6 săptămâni; în candidoze – 2-3 săptămâni; în pitiriazis versicolor – 2-3 săptămâni; în dermatită seboreică – 2-4 săptămâni.

Supozitoarele vaginale se administrează în candidozele vaginale, câte unul pe zi, timp de 3 zile în cazurile ușoare și 5 zile în cele mai grave.

Șamponul se aplică în dermatita seboreică, pe sectoarele afectate, timp de 3-5 min., apoi se spală cu apă. Procedura se repetă de 2 ori pe săptămână, timp de 3-4 săptămâni. În scop profilactic, se folosește o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni. În pitiriazis vesicolor, pentru tratament, se utilizează zilnic, timp de 5 zile, iar în scop profilactic – o dată/zi, timp de 3 zile, înainte de sosirea verii.

**Miconazolul** se utilizează în micoze sistemice severe, cauzate de *Candida*, *Coccidioides* și *Cryptococcus*. În tratamentul micozelor sistemice se administrează i/v prin perfuzie – 20 ml soluție 1%, în 200 ml ser fiziologic sau glucoză, timp de 30-60 min., de 2 ori/zi. Intratecal se introduce 2 ml/zi preparat nediluat. Preparatul poate fi utilizat în instilații bronșice sau aerosoli – câte 5ml de 4 (8) ori/zi, după diluarea pealabilă a 20ml de preparat, în 60 ml ser fiziologic. Miconazolul se poate folosi sub formă de instilații sinusale – a câte 20 ml de 2 ori/zi nediluat, precum și în instilații vezicale – 20 ml de 2(4) ori/zi, nediluat.

Miconazolul se indică: în micoze cutanate, cauzate de fungii sensibili; în micoze cutanate, infectate secundar cu bacterii grampozitive; în profilaxia micozelor cutanate; în tratamentul și profilaxia candidozelor orofaringiene și intestinale; în micoze vaginale.

Crema sau pudra se aplică pe locurile lezate de 2 ori/zi, timp de 2-6 săptămâni, în funcție de localizarea și severitatea leziunii. Tratamentul se continuă cel puțin o săptămână după dispariția simptomelor. Comprimatele se prescriu intern: la adulți un comprimat de 4 ori/zi, iar la copii – 20 mg/kg/zi. Gelul oral, la adulți și copii se folosește de 4 ori/zi. Gelul se ține cât mai mult în gură, iar comprimatele până la dizolvare. Comprimatele se aplică în vagin zilnic până la dispariția simptomelor.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Ketoconazolul este contraindicat: în sarcină și lactație; în asociere cu amfotericina B; în afecțiunile hepatice grave și în caz de sensibilitate la preparat. Se administrează cu precauție: femeilor cu vârsta peste 50 ani; pacienților cu afecțiuni hepatice și manifestări alergice la medicamente în anamneză; bolnavilor cu dereglări ale funcțiilor corticosuprarenalelor. Crema nu se folosește în oftalmologie; graviditatea și lactația necesită prudență, în vederea efectului pozitiv și riscului reacțiilor adverse. Ketoconazolul se utilizează cu precauție în cazul asocierii cu: glucocorticoizii, inductorii enzimelor hepatice, anticoagulantele indirecte, H<sub>2</sub> și H<sub>1</sub>-histaminoblocantele, antiacidele, alcoolul și preparatele hepatotoxice.

Miconazolul este contraindicat : în afecțiunile hepatice și sensibilitatea la derivații de imidazol. Preparatul necesită a fi folosit cu precauții: în afecțiunile renale; la pacienții de vârstă înaintată; în dereglările funcțiilor hepatice, a sângelui periferic; în timpul gravidității și lactației (de evaluat raportul beneficiu/risc).

**Reacțiile adverse.** La administrarea ketoconazolului se pot dezvolta: reacții adverse gastrointestinale (greață, vomă, diaree, dureri abdominale, creșterea enzimelor hepatice, hepatită toxică etc.); reacții adverse endocrine (datorită inhibării citocromului P-450, se inhibă sinteza de steroizi corticosuprarenali (testosteron în special, gluco-corticoizi); la doze mari – ginecomastie, diminuarea libidoului, oligospermie, tulburări menstruale, impotență); reacții adverse neurologice (somnolență, cefalee, amețeli) și reacții alergice.

La utilizarea intravenoasă, miconazolul poate fi responsabil de reacții adverse grave: alergice (până la șoc anafilactic); dureri anginoase; dereglări hematologice (reducerea agregării trombocitelor, modificarea reologiei sângelui) etc. Miconazolul, la utilizarea internă, poate provoca: greață, diaree, prurit, erupții cutanate, iar la cea topică – iritații și macerarea pielii.

**Farmacocinetica.** Ketoconazolul se absoarbe rapid la nivelul intestinului, datorită unei liposolubilități înalte, iar biodisponibilitatea constituie 75-90%. După administrarea topică, nu se determină în sânge. La utilizarea intravaginală absorbția este neschimbată.

**Distribuția.** Ketoconazolul atinge concentrația maximă în 1-2 ore. Se cuplează intens cu proteinele plasmatică (85-99%); se determină în eritrocite (până la 15%). Preparatul se distribuie în majoritatea lichidelor și țesuturilor, cu excepția SNC, unde realizează concentrații inferioare celor plasmatică.

**Metabolismul.** Ketoconazolul se metabolizează în ficat, în metaboliți inactivi.

**Eliminarea.** Preparatul se elimină preponderent prin bilă și mai puțin prin urină (1-10%).  $T_{0,5}$  este dependent de doză și constituie 1,5 ore pentru 200 mg și 4 ore pentru 800 mg.  $T_{0,5}$  are 2 faze: I – 2 ore, II – până la 8 ore.

Ketoconazolul la aplicarea topică, sub formă de cremă, șampon nu se determină în ser. Absorbția în cazul utilizării supozitoarelor vaginale este minimă.

**Miconazolul.** Preparatul se indică oral, i/v și topic. La administrarea internă, absorbția este limitată, cu o biodisponibilitate redusă, fără efecte sistemice. Miconazolul prezintă absorbție redusă după aplicare pe piele (1%) și mucoase (vaginală – 1,3%).

**Distribuția.** Miconazolul atinge concentrația maximă, după administrarea orală, în decurs de 2-4 ore (1-1,4  $\mu\text{g/ml}$  după 1 g substanță). Penetrează mai slab ca ketoconazolul în țesuturi și lichidele organismului. După injectarea i/v în doza de 9 mg/kg, creează o concentrație de 1 mg/ml.

**Metabolismul.** Frația absorbită de miconazol este intens metabolizată în ficat, cu formarea de metaboliți activi.

**Eliminarea.** Miconazolul se elimină (50%) sub formă neschimbată prin intestin, datorită absorbției reduse. Circa 1% din partea absorbită se elimină sub formă neschimbată prin urină, iar 10-20%, sub formă de metaboliți activi. O cantitate considerabilă se poate elimina și prin bilă.  $T_{0,5}$  este de 20-24 ore, dar metaboliții activi, în urină, se pot determina timp de 6 zile.

Miconazolul, după administrarea intravaginală, se află 90% încă în vagin, după 8 ore de la folosire. Absorbția sistemică este limitată. În cazul utilizării cremei și pudrei, nu se produc nivele semnificative în ser.

## Preparatele cu acțiune locală

**Indicațiile și regimul de dozare.** Clotrimazolul se indică în: micozele pielii, pliurilor, piciorului; pitiriazis versicolor; eritasmă; onicomicoze; micoze, cu piodermie secundară; infecții genitale, cauzate de candida și trichomonaze sau bacterii; sanarea căilor genitale înainte de naștere.

În micozele pielii, crema sau soluția se aplică prin fricțiune, pe sectoarele afectate, reieșind din doza de 5 mm cremă, sau câteva picături de soluție, la o suprafață de o palmă, de 2-3 ori/zi. Durata totală de tratament este de aproximativ 4 săptămâni. (Preparatul se aplică 2 săptămâni după dispariția simptomelor obiective.) Formele vaginale (comprimate 100 mg, cremă) se indică o dată/zi (seara, adânc în vagin), timp de 6 zile. În vulvita și balanita candidozică, crema se aplică de 2-3 ori/zi, timp de 1-2 săptămâni. În sanarea căilor genitale, se indică clotrimazolul, în comprimate de 200 mg într-o priză.

Econazolul se prescrie în: dermatomicoze (inclusiv cu bacterii gramnegative); onicomicoze; paronichie; micoze vulvovaginale; micoze ale canalului auditiv.

Crema se aplică pe regiunea afectată, în strat subțire, de 2 ori/zi, printr-o fricțiune ușoară. Aerosolul se pulverizează de 2 ori/zi, pe sectoarele afectate de la o distanță de 10 cm și apoi se fricționează ușor. Supozitoarele vaginale se introduc adânc, înainte de somn, timp de 3 zile, iar în caz de eficacitate insuficientă, încă alte 3 zile, sau se repetă cura peste 10 zile. În micozele canalului auditiv se aplică 1-2 picături loțiune în fiecare canal, timp de 2-4 săptămâni.

Izoconazolul se folosește: în dermatomicoze, cauzate de fungii sensibili sau în asocieră cu bacteriile patogene; în afecțiuni vaginale fungice și mixte cu bacterii sensibile.

Crema se aplică pe sectoarele afectate o dată/zi, pe o durată de cel puțin 4 săptămâni. Pentru preîntâmpinarea recidivelor, după ameliorarea simptomelor clinice, tratamentul se mai continuă încă 2 săptămâni. Intravaginal se indică câte un comprimat (300 mg) de 1-2 ori/zi.

Tioconazolul se indică: în micoze cutanate, cauzate de fungii sensibili și infecție secundară, cu bacterii grampozitive; în onicomicoze. Crema se aplică pe sectoarele afectate, prin fricțiune ușoară de 1-2 ori/zi, dimineața și/sau seara. De regulă, în majoritatea cazurilor, simptomele cedează după 7 zile, însă durata tratamentului durează 2-4 săptămâni. În onicomicoze durata poate atinge 6 și chiar 12 luni.

Bifoconazolul se utilizează: în micozele pielii, provocate de fungii sensibili (candidoze superficiale, pitiriazis versicolor, eritasma etc); în onicomicozele cauzate de fungii sensibili. Crema și soluția pentru uz extern se aplică într-un strat subțire, pe sectoarele afectate, prin fricționare o dată/zi, pe noapte (5 mm sau 3 picături la o suprafață de o palmă). Durata tratamentului depinde de localizare: în micoze interdigitale ale piciorului – 3 săptămâni; în micozele pielii, pliurilor – 2-3 săptămâni; în pitiriazis versicolor, eritasmă – 2 săptămâni; în candidozele superficiale ale pielii – 2-4 săptămâni. În onicomicoze se folosește crema, într-un strat subțire acoperit cu plasture sau pansament, pentru 24 ore. După înlăturarea acestora unghiile se țin în apă caldă, apoi se usucă și procedura se repetă timp de 7-14 zile, în funcție de suprafața afectată și grosimea unghiei. După aceasta tratamentul cu cremă se mai continuă încă 4 săptămâni. În cazurile grave cura se repetă sau se intervine chirurgical.

**Reacțiile adverse.** Clotrimazolul și alți derivați de imidazol, în funcție de modul de administrare, pot fi responsabili de apariția unor reacții adverse : a) la utilizarea pe piele (urticarie, prurit, descuamare, eritem, senzații de înțepături, edeme); b) la administrarea intravaginală (senzație de arsură locală, crampe abdominale, urinare frecventă, erupții cutanate); c) la utilizarea internă (iritația mucoasei cavității bucale (bomboane pentru supt) și gastrointestinală, cistită, disurie, leucopenie, creșterea transaminazelor hepatice, depresie, halucinații).

**Farmacocinetica.** Clotrimazolul după utilizarea topică, practic nu exercită acțiune sistemică. Preparatul penetrează bine în epidermis; creează concentrații superioare în dermă și țesutul adipos. La aplicarea pe unghii, se determină în cheratina acestora. În cazul administrării intravaginale, se absoarbe numai 3-10% din doză. La ingerarea orală, se absoarbe slab. Poate produce inducția enzimelor microzomiale hepatice.

Bifonazolul după aplicarea topică a cremei și soluției, rapid se captează de fungi, atingând peste 6 ore, în straturile epidermei, concentrații ce corespund sau depășesc de câteva ori concentrațiile minim inhibitorii. Perioada de înjumătățire în piele constituie 19-32 ore, în funcție de grosimea ei. Absorbția este mică (0,6-0,8% pentru pielea intactă și 2-45% pentru cea afectată) cu nivele plasmatiche neînsemnate (5μg/ml).

Econazolul după administrarea sub formă de supozitoare vaginale, determină concentrații plasmatiche neînsemnate. La utilizarea sub formă de cremă, loțiune și aerosoli, preparatul se concentrează în epidermis și dermă și practic nu se determină în circulația sistemică (mai puțin de 1% în urină și fecale). Tioconazolul prezintă absorbție neînsemnată la aplicarea topică.

## ALILAMINELE

Din această grupă fac parte terbinafina și naftifina.

**Spectrul de acțiune.** Sunt preparate cu spectru larg de acțiune. Terbinafina este foarte activă față de dermatofiti, dar mai puțin activă față de *Candida* și *Malassezia furfur*. Naftifina manifestă acțiune fungicidă față de dermatofiti și fungistică față de candida.

**Mecanismul de acțiune.** Alilaminele inhibă specific scualen-2,3-epoxidaza, cu dereglarea sintezei ergosterolului, creșterea permeabilității membranei citoplasmatică și pierderea de componente intracelulare importante (ioni, aminoacizi etc.).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Terbinafina, pentru acțiunea sistemică, se utilizează în tratamentul dermatomicozelor (epidermofitie, tricofitie, microsporidie, rubromicoze), a candidozelor pielii și mucoaselor, în onicomicoze.

Pentru adulți, se indică câte 125 mg de 2 ori/zi, sau 250 mg/zi. La copii în funcție de masa corpului: sub 20 kg – 125 mg; la 20-40 kg – 125 mg/zi; peste 40 kg – 250 mg/zi. Nu sunt date despre utilizarea la copiii sub 2 ani (12 kg). Durata tratamentului depinde de localizarea afecțiunii: în dermatomicoze – timp de 2-6 săptămâni; în micozele părții piloase a capului – 4-6 săptămâni; în onicomicoze – 6 săptămâni – 3 luni. În tratamentul candidomicozelor se prescrie numai în caz de infecții grave, difuze.

Terbinafina local se indică în: pitiriazis versicolor, în dermatomicoze, candidozele pielii. Crema se aplică pe sectoarele afectate și adiacente de 1-2 ori/zi. Preventiv acestea trebuie să fie curățate și uscate. Se aplică în strat subțire și ușor se masează. În sectoarele

ce se complică cu intertrigo (sub glandele mamare, pliuri inghinale, fesiere), se poate aplica crema cu un bandaj de tifon, îndeosebi pe noapte. Durata curei constituie: în dermatomicozele pielii – 1-2 săptămâni; în dermatomicozele picioarelor – 2-4 săptămâni; în pitiriazis versicolor – 2 săptămâni; în candidozele pielii – 1-2 săptămâni. Deși efectul poate surveni după câteva zile, cura trebuie continuată până la termenele menționate.

Naftifina este preferată în: onicomicoze; pitiriazis versicolor; epidermofitie; trico-fitie; microsporie; candidoze cutanate; rubromicoze; micoze asociate cu infecție bacteriană. Crema sau soluția se aplică pe sectoarele afectate, preventiv curățate și uscate, o dată/zi. Durata constituie 2-4 săptămâni (până la 8) în dermatomicoze, 4 săptămâni în candidoze. În onicomicoze se folosește de 2 ori/zi, pe o durată de până la 6 luni. Pentru profilaxia recidivelor, după dispariția simptomelor, se mai recomandă utilizarea încă timp de 2 săptămâni.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Terbinafina nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică și renală (poate crește imprevizibil concentrația plasmatică), precum și la asocierea cu rifampicina (reduce concentrația plasmatică) și cimetidina (crește concentrația în sânge).

**Reacțiile adverse.** La utilizarea terbinafinei se pot constata următoarele reacții adverse: a) gastrointestinale (greață, vomă, diaree, foarte rar hepatotoxicitate etc.); b) neurologice (cefalee etc.); c) reacții alergice (crupții cutanate, sindrom Stevens-Johnson, necroză toxică epidermică etc.); d) diverse (artralгии, mialгии, neutropenie severă).

## Farmacocinetica

**Terbinafina.** Terbinafina se indică intern și topic. Se absoarbe bine și rapid la nivelul tubului digestiv, biodisponibilitatea constituie circa 70%. Alimentele nu influențează biodisponibilitatea. La aplicarea topică se absorb circa 5% și nu exercită acțiune sistemică.

**Distribuția.** Terbinafina atinge concentrația maximă la 2 ore de la administrare. Cuplarea cu proteinele plasmatiche constituie 99%. Difuzează bine în straturile dermale și se acumulează în cel lipofil cornos. Se secretă bine și în grăsimile pielii din care cauză creează concentrații înalte în foliculii piloși, păr și pielea grasă; creează concentrații superioare și în unghii.

**Metabolismul.** Preparatul se metabolizează în ficat cu formarea de metaboliți inactivi. Terbinafina se elimină preponderent prin urină, sub formă de metaboliți. Se poate elimina și prin lapte.  $T_{0,5}$  constituie circa 17 ore. La pacienții cu dereglări renale și hepatice excreția se diminuează, ceea ce duce la nivele superioare în ser.

Naftifina la aplicarea locală, sub formă de soluții și cremă, rapid penetrează în piele, atingând concentrații efective în diferite straturi ale acesteia.

**Flucitozina** reprezintă o pirimidină fluorată, înrudită cu fluoruracilul.

**Spectrul de acțiune.** Preparatul manifestă un spectru relativ îngust de acțiune și include: *Cryptococcus neoformans*, *Candida* (majoritatea tulpinilor), *Aspergillus* (unele tulpini), *Clodosporium* și *Phialophora* (agenții cromoblastomicozelor).

**Mecanismul de acțiune.** Flucitozina acționează în mai multe etape. Prin intermediul unor permeaze citozinsensibile (nu se găsesc la mamifere), penetrează în celulele fungilor, unde are loc dezaminarea până la 5-fluouracil. Ultimul acționează ca antimeta-

bolit, prin transformarea în 5-fluoruracil-ribozo-monofosfat (5-FUMP) sau acid 5-fluoruridilic. Metabolitul format poate acționa în două direcții: a) 5-FUMP este transformat prin fosforilare în 5-FUDP (difosfat) și 5-FUTP(trifosfat), care inhibă sinteza proteinelor; b) 5-FUMP este transformat în 5-fluorodeoxiuridin monofosfat (5-FdUMP), care este un fals deoxinucleotid și respectiv un inhibitor al timidilatsintetazei, enzimă care transformă deoxiuridin monofosfatul în deoxitimidin monofosfat, component esențial al ARN-ului.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Flucitozina se indică în infecții micotice sistemice: candidoze (septicemii, urinare, granuloame etc.); criptococoze (meningeale, pulmonare etc.); aspergiloze (limitat, numai anumite forme); cromomicoze (cromoblastomicoze). Preparatul se administrează obișnuit oral, în doze de 100-200 mg/kg/zi, divizate în prize egale la 6 ore. În cazurile grave, poate fi folosit temporar în perfuzii intravenoase, câte 100-200 mg/kg/zi. Uneori este avantajoasă asocierea cu amfotericina B. Local se poate folosi sub formă de pansamente, introducere prin sondă.

**Contraindicațiile.** Flucitozina este contraindicată în caz de sensibilitate la preparat; la bolnavii sub radioterapie și/sau chimioterapie anticanceroasă, iar în timpul gravității și lactației (indeosebi intern) se folosește cu precauție. Trebuie evitată asocierea cu medicamentele ce inhibă măduva hemapoietică și nimerirea în ochi.

**Reacțiile adverse.** Flucitozina poate provoca: a) reacții adverse gastrointestinale (greață, vomă, enterocolită, creșterea enzimelor hepatice (AlAT, AsAT, fosfatazei alcaline), hepatotoxicitate etc.); b) reacții adverse hematologice (trombocitopenie, leucopenie, anemie, rar aplazie medulară și agranulocitoză – la doze mari și bolnavii cu insuficiență renală); c) diverse (erupții maculopapulare, alopecie etc.).

**Farmacocinetica.** Preparatul se absoarbe 75-90% din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de circa 84%. Fluocitozina se administrează și i/v.

**Distribuția.** Flucitozina difuzează bine în lichidele și țesuturile organismului, iar concentrația plasmatică maximă, după administrarea orală, se atinge în 2-4 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie circa 2-4%. În lichidul cefalorahidian realizează o concentrație de 75-88% din cea plasmatică.

**Metabolismul.** Flucitozina nu se metabolizează în organismul uman, ci doar la penetrarea în fungi, sub acțiunea unei enzime de conversie (ce nu există în macroorganism) se transformă în fluoruracil, care exercită efect fungicid asupra microorganismelor.

**Eliminarea.** Preparatul se elimină în 80-99% sub formă neschimbată prin urină. În insuficiența renală este necesară corecția dozelor.  $T_{0,5} = 4$  ore, iar în insuficiența renală poate constitui 40 zile.

## Antimicoticele din alte grupe

**Ciclopiroxolamina** se utilizează în: micozele pielii provocate de fungii sensibili (crema și soluția pentru uz extern); colpите, vaginite cauzate de fungii patogeni sensibili (crema vaginală); profilaxia infecțiilor micotice provocate de fungii sensibili (pudra).

În dermatomicoze se utilizează crema sau soluția pe sectoarele afectate de 2 ori/zi. Durata curei, de regulă, este de 2 săptămâni, însă pentru preîntâmpinarea recidivelor se continuă încă 1-2 săptămâni. În colpите se aplică câte 5 g cremă, profund intravaginal o dată/zi, de regulă, înainte de somn. Durata tratamentului variază individual, dar nu mai

mult de 2 săptămâni. În scop de profilaxie a infecțiilor micotice la persoanele cu risc pudra se va aplica în ciorapi sau încălțăminte. Durata utilizării se determină individual.

Ciclopiroxolamina, administrată sub formă de cremă și soluție pentru uz extern, penetrează rapid în straturile pielii și mucoase, determinând după 1,5-6 ore concentrații de câteva ori mai mari, comparativ cu cele minime inhibitoare, pentru fungii patogeni.

**Ciclopiroxul** se folosește în tratamentul onicomicozelor. Lacul se aplică în strat subțire pe unghiile afectate. Inițial se înlătură cât mai mult sectoarele afectate. O dată în săptămână lacul se înlătură cu solvent obișnuit. În luna a 2-a de tratament e suficient aplicarea lacului de 2 ori pe săptămână, iar din a treia – o dată pe săptămână. Durata curei nu trebuie să depășească 6 luni.

Ciclopiroxul sub formă de lac penetrează în lamele unghiilor, cu crearea unor concentrații stabile, în unghiile mâinilor după 7 zile, iar a picioarelor după 14 zile și este de 4 ori mai mare ca în unghiile mâinilor. Pentru ca preparatul să se acumuleze în straturile mai profunde sunt necesare 14-30 zile. După suspendarea antimicoticului, nivelele efective se vor menține timp de 7-14 zile. După utilizarea în onicomicozele mâinilor ciclopiroxul se determină și în ser.

**Amorolfina** se indică în: onicomicoze și dermatomicoze cauzate de dermatofiți, candidoze etc. Lacul pentru unghii se aplică de 1-2 ori pe săptămână. Înainte de aplicarea lui unghiile se curăță de țesuturile afectate, se degresează cu un tampon muiat în alcool. Tratamentul se continuă până la regenerarea unghiei și, de regulă, constituie 6 luni la unghiile mâinii și 9-12 luni ale picioarelor.

Amorolfina din lacul pentru unghii penetrează în lamele și loja unghială fără a realiza concentrații sistemice esențiale (0,5 μg/ml).

**Tolciclatalul** se indică în: epidermofitia picioarelor, a pliurilor, unghială; în eritasmă și pitiriazis versicolor. Crema se aplică de 2-3 ori/zi prin fricțiune ușoară. Tratamentul se continuă timp de câteva săptămâni după dispariția simptomelor. Tolciclatalul puțin se absoarbe în circuitul sistemic.

**Tolnaftatul** se prescrie în: tratamentul și profilaxia dermatomicozelor, pitiriazis versicolor. Unguentul, crema, pudra sau soluțiile se aplică pe sectoarele afectate. Tolnaftatul nu prezintă absorbție sistemică semnificativă. Nu este efectiv în infecțiile unghiale profunde și foliculare.

**Micoheptina** se utilizează în: profilaxia și tratamentul dermatomicozelor (epidermofitiilor și tricofitiilor). Unguentul se aplică de 2 ori/zi, pe sectoarele afectate. După dispariția simptomelor se folosește o dată/zi, iar în scopuri profilactice, de 2 ori/săptămână.

**Nitrofungina** se indică în: dermatomicoze (epidermofitia, tricofitia, candidoze, eczeme) și micozele canalului auditiv. Cu scop curativ, se aplică soluția de 2-3 ori/zi, până la dispariția simptomelor, apoi tratamentul se continuă încă 4 săptămâni, utilizând preparatul de 1-2 ori/săptămână. Pentru profilaxia recidivelor se indică de 1-2 ori/săptămână.

## Echinocandinele

Din această grupă face parte capsfungina, micafungina și anidulafungina. Capsfungina este un derivat semisintetic hidrosolubil al pneumocandinei B<sub>0</sub>, lipopentidă obținută prin fermentarea produselor fungului *Glarea lozoyensis*.



**Spectrul de acțiune.** Capsfungina acționează fungicid față de *Candida spp.*, inclusiv față de formele rezistente la alte antimicotice: *C. krusei*, *C. glabrata* și *C. lusitanae*, iar fungistatic față de: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* și *A. terreus*, *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Paecilomyces Trichoderma*și *spp.*, *Paecilomyces variotii* și *Scedosporium apiospermum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* și *Sporothrix schenckii*. Capsfungina nu este activă față de *Cryptococcus*, *Scedosporium* și *Fusarium spp.*

**Mecanismul de acțiune.** Echinocandinele se deosebesc după mecanismul de acțiune de alte antimicotice prin faptul că influențează sinteza 1,3-beta-D-glucanului, un component structural și funcțional important al fungilor, dar care lipsește în organismul uman. Aceasta permite ca preparatele să acționeze selectiv, cu efecte adverse minime.

**Indicațiile.** Actualmente capsfungina este utilizată preponderent în: candidoza invazivă la bolnavii cu neutropenie și fără; aspergiloza invazivă; candidoza esofagiană și orofaringiană. Se studiază eficacitatea preparatului și în alte micoze sistemice cauzate de germeni sensibili, inclusiv în tratamentul combinat cu alte antimicotice. Dozele recomandate ale capsfunginei sunt cuprinse între 35-70 mg/zi, administrate intravenos.

**Reacțiile adverse.** Preparatul se suportă comparativ bine. La mai puțin de 3% din pacienți se constată febră, greață, vomă, flebită.

**Farmacocinetica.** Capsfungina se administrează numai i/v, deoarece după utilizarea internă nu se absoarbe. Cuplarea cu proteinele constituie 97%. Preparatul creează concentrații înalte în rinichi, ficat, splină, pulmonii și mai mici în creier. Capsfungina se supune metabolismului în ficat, fără participarea citocromului P-450. Afecțiunile renale nu necesită corecția dozelor.  $T_{0,5}$  constituie 9-11 ore.

**Micafungina** este un derivat sintetic, obținut prin tratarea chimică a produselor din *Coleophoma empedri*. Posedă un spectru larg de acțiune, care include *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, inclusiv formele rezistente la amfotericina B. Preparatul este activ față de *Aspergillus spp.*, dar nu acționează asupra *Cryptococcus*, *Fusarium* și *Trichosporon spp.*

Micafungina s-a dovedit efectivă în calitate de mono- și politerapie în aspergiloza invazivă, precum și pentru profilaxia micozelor invazive la transplantarea măduvii hemopoietice. Preparatul se suportă bine cu reacții adverse minime.

**Anidulafungina** este similară după spectru cu capsfungina și micafungina. Se caracterizează printr-o activitate mai mare față de *Aspergillus spp.*, comparativ cu itraconazolul și amfotericina B. Preparatul se suportă bine și nu necesită corecția dozelor în afecțiunile renale și hepatice.

## 2.22.6. PRINCIPIILE FARMACOCINETICE ȘI FARMACODINAMICE DE UTILIZARE RAȚIONALĂ A PREPARATELOR ANTIVIROTICE

Preparate sintetice sau recombinate capabile specific să influențeze asupra diferitor etape de evoluție a infecției virale, utilizate cu scop profilactic sau de tratament.

### Clasificarea antiviroticelor după utilizarea clinică

#### I. Active față de virusurile ADN

##### A. Antiviroticelor active față de herpesvirusuri

1. Virusurile herpetice (herpes simplex tip I și II, varicelo-zosterian): aciclovir, cidofovir, idoxuridina, valaciclovir, docosanol, trifluridină, fomivirsen, maribavir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, interferoni, vidarabină.
2. Antiviroticelor active față de virusul citomegalic: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, maribavir, foscavir, lobucavir, cidofovir, fomivirsen, interferonii.

##### B. Antiviroticelor active față de adenovirusuri: ribavirina.

##### C. Antiviroticelor active față de papilomavirusuri: afovirsen, interferonii, imiquimod.

##### D. Antiviroticelor active față de hepadnavirusuri (Virusul hepatitic B): interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudină, emtricitabină, ribavirină, clevudină, entecavir, adefovir dipivoxil.

##### E. Antiviroticelor active față de poxvirusuri: ribavirină

#### II. Active față de virusurile ARN

##### A. Antiviroticelor active față de flavivirusuri (Virusul hepatitic C).

Interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, levovirină, ribavirină.

##### B. Antiviroticelor active față de orthomyxovirusuri (gripei): amantadină, rimantadină, oseltamivir, zanamivir.

##### C. Antiviroticelor active față de retrovirusuri (virusul imunodeficienței – HIV): zidovudină, stavudină, zalcitabină, didanozină, lamivudină, abacavir, ritonavir, capravirin, nevirapin, nelfinavir, tipranavir, delaviridin, amprenavir, tenofovir, saquinavir, lopinavir, enfuvirtida, indinavir, emivirin.

##### D. Antiviroticelor active față de paramyxovirusuri (virusul sincițial respirator – VSR): ribavirina, palivizumab, imunoglobuline anti VSR.

##### E. Antiviroticelor active față de picornavirusuri și coronavirusuri: pleconaril.

#### III. Active față de virusurile ADN și ARN (antivirale cu spectru larg):

interferonii (VHV, VHC, virus citomegalic, papilomavirus, herpesvirusuri);  
ribavirina (VSR, virusuri gripale, herpesvirusuri, adenovirusuri, poxvirusuri).

### Clasificarea preparatelor antivirotice după mecanismul de acțiune

#### A. Inhibitori ai intrării virusului în celulă

- inhibitori ai adsorbției – *palivizumab, zintevir*.
- inhibitori ai fuziunii virale – *docosanol, enfuviridă*.
- inhibitori ai decapsidării cu dezasamblare virală : *amantadină, rimantadină, pleconaril*.

## B. Inhibitori ai transcrierii genomului viral

- inhibitori ai IMPdehidrogenazei cu inhibiția sintezei bazelor azotate – *ribavirină, acid micofenolic*.
- inhibitori ai revers-transcriptazei – *abacavir, amdoxovir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, zidovudină, tenofovir, capravirină, delavirdin, efavirenz, nevirapin, foscarnet, adefovir*.
- inhibitori ai integrazii HIV – *zintevir*.
- inhibitori ai ADN-polimerazei virale – *aciclovir, cidofovir, idoxuridină, valaciclovir, trifluridina, famciclovir, foscarnet, penciclovir, vidarabină, ganciclovir, entecavir, valganciclovir, adefovir, brivudina, lobucavir, cidofovir, lamivudina*.
- inhibitori ai proteinkinazei virale cu inhibarea sintezei de ADN – *maribavir*.
- inhibitori ai transcrierii și ai proteinelor reglatoare HIV – *leptomicina B*.
- interferonii.

## C. Inhibitori ai procesului de maturare a ARNm viral

- inhibitorii S-adenozilmonocisteinhidrolazei – *analogi ai adenozei*.

## D. Inhibitori ai translației ARNm viral – *afovirsen, fomivirsen, ribozime, interferoni*.

## E. Inhibitori ai modificărilor posttranscripționale.

- inhibitori ai proteazei HIV – *amprenavir, atazanavir, lopinavir, mozenavir, nefinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir*.
- inhibitori ai N-glicozilării – *interferonii*.

## F. Inhibitori ai asamblării componentelor virale și eliberării virusului

- inhibitori ai neuraminazei virale – *zanamivir, oseltamivir*.

## G. Inhibitori ai maturării virale – *interferonii*.

### **Preparatele antivirolice active în orthomyxovirusuri (virusuri gripale)**

Preparatele antigripale sunt considerate ca remedii adjuvante vaccinării, care fiind administrate în primele 2 zile de la apariția primelor simptome ale gripei sunt capabile să reducă intensitatea și durata manifestărilor clinice.

#### **Clasificarea preparatelor antigripale**

1. inhibitori ai proteinei M2 – *amantadină, rimantadină*
2. inhibitori ai neuraminidazei – *zanamivir, oseltamivir*
3. inhibitorii transcripției virale – *ribavirină*

**Spectrul de acțiune.** Amantadina și rimantadina inhibă specific replicarea virusului gripei A, iar oseltamivirul, zanamivirul și ribavirina – a virusului gripei A și B. Rimantadina este de 4-10 ori mai activă ca amantadina.

#### **Mecanismul de acțiune**

**Inhibitorii proteinei M2.** Virusul gripal se leagă de receptorii de pe suprafața celulei-gazdă și este internalizat în endozomi. Fuziunea și decapsidarea ulterioară sunt dependente de pH. Amantadina și rimantadina influențează acidifierea endozomilor și fuziunea virusului. Preparatele inhibă proteina M2 responsabilă de decapsidarea virală.

Această proteină funcționează ca un canal ionic ce asigură influxul ionilor de hidrogen din citoplasma celulei-gazdă în virus. Astfel, prin blocarea acestui proces se împiedică fuziunea și decapsidarea virusului cu eliberarea genomului sub formă de ribonucleoproteine și transportul lor în nucleu pentru replicare.

În doze mari, preparatele acționează într-o fază tardivă a asamblării virale. Amantadina și rimantadina, fiind baze slabe, neutralizează pH-ul acid atât în endozomi, cât și în aparatul Golgi al celulei cu afectarea migrației pe cale secretorie și transportul pentru asamblarea unui nou virus. Preparatele sunt active numai față de virusurile gripale tip A, deoarece această proteină este prezentă numai la ele.

**Inhibitorii neuraminidazei.** Neuraminidaza este o glicoproteină de suprafață necesară pentru replicarea virală. Enzima virală clivează reziduurile de acid sialic și distruge receptorii de pe suprafața celulelor afectate, virionii noi formați și în secrețiile respiratorii, care recunosc neuraminidaza virală. Astfel, neuraminidaza contribuie la eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate; previne formarea de agregate de virus la eliberarea din celulă și inactivarea virusurilor la nivelul mucoasei respiratorii; la răspândirea virusurilor la nivelul căilor respiratorii. Zanamivirul și oseltamivirul interacționează cu locul activ al enzimei și inhibă neuraminidaza virală cu agregarea virală la suprafața celulei și reduce răspândirea virusului în tractul respirator.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Amantadina și rimantadina se folosesc pentru profilaxia și tratamentul gripei A, profilaxia sezonieră a gripei A ca o alternativă la vaccinarea antigripală și profilaxia gripei în cazul epidemiilor la pacienții cu risc major (la personalul medico-sanitar, bătrâni, pacienți cu maladii cronice, contacti familiari, la persoanele care nu pot fi vaccinate din cauza alergiei la ouă).

Preparatele se administrează oral câte 100 mg de 2 ori/zi la mesele de dimineață și prânz, de obicei timp de 5 zile. Uneori se administrează pentru tratamentul pneumoniei gripale și crupului gripal. La bolnavii cu risc major se administrează pe tot timpul cât persistă riscul infectării (4-8 săptămâni).

Oseltamivirul se utilizează în tratamentul curativ al gripei tip A și tip B (trebuie inițiat în primele 2 zile de la debutul bolii) câte 75 mg de 2 ori/zi la adulți și 2 mg/kg de 2 ori/zi la copii timp de 5 zile. Pentru profilaxia gripei în timpul epidemiei la pacienții cu risc major se prescriu câte 75 mg/zi.

Zanamivirul se administrează inhalator în cavitatea bucală câte 2 doze a câte 5 mg de 2 ori/zi timp de 5 zile. Tratamentul se începe în primele 2 zile de la debutul bolii. Cu scop profilactic, la persoanele sănătoase, se administrează o dată pe zi.

Preparatele antivirale se consideră doar ca măsuri adjuvante în cursul epidemiilor de gripă la pacienții cu risc major pentru formele grave ale maladii. Ele reduc intensitatea și durata simptomelor la administrarea în primele 2 zile de la debutul gripei.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Amantadina și rimantadina sunt contraindicate în graviditate, epilepsie, afecțiunile renale și hepatice. Necesită precauție asocierea cu simpatomimeticele și anorexigenele, psihotropicele și băuturile alcoolice.

Zanamivirul este contraindicat în astmul bronșic, bronhopneumopatia cronică obstructivă, iar oseltamivirul – în insuficiența renală.

**Reacțiile adverse.** Amantadina, de regulă, se suportă bine la utilizarea ca preparat antigripal. Se pot constata tulburări neuropsihice: cefalee, amețeli, anxietate, insomnie, dificultăți de concentrație, confuzie (survin în primele ore și sunt corelate cu concentrația plasmatică). Uneori se pot constata: anorexie, greață, constipație.

Zanamivirul poate provoca: greață, bronhospasm, insuficiență respiratorie, iar oseltamivirul: greață, vomă, insomnie, cefalee, amețeli, tuse.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.6.1). Preparatele antigripale se caracterizează printr-o farmacocinetică variată, fiind accesibile pentru administrarea internă, cu excepția zanamivirului, care se utilizează prin inhalatie în cavitatea bucală. Circa 80 % se depun în orofaringe, 15% în căile respiratorii inferioare. În circuitul sistemic ajung aproximativ 20% din doza inhalată.

**Tabelul 2.22.6.1**

**Parametrii farmacocinetici ai preparatelor antivirotoce antigripale**

Parametrii	Amantadina	Rimantadina	Zanamivir	Oseltamivir
Absorbția, biodisponibilitatea (%)	Bună 50-90	Bună Peste 90	Redusă 4-17, se folosește inhalator în cavitatea bucală	Bună 80
Vd	Mare	Mare		Egal cu volumul apei din organism
Cuplarea cu proteinele (%)	67	40	Sub 10	3
Metabolismul	Sub 10 %	75%	Neesențial	Neesențial, în intestin și ficat metabolit activ
Eliminarea (rinichi neschimbat %)	50-90	25	100	95
T <sub>0,5</sub> ( ore)	12-18	24-36	2,5-5	6-10

**Preparatele antivirotoce antiherpetice**

Virusurile herpetice umane au o răspândire largă și frecvent se dezvoltă la pacienții imunocompetenți și imunocompromiși (SIDA, transplant de organe etc.).

**Clasificarea preparatelor antivirale antiherpetice**

**A. Analoși aciclici nucleozidici**

1) analogii guanozinei:

- medicamente active: aciclovir, penciclovir, ganciclovir,
- promedicamente: valaciclovir, famciclovir, valganciclovir

2) analogii dezoxiuridinei: idoxuridina, trifluridina

3) analogii timidinei: brivudina

4) analogii adenozei: vidarabina

**B. Analoși nucleotidici fosfonați antiviruri herpetice: cidofovir**

**C. Inhibitoare ale fuziunii virale: docosanol**

**D. Compuși pirofosfat organici: foscarnet**

**E. Oligonucleotide antisens:** fomivirsen

**F. Inhibitori ai proteinkinazei virale:** maribavir

**Spectrul de acțiune.** Proprietatea comună a acestor preparate este activitatea față de virusurile herpetice, dar ele au și unele particularități ce le fac de elecție în anumite infecții herpetice:

Aciclovir și valaciclovir: VHS-1>VHS-2>VVZ>VEB>VCM

Penciclovir și famciclovir: VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, VHB

Idoxuridină și docosanol : VHS

Brivudină: VHS-1, VVZ

Trifluridină: VHS-1, VHS-2, VCM, unele adenovirusuri

Cidofovir: VHS(1,2,6,8), VVZ, VCM, papilomavirusuri umane, adenovirusuri, poliomavirusuri, poxvirusuri, VHB

Ganciclovir și valganciclovir: herpesvirusuri, în special VCM

Foscarnet: VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, VCM, HIV.

Fomivirsen și maribavir: VCM

**Tabelul 2.22.6.2**

**Preparatele de elecție în funcție de localizarea infecției herpetice**

<b>Virusul</b>	<b>Localizarea</b>	<b>Preparatele de elecție</b>
Virus herpetic simplex tip I (VHS-1)	- cavitatea bucală - față - piele - esofag - creier	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - brivudină, trifluridină, - vidarabină, idoxuridină, - cidofovir, docosanol, foscarnet
Virus herpetic simplex tip II (VHS-2)	- zona genitală - rect - piele - meninge	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - trifluridină, foscarnet - vidarabină, idoxuridină, - cidofovir, docosanol,
Virus varicelo-zosterian (VVZ)	- piele - zona zoster	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - brivudină, vidarabină, - cidofovir, foscarnet
Virus citomegalic (VCM)	- retină - plămâni - intestin - ficat etc.	- aciclovir, valaciclovir, - trifluridină, vidarabină, - cidofovir, foscarnet - ganciclovir, valganciclovir, - fomivirsen, maribavir
Virus Epstein-Barr (VEB)	-mononucleoza infecțioasă	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - foscarnet, maribavir

**Mecanismele de acțiune.** În infecțiile herpetice se utilizează analogii nucleozidici ce participă la sinteza acizilor nucleici sau proteinelor virale în celula infectată prin substituția nucleozidelor naturale în structura acestor macromolecule sau a substraturilor unor enzime implicate în aceste biosinteze.

Analogii nucleozidici ai guanozinei (aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valganciclovir) și timidinei (brivudina) sunt sub formă activă și de promedicamente. Promedicamentele (valaciclovir, famciclovir, valganciclovir) sunt activate la primul pasaj intestinal și hepatic în medicamente active (aciclovir, penciclovir, ganciclovir). Analogii guanozinei și timidinei sunt captați de celula infectată, unde sub acțiunea timidinkinazei virale sunt fosforilați în monofosfat, iar brivudina și în difosfat, care, ulterior, prin intermediul enzimelor celulare sunt activați în trifosfat. Aciclovirul, penciclovirul, brivudina, ganciclovirul trifosfatul inhibă ADN-polimeraza virală prin competiție cu deoxiguanozintrifosfatul și împiedică sinteza și elongarea ADN-lui viral cu reducerea integrității și funcționalității lui.

Trifluridina, idoxuridina și vidarabina sunt activate prin kinaze celulare în monofosfat și ulterior în trifosfat. Trifluridina monofosfat inhibă ireversibil timidilat sinteza cu împiedicarea conversiei deoxiuridinmonofosfatului în deoxitimidinmonofosfat. Idoxuridina, vidarabina și trifluridina trifosfat blochează competitiv ADN-polimeraza sau se încorporează în ADN viral și celular cu o transcripție greșită. Trifluridina și idoxuridina, din cauza inhibiției sintezei ADN-lui celular, se utilizează numai topic.

Cidofovirul, ca analog monofosforilat al citozinei, în celula infectată este fosforilat în difosfat prin intermediul enzimelor celulare fără o fosforilare inițială virusdependentă. Cidofovirul difosfat, prin competiție cu deoxicitozina trifosfat, inhibă ADN-polimeraza cu stoparea elongării ADN-ului. ADN-polimeraza virală este inhibată la concentrații de 8-600 ori mai mici ca enzima respectivă umană.

Docosanolul, datorită împiedicării fuziunii membranelor virale și celulare, blochează intrarea virusului în celulă.

Foscarnetul interacționează direct cu ADN-polimeraza virusului herptic și revers-transcriptaza HIV prin blocarea reversibilă, necompetitivă a locului de legare pirofosfat a enzimei. Preparatul previne clivarea pirofosfatului de nucleotidele trifosfatate și împiedică extensia ulterioară a lanțului ADN viral.

Fomivirsenul interacționează cu ARNm cu formarea unui duplex ce oprește translarea ARNm viral cu inhibarea sintezei unor proteine cu proprietăți fiziologice importante și împiedicarea replicării VCM. Preparatul poate inhiba și adsorbția virusului pe suprafața celulei.

Maribavirul inhibă sinteza ADN fără a fi supus unor fosforilări preventive. Preparatul inhibă fosforilarea unor proteine și formarea unor complexe noi de replicare ADN prin blocarea proteinkinazei virale, responsabilă de eliberarea nucleocapsidei VCM uman din nucleu ce micșorează replicarea virală.

Rezistența virusurilor herpetice se poate dezvolta prin: absența sau producerea insuficientă a timidinkinazei virale; alterarea ADN-polimerazei, inclusiv datorită mutațiilor; modificări ale enzimelor specifice.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele antiherpetice pot manifesta o selectivitate față de anumite virusuri. Aciclovirul și valaciclovirul se indică în: infecții herpe-

tice oculare (keratită etc.); infecții herpetice cutanate sau mucoase (orofacial); infecții herpetice genitale recurente; varicela la copii și pacienții cu risc de forme severe (adulți, maladii pulmonare sau cutanate cronice, tratament de durată cu glucocorticoizi etc.); infecții herpetice sistemice (encefalite, herpes neonatal); infecții herpetice cu VHS (encefalite) sau VVZ (varicelă și zona zoster) la pacienții imunocompromiși; profilaxia antiVCM la pacienții imunodeprimați (transplant de organ); infecții cu VEB (efecte tranzitorii).

Aciclovirul se administrează local, intern și i/v în perfuzii. În herpesul ocular se folosește unguentul oftalmic 3% de 5 ori/zi, iar în cel orofacial și genital – cremă de 5% de 6 ori/zi. În infecțiile herpetice cutanate sau ale mucoaselor, aciclovirul se recomandă intern câte 200 mg de 5 ori/zi sau 400 mg de 3 ori/zi, iar valaciclovirul – câte 1000 mg de 2 ori/zi timp de 10 zile. În tratamentul infecțiilor genitale recurente se prescrie oral aciclovir câte 400 mg de 2 ori/zi sau valaciclovir 500-1000 mg/zi timp de 1 an. În encefalita herpetică, herpesul neonatal se recurge la perfuzii i/v cu aciclovir în doze de 10 mg/kg la fiecare 8 ore. În varicelă sunt necesare doze mai mari – 800 mg de 4 ori/zi, iar în zona zoster la adulți câte 800 mg de 5 ori/zi.

Penciclovirul și famciclovirul se indică preponderent în infecții cu VHS-1, VHS-2 și VVZ: herpes vaginal primar sau herpes vaginal recidivant cronic; infecții recurente orolabiale sau genitale cu VHS la persoanele cu HIV.

Famciclovirul se administrează în herpesul vaginal, la primul episod – câte 250 mg de 3 ori/zi timp de 5-10 zile, iar în cel recidivant cronic câte 250 mg de 2 ori/zi timp de 1 an. În infecțiile recurente orolabiale sau genitale cu VHS la persoanele cu HIV se recomandă câte 500 mg de 2 ori /zi. Penciclovirul, local sub formă de cremă 1%, se aplică în herpesul orolabial recurent la persoanele imunocompetente. Preparatul este administrat i/v în infecții cutaneomucoase cu VHS la bolnavii imunodeprimați. În herpesul zoster famciclovirul se utilizează câte 500 mg de 3 ori/zi intern timp de 10 zile.

Idoxuridina, sub formă de soluție sau unguent, se folosește în : keratita cu VHS (principala indicație); herpes labial, genital, zona zoster.

Brivudina este preferată în infecții cu VHS-1 și VVZ: keratita herpetică; herpes labial; infecții cu VHS sau VVZ la bolnavii imunodeprimați. Preparatul se administrează intern câte 125 mg de 4 ori/zi în infecții cu VHS sau VVZ la bolnavii imunodeprimați. Brivudina se folosește local sub formă de soluție sau unguent 0,1-1% în keratita herpetică, iar crema 5% – în herpesul labial.

Trifluridina este indicată preponderent în keratita herpetică (principala indicație) sub formă de unguent oftalmic sau instilații oculare.

Cidofovirul se prescrie în: retinita cu VCM la pacienții infectați cu HIV; infecții cutaneomucoase cu VHS aciclovir rezistente; herpes genital recurent; condilom acuminat; leziuni papilomatoase și laringiene; moluscum contagiosum extensiv; keratoconjunctivită cu adenovirus; leucoencefalită multifocală. Preparatul se introduce i/v în doze de 5 mg/kg pe săptămână în primele 2 săptămâni, apoi aceeași doză la 14 zile în retinita cu VCM la pacienții infectați cu HIV, infecții cutaneomucoase cu VHS aciclovir rezistente, leucoencefalită multifocală. În papilomatoza respiratorie la adulți și copii, papilomatoza vaginală se injectează în focarul leziunii, iar în retinita cu VCM în corpul vitros. Local se folosește gelul de 1%.



Docosanolul se indică în herpes orolabial recurent sub formă de cremă 10% cu o eficacitate importantă la aplicarea în primele 12 ore de la apariția simptomelor clinice.

Ganciclovirul și valganciclovirul sunt preferați în infecții cu herpesvirusuri, în special VCM: retinita cu VCM la pacienții imunocompromiși; prevenirea infecției cu VCM în transplant de organe; alte afecțiuni infecțioase cu VCM (gastroenterită, hepatită) la bolnavii cu SIDA sau transplant de organe; keratita cu VHS (ganciclovir); hepatita cu virusul hepatitic B (ganciclovir); pneumonia cu VCM (în asociere cu imunoglobulinele). În retinita cu VCM, în leucoencefalită multifocală ganciclovirul se administrează i/v câte 5 mg/kg de 2 ori/zi timp de 2 săptămâni, apoi 5 mg/zi i/v sau oral până la negativarea markerilor virusologici. Valganciclovirul, în doza de 450 mg de 2 ori/zi, ca terapie de atac și întreținere are o eficacitate similară cu ganciclovirul i/v.

Fomivirsenu este activ față de tulpinile de VCM rezistent la ganciclovir, foscarnet, cidofovir în: retinita cu VCM la bolnavii intoleranți sau ce nu răspund la alte terapii; retinita cu VCM la pacienții cu HIV.

Foscarnetul la administrarea i/v în doza de 180 mg/kg/zi, subdivizată în prize egale la 8 ore, se prescrie în: retinita cu VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir; retinita cu VCM la bolnavii cu SIDA; infecții cutaneomucoase cu VHS și VVZ, rezistente la aciclovir.

Maribavirul este de elecție în: infecții cu VCM.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Preparatele antiherpetice sunt contraindicate în: hipersensibilitate la preparat; sarcină și alăptare. Cu precauție trebuie folosite în afecțiuni hepatice și/sau renale severe, asocieri cu medicamente nefrotoxice (foscarnet, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir).

**Reacțiile adverse.** Printre reacțiile adverse se constată cele sistemice și locale. Unele preparate din cauza efectelor sistemice importante nu se administrează pentru efectul resorbtiv.

La administrarea i/v sau internă se pot constata:

- fenomene toxice neurologice și psihice (cefalee, confuzie, delir, halucinații, tulburări de comportament, mai rar – convulsii sau comă);
- nefrotoxicitate (proteinurie, glucozurie, insuficiență renală);
- mielosupresie (trombocitopenie, neutropenie, mai rar anemie);
- insuficiență hepatorenală (hiperbilirubinemie, creșterea transaminazelor);
- dereglări dispeptice (greață, vomă, diaree, dureri abdominale etc.);
- febră, flebite (i/v);
- dereglări hidroelectrolitice (foscarnet – hipokaliemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipo- sau hipercalcemie);
- potențial cancerigen, teratogen, mutagen.

La utilizarea topică se pot constata:

- iritare locală (senzații de arsură, înțepătură etc.);
- dureri locale, ulcerații;
- eritem, urticarie, prurit;
- inflamație, edem.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.6.2). Preparatele antivirale antiherpetice, la aplicarea topică, de regulă, nu determină concentrații sistemice importante, dar care

se pot acumula în veziculele herpetice. La administrarea internă se constată o biodisponibilitate mai mare a promedicamentelor, care la primul pasaj intestinal și hepatic se transformă în medicamente active. Majoritatea preparatelor se caracterizează printr-o cuplare neesențială cu proteinele plasmatice și o distribuție largă în organism, deoarece au un volum de distribuție mare, egal sau care depășește volumul apei din organism. Dacă la primele preparate (aciclovir, valaciclovir) se determină o perioadă de înjumătățire mică atât în plasmă, cât și intracelular, atunci preparatele mai noi se caracterizează printr-o menținere mai durabilă în celulă datorită unui  $T_{0,5}$  mai mare ca în plasmă.

**Tabelul 2.22.6.2**

**Parametrii farmacocinetici ai preparatelor antiherpetice**

Parametrii	Aciclovir	Valaciclovir	Penciclovir	Famciclovir	Ganciclovir	Cidofovir	Foscarnet
Absorbția, biodisponibilitatea (%)	10-30	70	5	65-77	sub 10	sub 5	9-17
Distribuția, Vd	Largă, de 2 ori mai mare ca volumul apei din organism	Largă, de 2 ori mai mare ca volumul apei din organism	Largă, de 2 ori mai mare ca volumul apei din organism	Largă, de 2 ori mai mare ca volumul apei din organism		Bună, egal cu volumul apei din organism	
Cuplarea cu proteine (%)	9-33	9-33	Sub 20	Sub 20	1-2	6	15
Concentrația în LCR(% ser)	50	50	Nu e stabilit	Nu e stabilit	20-70	Nu e stabilit	70
Metabolismul	15%	Trece în aciclovir	5%	Trece în penciclovir	Neesențial	Neesențial	Neesențial
Eliminarea (% rinichi neschimbat)	60-90	Sub formă de aciclovir	70	Sub formă de penciclovir	Peste 90	Peste 90	Peste 80
$T_{0,5}$ în ser (ore)	2,5-3	2,5-3	2	2	2-4	2-3	4-8
$T_{0,5}$ în celule (ore)	1	1	7-20	7-20	Peste 24	17-65	-

## Preparatele antivirolice antiretrovirusuri – Anti HIV

Numărul de preparate antiretrovirale este în creștere permanentă, datorită faptului că infecțiile cu retrovirusuri au afectat în lume circa 50 milioane de persoane, iar tratamentul complex a transformat infecția HIV într-o maladie cronică ce evoluează ani sau zeci de ani.

### *Clasificarea preparatelor antiretrovirale*

#### A. Inhibitorii reverstranscriptazei:

1. Analogii nucleozidici: zidovudină, stavudină, lamivudină, didanozină, tenofovir, zalcitabină, emtricitabină, abacavir, amdoxovir;
2. Analogi non-nucleozidici: delavirdină, nevirapin, efavirenz;

#### B. Inhibitori ai proteazei virale: amprenavir, indinavir, ritonavir, pinavir, nelfinavir, lopinavir, sacvinavir;

#### C. Inhibitori ai fuziunii virus-celula țintă: enfuvirtidă.

### **Mecanismul de acțiune**

**Inhibitorii reverstranscriptazei virale (RT).** RT sau ADN polimeraza ARN-dependentă asigură trecerea de la ARN genomic monocatenar la ADN proviral bicatenar, care apoi este integrat în cromozomul celulei-gazdă.

1. Analogii nucleozidici inițiali ai timidinei, citozinei, adeninei și adenozei se supun fosforilării consecutive în mono-, di- și trifosfat. Preparatul trifosfat inhibă RT prin competiție cu deoxinucleotidele trifosfatate naturale și se încorporează în ADN-viral cu stoparea elongării lanțului ADN.
2. Analogii non-nucleozidici se leagă alosteric de enzimă în afara locului de legare a substratului, cu producerea de forme nefuncționale ale enzimei și împiedică sinteza ADN-viral (acțiune specifică anti-HIV-1).

**Inhibitorii proteazei virale** manifestă o afinitate de 100 de ori mai mare decât față de proteaza umană. Proteazele virale asigură trecerea proteinelor virale (HIV) cu lanțuri polipeptidice lungi în fragmente mai mici (proteine structurale mature și funcționale). Inhibitorii proteazelor virale se cuplează cu situsurile de clivare, cu formarea de particule imature și neinfecțioase și respectiv se blochează maturarea virală. Preparatele respective sunt substrat pentru P-glicoproteină, o pompă de eflux, care limitează penetrarea în celule și difuziunea în țesuturi. Inhibitorii proteazei virale sunt inhibitori ai citocromului P-450, îndeosebi ritonavirul.

**Inhibitorii fuziunii virus – celula-țintă** blochează acțiunea glicoproteinei gp41 de ancorare în membrana celulei-țintă și de inițiere a fuziunii celor două învelișuri lipidice (viral și membrana celulară).

**Indicațiile și regimul de dozare.** Preparatele antivirale antiHIV se indică în: chimioprolaxia la persoanele sănătoase expuse riscului infectării; prevenirea transmisiei prenatale la femeia gravidă infectată cu HIV; infecțiile cu HIV la adulți și copii (mai frecvent în asocieri de inhibitori ai RT nucleozidici, nucleozidici + non-nucleozidici, nucleozidici + inhibitori ai proteazei); infecții HIV-1 la adulți (non-nucleozidici + alți antiretrovirali); infecții cu HIV cu tulpini multirezistente (efuvirtida).

Zidovudina se administrează intern la adulți câte 500-600 mg/zi subdivizate în 2-6 prize, iar în cazuri grave – prin perfuzii i/v. Didanozina se recomandă oral câte 125-250 mg

de 2 ori/zi în afara meselor. Stavudina se prescrie câte 30-40 mg la interval de 12 ore, iar zalcitabina câte 0,75 mg de 3 ori/zi. Tenofovirul în doza de 300 mg/zi și emtricitabina 200 mg/zi se indică într-o priză în infecția HIV în diverse asocieri.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Analogii nucleozidici ai RT sunt contraindicați în: hipersensibilitate la preparat; lactație, copii până la 3 ani; leucopenie și anemie (zidovudina); neuropatii periferice (stavudina); insuficiența hepatică și/sau renală gravă (stavudina). Preparatele se vor utiliza cu precauție în timpul gravidității, în afecțiuni renale și hepatice, alcoolism, edeme, pancreatită (didanozina).

Inhibitorii non-nucleozidici au contraindicații absolute sau relative în: hipersensibilitate la preparat; graviditate; lactație; insuficiența hepatică și/sau renală; hepatitele virale acute și cronice; alcoolism; narcomanie; encefalopatie; la copii până la 3 ani.

Inhibitorii proteazei virale sunt contraindicați sau se folosesc cu precauții în: hipersensibilitate la preparat; graviditate; lactație; insuficiența hepatică și/sau renală; asociere cu preparatele ce se metabolizează prin citocromul P-450; la copii.

**Reacțiile adverse.** La utilizarea preparatelor antiretrovirale, cu o frecvență diferită, se pot constata:

- tulburări gastrointestinale: greață, vomă, diaree, dureri abdominale, modificări ale gustului, meteorism, xerostomie etc.
- pancreatită uneori acută, fatală;
- hepatotoxicitate (hepatomegalie, creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie, icter etc.);
- dereglări neurologice: cefalee, amețeli, insomnii, neliniște, confuzie, amnezie, depresie, agitații, iritabilitate etc;
- neuropatie periferică, parestezii, retinită și nevrită optică;
- mielosupresie: anemie, neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie;
- reacții alergice: febră, erupții cutanate, dermatite (uneori severe), eritem, noduli, sindromul Stevens-Johnson, rash etc.
- acidoză lactică, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, diabet;
- diverse: cristalurie, căderea părului, uscăciunea pielii.

**Farmacocinetica** (vezi tabelul 2.22.6.3). Preparatele antivirale antiHIV se caracterizează prin absorbție și biodisponibilitate variată (10-90%), însă pentru majoritatea din ele aceasta constituie 60-90%. Pentru analogii nucleozidici și non-nucleozidici ai RT e caracteristică: o cuplare nesemnificativă cu proteinele plasmatice (5-40%); o metabolizare variată în ficat (20-80%); o eliminare mai considerabilă sub formă neschimbată prin urină (5-70%); o perioadă de înjumătățire mai mare în celulă decât în plasmă. În același timp inhibitorii proteazei: se cuplează intens cu proteinele plasmatice (peste 90%); se metabolizează extensiv în ficat și produc inhibiția citocromului P-450 cu reducerea metabolizării altor preparate; au un  $T_{0,5}$  relativ mic (2-12 ore).

### **Preparatele utilizate în tratamentul hepatitelor virale**

În *hepatita produsă de virusul hepatitic B* se folosesc: interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudină, emtricitabină, ribavirină, clevudină, entecavir, adefovir dipivoxil, tenofovir, timozină alfa 1.

În *hepatita produsă de virusul hepatitic C* se folosesc: interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, levovirina, ribavirină.

Parametrii farmacocinetici ai preparatelor antiretrovirale

Preparatele	Biodisponibilitatea (%)	Cuplarea cu proteinele (%)	Metabolizarea (%)	Eliminarea prin rinichi (% neschimbat)	T <sub>0,5</sub> în plasmă (ore)	T <sub>0,5</sub> în celulă (ore)
1	2	3	4	5	6	7
Zidovudină	60	20-38	60-80	15	0,8-1,9	3-4
Lamivudină	80	<35	20-30	70	5-7	12
Stavudină	80-90	<5	80	40	1,4	3,5
Didanozină	40	<5	50	20-50	1	8-24
Abacavir	>70	50	>80	<5	0,8-1,5	3
Zalcitabină	90	<5	20	70	1-2	2-3
Nevirapină	90	60	Extensiv	<3	25-30	
Efavirenz	50	99	Extensiv	<3	40-50	
Delavirdină	85	98	Extensiv	<3	2-11	
Amprenavir	35-90	90	Extensiv	<3	7-11	
Indinavir	60-65	60	Extensiv	11	1,5-2	
Nelfinavir	20-80	98	Extensiv	1-2	3,5-5	
Ritonavir	65-75	98-99	Extensiv	3,5	3-5	
Sacvinavir	12	98	Extensiv	<3	7-12	
Lopinavir /ritonavir	?	98-99	Extensiv	<3	6-8	

### INTERFERONII

Interferonii (INF) se clasifică: INF-alfa, INF-beta, INF-gama.

INF sunt citochine cu acțiune antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă, sintetizați de celule sub influența diferitor inductori și care la rândul lor induc modificări biochimice ce creează o stare antivirală în celulele infectate.

INF-alfa și INF-beta se mai numesc interferoni tip I și se produc, practic de toate celulele, ca răspuns la infecții virale și la alți stimuli, ca IL-1; IL-2; TNF-alfa. Acești interferoni sunt acidostabili ce acționează pe aceeași receptori pe celula-țintă și manifestă preponderent acțiune antivirală și antiproliferativă.

INF-gama se mai numește interferon tip II și este produs de limfocitele T, macrofage, celulele naturale killer. Interferonul respectiv manifestă preponderent efect imunomodulator, iar cel antiviral este mai slab. INF-gama este o proteină acidoinstabilă ce acționează pe alți receptori de pe celulele-țintă și reglează clasa I de antigeni de mare histocompatibilitate și alți markeri de suprafață.

**Spectrul de acțiune.** Interferonii posedă un spectru larg de acțiune ce include virusul hepatitic B și C, virusul citomegalic, papilomavirusul, herpesvirusurile, virusul

HIV etc. În general virusurile ADN-dependente sunt mai puțin sensibile. Interferonii se consideră, de regulă, efectivi în infecțiile virale de diferită genă, îndeosebi formele grave, ca preparate de primă intenție sau de rezervă.

**Mecanismul de acțiune.** Interferonii acționează în mare măsură selectiv pe specia care îi produce. Interferonii interacționează cu receptorul membranelor specifice și activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT (tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT – semnal de traducere și activare a transcripției). Factorul STAT activat se deplasează în nucleu, unde se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la INF și le deprează.

**Efectele interferonilor.** Interferonii manifestă acțiune antivirală, antiproliferativă și imunomodulatoare, gradul de manifestare al cărora depinde de tipul interferonilor. Acțiunea antivirală a interferonilor se realizează practic la toate etapele infecției virale, dar mai marcant se poate inhiba: penetrarea virusului și decapsidarea; sinteza ARNm viral și translația proteinelor virale și/sau asamblarea și eliberarea virusului.

Momentul principal în acțiunea antivirală este inhibiția sintezei proteinelor. INF induce enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translației ARNm în proteine.

Efectele INF asupra sintezei proteinelor ce intervin în replicarea virală sunt:

- 1) inhibiția transcrierii: activează proteina Mx (proteina celulară specifică); blochează sinteza ARNm.
- 2) inhibiția translației: activează metilaza ce blochează metilarea cap ARNm; activează oligoadenilatsintetaza și o proteinkinază, care pot inhiba sinteza proteinei în prezența ARNm dublu catenar; activează o fosfodiesterază care clivează o porțiune a ARNt, prevenind elongația peptidică și funcția ARNt.
- 3) inhibiția procesării proteinelor: acționează pe glicoziltransferază ce blochează glicozilarea proteinelor.
- 4) Inhibiția maturării virusului: acționează pe glicoziltransferaza ce blochează maturarea proteinelor; produce leziuni membranare ce blochează înmugurirea virală.

Interferonii pot ameliora starea pacientului în infecția virală și prin modificarea răspunsului imun la infecție cu creșterea efectelor citolitice ale limfocitelor T.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Interferonii recombinati sau pegilați INF alfa-2a și INF-alfa-2b sunt indicați în: hepatite cronice cu virusul hepatitic B (uneori în asociere cu lamivudina) și virusul hepatitic C (uneori în asociere cu ribavirina); sarcomul Kaposi la pacienții infectați cu HIV; leucemia cu celule păroase; leucemia granulocitară cronică; infecții cu papilomavirusuri (vegetațiile venerice în condilomata acuminatum); scleroza multiplă; boli virale maligne.

În hepatita cronică B interferonii recombinati alfa-2a și 2b, ca monoterapie, se prescriu în doze de 10 mln. U de 3 ori/săptămână subcutanat timp de 4-6 luni, iar în hepatita cronică C – câte 3 mln.U de 3 ori/săptămână timp de 6-12 luni. Interferonii pegilați se indică câte 180 μg subcutanat o dată/săptămână timp de 1 an.

În practica medicală se folosesc și alte preparate ale interferonilor. Astfel, INF-alfa 2c se utilizează în infecții herpetice oftalmice (forme epiteliale acute și recidivante); INF-alfa-n1 – în leucemia cu celule păroase; INF- alfa-n3 – în vegetații veneriene; INF-beta – în infecții virotice grave (i/v): encefalite, herpes zoster generalizat și varicela

la imunodeprimați, vegetațiile veneriene; INF-gama – în granulomatoza cronică (sau granulomatoza septică).

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Interferonii sunt contraindicați în: hipersensibilitate la interferoni; neutropenie sau trombocitopenie; maladii cardiovasculare decompensate; ciroza hepatică decompensată; ciroza hepatică (pentru interferonii recombinati, dar nu cei pegilați); psihoză (inclusiv în antecedente); depresie marcantă; convulsii necontrolate; transplantarea organelor (în afară de ficat); graviditate. Preparatele interferonilor se vor utiliza cu precauție în maladii autoimune, la femeile care alăptează, în diabetul zaharat necontrolat, la copii (nu se folosesc interferonii pegilați) și afecțiunile renale (poate fi necesară corecția dozelor).

**Reacțiile adverse.** Se consideră că reacțiile adverse la interferoni sunt dependente de doză. Convențional, acestea se subdivizează în precoce (apar în primele ore sau zile de tratament) și tardive (survin pe la 2-6 săptămâni de tratament). Reacțiile adverse precoce se manifestă prin sindrom pseudogripal (la câteva ore după injectare): astenie, febră, frisoane, transpirații; cefalee, mialgii, artralгии; greață, vomă, diaree. Acest sindrom poate fi destul de pronunțat, din care considerentele pacienții trebuie informați despre aceste simptome, precum și că ele vor diminua treptat la administrările ulterioare. În acest caz preparatul nu se suspendă, iar la necesitate înainte de injectarea interferonului se va administra paracetamol.

Reacțiile adverse tardive pot avea un caracter mai persistent și mai grav, ce pot impune întreruperea tratamentului. Se constată efecte toxice sistemice la nivelul:

- 1) SNC: somnolență, confuzii, tulburări de comportament și de memorie, depresie, anxietate, insomnii, convulsii;
  - 2) sistemului nervos periferic: parestezii, prurit, tremor;
  - 3) sângelui: mielosupresie prin granulocitopenie, trombocitopenie, anemie, agranulocitoză;
  - 4) SCV: aritmii, cardiomiopatie tranzitorie, hipotensiune arterială, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
  - 5) pulmonilor; tuse, dispnee, pneumonie, fibroză pulmonară, edem pulmonar, stop respirator;
  - 6) tubului digestiv: anorexie, greață, vomă, xerostomie, diaree, pierdere ponderală, modificări ale gustului, iar uneori – constipație, meteorism, acutizarea ulcerului, hemoragie, creșterea peristaltismului;
  - 7) ficatului: creșterea enzimelor (AlAT, FA, LDH), hiperbilirubinemie;
  - 8) sistemului endocrin: tiroidită autoimună;
  - 9) diverse: mialgii, rash, insuficiență renală, retinopatie, hiperlipidemie, alopecie.
- Uneori se pot forma anticorpi antiinterferoni alfa-2a cu reducerea eficacității.

**Farmacocinetica.** Interferonii, fiind preparate de origine proteică, se inactivează în tubul digestiv din care cauză se administrează parenteral. După injectarea s/c sau i/m biodisponibilitatea constituie circa 80%. Concentrația maximă se atinge peste 4-8 ore. Picul acțiunii antivirale se atinge în 24 ore și scade după 6 zile. Eliminarea din sânge este legată de distribuția tisulară, captarea celulară. Interferonii se metabolizează preponderent în rinichi și mai puțin în ficat. Eliminarea este prelungită – 18-36 ore, iar  $T_{0,5}$  la administrarea s/c constituie 2-4 ore. La injectarea i/v  $T_{0,5}$  al INF-alfa este de 40 min, INF-beta – 4 ore, INF-gama – 30 min.

Interferonii produc efecte biologice de durată ce nu pot fi corelate cu farmacocinetica lor.

Interferonii pegilați (PEGINF) sunt INF standard prin suplimentarea unor molecule mari de polietilenglicol ce determină: 1) o ameliorare a farmacocineticii (crește  $T_{0,5}$ , scade clearance-ul renal; se mențin concentrații plasmatice eficiente mai îndelungate; se reduc fluctuațiile plasmatice; se prelungește durata efectului terapeutic până la o săptămână); 2) o scădere a antigenității proteinei de care se leagă; 3) o diminuare a imunogenicității și toxicității; 4) o creștere a solubilității și rezistenței la proteoliză; 5) o administrare comodă (o singură dată pe săptămână).

**Lamivudina.** Preparatul este un analog nucleozidic al deoxicitizinei, activ față de retrovirusuri și virusul hepatitic B.

**Mecanismul de acțiune.** Lamivudina, în celulele infectate, sub acțiunea enzimelor celulare, se transformă în lamivudină trifosfat care inhibă competitiv ADN-polimeraza VHB și blochează terminarea lanțului de ADN viral. În celulele infectate are o perioadă de înjumătățire de 17-19 ore.

În cazul infecției HIV, lamivudina trece în lamivudina trifosfat care concurează cu deoxicitidina trifosfat pentru legarea de reverstranscriptaza HIV și se încorporează în ADN cu împiedicarea elongării lanțului ADN proviral. În celulele infectate are o perioadă de înjumătățire de 10-15 ore.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Lamivudina este indicată în: hepatita cronică cu virusul hepatitic B la bolnavii ce nu răspund la interferoni; ciroză compensată; profilaxia infectării după transplant; tratamentul și profilaxia infecției HIV (în asociere cu alte preparate antiretrovirale).

În hepatita cronică B se prescrie în doze de 100 mg/zi într-o priză timp de 2 ani.

**Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare.** Lamivudina este contraindicată în: hipersensibilitate la preparat; graviditate; lactație. Preparatul se utilizează cu precauție: la copii (au fost semnalate cazuri de pancreatită, parestezii); la pacienții vârstnici cu afecțiuni renale (va fi necesară corecția dozelor); la bolnavii cu pancreatite, neuropatii periferice.

**Reacțiile adverse.** La administrarea lamivudinei se pot constata efecte adverse la nivelul:

- sistemului nervos: cefalee, amețeli, fatigabilitate, insomnie, slăbiciune, parestezii, neuropatii periferice;
- tubului digestiv: dureri sau disconfort în abdomen, greață, vomă, diaree, pancreatită;
- ficatului: creșterea transaminazelor, hepatomegalie cu steatoză;
- sângelui: anemie, neutropenie;
- pulmonilor: tuse, infecții ale căilor respiratorii;
- diverse: erupții cutanate, alopecie.

**Farmacocinetica.** Lamivudina, la administrarea internă, are o absorbție digestivă bună și rapidă cu o biodisponibilitate de 80%. Alimentația nu influențează semnificativ biodisponibilitatea, dar prelungesc timpul atingerii concentrației maxime, care obișnuit se realizează în decurs de 0,5-2 ore. Preparatul are un volum de distribuție (Vd) mare ce corespunde lichidului total din organism cu difuziunea bună în țesuturi și lichidele



biologice, inclusiv trece prin bariera hematoencefalică și placentă. Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 36%. Lamivudina se supune parțial metabolismului, dar se elimină preponderent prin rinichi sub formă neschimbată (70%).  $T_{0,5}$  în plasmă este de 2-11 ore la adulți și circa 2 ore la copii, iar în celulă – 10-19 ore.

**Adefovir pivoxil.** Preparatul exercită acțiune asupra hepadna-, retro- și herpesvirusuri. Mecanismul de acțiune se datorează fosforilării adefovirusului în adefovir difosfat care inhibă specific polimerazele virale.

Adefovirusul se indică în hepatita cronică B în doze de 10 mg/zi.

La utilizarea preparatului se pot constata așa reacții adverse ca: nefrotoxicitate, acidoză lactică, hepatomegalie, oboseală, cefalee, slăbiciune musculară, dureri abdominale, diaree.

Adefovirusul dipivoxil se administrează intern cu o biodisponibilitate de 59%. În organism este convertit în adefovirus cu o  $C_{max}$  peste 2 ore. Se elimină renal.  $T_{0,5}$  în plasmă constituie 7,4 ore, în celulă 12-30 ore.

**Entecavirul** este un analog guanozinic, care în celulele infectate este fosforilat în entecavir fosfat, ce inhibă competitiv polimeraza HIV și afectează elongația ADN. Preparatul protejează bolnavii cu HVB cronică împotriva dezvoltării carcinomului.  $T_{0,5}$  intracelular constituie 15 ore.

### Preparatele antivirale active în infecțiile cu virusul sincițial respirator

**Ribavirina și analogii ei.** În infecțiile cu virusul sincițial respirator (responsabil de 65% din bronșiolitele sugarului) se folosește ribavirina, analog al guanozinei, precum și levovirina (izomer al ribavirinei care mai rar produce anemie hemolitică) și viramidina (promedicament, precursor al ribavirinei ce se formează preferențial în ficat).

**Spectrul de acțiune.** Ribavirina se consideră un preparat antiviral cu spectru larg, activ față de virusurile ADN- (VHS VSR) și ARN-dependente (VHC, HIV-1, virusurile gripei A și B, virusurile paragripale, paramixovirusuri).

**Mecanismul de acțiune.** Ribavirina, sub acțiunea adenozin kinazelor celulei parazitare, se transformă în ribavirină monofosfat care inhibă trecerea inozinmonofosfatului în xantin monofosfat, o etapă-cheie în sinteza GTP și deoxiguanozintrifosfatului, și respectiv sinteza acidului nucleic cu stoparea replicării virale. Ribavirina trifosfat inhibă activitatea transcriptazei virusului gripal cu împiedicarea transcrierii ARN genomic gripal.

În infecția cu virusul hepatitic C preparatul poate acționa prin:

- 1) mecanisme directe: împiedică proteina nestructurală 5B care codifică o ARN polimerază dependentă de ARN, responsabilă de replicarea virală; acționează cu un ARN mutagen, introducând mutații în genomul VHC ce induce formarea de particule virale cu defect și reduce infectarea;
- 2) mecanisme indirecte: crește imunitatea mediată de celulele T ale gazdei împotriva infecției virale; inhibă inozinmonofosfatdehidrogenaza în celula-gazdă.

Față de mai multe virusuri manifestă multiple modalități de acțiune, precum: induce o mutageneză letală a virusurilor ARN (numită catastrofa genomică); inhibă formarea porțiunii cap a ARNm viral; efect citotoxic asupra celulelor infectate cu VHS-1, virusul hepatitic A.

**Indicațiile și regimul de dozare.** Ribavirina este indicată în: bronșiolita și pneumonia cu VSR la copii; hepatita VHC cronică (asociată cu INF-alfa 2b); ocazional în: infecții grave cu virusul gripei; infecții cu adenovirusuri, vaccinia sau virusul paragripal la bolnavii imunocompromiși; infecții cu arenavirusuri (virusul febrei Lassa și altele ce produc febre hemoragice).

În bronșiolita și pneumonia cu VSR soluția de ribavirină se administrează sub formă de aerosol în doza de 0,8 mg/kg/oră timp de 12-18 ore pe zi pentru 3-7 zile. În hepatita cronică C preparatul se prescrie câte 1000-1200 mg/zi în asociere cu interferon alfa-2b timp de 24 săptămâni.

**Contraindicațiile și precauțiile.** Ribavirina este contraindicată în: graviditate; lactație; anemie; insuficiență hepatică și/sau renală gravă; insuficiența cardiacă gravă; hemoglobinopatii; forme ușoare-moderate cu VSR; asocierea cu zidovudina; la copii cu ventilație asistată. Preparatul se utilizează cu precauție în: diabetul zaharat decompensat; hipertensiunea arterială necontrolată; tromboembolia arterei pulmonare; insuficiența cardiacă; maladiile glandei tiroide; ciroza hepatică; hepatita autoimună; depresie; la vârstnici.

**Reacțiile adverse.** Ribavirina manifestă toxicitate înaltă și poate fi responsabilă de:

- tuse, dispnee, apnee, bronhospasm, edem pulmonar, pneumonie, atelectazie, pneumotorax, deprimarea funcției respiratorii (va necesita respirație asistată);
- hipotensiune arterială, bradicardie, asistolie, aritmii, stop cardiac;
- anemie, anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie;
- astenie, cefalee, insomnie, oboseală, iritabilitate, depresie;
- anorexie, greață, gust metalic, meteorism, dureri în abdomen, hiperbilirubinemie;
- erupții cutanate, prurit, conjunctivită;
- efect teratogen.

Persoanele sănătoase care lucrează în încăperea unde preparatul se administrează pacientului, trebuie protejate de inhalarea ribavirinei.

**Farmacocinetica.** Ribavirina se absoarbe activ în porțiunea proximală a intestinului subțire cu ajutorul transportorilor nucleozidelor. Starea de echilibru se atinge în decurs de 4 săptămâni. Alimentațiile bogate în lipide cresc concentrația plasmatică. Preparatul, datorită unui volum mare de distribuție ( $V_d$  este mare ca urmare a captării intense de celule) se repartizează larg în organism, dar nu realizează concentrații importante în LCR. Ribavirina se acumulează în eritrocite. Metabolizarea are loc prin deribozilare și hidroliză în ficat. Se elimină sub formă de metaboliți prin urină ce impune prudență în insuficiența renală.  $T_{0,5}$  constituie 30-40 ore la o singură priză și 300-400 ore după instalarea concentrației stabile.

**Palivizumabul.** Preparatul reprezintă un anticorp monoclonal umanizat cu acțiune antivirală foarte specifică.

Mecanismul de acțiune al palivizumabului se reduce la influența directă asupra glicoproteinei F de pe suprafața VSR, cu împiedicarea absorbției și internalizării virusului. Astfel, se determină prevenirea diseminării infecției.

Palivizumabul se utilizează în prevenirea infecției cu VSR la copii cu risc mare (prematuri, displazie bronhopulmonară etc.). Preparatul este bine suportat. S-au constatat erupții cutanate, infecții în sfera ORL și căilor respiratorii superioare, iar foarte rar - anemie, creșterea transaminazelor.

## Interacțiunea substanțelor medicamentoase

Medicamentul	Medicamentul administrat concomitent	Tipul și nivelul interacțiunii	Mecanismul interacțiunii	Rezultatul interacțiunii
I. Agoniștii $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor centrali și ai receptorilor imidazolinici (clonidină, metildopă, moxonidină etc.)	2	3	4	5
	Indometacina și analogii ei	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare	Micșorarea efectului hipotensiv
	Derivați pirazolonici (fenilbutazonă etc.)	Același	Retenția $\text{Na}^+$ și a apei	Același
	Glucocorticoizi	Același	Același	Același
	Neuroleptice	Același	Acțiunea $\alpha_1$ -adrenomimetică centrală și influența asupra receptorilor imidazolinici este sporită de efectul adrenoblocant	Creșterea efectului hipotensiv și a pericolului instalării hipotensiunii ortostatice
	Saluretice tiazidice	Același	Creșterea excreției $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ și a apei	Creșterea efectului hipotensiv
	Alcoolul etilic	Farmacodinamic, inhibarea SNC	Sumarea efectelor	Creșterea efectului sedativ
	Medicamentele inhibitoare ale SNC (antidepresive, cu excepția inhibitorilor selectivi ai MAO, blocantele receptorilor $\text{H}_1$ - histaminici, barbiturice, benzodiazepine, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice etc.)	Același	Aditivitatea și sumarea acțiunii centrale a remediilor antihipertensive	Creșterea efectului inhibant asupra SNC

1	2	3	4	5
	Iohimbină	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Influența antagonistă asupra $\alpha$ -adrenoreceptorilor	Micșorarea efectului hipotensiv
Clonidină, guanfacină, moxonidină	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea efectului ca rezultat al creșterii conținutului de catecolamine în fanta sinaptică și a sensibilității la ele	Posibilitatea dezvoltării crizei hipertensive
	$\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, SNC (centri vasomotori)	Sumarea efectelor de stimulare a $\alpha$ 2-adrenoreceptorilor postsinaptici ai structurilor inhibitorii din SNC și a efectelor $\beta$ -adrenoblocantelor	Creșterea efectelor hipotensive, crono-, ino- și dromotrop negative, ceea ce este periculos în bradicardii, dereglările de conductibilitate și de ritm cardiac. Manifestări grave ale sindromului rebound, de aceea e necesar a fi anulat preparatul treptat pe parcursul unei săptămâni
Guanfacină	Fenobarbital	Farmacocinetică, metabolismul	Majorarea clearanceului guanfacinei (inducerea oxidării microsomiale în ficat)	Micșorarea efectului hipotensiv, atenție deosebită la anularea fenobarbitalului la pacienții cu insuficiență hepatică cronică
Metildopă	Imipramină	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Interacțiune aditivă ca rezultat al acțiunii suplimentare $\alpha$ -adrenoblocante	Creșterea efectului hipotensiv și a pericolului dezvoltării hipotensiunii ortostatice

1	2	3	4	5
	Levodopă	Farmacodinamică, SNC (sistemul de reglare a TA)	Diminuarea acțiunii inhibitorii a centrului vasomotor din medulla oblongata asupra tonusului vascular, creșterea rezistenței vasculare periferice în urma stimulării de către dopamină a $\alpha$ - și $\beta$ -adrenoreceptorilor	Mieșorarea efectului hipotensiv al metildopei, diminuarea efectelor adverse ale levodopei
	Glicozide cardiace	Farmacocinetică, excreția(?) Farmacodinamică, echilibrul electro-litic (?)	Mieșorarea excreției renale a glicozidelor cardiace, de asemenea o oarecare mieșorare a concentrației K și Mg în sânge(?)	Cumularea glicozidelor cardiace
	Remedii pentru narcoză	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Efectul antihipertensiv al metildopei este amplificat de blocarea ganglionilor simpatici	Pericolul dezvoltării hipertensiunii arteriale
	Anticoagulante indirecte	Fizico-chimice, TGI	Antagonism	Mieșorarea acțiunii hipotensive
	Preparatele litiului	Farmacodinamică, echilibrul electro-litic (?)	Este posibilă mieșorarea conținutului Na <sup>+</sup> intracelular în neuroni	Intoxicarea cu preparatele de litiu
	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică, SNC (centrul vasomotor)	Mărește afinitatea la catecolaminele acumulate în SNC ca rezultat al inhibării MAO	Pericolul dezvoltării crizei hipertensive

1	2	3	4	5
II. AINS	Anticoagulante (directe)	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	-	Crește pericolul hemoragiilor
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, mucoasa gastrică	Inhibarea sintezei prostaglandinelor gastroprotectoare și creșterea pericolului hemoragiilor	Creșterea pericolului hemoragiilor gastrointestinale și a acțiunii ulcerogene
	Spiroalocetonă	Farmacodinamică, sistemul excretor	Inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către acidul acetilsalicilic	Mășorarea efectului diuretic
	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Mășorarea absorbției acidului acetilsalicilic	Mășorarea eficacității acidului acetilsalicilic
	Metoclopramid	Același	Creșterea absorbției acidului acetilsalicilic în urma pătrunderii rapide în intestinul subțire	Creșterea eficacității acidului acetilsalicilic
	Metotrexat	Farmacodinamică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a metotrexatului	Creșterea toxicității metotrexatului
	Fenitoină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurență pentru legarea cu proteinele	Crește pericolul efectelor adverse ale fenitoinci
	Warfarină	Același	Același	Creșterea pericolului hemoragiilor

1	2	3	4	5
	Heparină	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	-	Majorarea pericolului dezvoltării hemoragiilor gastrointestinale în urma creșterii timpului de coagulare
	Antidiabetice orale	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurența cu sulfamilamidele pentru legarea cu proteinele	Creșterea efectului hipoglicemiant
	Antidepresive triciclice	Farmacocinetică, excreția	Creșterea excreției antidepresivelor în urma inhibării reabsorbției canaliculare a lor	Măsurarea concentrației antidepresivelor în sânge și respectiv măsurarea pericolului dezvoltării efectelor adverse
	Tiopental sodic și alte barbiturice	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurența cu barbituricele pentru legarea cu proteinele	Creșterea concentrației barbituricelor în plasma sanguină
Fenilbutazonă	Anticoagulante indirecte, remedii antidiabetice, barbiturice, gluco-corticoizi, antidepresive triciclice, digitoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea de către fenilbutazonă a preparatelor enumerate din legătura cu proteinele	Creșterea concentrației preparatelor enumerate în plasma sanguină și majorarea efectelor lor farmacologice
	Pentoxifilină	Farmacodinamică, trombocitele	Creșterea acțiunii antiagregante	Creșterea pericolului hemoragiilor
	Peniciline, APAS	Farmacocinetică, excreția	Măsurarea clearance-ului renal al penicilinelor și APAS în urma inhibării secreției lor tubulare	Majorarea concentrației penicilinelor și APAS și creșterea efectelor lor farmacologice
	Hingamină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității citocromilor hepatici 2C9	Creșterea pericolului dezvoltării dermatozelor

1	2	3	4	5
Ibuprofen	Moclobemidă	Farmacodinamică, SNC (?)	?	Creșterea eficacității ibuprofenului
	Fenilină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurență cu fenilina pentru legarea cu proteinele	Creșterea pericolului hemoragiilor
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a litului	Creșterea toxicității preparatelor de litiu
	Baclofen	Același	Inhibarea secreției tubulare a baclofenului	Creșterea toxicității baclofenului
Indometacină	Digoxină	Farmacocinetică, excreția și metabolismul	Creșterea activității citocromilor hepatici 3A4	Diminuarea eficacității digoxinei
	Furosemid	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a indometacinei	Creșterea concentrației indometacinei și majorarea efectelor ei
	Propranolol, diuretice tiazidice	Farmacodinamică, sistemul excretor	Micșorarea natriurezei	Micșorarea efectului diuretic
		Farmacocinetică, metabolismul și excreția	Micșorarea biotransformării indometacinei în ficat de către CYP 2C9 în urma diminuării fluxului sangvin hepatic, micșorarea clearance-ului ei renal în urma inhibării secreției tubulare	Creșterea concentrației indometacinei în sânge și majorarea efectelor farmacologice ale ei



1	2	3	4	5	
Ketorolac		Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Retenția lichidului, inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către indometacină	Diminuarea efectului hipotensiv	
	Cumarine	?	?	Crește acțiunea anticoagulantă la administrarea îndelungată a ketorolacului	
	Anticoagulante	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	-	Creșterea pericoulului hemoragiilor	
	Diuretice	Farmacodinamică, sistemul excretor	Inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către ketorolac	Micsorarea efectului diuretic	
	IEC	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Același	Micsorarea acțiunii hipotensive. Creșterea pericoulului hipertensiunii	
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a litiului	Creșterea toxicității litiului	
	Metotrexat	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a metotrexatului	Creșterea toxicității metotrexatului	
	Metoclopramidă	Farmacocinetică, absorbția	Creșterea absorbției paracetamolului în urma accelerării motilității TGI	Creșterea eficacității paracetamolului	
	Paracetamol				

1	2	3	4	5
III. Alcool etilic	Metamizol	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea activității alcool-dehidrogenazei de către metatamol, încetinirea oxidării etanolului	Micșorarea stabilității la acțiunea alcoolului
Cloramfenicol, metronidazol, grizeofulvină, cefalosporine, sulfamilamide, derivații sulfonilureei, furazolidon, derivații de imidazol (clotrimazol, ketoconazol ș. a.)	Același	Același	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei	Dezvoltarea complicațiilor toxice (cefalee, greață, vomă, acufene, vertij, tahicardie, dureri precordiale, eritemul tegumentelor)
IEC (cu excepția lizinoprilului și captoprilului)	Același	Același	Deregarea activării IEC (primul pasaj hepatic) în alcoolism cronic	Micșorarea eficacității IEC
Clonidină	Același	Farmacocinetică, metabolismul	Este posibilă încetinirea metabolismului clonidinei sau alcoolului etilic	Somn profund, pierderea conștiinței, memoriei
Paracetamol, nitrozamine	Același	Farmacocinetică, metabolismul	Activarea de către etanol a CYP 2E1, majorarea formării metabolitului hepatotoxic N-acetil-benzochinonimină	Acțiune cancerigenă
Analgice opioide	Același	Același	Încetinirea metabolismului analgezicelor opioide ca urmare a inhibării CYP 2D6, creșterea permeabilității barerei hematoencefalice (BHE)	Potențarea și prolongarea efectelor analgezicelor opioide, creșterea probabilității dezvoltării efectelor adverse

1	2	3	4	5
	Cafeină	Farmacodinamică, SNC	Creșterea permeabilității BHE de către cafeină	Efectul „treziri” din cauza majorării volumului de distribuție a etanolului, apoi majorarea acțiunii deprimante a etanolului asupra SNC
	Barbiturice, antidepressive tetra- și triciclice	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea metabolizării pre-paratelor ca rezultat al inhibării activității CYP2C19 și 2D6	Majorarea acțiunii sedative
	Barbiturice	Farmacodinamică, SNC	Creșterea permeabilității BHE	Deprimarea centrului respirator
	Inhibitorii MAO	Același	Stimularea de către etanol a eliberării catecolaminelor, încetinirea oxidării lor de către inhibitorii MAO	Creșterea TA, criză hipertensivă, tahicardie
	Efedrină, nafazolină și alte preparate adrenergice pentru tratamentul simptomatic al rinitei	Farmacodinamică, sinapsa	Stimularea de către etanol a eliberării catecolaminelor	Tahicardie, aritmii
	Insulină, preparate hipoglicemizante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Creșterea necesității Jesuturilor în glucoză ca urmare a majorării conținutului catecolaminelor în sânge, provocată de etanol	Majorarea efectului hipoglicemiant
	Glicozide cardiace, diuretice	Farmacodinamică, echilibrul electro-litic	Modificarea conținutului ionilor de potasiu	Aritmii, tahicardie

1	2	3	4	5
	Clonidină, nifedipină, nitrați, β-adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectului antihipotensiv	Majorarea efectului hipotensiv, până la dezvoltarea colapsului
	Acid acetilsalicilic, ticlopidină, clopidogrel	Farmacodinamică, sistemul hemostazelor	Potențarea efectului antiagregant	Creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
	Disopiramidă	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	?	Este posibilă dezvoltarea stărilor hipoglicemice
Alcool etilic (la întrebuintare îndelungată)	Warfarină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 2C9 și accelerarea biotransformării warfarinei	Diminuarea efectului anticoagulant al warfarinei
Alcool etilic (la administrarea unimomentană în doze mari)	Preparate androgene, steroizi anabolici, fenitoină	Același	Inducerea CYP 2C9 și accelerarea biotransformării preparatelor enumerate	Diminuarea eficacității farmacologice a preparatelor ce interacționează
IV. Antagoniștii receptorilor leucotrienici (zafirlucast)	Warfarină	Același	Inducerea CYP 2C9 și încetinirea biotransformării warfarinei	Majorarea efectului anticoagulant al warfarinei și creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
	Eritromicină	Farmacocinetică, absorbția	Mășorarea absorbției acolatului ca rezultat al creșterii motilității TGI	Mășorarea concentrației acolatului cu 40%

1	2	3	4	5	
	Acid acetilsalicilic	Același(?)	Majorarea absorbției acolatului ca rezultat al modificării pH-lui conținutului gastrointestinal	Creșterea concentrației acolatului cu 45%	
	Teofilină	?	?	Micșorarea concentrației zafirlucastului în sânge cu 30%	
	Warfarină	Același	Inhibarea activității CYP 3A4 de către zafirlucast și micșorarea biotransformării teofilinei	Creșterea concentrației teofilinei în sânge, creșterea pericolului dezvoltării efectelor adverse	
<b>V. Anticoagulante indirecte</b>	Amiodaronă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea enzimelor citocromului P450 2C9 de către zafirlucast	Creșterea concentrației warfarinei în sânge și prelungirea timpului protrombinic în medie cu 35%	
	Cimetidină	Același	Inhibarea CYP 2C9 și 1A2	Creșterea efectului anticoagulant	
	Fluorchinolone	Același	Inhibarea CYP 1A2	Același	Același
	Disulfiram	Același	Inhibarea CYP 2C9	Același	Același
	Fluonazol	Același	Același	Același	Același
	Eritromicină	Același	Inhibarea CYP 3A4	Același	Același
	Metronidazol	Același	Același	Același	Același
	AINS	Farmacodinamică, sistemul hemostatic	?	?	Creșterea pericolului hemoragiilor gastrointestinale

1	2	3	4	5
<b>VI. Antidepresive</b> <i>I. Antidepressive ciclice</i> (inhibitorii neselectivi ai receptării neuronale a monoaminelor) triciclice și tetraciclice	Fenilbutazonă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creșterea efectului anticoagulant
	Chinidină	?	?	
	Sulfamilamide	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurența pentru legarea cu proteinele	
	Carbamazepină, barbiturice	Farmacodinamică	Inducerea CYP 1A2, 2C9, 3A4	Diminuarea efectului anticoagulant
<b>VI. Antidepresive</b> <i>I. Antidepressive ciclice</i> (inhibitorii neselectivi ai receptării neuronale a monoaminelor) triciclice și tetraciclice	Alcool, neuroleptice, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale și locale	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor, sistemul antinociceptiv mezencefalic	?	Majorarea acțiunii sedative, deprimante asupra SNC; deprimarea respirației, posibilitatea apariției efectului hipotensiv; creșterea acțiunii analgezice a analgezicelor
	Acid valproic, contraceptive orale, preparate estrogenice, cimetidină, AINS, izoniazidă, fluoxetină, teturam, ciclofosfamidă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 1A2, 2C9, 3A4, 2D6)	Încetinirea metabolismului antidepressivelor, majorarea efectelor de bază și secundare
	Fenitoină, carbamazepină, barbiturice	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 3A4, 1A2)	Majorarea metabolizării antidepressivelor, micșorarea concentrației lor în sânge, diminuarea efectelor farmacologice

1	2	3	4	5
	Fenamină, anticoagulante indirecte	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici	Deprimarea metabolismului preparatelor enumerate și majorarea acțiunii lor
Psihostimulante		Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii centrali și periferici	?	Sub acțiunea antidepresivelor (indeosebi a melipraminei) se micșorează pragul convulsiv, ceea ce poate cere majorarea dozelor preparatelor antiepileptice
Remedii anticolinergice, antihistaminice, antiparkinsoniene, unele neuroleptice, tranchilizante Preparate anticolinesterazice		Farmacodinamică, M-colinoreceptorii Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Antidepresivele cresc conținutul noradrenalinei libere în fanta sinaptică și, prin aceasta, stimularea de către fenamină a adrenoreceptorilor centrali. Acțiunea adrenergică periferică a antidepresivelor creează obstacol pentru realizarea efectelor simpatomimetice periferice ale fenaminei	Majorarea acțiunii psihostimulante a fenaminei și efectului timoanaleptic al antidepresivelor; diminuarea efectelor simpatomimetice periferice ale fenaminei
			Blocarea M-colinoreceptorilor	Sumarea efectelor colinoblocante
			Concurență între antidepresive și acetilcolina liberă pentru locurile de legare pe M-colinoreceptori	Micșorarea efectului miotonic al anticolinesterazelor; diminuarea efectelor colinoblocante centrale și periferice ale antidepresivelor

1	2	3	4	5
	Preparate antiaritmice (chinidină, procainamidă, verapamil), $\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Majorarea acțiunii cardiotoxice și inotrop-negative a preparatelor enumerate
	Glicozizi cardiaci	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Majorarea cardiotoxicității glicozidelor cardiace
	Inhibitori ireversibili ai MAO	Farmacodinamică, sinapsa	Antidepresivele ciclice blochează recaptarea neuronală a monoaminelor; inhibitorii MAO blochează dezintegrarea lor	Creșterea necontrolată a conținutului catecolaminelor libere în fanta sinaptică, creșterea pericolului dezvoltării crizei hipertensive, angorului pectoral, creșterea tensiunii intraoculare
	Epinefrină, norepinefrină, fenilefrină, efedrină, nafazolină	Același	Antidepresivele cresc nivelul catecolaminelor libere în sinapsele adrenergice la periferie ca urmare a diminuării recaptării lor neuronale	Majorarea activității vasoconstrictoare a preparatelor enumerate
	Preparate hipotensive (clonidină, guanetidină, metildopă, rezerpină)	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, SNC	Interacțiune antagonistă ca urmare a creșterii conținutului catecolaminelor libere în SNC și la periferie	Micsorarea efectului hipotensiv, sunt posibile reacții paradoxale de creștere a TA, majorarea efectului sedativ
	Vasodilatatoare periferice (hidralazină, minoxidil, nitroprusiat de sodiu)	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare, acțiunea adrenoblocantă a antidepresivelor	Majorarea acțiunii hipotensive



1	2	3	4	5
	Tiroxină, triiodtironină	Farmacodinamică, sinapsa	Sinergism, antidepresivele cresc conținutul catecolaminelor libere în SNC și la periferie	Majorarea efectelor adrenergice, este posibilă dezvoltarea aritmilor, angorului pectoral
	Vitamină B <sub>6</sub>	Farmacodinamică, MAO	Vitamină B <sub>6</sub> ca coenzimă a MAO favorizează înlăturarea excesului de catecolamine	Diminuarea efectelor adverse ale antidepresivelor
	Nootrope	Farmacodinamică, metabolismul oxidativ în neuroni	?	Majorarea acțiunii timoanaleptice și micșorarea efectelor adverse ale antidepresivelor; este posibilă sporirea anxietății
	Tirostatice	Farmacodinamică, celulele stem granulocitopoietice ale măduvei osoase	?	Creșterea pericolului dezvoltării agranulocitozei
Antidepresive triciclice	Pimozid, probucol	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Alungirea intervalului Q-T, creșterea pericolului dezvoltării aritmilor ventriculare
Amiriptilină	Preparate anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor din medulla oblongata, sistemul antinociceptiv mezencefalic	?	Majorarea efectului sedativ al preparatelor anticonvulsivante; micșorarea pragului activității convulsivante

1	2	3	4	5
	Furazolidon	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității citocromilor hepatici	Creșterea probabilității dezvoltării psihozei acute, dereglarea metabolismului furazolidonului cu blocarea enzimelor hepatice
Clomipramină	Inhibitorii MAO ireversibili	Farmacodinamică, sinapsa	Clomipramina într-un grad mai mare blochează recaptarea neuronală a serotoninei, decât a altor amine; inhibiții MAO frânează dezaminarea serotoninei	Creșterea necontrolată a conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și creșterea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic
Melipramină	Preparate anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacodinamică, SNC	?	Creșterea probabilității dezvoltării convulsiilor
2. Inhibitorii recaptării serotoninei	Alcool, neuroleptice, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale și locale	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor, sistemul antinociceptiv al substanței cenușii centrale al mezencefalului	?	Majorarea acțiunii sedative, deprimante asupra SNC; deprimarea respirației, posibilitatea apariției efectului hipotensiv; majorarea acțiunii analgezice a analgezicelor

1	2	3	4	5
	L-triptofan, inhibitorii MAO, inclusiv furazolidon, selegilină	Farmacodinamică, sinapsa	Inhibitorii recaptării serotoninei într-un grad mai mare blochează recaptarea neuronală a acestui mediator; inhibitorii MAO blochează dezintegrarea lui	Creșterea conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și majorarea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic
	Săruri de litiu	Farmacodinamică, nucleii rafeului trunchiului cerebral	?	Majorarea efectelor serotoninergice ale antidepresivelor și efectelor adverse ale sărurilor de litiu, creșterea concentrației lor în sânge
	Preparatele anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor cromului P450	Accelerarea metabolismului antidepresivelor, micșorarea concentrației lor sangvine
	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 2D6	Deprimarea metabolismului antidepresivelor, creșterea concentrației lor în sânge, majorarea efectelor de bază și secundare
Fluoxetină	Antidepresive triciclice, maprotilină, trazodon, alprazolam, carbamazepină, acid valproic, $\beta$ -adrenoblocante	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor citocromului P450 (CYP 2D6 și 3A4)	Încetinirea metabolismului preparatelor date, creșterea concentrației lor în sânge, dezvoltarea efectelor toxice
	Macrolide	Același	Inhibarea activității funcționale ale izoenzimelor citocromului P450 (CYP 3A4)	Încetinirea metabolismului fluoxetinei, creșterea concentrației ei în sânge, dezvoltarea efectelor toxice

1	2	3	4	5
Fluoxamină	Digitoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmatic	Substituirea digitoxinei din legătura cu proteinele	Creșterea concentrației plasmatice a fracției libere a digitoxinei, majorarea pericolului dezvoltării efectelor adverse
Paroxetină	Fenitoină	Același	Substituirea fenitoinii din legătură cu proteinele	Creșterea concentrației fenitoinii în plasma sanguină
	Neuroleptice (derivații butirifononci)	Farmacocinetică, metabolismul fluoxetinei și butirifononcelor în ficat	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Încetinirea metabolizării haloperidolului, creșterea concentrației lui în sânge cu majorarea concomitentă a concentrației fluoxetinei
	Clozapin, antidepressive triciclice, β-adrenoblocante, teofilină, cafeină, alprazolam, carbamazepină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (2D6, 3A4)	Încetinirea metabolizării preparatelor enumerate, cu creșterea concentrației lor sangvine și cu posibilitatea dezvoltării efectelor toxice
	Acid valproic	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimei specifice a citocromului P450 (CYP2D6)	Încetinirea metabolizării paroxetinei, creșterea concentrației ei în plasma sanguină
	Antidepressive triciclice, pimoșid, perfenazină	Același	Inhibarea activității funcționale a CYP 2D6 și, în măsură mai mică, a 3A4	Încetinirea metabolizării preparatelor enumerate, cu creșterea concentrației lor sangvine și cu posibilitatea dezvoltării efectelor adverse

1	2	3	4	5
Sertralină	Imipramină, desipramină	Același	Inhibarea activității funcționale a CYP 2D6	Încetinirea metabolizării preparatelor enumerate
Diazepam, talbutamid	Diazepam, talbutamid	Același	Inhibarea activității CYP 2D6	Majorarea clearance-ului preparatelor enumerate și creșterea moderată a concentrației lor în sânge
Sărurile de litiu	Sărurile de litiu	Farmacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Majorarea efectelor adverse ale sărurilor de litiu, fără modificarea concentrației lor în sânge
Trazodon	Antidepresive triciclice, haloperidol, maprotilină, pimozid, fenotiazine, tiioxantene, guanozil, metildopă, alcaloizii rauwolfiei	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor din medulla oblongată, M-colinoreceptorii centrali și periferici	?	Majorarea acțiunii sedative și anticolinergice
Preparate anticolinergice, antidiskinetice, antiistaminice	Preparate anticolinergice, antidiskinetice, antiistaminice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor anticolinergice, majorarea reciprocă a acțiunii deprimante asupra SNC a preparatelor antihistaminice și a trazodonului
Preparate hipotensive	Preparate hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Blocarea receptorilor	Creșterea posibilității de micșorare exprimată a TA

1	2	3	4	5
	Digoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmei	Substituirea digoxinei din locurile de legare cu proteinele	Creșterea concentrației sanguine și toxicității digoxinei
	Fenitoină	Același	Substituirea fenitoinci din locurile de legare cu proteinele	Creșterea concentrației fenitoinci în plasma sanguină
3. Inhibitorii MAO	Neuroleptice, benzodiazepine, preparate antihistaminice	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor citocromului P450	Inhibarea metabolismului preparatelor enumerate, majorarea efectelor de bază și secundare
	Etanol, barbiturice, analgezice opioide	Farmacodinamică, formațiunea rețiculară, centrul respirator și vasomotor	?	Efecte posibile: dezvoltarea hipotensiunii arteriale, depriarea respirației, hipertermie, convulsii
	Preparate hipotensive, β-adrenoblocante	Farmacodinamică, SNC	Creșterea necontrolată a conținutului monoaminelor libere	Efecte paradoxale cu creșterea TA
	Adrenomimetice, analeptice	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Hiperstimularea α-adrenoreceptorilor centrali	Efecte posibile: dezvoltarea crizei hipertensive, creșterea presiunii intracraniene, dezvoltarea aritmilor cardiace, acceselor de angor pectoral
	Contraceptive orale	Farmacodinamică, mitocondriile hepatocitelor	Decuplarea fosforilării oxidative	Dereglaarea funcției hepatice

1	2	3	4	5
Tiroxină, triioduronină	Farmacodinamică, adrenoreceptorii	Sinergismul monoaminelor libere și al hormonilor tiroidieni față de adrenoreceptori	Majorarea acțiunilor adrenergice ale inhibitorilor MAO	Majorarea efectelor colinoblocante
Preparate anticolinesterazice	Farmacodinamică, M-colino-receptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante	Majorarea efectelor colinoblocante
Antidepresive triciclice și tetraciclice	Farmacodinamică, sinapsa	Antidepresivele ciclice blochează recaptarea neuronală a monoaminelor; inhibitorii MAO frânează dezintegrarea lor	Creșterea concentrației catecolaminelor libere în fanta sinaptică, pericolul dezvoltării crizei hipertensive, accesului de angor pectoral, creșterea tensiunii intracraniene	Creșterea concentrației catecolaminelor libere în fanta sinaptică, pericolul dezvoltării crizei hipertensive, accesului de angor pectoral, creșterea tensiunii intracraniene
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	Același	Blocarea recaptării neuronale a serotoninei și dezaminării ei oxidative	Creșterea necontrolată a conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și majorarea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic	Creșterea necontrolată a conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și majorarea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic
Insulină, preparatele antidiabetice	Farmacodinamică, β-adrenoreceptorii pancreasului	Stimularea receptorilor de către monoaminele libere	Majorarea acțiunii hipoglicemice a preparatelor	Majorarea acțiunii hipoglicemice a preparatelor
Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Inhibarea activității izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Încetinirea metabolizării antidepressivelor, majorarea efectelor lor de bază și secundare
Carbamazepină	Farmacodinamică, structurile SNC, legate cu reglarea tonusului muscular și coordonarea mișcărilor	?	?	Este posibilă apariția efectelor toxice ale carbamazepinei

I	2	3	4	5
<b>VII. <math>\alpha</math>-adrenoblocante</b> (fenotofamină, prazosină, doxazosină, terazosină, tamsulosină etc.)	Hexametoniu, bendazol, guanetidină, papaverină  $\alpha$ -adrenomimetice, angiotensinamină, midă	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (vasele)  Același	Sumarea efectelor – micșorarea tonusului mușchilor netezi vasculari  Diminuarea reciprocă a efectelor, ca rezultat al acțiunii antagoniste asupra tonusului celulelor musculare netede ale vaselor  Sumarea efectelor	Creșterea efectului hipotensiv  Creșterea efectului hipotensiv  Creșterea efectului hipotensiv, creșterea pericolului dezvoltării hipotensiunii ortostatice
Prazosină, terazosină	Blocantele canalelor de calciu  $\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA  Farmacodinamică, vasele, nodul sinusal	Sumarea efectelor antihipertensive ca rezultat al micșorării rezistenței vasculare periferice, pre- și postsarcinii, minut-volumului. Acțiune antagonistă asupra FCC	Creșterea efectului hipotensiv, înlăturarea tahicardiei reflexe, creșterea pericolului dezvoltării efectului primei doze
<b>VIII. Blocantele canalelor lente de calciu</b> (derivații dihidropiridinici, fenilfahilaminici și benzotiazepinei)	Preparate hipotensive  Diuretice tiazidice  IEC	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA  Același  Același  Același	Sumarea și potențarea acțiunii sinergice a preparatelor  Același	Micșorarea exagerată a TA  Creșterea acțiunii hipotensive  Același



1	2	3	4	5
	$\alpha$ -adrenoblocante	Același	Sinergismul acțiunii	Creșterea acțiunii hipotensive, majorarea pericolului dezvoltării hipotensiunii $\alpha$ -ostatic
	Preparatele vitaminei D	Farmacodinamică, schimbul electro-litic	Interacțiune antagonistă ca rezultat al hipercalcemiei provocate de preparatele vitaminei D	Diminuarea efectelor cardi-ovasculare
	Preparate antimicotice (derivați de azol, ketoconazol, fluconazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației biocantelor canalelor lente de calciu în sânge ca rezultat al inhibării CYP 3A4 în ficat	Creșterea efectelor blocanților canalelor lente de calciu, posibilitatea dezvoltării reacțiilor medicamentoase nedorite
Bepridil	Preparate care provoacă hipokaliemie (de ex: diuretice tiazidice, glucocorticoizi, amfotericină B)	Farmacodinamică, cardiomiocite, nodul sinusal și AV	Accentuarea efectelor dromo-crono- și batmotrop negative. Apariția focarelor ectopice de depolarizare spontană	Creșterea pericolului dezvoltării fibrilației ventriculare
	Preparate antiaritmice (amiodrona, bretiliu, sotalol, chinidină, disopiramidă, critromicină, vincamină)	Același	Sinergism, determinat de blocarea concomitentă a canalelor de calciu, calciu și sodiu, ceea ce duce la creșterea considerabilă a perioadei de depolarizare și a perioadei refractare efective, micșorarea automatismului nodului sinusal, diminuarea conductibilității AV, micșorarea excitabilității cardiomiocitelor, apariția focarelor ectopice de excitație	Majorarea pericolului dezvoltării fibrilației ventriculare

1	2	3	4	5
Derivații dihidropiridinei (nifedipină, nifedipină, isradipină, nitrendipină, nimodipină, felodipină, amlodipină)	Nitrați  β-adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vase  Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vasele coronare	Sumarea efectelor  Sumarea și potențarea efectelor Antagonism	Creșterea efectului antianginal, a tahicardiei reflexe și a hipotensiunii arteriale  Creșterea efectelor antianginal și hipotensiv Înlăturarea tahicardiei reflexe provocate de derivații dihidropiridinei
Derivații fenilalchilaminei (selectivi și neselectivi) și benzotiazepinei (diltiazem)	Nitrați	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vasele coronare și periferice	Sumarea și potențarea efectelor. Antagonism	Creșterea efectelor antianginal și hipotensiv. Micșorarea tahicardiei reflexe provocate de nitrați
Diltiazem	Diazepam	Farmacocinetică, metabolism	Micșorarea biotransformării diazepamului ca rezultat al inhibării activității CYP 1A2 și 3A4	Creșterea concentrației diazepamului în plasma sanguină
Felodipină	Metoprolol  Fenitoină	Farmacocinetică, metabolism  Farmacocinetică, metabolism	Creșterea concentrației metoprololului în plasma sanguină în urma concurenței metabolice (?)  Micșorarea biodisponibilității felodipinei ca rezultat al creșterii biotransformării ei prin inducerea CYP 3A4	Scăderea exagerată a TA, micșorarea FCC  Diminuarea efectelor farmacodinamice ale felodipinei

1	2	3	4	5
Isradipină	Propranolol	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea biodisponibilității ca rezultat al concurenței metabolice: isradipina posedă afinitatea mai înaltă pentru citocromii și ca rezultat inhibă biotransformarea propranololului	Pericolul dezvoltării efectelor farmacologice exagerate ale propranololului
Nifedipină	Propranolol	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea concentrației nifedipinei în sânge ca rezultat al micșorării circulației sanguine hepatice și al clearance-ului hepatic	Acțiune hipotensivă exagerată
Fenitoină		Farmacocinetică, legarea cu proteinele, metabolism	Creșterea concentrației fenitoinii în sânge ca rezultat al substituirii din complexul cu proteinele plasmatic	Posibilitatea dezvoltării reacțiilor nedorite ale fenitoinii
Teofilină		Farmacocinetică, metabolism	Posibilă micșorarea concentrației nifedipinei în sânge ca rezultat al inducerii metabolismului ei de CYP 3A5 în intestine Concurență metabolică: nifedipina posedă afinitate mai mare pentru citocromii hepatici (CYP 3A4) decât teofilina, ceea ce, respectiv, duce la micșorarea biotransformării ei	O oarecare diminuare a efectelor farmacologice ale nifedipinei Creșterea concentrației teofilinei în plasma sanguină

1	2	3	4	5
Nitredipină, nitrendipină, felodipină, verapamil, diltiazem	Digoxină	Farmacocinetică, excreția	Creșterea concentrației digoxinei în sânge ca rezultat al micșorării secreției ei în tubii renali (la asocierea cu nifedipina cu 20%, nitrendipina cu 100%, felodipina cu 40%, verapamilul cu 60-90%, diltiazemul cu 20-60%)	Micșorarea exagerată a FCC. Diminuarea conductibilității AV, dezvoltarea intoxicației digitale
Nitrendipină	Atenolol	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea fluxului sanguin hepatic și a clearance-ului nitrendipinei și creșterea concentrației ei în sânge	Creșterea concentrației plasmatice a nitrendipinei, sporirea efectelor ei
Toți derivații fenilalchilamininei și benzodiazepinei	$\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV	Sinergism	Exprimarea pronunțată a efectelor cronotrop-negativ (până la dezvoltarea insuficienței ventriculare stângi acute) și dromotrop-negativ (până la bloc complet AV), mai ales pe fond de dereglare preexistentă a funcției cardiace și la administrarea intravenoasă a preparatelor. Asocierea este justificată în dereglări de ritm, angină pectorală agravată, care evoluează pe fond de tahicardie exprimată, fără corelare cu insuficiența cardiacă congestivă

1	2	3	4	5
	Preparatele antiaritmice membrano-stabilizatoare (clasa I)	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV cardiomiocite, vase	Același	Efecte ino-, crono- și dromotrop negative exagerate. Tahicardie ca urmare a conducerii antegrade a impulsurilor prin căile de conducere accesorii. Nu se recomandă indicarea verapamilului până la 48 ore după sistarea tratamentului cu preparatele din clasa Ia. Administrarea verapamilului trebuie întreruptă cu 24 ore până la începutul tratamentului cu preparate din clasa Ia
Verapamil, diltiazem	Amiodaronă  Ciclosporină	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV, cardiomiocite  Farmacocinetică, absorbția	Sinergism ca rezultat al blocării suplimentar al canalelor de calciu, calciu și sodiu  Creșterea concentrației ciclosporinei în sânge ca rezultat al inhibării excreției ei în lumenul intestinal	Pericolul stopului cardiac  Posibilitatea dezvoltării efectelor toxice ale ciclosporinei
	Carbamazepină	Farmacocinetică, metabolism	Inhibarea metabolismului carbamazepinei și creșterea concentrației ei în sânge	Posibilitatea dezvoltării acțiunii toxice a carbamazepinei

1	2	3	4	5	
	Teofilină	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea concentrației teofilinei în sânge ca rezultat al posibilei inhibări a activității funcționale a CYP 1A2 și 3A4	Apariția semnelor de supra-dozare a teofilinei	
IX. $\beta$ -adrenoblocante (selective și ne-selective)	Fenitoină	Același	Micșorarea biodisponibilității verapamilului ca rezultat al inducerii CYP 1A2 și 3A4	Micșorarea concentrației verapamilului și diltiazemului în sânge	
	Fenobarbital	Același	Același	Același	
	Verapamil, diltiazem	Farmacodinamică, nodului sinusal și AV, vase	Acțiune aditivă inhibitoare asupra nodului sinusal și celui atrioventricular. Micșorarea tonusului arterelor periferice și a rezistenței vasculare periferice	Bradicardie, dereglarea conductibilității AV, asistolie (la administrarea i.v. a verapamilului), insuficiență cardiacă, micșorarea exagerată a TA	
	Amiodaronă, preparate antiaritmice de clasa I	Farmacodinamică, nodului sinusal și AV	Acțiune inhibitoare aditivă	Bradicardie, dereglarea conductibilității AV, insuficiență cardiacă	
	Epinefrină	Farmacodinamică, vasele	Acțiune antagonistă asupra $\beta$ -adrenoreceptorilor, stimularea $\alpha$ -adrenoreceptorilor	Creșterea TA, probabilității dezvoltării AVC-ului	
	Insulină, preparate hipoglicemizante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidelor	Creșterea efectului	Hipoglicemie	
		Diuretice tiazidice	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA, metabolismul lipidic	Acțiune hipotensivă aditivă ca rezultat al creșterii excreției Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> și a apei. Tendință spre majorarea conținutului HDL	Creșterea acțiunii hipotensive, diminuarea dereglărilor metabolismului lipidic, provocate de $\beta$ -adrenoblocante

1	2	3	4	5
Teofilină	Farmacodinamică, bronhii, cord	Farmacocinetică, metabolismism	Antagonism, inclusiv ca rezultat al creșterii eliberării adrenalinei de către suprarenale, provocată de teofilină	Diminuarea reciprocă a acțiunii asupra FCC și a tonusului bronhiilor
Digoxină		Farmacodinamică, nodului sinusal și AV, echilibrul electrolitic	Acțiune inhibitorie aditivă. Dezvoltarea hipertriemiei ca rezultat al diminuării hemodinamicii renale de către β-adrenoblocante	Creșterea $T_{0.5}$ a teofilinei, creșterea concentrației ei în sânge și a pericolului dezvoltării reacțiilor medicamentoase nedorite
Hipnotice, sedative, analgezice opioide		Farmacodinamică, SNC	Acțiune anxiolitică aditivă	Bradycardie, dereglare de conductibilitate AV până la bloc. Creșterea concentrației digoxinei în sânge și a pericolului dezvoltării intoxicației glicozidice
Preparatele rauwolfiei, M-colinomimetice		Farmacodinamică, cord	Sinergism referitor la efectele crono- și dromotrop-negative	Bradycardie, micșorarea conductibilității AV
Clonidină		Același	Acțiunea crono- și inotrop-negativă a β-adrenoblocanților este suplimentată de diminuarea impulsității simpatice către cord ca rezultat al micșorării tonusului centrilor vasomotori	Bradycardie, micșorarea conductibilității ventriculului stâng

1	2	3	4	5
	Chinolone	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea biodisponibilității $\beta$ -adrenoblocanților ca rezultat al inhibării activității citocromilor și micșorării biotransformării lor	Creșterea efectelor farmacologice ale $\beta$ -adrenoblocanților
	Lidocaină	Același	Micșorarea biotransformării lidocainei în ficat ca rezultat al diminuării fluxului sanguin hepatic	Creșterea concentrației lidocainei și creșterea aritmogenității ei
	Estrogeni	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Retenția Na <sup>+</sup> și a apei	Diminuarea efectului hipotensiv al $\beta$ -adrenoblocanților
	Prazosină	Același	Sinergism ca rezultat al acțiunii $\beta$ -adrenoblocanților	Creșterea efectului hipotensiv. Creșterea pericolului dezvoltării colapsului ortostatic
Atenolol	Antacidel	Farmacocinetică, absorbție	Micșorarea absorbției din TGI	Diminuarea efectelor de bază ale atenololului
	Antidepresive	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Stimulare suplimentară a $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor centrali	Creșterea acțiunii hipotensive a atenololului
	Guanfacină, clonidină, metildopă	Farmacodinamică, sistemul de reglare a FCC	Acțiunea cronotrop-negativă a $\beta$ -adrenoblocanților este suplimentată de diminuarea impulsității simpatică către cord pe contul stimulării $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor postsinaptici ai structurilor inhibitorii encefalice	Este posibilă apariția bradicardiei pronunțate



1	2	3	4	5
	Miorelaxante	Farmacocinetică, excreția	Pe contul înrăutățirii fluxului sanguin renal are loc diminuarea excreției miorelaxantelor	Este posibilă accentuarea și prolongarea acțiunii miorelaxantelor
	Neuroleptice	Farmacocinetică, absorbția	Creșterea absorbției atenololului ca rezultat al diminuării motilității TGI	Creșterea efectului hipotensiv al atenololului
	AINS	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Retenția Na și a apei, micșorarea sintezei prostaglandinelor	Creșterea efectului hipotensiv al atenololului
	Tranchilizante	Același	Sinergism pe contul acțiunii centrale miorelaxante a tranșilizantelor	Creșterea acțiunii hipotensive a atenololului
Bisoprolol	Alcoaloizii de ergot	Farmacodinamică, vasele periferice	Sinergism al vasoconstricției pe contul acțiunii directe vasoconstrictorii a alcoloizilor de ergot asupra mușchilor netezi vasculari	Înrăutățirea circulației periferice
	Rifampicină	Farmacocinetică, metabolism	Micșorarea $T_{0,5}$ al bisoprololului ca rezultat al inducerii de către rifampicină a CYP 3A4	Micșorarea efectelor farmacologice ale bisoprololului
Metoprolol	Propafenonă	Același	Creșterea concentrației metoprololului în sânge ca rezultat al inhibării de către propafenonă a CYP	Creșterea efectelor farmacologice ale metoprololului

1	2	3	4	5
	Cimetidină	Același	Creșterea concentrației metoprololului în plasma sanguină ca rezultat al inhibării de către cimetidină a CYP 2D6	Accentuarea efectelor farmacologice ale metoprololului
Pindolol	Inhibitorii MAO și alimentele bogate în tiramină (cașcaval, ficat de găină, bere ș.a.)	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Antagonism ca rezultat al creșterii concentrației catecolaminelor în fanta sinaptică și stimulări $\alpha$ -adrenoreceptorilor	Micșorarea efectului antihipertensiv al pindololului
	Derivații fenotiazinei	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea concentrației ambelor preparate în sânge ca rezultat al inhibării de către derivații fenotiazinei a CYP 2D6	Creșterea pericolului dezvoltării reacțiilor medicamentoase nedorite
	Salbutamol	Farmacodinamică, $\beta$ -adrenoreceptorii	Antagonism	Diminuarea reciprocă a efectelor farmacologice
Propranolol	Atropină	Farmacodinamică, sistemul de reglare a FCC	Micșorarea efectului cronotrop-negativ al propranololului pe contul acțiunii M-colinoblocante a atropinei	Creșterea FCC
	Warfarină	Farmacocinetică, metabolismul, legarea cu proteine	Creșterea fracției libere a warfarinei ca rezultat al concurenței cu propranololul pentru legarea cu proteinele și micșorarea biotransformării warfarinei ca rezultat al diminuării fluxului sanguin hepatic	Creșterea acțiunii farmacologice a warfarinei, a pericolului hemoragiilor

1	2	3	4	5
Hidralazină	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA și FCC	Sinergism în direcția micșorării TA și antagonism față de FCC și secreția reninei	Micșorarea tahicardiei și secreției reninei, provocată de hidralazină ca rezultat al stimulării reflexe simpatice. Reacție hipotensivă pronunțată	Apariția efectelor adverse ale propranololului
Imipramină	Farmacocinetică, metabolism	Creșterea concentrației propranololului în sânge ca rezultat al inhibării CYP2D6 de către imipramină și al micșorării vitezei fluxului sangvin hepatic	Creșterea concentrației adverse ale propranololului	Apariția efectelor adverse ale propranololului
Paracetamol	Același	Micșorarea excreției paracetamolului ca rezultat al diminuării fluxului sangvin hepatic și biotransformării în ficat	Creșterea concentrației plasmatică a paracetamolului și prolongarea efectelor sale antipiretice și analgezice	Creșterea concentrației plasmatice a paracetamolului și diminuarea acțiunii lui
Propafenonă	Același	Micșorarea biotransformării propranololului ca rezultat al inhibării CYP 2D6 de către propafenonă	Creșterea concentrației propranololului în plasma sanguină	Micșorarea concentrației plasmatice a propranololului și diminuarea acțiunii lui
Rifampicină	Același	Creșterea biotransformării propranololului în ficat ca rezultat al inhibării de către rifampicină a activității funcționale a CYP 1A2	Creșterea concentrației plasmatice a propranololului și diminuarea acțiunii lui	Apariția efectelor adverse ale propranololului

1	2	3	4	5
	Furosemid	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea excreției propranololului ca urmare a micșorării filtrării renale a lui	Creșterea concentrației propranololului în plasma sanguină
	Chinidină	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea biotransformării propranololului ca rezultat al inhibării CYP 2D6 de către chinidină	Creșterea concentrației plasmatică și a efectelor propranololului
<b>X. Contraceptive orale</b>	Carbamazepină, rifampicină, barbiturice, ketoconazol, fluconazol, claritromicină, chinidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea oxidării microsomale în ficat ca urmare a acțiunii CYP 3A4	Micșorarea concentrației plasmatică a contraceptivelor orale și a efectului lor farmacologic
	Benzilpenicilină, ampicilină, sulfamilamide, tetraciclină, izoniazidă	Farmacocinetică, absorbția	Inhibarea microflorei intestinale normale datorită căreia are loc circuitul enterohepatic al etinilestradiolului	Același
	Cafeină, vitamine, antidiabetice, antidepresive, tranchilizante, glucocorticoizi, antihipertensive, anticoagulante	Farmacodinamică (?)	?	Diminuarea eficacității preparatelor enumerate
<b>XI. Digoxină</b>	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției digoxinei	Micșorarea biodisponibilității și diminuarea acțiunii digoxinei
	Macrolide	Același	Creșterea absorbției ca rezultat al inhibării microflorei intestinale ( <i>Eubacterium lentum</i> )	Majorarea biodisponibilității digoxinei până la dezvoltarea intoxicației glicozidice

1	2	3	4	5
<b>XII. Diuretice (tiazidice și de ansă)</b>	Laxative, purgative	Același	Micsorarea absorbției ca rezultat al creșterii peristalticității intestinale	Micsorarea biodisponibilității digoxinei, reducerea concentrației ei plasmatic
	Metoclopramidă	Același	Micsorarea absorbției digoxinei ca rezultat al creșterii motricității gastrice	Același
	Amiodaronă, chinidină	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a digoxinei	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sangvină
	Blocantele canalelor lente de calciu (derivații fenilalchilaminei)	Farmacocinetică, absorbția	Inhibarea absorbției digoxinei din lumenul intestinal	Micsorarea biodisponibilității digoxinei, reducerea concentrației ei plasmatic
	Propafenonă	Farmacocinetică, distribuția și excreția	Micsorarea distribuției digoxinei în țesuturi și a excreției ei renale	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sangvină
	Glicozide cardiace	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a digoxinei	Crește pericolul dezvoltării reacțiilor adverse
	Remedii antiaritmice de clasele I și III	Farmacodinamică, conținutul electroliților	Dezvoltarea hipopotasemiei ca rezultat al majorării excreției renale a K <sup>+</sup>	Creșterea efectului aritmogen
	Insulină, remedii hipoglicemice orale	Același	Același	Micsorarea acțiunii hipoglicemice

1	2	3	4	5
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, nivelul electroliților și sistemul de reglare a metabolismului glucidic	Dezvoltarea hipotensiunii și hiperglicemiei	Potențarea efectelor
	Preparate hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectelor hipotensive	Creșterea efectului hipotensiv
	AINS	Farmacodinamică, sistemul excretor	Dereglația sintezei prostaglandinelor în rinichi, retenția Na <sup>+</sup>	Diminuarea efectului diuretic
	Insulină, remedii hipoglicemizante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Interacțiune antagonică pe contul creșterii conținutului glucozei în plasma sanguină în urma administrării diureticilor	Diminuarea acțiunii hipoglicemizante
	Remedii antigutoase	Farmacodinamică, metabolismul acidului uric	Măsurarea excreției acidului uric	Diminuarea acțiunii antigutoase
Antagoniștii direcți și indirecti ai aldosteronului	IEC, preparate de potasiu	Farmacodinamică, nivelul electroliților	Acțiune aditivă	Dezvoltarea hiperpotasiemiei
Antagoniștii direcți ai aldosteronului	Digoxină	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a digoxinei	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sanguină și a pericolului dezvoltării intoxicației glicozidice

1	2	3	4	5
Diuretice de ansă	Aminoglicozide	Farmacodinamică, organul auditiv	Acțiune aditivă referitor la acțiunea adversă asupra aparatului auditiv ca rezultat al micșorării filtrației tubulare a aminoglicozidelor de către diureticele de ansă; la administrarea îndelungată a aminoglicozidelor – dereglarea excreției lor renale, ca rezultat al micșorării cantității glomerulilor funcționali (acțiune nefrotoxică) și, respectiv, micșorarea vitezei de filtrație tubulară a preparatelor și creșterea concentrației lor plasmace	Creșterea ototoxicității
Diuretice tiazidice	Aminoglicozide, cefalosporine, vancomicină  Preparate de calciu  Vitamina D <sub>3</sub>	Farmacodinamică, rinichii  Farmacodinamică, nivelul electrolitic  Farmacodinamică, TGI, electroliți	Acțiune toxică aditivă  Acțiune aditivă asupra conținutului calciului în sânge  Creșterea absorbției calciului în intestin și micșorarea excreției lui	Creșterea nefrotoxicității  Dezvoltarea hipercalcemiei  Același
<b>XIII. Ganglioblocante</b>	Indometacină și analogii ei	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea sintezei prostaglandinelor, vasodilatarea	Micșorarea efectului hipotensiv

1	2	3	4	5
	Derivații pirazolonei (fenilbutazonă etc.)	Același	Retenția Na <sup>+</sup> și a apei	Același
	Glucocorticoizi	Același	Retenția Na <sup>+</sup> și a apei	Același
	Diuretice tiazidice	Același	Majorarea excreției Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> și a apei	Creșterea efectului hipotensiv
	Adrenomimetice	Farmacodinamică, α- și β- adreno-receptorii	Antagonism ca rezultat al stimulării adreno-receptorilor (constricția vaselor organelor cavității peritoneale, pielii și, într-o măsură mai mică, a musculaturii scheletice)	Creșterea forței și frecvenței contracțiilor cardiace, creșterea TA
	Remedii antihistaminice, opioide, hipnotice, neuroleptice, antipresivele triciclice, anestezicele locale	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (SNC, vasele periferice)	Sinergism	Creșterea efectului hipotensiv
	Remediile anticolinesterazice	Farmacodinamică, colinoreceptorii	Antagonism: blocarea N-colinoreceptorilor ganglionilor vegetativi este diminuată de acțiunea colinomimetică indirectă	Este posibil de a le utiliza în supradozarea ganglioblocantelor pentru diminuarea blocării ganglionilor parasimpatici. Acțiune unidirecțională asupra TA (coborârea TA)
	N-colinomimetice	Același	Antagonism: blocarea N-colinoreceptorilor ganglionilor vegetativi este diminuată de acțiunea colinomimetică directă	Același



1	2	3	4	5
	Alte remedii hipotensive	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (vasele)	Sumarea efectelor	Creșterea efectului hipotensiv
XIV. Glucocorticolizi	Barbiturice, digitoxină, peniciline, cloramfenicol	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării preparatelor în ficat	Micșorarea concentrației preparatelor indicate în plasma sanguină, scutarea T <sub>0.5</sub>
	Barbiturice, pirimidonă, efedrină, rifampicină	Același	Inducerea enzimelor oxidării microzomiale în ficat (CYP 3A4, 3A5)	Micșorarea concentrației glucocorticoizilor în plasma sanguină
	Glicozide cardiace	Farmacodinamică, echilibrul electro-litic	Creșterea excreției ionilor de calciu	În urma hipocalcemiei este posibilă exprimarea exagerată a efectelor farmacodinamice ale glicozidelor cardiace până la intoxicare
	Diuretice, laxative, purgative	Același	Creșterea excreției ionilor de potasiu	Dezvoltarea hipopotasemiei
	Azatioprină, colchicină	Farmacodinamică, metabolismul proteic	Dereglaarea structurii sinapselor neuromusculare și a catabolismului proteinelor musculare	Posibilitatea apariției miopatiilor
	$\beta_2$ -adrenomimetice, teofilină	Farmacodinamică, căile respiratorii superioare	Creșterea sensibilității $\beta_2$ -adrenoreceptorilor la catecolamine, majorarea densității $\beta_2$ -adrenoreceptorilor	Creșterea efectului bronhodilatator
	$\alpha$ -adrenomimetice	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Creșterea sensibilității adrenoreceptorilor la catecolamine, activarea sistemului renină-angiotensină	Posibilitatea dezvoltării crizei hipertensive

1	2	3	4	5
AINS	AINS	Farmacodinamică, TGI, sistemul excretor, sistemul funcțional de reglare a TA	Blocarea sintezei prostaglandinelor, retenția Na <sup>+</sup> și a apei	Creșterea pericolului dezvoltării ulcerelor steroidice, a edemelor și hipertensiunii arteriale
Antimetaboliți	Antimetaboliți	Farmacodinamică, metabolismul proteic	Acțiune aditivă catabolică	Atrofia musculară, micșorarea masei corporale
Psihostimulante, rezerpină, izoniazidă, adrenomimetice	Psihostimulante, rezerpină, izoniazidă, adrenomimetice	Farmacodinamică, SNC	Creșterea sensibilității β-adrenoreceptorilor, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia	Posibilitatea apariției insomniei, euforiei, excitabilității, depresiei, psihozei, neliniștii
XV. IEC și antagoniștii receptorilor angiotensinei II	Diuretice (cu excepția celor economisitoare de potasiu și tiazidice în doze mici)	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectelor	Creșterea pericolului scăderii bruște a TA. Pentru profilaxie diureticele se suspendă cu 2-3 zile până la începutul terapiei combinate și/sau se micșorează doza lor, și/sau se începe terapia cu IEC în doze minime
Diuretice economisitoare de potasiu	Diuretice economisitoare de potasiu	Farmacodinamică, schimbul electro-litic	Micșorarea excreției renale a K <sup>+</sup>	Creșterea pericolului dezvoltării hiperpotasemiei, mai ales la persoane cu IRC
Preparate de potasiu	Preparate de potasiu	Același	Sinergism referitor la conținutul potasiului în sânge	Același

1	2	3	4	5
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției renale a litiului ca rezultat al inhibării secreției lui	Creșterea concentrației litiului în sânge și a toxicității
	$\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sinergism	Creșterea acțiunii hipotensive
	Hipnotice	Același	Sinergismul acțiunii antihipertensive ca rezultat al acțiunii sedative centrale asupra centrilor vasomotori	Același
	$\alpha$ -adrenoblocante	Același	Potențarea efectelor antihipertensive a preparatelor	Același
	Remedii pentru narcoza inhalatorie	Același	Sinergismul acțiunii antihipertensive ca rezultat al blocării ganglionilor simpatici, al dilatării vaselor sangvine ale pielii și mușchilor și al creșterii tonusului vagal	Este posibilă micșorarea exagerată a TA. După posibilități trebuie suspendat IEC în perioada preoperatorie
Perindopril, ramipril	Preparate antidiabetice (insulină, derivații sulfonilureei)	Farmacodinamică, excreția	Micșorarea excreției renale a remediilor hipoglicemice	Creșterea acțiunii hipoglicemice. De aceea este necesar controlul glicemiei sangvine la începutul administrării combinate, de asemenea la suspendarea IEC

1	2	3	4	5
Toate IEC	Allopurinol	Farmacodinamică, sistemul de hemopoieză	Inhibarea hematopozei	Dezvoltarea leucopeniei (rar) și a complicațiilor infecțioase
	Imunodepresive	Același	Același	Dezvoltarea leucopeniei (rar)
	AINS	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Dereglarea sintezei prostaglandinelor în rinichi Retenția Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> și a apei	Micșorarea efectului hipotensiv al IEC
	Acid acetilsalicilic	Același	Același	După datele cercetărilor retrospective și prospective, combinarea nu este dorită, din cauza diminuării posibile a acțiunii hipotensive a IEC
<b>XVI. Neuroleptice.</b> <i>I. Derivații fenotiazinei</i>	Alcool	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Inhibarea SNC, respirației, creșterea efectului hipotensiv; este posibilă majorarea pericolului dezvoltării insolajiei
	Tranchilizante, analgezice opioide	Același	?	Inhibarea SNC, respirației, potențarea acțiunii hipotensive
	Barbiturice	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea enzimelor microzomiale hepatice (CYP 3A4)	Micșorarea concentrației fenotiazinelor în ser (excepție tiordazina), micșorarea acțiunii antipsihotice și dereglării extrapiramidale

1	2	3	4	5
	Apomorfina	Farmacodinamică, receptori D2 dopaminici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea eficacității apomorfinei ca preparat emetic; inhibarea SNC, respirației, circulației sanguine
	Preparate antiparkinsoniene și antihistaminice, atropină	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante. Potențarea acțiunii hiperpiretice a fenotiazinelor, mai ales la creșterea temperaturii mediului ambiant
	Ciclodol	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Posibilă micșorarea concentrației fenotiazinelor în plasma sanguină, ca urmare a majorării metabolismului lor, și diminuarea activității antipsihotice
	Amfetamine	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii stimulante a amfetaminelor și activității antipsihotice a fenotiazinelor
	Antiacidele care conțin aluminiu sau magneziu, remediile antidiarice	Farmacodinamică, absorbția	Legarea fenotiazinelor cu formarea complexelor puțin solubile	Micșorarea absorbției fenotiazinelor, administrarea concomitentă a acestor preparate trebuie evitată
	Remedii anticonvulsivante, inclusiv barbituricele	Farmacodinamică	?	Fenotiazinele pot micșora pragul convulsiv

1	2	3	4	5
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor sistemului citocromului P450	Este posibilă inhibarea metabolismului fenitoină și manifestarea toxicității ei
	Antidepresive triciclice și tetracelice, inhibitorii MAO	Farmacodinamică, receptorii H1-histaminici, M-colinareceptori, $\alpha$ -adrenoreceptori din SNC	Blocarea receptorilor	Majorarea reciprocă și prelungirea efectelor sedativ și anticolinergic
	Remedii pentru tratamentul hipertiroidismului	Farmacocinetică, metabolismul fenotiazinelor și antidepresivelor	Inhibarea activității funcționale ale izoenzimelor citocromului P450	Este posibilă creșterea concentrației preparatelor în sânge ca urmare a inhibării reciproce a metabolizării hepatice; creșterea pericolului dezvoltării sindromului neuroleptic malign
	Anorexigene	Farmacodinamică, celulele stem granulocitopoietice ale măduvei osoase	Concurență pentru legarea cu receptorii	Creșterea pericolului dezvoltării agranulocitozei
		Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Fenotiazinele micșorează acțiunea anorexigenelor, cu excepția fenfluraminici, fenmetrazinei

1	2	3	4	5
	$\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, metabolismul fenotiazinelor și $\beta$ -adrenoblocantelor	Inhibarea activității funcționale a CYP2D6	Creșterea concentrației sanguine a preparatelor ambelor grupe; este posibilă creșterea efectului hipotensiv, dezvoltarea retinopatiei ireversibile, aritmiilor tardive
	Bromocriptină	Farmacodinamică, receptorii dopaminergici ai celulelor adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă diminuarea efectelor bromocriptinei ca urmare a stimulării secreției prolactinei de către fenotiazine
	Cimetidină, paracetamol, teturam, furazolidon, inhibitori MAO	Farmacodinamică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Este posibilă creșterea concentrației stabile a fenotiazinelor și majorarea pericolului dezvoltării reacțiilor nedorite
	Contraceptive orale	Același	Același	Creșterea concentrației plasmatice a fenotiazinelor și majorarea acțiunii lor
	Anticoagulante indirecte	Același	Același	Creșterea concentrației anticoagulantelor indirecte în plasma sanguină și sporirea efectelor lor farmacologice
	Diuretice tiazidice	Farmacodinamică, celulele hipotalamusului secretante de vasopresină, celulele musculare netede ale arteriolelor	Fenotiazinele provoacă vasodilatare suplimentară în urma blocării receptorilor $\alpha$ -adrenergici periferici, sporesc secreția vasopresinei de către neurohipofiză, ceea ce duce la retenția apei în organism pe fondul excreției continue de $K^+$ și $Na^+$ (efectul de bază al diureticelor tiazidice)	Majorarea acțiunii hipotensive și cardiotoxice ca urmare a hipopotasemiei

1	2	3	4	5
	Dopamină, efedrină, fenilefrină, norepinefrină	Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii arteriolelor	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea efectelor vasoconstrictoare ca urmare a proprietăților $\alpha$ -adrenoblocante ale fenotiazinelor
	Epinefrină	Farmacodinamică, $\alpha$ - și $\beta$ -adrenoreceptorii arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al fenotiazinelor asupra $\alpha$ -adrenoreceptorilor, dar stimulează $\beta$ -adrenoreceptorii, ceea ce provoacă majorarea vasodilatației	La utilizarea epinefrinei pentru tratamentul hipotensiunii arteriale provocată de fenotiazine este posibilă dezvoltarea reacției paradoxale – agravarea hipotensiunii
	Clonidină	Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii centrali presinaptici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea acțiunii antihipertensive a clonidinei și majorarea acțiunii ei inhibante asupra SNC; la administrarea parenterală a fenotiazinelor pacienților care primesc clonidină, este posibilă dezvoltarea crizei hipertensive
	M-colinomimetice, anticolinesterezice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Concurență pentru legarea cu receptorii	Antagonism reciproc, micșorarea acțiunii colinoblocante a neurolepticilor



1	2	3	4	5
Chinidină		Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Este posibilă acțiunea sinergică la combinarea preparatelor, majorarea efectului inotrop-negativ asupra cordului
Acid valproic		Farmacodinamică, GABA receptorii din ganglionii bazali	Creșterea cantității de GABA în ganglionii bazali, înlăturarea dezechilibrului transmițerii dopaminergice și colinergice în aceste structuri, care se află la baza parkinsonismului medicamentos	În doze uzuale potențează acțiunea neurolepticilor, în doze mici micșorează efectele lor adverse
Levodopă		Farmacodinamică, receptorii D2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între metaboliții levodopei (dopamina) și fenotiazine	Acțiunea antiparkinsoniană a levodopei poate fi diminuată
Preparate de litiu		Farmacocinetică, absorbția	Diminuarea motilității intestinalei subijre de către preparatele litiului	Creșterea absorbției fenotiazinelor din TGI și pericolului dezvoltării efectelor farmacodinamice exagerate
		Farmacocinetică, excreția	Stimularea secreției vasopresinei de către fenotiazine	Majorarea vitezei excreției litiului de către rinichi
		Farmacocinetică, neuronii centrului vomiei din medulla oblongata	?	Semnele precoce ale toxicității preparatelor de litiu (greață, vomă), pot fi mascate de efectul antiemetic al unor fenotiazine

1	2	3	4	5
	Aminoglicozide, diuretice de ansă	Farmacodinamică, sistemul de organizare a funcțiilor psihice	Toxicitatea comportamentală înaltă a fenotiazinelor este mai importantă pentru pacient decât dereglările organului auditiv	Este posibilă atenuarea unor manifestări ale ototoxicității (acufene, vertij) preparatelor enumerate
Probucol		Farmacodinamică, că, cardiomiocitele	?	Alungirea suplimentară a intervalului Q-T, creșterea pericolului tahicardiei ventriculare
Ditilină și alte miorelaxante		Farmacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Majorarea acțiunii miorelaxanțelor
Antipiretice		Farmacodinamică, adenilatciclaza dopamin- și prostaglandin E-sensibilă a neuronilor centralului de termoreglare	Creșterea nivelului de AMPc în celulele centrului de termoreglare (în poftida micșorării conținutului prostaglandinei E), ca urmare a hipersensibilității receptorilor dopaminici ce se dezvoltă rapid după administrarea neurolepticilor	Creșterea pericolului dezvoltării hipertermiei
IEC		Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare ca urmare a blocării $\alpha$ -adrenoreceptorilor și a micșorării concentrației angiotensinei II	Este posibilă dezvoltarea hipertensiunii ortostatice, mai ales la asocierea cu clorpromazină

1	2	3	4	5
	Anestezice locale	Farmacodinamică, canalele ionice ale celulelor musculare netede ale arteriolelor și ale cardiomiocitelor	?	Creșterea efectului hipotensiv
Clopromazină	Guanetidină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiilor nervoase, granulele cromafine ale celulelor medulare din suprarenale	Decuplarea fosforilării oxidative în mitocondriile hepatocitelor	Creșterea pericolului afecțiilor toxice a ficatului
	Insulină, preparate antidiabetice (la administrarea unică a fenotiazinelor)	Farmacodinamică, adrenoreceptorii centrali și periferici	Blocarea adrenoreceptorilor centrali și periferici de către fenotiazine	Creșterea acțiunii hipoglicemizante a preparatelor până la dezvoltarea comei hipoglicemice
	Insulină, preparate antidiabetice (la administrarea îndelungată a fenotiazinelor)	Farmacodinamică, sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale	Creșterea concentrației hormonilor contrainsulari (ACTH, STH, cortisol) la administrarea îndelungată a fenotiazinelor	Micșorarea acțiunii hipoglicemizante a preparatelor
Clopromazină	Guanetidină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiilor nervoase, granulele cromafine ale celulelor medulare din suprarenale	Clorpromazina substituie oclorpromazina din aceste structuri	Micșorarea efectului hipotensiv

1	2	3	4	5
Tioridazină	Fenobarbital	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea activității izoenzimelor citocromului P450	Micșorarea concentrației fenobarbitalului în sânge, creșterea frecvenței paroxis-melor
Triftiazină	Guanetidină	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea acțiunii hipotensive a guanetidinei	Este posibilă micșorarea exagerată a TA
Triftiazină	Metildopă	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii presinaptici centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă creșterea TA
2. Derivații de tioxantene	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, barbiturice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Majorarea acțiunii inhibante a preparatelor enumerate asupra SNC
Amfetamine	Amfetamine	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea reciprocă a efectelor farmacologice
Antiacidele care conțin săruri de aluminiu sau magneziu, remediile adsorbante și antiidiarice	Antiacidele care conțin săruri de aluminiu sau magneziu, remediile adsorbante și antiidiarice	Farmacocinetică, absorbția	Legarea tioxantelor cu formarea complexilor puțin solubili	Micșorarea absorbției tioxantelor din TGI la administrarea internă

1	2	3	4	5
	Preparate antihistaminice, atropină	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferei	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante centrale și periferice
	Preparate anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital)	Farmacodinamică	?	Este posibilă micșorarea pragului convulsiv
	Antidepresive triciclice, inhibitorii MAO	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii, $\alpha$ -adrenoreceptorii, H1-receptorii din SNC	Blocarea receptorilor	Majorarea reciprocă a efectelor sedativ și anticolinergic
	Dopamină, efedrină, fenilefrină	Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Interacțiuni concurente pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii vasoconstrictoare a efedrinei, fenilefrinei, dopaminei (efectul vasoconstrictor al dopaminei se micșorează la administrarea dozelor mari de tioxantene).
	Epinefrină	Farmacodinamică, $\alpha$ - și $\beta$ -adrenoreceptorii arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul $\alpha$ -adrenoblocant al tioxantinelor, dar stimulează $\beta$ -adrenoreceptorii, ceea ce provoacă majorarea vasodilatării	Este posibilă dezvoltarea hipertensiunii arteriale grave și a tahicardiei (vezi fenotiazinele)

1	2	3	4	5
	Guanetidină, guanadrel	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiilor nervoase simpatice, granulele cromafine ale celulelor medulosuprarenalelor	Substituirea preparatelor enumerate din granulele intracelulare de către derivații tiioxantenici	Este posibilă micșorarea acțiunii hipotensive a preparatelor enumerate
Levodopă		Farmacodinamică, receptorii D2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între metabolii levodopei (dopamina) și tiioxantene	Inhibarea efectelor antiparkinsoniene ale levodopei (blocarea receptorilor dopaminici de către tiioxantene)
Aminoglicozide, diuretice de ansă		Farmacodinamică, sistemul de organizare a funcțiilor psihice	Activitatea comportamentală înalta a tiioxantelor este mai importantă pentru pacient decât dereglările la nivelul organului auditiv	Simptomele ototoxicității preparatelor enumerate pot fi mascate la administrarea concomitentă cu derivații de tiioxanten
Tetraciclinc		Farmacodinamică, mitocondriile hepatocitelor	Decuplarea fosforilării oxidative în mitocondriile hepatocitelor	Sporirea hepatotoxicității tetraciclinelor
Antidepresive triciclice		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Inhibarea metabolismului antidepresivelor triciclice și creșterea concentrației lor în sânge

1	2	3	4	5
	Inhibitorii MAO	Același	Același	Diminuarea metabolizării derivaților de tioaxanten
	Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital	Același	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 3A4)	Majorarea metabolizării derivaților de tioaxanten, micșorarea concentrației plasmatice a lor
	Insulină, antidiabetice orale (la administrarea unică a tioaxantelor)	Farmacodinamică, adrenoreceptorii centrali și periferici	Blocarea adrenoreceptorilor centrali și periferici de către tioaxantene	Creșterea acțiunii hipoglicemizante a preparatelor, până la dezvoltarea comei hipoglicemice
	Insulină, antidiabetice orale (la administrarea îndelungată a tioaxantelor)	Farmacodinamică, sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale	Creșterea nivelului hormonilor contrainsulari (ACTH, STH, cortisol) la administrarea îndelungată a tioaxantelor	Micșorarea acțiunii hipoglicemizante a preparatelor
	Chinidină	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Sporirea acțiunii cardiotonice a chinidinei
3. Derivații de butirofenonă	Alcool, antidepresive triciclice, anestezice generale și locale, analgezice opioide	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Majorarea acțiunii anestezicelor generale și locale, a analgezicelor opioide; creșterea acțiunii inhibante asupra SNC, este posibilă inhibarea respirației
	Amfetamine	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea reciprocă a acțiunii farmacologice (antipsihotice și stimulante)

1	2	3	4	5
	Preparate antihistaminice, atropină	Farmacodinamică, absorbția	Inhibarea motilității TGI ca urmare a blocării M-colinoreceptorilor	Este posibilă micșorarea activității antipsihotice a derivaților butirofenonei
	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică, metabolismul	Modificarea activității izoenzimelor citocromului P450	Creșterea efectelor anticolinergice (centrale și periferice)
	Preparate anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a CYP 3A4 în ficat	Haloperidolul micșorează activitatea anticoagulanteilor indirecte, alți derivați ai butirofenonei pot și crește și micșora activitatea lor
	Antidepresive triciclice	Farmacodinamică, metabolismul	?	Accelerarea metabolismului derivaților butirofenonei
	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Micșorarea pragului activității convulsive
		Farmacocinetică, antidepresivelor triciclice în ficat	Același	Inhibarea metabolismului derivaților de butirofenonă, este posibilă majorarea de reglării extrapiramidale și dezvoltarea hipertensiunii arteriale



1	2	3	4	5
Bromocriptină		Farmacodinamică, receptorii dopaminici ai adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii terapeutice a bromocriptinei
Dopamină, efedrină, fenilefrină		Farmacodinamică, $\alpha$ -adrenoreceptorii arteriolelor	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea proprietăților vasoconstrictoare ale preparatelor enumerate
Epinefrină		Farmacodinamică, $\alpha$ și $\beta$ -adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al butirofenonelor asupra $\alpha$ -adrenoreceptorilor, ceea ce provoacă majorarea vasodilatării	Este posibilă dezvoltarea hipotensiunii arteriale exprimate și a tahicardiei
Guanetidină, guanadrel		Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiilor nervoase simpatice, granulele cromafine ale celulelor medulosuprarenalelor	Substituirea preparatelor enumerate din granulele intracelulare de către derivații butirofenonei	Este posibilă diminuarea acțiunii hipotensive a preparatelor enumerate
Levodopă, pergolid		Farmacodinamică, receptorii $D_2$ -dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă diminuarea acțiunii terapeutice a levodopei și pergolidului

1	2	3	4	5
	Preparate de litiu	Farmacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Accentuarea simptomatologiei extrapiramidale
Metildopă		Farmacodinamică, $\alpha$ 2-adrenoreceptorii centrali presinaptici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Sunt posibile dereglări psihice nedorite (dezorientare, diminuarea proceselor de gândire)
4. Derivații <i>fenilbutilpiperidinei</i>	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Creșterea acțiunii inhibante asupra SNC
Preparate antihistaminice, atropină		Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante
Antidepresive triciclice, maprotină, fenotiazine, novocainamidă, chinidină, disopiramid		Farmacodinamică, canalele ionice ale cardiomiocitelor	?	Este posibilă majorarea acțiunii proaritmogene a preparatelor, alungirea intervalului Q-T
5. Derivații <i>benzamidei</i>	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Creșterea depresiei SNC, este posibilă inhibarea centrului respirator

1	2	3	4	5
	Preparate hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare	Pericolul dezvoltării hipotensiunii ortostatice
	Levodopă	Farmacodinamică, receptorii D <sub>2</sub> -dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între dopamină și benzamidele substitute	Diminuarea reciprocă a efectelor terapeutice
	Bromocriptină	Farmacodinamică, receptorii dopaminici ai celulelor adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii terapeutice a bromocriptinei ca urmare a creșterii secreției prolactinei de către derivații benzamidei
6. Derivații de benzizoxazol	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, antidepressive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Creșterea acțiunii inhibante asupra SNC, este posibilă deprimarea centrului respirator
	Levodopă, dopamină	Farmacodinamică, receptorii D <sub>2</sub> -dopaminici ai ganglionilor bazali și miocardului	Concurență pentru legarea cu receptorii între dopamină și derivații benzizoxazolinei	Diminuarea acțiunii terapeutice a preparatelor ca urmare a blocării receptorilor dopaminici de către derivații benzizoxazolinei
	Piperazină, metoclopramid	Farmacodinamică, receptorii D <sub>2</sub> -dopaminici ai ganglionilor bazali	Accentuarea blocării D <sub>2</sub> -receptorilor ai ganglionilor bazali	Majorarea pericolului dezvoltării dereglărilor extrapiramidale

1	2	3	4	5
	<p>Neuroleptice fenotiazinice, antidepresive triciclice, <math>\beta</math>-adrenoblocante</p> <p>Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale, antidepresive triciclice</p> <p>Preparate antihistaminice, atropină, antidepresive</p> <p>Antidepresive triciclice, inhibitorii MAO, AINS (derivații pirazolonei), preparatele aurului, tireostatic, penicilamină, carbamazepină, cotrimoxazol, sulfamide, cloramfenicol, citostatice</p> <p>Digoxină, warfarină, fenitoină, heparină</p> <p>Preparate hipotensive</p>	<p>Farmacocinetică, metabolismul</p> <p>Formacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor</p> <p>Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici</p> <p>Farmacodinamică, celulele stem ale granulocitopeniei din măduva osoasă</p> <p>Farmacocinetică, metabolismul, legarea cu proteinele</p> <p>Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA</p>	<p>Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450</p> <p>?</p> <p>Blocarea M-colinoreceptorilor</p> <p>?</p> <p>Inhibarea inzoenzimelor citocromului P450, substituirea clozapinei din legătura cu proteinele plasmiei sanguine</p> <p>Sumarea efectelor vasodilatatoare</p>	<p>Creșterea concentrației derivaților benzoxazolinei în plasma sanguină</p> <p>Sporirea acțiunii deprimante asupra SNC, centrului respirator</p> <p>Majorarea efectelor colinoblocante</p> <p>Creșterea pericolului deprimării hemopoiezei</p> <p>Este posibilă creșterea concentrației preparatelor enunmerate în sânge</p> <p>Majorarea acțiunii hipotensive</p>

1	2	3	4	5
	Epinefrină	Farmacodinamică, $\alpha$ - și $\beta$ -adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al benzodiazepinelor asupra $\alpha$ -adrenoreceptorilor, ceea ce provoacă accentuarea vasodilatării și a tahicardiei	E posibilă hipotensiunea artificială exprimată și tahicardia
	Preparatele litiului	Farmacodinamică, canalele ionice ale neuronilor encefalului	?	Creșterea pericolului acce-selor epileptice, este posibilă dereglarea conștiinței, sindromul neuroleptic malign
	Nicotină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Concentrația serică a clozapinei se micșorează
8. Derivații <i>rauwolfiei</i>	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale, metildopă	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Sporirea acțiunii deprimante asupra SNC, centrului respirator
	Clonidină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale neuronilor adrenergici din SNC și sistemul nervos periferic, granulele cromafine ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de catecolamine în SNC și la periferie	Diminuarea acțiunii hipotensive a clonidinei

1	2	3	4	5
	IEC, diuretice, teofilină	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare	Accentuarea efectului hipotensiv
	Blocantele canalelor lente de calciu (derivații dihidropiridinei) hidralazină, minoxidil	Farmacodinamică, celulele musculare netede ale arteriolelor, nodul sinusal	Sumarea efectelor vasodilatatoare. Diminuarea de către rezepină a tahicardiei reflexe provocată de preparatele enunmerate	Potențierea efectului hipotensiv concomitent cu diminuarea reciprocă a influenței asupra FCC
	Verapamil	Farmacodinamică, nodul sinusal	Rezerpina micșorează acțiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal și potențează efectul cronotrop-negativ al verapamilului	E posibilă bradicardia, blocul A-V
	Guanetidină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice în neuronii adrenergici din SNC și sistemul nervos periferic, grăunulele cromafine ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de catecolamine în SNC și la periferie	Pericol înalt de dezvoltare a colapsului ortostatic, bradicardiei, depresiei
	$\beta$ -adrenoblocante	Farmacodinamică, celulele nodului sinusal	Rezerpina micșorează acțiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal și potențează efectul cronotrop-negativ al $\beta$ -adrenoblocantelor	Pericol înalt de apariție a bradicardiei, blocului A-V, micșorează debitul cardiac

1	2	3	4	5
	Glibenclamidă	Farmacodinamică, granulele cromafinelor ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de adrenalina	Este posibilă creșterea efectului hipoglicemiant al glibenclamidei
	Glicozide cardiace	Farmacodinamică, celulele nodului sinusal	Rezerpina micșorează acțiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal și potențează efectul cronotrop-negativ al $\beta$ -arenoblocanților	E posibilă dezvoltarea bradicardiei, blocului A-V
	Inhibitorii MAO, antidepressivetriziclice	Farmacodinamică, veziculele presinaptice în neuro-nervii adrenergici din SNC	Rezerpina substituie catecolaminele din veziculele presinaptice în fanta sinaptică, inhibitorii MAO și antidepressivetriziclice cresc concentrația catecolaminelor în SNC	Creșterea necontrolată a nivelului catecolaminelor libere în SNC, creșterea pericolului dezvoltării crizei hipertensive
	Barbiturice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Majorarea efectelor farmacologice ale barbituricelor
	Remedii anticonvulsivante (Carbamazepină)	Farmacodinamică	?	Micșorarea acțiunii farmacologice a remediilor anticonvulsivante
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului 450	Creșterea toxicității rezepinei

1	2	3	4	5
<b>XVII. Plante medicinale</b>	Anticoagulante indirecte	?	?	Sindrom hemoragic
Angelică	Antiagregante	?	?	Același
Cava-Cava ( <i>Macropiper methysticum</i> )	Benzodiazepine	Farmacodinamică	?	Este posibilă dezvoltarea soro- porului
	Levodopă	?	?	Diminuarea eficacității le- vodopei
	Antiagregante	?	?	Sindrom hemoragic
Ginkgo Biloba	Acid acetilsalicilic	Farmacodinamică	Inhibarea factorilor de agre- gare a trombocitelor	Sindrom hemoragic
	Anticoagulante indirecte	Același	Același	Același
	Diuretice tiazidice	?	?	Creșterea TA până la criza hipertensivă
Ginseng	Anticoagulante indirecte	Farmacocinetică	?	Diminuarea acțiunii antico- agulate
Iohimbină	Antidepresive triciclice Clonidină	Farmacodinamică Farmacodinamică, receptorii	? Blocarea $\alpha_2$ -adrenoreceptori- lor centrali	Creșterea TA Diminuarea efectului hipo- tensiv al clonidinei
Lemn dulce	Prednisolon	Farmacocinetică	?	Micșorarea clearance-ului prednisolonului
Pătăgînă	Săruri de litiu	Farmacocinetică	?	Micșorarea concentrației li- tiului în sânge



	2	3	4	5
<i>Rhodiola rosea</i>	Digoxină	Farmacocinetică	?	Creșterea concentrației digoxinei în sânge
Sunătoare	Teofilină	Farmacocinetică	?	Creșterea concentrației teofilinei în sânge
	Digoxină	Farmacocinetică, absorbția	Încetinirea absorbției digoxinei	Micșorarea concentrației maxime a digoxinei în sânge
	Contraceptive orale	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Hemoragii spontane intermenstruale
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrației ciclosporinei în sânge
	Indinavir	Farmacocinetică, absorbția	Încetinirea absorbției indinavirului	Micșorarea concentrației indinavirului în sânge
	Loperamid	?	?	Simptomatologie psihotică
	Anticoagulante indirecte	Farmacocinetică	?	Micșorarea concentrației anticoagulantelor indirecte în sânge
	Amitriplină	Același	?	Micșorarea concentrației amitriplinei în sânge
	Simvastatină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrației simvastatinei în sânge
	Sertralină	Farmacodinamică, sinapsa	Inhibarea MAO (?)	Sindrom serotoninic
Usturoi	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică	?	Sindrom hemoragic
	Antiagregante	?	?	Același
	Paracetamol	Farmacocinetică	?	Micșorarea concentrației paracetamolului în sânge
	Clorpropamid	?	?	Hipoglicemie

1	2	3	4	5
<b>XVIII.</b> <b>Preparate</b> <b>antibacteriene</b> Acid fuzidinic	Hidrocortison  Peniciline, cefalosporine	Farmacodinamică, celula bacteriană	Interacțiune antagonistă în urma imunosupresiei și a mării pericoului dezvoltării afecțiunilor infecțioase	Micșorarea eficacității antibacteriene a acidului fuzidinic
Acid nalidixic	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostazel	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor și cefalosporinelor
Aminoglicozide	Aminoglicozide la administrarea concomitentă sau consecutivă a două sau mai multe preparate	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea efectului anticoagulant și creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
Glicopeptide	Aminoglicozide la administrarea concomitentă sau consecutivă a două sau mai multe preparate	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii	Sumarea efectelor adverse. Blocul neuromuscular se dezvoltă ca urmare a micșorării sensibilității membranei postsinaptice la acetilcolină și eliberarea mediatorului	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular
Capreomicină	Glicopeptide	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Potențarea efectelor adverse	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității
Polimixina B	Capreomicină	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Același	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular
	Polimixina B	Farmacodinamică, rinichii, sinapsa	Același	Creșterea pericolului nefrotoxicității și blocului neuromuscular

1	2	3	4	5
	Diuretice de ansă, cisplatină	Farmacocinetică, excreția	Diminuarea filtrării aminoglicozidelor ca urmare a micșorării vitezei filtrației glomerulare de către diuretice și acțiunii nefrot toxice a preparatelor	Creșterea pericolului ototoxicității
	Anestezice generale, analgezice opioide, miorelaxante antidepresive, miorelaxante	Farmacodinamică, centrul respirator și sistemul nervos periferic	Sumarea și potențarea efectelor adverse	Majorarea blocului neuromuscular, creșterea pericolului inhibării respirației
	Remedii antimiasmice	Farmacodinamică, sinapsa	Interacțiune antagonistă ca urmare a deprimării de către aminoglicozide a transmiterii neuromusculare	Deprimarea acțiunii remediilor antimiasmice
APAS	Izoniazidă	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției renale a izoniazidei în urma micșorării pH-ului urinei și creșterii reabsorbției ei	Creșterea concentrației izoniazidei în plasma sanguină
	Rifampicină, eritromicină, lincomicină	Farmacocinetică, absorbția	Dereglaarea absorbției preparatelor enumerate din TGI	Micșorarea concentrației sanguine și a eficacității preparatelor
	Vitamina B <sub>12</sub>	Același	Dereglaarea asimilării vitaminei B <sub>12</sub>	Majorarea pericolului dezvoltării anemiei megaloblastice
Benzilpenicilină potasică	IEC, diuretice economisitoare de potasiu, preparate de potasiu	Farmacodinamică, echilibrul electro-litic	Retenția ionilor de calciu în organism	Dezvoltarea hiperpotasiemiei

1	2	3	4	5
Capreomicină	Polimixine	Farmacodinamică, rinichii, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Sumarea reacțiilor medicamentoase nefavorabile	Majorarea pericolului nefrotoxicității, blocului neuromuscular, deprimării respirației
Cefalosporine	Aminoglicozide și alte preparate cu acțiune oto- și nefrotoxică	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Acclaiși	Majorarea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular, deprimării respirației
Cefoperazonă	Aminoglicozide, glicopeptide, diuretice de ansă, alte remedii care au acțiune nefrotoxică	Farmacodinamică, rinichii	Potențarea acțiunii nefrotoxică	Creșterea pericolului nefrotoxicității
Cefoperazonă	Alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Dezvoltarea reacției disulfiram-simulare
Chinolone/ fluorchinolone	Anticagulante (directe și indirecte), remedii trombolitice, AINS	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei intestinale normale care sintetizează vit. K, efectul ulcerogen al AINS, frânarea sintezei prostaciclinelor	Majorarea pericolului dezvoltării hemoragiilor
Chinolone/ fluorchinolone	Didanosină	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției fluorochinolonei	Diminuarea eficacității fluorochinolonei
	Antidiabetice orale, insulină	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Fluorchinolonele pot provoca hiperglicemie tranzitorie	Hipo- și hiperglicemie

1	2	3	4	5
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4 și încetinirea biotransformării ciclosporinei	Creșterea concentrației plasmatice a ciclosporinei și majorarea nefrotoxicității ei
	AINS	Farmacodinamică, SNC	Sumarea reacțiilor medicamentoase nefavorabile	Creșterea pericolului excitației SNC și dezvoltării convulsiilor
Cicloserină	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4 și încetinirea biotransformării fenitoinei	Micsorarea concentrației fenitoinici în plasma sanguină
	Izoniazidă, ftivazidă, etionamidă, protionamidă, alcool, cafeină, disulfiram, preparate cu acțiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Potențarea efectelor adverse	Majorarea pericolului neurotoxicității
Ciprofloxacină	Xantene (aminofilină, teofilină, cafeină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 1A2 și 3A4	Creșterea pericolului de toxicitate a xantinelor
Claritromicină	Rifampicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4 și accelerarea biotransformării claritromicinei	Micsorarea concentrației claritromicinei în plasma sanguină și a eficacității ei
	Zidovudină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4 și accelerarea biotransformării claritromicinei	Micsorarea concentrației claritromicinei în sânge și a eficacității ei
Cloramfenicol	Remedii ce deprimă hematopoieza	Farmacodinamică, celula stem	Sumarea și potențarea acțiunilor adverse	Inhibarea funcției măduvei osoase
	Antidiabetice orale (mai ales tolbutamidă și clorpropamidă)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea tolbutamidei din legătura cu proteinele plasmatice și creșterea concentrației ei sanguine	Majorarea efectului hipoglicemiant

1	2	3	4	5
	Eritromicină, lincosamide	Farmacodinamică, celula microbiană	Mășorarea absorbției eritromicinei și lincosamidei ca urmare a lezării mucoasei TGI	Diminuarea efectelor eritromicinei și lincosamidei
	Peniciline (cu excepția ampicilinelor)	Farmacodinamică, celula bacteriană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor
	Contraceptive orale (combinat)	Farmacodinamică, celula microbiană	Dereglarea recirculării entero-hepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Diminuarea eficacității contracepției
	Remedii anticonvulsivante (fenitoină)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele sangvine	Substituirea fenitoinelor din legătura cu proteinele plasmatice și creșterea concentrației ei sangvine	Creșterea pericolului dezvoltării intoxicației cu fenitoină
	Barbiturice (fenobarbital), rifampicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării cloramfenicolului	Mășorarea concentrației plasmatice și a eficacității cloramfenicolului
	Cianocobalamină	Farmacocinetică, absorbția	Mășorarea absorbției cianocobalaminei în urma lezării mucoasei TGI	Mășorarea eficacității cianocobalaminei
Doxiciclină	Barbiturice, preparate anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină)	Farmacocinetică, absorbția, metabolismul	Mășorarea absorbției doxiciclinei ca urmare a diminuării motilității TGI, majorarea biotransformării ei în ficat în urma inducției izoenzimelor citocromului P450	Mășorarea concentrației doxiciclinei în plasma sanguină, diminuarea efectelor ei

1	2	3	4	5
Eritromicină, claritromicină	Alcaloizi de ergot	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 3A4 și micșorarea biotransformării alcaloizilor de ergot	Ischemia membrilor, ergotism cu necroză periferică
Etambutol	Izoniazidă, fivazid, metazid	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Creșterea activității antituberculoase	Încetinirea dezvoltării rezistenței micobacteriilor
Etionamidă, protionamidă	Preparate cu acțiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Majorarea efectelor adverse	Majorarea pericolului neurotoxicității (nevrite periferice și neurobulbare)
	Izoniazidă	Farmacodinamică, ficatul, sistemul nervos	Același	Majorarea pericolului hepatotoxicității
	Rifampicină	Farmacodinamică, ficatul	Același	Majorarea pericolului hepatotoxicității
Etionamidă	Cicloserină, preparatele ce conțin alcool, preparate cu acțiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Același	Majorarea pericolului neurotoxicității
Fenoximetilpenicilină	Etambutol Neomicină	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei Farmacocinetică, absorbția	Antagonism Micșorarea absorbției fenoximetilpenicilinei	Micșorarea activității farmacologice Micșorarea eficacității farmacologice a preparatului

1	2	3	4	5
Fenoximetilpenicilină, amoxicilină, ampicilină	Contraceptive orale (combinate)	Același	Dereglarea circuitului enterohepatic al etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei normale	Diminuarea eficacității contracepției
Fosfomicină	Metoclopramidă și alte prokinetice	Farmacocinetică, absorbția	Accelerarea motilității TGI și micșorarea absorbției preparatului	Micșorarea concentrației plasmatice a fosfomicinei
Furazolidon, derivații hidrazidei acidului izonicotinic (HAIN)	Antidepresive triciclice, inhibitorii MAO, simpatomimetice	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sinergism (furazolidonul inhibă MAO)	Creșterea bruscă a TA
	Alcoolul și preparatele ce conțin alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Dezvoltarea reacției disulfiram-simulare
	Streptomycină	Farmacocinetică, excreția	Încetinirea excreției derivaților HAIN ca rezultat al nefrototoxicității streptomicinei	Creșterea concentrației derivaților HAIN și majorarea activităților antituberculoase
	Rifampicină, rifabutină, etonamidă	Farmacodinamică, ficatul	Sumarea acțiunilor medicamentoase nefavorabile	Majorarea pericolului hepatotoxicității
	Pirazinamidă	Farmacodinamică, micobacteriile tuberculozei, ficatul	Sumarea acțiunii anti-tuberculoase și efectelor adverse asupra ficatului	Majorarea acțiunii anti-tuberculoase, creșterea pericolului hepatotoxicității
	Etambutol	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Potențarea și accelerarea dezvoltării efectului farmacodinamic	Încetinirea dezvoltării rezistenței micobacteriilor tuberculozei
	Cicloserină	Farmacodinamică, sistemul nervos	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului neurotoxicității



1	2	3	4	5
	APAS	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției renale a izoniazidei ca urmare a micșorării pH-ului urinei și creșterii reabsorbției ei	Creșterea concentrației izoniazidei în sânge
	Piridoxină	Farmacodinamică, fibra nervoasă	Micșorarea acțiunii neurotoxice a HAIN ca urmare a acțiunii benefice a piridoxinei asupra sistemului nervos	Diminuarea efectelor adverse ale HAIN asupra sistemului nervos
	Aniациde	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției preparatelor	Micșorarea concentrațiilor plasmatiche ale HAIN și a activității lor farmacologice
	Disulfiram, alcool și preparate ce conțin alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Creșterea pericolului acțiunii toxice asupra SNC
	Ketoconazol	Farmacocinetică, excreția	Creșterea excreției ketoconazolului	Micșorarea concentrației plasmatiche și activității antimicotice a ketoconazolului
Glicopeptide	Aminoglicozide, capreomicină, poliomicină, amfotericina B, preparate antitumorale, diuretice de ansă, salicilați, ciclosporină	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității
	Anestezice generale, miorelaxante antidepolarizante	Farmacodinamică, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Majorarea reacțiilor adverse	Creșterea hipotensiunii arteriale și blocului neuromuscular, majorarea pericolului dezvoltării stopului respirator



1	2	3	4	5
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 3A4 și micșorarea biotransformării ciclosporinei	Majorarea concentrației ciclosporinei în plasma sanguină și creșterea pericolului nefrototoxicității
Metronidazol	Barbiturice	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrațiilor plasmatiche și eficacității metronidazolului
	Blocantele receptorilor H <sub>2</sub> histaminici (cimetidină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9 și 3A4	Creșterea concentrației plasmatiche și eficacității metronidazolului
Nitrofurane	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției nitrofuranelor la administrarea enterală în urma creșterii pH-ului conținutului gastric	Micșorarea eficacității nitrofuranelor
	Contraceptive orale (combinat)	Același	Dereglaarea recirculării entero-hepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Micșorarea eficacității contracepției
	Acid nalidixic	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea eficacității acidului nalidixic
Nitromidazoli	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostatic	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea acțiunii anticoagulantelor, creșterea pericolului hemoragiilor
	Preparate anticonvulsivante (fenitoină)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmatiche	Substituirea fenitoinii din legătura cu proteinele sangvine, creșterea concentrației fracției libere a ei	Pericolul supradozării preparatelor anticonvulsivante

1	2	3	4	5
Peniciline	Alcool și preparate ce conțin alcool Anticoagulante (directe și indirecte), AINS, remedii trombolitice	Farmacocinetică, metabolismul Farmacodinamică, sistemul hemostatic	Inhibarea acetaldehidhidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului Inhibarea microflorei normale intestinale, care sintetizează vit. K, acțiunea ulcerogenă a AINS, frânarea sintezei prostaglandinelor	Dezvoltarea reacției disulfiram-simulare Creșterea pericolului hemoragiilor (îndeosebi la administrarea dozelor mari de carbenicilină și ureidopeniciline)
	Remedii hipolipemizante Metotrexat	Farmacocinetică, absorbția Farmacodinamică, celulele macroroorganismului și microflora intestinală	Mășorarea absorbției penicilinelor Inhibarea microflorei intestinale normale, ceea ce duce la diminuarea sintezei acidului folic și, drept rezultat, la poptențarea eficacității metotrexatului (antagonist al acidului folic)	Mășorarea concentrației plasmatice a penicilinelor Majorarea acțiunii toxice a metotrexatului
	Sulfamide, cloramfenicol	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide care acționează în faza de diviziune a celulei și preparatelor bacteriostatice, care stopează diviziunea	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor
Pirazinamidă	Ofloxacină, lomefloxacină	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Majorarea activității anti-tuberculoase	Majorarea activității anti-tuberculoase

1	2	3	4	5
	Izoniazidă, rifampicină	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei, ficatul	Majorarea activității antituberculoase și acțiunii nefavorabile asupra ficatului	Creșterea activității antituberculoase și a pericolului hepatotoxicității
	Remediile antigutoase	Farmacodinamică, acidul uric	Interacțiune antagonistă ca urmare a creșterii conținutului acidului uric în plasmă la administrarea pirazinamidei	Diminuarea acțiunii remediilor antigutoase
Polimixine	Glicopeptide	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii	Sumarea efectelor	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității
	Capreomicină, aminoglicozide	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Potențarea efectelor adverse	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular
	Cisplatină, diuretice de ansă	Farmacodinamică, organul auditiv	Micsorarea vitezei filtrării glomerulare și a numărului de nefroni funcționali duce la micsorarea vitezei excreției polimixinelor; sumarea efectelor adverse asupra organului auditiv	Creșterea pericolului ototoxicității
	Miorelaxante antidepolarizante	Farmacodinamică, sinapsa	Acțiunea miorelaxanțelor este completată de blocul neuro-muscular al polimixinelor	Majorarea eficacității miorelaxanțelor
	Anticoagulante indirecte, antiidiabetice orale, metotrexat	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creșterea concentrației preparatelor enumerate, majorarea efectelor lor de bază și adverse

1	2	3	4	5
Rifampicine	Izoniazidă, etionamidă	Farmacodinamică, ficatul	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului hepatotoxicității
Pirazinamidă		Farmacodinamică, micobacteriile tuberculozei, ficatul	Potențarea efectului farmacodinamic	Majorarea acțiunii antituberculoase, creșterea pericolului hepatotoxicității
APAS		Farmacocinetică, absorbția	Dereglaarea absorbției rifampicinei	Micșorarea concentrației plasmatică și activității antituberculoase a rifampicinei
Aminofilină, teofilină		Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 1A2 și 3A4 cu accelerarea biotransformării și clearance-ului xantinelor	Micșorarea concentrației plasmatică și diminuarea efectelor xantinelor
Anestezice generale (derivații hidrocarburilor)		?	?	Creșterea pericolului dezvoltării efectului toxic al re- mediilor pentru narcoză
Antiacide		Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției rifampicinei	Micșorarea importanță a concentrației plasmatică și eficacității rifampicinei
Anticoagulante indirecte, anti-dabctice orale, β-adrenoblocante, preparate antiaritmice, glucocorticoizi, ciclosporină, glicozide cardiace, contraceptive orale, cloramfenicol		Farmacocinetică, absorbția, metabolismul	Accelerarea absorbției rifampicinei, inducerea CYP 3A4	Creșterea pericolului toxicității rifampicinei, micșorarea eficacității inhibitorilor proteazelor
Fluconazol, claritromicină		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Creșterea concentrației rifabutinei în plasma sanguină

1	2	3	4	5
Sulfamide și cotrimoxazol	Remedii care deprimă hematopoeia	Farmacodinamică, celula stem sangvină	Sumarea acțiunii nefavorabile	Majorarea efectelor leucoși și trombocitopenice
	Contraceptive orale (combinat)	Farmacocinetică, absorbția	Dereglaarea recirculării entero-hepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Diminuarea eficacității contracepției
	Fenilbutazonă	Farmacocinetică, legarea cu proteinele sangvine	Substituirea sulfamilidelor din legătura cu proteinele plasmatiche	Creșterea concentrației sulfamilidelor în plasma sangvină
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a CYP 3A4	Micșorarea concentrației ciclosporinei în plasma sangvină
	Peniciline	Farmacodinamică, rinichii	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului nefrotoxicității
	Procainamidă, fenitoină	Farmacodinamică, celula microbiană Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice Substituirea procainamidei și fenitoinii din legătura cu proteinele plasmatiche și creșterea fracțiilor lor libere	Diminuarea efectului bactericid al penicinelor Majorarea acțiunii procainamidei și fenitoinii
	Rimfapicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 2C9	Accelerarea excreției trimetoprimului, diminuarea eficacității antibacteriene

1	2	3	4	5
Tetraciline	<p>Antiacide, purgative ce conțin magneziu, preparate de calciu și fier, remedii hipolipemizante (colestipol)</p> <p>Contraceptive orale (combinat)</p>	<p>Farmacocinetică, absorbția</p> <p>Același</p>	<p>Formarea compușilor neabsorbabili, diminuarea absorbției tetracilinei la administrarea enterală</p> <p>Dereglarea circuitului enterohepatic al etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale</p>	<p>Micșorarea eficacității tetracilinei</p> <p>Micșorarea eficacității contracepției</p>
	Glicozide cardiace (digoxină)	Același	Majorarea absorbției glicozidelor cardiace din TGI ca urmare a inhibării creșterii <i>Eubacterium lentum</i> , care metabolizează 10-40% din doza glicozidelor cardiace	Majorarea acțiunii digoxinei la administrarea enterală a tetracilinei până la intoxicația glicozidică
	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostatic	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea efectului anticoagulant și creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
	Vitamina A	Farmacodinamică	?	Creșterea presiunii intracraniene
	Metoxifluran	Farmacodinamică, rinichii	Sumarea efectelor adverse asupra rinichilor	Creșterea pericolului nefrotoxicității
Vancomicină	Blocanții receptorilor H <sub>1</sub> -histaminici, fenotiazine, tioxantene	Farmacodinamică, organul auditiv	Posibilă interacțiune antagonică, ca rezultat efectul sedativ și blocarea receptorilor dopaminici de către preparatele enumerate	Mascarea acțiunii ototoxice a vancomicinei (acufene, vertij)



1	2	3	4	5
	Dexametason	Farmacodinamică	Micșorarea pătrunderii vancomicinei în LCR în meningită	Micșorarea activității antibacteriene a vancomicinei
<b>XIX. Preparatele antihistaminice</b> Preparate de generația I	Remedii hipnotice, sedative	Farmacocinetică, SNC	Blocarea receptorilor histaminici în SNC, sumarea acțiunii inhibante asupra SNC	Potențarea acțiunii preparatelor hipnotice și sedative
	Neuroleptice	Același	Blocarea receptorilor histaminici în SNC, sumarea acțiunii inhibante asupra SNC	Potențarea acțiunii neuroleptice
	Tranchilizante	Același	Același	Potențarea acțiunii tranchilizantelor
	Anestezice generale	Același	Același	Potențarea acțiunii remediiilor pentru narcoză
	Rezerpină	Același	Sumarea acțiunii inhibante a rezerpinei și a preparatelor antihistaminice asupra SNC	Creșterea acțiunii centrale a preparatelor antihistaminice
	Colinoblocante	Farmacodinamică, colinoreceptori	Sumarea acțiunii	Sporirea efectelor colinoblocantelor
	Ketotifen	Farmacodinamică, receptori H <sub>1</sub> -histaminici	Același	Sporirea efectelor preparatelor antihistaminice
	Reviparină	Farmacodinamică	?	Micșorarea acțiunii și a efectului profilactic al reviparinei

1	2	3	4	5
Difenhidramină	Anestezice locale	Farmacodinamică, membranele fibrelor nervoase și ale terminațiilor lor	Sumarea acțiunii în urma micșorării de către preparatele antihistaminice a permeabilității membranelor pentru ioni de sodiu	Creșterea acțiunii anestezi-celor locale
Fexofenadină	Macrolide (claritromicină, eritromicină) Ketoconazol	Farmacocinetică, metabolismul Același	Dereglarea metabolismului fexofenadinei în ficat în urma inhibării CYP 3A4 Același	Creșterea concentrației fexofenadinei în plasma sanguină (fără manifestări clinice) Același
Loratadină	Macrolide (claritromicină, eritromicină) Ketoconazol Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul Același Același	Dereglarea metabolismului loratadinei în ficat în urma inhibării CYP 3A4 Același Același	Creșterea concentrației loratadinei în plasma sanguină (fără manifestări clinice) Același Același
Terfenadină, astemizol	Preparatele antimicotice (derivații de imidazol și triazol) Macrolide (claritromicină, eritromicină) Preparate antiaritmice de clasa III (sotalol, amiodaronă)	Farmacocinetică, metabolismul Același	Dereglarea metabolismului preparatelor antihistaminice în ficat ca urmare a inhibării CYP 3A4 Același	Creșterea concentrației de astemizol și terfenadină în plasma sanguină și pericolului acțiunii cardiotoxice Același
		Farmacodinamică, sistemul conductor al cordului	Alungirea intervalului Q-T	Dereglarea ritmului cardiac

I	2	3	4	5
<b>XX. Preparate antireumatice de bază</b> Preparatele de aur	Imunodepresive  Penicilamină  AINS, glucocorticoizi	Farmacodinamică, sistemul hematopoiezei, rinichii, TGI, pielea, ochii  Farmacodinamică, aparatul locomotor  Același	Acțiune aditivă și de sumare referitor la efectele medicamentoase nedorite  Formarea complexilor che-lași  Sumarea efectelor	Majorarea efectelor toxice (dereglarea hematopoiezei hepato- și nefropatie, diaree, prurit, stomatiță, conjunctivită, erupții cutanate etc.)  Micșorarea eficacității preparatelor de aur  Majorarea acțiunii antiinflamatorii
Azatioprină	Allopurinol	Farmacodinamică	Creșterea eficacității și toxicității	Micșorarea hiperuricemiei, reducerea dozei azatioprinei cu 20 – 50% din doza terapeutică medie
Azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, levamisol	Tubocurarină	Farmacodinamică, sinapsa neuromusculară (?)	?	Micșorarea acțiunii miorelaxante
Ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat	Citostatice, inhibitorii hematopoiezei, sulfamilamide, cloramfenicol, derivații pirazolonei	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Majorarea fracției libere a preparatelor enumerate	Sporirea acțiunii toxice în primul rând, asupra hematopoiezei, TGI, ficatului, SNC, funcției reproductive
Ciclofosfamidă, azatioprină	Glucocorticoizi  Succinildicolină	Farmacodinamică, sistemul imun  Farmacodinamică, sinapsa neuromusculară	Acțiune imunodepresivă  Inhibarea sintezei și activității colinesterazei	Majorarea efectelor imunodepresive  Potențarea blocării neuro-musculare

1	2	3	4	5
Ciclofosfamidă	Barbiturice, halotan	Farmacodinamică, SNC	Sinergismul efectelor adverse	Creșterea acțiunii toxice asupra SNC
	Derivații sulfonilureei	Farmacocinetică, absorbția (?)	Lezarea mucoasei TGI și majorarea absorbției preparatelor hipoglicemizante	Majorarea efectului hipoglicemiant
Ciclosporină	Antioxidante	Farmacocinetică, metabolismul (?)	Activarea biotransformării în ficat	Micșorarea toxicității
	Mesnă	Farmacodinamică, vezica urinară	Eliberarea grupelor sulfhidrii	Micșorarea pericolului dezvoltării cistitei hemoragice
	Aminoglicozide, colchicină, amfotericină B, ciprofloxacină, mel-falam, AINS, trimetoprim	Farmacocinetică, rinichii	Potențarea efectelor toxice	Majorarea nefrotoxicității
	Inhibitorii GMG-K <sub>0</sub> A-reductazei, colchicină	Farmacodinamică, mușchii scheletici	Majorarea rabdomiolizei(?)	Dezvoltarea miopatiilor și slăbiciunii musculare
	Preparatele aurului, penicilamină	Farmacodinamică, SNC, sistemul nervos periferic, pielea	Aditivitatea și sumarea efectelor toxice	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor toxice (neurotoxicitate, apariția reacțiilor cutanate)
Fenilbutazonă, preparatele aurului, penicilamină, citostatice, le-vamisol	Același	Același	Același	
Inhibitorii MAO		Farmacodinamică	Aditivitatea efectelor adverse	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor toxice
Alcool etilic		Farmacodinamică, ficatul	Creșterea acțiunii toxice	Majorarea pericolului dezvoltării hepatotoxicității

1	2	3	4	5
AINS		Farmacodinamică, TGI	Acțiune antagonistă asupra secreției gastrice	Sunt posibile greața, voma, diareea
Glicozide cardiace		Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea excreției digoxinei în lumenul intestinal, creșterea concentrației ei în plasma sangvină	Creșterea pericolului dezvoltării intoxicații glicozidice
Cimetidină		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici	Creșterea concentrației plasmatice a preparatelor chinolinice
Antiacide		Farmacocinetică, absorbția	Inhibarea absorbției din TGI în urma formării complexilor neabsorbabili	Micșorarea concentrației plasmatice a preparatelor chinolonice. Se recomandă interval de nu mai puțin de 4 ore între administrarea preparatelor
Orotat de potasiu, inosină		Farmacodinamică, țesutul muscular	Îmbunătățirea transmiterii impulsurilor nervoase, a contractării mușchilor scheletici	Preîntâmpinarea miopatiilor grave
Metiluracil		Farmacodinamică, organele hematopoiezei	Stimularea leucopoiezei	Profilaxia sau înlăturarea leucopeniei
Metotrexat	AINS, sulfamide, fenitoină, tetracicline, cloramfenicol, APAS	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Creșterea concentrației plasmatice	Este posibilă creșterea pericolului dezvoltării reacțiilor nedorite medicamentoase

1	2	3	4	5
Acid acetilsalicilic	Farmacocinetică, legarea cu proteinele, excreția	Majorarea concentrației plasmatice a metotrexatului ca rezultat al substituiri din legătura cu proteinele plasmice sanguine, a micșorării excreției renale	Creșterea pericolului dezvoltării acțiunii toxice a metotrexatului asupra sistemului hematopoiezei, TGI, ficatului, sistemului reproductiv	Majorarea reacțiilor nedorite, mai ales la nivelul hemostazei
Anticoagulante	Farmacodinamică, trombocitele	Potențarea efectelor anticoagulantelor	Sinergism	Ameliorarea clinică a rezistenței la metotrexat
Sulfasalazină	Farmacodinamică, intestinul	Înlăturarea acțiunii antimetabolice: în urma aportului suplimentar de acid folic se reactivează formarea tetrahidrofolatului, necesar pentru sinteza bazelor purinice și pirimidinice și, respectiv, a ARN și ADN	Micșorarea eficacității metotrexatului	
Acid folic și derivații lui	Farmacodinamică (?)	Dereglarea pătrunderii metotrexatului în celule	Potențarea efectelor	Micșorarea efectelor clinice și toxice ale metotrexatului
Hidrocortizon, metilprednisolon, cefalotină, bleomicină, benzilpenicilină, canamicină, asparaginază, vincristină, vinblastină	Farmacodinamică	Farmacodinamică, ficatul	Potențarea efectelor	Creșterea hepatotoxicității
Alcool etilic				

1	2	3	4	5
	Ketoconazol, macrolide, contraceptive orale, propafenonă, blocantele canalelor lente de Ca (fenilalchilamine și benzotiazepine)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici CYP 3A4	Creșterea concentrației metotrexatului în plasma sanguină și a pericolului dezvoltării reacțiilor medicamentose nedorite
Prednisolon		Farmacocinetică, excreția	Micșorarea clearance-ului prednisolonului și metotrexatului ca urmare a nefrotoxicității	Creșterea concentrației plasmatice a metotrexatului și a prednisolonului
Nifedipină		Farmacodinamică	Potențarea efectelor nedorite	Creșterea pericolului dezvoltării edemului și hiperplaziei ireversibile gingivale
Preparate de potasiu, diuretice economisitoare de potasiu		Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției K de către rinichi	Majorarea pericolului dezvoltării hiperpotasiemiei
Barbiturice, carbamazepină, fenitoină, metamazol, rifampicină, izoniazidă		Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a citocromilor hepatici (CYP 3A4)	Micșorarea concentrației plasmatice a metotrexatului și diminuarea acțiunii imunodepresive
Penicilamină	Preparate chinolonice, antitumorale, fevamizol, fenilbutazonă	Farmacodinamică	Aditivitatea și sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor adverse
Antiacide		Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției penicilaminei din TGI	Diminuarea efectelor farmacodinamice ale penicilaminei

1	2	3	4	5
	Preparatele aluminiului, magneziului, cuprului și fierului	Farmacodinamică, țesutul osos și alte țesuturi	Formarea compușilor chelați cu ionii metalelor	Micșorarea efectelor farmacodinamice ale penicilaminelor, micșorarea concentrației ionilor metalelor în țesuturi (de ex. a cuprului în boala Wilson-Konovalov, a fierului în hemosideroză, intoxicații)
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, sistemul imun	Sumarea acțiunii imunodepresive, diminuarea sintezei collagenului	Majorarea efectului antireumatoid
Sulfamide	Antibiotice	Farmacodinamică, microorganismele	Micșorarea dezintegrării bacteriene a sulfamidelor în intestinul gros	Majorarea acțiunii antibacteriene
	Sulfat de fier	Farmacocinetică, absorbția	Legarea preparatelor de fier în intestin și creșterea excreției prin TGI	Diminuarea acțiunii farmacologice a sulfamilidelor
	AINS	Farmacodinamică, microorganismele	Diminuarea multiplicării bacteriilor pe fond de imuno-depresie a TGI	Micșorarea acțiunii ulcerogene a AINS
XXI. Preparate antitumorale. Blocanții receptorilor H <sub>2</sub> - histaminici (cimetidină, ranitidină)	Ketoconazol	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției ketoconazolului din TGI ca rezultat al diminuării pH-ului sucului gastric de către blocanții receptorilor H <sub>2</sub> -histaminici	Diminuarea efectului antimicotic al ketoconazolului



1	2	3	4	5
	Ketoconazol	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității CYP 3A4 și micșorarea biotransformării ketoconazolului	Creșterea concentrației ketoconazolului în sânge și sporirea efectelor lui farmacodinamice
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 2C9	Micșorarea clearance-ului fenitoiniei, creșterea concentrației ei în sânge
	Warfarină	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției warfarinei	Micșorarea concentrației warfarinei în sânge și diminuarea efectelor ei
	Diazepam	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității CYP 2C19 și micșorarea biotransformării diazepamului în ficat	Creșterea concentrației diazepamului în sânge și prolongarea efectelor farmacologice ale lui
	Procainamidă	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției procainamidei din TGI	Micșorarea concentrației procainamidei în sânge și a activității ei antiaritmice
	Teofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității CYP1A2 și 3A4	Creșterea concentrației teofilinei în sânge și a pericolului supradozării ei
	Ketoconazol	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției ketoconazolului	Micșorarea concentrației plasmatice și a activității antimicotice a ketoconazolului
Famotidină, nizatidină, omeprazol				
Sucralfat	Teofilină, fenitoină, warfarină, fluorochinolone	Același	Micșorarea absorbției preparatelor ca rezultat al formării chelaților	Micșorarea concentrației preparatelor în sânge și diminuarea eficacității lor

1	2	3	4	5
<b>XXII. Remedii hipoglicemice</b> Repaglinidă	$\beta$ -adrenoblocante neselective	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sumarea efectelor la acțiunea $\beta$ -adrenoblocanților asupra $\beta_2$ -adrenoreceptorilor pancreatici	Creșterea acțiunii hipoglicemice a repaglinidei
	IEC	Același	Mășorarea insulinoresistenței sub acțiunea IEC	
	Inhibitorii MAO	Același	?	
	AINS	Același	?	
	Glucocorticoizi	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	Mășorarea eficacității repaglinidei
	Contraceptive orale	Același	Majorarea insulinoresistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	
	Diuretice tiazidice	Același	Creșterea insulinoresistenței sub acțiunea diureticelor tiazidice	
	Hormonii tiroidieni	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	
	Remedii antimicotice (derivații de imidazol și triazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Deregarea metabolismului repaglinidei în ficat ca urmare a inhibării citocromului CYP 3A4	Creșterea concentrației repaglinidei în plasma sanguină, creșterea pericolului acțiunii hipoglicemice
	Eritromicină	Același	Același	Același

1	2	3	4	5
	Rifampicină	Același	Dereglarea metabolismului repaglinidei în ficat ca urmare a inducerii de către rifampicină a citocromului CYP 3A4	Micsorarea concentrației repaglinidei în plasma sanguină
Derivații sulfonilureei	Rifampicină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea citocromului P 450 de către rifampicină	Este posibilă accelerarea metabolismului și diminuarea activității derivaților sulfonilureei
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sub acțiunea prednisolonului are loc majorarea proceselor de gluconeogenază, gliconeoliză. Creșterea absorbției glucozei în intestin	Este posibilă diminuarea acțiunii hipoglicemizante a derivaților sulfonilureei
	Hormoni tiroidieni	Același	Hormonii tiroidieni stimulează glicogenoliza	Același
	AINS (salicilați, fenilbutazonă)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea derivaților sulfonilureei din legătura cu proteinele	Creșterea acțiunii derivaților sulfonilureei
	Remedii antimicotice (derivații de imidazol și triazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului derivaților sulfonilureei în ficat ca urmare a inhibării de către derivații de azol ai izoenzimelor citocromului P 450	Creșterea T <sub>1/2</sub> și majorarea acțiunii derivaților sulfonilureei

1	2	3	4	5
	Sulfamide	Farmacocinetică, legarea cu proteinele, absorbția	Substituirea derivaților sulfonilureei din legătura cu proteinele, micșorarea excreției derivaților sulfonilureei de către rinichi	Majorarea acțiunii preparatelor sulfonilureei
	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450 de către cimetidină	Este posibilă creșterea concentrației glibenzidei, gliclazamidei în sânge și majorarea acțiunii preparatelor sulfonilureei
	Diuretice tiazidice	Farmacodinamică, canalele de potasiu ale $\beta$ -celulelor pancreatice, receptorii insulinici	Diureticele tiazidice provoacă deschiderea canalelor de potasiu ale celulelor $\beta$ -pancreatice și cresc insulinoresistența	Diminuarea eficacității sulfonilureei
	$\beta$ -adrenoblocante neselective	Farmacodinamică metabolismul glucidic	Sumarea efectelor la influența $\beta$ -adrenoblocanților asupra $\beta_2$ -adrenoreceptorilor celulelor pancreatice	Posibilă creșterea acțiunii hipoglicemizante și mascarea simptomelor hipoglicemiei (tahicardie, tremor)
	Pentoxifilină	Farmacodinamică	?	Este potențarea acțiunii anti-diabeticelor orale
	Ketotifen	Acclaiși	?	Posibilă trombocitopenie reversibilă

1	2	3	4	5
Cloramfenicol		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor cromului P450 de către cloramfenicol	Creșterea acțiunii preparatelor antidiabetice orale
	Contraceptive orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	Micșorarea eficacității derivaților sulfonilureei
Metformină	Derivații sulfonilureei	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sumarea efectelor	Majorarea reciprocă a acțiunii
	Insulină	Același	Creșterea sensibilității țesuturilor periferice la acțiunea insulinei	Potențarea acțiunii insulinei
IEC		Același	Micșorarea insulinorezistenței sub acțiunea IEC	Majorarea acțiunii hipoglicemiante a metforminei
	Inhibitorii MAO	Același	?	
Acid acetilsalicilic		Același	?	
	Glucocorticoizi	Același	Antagonism referitor la influența asupra proceselor de absorbție a glucozei în intestin și de gluconeogeneză	Micșorarea eficacității metforminei
Contraceptive orale		Același	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	Același
	Diuretice tiazidice	Același	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea diureticelor tiazidice	Același

1	2	3	4	5
Hormoni tiroidieni	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	Același	Același
Derivații fenotiazinei	Același	?	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității citocromilor hepatici	Același
XXIII. Teofilină	Allopurinol (de la 600 mg/zi)	Farmacocinetică, metabolismul	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității CYP 1A2 și 3A4	Mășorarea clearance-ului teofilinei cu 25%. Pericolul dezvoltării efectelor nedorite ale teofilinei. Este necesar de mășorat doza cu 25% la administrarea allopurinolului în doze mari
Cimetidină	Același	Același	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității CYP 1A2 și 3A4	Creșterea concentrației teofilinei cu 40%. Efectul apare la 24 ore de la debutul administrării cimetidinei și dispare după 3 zile de la suspendarea ei
Eritromicină	Același	Același	Același	Creșterea concentrației teofilinei cu 25% după 5 zile de administrare a eritromicinei
Claritromicină	Același	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității citocromului 3A4	Creșterea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor 1A2 și 3A4	Creșterea concentrației teofilinei în medie cu 50%
Fenobarbital	Același	Același	Mășorarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor 1A2 și 3A4	Mășorarea concentrației teofilinei cu 25% după 3-4 săptămâni de administrare a fenobarbitalului

1	2	3	4	5
Rifampicină	Același	Creșterea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor 1A2 și 3A4	Micsorarea concentrației teofilinei cu 50 – 75%	
Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor	Micsorarea concentrației teofilinei cu 50 – 75% după 10 zile de administrare a fenitoinii	
XXIV. Tranchilizante 1. Derivații benzodiazepinei	Farmacocinetică, absorbția	Micsorarea absorbției fenitoinii	Micsorarea acțiunii fenitoinii	
Inhibitorii enzimelor microzomiale (cimetidină, eritromicină, contraceptive orale, disulfiram, fenozufin, izoniazidă, ketoconazol, metoprolol, propranolol, acid valproic, propoxifen)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (2C8, 2C19, 3A4)	Majorarea T <sub>1/2</sub> și creșterea acțiunii benzodiazepinelor	
Zidovudină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Micsorarea metabolismului zidovudinei și creșterea concentrației ei în sânge	
Fenitoină, anticoagulante indirecte, glucocorticoizi, carbamazepină, contraceptive orale	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Majorarea metabolismului preparatelor ca urmare a stimulării oxidării microzomiale de către benzodiazepine, micsorarea efectelor lor clinice	

1	2	3	4	5
	Preparatele antiacide, colinoblocante, blocantele receptorilor H <sub>2</sub> -histaminici	Farmacocinetică, absorbția	Întârzierea absorbției benzodiazepinelor	Dezvoltarea tardivă a efectelor benzodiazepinelor
	Inhibitori MAO ireversibili	Farmacodinamică, MAO neuronală	Inhibarea suplimentară a MAO, creșterea necontrolată a concentrației catecolaminelor libere în fanta sinaptică	Incompatibilitate
	Analgice opioide, anestezice locale și centrale, miorelaxante	Farmacodinamică, sistemul antinociceptiv mezencefalic, sistemul extrapiramidal	Creșterea influențelor GABA-ergice inhibitorii	Benzodiazepinele cresc acțiunea preparatelor enumerate
	Neuroleptice, antidepresive, preparate sedative, alcool	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	Același	Majorarea acțiunii inhibitorii asupra SNC
	Clozapină	Același	Același	Creșterea pericolului dezvoltării colapsului, inhibării și stopului respirator
	Derivații de fentanil	Același	Același	Pericol înalt de dezvoltare a hipotensiunii arteriale, inhibării respirației și prelungirea duratei ieșirii din anestezie (mai ales la administrarea intravenoasă a benzodiazepinelor)



1	2	3	4	5
	Psihostimulante, adrenomimetice, glucocorticoizi	Farmacodinamică, formațiunea reticulară	Același	Antagonism
	Remedii antiparkinsoniene	Farmacodinamică, ganglionii bazali	Creșterea influențelor GABA-ergice inhibitorii, înlăturarea dezechilibrului transmișterii dopaminergice și colinergice	Creșterea eficacității preparatelor antiparkinsoniene
	M-colinoblocante, ganglioblocante, preparate cu acțiune colinoblocantă	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	Sumarea efectelor colinoblocante
	Preparate antihistaminice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, M-colinoreceptorii	Creșterea influențelor GABA-ergice inhibitorii, blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea acțiunii sedative și colinoblocante
	Glicozide cardiace	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea glicozidelor cardice din legătura cu proteinele	Pericolul intoxicații cu glicozide cardiace
	Levodopă	Farmacodinamică, ganglionii bazali	Majorarea influenței GABA-ergice inhibitorii	Diminuarea efectelor terapeuțice ale levodopei
	Teofilină, aminofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea metabolizării benzodiazepinelor în urma majorării fluxului sangvin hepatic	Diminuarea acțiunii sedative a diazepamului
		Farmacodinamică, formațiunea reticulară	Creșterea concentrației AMPc în celulele formațiunii reticulare în urma blocării fosfodiesterazei, micșorarea acțiunii inhibitorii a benzodiazepinelor	

1	2	3	4	5
	Glucagon	Farmacocinetică, metabolismul	?	Micșorarea concentrației benzodiazepinelor în sânge (cu excepția clordiazepoxidului)
Alprazolam	Imipramină, desipramină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea preparatelor din locurile de legare	Creșterea concentrației sanguine
Clordiazepoxid, Oxazepam, Diazepam	Heparină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea preparatelor din locurile de legare	Creșterea concentrației fracției libere a preparatelor
Diazepam	Amitriptilină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP2C9	Creșterea concentrației amitriptilinei în sânge ca urmare a inhibării metabolismului ei
	Omeprazol	Același	Inhibarea CYP2C19, 3A4	Prelungirea T <sub>1/2</sub> al diazepamului
	Rifampicină	Același	Inducția CYP1A2 și 3A4	Accelerarea excreției diazepamului
Lorazepam, Oxazepam, Temazepam	Inhibitorii enzimelor microzomiale (cimetidină, eritromicină, contraceptive orale, disulfiram, fluoxetină, izoniazidă, ketoconazol, metoprolol, propranolol, propoxifen, acid valproic)	Farmacocinetică, metabolismul	Metabolismul lorazepamului, oxazepamului, temazepamului în ficat nu se modifică, deoarece preparatele enumerate, spre deosebire de alte benzodiazepine, se supun glucuronării	Efectul clinic al benzodiazepinelor enumerate nu se modifică

1	2	3	4	5
Lorazepam	Scopolamină	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	La administrarea parenterală a lorazepamului pe fondul administrării scopolaminei crește acțiunea sedativă, sunt posibile halucinații și dereglări de comportament
2. Derivații propandiolului (meprobamat)	Alcool, analgezice opioide, neuroleptice, antidepresive, anesteziice generale și locale	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	Majorarea influenței GABA-ergice inhibitorii	Majorarea reciprocă a acțiunii deprimante asupra SNC
3. Derivații azapironici (buspiron)	Alcool, analgezice opioide, neuroleptice, antidepresive, anesteziice generale și locale  Digoxină	Același	Același	Același
Inhibitorii MAO, inclusiv procarbazină, furazolidon, selegilină		Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea digoxinei din locurile de legare	Creșterea pericolului intoxicației cu glicozide cardiace
		Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a tensiunii arteriale (receptorii serotoninei din SNC)	Creșterea concentrației serotoninei libere la administrarea inhibitorilor MAO, stimularea receptorilor serotonici de către buspiron	Creșterea tensiunii arteriale

1	2	3	4	5
4. Hidroxazină	Analgice, etanol, anestezice generale, miorelaxante, preparate antihistaminice	Farmacodinamică, formațiunea re- ticulară, centrul respirator și va- somotor, sistemul antinociceptiv mezencefalic	Majorarea influenței GABA- ergice inhibitorii	Creșterea efectelor farmaco- logice ale preparatelor enu- merate
	Etanol, neuroleptice, tranchili- zantele altor grupe, antidepresive, sedative, barbiturice	Farmacodinamică, formațiunea re- ticulară, centrul respirator și vaso- motor	?	Majorarea acțiunii depri- mante asupra SNC
	Epinefrină	Farmacodinamică, centrul vasomotor	?	Diminuarea efectului presor al epinefrinei
	Fenitoină	Farmacocinetică	?	Modificarea activității anti- convulsivante a fenitoinei
XXV. Vitamine	Etanol, fenitoină, primidon	Farmacocinetică, metabolismul	Interacțiune de concurență la nivelul biotransformării he- patice	Modificarea eficacității far- macologice a foliaților și pe- ricolul dezvoltării anemiei megaloblastice
Acid folic	Polimixine, tetracicline, neomi- cină	Farmacocinetică, absorbția	Mășorarea absorbției acidu- lui folic ca urmare a lezării mucoasei GI	Modificarea eficacității aci- dului folic
	Vitaminele B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	Farmaceutică	Descompunerea acidului fo- lic	Incompatibilitate farmaco- logică

1	2	3	4	5
Vitamina PP		Farmaceutică	(?)	Majorarea triplă a solubilității acidului folic
Vitamina C		Farmaceutică	Vitamina C reduce acidul folic	Incompatibilitate farmaceutică
Metale grele		Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezințegrării oxidative a acidului folic	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B <sub>12</sub>		(?)	(?)	Diminuarea concentrației sanguine a vitaminei B <sub>12</sub>
Vitamina A	Contraceptive orale	Farmacodinamică, proteina ce leagă retinolul	Creșterea concentrației proteinei ce leagă retinolul în plasma sanguină	Creșterea pericolului dezvoltării hipervitaminozei A
Tetraciline (la administrarea de durată)		Farmacodinamică	?	Este posibilă dezvoltarea hipertensiunii intracraniene
Glucocorticoizi		Același	Antagonism	Hipovitaminoza A
Metale grele		Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezințegrării oxidative a vitaminei A	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B <sub>2</sub>		Farmaceutică	Descompunerea vitaminei B <sub>1</sub>	Incompatibilitate farmaceutică
Etanol		Farmacodinamică, sistemul nervos periferic	Antagonism	Micșorarea eficacității tiroinei și înrăutățirea transmiterii impulsului nervos

1	2	3	4	5
Vitamina B <sub>12</sub>	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică	Incompatibilitate farmaceutică
Acid folic	Farmaceutică	Descompunerea acidului folic sub acțiunea vit. B <sub>1</sub>	Incompatibilitate farmaceutică	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B <sub>6</sub>	Farmaceutică	Descompunerea vit. B <sub>1</sub> sub acțiunea vit. B <sub>6</sub>	Incompatibilitate farmaceutică	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina C	Farmaceutică	Farmacocinetică	Piridoxina inhibă activarea prin fosforilare a tiaminei	Incompatibilitate, se recomandă administrarea acestor vitamine în zile diferite
Vitamina PP	Farmaceutică	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei	Incompatibilitate farmaceutică
Metale grele	Farmaceutică	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei	Incompatibilitate farmaceutică
Clorpromazină, acridină, antidepresive triciclice	Farmaceutică	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra deintegrării oxidative a vitaminei B <sub>1</sub>	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B <sub>2</sub>	Farmaceutică	Farmacodinamică, flavinoxidaza	Blocarea enzimei de către preparatele enumerate și inhibarea transformării riboflavinei în flavin-mononucleotide	Diminuarea acțiunii riboflavinei, mai ales în miocard
Etanol, antibiotice	Farmaceutică	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării riboflavinei	Posibilitatea dezvoltării hipovitaminozei
Spironolactonă	Farmaceutică	Farmacodinamică, procesele fermentative	Accelerarea transformării riboflavinei în formele coenzimice	Modificarea activității vitaminice

1	2	3	4	5
Vitamina B <sub>6</sub>	Vitamina B <sub>1</sub>	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei și majorarea toxicității ei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>12</sub>	Farmaceutică	Descompunerea cianocobalamininei	Acumularea ionilor de cobalt, majorarea toxicității. Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Majorarea solubilității vitaminei B <sub>2</sub>	Majorarea solubilității vitaminei B <sub>2</sub>
	Metale grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezinTEGRĂRII oxidative a vitaminei B <sub>3</sub>	Incompatibilitate farmaceutică
	Contraceptive orale, sulfamide, ftivazidă, izoniazidă, cicloserină (la administrarea de durată)	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea metabolizării piridoxinei în ficat	Diminuarea eficacității piridoxinei
	Vitamina C	Farmaceutică	Descompunerea vitaminei C	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Descompunerea piridoxinei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>1</sub>	Farmaceutică	Descompunerea vitaminei B <sub>1</sub>	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>12</sub>	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine, acumularea ionilor de cobalt	Incompatibilitate farmaceutică
	Metale grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezinTEGRĂRII oxidative a vitaminei B <sub>6</sub>	Incompatibilitate farmaceutică

1	2	3	4	5
Vitamina B <sub>12</sub>	Vitamina C	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Descompunerea cianocobalamininei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>6</sub>	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine, acumularea ionilor de cobalt	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>2</sub>	Farmaceutică	Acumularea ionilor de cobalt	Majorarea toxicității. Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B <sub>1</sub>	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina C	Preparate anabolizante	Farmacocinetică, absorbția, legarea cu proteinele	Accelerarea absorbției acidului ascorbic din TGI, creșterea legării lui cu proteinele plasmatic	Micșorarea concentrației acidului ascorbic redus și creșterea concentrației formei oxidate
	Acid acetilsalicilic	Farmacocinetică, excreția	Creșterea excreției acidului ascorbic de către rinichi	Posibilitatea dezvoltării hipovitaminozei
	Contraceptive orale	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției acidului ascorbic	Micșorarea concentrației acidului ascorbic în sânge, dezvoltarea hipovitaminozei
	Peniciline, preparatele fierului	Farmacocinetică, absorbția	Majorarea absorbției preparatelor enumerate	Creșterea concentrațiilor preparatelor în plasma sanguină
	Nicotină, etanol, glucocorticoizi	Farmacodinamică	Interacțiune antagonistă	Diminuarea reciprocă a eficacității farmacologice



1	2	3	4	5
	Metale grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei C	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina C (în doză mai mare de 2 g/zi)	Salicilați	Farmacocinetică, excreția	Creșterea acidității urinei, creșterea reabsorbției apei în rinichi și micșorarea excreției salicilaților	Dezvoltarea salicilismului (acufene, vertij, înrăutățirea auzului, vomă, excitabilitate); creșterea pericolului dezvoltării cristaluriei
Vitamina E	Preparatele fierului	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției tocoferolului	Micșorarea eficacității tocoferolului

## BIBLIOGRAFIE

1. Buzoianu, Anca Dana, *Farmacologie*, vol I-II, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006.
2. Cristea Aurelia Nicoleta, *Farmacologie generală*. București, 1999.
3. Cristea Aurelia Nicoleta, *Tratat de farmacologie*. București. Editura Medicală, 2005.
4. Cristea Aurelia Nicoleta, *Farmacologie*. Note de curs. București. Editura Medicală, 2003.
5. Dobrescu D., Manolescu E. (Coordonatori), *MemoMed 2006*, Memorator de medicamente; Ghid farmacoterapeutic, Ediția a 12-a, Editura Minesan, București, 2006.
6. Fulga Ion, *Farmacologie*. București. Editura medicală, 2006.
7. Fulga Ion, *Progrese în domeniul medicamentului*. București. Editura medicală, 2006.
8. Gherasim L., Dorobanțu M., *Tratamentul hipertensiunii arteriale – principii și practică*. Editura InfoMedica, București, 2004.
9. Gherasim L., *Medicină internă – bolile aparatului respirator*, vol I, București. Editura Medicală, 1995.
10. Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, 11<sup>th</sup> Edition, International McGraw-Mill, New York, 2006.
11. Ionescu Dunărea G., Jaba I.M., Mungiu O.C., *Compendiu de Farmacologie*, ed. a 2-a, Editura EditDan, Iași, 2003.
12. Jacob S. Leonard, *Pharmacology*, 3rd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1992.
13. Katzung Bertram G., *Basic & Clinical Pharmacology*, Tenth Edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, USA, 2007.
14. Laurence D.R., Bennet P.N., *Clinical Pharmacology*, 7<sup>th</sup> Edition; Churchill Livingstone, London, 1992.
15. Lecuța S.E., Vlase L., *Farmacocinetica și interacțiunile medicamentoase metabolice*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2005.
16. Lupușoru Cătălina Elena, *Farmacologie* Vol. I, II, III. Iași, Editura Moldova, 1994.
17. Lupușoru Cătălina Elena, *Imunofarmacologie*. Editura ALFA, Iași, 2001.
18. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B., *Ghid farmacoterapeutic*. Chișinău. Î.S.F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2005.
19. Mungiu O.C., *Algeziologie Generală*, Editura Polirom, 1999.
20. Mungiu O.C., *Algeziologie Specială*, Editura Polirom, 2000.
21. Mungiu O.C., *Opioizii de la clasic la modern*, Editura Almateea, București, 2006.
22. Mungiu O.C., Paveliu Fraga, Paveliu S., *Farmacologie biochimică – o abordare interdisciplinară*, Editura Infomedica, 2000.
23. Mungiu O.C., Gavrilescu Cristina, *Farmacoepidemiologie*, Editura Polirom, Iași, 2001.

24. Mungiu O.C. (coordonator și autor), *Tratat de algeziologie*, Editura Polirom, Iași, 2002.
25. Oniga O., Ionescu C., *Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase*. Editura Medicală Universitară „Juliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004.
26. Plauchithiu Mihai Glad., *Transparente de farmacologie și toxicologie*. Arad, Vasile Goldiș University Press, 1999.
27. Rang H.P., Dale M.M., Titter J.M., *Pharmacology*, The Fourth Edition, Churchill Livingstone, London, 2001.
28. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. București. Editura Medicală, 2000.
29. Stroescu V., *Farmacologie*. Ediția V. București, 2002.
30. Tica A, Voicu V., *Farmacologie*, Editura Medicală Universitară Craiova, 2004.
31. Voicu V., *Toxicologie clinică*, Editura Albatros, București, 1997.
32. Waller D.G., Renwick A.G., Hillier K., *Medical Pharmacology and Therapeutics*. W.B.Saunders, Edinburgh, 2001.
33. Аразова А.Д., Моисеев В.С., *Лекарственные средства и их синонимы*. Москва, АО „Фармимэкс” 1994.
34. Гикавый В.И., Бачинский Н.Г., *Справочник симптоматических лекарственных средств*. Кишинэу, 1995.
35. Каркищенко Н.Н., *Фармакологические основы терапии*. Москва, 1996.
36. Катцунг Б.Г., *Базисная и клиническая фармакология*. Т. I, II, Санкт-Петербург, 1998.
37. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., *Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств*. Москва, 1998.
38. Маркова И.В., Калиничева В.И., *Педиатрическая фармакология*. М., „Медицина”, 1987.
39. Маркова И.В., Саляев В.Н., *Фармакология*. Москва, „Медицина”, 1988.
40. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*. Москва, Новая Волна, 2008.
41. *Регистр Лекарственных Средств России*, Москва, 2002.
42. *Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России*. АстраФарм-Сервис, Москва, 1998.
43. Хабриев Р.У., Чучалина А.Г., *Лекарственные средства*. Издательская группа „Гэотар – Медиа”, 2005.
44. Хабриев Р.У., Чучалина А.Г., *Лекарственные средства*. Издательская группа „Гэотар – Медиа”, 2006.
45. Харкевич Д. А., *Фармакология*. Издательская группа „Гэотар – Медиа”, 2006.