

# FARMACOLOGIE

## FUNDAMENTALĂ REZUMATIVĂ

---

---



*MEDICAMENT:  
locul și importanța lui  
pentru medicină*



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



CATEDRA FARMACOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE CLINICĂ

# FARMACOLOGIE FUNDAMENTALĂ REZUMATIVĂ

**Sub redacția:**

**mc AȘM, prof. univ. Victor Ghicavîi**

**Lucrarea este aprobată în calitate de  
manual pentru instruirea medicală și  
farmaceutică a studenților instituțiilor  
de învățământ superior medical**

Manualul a fost aprobat la Consiliul de Management al Calității  
al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.3 din 18.01.2024)

**Autori:** Victor Ghicavii, mc AȘM, profesor universitar  
*Nicolae Bacinschi*, profesor universitar  
*Ecaterina Stratu*, conferențiar universitar

**Coautori:** *Ianoș Corețchi*, conferențiar universitar  
*Tatiana CHIRIAC*, asistent universitar

**Recenzenți:** *Gonciar Veaceslav*, dr. hab. șt. med., profesor universitar  
*Matcovschi Sergiu*, dr. hab. șt. med., profesor universitar,

**Redactor:** **În redacția autorilor**

E cunoscut că manualele se editează odată la 10-15 ani și mai mulți. Farmacologia este o disciplină permanent în dezvoltare, apar noi principii de farmacocinetică și farmacodinamie, noi grupe și medicamente. Tot mai profund și explicit se prezintă teoriile și concepțiile de creare, cercetare, elaborare și implementare a medicamentelor atât în domeniul celor deja cunoscute, cât și a celor propuse noi, precum și în tehnologiile moderne de elaborare a noilor forme medicamentoase cu modalitățile specifice de administrare a lor. Apare necesitatea de a informa și implementa cât mai corect, adecvat și la moment cu toate acestea noutăți pe cei care le promovează și cei care le utilizează. Acestea se pot realiza prin renovarea, completarea sau prelucrarea periodică a materialelor instructiv-educative (didactice) la disciplina în cauză. Manualul dat include materialele rezumative la farmacologia generală și specială, consacrate medicamentelor ce reglează funcțiile organelor și sistemelor organismului. În unele cazuri, la necesitatea de prezentare a materialului, se discută principiile contemporane ale farmacoterapiei unor afecțiuni. Mecanismele de acțiune ale substanțelor medicamentoase se estimează în baza datelor contemporane ale farmacologiei fundamentale.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

**Ghicavii, Victor.**

Farmacologie fundamentală rezumativă / Victor Ghicavii, Nicolae Bacinschi, Ecaterina Stratu; coautori: Ianoș Corețchi, Tatiana Chiriac; sub redacția: Victor Ghicavii; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Catedra Farmacologie și Farmacologie Clinică. – Chișinău: CEP Medicina, 2024 (Print-Caro). – 828 p.: fig. color, tab.

Aut. indicați pe verso f. de tit. – În red. aut. – [400] ex.

ISBN 978-5-85748-005-2.

615.1/.4(075.8)

G 48

Tiparul executat la tipografia „Print-Caro”

str. Colimna, 170, mun. Chișinău

© CEP Medicina, 2024

© Victor Ghicavii, Nicolae Bacinschi, Ecaterina Stratu, 2024

# CUPRINS

<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCERE .....</b>	<b>7</b>
1.1. Farmacologia ca disciplină. Definiția și sarcinile farmacologiei. Relațiile ei cu alte discipline. Importanța farmacologiei pentru medicină .....	7
1.2. Scurt istoric al concepțiilor și teoriilor ce au contribuit la constituirea farmacologiei naționale ca știință și la dezvoltarea ei actuală. Privire istorică asupra farmacologiei naționale .....	14
1.3. Compartimentele principale ale farmacologiei. Principiile de clasificare a medicamentelor.....	29
1.4. Crearea de medicamente noi. Sursele și căile de obținere a medicamentelor.....	35
<b>II. FARMACOLOGIA GENERALĂ .....</b>	<b>44</b>
A. Farmacocinetica. Soarta medicamentelor în organism.....	45
2.1.Căile de administrare a medicamentelor în organism. Absorbția .	45
2.2.Distribuția substanțelor medicamentoase în organism. Barierele biologice Penetrarea medicamentelor prin membranele biologice. Depozitarea.....	55
2.3.Transformările chimice (biotransformarea, metabolismul) ale substanțelor medicamentoase în organism .....	63
2.4.Căile de excreție ale substanțelor medicamentoase .....	68
B. Farmacodinamia. Farmacogenetica. Mecanismele tipice de acțiune. Principiile de dozare ale medicamentelor. Fenomenele declanșate la întreruperea bruscă a tratamentului și la administrarea repetată și asociată a medicamentelor. Formele de bază ale tratamentului medicamentos. Tratamentul personalizat. Selecția rațională a medicamentelor .....	73
C. Acțiunile adverse a medicamentelor. Farmacotoxicologia. Complicațiile farmacoterapiei. Supravegherea și farmacovigilența. Farmacoepidemiologia. Autotratamentul empiric și responsabil sau automedicația. Supradozarea medicamentelor. Principiile de bază ale tratamentului intoxicațiilor acute cu medicamente.....	94
<b>III.FARMACOLOGIA SPECIALĂ .....</b>	<b>124</b>
3.1. Remediile medicamentoase neurotrope. Preparatele ce reglează funcțiile sistemului nervos periferic. Preparatele cu influență asupra inervației aferente. Anestezicele locale. Remediile medicamentoase astringente, mucilaginoase, adsorbante și iritante .....	124

3.2. Substanțele medicamentoase ce influențează inervația eferentă. Substanțele cu acțiune asupra SNV (substanțe vegetotrope). Preparatele ce acționează asupra sinapselor colinergice. Remediile medicamentoase colinomimetice (parasimpatomimetice) .....	135
3.3. Preparatele cu acțiune inhibitoare asupra colinoreceptorilor (colinoblocantele) .....	159
3.4. Substanțele medicamentoase ce influențează componenta simpatică a SNV (ce influențează sinapsele adrenergice sau substanțe adrenergice. Remediile ce stimulează adrenoreceptorii (adrenomimeticele) .....	183
3.5. Preparatele ce blochează adrenoreceptorii (adrenoblocantele). Simpatoliticele. Substanțele dopaminergice.....	201
3.6. Medicamentele ce reglează funcția sistemului nervos central. Anestezicele generale .....	221
3.7. Etanolul. Hipnoticele, anticonvulsivantele, antiepilepticele, antiparkinsonienele.....	235
3.8. Analgezicele opioide și neopioide.....	261
3.9. Substanțele psihotrope. Preparatele antipsihotice (neuroleptice) ...	280
3.10. Anxioliticele (tranchilizantele). Remediile sedative .....	296
3.11. Psihoanaleptice: Antidepresivele. Excitantele SNC. Analeptice. Nootrope. Tonizante generale și adaptogene.....	306
3.12. Preparatele ce reglează funcțiile organelor și sistemelor efectoare. Preparatele cu acțiune asupra funcțiilor sistemului respirator.....	330
3.13. Preparatele cu influență asupra sistemului cardiovascular. Preparatele cardiotonice și cardiostimulatoare .....	352
3.14. Preparatele antiaritmice .....	379
3.15. Preparatele antianginoase .....	393
3.16. Vasodilatatoare (antihipertensive) sistemice. Antiischemice cerebrale. Antimigrenoase.....	409
3.17. Vasoconstrictoare sistemice (antihipotensive). Preparate venotrope	434
3.18. Remediile medicamentoase ce modifică funcția secretorie a organelor digestive. Gastroprotectoarele .....	450
3.19. Preparatele ce influențează motilitatea tractului gastro-intestinal. Remediile hepatotrope.....	472
3.20. Diuretice. Medicamentele antigutoase, utilizate în nefrolitiază și cu influență asupra echilibrului acido-bazic, substituții de volum plasmatic .....	487
3.21. Antitrombotice (anticoagulante, antiagregante, fibrinolitice) .....	508
3.22. Hemostatice (coagulante, antifibrinolitice, agregante) și cu acțiune asupra organelor hematopoietice (antianemice).....	530
3.23. Preparatele cu influență asupra metabolismului. Vitaminele, enzimele și antienzimele. Medicația utilizată în hiperlipidemie (antiateroscleroticele), obezitate, osteoporoză .....	546

3.24. Preparatele hormonale (partea I) .....	565
3.25. Preparatele hormonale și antihormonale (partea II) .....	593
3.26. Preparatele antiinflamatoare nesteroidene. Antireumatice .....	625
3.27. Preparatele antialergice și cu influență asupra proceselor imune .....	641
3.28. Antisepticele și dezinfectantele. Sulfamidele. Chimioterapicele antibacteriene cu structură chimică diversă.....	656
3.29. Antibioticele .....	679
3.30. Preparatele antituberculoase, antileproase, antiprotozoice și antihelmintice .....	700
3.31. Medicamentele antivirolice, antimicotice și antispirochetoase .....	723
3.32. Medicamentele antineoplazice, radioprotectoare și radiopace .....	743
3.33. Interacțiunea medicamentoasă.....	755
<b>IV. ANEXE .....</b>	<b>787</b>
4.1. Substanțele medicamentoase antimicrobiene (antibacteriene).....	787
4.2. Lista medicamentelor originale (DCI cu 1-2 denumiri de firmă/ comerciale) .....	824

## PREFAȚĂ

Medicina practică, datorită ritmului intens de dezvoltare a farmacologiei, s-a îmbogățit cu multe preparate destul de eficiente. Succese considerabile s-au obținut și în domeniul cercetărilor fundamentale, axate pe elucidarea principiilor de acțiune ale substanțelor medicamentoase și crearea bazelor raționale de utilizare curativă și profilactică a acestora. Luând în considerare că farmacoterapia este o metodă universală de tratament a majorității maladiilor, cunoașterea farmacologiei este absolut necesară pentru medicul de orice specialitate. Orientarea bună în farmacologie e importantă și prin faptul că preparatele contemporane posedă o activitate înaltă și prescrierea lor irațională poate provoca daune bolnavului. În legătură cu aceasta capătă importanță instruirea calitativă a studenților-medicii în domeniul farmacologiei. Problemele fundamentale ale farmacologiei studenții le studiază la anul III. Ulterior ei fac cunoștință cu aspectul practic – farmacoterapia, care trebuie să fie în centrul atenției tuturor catedrelor clinice de la anul III până la anul VI. Pregătirea se încheie la anul VI prin studierea farmacologiei clinice. Numai un astfel de studiu consecvent și continuu al farmacologiei poate asigura cunoașterea acestei discipline importante și capacitatea de a folosi cunoștințele obținute pentru rezolvarea problemelor concrete ale farmacoterapiei.

Manualul propus conține bazele farmacologiei cu unele elemente de farmacoterapie. În el sunt succint descrise cele mai importante compartimente ale farmacologiei contemporane și expusă caracteristica reprezentanților de bază din fiecare grup de medicamente.

Lucrarea este destinată studenților instituțiilor și facultăților de medicină ale universităților. După structură și conținut manualul corespunde programei la farmacologie pentru studenții a. III, aprobată de departamentele respective. Sperăm că manualul va fi de folos și medicilor și farmaciștilor.

Autorii nu-și consideră munca lor depusă ca ceva finalizat ci și cu o deosebită grațitudine vor primi diversele doleanțe, critice orientate spre îmbunătățirea manualului. De asemenea consider necesar să-mi exprim grațitudinea colaboratorilor catedrei pentru munca migăloasă de tehnoredactare primară și forma finală a acestei lucrări.

# I. INTRODUCERE

## 1.1. Farmacologia ca disciplină. Definiția și sarcinile farmacologiei. Relațiile ei cu alte discipline. Importanța farmacologiei pentru medicină

### FARMACOLOGIA:

- știința despre medicamente;
- știința despre acțiunea lor asupra organismului;
- știința care studiază legitățile interacțiunii substanțelor medicamentoase cu organismele (micro, macro: om și/sau animale);
- studiază remediile medicamentoase, utilizate în tratamentul și profilaxia diferitor boli și stări patologice.

Termenul „**Farmacologie**” – provine de la grecescul:

- „Pharmacon” – medicament sau otravă.
- „logos” – știință, disciplină, discurs.

**Medicament** sau **otravă** – orice substanță administrată în organism poate fi concomitent medicament sau otravă – totul depinde de doza (cantitatea) substanței administrate.

Ex.:

sarea de bucătărie – în cantități anumite – necesară și importantă fiziologic;

Administrată în cantitate mare – kg – otravă, daună.

H<sub>2</sub>O – în cantități necesare (hidratare, deshidratare etc.).



Farmacologia, ca disciplină medicală, este menită de a prezenta studentului informație teoretică și practică importantă despre medicamente, mai larg utilizate în medicină. Caracterul și mecanismul de acțiune a diferitelor medicamente (în asociere cu datele despre patogeniza bolilor) servesc ca bază, datorită cărora se determină indicațiile și contraindicațiile pentru utilizarea lor. Cunoașterea efectelor adverse și toxice ale medicamentelor permit la timp de a le preveni și înlătura.



În dependență de ce interacțiuni se deslușesc:

- **farmacologia medicală** – interacțiunea medicamentului cu organismul uman;
- **farmacologia veterinară** – mecanismul de acțiune a medicamentului asupra organismului animalelor;
- **fitofarmacologia** – o ramură nouă a farmacologiei – studiază mecanismul de acțiune a substanțelor chimice, utilizate în profilaxia și tratamentul bolilor la plante.
- **farmacologia** pediatrică, geriatrică, cosmică, ecologică, hiperbarică, epidemiologică etc.





Noțiunea de **Medicament** (substanță sau remediu sau preparat medicamentos definește:

- *în sens larg* – orice substanță care poate influența natura vie;
- *în sens restrâns* – o substanță sau preparat destinat pentru diagnosticarea, prevenirea, ameliorarea sau vindecarea unei suferințe, unei boli, a unei stări fizice anormale sau a simptomelor lor, la om sau animale.

**Medicamente** (produse medicamentoase) – **substanțe autorizate în modul stabilit spre fabricare, import, export și utilizare pentru a trata, a atenua, a preveni, diagnostica o boală, o stare fizică sau psihică anormală ori simptomele lor la om sau animal, precum și pentru a restabili, corija și modifica funcțiile organice ale acestora** (*definiția medicamentului, conform OMS*).

Un produs, substanță sau preparat medicamentos, destinat sau utilizat pentru diagnosticarea, prevenirea, ameliorarea sau vindecarea unei suferințe, unei boli, a unei stări fizice anormale sau a simptomelor lor, la om sau animale, care în procesul de apariție, parcurge mai multe etape: cercetarea, elaborarea, legalizarea, producerea, implementarea, utilizarea.



Noțiunea de **drog**: prin drog se înțeleg două lucruri diferite:

- materia primă din care se extrage un medicament. Astfel rădăcina de Ipeca este drogul din care se obține emetina;
- un compus folosit de toxicomani (eufomani) – pentru drogare.

Prin urmare, utilizarea noțiunii de drog în loc de medicament este incorectă. Ea provine din confuzia care se face între „DRUG” (medicament în limba engleză) și „DROG” (română).



În strânsă legătură cu noțiunea de medicament sunt încă 2 termeni:

- „**xenobiotic**”, prin care se definește orice compus străin organismului și pot avea diverse efecte asupra organismului;
- „**toxic**”, orice substanțe care, acționând asupra organismului determină apariția unor efecte dăunătoare (toxice).

Este necesar de a menționa:

- cele mai multe medicamente sunt xenobiotice;
- există totuși excepții, ca de exemplu hormonii, care sunt substanțe endogene, ce pot fi utilizate și terapeutic;
- pe de altă parte, alte xenobiotice nu sunt medicamente. Așa sunt diversele toxice.
- medicamentele, administrate în anumite condiții, mai ales în doze excesive, pot deveni toxice.



**După origine** medicamentele pot fi:

- naturale sau sintetice;
- substanțe simple sau amestecuri de substanțe (formate dintr-o substanță activă și alte însoțitoare cu rol de adjuvant, corectiv sau excipient).

**Materia primă medicamentoasă** – totul ce servește pentru prepararea medicamentelor.

**Forma medicamentoasă** – forma dată medicamentului pentru comoditatea și raționalitatea de administrare (solide, moi, lichide, gazoase).



Se deslușesc medicamente: originale și generice.

**Originale** (inovative) – preparat medicamentos sau medicamentul în baza substanței medicamentoase elaborate și sintetizate în premieră de către un anumit producător (companie-productoare, companie-originară), care a trecut ciclul deplin a cercetărilor preclinice și clinice, protejate prin patent cu termen de 20 ani.

**Preparat generic** (medicament reprodus) – medicament cu componentă analogică, posesor de substituie terapeutică reciprocă dovedită cu preparatul original, livrat de producătorul care nu este elaboratorul preparatului original.

După ambalajul medicamentului, instrucțiunea administrării medicale a lui este greu de determinat – este preparat *original* sau *generic*.

Faptul că preparatul este original, de obicei, se indică în materialele de publicitate. Preparatul generic este semnificativ mai ieftin, decât cel original.



**Medicament orfan** (MO) – medicament destinat pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul unei afecțiuni rar întâlnite ce pune în pericol viața sau maladiile ce produc o invaliditate cronică afectând nu mai mult de 5 din 10 mii de persoane. Definiția a apărut pentru prima oară în 1983 în SUA în actul legislativ „Orphan Drug Act”.

Comisia Europeană a desemnat 660 denumiri de MO pentru 34 tari al UE. Numărul de pacienți ce suferă de boli rar întâlnite în UE este de circa 1,4 mln.



### **Nomenclatura medicamentelor.**

În literatura de specialitate se folosesc următoarele denumiri:

- **denumirea chimică** – este cea mai corectă, din punct de vedere științific, însă de obicei este prea complicată pentru a fi folosită (greu de reținut și se utilizează foarte rar) – îndrumare, îndreptare;
- **denumirea comună internațională** (DCI) – stabilită de OMS, facilitează mult schimbul de informații, fiind cea mai utilizată în literatura de specialitate (este o prescurtare a denumirii chimice);
- **denumirea oficială** – este cea prevăzută pentru medicament în farmacopeea în vigoare în fiecare țară;
- **denumirea comercială** (de firmă) – este cea dată de firma care produce medicamentul respectiv pentru al deosebi de produsul similar al altor firme. Denumirea comercială este indicată prin simbolul „R” plasat sus pe ambalaj. Deși această denumire este de obicei simplă și ușor de reținut totuși ea creează foarte multe dificultăți medicilor care uneori se confruntă cu zeci sau sute de denumiri pentru același produs.

Ex:

- **Acid acetilsalicilic** sau *Aspirină* are peste **200 de denumiri comerciale** (sinonime) – Anopirin, Aspirin, Aspro, Acesal, Acetilin, Acilpirin, Dyasprin, Colfarit, Novandol, Novo-dyesic, Ronal, Acesal, Aceticyl, Acetol, Acetoplen, Acetasol, Acetylin, Acetylsal, Acetysal, Acrylpyrin, Aspirin, Aspisol, Asposal, Astrin, Ataspin, Bayaspirin, Bebaspin, Benaspin, Bispirine, Caprin ș.a.
- **Metamizol** sau *Analgină* – **60 denumiri** – Dipiron, Ronalgin, Algocalmin, Algopyrin, Analgetin, Dipyrone, Hitamizol Sodium, Hetaryrin, Hethylmelubrin, Hinalgin, Neomelubrin, Novaldin, Novalgin, Novamidazophen ș.a.

~ ● ~

~ ● ~

Este necesar de specificat termenii – sinonime și analogi.

**Sinonime** – mai multe denumiri ale aceluiași medicament – v. Aspirină.

**Analogi** – mai multe substanțe cu aceeași acțiune – v. Antiinflamatoarele (Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen ș.a.).

~ ● ~

~ ● ~

**Scopul principal al farmacologiei contemporane** – cercetarea și elaborarea medicamentelor cu noi mecanisme de acțiune și niveluri de aplicare a acestora în organism.

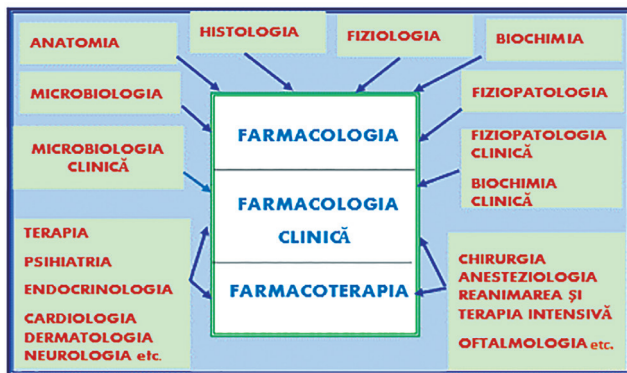
**Sarcinile principale ale farmacologiei:**

- studiul multilateral al medicamentelor;
- studiul tuturor modificărilor ce apar în organism la utilizarea medicamentului;
- cercetarea și elaborarea medicamentelor noi și aplicarea lor în practica medicală.

~ ● ~

~ ● ~

**Farmacologia** este o știință medico-biologică. Este strâns legată cu diferite domenii ale medicinei experimentale și practice. Ocupă locul de joncțiune a disciplinelor biologice și clinice.



~ ● ~

~ ● ~

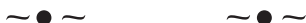
Cunoașterea materialului morfologic, biochimic, fiziologic, fiziopatologic, microbiologic – este cerința principală la însușirea Farmacologiei și anume a:

- nivelului de aplicare a acțiunii;
- mecanismului de acțiune;
- modului de reglare a funcțiilor dereglate;
- prevenirii efectelor nedorite și complicațiilor.

Ex.: microbiologia – tipurile de agenți patogeni – boli infecțioase – preparatele antiseptice, dezinfectante, antimicrobiene, antiparazitare, antivirale.



Astfel, farmacologia exercită o mare influență asupra dezvoltării altor discipline medico-biologice, îndeosebi, fiziologiei și biochimiei. De exemplu, cu ajutorul substanțelor vegetotrope a devenit posibilă elucidarea mecanismelor fine ale transmisiei sinaptice prin intermediul mediatorilor. Obținerea compușilor, care permit blocarea selectivă a anumitor enzime sau accelerarea sintezei lor, a contribuit la dezvoltarea enzimologiei. Multe funcții complexe ale SNC au devenit accesibile pentru studiu datorită preparatelor psihotrope. Valoarea incontestabilă a substanțelor farmacologice pentru experimenatori constă în faptul că ele dau posibilități vaste de a modifica multe procese fiziologice și biochimice.



Farmacologia are o importanță deosebită pentru medicina practică. Datorită creării unui asortiment larg de preparate eficiente, farmacoterapia devine o metodă universală de tratament a majorității maladiilor. O răspândire largă în medicină au căpătat preparatele ce inhibă sau excită sistemul nervos central și periferic; măresc sau micșorează presiunea arterială; stimulează activitatea cardiacă, respirația; reglează hematopoieza, coagulabilitatea sângelui, procesele metabolice etc. Un rol important îl joacă remediile antimicrobiene și antiparazitare, utilizate în tratamentul și profilaxia bolilor contagioase.

Clinice: terapie, ginecologia, cardiologia etc.

Ex.: farmacologia are deosebită importanță pentru terapeutică (internistică).

Asortimentul mare de *medicamente eficiente* permite farmacoterapiei de a deveni o metodă universală de tratament al majorității bolilor: *antihipertensive, antiaritmice, antiulceroase, cardiotonice* etc.



### **Dezvoltarea disciplinei**

Farmacologia în dezvoltarea sa în mare măsură depinde de nivelul de evoluare a disciplinelor farmaceutice, medico-biologice și clinice.

La rândul său farmacologia manifestă o influență mare asupra progresării altor discipline:

#### **A. Medico-biologice:**

- fiziologiei și chimiei biologice – substanțele vegetotrope – au contribuit la elucidarea mecanismelor fine ale transmiterii sinaptice-mediatorii Ach. și Nor.

- substanțele care blochează selectiv unele enzime sau accelerează sinteza lor – contribuie la dezvoltarea enzimologiei.
- substanțele farmacologice dau posibilitatea de a modifica (dirija) multe procese fiziologice și biochimice pentru a determina mecanismele ce stau la baza lor.



Cunoștințele în domeniul farmacologiei sunt absolut necesare pentru medicul de orice specialitate, reieșind din importanța farmacoterapiei pentru terapeutică. Aceasta a căpătat o importanță deosebită și datorită faptului că majoritatea remediilor medicamentoase contemporane posedă o activitate înaltă, iar cea mai mică eroare în administrarea lor poate fi cauza efectelor adverse care se reflectă dezastruos asupra stării pacientului.



### **B. Progresul farmacologiei stă la baza apariției și dezvoltării disciplinelor clinice:**

- apariția anestezicelor generale, curarizantelor, ganglioblocantelor – contribuie la succesele chirurgiei și apariția unor noi discipline – ***anesteziologia și reanimarea***;
- descoperirea psihotropelor a pus începutul unei noi etape în dezvoltarea psihiatriei și apariția ***psihofarmacologiei***;
- separarea și sinteza preparatelor hormonale au contribuit la succesele tratamentului pacienților cu boli endocrine și dezvoltarea ***endocrinologiei***;
- grefarea organelor a devenit posibilă numai după crearea remediilor imunosupresive și la apariția ***transplantologiei și imunofarmacologiei***.

În ultimul timp de la farmacologie s-a despărțit în disciplină de sine stătătoare – **toxicologia** – știință despre acțiunea toxică a substanțelor (inclusiv medicamentoase) asupra organismului.

Ea studiază:

- mecanismul acțiunii toxice a substanțelor asupra organismului;
- tabloul clinic, metodele și principiile de tratare a intoxicațiilor;
- remediile noi pentru profilaxia și tratamentul intoxicațiilor.



Actualmente foarte des în literatura de specialitate sunt întâlnite noi noțiuni, noi compartimente în farmacologie.

- farmacologia geriatrică – acțiunea substanțelor la persoanele în etate;
- farmacologia pediatrică – la copii;
- farmacogenetica;
- farmacologia cosmică.

Importanța farmacologiei pentru clinică se manifestă și prin faptul că de la ea în ultimii ani s-a dezmembrat: **farmacologia clinică (FC)** – farmacologia omului, care se preocupă de studierea interacțiunii remediilor medicamentoase cu organismul omului în condiții de patologie (clinică).



Ea concretizează:

- schema administrării medicamentelor;
- dozarea 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;
- efectuează investigațiile clinice ale medicamentelor noi;
- efectuează supravegherea și farmacovigilența;
- elaborează metode de prevenire a efectelor adverse și complicațiilor farmacoterapeutice;
- studiază interacțiunile medicamentoase.

**Farmacologia clinică este o știință integrală care determină legăturile dintre farmacologia preclinică și farmacoterapia rațională.**

Noțiunea de **farmacoterapie** – știință despre tratarea bolilor cu ajutorul remediilor medicamentoase și examinează tactica administrării curative a medicamentelor în diverse etape de evoluție a bolilor (individual) unde, ocupă locul important în activitatea și însușirea disciplinelor clinice respective.



Așa dar, există 3 discipline farmacologice:

- farmacologia fundamentală sau experimentală;
- farmacologia clinică;
- farmacoterapia.

**Farmacologia experimentală** este etapa inițială, iar **farmacologia clinică** – cea finală în studiul acțiunii medicamentelor și ambele etape constituie materialele *farmacologiei medicale*.

## **1.2. Scurt istoric al concepțiilor și teoriilor ce au contribuit la constituirea farmacologiei ca știință și la dezvoltarea ei actuală. Privire istorică asupra farmacologiei naționale**

Istoria farmacologiei e tot atât de veche ca și istoria omenirii. Timp de milenii cercetarea, prepararea și utilizarea preparatelor medicamentoase (de obicei de origine vegetală) se efectua empiric și abia în secolul IX arabii au întreprins o tentativă de a sistematiza și standardiza preparatele folosite în acea perioadă. Cu acest scop s-au elaborat cărți speciale, prototipe ale farmacopeei de astăzi. În Europa prima farmacopee a fost editată în Italia în secolul XV. Un pas important în dezvoltarea farmacologiei l-a constituit separarea la începutul secolului XIX a alcaloizilor puri (morfina, chinina etc.) și prima sinteză a substanțelor organice (ureea).

O semnificație deosebită a avut inițierea la începutul secolului al XIX-lea studiul farmacologic experimental pe animale, iar în Universități (din Tartu-Iuriev etc.) s-au organizat primele laboratoare de farmacologie experimentală din lume. Aceasta a creat baza necesară pentru evoluția farmacologiei științifice. Treptat numărul laboratoarelor farmacologice creștea. Se extindeau cercetările în vederea determinării mecanismului și locului de acțiune al preparatelor. Se elaborează medicamente noi. Astfel, în secolul XIX, în anii 40 în practica medicală au fost introduse primele anestezice generale (eterul dietilic, cloroformul, oxidul de azot, cocaina ca anestezic local, preparat antianginos nitroglicerina și alte substanțe).

La începutul secolului al XX-lea au fost formulate principiile de bază ale chimioterapiei, care au contribuit la dezvoltarea ei de mai departe. A fost sintetizat primul remediu antispirochetos – salvarsanul, a fost separată prima vitamină ( $B_1$ ), au apărut primele preparate antiaritmice (chinidina).

Anii '20 sunt memorabili prin obținerea insulinei și descoperirea penicilinei. În anii '30 sunt depistate proprietățile antibacteriene ale sulfamidelor. În această perioadă a fost sintetizat și primul insecticid efectiv DDT.

Cele mai semnificative descoperiri ale anilor '40 sunt obținerea și utilizarea în practica medicală a penicilinei, streptomisinei și altor antibiotice; obținerea glucocorticoizilor și utilizarea lor în calitate de remedii antiinflamatorii și anti-alergice; elucidarea acțiunii antitumorale a ipritelor azotate; folosirea miorelaxanților în anesteziologie și sinteza lor; căpătarea vitaminei  $B_{12}$  sub formă de cristale.

Succesele importante în farmacologie au fost înregistrate în anii '50. Mai întâi de toate trebuie menționată sinteza unor preparate psihotrope efective (clorpromazină, meproamat, imipramină etc.) care au stat la baza dezvoltării psihofarmacologiei fundamentale și clinice. Sunt căpătate primele antidiabetice orale, beta-adrenoblocante, anabolice steroidiene, antitumorale – alchilante și antimetabolice, primele anticoncepționale orale.

Un ritm înalt al cercetărilor se menține și în următoarele două decenii. În anii '60, arsenalul de remedii antimicrobiene s-a îmbogățit cu penicilinele semisintetice, cefalosporine, rifampicine. Un interes deosebit prezintă grupele noi de preparate – blocantele canalelor de calciu și  $H_2$ -histaminoblocantele. Sunt sintetizate

un număr mare de antiinflamatoare nesteroidiene, crește numărul de anxiolitice din șirul benzodiazepinic, precum și al preparatelor pentru neuroleptanalgezie.

În anii '70 se extind cercetările prostaglandinelor, unele din ele fiind incluse în practica obstetricală. În această perioadă au fost efectuate un șir de descoperiri importante. Astfel, s-a stabilit influența antiinflamatoarelor nesteroidiene asupra sintezei prostaglandinelor; s-a elucidat sistemul prostaciclina-tromboxan; s-au depistat peptidele opioide endogene. Sunt sintetizate primele blocante ale receptorilor angiotenzinici și enzimei de conversie. Este elaborat aciclovirul, un preparat antiherpetic eficient. Au apărut primii inhibitori selectivi ai sintezei colesterolului (statinele).

Destul de fructuoși s-au dovedit a fi și anii '80. Pentru tratamentul ulcerului s-au obținut inhibitorii pompei protonice, un tip principial nou de preparate. S-a confirmat capacitatea unor remedii de a activa canalele de calciu și eficacitatea lor în tratamentul hipertensiunii arteriale. În experimente s-a constatat că unele blocante ale subtipurilor de receptori glutamatergici (așa-numiții receptori NMDA), preîntâmpină dereglările degenerative ale neuronilor SNC în ischemie. S-au obținut fluorchinolonele – noi remedii antimicrobiene. S-a sintetizat finasterida, inhibitor al 5-alfa reductazei, utilizat în hiperplazia prostatei. S-a demonstrat eficacitatea zidovudinei (azidotimidina) la bolnavii cu SIDA. Prin metode biotehnologice a fost obținută insulina umană.

În anii '90, în practica medicală au fost introduși factorii recombițați coloniis-timulenți. S-a sintetizat o nouă grupă de antiinflamatoare – inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2. Au fost obținute preparate cu acțiune asupra leucotrienelor: inhibitorii 5-lipooxigenazei (zileuton), și inhibitorii receptorilor leucotrienici (zafirlucast).

A fost sintetizat un blocant nepeptidic al receptorilor angiotenzinici (losartan). Au fost obținute preparate hipotensive ce interacționează selectiv cu receptorii imidazolinici (moxonidina). A fost descoperit rolul oxidului nitric (NO) în acțiunea nitroglicerinei, nitroprusiatului de sodiu. S-au sintetizat inhibitorii NO-sintetazei. S-au descoperit blocantele receptorilor factorului activator al trombocitelor, blocantele receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>3</sub> ca remedii antivomitice de tip nou. Au apărut cefalosporine noi, analogii semisintetici ai eritromicinei și multe alte preparate. A fost sintetizat primul preparat (vitraven) în baza principiului „oligonucleotidelor antisense”.

La sfârșitul sec. XX – începutul sec. XXI în medicina practică au fost introduse noi preparate ale anticorpilor monoclonali [alemtuzumab (campat), omalizumab (xoleir), adalimumab (humira) etc.], un cardiotonic, ce sensibilizează miofibrilele cordului la ionii de calciu (levosimendan), remediul bradycardic ivabradina, preparatul ce diminuează absorbția colesterolului din intestin (ezetimib). Au apărut antibiotice noi din grupa carbapenemelor (panipenem, faropenem) și tribactamelor (trinemov, sanfetrinem). Au fost elaborate remedii glucocorticoide cu acțiune locală de tip nou, ce se distrug rapid sub acțiunea enzimelor organismului în timpul absorbției lor (loteprednol, ciclezonid etc.).

Enumerarea succintă a descoperirilor în farmacologie demonstrează tempoul înalt de dezvoltare a acesteia și importanța ei pentru știința medicală și medicină.



## Privire istorică asupra farmacologiei naționale

Îndrumătorii principali în ce privește utilizarea medicamentelor în Republica Moldova au fost un timp îndelungat peregrinii, vrăjitorii și magii. Întrucât, din date ocazionale recomandările lor nu erau destul de argumentate. Cunoștințele despre medicamente se acumulau treptat. Călugării colectau foarte activ și sistematizau cunoștințele despre plantele medicinale. Între timp au apărut primele manuscrise de farmacologie. De exemplu, „Zbornic Sveatoslava”(1073), îndrumarul de plante, cunoscut sub denumirea „Blagoprohladni vertograd”. Acestea și altele lucrări de acest gen conțineau descrieri ale medicamentelor autohtone și de import.

În Moldova de până la război, medicamentele se aflau exclusiv în mâinile vracilor și vrăjitorilor. Aprovizionarea cu medicamente se înfăptuia și prin drogherii. Sistemul farmaceutic în țara Moldovei a luat ființă în a doua jumătate a secolului XVIII, când au început să apară primele farmacii, spițerii, drogherii de spital și „de obște”, s-au fondat noi grădini apotecare (actualmente Grădina Botanică a AȘM). Asistența farmaceutică în Moldova către anul 1940 era asigurată de 130 farmacii dintre care 65 se aflau în localitățile rurale, iar 32 de magazine de sanitare și igienă, 53 de puncte farmaceutice de categoria a doua, 2 depozite farmaceutice, iar în rețeaua farmaceutică activau 254 provizori și 157 ajutori de provizor.

Din 130 farmacii existente până la război, au supraviețuit numai 2 în or. Soroca și or. Bălți. Unele studii istorice au pus în evidență 7 etape de dezvoltare a farmaciei Moldovei dintre Nistru și Prut. Cea de a VI-a etapă numită „sovietică”, „socialistă”, care a evoluat pe parcursul anilor 1945-1990, a avut particularitățile sale, determinate de regimul de centralizare, a fost fondat Departamentul farmaceutic, care conducea afacerile medicale din țară, inclusiv colectarea și achiziționarea medicamentelor. Apar primele grădini apotecare, unde se cultivau plante medicinale. Așa dar, apare necesitatea stringentă de a readuce la viață, la rând cu întreaga economie a țării și a sistemului de sănătate.

Dezvoltarea farmacologică a fost favorizată de unele reforme în sistemul de sănătate al țării. Însă direcțiile de bază în domeniul farmacologiei au apărut după deschiderea universităților, unde a început să fie predată această disciplină.

Catedra Farmacologie a Institutului de Stat de Medicină a fost fondată în anul 1945 – odată cu transferarea Institutului II din Leningrad în timpul celui de-al II-lea Război Mondial la Kislovodsk, apoi la Chișinău. Farmacologia științifică a început să se dezvolte la sfârșitul sec. XVIII – începutul sec. XIX.

**Evoluția activităților de cercetare științifică în domeniul medicamentului, realizate de catedra „farmacologie” a ISM din Chișinău și de catedra „farmacologie și farmacologie clinică” a USMF „Nicolae Testemițanu” în cele III perioade a anilor 1945-2023.**

### I. Perioada aa. 1945-1968

În mod cronologic catedra a fost condusă de primul șef – confer. **S.I. Lealicov (1945-48)**.



S.I. Lealicov (1921-1966) s-a născut la Piatigorsk, unde a și absolvit institutul farmaceutic. Toată activitatea de muncă a lui Serghei Ivanovici a fost consacrată fondării în a.1945 la Chișinău a institutului de medicină. Dlui a și fost primul organizator a catedrei de farmacologie, unde a parcurs calea de la asistent până la conferențiar universitar. A cercetat plantele medicinale ale plaiului Moldav – le-a descris în monografia „Лекарственная флора Молдавии”. Editura – Картя Молдовеняскэ, 1968, l. rusă, 240 p. O ediție postumă a activității sale și prezintă o muncă vastă și multilaterală (variata), în care au fost generalizate rezultatele cercetărilor expediționale, farmacologice și fitochimice și altora de lungă durată (de mulți ani) a florei Moldovei, inclusiv și a celor reprezentante a ei, anterior ne studiate.

Din aa.1948-1951 – prof. **N.A. Harauzov** (concomitent și rector al Institutului, apoi vice-direktor la Institutul de medicină experimentală al AȘ din URSS din Leningrad). Prelegerile Dlui erau bine dotate cu experiențe. Pentru prima dată a fondat Cercul Științific studentesc. În aa.1951-1952 conduce catedra de Farmacologie ad-interim ilustru savant prof. **A.A. Zubcov** – concomitent fiind și șeful catedrei fiziologie umană. Din aa.1952-1958 – conf. **M.Г. Ter-Stepanov**. Din aa.1958-1961 – prof. **V. M. Cernov**, care pentru prima dată înființează aspirantura și pregătirea cadrelor științifice naționale. Activează fructuos cercul științific studentesc. Din aa.1961-1966 – din nou revine la conducerea catedrei conf. **S.I. Lealicov**. Din aa.1966-1968 – conf. **C.L. Matcovschi**. Datorită domniilor lor, metodele experimentale au început să fie utilizate atât în lucrul științific, cât și în predarea farmacologiei, în institutul de medicină din țară.

## II. O atenție deosebită merită perioada aa.1968-1988 – 20 de ani

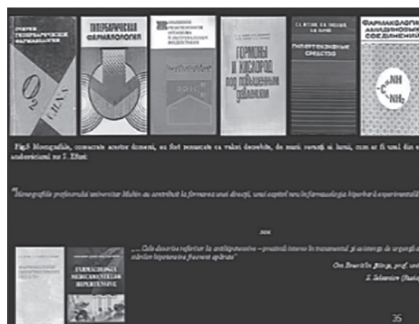
**Efim Alexeevici Muhin**  
(1918-1999)

**Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit în Știință, Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova (1996), șef Catedră Farmacologie a ISM din Chișinău.**

Sosit din Academia Medico-Militară din Leningrad, pledează pentru pregătirea cadrelor, a întemeiat două direcții de cercetări:

- farmacodinamia medicamentelor în condițiile oxigenobariei;
- farmacologia compușilor izotiu-reici.

Autor și coautor a mai mult de 180 de lucrări, inclusiv 6 monografii, 3 manuale și 4 îndrumare, 8 brevete de invenție, cum sunt: manualul „Фармакология с рецептурой” în l. rusă; „Practicum la farmacologie” în



I. moldovenească, mai multe culegeri de materiale științifice, monografii consacrate oxigenobaroterapiei. A pregătit 14 doctori și 4 doctori habilitați în științe medicale. Fondatorul și primul Președinte al Societății Științifice a Farmacologilor din Republica Moldova (1971).

### **III. Perioada aa.1988-2024**

#### **Victor Ion Ghicavii**

**Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef al Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică (1988-2019), Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova (1996, 2004), Om Emerit în Știință, membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România, specialist principal în farmacologie al Ministerului Sănătății, autor și coautor a 560 de publicații, inclusiv 10 monografii, 11 manuale și îndrumare, 65 de invenții în domeniul farmacologiei și farmacologiei clinice, a participat la cercetarea și elaborarea a 16 medicamente autohtone. A pregătit 21 doctori și 6 doctori habilitați în științe medicale. Fondator și promotor al unei direcții și școli științifice noi – Farmacologia clinică Națională (1980) și Conceptul utilizării raționale a medicamentelor (1997).**



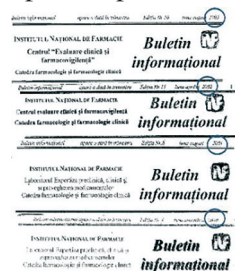
Prezintă interes compartimentul constatării situației în domeniul medicamentului și a nivelului de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale, asortimentului de medicamente ce se produc în țară, calității și eficienței lor, tehnologiilor ce se folosesc la fabricarea acestora, cu menționarea stringentă a necesității de restructurare și susținere considerabilă a industriei farmaceutice naționale, care s-a pomenit în situația dificilă. Realizarea scopului, determinarea obiectivă a domeniilor și direcțiilor principale ale cercetărilor științifice cu descriere succintă a celor mai importante rezultate obținute în urma implementărilor lor în practica medicală sunt recunoscute și confirmate prin diverse modalități: publicații științifice, brevete, medicamente autohtone elaborate, monografii și manuale, teze științifice susținute, programe de stat, proiecte și granturi științifice obținute, diverse foruri științifice internaționale și naționale organizate și desfășurate de farmacologii clinicieni, toate având ca scop asigurarea farmacoterapiei raționale, eficiente și inofensive. În vederea soluționării obiectivelor și reformelor înaintate s-a recurs la mai multe acțiuni.

Așa, în a.1971 s-a organizat Societatea Științifică a farmacologilor din Moldova. În a.1980 s-a fondat cursul „farmacologia și farmacie clinică”, care mai apoi a.1982 a fost transformat în catedra de „farmacologia clinică” – până în a.1988. În acest an (1988) au fost comasate catedra „farmacologie” existentă și cea „farmacologie clinică” – numită ulterior catedra „farmacologie și farmacologie clinică” destinată predării farmacologiei fundamentale studenților anului III – medicină generală și farmacologiei clinice studenților anilor V și VI – medicină generală, anului IV – stomatologie și rezidenților.

Din a.1991 s-a creat „Comitetul farmacologic”, transformat apoi în „Comisia Medicamentului” (1996). Permanent activează *cercul științific studentesc*. Din a.1992 s-a organizat a II-a catedră de farmacologie (șef prof. univ. Sava Nicolai) pentru studenții facultăților farmacie, stomatologie și sănătate publică. Ulterior, din ianuarie 2005 conducător al catedrei respective devine prof. univ. Veaceslav Gonciar (2005-2022). E de menționat, că din a.2007 catedra farmacologie a fost redenumită în „Farmacologie și farmacie clinică”. Ambii conducători ai catedrei au realizat mai multe lucrări de organizare a predării disciplinei la facultățile respective cu editarea mai multor manuale, monografii, elaborări și indicații metodice; au contribuit la dezvoltarea cercetărilor științifice și pregătirea cadrelor naționale de profesori și profesioniști, specialiști în farmacie, stomatologie și medici din sănătatea publică. În a.1996 se fondează Institutul Național de farmacie (director prof. univ. Boris Parii) prin comasarea a 2 laboratoare de profil farmacologic: anterior fost Centrul farmaceutic științific și de producție al MS al RSSM (Hot. Guv. RSSM nr. 472 din 1990) și laboratorul de Stat pentru control și certificarea medicamentelor al Ministerului Sănătății nr.744 din 1993. Directorul prof. univ. Boris Parii al Institutului Național de Farmacie (în perioada anilor 1996-2002) a lansat sistemul de supraveghere și farmacovigilență



a medicamentelor în RM prin organizarea laboratorului „Expertiza preclinică, clinică și supravegherea medicamentelor” (ordinul MS al RM nr.75.din a.1999 „Cu privire la supravegherea și farmacovigilența în RM”), prin care s-a aprobat fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor cu editarea (1999) și publicarea informațiilor respective în „Buletinul informațional” al INF. Din a.2002 cu aportul Institutului Național de Farmacie (director prof. univ. Boris Parii) în Republica Moldova s-au desfășurat lucrările de realizare a studiului



clinic al medicamentelor prin organizarea Comisiei Naționale de Etică (CNE) pentru cercetarea clinică al medicamentelor în RM și elaborarea Regulilor de Bună Practică (GCP) în buletinul INF (2002). În a.2005 Institutul Național de Farmacie în baza Hotărârii Guvernului nr. 617 este reorganizat în „Agenția de Stat a Medicamentului”, iar aceasta în a.2013 se transformă în „Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale”.

A urmat și:

- includerea disciplinei „farmacologia clinică” (1980) în planurile și programele de instruire a studenților, de pregătire a specialiștilor în domeniu (prin rezidențiat) și de perfecționare postuniversitară a medicilor (USMF „Nicolae Testemițanu”);
- implementarea în structurile IMSP a specialității „medic farmacolog-clinician” (1999) și a serviciului „farmacologie clinică” (2012) în sistemul de sănătate din țară;

- elaborarea și implementarea „Conceptului utilizării raționale a medicamentelor” (2004) și „sistemului de formular” (1997);
- editarea suportului științific consacrat serviciului „Farmacologia clinică”: „Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice” (2014); „Farmacologia medicamentelor hipertensive” (2015); „Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive” (2017); „Farmacoterapia rațională în urologie și nefrologie” (2022); „Cum procedăm în...?” (2017); „Farmacologie” (2024).

### Domeniile principale ale cercetărilor științifice constau în:

1. Cercetarea și elaborarea medicamentelor noi, preponderent din materia primă locală, optimizarea și individualizarea tratamentului medicamentos al diferitor boli și stări patologice, prin implementarea și utilizarea preparatelor autohtone.
2. Asigurarea farmacoterapiei eficiente și inofensive, prin promovarea reformelor în domeniul sănătății și al medicamentului, cu elaborarea schemelor noi de tratament și asocieri medicamentoase în diverse afecțiuni și stări patologice.

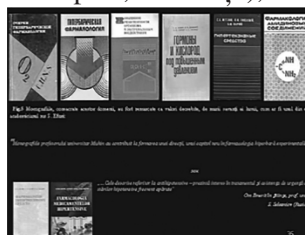
### Direcțiile principale de activitate științifică a membrilor SȘFRM sunt:

- **Interacțiunea medicamentelor cu oxigenul hiperbar.**



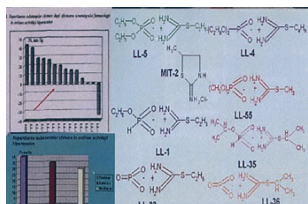
Profesorul E. Muhin este fondatorul unei noi discipline medicale – farmacologia hiperbarică experimentală. Deja peste puțin timp (1972) au fost susținute primele teze de doctor în științe medicale la acest compartiment (E. Cheptea, N. Guțu), iar ulterior cercetările în acest domeniu se finalizează cu încă 8 teze de d.ș.m. (V. Dubcenco, V. Gonciar, N. Bacinschi etc.) și 2 d.h.ș.m. (S. Nicolai, V. Dubcenco). Anume prin unii din acești susținători de teze a fost pus începutul de pregătire a cadrelor farmaceutice prin doctoratură.

Profesorul E. Muhin este fondatorul unei noi discipline medicale – farmacologia hiperbarică experimentală. Deja peste puțin timp (1972) au fost susținute primele teze de doctor în științe medicale la acest compartiment (E. Cheptea, N. Guțu), iar ulterior cercetările în acest domeniu se finalizează cu încă 8 teze de d.ș.m. (V. Dubcenco, V. Gonciar, N. Bacinschi etc.) și 2 d.h.ș.m. (S. Nicolai, V. Dubcenco). Anume prin unii din acești susținători de teze a fost pus începutul de pregătire a cadrelor farmaceutice prin doctoratură.



- **Farmacologia preparatelor antihipertensive și antihipertensive în rândul derivaților izotioureici și alchilzotioureici (V. Ghicavii, E. Stratu, T. Chiriac, I. Corețchi)**

Medicamente hipertensive (antihipertensive) noi – preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipertensive sau hipertensive) mai avantajoase celor existente la moment și posibil de utilizat (i/m, i/v în bolus sau perfuzie) la diverse etape ale asistenței medicale de urgență (locul de accidentare, la transportare, ambulator și reanimare spitalicească), în hemodializă, cardiocirurgie, ginecologie, traumatologie, cardiologie etc. preparatele



și-au demonstrat eficacitatea înaltă și inofensivitatea lor în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută.

Medicamentele cunoscute cu proprietăți antihipotensive (hipertensive), foarte puține la număr (adrenomimetice – 4 și polipeptide vasoactive – 2), sunt foarte scumpe și de import, sunt efective în fond numai la administrarea în perfuzii de lungă durată, posedă mai multe efecte adverse (măresc consumul de oxigen, provoacă hiperglicemie, dereglează metabolismul, provoacă aritmii etc.).

Particularitățile derivaților izotioureici și posibilitățile lor de utilizare, spre deosebire de cele ale preparatelor cunoscute existente, au permis:

- modificarea semnificativă a strategiei de acordare a asistenței de urgență (Difeturul sau Ravitenul este inclus în lista medicamentelor formularului farmacoterapeutic al IMSP de urgență medicală);
- prevenirea și combaterea hipotensiunii arteriale acute în diverse boli și stări patologice: traume, șoc, intoxicații, inclusiv cu medicamente, toxinfecții etc.

În baza dietilfosfat-S-etilizotiuronului cu acțiune vasoconstrictoare și inhibitoare a NO-sintetazei, în colaborare cu centrul științific și de producere „Farmazașcita” (Rusia), compania Meditor Pharmaceuticals (Israel), catedra chimie farmaceutică și toxicologică (USMF „N. Testemițanu”), în a.2008 s-au elaborat și autorizat producerea și utilizarea în practică medicală a mai multor preparate medicamentoase:



- Raviten – antihipotensiv (hipertensiv), flacoane sol. inj. 10% – 1 ml;
- Ravimig – antimigrenos, comprimate 50 mg;
- Raviset – uterotonic, hemostatic, supozitoare vaginale, 100 mg;
- Ravirin – este la etapa de elaborare în picături nazale (spray) ca decongestiv.

Studiul remediilor antihipotensive s-a cristalizat pregnant, în 3 teze de doctor în științe medicale (V. Ghicavîi, S. Nicolai, B. Parii) și ulterior, în 2 de doctor habilitat (V. Ghicavîi, B. Parii) cu elaborarea unui nou medicament antihipotensiv – Izoturion, înregistrat și autorizat pentru utilizare în practica medicală în Moldova (1993) și Rusia (1996), Difetur – Rusia și Moldova (1996) și Raviten – în Moldova și Israel (2008). S-au propus noi metode de prevenire sau de corecție a dereglărilor nedorite ale circulației sanguine și metabolismului provocate de unele preparate neurotrope (ganglioblocante, alfa-adrenoblocante etc.) la utilizarea lor în practică, cum sunt:

- Metoda blocării ganglionare fără hipotensiune (1974);
- Metoda blocării adrenergice fără hipotensiune (1977);
- Metoda blocării ganglionar-adrenergice fără hipotensiune (1984), care permite de a preveni hipotensiunea pronunțată și acțiunea nedorită a substanțelor neurotrope, cu acțiune benefică de prevenire a reacției sistemului simpato-adrenergic în stările extreme: hemoragii, traume, intervenții chirurgicale etc.

A fost elaborat și aprobat în 1989 de Comitetul Farmacologic și MS al URSS „Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению новых соединений, предлагаемых для клинических испытаний в качестве антигипотензивных (гипертензивных) средств” – document oficial pentru toate instituțiile și persoanele fizice, care se ocupă cu studiul și elaborarea preparatelor hipertensive noi.

În baza substanței biologice active S-etilzotiuronului (izoturon) s-a cercetat, elaborat și autorizat (sol. 1% și din 2004 – sol. 2%) un preparat nou Olizin, decongestiv – picături nazale sau spray, implementat în practica ORL.

- **Studiul farmacologic al derivaților sintetici de juglonă – alcaloid din coaja verde a nucului**, substanțe cu acțiune antibacteriană și antifungică.

În baza derivaților sintetici de juglonă, analogi ai celei aflate în coajă verde a nucilor, s-au efectuat studii experimentale și clinice care s-au soldat cu înregistrarea și utilizarea în medicină practică a preparatului numit „Nucina” (V. Ghicavii, V. Gavrițuța) în conclucrare cu întreprinderea „Ruchim” SRL.

Realizările științifice în domeniul substanțelor antibacteriene și antifungice (Nucina și alte produse în baza de juglonă) au permis înaintarea unei noi ipoteze și viziuni referitor la produsele mai puțin toxice, cu spectru larg de acțiune și avantajoase pentru utilizare. Deși sintetice, dar analogi ai juglonei, aflate în coaja verde a nucilor, „Nucina” (soluție hidro-alcoolică) și alte produse (benzil – alcoolică) și forme (gel, emplastru) au permis modificarea strategiei tratamentului unor boli ORL, stomatologice, dermatologice și ginecologice, datorită proprietăților antibacteriene și antifungice concomitente.

- **Studiul uleiurilor vegetale noi.**



- Ulei din semințe de struguri – „Regesan”, regenerator și citoprotector, antiaderențial, antioxidant.
- Ulei din miez de nucă „Nucosan” – cu acțiune regeneratoare, citoprotectoare, antibacteriană și antifungică.
- Ulei din semințe de dovleac „Dovisan” – regenerator, citoprotector și hipolipidemiant.
- Produs combinat cu conținut de ulei din semințe de struguri și ulei din semințe de dovleac în proporție de 1:1 (Doresan), cu acțiune regenera-



toare, citoprotectoare, antioxidantă, antiinflamatoare și antiaderențială (autorizate și reautorizate).

Toate 4 tipuri de uleiuri cercetate (V. Ghicavii, L. Podgurschi, V. Gavriluța) în colaborare cu întreprinderea producătoare „Flumed-Farm”, au permis de a propune noi strategii în tratamentul plăgilor și combustiiilor, ulcerului duodenal și trofic, în prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale radioterapiei la pacienții oncologici și a dezvoltării aderențelor în intervențiile chirurgicale ginecologice, cât și în tratamentul complex al pacienților cu patologii somatice asociate cu stări de hipercolesterolemie.

Caracteristicile preparatelor sunt incluse în compartimentele respective ale manualelor, ghidurilor și Nomenclatorului de Stat al medicamentelor.

- **Studiul farmacologic al cărbunilor activi obținuți din materia primă locală (deșeurile industriei alimentare)** V. Ghicavii, V. Gonciar, L. Baxan, E. Bodrug.



Enterosorbenți autohtoni, obținuți din învelișul sâmburilor de fructe (sâmburi de caise, nuci – Medicas-E, a. 2008; semințe de struguri – Carbosem, a. 2004) în colaborare cu Institutul de Chimie AȘM și întreprinderea farmaceutică „Olimed-Farm” SRL), manifestă acțiune neselectivă și sunt capabili să adsorbă diferite substanțe exogene, inclusiv medicamente (atropină, pentetrazol, stricnină, fenobarbital, difenhidramină, clorpromazină etc.) și produse metabolice endogene (glucoză, uree, creatinină, colesterol etc.). Obținerea și elaborarea enterosorbenților au permis de a implementa un nou concept de asistență de urgență în intoxicații acute (chimice, medicamentoase) cu utilizarea preparatelor adsorbante (carbosem, medicas-E) și în strategia tratamentului complex cu acestea al afecțiunilor somatice (boli infecțioase, hepatice, dereglări ale metabolismului).

- **Farmacologia preparatelor entomologice cu acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare.**

S-au înregistrat în țară și incluse în Nomenclatorul Medicamentelor 3 preparate entomologice:

- Imupurin (nr. 13241 din 11.09.08 – imunomodulator);
- Imuheptin (nr. 13240 din 11.09.08 – hepatoprotector, imunomodulator);
- Adenoprosin (nr. 13235 din 11.09.08 – antiinflamator, antioxidant);
- Entoheptin (este la etapa evaluărilor preclinice și clinice), care au manifestat eficacitatea și inofensivitatea prin rezultatele optimizării tratamentului complex al mai multor afecțiuni hepatice și inflamatoare, stărilor patologice, însoțite de dereglări imune (imunodeficiențe) ale organismului.





Cercetările științifice și rezultatele obținute în domeniul elaborării medicamentelor (V. Ghicavii, N. Bacinschi, I. Pogonea, R. Spinei) în colaborare cu întreprinderea „Insectfarm” SRL (România) au permis propunerea unui concept nou și destul de valoros – o nouă sursă de obținere a preparatelor entomologice și, desigur, cu o strategie nouă de abordare terapeutică a lor – **entomoterapia**.

Ulterior în baza celor realizate și obținute științific s-a:

- implementat în practica medicală „Conceptului utilizării raționale a medicamentelor” (V. Ghicavii, N. Bacinschi, L. Bumacov, Gh. Gușuila, L. Podgurschi, L. Serbeniuc), în colaborare cu medicii farmacologi-clinicieni din sistemul de sănătate;
- crearea bazei legislative, normativ – analitice, procedurii și politicii de autorizare, omologare și înregistrare a medicamentelor, sistemului de supraveghere și farmacovigilență a medicamentelor (B. Parii, C. Matcovschi, L. Țurcan, T. Chetrari, L. Rusnac, L. Baxan, A. Ungureanu etc.) – Institutul Național de Farmacie (până la 2005) și Agenția Medicamentului în continuare (până la 2016);
- realizat transferul tehnologic prin elaborarea, producerea și realizarea produselor farmaceutice autohtone și de import pe piața farmaceutică a țării pentru ameliorarea asigurării populației cu medicamente eficiente și inofensive (V. Dubcenco, V. Gasnaș, V. Rusu).

Toate aceste direcții de cercetări științifice și rezultatele obținute au fost recunoscute și confirmate prin:

- **brevete naționale și internaționale;**
- **mai multe diplome, premii și medalii, inclusiv medalia de aur OMPI „Inventator remarcabil”** (a.2005), la expoziții și saloane naționale și internaționale;
- **specialitatea științifică 14.00.25 – farmacologie și farmacologie clinică** cu 21 teze de doctor și 6 de dr. hab. șt. med. susținute;
- **mai multe publicații științifice, monografii și manuale;**
- **programe, proiecte și granturi științifice obținute:**

- Cercetarea și elaborarea preparatului antihipertensiv LL-49 – (2001-2002).
- Elaborarea documentației normativ-tehnice și organizarea producerii preparatului antihipertensiv (hipertensiv) – izoturon – (2003).
- Întocmirea documentației normativ-tehnice și organizarea producerii preparatului antihipertensiv (hipertensiv) – difetur – (2003).
- Program de Stat „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale” pentru anii 2007-2010.



Include 7 proiecte, 4 sunt din cadrul catedrei. Instituție responsabilă – USMF „N. Testemițanu”:

- produse entomologice cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare, și antiinflamatoare (2007-2008);
- medicamente vegetale cu acțiune regeneratoare și citoprotectoare (2007-2008);
- produși izotioureici vasoactivi (2007-2008);
- un nou enterosorbent autohton Medicas-E (2007-2008).
- Proiect independent pentru tineri cercetători „Noi substanțe medicamentoase de perspectivă” (2017-2018).
- Proiect independent pentru tineri cercetători „Noi proprietăți ale medicamentelor autohtone” (2018-2019).
- Program de Stat „Medicamente noi autohtone în optimizarea tratamentului respectiv” pentru anii 2018-2019. Instituție responsabilă – USMF „N. Testemițanu”. Include 3 proiecte, 2 din cadrul catedrei:
  - compatibilitatea derivațiilor izotioureici cu diverse preparate cardiovasculare;
  - proprietățile antiinflamatoare și antioxidante ale uleiurilor vegetale și ale preparatelor de origine entomologică.
- **16 medicamente noi autohtone pe piața farmaceutică**, în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din RM, în Ghidul Farmacoterapeutic (Chișinău: 1999; 2004; 2006; 2010):

- **Izoturon** – compus izotiureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și antihipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).
- **Difetur** – compus izotiureic cu acțiune hipertensivă (antihipotensivă) rapidă și de lungă durată.
  - **Raviten** – compus izotiureic cu acțiune hipertensivă (antihipotensivă) rapidă și de lungă durată. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiouroniu.
  - **Ravimig** – compus izotiureic cu efect antimigrenos. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiouroniu.
  - **Raviset** – compus izotiureic cu efect uterotonic, hemostatic. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiouroniu.
- **Olizin** – compus izotiureic cu efect decongestiv. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiouroniu.
- **Profetur** – compus izotiureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și antihipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).
- **Metiferon** – compus izotiureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și antihipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).



- **Imupurin** – preparat entomologic cu acțiune imunomodulatoare , antiinflamatoare, hepatoprotectoare și antioxidantă.
- **Imuheptin** – preparat entomologic cu acțiune imunomodulatoare , antiinflamatoare, hepatoprotectoare și antioxidantă.
- **Entoheptin** – preparat entomologic cu acțiune hepatoprotectoare și antioxidantă.
- **Adenoprosin** – preparat entomologic cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și imunomodulatoare.
- **Carbosem** – enterosorbant obținut din semințe de struguri.
- **Medicas-E** – enterosorbant obținut din sâmburi de caise, nici.
- **Nucină** – soluție hidro-alcoolică de juglonă cu acțiune antibacteriană și antifungică.
- **Doresan** – preparat obținut prin asocierea (1:1) a uleiului din semințe de dovleac cu ulei din semințe de struguri, posedă efect antioxidant, regenerador, citoprotector și hipolipidemiant.
- **Dovisan** – ulei obținut din semințe de dovleac cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector și hipolipidemiant.
- **Regesan** – ulei vegetal obținut din semințe de struguri cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector.
- **Nucosan** – un ulei vegetal obținut din miez de nucă cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector și hipolipidemiant.

În această perioadă s-au aflat în desfășurare cu elaborare a altor medicamente noi autohtone, autorizate și implementate în practica medicală de către alte instituții ale sistemului de sănătate și academice, cum sunt:

**Pacoverina** – preparat antiviral prin proiectul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică;

**BIOR** – preparat antiaterogen prin proiectul „Preparate antiaterogene de origine algală” al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie a AȘM;

**Enoxil** – preparat antioxidant, antibacterian și antifungice prin proiectul „Preparate noi din semințe de struguri pentru medicina umană, veterinară și agricolă” al Institutului de Chimie al AȘM;

**Izohidrofural** – antibacterian prin proiectul „Obținerea, studiul proprietăților antibacteriene a remediului „Izohidrofural” al catedrei epidemiologie a USMF „N. Testemițanu” și altele.

**Aceste preparate autohtone, obținute în baza materiei prime locale, au contribuit la:**

- formarea bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi în baza materiei prime locale;
- sporirea sortimentului de medicamente autohtone originale și a nivelului de asigurare a instituțiilor medicale și a populației cu medicamente de primă necesitate, eficiente, inofensive și accesibile;
- implementarea unor noi strategii de acordare a asistenței de urgență medicală;

- optimizarea și eficientizarea tratamentului medicamentos a mai multor afecțiuni și stări patologice;
- asigurarea inofensivității și accesibilității farmacoterapiei respective.

E de menționat că treptat devine important și implementarea produselor obținute în practica medicală și pe piața farmaceutică a țării, prin:

- intermediul listei medicamentelor omologate și neomologate, în Republica Moldova necesare instituțiilor medicale;
- listei medicamentelor esențiale;
- formularului farmacoterapeutic național;
- organizarea și desfășurarea de către farmacologia clinică a diverselor foruri științifice internaționale;
- organizarea și desfășurarea conferințelor științifice și curativ-practice:
  - „Farmacologia Națională la 35 ani” cu participarea internațională „Direcțiile principale de activitate și realizările anilor 2001-2006 ale farmacologilor”. Chișinău, 2006;
  - Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale Chișinău, 2009;
  - Farmacologia clinică la 30 de ani de activitate (1980-2010), Chișinău, 2010;
  - Conferința științifică națională cu participare internațională „Actualități în farmacologie și farmacologie clinică”. „100 de ani de la nașterea prof. univ., Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, E.A. Muhin”;
  - Conferințe științifico-practice desfășurate anual (2010-2019) de Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, în cadrul expozițiilor internaționale specializate MoldMedizin&MoldDent.



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

13 – 16 septembrie 2011

EXPOZIȚIA INTERNAȚIONALĂ SPECIALIZATĂ

**MoldMEDIZIN  
&MoldDENT**

Ediția a XVII-a

PROGRAM EXPOZIȚIONAL  
ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

Chișinău

Farmacologii din țară au participat cu rapoarte și postere la mai multe congrese și conferințe naționale și internaționale: Iași, Timișoara, Cluj, Craiova, București (România); Barnaul, Moscova (Rusia); Kiev, Odessa, Harcov (Ucraina); Elveția, Irlanda, Germania etc.



Așa dar, s-a demonstrat că creșterea continuă a pieței substanțelor medicamentoase și a volumului informațional științific, atât referitor la problemele farmacoterapiei, cât și la deficitul volumelor de medicamente destinate activităților instituțiilor curative, necesită restructurarea esențială a practicii medicale

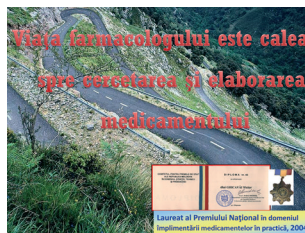
existente, prin promovarea insistență a anumitor reforme în domeniul sănătății și al medicamentului, având ca scop asigurarea farmacoterapiei raționale, eficiente și inofensive, prin:

- Adaptarea la situația reală din țară și elaborarea listei medicamentelor esențiale și vital importante.
- Întocmirea periodică a regulilor de prescriere și de livrare a medicamentelor.
- Promovarea în practica medicală a DCI (denumirilor comune internaționale a medicamentelor).
- Întocmirea și elaborarea standardelor și protocoalelor clinice.
- Implementarea sistemului de supraveghere și farmacovigilență a medicamentelor.
- Punerea în practică în țară a studiilor clinice – etapă importantă și necesară procesului de elaborare a medicamentelor noi.
- Implementarea în practica medicală a activităților de prevenire și de excludere în tratamentul complex al interacțiunilor medicamentoase, polipragmăziei, politerapiei, autotratementului empiric.

În vederea soluționării obiectivelor și a reformelor preconizate înaintate, s-a recurs la:

- Includerea (a.1980) disciplinei *Farmacologie clinică* în planurile și programele de instruire a studenților, de pregătire a specialiștilor în domeniu (prin rezidențiat) și de perfecționare postuniversitară continuă a medicilor (USMF “N. Testemițanu”).
- Implementarea în structurile IMSP a specialității *medic-farmacolog clinician* (Ordinele nr. 97 din 1999 al MS din Republica Moldova, nr. 100 din 2008 și nr. 120 din 2009 al MS din Republica Moldova).
- Implementarea serviciului *Farmacologie clinică* în sistemul de sănătate din țară (Ord. nr. 493 din 2012 al MS din Republica Moldova). Materialele didactice, normative și manageriale (2012).

E demn de menționat, că reformele preconizate și treptat realizate (efectuate) pe parcursul acestor ani și consemnate cu rezultate impunătoare pentru sistemul de sănătate și domeniul medicamentului din țară sistematizate (vezi „Farmacologia clinică națională”), (evenimente, realizări și imagini, Chișinău 2019) de asemenea au și contribuit la recunoașterea și aprecierea acestora prin desemnarea Laureatilor premiilor AȘM (2007, 2010), Laureatilor premiului de Stat a Republicii Moldova (1996) și a premiului Național în domeniul științei și tehnicii (2004), cât și a titlului de membru corespondent a AȘM (2012), membrului de onoare a Academiei Medicale din România (1996) în domeniul Medicinii, în special farmacologie, farmacie și toxicologie.



**ISTORIA VA CONTINUA!**

(după 2024)

### 1.3. Compartimentele principale ale farmacologiei. Principiile de clasificare a medicamentelor

**Farmacologia** se subdivizează în **generală** și **specială**. *Farmacologia generală* studiază legitățile generale de interacțiune a substanțelor medicamentoase cu organismele vii. *Farmacologia specială* examinează grupele concrete de remedii farmacologice și preparatele în parte sub aspectul celor 4 componente: *farmacocinetic, farmacodinamic, farmacotoxicologic și farmacografic*, cât și pe scurt utilizările terapeutice. Pentru preparatele de bază se relevă și datele despre indicațiile și reacțiile adverse posibile.

#### Ramurile farmacologiei

Farmacologia modernă cuprinde șase ramuri principale, trei cu caracter predominant fundamental și trei cu caracter predominant aplicativ. Fiecărei ramuri cu caracter fundamental îi corespunde o ramura aplicativă.

#### RAMURI FUNDAMENTALE

1. **Farmacocinetica** studiază evoluția, soarta Medicamentelor în organism – studiul absorbției, transportării, distribuției, metabolizării și excreției M-lor, adică cum influențează organismul asupra medicamentului.
2. **Farmacodinamia** – acțiunile M-lor asupra organismului – cuprinde ansamblul fenomenelor care se produc în urma interacțiunii dintre medicament și organism.  
*Se subdivide:*
  - *Farmacodinamia generală* – se ocupă cu legile generale de acțiune a medicamentelor, cu relațiile doză-efect și structură-acțiune
  - *Farmacodinamia specială* – are rolul de a explica acțiunea M-lor asupra diferitelor sisteme și organe.
3. **Farmacotoxicologia** – studiază manifestările nedorite produse de administrarea medicamentelor ca atare (efectele adverse) sau în intoxicații acute sau cronice cu M-te și combaterea acestor efecte.

#### RAMURI APLICATIVE

1. **Farmacografia** – stabilește relațiile de prescriere a medicamentelor, plecând de la formele farmaceutice disponibile și modul lor de administrare (căile, dozarea)
2. **Farmacoterapia** – are ca obiect stabilirea condițiilor în care un anumit medicament poate fi folosit în scopul prevenirii, vindecării, ameliorării sau stabilirii diagnosticului unei stări patologice.
3. **Farmacoepidemiologia** studiază contraindicațiile și precauțiile precum și bolile de etiologie medicamentoasă cu mare răspândire – se referă la:
  - a) Situațiile 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 (contraindicațiile).
  - b) Măsurile de precauție menite să minimizeze posibilele efecte nedorite ale M-lor (precauții)
  - c) Profilaxia efectelor nocive ale M-lor (farmacovigilența).

Aceste șase ramuri principale ale farmacologiei coexistă și sunt intricate cu alte ramuri, care vin să completeze datele referitoare la medicamente ca:

- **Farmacodinamia fundamentală biochimică** – studiază locul și mecanismele acțiunii medicamentului, la nivelul celular și molecular biochimic. Este o ramură ce s-a dezvoltat rapid, pe baza exploziei de cunoștințe de biologie celulară și moleculară.
- **Farmacogenetica** – studiază influențele variabilității genetice asupra efectului medicamentului.
- **Farmacocibernetica** – studiază interacțiunile medicamentelor cu mecanismele de reglare cibernetică ale organismului.
- **Farmacoinformatologia** – studiază natura informațională a medicamentului și a proceselor farmacologice.
- **Cronofarmacologia** – studiază influența bioritmurilor asupra efectului medicamentului.
- **Gerontofarmacologia** – studiază particularitățile farmacologice la indivizii vârstnici.

Remediile medicamentoase, utilizate în practica medicală, se clasifică, în deosebi, reieșind din principiul acțiunii sistemice, în funcție de care distingem următoarele grupe:

- preparatele ce reglează funcțiile sistemului nervos (central și periferic);
- remediile ce reglează funcțiile organelor efectoare și sistemele lor (respirator, cardiovascular, digestiv etc.);
- preparatele ce influențează procesele metabolice.

În afară de aceasta, se evidențiază grupe de substanțe ce acționează asupra unor astfel de procese patologice ca ateroscleroza, inflamația, alergiile și blastomogeneza. Un compartiment special îl constituie preparatele antimicrobiene și antiparazitare.

### **Clasificarea poate fi în baza următoarelor principii:**

**1. Utilizarea curativă** (farmacoterapeutică): antihipertensive, antianginoase, antiaritmice etc.

**2. Mecanismul și locul de acțiune.**

a) Interacțiune moleculară – blocarea receptorilor:

- $\beta$ -adrenoblocante;
- $\alpha$ -adrenoblocante;
- inhibitorii enzimelor: (enzima de conversie a angiotenzinei etc.).

b) Nivelul intraorgan:

- diureticele de ansă (acțiune în rinichi la nivelul ansei Henle).

c) Sistemul fiziologic:

- vasodilatatoare;
- hipolipidemiante;
- anticoagulante etc.

**3. Structura moleculară** – barbituricele, glicozidele.

În interiorul unei clase se pot subclasa și după alte criterii: chimic sau terapeutic.

De exemplu: anticonvulsivantele se pot subdivide după criteriul chimic în barbiturice, hidantoine, succinimide etc., sau conform criteriului terapeutic în anticonvulsivante utile în epilepsia majoră, în epilepsia minoră, în epilepsia psihomotorie.

Nomenclatura acceptată a remediilor medicamentoase corespunde Farmacopeei de Stat. Lipsa unificării în denumirile preparatelor în diferite țări, impune cunoașterea denumirilor internaționale și a celor mai utilizate sinonime (denumiri comerciale)

Pe lângă repartizarea acceptată de toți a medicamentelor conform principiului farmacoterapeutic și farmacologic (după structura chimică, mecanism, durată, localizare etc.), în cadrul clasificării internaționale ATC (clasificarea anatomo-terapeutică-chimică), prezentată în toate listele și îndreptarele accesibile referitoare la medicamente, în procesul de conlucrare cu ele suntem martori la includerea lor la diverse grupe și categorii.

Așa prin prima subdivizare a medicamentelor în alopate și homeopate se subînțeleg două grupe fundamental diferite. Principiul alopatei se bazează pe date ale științei contemporane, tratamentul se efectuează cu respectarea legiților naturale, inclusiv relația doză-efect. Acestea sunt medicamentele implementate în baza datelor reale (EBM-evidence based medicine), care au trecut printr-un control strict al cercetărilor preclinice și clinice, calitatea lor, eficacitatea și inofensivitatea sunt indiscutabil confirmate.

Apariția și răspândirea substanțelor homeopatice sunt legate de vitalism. Conform teoriei (doctrinei) fondatorului homeopatiei, a medicului german Ganeman, remediile homeopatice nu manifestă acțiune asupra organelor și sistemelor organismului, dar influențează puterea vitală. Homeopatia se folosește de noțiunea „segmentarea homeopatică”, adică folosește concentrații foarte mici de substanțe, când soluțiile nu conțin chiar nici o moleculă de substanță dizolvată, iar activitatea lor sporește prin mișcări turbionare mecanice simple.

Preparatele alopate sunt supuse înregistrării la corespunderea lor standardelor stricte acceptate de toți a calității, eficacității și inofensivității, preparatele homeopate sunt permise pentru utilizare în baza experienței empirice sau „istorice” a celor două secole trecute, adică perioadei când nu au fost cunoscute nici esența molecular-biologică al majorității maladiilor, nici mecanismele moleculare ale acțiunii farmacologice a medicamentelor.

Un alt criteriu de clasificare a medicamentelor servește dependența eliberării medicamentului de adresarea în scris a medicului – rețeta, adică statutul legal al medicamentului. Tot mai considerabil sporește grupa medicamentelor, care sunt livrate către consumatori liber – fără rețetă și se numește lista OTC (over the counter drugs). În această grupă sunt incluse medicamentele, destinate pentru profilaxie precum și cele pentru tratamentul de scurtă durată al unor maladii mai simple, care sunt bine cunoscute chiar pentru nespecialiști, însă proprietățile acestor medicamente, și în primul rând inofensivitatea lor, sunt verificate prin practicarea utilizării de lungă durată. Cea de-a II-a grupă sunt medicamentele livrate numai cu prescripția medicală – rețeta medicului, care ar putea fi subdivizate în 3 subgrupe:



- 1) medicamentele eliberate prin rețeta, prescrisă de orice medic;
- 2) medicamentele livrate prin rețeta medicului – specialist;
- 3) medicamentele incluse în lista stupefiantelor sau a celor considerate echivalente cu ele, care se prescriu numai pe formulare speciale de rețetă (forma 2).

Un șir de medicamente, livrate numai conform rețetei medicului în unele țări se subdivid mai desfășurat, de ex. antibioticele. Pentru acestea există 2 grupe: destinate pentru utilizarea în condiții de ambulator și 3 subgrupe de remedii antimicrobiene pentru utilizarea intraspitalicească.

Prima grupă include 2 subgrupe:

- a) Medicamentele, pentru care rețeta se completează de orice medic.
- b) Medicamentele, pentru care rețeta este completată numai după indentificarea agentului patogen, clarificarea situației epidemiologice sau după consultarea cu Comisia referitoare la terapia antiinfecțioasă și politica antibioticelor.

A doua grupă – medicamentele antiinfecțioase pentru utilizarea intraspitalicească include 3 subgrupe.

Primele 2 subgrupe de antibiotice după proprietăți sunt analogice medicamentelor pentru tratamentul ambulatoriu. Medicamentele subgrupeii 3 se utilizează numai în staționar și numai cu permisul Comisiei spitalicești asupra problemelor politicii antiinfecțioase și antibiotice.

O deosebită defalcare în problematica clasificării medicamentelor este propusă de OMS, evidențind următoarele 3 subgrupe:

- a) medicamentele vital-importante (lista **V**) – include: medicamentele folosite în stări de urgență, cele în lipsa cărora evoluează sindromul de suspendare (lipsă) periculos pentru viață (steroidii, propranololul etc.), medicamentele necesare pentru vieții (insulinele etc.);
- b) medicamentele esențiale (lista **E**) – (o grupă destinată în special pentru țările economic slab dezvoltate) – include apromaximativ 200 medicamente, care în conformitate cu programul OMS „Sănătate pentru toți către anul 2000 „trebuie să fie accesibile pentru fiecare locuitor ai planetei; cele eficiente în afecțiunile mai puțin periculoase, dar grave;
- c) medicamentele nonesențiale (lista **N**) – cu avantaje terapeutice nesemnificative,; medicamentele folosite în tratamentul afecțiunilor (bolilor) mai ușoare, cele cu eficacitate suspectă, cele scumpe cu indicație simptomatică.

Programa medicamentelor esențiale, mult mai largă, ulterior a fost realizată și în țările economic mai dezvoltate în cadrul implementării sistemului politicii medicamentului. După caracterul și scopul acestui sistem îi este apropiată includerea medicamentelor în listele-medicamentele de ambulatoriu și de spital, cunoscute ca Formular Farmacoterapeutic Național sau teritorial (spitalicesc), care este util în toată lumea și are caracter de recomandare sau ordonanță. Formularul include 20% din lista **V** și 80% din listele **E** și **N**.

În procesul de elaborare și producere a medicamentelor acestea de asemenea se subdivid, și anume în:

- medicamente originale și
- generice, pentru care actualmente se propune denumirea „medicamente similare după natură ” (essentially similar drugs).

Medicamentele originale – medicamentele autentice, elaborate de producător, cercetate și autorizate pentru utilizare sub denumirea originală recunoscută (în anexă). Conform legislației internaționale aceste preparate sunt sub protecția de patentă (brevet) timp de 20 ani. După expirarea termenului protecției de patentă astfel de preparat poate fi produs de orice producător, dacă acesta respectă regulile de producere a medicamentelor (GMP, good manufacturing practice) – codexul practicii corecte de producere, este capabil să respecte identitatea farmaceutică și disponibilitatea biologică analogică. În cazurile când forma medicamentoasă nu influențează biodisponibilitatea (ex. Soluția apoasă a substanței active) sau substanța activă, aflată în componența medicamentului nu manifestă acțiune sistemică, bioechivalența trebuie să fie confirmată în cercetări preclinice. La examinarea medicamentelor din punct de vedere istoric este imposibil de a nu menționa medicamentele compuse, în vederea medicului (prescripția magistrală), deși multe din ele sunt livrate actualmente de industria farmaceutică și tot mai des ele sunt numite – „medicamente cu utilizare confirmată” (drugs with established use). Acestea, de exemplu unguentul ihtiolic, soluția violet de gențiană, diverse colire etc., activitatea și inofensivitatea cărora nu provoacă suspiecții, iar mecanismul și eficacitatea este confirmată experimental și clinic. Însă pentru înregistrarea a astfel de medicamente deseori lipsesc actele necesare, care satisfac cerințele și criteriile contemporane, de aceea înregistrarea lor este reglementată prin reguli deosebite.

E necesar de menționat și grupa de medicamente folosite excepțional și destinate tratamentului maladiilor întâlnite rar, care este primit de a fi numite „orphan drugs” (medicamente – „orfane”). Acestea, indiscutabil, sunt medicamentele, care se folosesc ocazional, de aceea livrarea lor pentru producătorul economic este nerentabilă. Ca exemplu poate servi Sintostigmina (neostigmina), predestinată în tratamentul miasteniei pseudoparalitice.

Medicamentele se mai clasifică și după proveniența lor sau după proprietățile substanțelor active ce se conțin în ele. Sunt cunoscute medicamentele ce conțin substanțe active de natură chimică, preparate din materia primă medicamentoasă (vegetală, animală, entomologică și minerală), medicamente obținute prin metode biotehnologice, derivații sângelui și preparate radioactive. Fiecare din aceste tipuri de medicamente este reglementat de legislația specială, acceptată internațional, deși aceste grupe după unii parametri pot fi identice sau să se combine. Este imposibil de a nu menționa însă o grupă de medicamente – fitopreparate. Inițial această denumire a fost folosită pentru preparatele destinate protecției plantelor. Actualmente fitopreparatele sunt medicamentele de origine vegetală – o grupă heterogenă după componență, care în mod simplicist este subdivizată în 2 subgrupe mari: substanțe chimic omogene (identice), izolate (obținute) din plante, care sunt folosite în stare pură sau supuse sintezei ulterioare. Ca exemplu de astfel de substanțe poate fi morfina, glicozidele cardiotoxice, alcaloizi de ergot, citostaticele, precum și antibioticele și multe altele. Cea

de-a 2 subgrupă – compoziții chimic neomogene (neidentice) și amestecuri de substanțe, din care prin intermediul proceselor tehnologice respective sunt preparate medicamentoase. Acestea deseori sunt extractele standardizate ale substanțelor active de origine vegetală. Va fi acest preparat înregistrat ca medicament sau alt produs pentru utilizare medicală depinde de proprietățile lui și programul producătorului. La înregistrarea acestor preparate în calitate de medicamente, ele trebuie să corespundă tuturor normativelor legislative ale calității, eficacității, și siguranței și inofensivității, iar accesibilitatea lui pentru realizare necesită înregistrarea obligatorie în Comisia Medicamentului.

Aspectul economic, adică retribuiția costului medicamentului, servește încă un criteriu de repartizare a medicamentelor pe grupe. Conform acestui criteriu se deslușesc 3 subgrupe de medicamente:

- În primul rând – grupa de medicamente costul cărora completamente este compensat din fondul societăților medicinei prin asigurare.
- Cea de-a doua grupă o constituie medicamentele, costul cărora este achitat concomitent de pacient și societatea de asigurare.
- Costul medicamentelor din grupa a treia completamente este retribuit de către pacient. Procentul de plată, ce revine pentru un pacient, variază în limite mari și poate constitui de la o cotă parte însemnată a costului până la una mai mare. În medie aceasta constituie până la 15% din costul medicamentului.

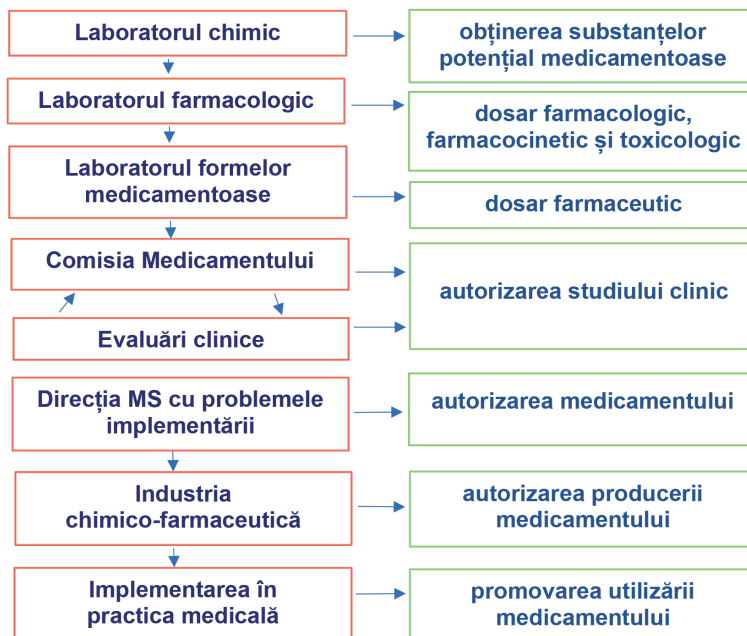
După cum s-a menționat anterior în compartimentul despre substanțele active de proveniență naturală, producătorul poate să le furnizeze pe piață ca medicamente, ca produs pentru întărirea sănătății sau ca supliment alimentar. Astfel de preparate sunt marcate ca preparate parafarmaceutice. Ele sunt înrudite medicamentelor nu numai după formă, dar și după conținutul substanțelor active. Însă, realizarea preparatelor parafarmaceutice este reglementată de alte acte normative decât cele ale medicamentelor, și spre deosebire de medicamente, ele pot apărea nu numai în farmacii, dar și extinse prin alte căi.

Așadar, repartizarea medicamentelor adevărate (reale) după grupe și categorii este utilă în orientarea sistematizării, percepției și utilizării lor reușite și raționale.

## 1.4. Crearea (elaborarea) de medicamente noi. Sursele și căile de obținere a medicamentelor

Una din sarcinile principale ale Farmacologiei este cercetarea și elaborarea medicamentelor noi, mai eficiente și mai inofensive.

Calea parcursă de la sinteză până la utilizarea practică a unui remediu medicamentos este prezentată în schema 1.4.1



Schema 1.4.1. Consecutivitatea etapelor elaborării și implementării medicamentului



### Sursele și căile de obținere a medicamentelor

Încă în secolul trecut, plantele, unele organe ale animalelor și unele minerale au fost aproape principalele și unicele surse de obținere ale medicamentelor. Ulterior succesele biologiei, geneticii și farmacologiei moleculare și-au lăsat amprenta asupra unui așa aspect aplicativ al farmacologiei ca elaborarea preparatelor noi.

Crearea de noi substanțe medicamentoase începe, de regulă, cu cercetările chimiștilor și farmacologilor, conlucrarea științifică a cărora este obligatorie.



Cercetarea unor remedii noi se desfășoară în următoarele direcții:

#### I. Sinteza chimică a preparatelor

##### A. Sinteza argumentată:

- 1) reproducerea substanțelor biogene;
- 2) sinteza de antimetaboliți;

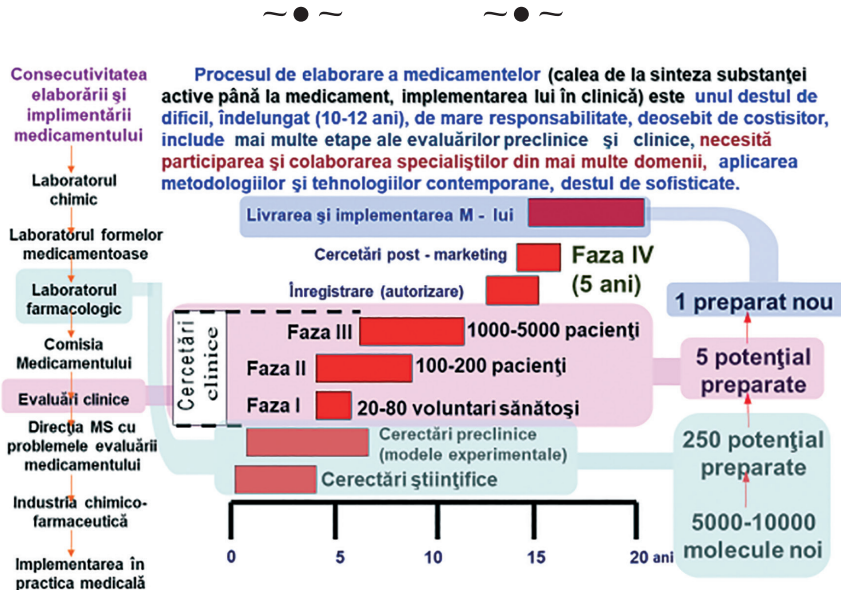
- 3) modificarea moleculelor compușilor cu activitate biologică cunoscută;
- 4) studiul structurii substratului cu care interacționează medicamentul;
- 5) asocierea structurilor a doi compuși cu proprietăți necesare;
- 6) sinteza, bazată pe studierea transformărilor chimice ale substanțelor în organism (promedicamente, remedii ce influențează asupra mecanismelor de biotransformare a substanțelor).

**B. Calea empirică:**

- 1) descoperiri întâmplătoare; 2) „screening”.

**II. Obținerea preparatelor din materie primă medicamentoasă și separarea compușilor activi:** de proveniență animalieră, vegetală, din surse minerale.

**III. Izolarea substanțelor medicamentoase produse de fungi și microorganisme; biotehnologia** (ingineria genetică și celulară).



**Procesul cercetărilor clinice al SM noi (de obicei depășește 10 ani)**

**Costul total al proiectului de cercetare depășește 250-350 mln \$ SUA**

**Schema 1.4.2. Caracteristica succintă a fazelor de elaborare a medicamentului și efortul depus pentru obținerea unui nou medicament**

**1. Din materia primă medicamentoasă și separarea substanțelor active:**



- a) **de origine animală** – organele și țesuturile – organopreparate sau separarea hormonilor, enzimelor, polipeptidelor;
- b) **de origine vegetală** – preparate galenice, mai purificate – neogalenice și compuși chimici separați (alcaloizi, glicozide).





**Alcaloizi** – compuși azotați ce se conțin în deosebi în plante.

Alcaloizii liberi prezintă bază, posedă activitate biologică înaltă

Ex.:



**din opiu** – morfina, codeină, papaverină;

**din rauwolfia** – rezerpină;

**din măsălarică** – atropină;

**din tutun** – nicotină etc.



**Glicozide** – compuși organici ce nu conțin azot (N), de proveniență vegetală, care se descompun sub acțiunea enzimelor sau acizilor din structura sa partea zaharoasă sau



glicon (de la grecesc *glykys* – dulce), și partea nezaharoasă sau aglicon (glicozidele din degețel – *digoxină*, *digitoxină*, din Strofant – *strofantină*).

ELEMENTELE CHEMICE ÎNTR-UN ORGANISM ȘI ÎN MEDIUL ÎMEDIAT									
	C	H	N	O	P	S	Cl	Br	I
Uman	65	15	3	15	1	0,5	0,2	0,05	0,05
Planta	45	45	1	8	0,5	0,2	0,05	0,05	0,05
Microorganism	50	40	10	10	1	0,5	0,2	0,05	0,05
Mediu	50	40	10	10	1	0,5	0,2	0,05	0,05

a) **de origine minerală** – nitrat de argint, NaCl, Al, Mg, Fe ș.a.

b) **de origine entomologică** – din țesuturile insectelor.



## 2. Separarea substanțelor medicamentoase produse de fungi și microorganisme – antibioticele.

Substanțele medicamentoase vegetale, animale, microbiene și fungice deseori servesc drept bază pentru sinteza lor și pentru modificările chimice consecutive pentru obținerea preparatelor semisintetice și sintetice.

Modul acesta de creare a medicamentelor a pus baza **biotehnologiei** – adică folosirea în industria farmaceutică a sistemelor și proceselor biologice.

Pentru obținerea compușilor necesari se folosesc: microorganisme, culturi celulare, țesuturi de plante, țesuturi de animale.



Ex:

- pentru obținerea antibioticelor biosintetice și semisintetice;
- pentru obținerea insulinei umane – 2 căi:
  - a) bazată pe sinteza de B. coli a două lanțuri a insulinei;
  - b) bazată pe producerea B. coli a proinsulinei.

Prin reacții suplimentare în ambele căi se obține forma activă a insulinei identică celei produse de β – celule pancreasului.

Un interes deosebit prezintă anticorpii monoclonali ce pot fi utilizați în trata-



mentul tumorilor (de exemplu, preparatul din această grupă transtuzumab este eficient în cancerul glandei mamare, iar rituximabul – în limfogranulomatoză. Anticorpii monoclonali își găsesc utilizarea în calitate de antidoți, în particular, în cazul intoxicațiilor cu digoxină și cu alte glicozide cardiace. Unul din astfel de antidoturi se livrează sub denumirea de Digoxin immune fab (Digibind).



### 3. Actualmente remediile medicamentoase sunt obținute practic în exclusivitate prin sinteza chimică.

Succesele evidente și mari ale chimiei științifice permit astăzi de a obține în stare pură foarte multe dintre cele, ce anterior se extrăgeau din țesuturile animale și plante (inclusiv peptide și proteine simple de tipul insulinei). Chimisti au sintetizat mai mulți compuși, care nu se cunoșteau în natură. Anume această cale – calea de obținere a substanțelor necunoscute mai devreme în colba chimică – și este astăzi principalul în elaborare medicamentelor. Una din căile principale ale *sintezei dirijate* constă în:

- reproducerea substanțelor biogene, produse în organism: acidul  $\gamma$ -aminobutiric, adrenalina, noradrenalina, prostaglandinele, unii hormoni;
- obținerea analogilor metabolici (antagoniștilor metaboliților naturali) – cu acțiune opusă metaboliților (antimetaboliți);

Ex.:

- *sulfamidele* – antibacteriene ce se aseamănă după structură cu acidul paraaminobenzoic și care este necesar pentru activitatea microorganismelor;
- modificarea moleculei de *acetilcolină* duce la antagoniștii ei (Ach) triperiu iodid (ganglioblocant – antagonist al acetilcolinei).



- modificarea chimică a compușilor cu activitate biologică cunoscută;
  - **Scopul** – elaborarea preparatelor noi, care diferă în mod avantajos (mai active, mai puțin toxice) de cele cunoscute. Principalul prima substanță, apoi se determină structura, grupările chimice ce determină anumite particularități ale medicamentului, efectele lui principale și secundare: așa numita „*sinteză țintită*”.
  - În calitate de compuși inițiali pot servi substanțele naturale vegetale și animale cât și cele sintetice.

Ex:

- în baza hidrocortizonului produs de suprarenală au fost sintetizați cu mult mai activi, cu influență mai redusă asupra metabolismului hidrosalin;
- sulfamide, barbiturice și altele – în baza creării lor – dependența dintre structura chimică – proprietățile fizico – chimice și activitatea biologică;



- 3) curare – miorelaxant din plante
- determinată structura chimică a alcaloidului din curare – **tubocurarina**
  - un șir de preparate sintetice miorelaxante: **decametoniu**, **suxametoniu** (ditilină), **diplocină diclorid**, **anatruxoniu** etc.

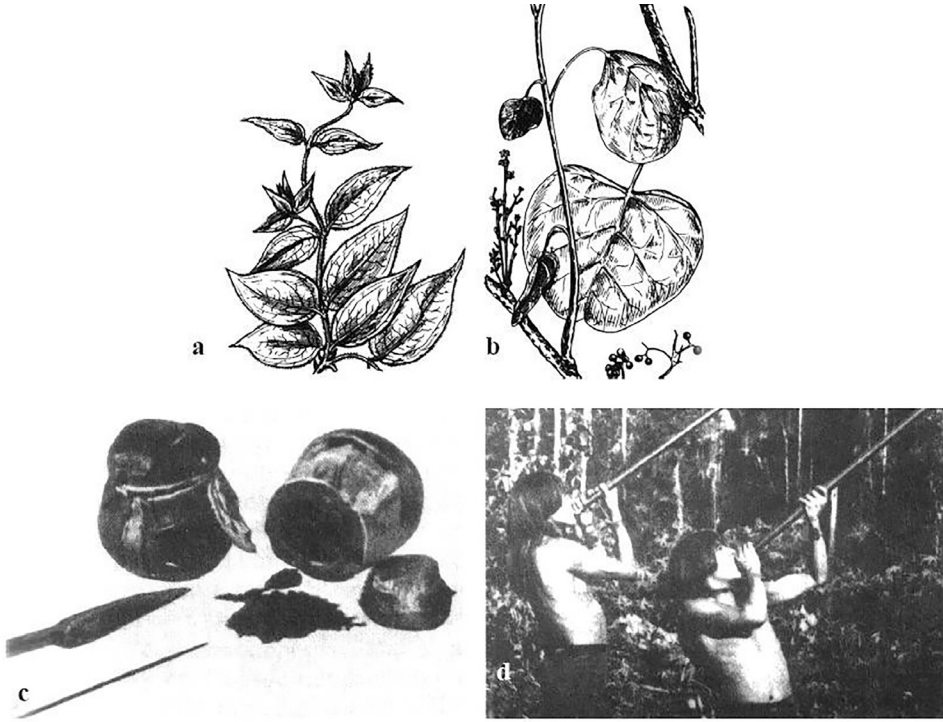


Fig. 1.8. Obținerea preparatelor din sursele vegetale și elaborarea analogilor sintetici (pe exemplul remediilor curare).

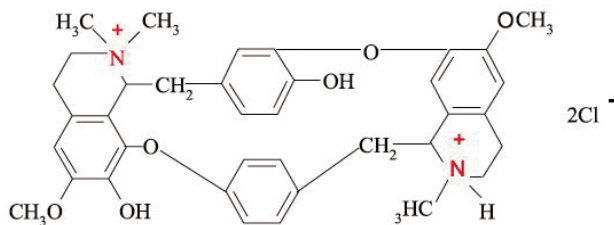
I. Inițial, din unele plante ce cresc în America de Sud, indienii au obținut o toxină pentru arcuri – curare, ce provoca paralizia musculaturii striate.

*a, b* - plantele din care se capătă curare;

*c* - vase din dovlecei uscat cu curare și armele de vânătoare ale indienilor;

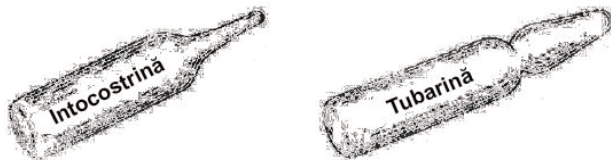
*d* - vânătoare cu ajutorul curare. În niște tuburi lungi (“arme de suflat”) indienii introduceau sulițe mici vârful cărora era prelucrat cu curare; printr-o expirație forțată vânătorul trimitea sulița în țintă; absorbindu-se de la locul administrării cu care provoca paralizia mușchilor, animalul căzând pradă vânătorului.

II. În 1935 a fost stabilită structura chimică a alcaloidului principal din curare -tubocurarina.

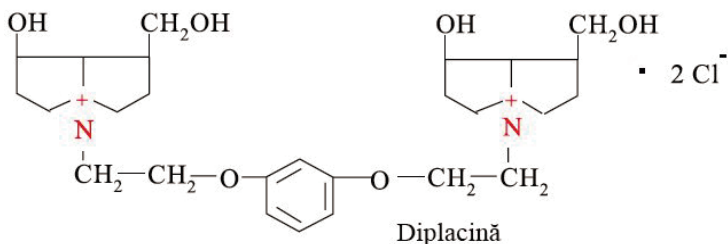
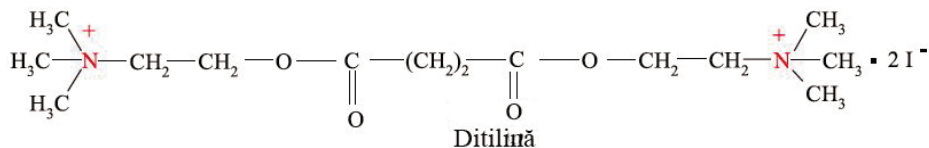
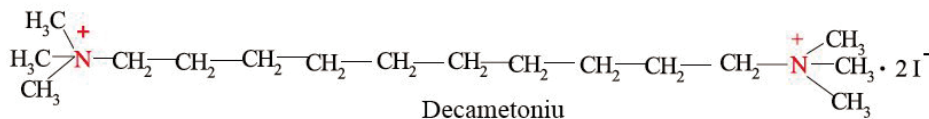




III. În practica medicală, curare purificat (preparatele curarin, intocostrin) a început să se folosească din 1942. Apoi s-a utilizat soluția alcaloidului clorura de tubocurarină (preparatul medicamentos este cunoscut sub denumirea de “tubarină”), Clorura de tubocurarina se folosește pe larg pentru relaxarea musculaturii striate în intervențiile chirurgicale.



IV. Mai târziu au fost sintetizate un șir de substanțe miorelaxante. Sinteza lor se baza pe structura clorurii de tubocurarină, cu doi centri cationici (N<sup>+</sup>-N<sup>+</sup>), situați la distanță unul de altul:



d) comasarea structurilor a doi compuși cu proprietăți necesare;

e) sinteza bazată pe studiul transformărilor chimice ale substanțelor în organism.

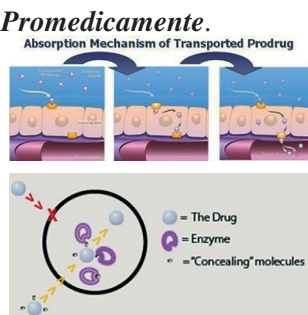
Aici există 2 direcții:

- **Prima direcție** constă în crearea așa numitelor *Promedicamente*.

Ele prezintă fie :

- un complex „substanța (matriță) purtătoare + substanța activă (SP+SA)” sau
- bioprecursori (precursori metabolici).

Complexul „SP+SA” eliberează substanța activă sub influența enzimelor la locul de acțiune. Funcția de SP o au albuminele, peptide și alți compuși care posedă o afinitate către anumite țesuturi, receptor etc.



Ex.

- SP + substanțe antitumorale – la locul tumorii.
- SP + substanțe hepatoprotectoare – în ficat.
- $\gamma$  – glutamil-DOPA – în rinichi se metabolizează și se eliberează DOPAMINA – care selectiv dilată vasele renale.
- Ampicilina rău se absoarbe din intestin ( $\approx 40\%$ ). Promedicamentul ei lipofil și esterificat **Bakampicilina** – se absoarbe din intestin 98–99%, dar inactivă. Activitate antimicrobiană se manifestă numai după metabolizarea ei de către esterazele serice cu eliberarea **ampicilinei active**.



Bioprecursori – o substanță chimică nouă, din care în organism se formează un alt compus – metabolit, care și este substanța activă. Metaboliții care se formează uneori posedă activitate mai pronunțată decât compușii inițiali.

Ex:

- imizină – substanță antidepresivă, care în organism se transformă în dezipramină, mai activă;
- sulfonamidă (streptocid) – în prontosil;
- L-DOPA – în dopamină.
- **A doua direcție**, bazată pe studiul biotransformărilor substanțelor – substanțe care modifica activitatea enzimelor:
  - inhibitorii acetilcholinesterazei (neostigmină) – care prelungesc acțiunea Ach (mediator natural);
  - nialamidă – inhibitor al MAO (enzimă care inactivează noradrenalina, dopamina, serotonina) prelungesc acțiunea monoaminelor endogene;
  - fenobarbital ș.a.– substanțe care induc sinteza și activitatea enzimelor, participante la procesele de detoxicare a compușilor chimici.



#### 4. Calea empirică – descoperiri întâmplătoare:

Ex.: – micșorarea concentrației de glucoză din sânge, observată în folosirea sulfamidelor a dus la sinteza derivaților lor cu proprietăți hipoglicemice pronunțate (butamida ș.a.), utilizate actualmente în tratamentul diabetului zaharat;

**sau**

– acțiunea teturamului (antabus), folosit în tratamentul alcoolismului – a fost descoperit întâmplător în legătură cu utilizarea lui în industria cauciucului.

„**Screening-ul**” (de la engl. to screen – a cerne prin sită, a ciurui) este una din varietățile explorărilor empirice, o cale destul de dificilă și puțin efectivă de obținere a substanțelor medicamentoase.

Prin anumite metode (de laborator, experimentale) se cercetează un șir de substanțe pentru a depista acțiunile lor. Cele ce prezintă interes sunt studiate mai departe, iar dacă proprietățile acestora sunt greu de pronosticat (după structura lor) –atunci ele sunt propuse în alte domenii.

Rar, dar uneori prin așa mod se obțin medicamente de folos mare.

Ex.: propranolol –  $\beta$ -adrenoblocant folosit în aritmii, boala hipertensivă, boala ischemică a cordului.



## II. Laborator farmacologic

Volumul cercetărilor farmacologice include – studierea acțiunii substanțelor asupra sistemelor biologice de diferită complexitate: „de la organismul integru până la celulele izolate, formațiuni subcelulare, receptori și enzime”.

În cercetările farmacologice se studiază detaliat:

- a) farmacodinamia substanțelor (activitatea specifică, durata efectelor, mecanismul și locul de acțiune);
- b) farmacocinetica (absorbția, distribuția, transportarea, eliminarea);
- c) efectele adverse, toxicitatea, acțiunea teratogenă, cancerigenă și mutagenă;
- d) se compară substanța nouă cu preparatele cunoscute deja.

Se folosesc metode: fiziologice, biochimice, biofizice, morfologice, farmacologice.

O importanța are studierea eficacității substanțelor în stările patologice corespunzătoare – farmaco-terapia experimentală sau farmacologia patologică.



**III. Laboratorul formelor medicamentoase noi.** Prepararea formei medicamentoase respective.

**IV. Prezentarea materialelor experimentale la Comitetul Farmacologic (CF) pentru autorizarea evaluărilor clinice.**

**V. Investigarea clinică** – dacă materialele experimentale se consideră ca complete – se predau în clinicile respective unde medicii și farmacologii clinicieni studiază în condițiile clinice pe voluntari și pacienți proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice, elaborează metode de aplicare eficiente și inofensive.

În cercetările clinice există un șir de principii:

- acordul comitetului de etică și respectarea principiilor etice (acordul pacientului, nu se studiază pe copii, gravide, bolnavi psihici, nu se utilizează placebo în stări de urgență etc.);
- pe un contingent mare de bolnavi;
- se începe pe oameni sănătoși (voluntari);
- substanța nouă se compară cu un preparat bine cunoscut din aceeași grupă;
- se vor folosi metode obiective;
- examinare complexă cu un număr mare de metode adecvate;
- remediul nou trebuie să se deosebească de cele existente în sens pozitiv.



Cercetările clinice se realizează în 4 faze – un număr mare de pacienți pentru a determina riscul reacțiilor adverse și determinarea indicațiilor și contraindicațiilor mai concrete. În cazurile când elementul sugestiv poate juca un rol important atunci se folosește „Placebo”.

„**Placebo**” (de la lat. placebo – îmi place) sunt forme medicamentoase asemănătoare, după aspectul exterior, miros, gust și alte proprietăți cu medicamentul administrat, însă nu conține substanță medicamentoasă. „Placebo” constă din substanțe nemedicamentoase (indiferente pentru organism).

După așa zisa „**metodă oarbă**” bolnavului i se dă într-o anumită consecutivitate, necunoscută pentru el, substanța medicamentoasă și „placebo”. Numai medicul știe când bolnavul primește „placebo”.

După „**metoda dublu oarbă**” atunci când intervine a treia persoană (nici bolnavul, nici medicul nu cunoaște cât și ce se administrează). Astfel de metodă permite o apreciere mai obiectivă a acțiunii (factorul psihologic este exclus).



**VI. Rezultatele cercetărilor clinice**, prelucrate statistic, din nou revin la CF, care în baza lor (preparatul are avantaje vădite, prezintă o grupă nouă, sau efecte specifice) se recomandă pentru înregistrare și fabricare, aplicarea practică cu supraveghere.

### **VII. Industria chimico-farmaceutică.**

### **VIII. Implementarea ulterioară în terapeutică.**

Calitatea preparatelor, livrate de industrie se determină cu ajutorul metodelor chimice și fizico – chimice, indicate de Farmacopeea de Stat.

În unele cazuri, când structura substanțelor nu este cunoscută sau metodele chimice nu sunt destul de sensibile, se recurge la „standardizarea biologică” (aprecierea activității biologice pe obiecte biologice – preparate hormonale, glicozizii cardiaci). Activitatea se exprimă în unități convenționale de acțiune (UA). Pentru comparație se folosesc standarde, care au activitate constantă.

Metodele standardizării biologice și substanțele pentru care ele sunt obligatorii, sunt indicate de Farmacopee. **Farmacopee** (medicament – grecesc. „pharmakon”, poieo – fac, prepar) – o carte de Stat, care conține tabelul remediilor medicamentoase emise în țară, nomenclatura lor aprobată, structurile chimice ale compușilor, standardele, normele și metodele, în baza cărora se controlează calitatea remediilor medicamentoase și justetea dozării lor.

Fiecare țară are Farmacopeea sa. Până nu demult ne-am folosit de Farmacopeea X și XI a fostei URSS. Astăzi Moldova nu are Farmacopee. Farmacopee în limba latină – 1765; Farmacopee în limba rusă – 1866; Farmacopee în limba română – 1863.

Există și Farmacopee internațională, elaborată de OMS, **fără statut legislativ**. Recomandările ei servesc drept material de referință pentru farmacopeile naționale.

Farmacopeea internațională include denumirile comune internaționale (DCI) ale substanțelor medicamentoase, care trebuie să figureze alături de cele naționale sau comerciale ale diferitor firme și laboratoare farmaceutice.

## II. FARMACOLOGIA GENERALĂ

Farmacologia generală studiază aspectele generale ale farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor. *Farmacocinetica*<sup>1</sup> este partea farmacologiei care studiază absorbția, distribuția în organism, metabolismul și eliminarea substanțelor medicamentoase (fig. II.1). *Farmacodinamia*<sup>2</sup> studiază efectele biologice ale medicamentelor în organism, localizarea și mecanismul lor de acțiune.

Efectele medicamentelor sunt rezultatul interacțiunii lor cu organismul. În legătură cu aceasta, se vor analiza nu numai proprietățile fundamentale ale medicamentelor, de care depinde activitatea lor fiziologică (vezi capitolul II 1-3), dar și dependența acțiunii lor de condițiile de aplicare și starea organismului, asupra căruia este îndreptată acțiunea lor (vezi capitolul II 4).

În afară de aceasta, se vor discuta cele mai importante tipuri de farmacoterapie, precum și aspectele principale ale efectelor adverse și toxice ale preparatelor medicamentoase.

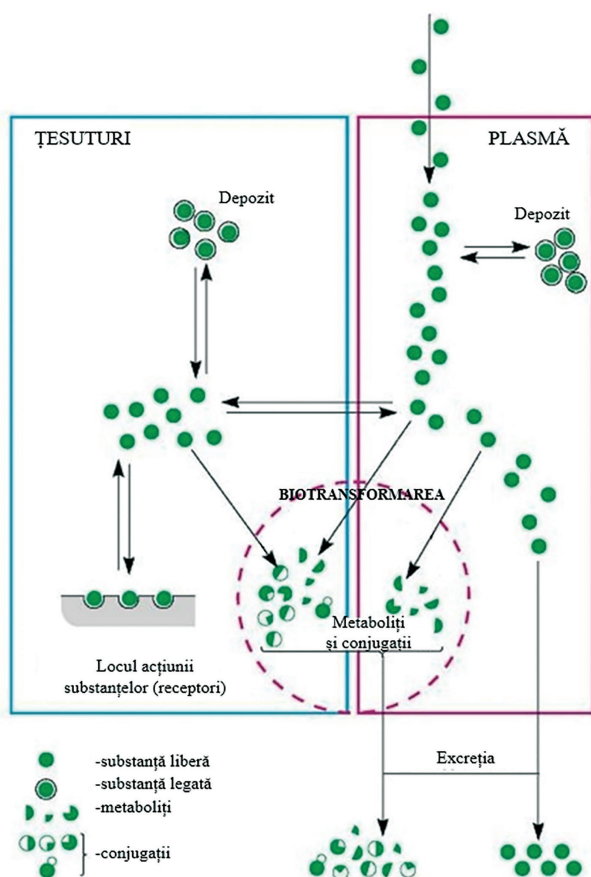


Fig. II.1. Farmacocinetica preparatelor medicamentoase (schemă)

<sup>1</sup> De la grec. *pharmacon* – medicament, *kineo* – a mișca

<sup>2</sup> De la grec. *pharmacon* – medicament, *dynamis* – forță

## A. Farmacocinetica. Soarta medicamentelor în organism

### 2.1. Căile de administrare a medicamentelor în organism. Absorbția<sup>3</sup>

Utilizarea medicamentelor în scopuri terapeutice sau profilactice începe cu introducerea lor în organism sau cu aplicarea pe suprafața corpului. De căile de administrare depinde viteza de apariție a efectului, intensitatea și durata lui. În unele cazuri, căile de administrare determină caracterul acțiunii medicamentelor. Căile de administrare existente se subdivid, de obicei, în enterale (prin tubul digestiv) și parenterale (ocolind tubul digestiv).

Din căile enterale fac parte: perorală, sublinguală, transbucală<sup>4</sup>, duodenală, rectală.

Cea mai răspândită cale este cea orală (*per os*). Este cea mai comodă și mai simplă cale de administrare. În acest caz, sterilitatea preparatelor devine inutilă și nu necesită de un personal special instruit. Însă din punctul de vedere a intereselor terapeutic, această cale nu întotdeauna este cea mai benefică deoarece:

- medicamentul administrat intern este supus influenței (acțiunii) sucurilor digestive, care pot să-l distrugă (descompunerea benzilpenicilinei de către acidul clorhidrat al sucului gastric, nedigerarea insulinei și altor hormoni proteici de către enzimele proteolitice etc.);
- adsorbția multor medicamente foarte pronunțat variază la diferite persoane și chiar la unul și același bolnav (deseori are loc variația eficienței medicamentelor, prescrise în condiții identice);
- unele substanțe foarte rău se absorb în TGI (antibioticele – streptomicina, neomicina, polimixina, glicozidele – strofantului și lăcrămioarei și al.), și administrarea lor internă cu scopul acțiunii rezorbitive este irațională;
- calea aceasta uneori pur și simplu este inaccesibilă (dereglaarea actului deglutiției, vomela persistente, starea de inconștiență, copilăria).

Acțiunea medicamentelor administrate intern se începe, de obicei, peste 15-40 de minute. Viteza dezvoltării efectului depinde de caracterul substanței (amintim că preparatele – acizii slabi se absorb mai repede decât cele alcaline), solubilitatea ei în apă, necesară pentru repartizarea pe suprafața mucoasei, gradul de dispersie a pulberii, stabilității acoperirii comprimatului ș.a.m.d. medicamentele administrate în soluție uleioasă (vit. A, D, E, K) se absorb în intestin numai după emulsionarea uleiului de către acizii biliari, respectiv în dereglarea formării și eliminării bilei absorbția lor va suferi semnificativ. E știut că din mai multe motive calea orală de administrare nu este concentrabilă în terapia de urgență. După absorbție din stomac și intestin medicamentele prin sistemul venei portă ajung în ficat, unde parțial se fixează și se biotransformă. Numai după trecerea prin ficat ele nimeresc în circuitul sanguin general. Dacă la toate acestea absorbția se manifestă lent, efectul farmacologic poate fi destul de redus. Așa, de exemplu,

<sup>3</sup> De la lat. *absorbeo* – absorb

<sup>4</sup> Din latină *bucca* – obraz. Transbucal se administrează un șir de preparate sub formă de pastile polimerice. Ingredienții lor se absorb prin mucoasa cavității bucale.

hormonul sexual masculin testosteronul la administrarea internă acționează de 10 și mai multe ori mai slab, decât la administrarea parenterală a aceeași doză. De aici, dozările medicamentelor la administrarea perorală, de regulă, vor fi de 2-3 și mai multe ori, mai mari decât cele administrate subcutan și intramuscular.

De obicei, enteral (intern) preparatul medicamentos se administrează sub forma medicamentelor solide (pulberi, capsule, comprimate, pilule), soluții, infuzii și suspensii.

Absorbția unui șir de substanțe (de exemplu, a acidului acetilsalicilic, barbituricelor și alți electroliți slabi cu caracter acid) are loc parțial și în stomac<sup>5</sup> (fig. II.2.). Însă majoritatea absolută a preparatelor medicamentoase se absorb mai ales în intestin, lucru favorizat de suprafața mare de absorbție a mucoasei intestinale (aproximativ 200m<sup>2</sup>) și vascularizarea ei abundentă.

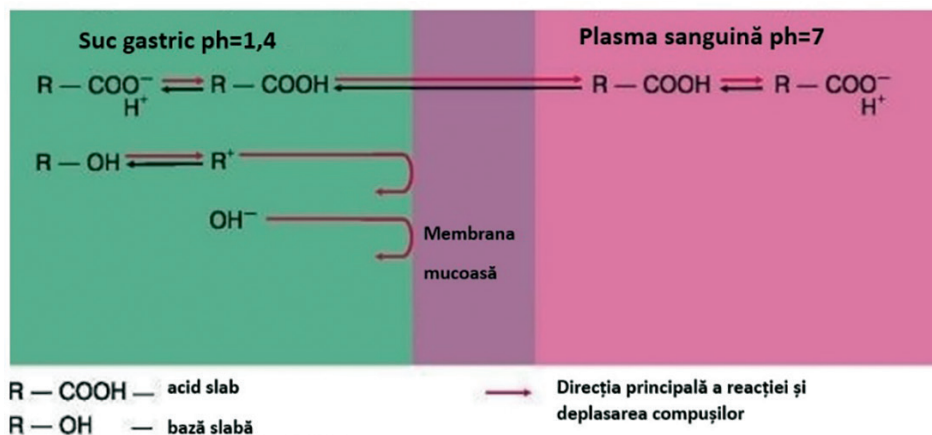


Fig. II.2. Importanța pH mediului pentru absorbția unor substanțe din stomac

Se cunosc următoarele mecanisme de absorbție (fig. II.3.).

1. **Difuziunea simplă** (difuziunea pasivă) prin membrana celulară. Este determinată de gradientul de concentrație al substanței. Pe așa cale se absorb substanțele liposolubile (mai ales nepolare). Cu cât e mai mare liposolubilitatea substanțelor, cu atât mai ușor ele traversează membrana celulei.

2. Se menționează așa-numită **difuziune facilitată**. La ea participă sistemele de transport, ce funcționează fără utilizare de energie.

3. **Filtrarea** prin porii membranei celulare. Diametrul porilor membranei epitelului intestinal este mic (aproximativ 0,4 nm<sup>6</sup> sau 4A<sup>0</sup>), de aceea prin ei trec apa, unii ioni, precum și moleculele hidrosolubile mici (de exemplu, ureea).

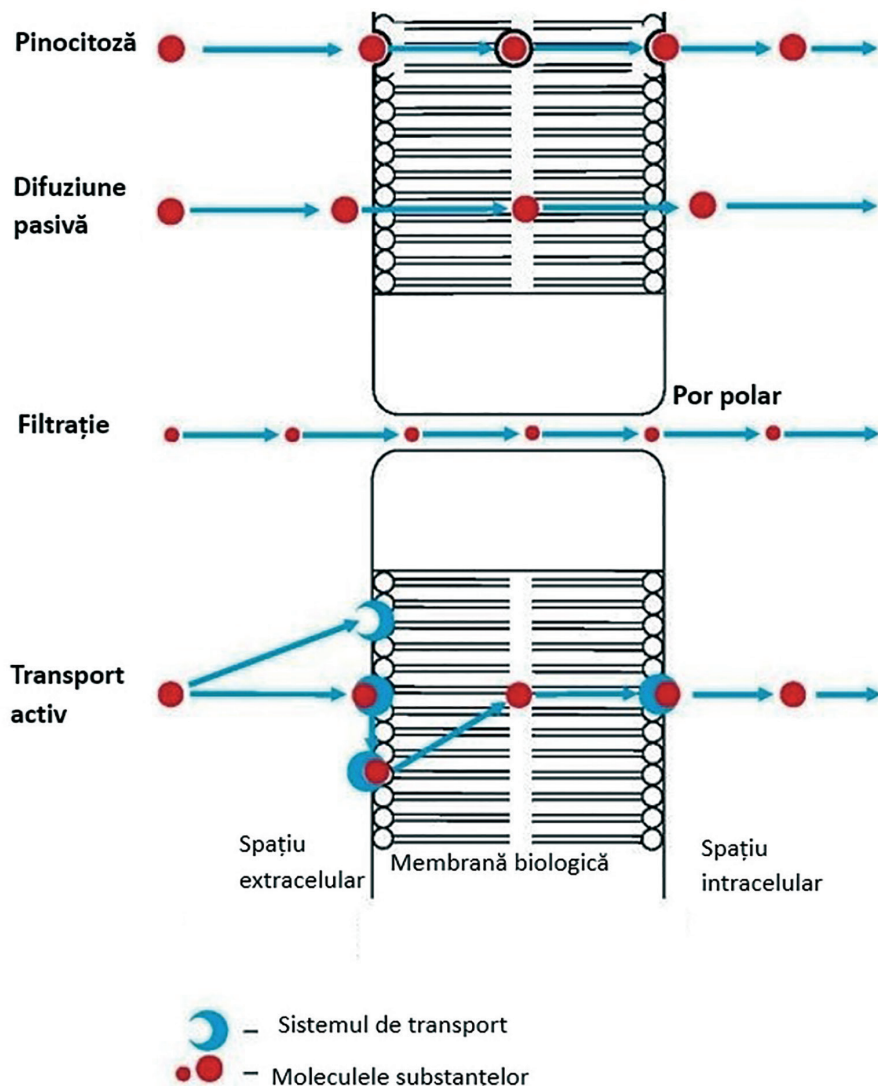
4. **Transportul activ** (la acest proces participă sistemele de transport ale membranelor celulare). Se caracterizează prin selectivitate pentru anumiți compuși, posibilitatea competiției dintre două substanțe, pentru același mecanism de transport, saturație (în cazul concentrațiilor mari ale substanțelor), posi-

<sup>5</sup> În mediul acid al stomacului acești compuși se găsesc preponderent sub formă neionizată (lipofilă) și se absorb prin difuziune.

<sup>6</sup> 1 nm (nanometru) = 1\*10<sup>-9</sup>m

bilitatea transportării contra gradientului de concentrație cu consum de energie (toxinele metabolice inhibă transportul activ).

Transportul activ asigură absorbția moleculelor hidrosolubile polare, a unui șir de ioni neorganici, glucide, aminoacizi, pirimidine.



**Fig. II.3. Căile principale de absorbție a substanțelor (schemă)**

5. *Pinocitoza*<sup>7</sup> este invaginarea membranei cu formarea ulterioară a veziculei (vacuolei). Ultima este plină cu lichid, care conține macromolecule de substanțe invaginate. Vezicula migrează prin citoplasmă în partea opusă a celulei unde conținutul veziculei este eliminat prin exocitoză.

Mecanismele menționate de trecere a substanțelor prin membrane au caracter

<sup>7</sup> De la grec. *pino* – beau



universal și prezintă importanță nu numai pentru absorbția substanțelor, dar și pentru distribuția lor în organism și pentru excreție.

Mecanismul principal de absorbție al medicamentelor în intestinul subțire este difuzia pasivă. Transportul activ joacă un rol neînsemnat. Filtrarea prin porii membranelor celulare practic nu are importanță. Absorbția unor proteine și a complexului cianocobalaminei (vitamina B<sub>12</sub>) cu factorul intern (Castle) se realizează, probabil, prin pinocitoză.

Absorbția intestinală este relativ lentă. Ea depinde de starea funcțională a mucoasei intestinului, motilitatea lui și pH-ul mediului, de caracteristica cantitativă și calitativă a conținutului intestinal. E important de menționat că din intestin substanțele nimeresc în ficat (unde parțial se inactivează), și numai după aceea în circuitului sanguin. Se va ține cont de faptul că unele medicamente sunt ineficiente la administrare enterală, deoarece se inactivează sub acțiunea enzimelor tubului digestiv (de exemplu, insulina), precum și la o anumită reacție a mediului (îndeosebi în mediul acid al stomacului, de exemplu, benzilpenicilină).

Dacă preparatul se inactivează de sucul gastric sau exercită acțiune iritantă asupra mucoasei stomacului, el se administrează în forme speciale (capsule, drajeuri) care se dizolvă numai în intestin.

Absorbția substanțelor este reglată de asemenea de P-glicoproteina<sup>8</sup> – un transport membranar specific. Ea contribuie la eliminarea substanțelor în lumenul intestinal și preîntâmpină absorbția lor.

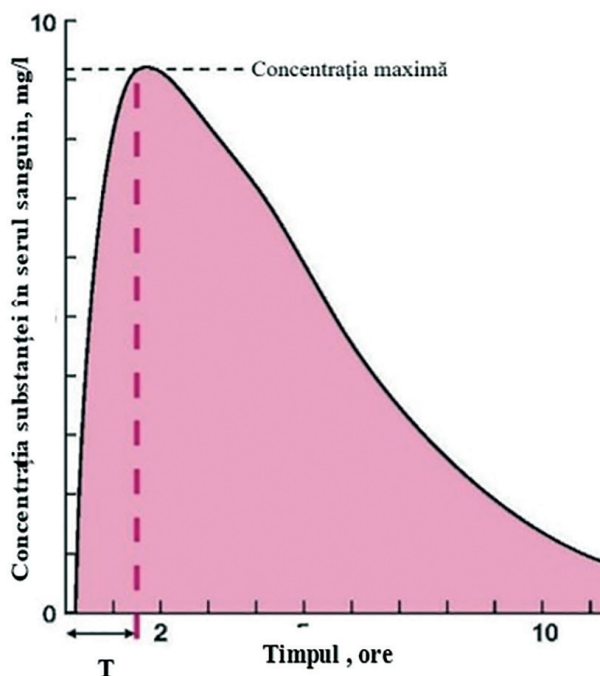
Sunt cunoscuți inhibitori ai P-glicoproteinei – ciclosporina A, chinidina, verapamilul, intraconazolul etc. Există date că rifampicina este inductor al acestui transportor.

Deoarece acțiunea sistemică a substanței se manifestă numai după ce ea ajunge în sânge, de unde apoi pătrunde în țesuturi, s-a propus termenul de **biodisponibilitate**. Ea reflectă cantitatea substanței nemodificate ce a ajuns în plasma sângelui raportată la doza inițială de preparat.

La administrarea enterală, valoarea biodisponibilității este determinată de pierderile de substanță la absorbția din tubul digestiv și la primul pasaj prin bariera hepatică. Pentru a judeca despre **biodisponibilitate**, se determină aria de sub curba ce reflectă dependența dintre concentrația substanței în plasmă și timp (fig. II.4.), deoarece acest parametru este direct proporțional cu cantitatea de preparat nimerit în circuitul sistemic. De asemenea se determină concentrația maximă a substanței libere (active) în ser și timpul necesar pentru atingerea ei.

---

<sup>8</sup> Funcția de baza a P-transportorului glicoproteinic – expulzarea din celule a medicamentelor și a altor xenobiotice (efflux transporter). El se formează în intestinul subțire, ficat, rinichi, în barieră hemotoencefalică, placentă, testicule, în celulele tumorale. În funcție de localizare, acest transportor limitează absorbția substanțelor din intestinul subțire, contribuie la eliminarea substanțelor în bilă și urină, protejează celulele creierului, testiculelor, fătului de influența nocivă a xenobioticelor. Trebuie de avut în vedere că expresia P-glicoproteinei de către țesuturi se reglează de o genă specială și la diferiți indivizi variază, fapt ce se reflectă asupra distribuirii substanțelor.



**Fig. II.4. Determinarea biodisponibilității substanței la administrarea enterală (după Kelent și coaut.)**

De asemenea se determină concentrația maximă a substanței libere (active) în ser și timpul necesar pentru atingerea ei.

Biodisponibilitatea medicamentelor după administrarea intravenoasă se consideră 100%. Biodisponibilitatea se poate aprecia și după eliminarea preparatului cu urină în condiții, când acesta nu se supune biotransformării. În unele cazuri, drept criteriu de biodisponibilitate, poate servi valoarea efectului farmacologic, dacă acesta poate fi determinat cantitativ.

La administrarea sublinguală (în comprimate, granulate, picături), absorbția se începe destul de repede. Calea sublinguală de administrarea a medicamentelor în unele cazuri posedă avantaje față de cea perorală. În urma unei vascularizări mai semnificative a mucoasei bucale, absorbția medicamentelor la plasarea lor sublingual sau pe gingie se manifestă destul de repede. Deoarece la administrarea preparatelor pe așa cale, ele nu se supun influenței principalelor enzime digestive și acidului clorhidric, adsorbția lor se realizează prin sistemul venei cave superioare, în rezultatul căreia substanțele pătrund în circuitul sanguin mare, ocolind ficatul. În acest caz, preparatele manifestă o acțiune sistemică, ocolind bariera hepatică și necontactând cu enzimele și mediul tubului digestiv. Toate aceste avantaje ale căii sublinguale se folosesc în practica medicală. Prin această metodă se administrează unele substanțe vasodilatatoare cu acțiune rapidă (nitroglicerina, izosorbit dinitrat în accese de angină pectorală), hormonii steroizi și derivații lor (metiltestosteron, pregnină, dianabol și al.), heparina și alte substanțe, care rău se absorb sau se inactivează în tractul gastro-intestinal. Sublingual, de

obicei, se utilizează preparatele în comprimate. Pe această cale se administrează unele substanțe cu activitate înaltă (unele preparate hormonale, nitroglicerina), doza cărora este mică.

Uneori medicamentele se introduc intraduodenal prin sondă (de exemplu, sulfatul de magneziu în calitate de colagog), ceea ce dă posibilitatea de a crea rapid o concentrație înaltă a compusului în intestin.

La administrarea rectală se recurge, în special, în cazurile, când calea perorală nu este accesibilă.

La administrarea rectală (per rectum) o parte considerabilă din substanță (aproximativ 50%) ajunge în circulație ocolind ficatul. În acest caz ele nu se supun acțiunii enzimelor tubului digestiv. Absorbția se realizează prin difuziune simplă. Din rect medicamentele destul de rapid se absorb în rețeaua venoasă a bazinului venei cava inferioare și ajung în circuitul sanguin mare, ocolind ficatul. Din acest motiv, puterea acțiunii preparatelor medicamentoase în administrarea rectală este câteva ori mai mare (cu  $1/4-1/3$ ), decât la administrarea internă. Medicamentele se administrează rectal în supozitoare sau clisme medicamentoase. Dacă preparatul se administrează în soluție, volumul climei terapeutice nu trebuie să depășească 50-100 ml pentru adult. Pentru ameliorarea reținerii climei în ea deseori se adaugă 3-5 picături de tinctură de opiu (crește tonusul sfincterelor rectali).

La administrare prin această cale a substanțelor iritante (clorhidrat și al.) soluția în prealabil se amestecă cu o cantitate egală de mucilagiu. Calea rectală deseori se folosește pentru alimentarea bolnavilor gravi (boala actinică), după intervenții chirurgicale la esofag, stomac și intestinul subțire, în peritonite, stări inconștiente a bolnavului ș.a.m.d. și în combaterea deshidratării. În aceste condiții se recurge la clisma picătură cu picătură în volum de până la 1-1,5 l în zi (nictemeral) și mai mult. În această situație este necesar de ținut cont, că în rect nu se elaborează enzimele digestive și că se absoarbe numai apa, sărurile, glucoza, aminoacizii și polipeptidele cu greutatea moleculară mică. La prescrierea medicamentelor în supozitoare rectale absorbția decurge mai lent, decât din soluții. O importanță majoră are temperatura de topire și caracterul excipientului, precum și solubilitatea în el a preparatului medicamentos.

Dacă substanțele au acțiune iritantă, atunci se combină cu mucilagii.

Substanțele medicamentoase de structură proteică, lipidică și polizaharidică în intestinul gros nu se absorb.

Rectal se utilizează și preparatele cu acțiune topică.

Din căile parenterale de administrare fac parte: subcutană, intramusculară, intravenoasă, intraarterială, intrasternală, intraperitoneală, inhalatorie, subarahnoidiană, suboccipitală etc. Căile parenterale cele mai utilizate sunt subcutană, intramusculară, intravenoasă (tab. II.1).

**Tabelul II.1. Caracteristica comparativă a căilor subcutanate, intramusculară și intravenoasă de administrare a medicamentelor**

<b>Indicii (parametrii)</b>	<b>Subcutanat</b>	<b>Intramuscular</b>	<b>Intravenos</b>
Viteza de apariție a efectului	Pentru majoritatea medicamentelor, administrate în soluție apoasă, peste 10-15 min.		Maximală, deseori în timpul injecției
Durata acțiunii	Mai mică, decât la administrarea perorală		Mai mică, decât la administrarea subcutanată și intravenoasă
Puterea de acțiune a medicamentului	În medie de 2-3 ori mai majoră, decât la administrarea perorală a aceeași doză		În medie de 5-10 ori mai mare, decât la administrarea perorală
Sterilitatea medicamentului	Obligatoriu		Strict obligatoriu
Solventul	Apa, rar uleiurile neutre	Apa, ulei neutru	Numai apa; în cazul exclusive – ultra emulsii fabricate la uzină
Solubilitatea medicamentului	Obligatoriu	Nu este obligatoriu, e posibil de injectat și suspensie	Strict obligatoriu
Lipsa acțiunii iritante	Obligatoriu (posibil necroză)	E foarte dorită	E dorită; uneori se injectează substanțe cu proprietăți iritante. După injecție vena „se spală” cu soluție fiziologică
Izotonicitatea soluției (izoosmotonicitatea)	Obligatoriu; soluțiile hipo- și hipertone puternice provoacă necroza țesutului		Nu este obligatoriu, dacă se injectează în volume nu mari de soluție (până la 20-40 ml)

Datorită apariției rapide a efectului aceste trei căi de administrare a medicamentelor sunt mai preferabile în acordarea asistenței de urgență (administrarea medicamentelor stimulante ale respirației, care măresc tensiunea arterială (hipertensive sau antihipotensive, analgezice, unor antitoxice (antidoturi) și al.); la aceste căi se recurge în prescrierea medicamentelor care nu se absorb sau se distrug în TGI (miorelaxantele, unele gangliolitice, streptomycină, insulina, penicilina ș.a.).

După administrarea intravenoasă efectul apare destul de repede, ceva mai lent după introducerea intramusculară și încă mai încet după cea subcutanată. Pentru prelungirea efectului farmacoterapeutic, substanțele medicamentoase se administrează intramuscular sub formă de suspensii puțin solubile în ulei sau alte vehicule, care rețin absorbția substanțelor din locul injecției.

Substanțele cu acțiune iritantă marcată nu se vor administra subcutanat sau intramuscular, deoarece ele pot fi cauza reacțiilor inflamatorii, infiltratelor și chiar necrozei.

Calea intravenoasă este cea mai rapidă modalitate de acțiune asupra organismului.

Administrarea intravenoasă a remediilor medicamentoase se face de obicei lent și necesită precauție deosebită. E posibilă injectarea în bolus, fracționată sau prin perfuzie. Este interzisă administrarea intravenoasă a compușilor insolubili, soluțiilor uleioase (posibilitatea emboliilor), substanțelor cu acțiune iritantă marcată (pot genera tromboze, tromboflebite), preparatelor care provoacă coagularea sângelui sau hemoliză. Totodată, în scurt timp se obțin concentrații maxime de substanță în cord și SNC, și numai apoi are loc distribuția ei în organism. Din aceste considerente, cu scopul de a evita efectul toxic, injecțiile substanțelor cu acțiune iritante și risc de intoxicație trebuie de a le executa lent după dizolvarea prealabilă a medicamentului în soluția de NaCl sau glucoză. Față de unele preparate poate fi observată sensibilitate crescută (substanțe radiologice, chinină ș.a.). La injectarea lor intravenoasă efectele toxice la altfel de bolnavi se dezvoltă instantaneu. De aceea injecțiile se efectuează în două etape: inițial se administrează doza exploratoare (aproximativ 1/10 din cea totală), și numai apoi, după convingerea că pacientul suportă bine preparatul, peste 3-5 min se injectează cantitatea rămasă.

Unele substanțe exercită asupra peretelui venei acțiune iritantă, introducerea lor poate provoca flebite (exemplu, hidroxidion de sodiu succinat). Dacă proprietățile medicamentului permit, injecția în acest caz se efectuează cu o viteză maximă, după ce vena rapid „se spală” cu ser fiziologic cald. Injecțiile intravenoase deseori se exercită în perfuzie (cu picături) (administrarea substanțelor vasoconstrictoare, hidrocortizonului, glucozei, aminoacizilor ș.a.). În aceste cazuri se folosesc sisteme speciale de perfuzare care permit de a regla viteza injectării care, de obicei constituie 20-60 picături pe minută, ce corespunde aproximativ 1-3 ml/min pentru o mai mare precizie, picurătoarea trebuie în prealabil de ai stabili viteza picăturilor.

Administrarea intramusculară a medicamentelor este mai puțin dureroasă, decât injecțiile subcutanate, care este mai bogată în terminațiuni nervoase senzitive. În așa caz, când se efectuează injecții cu soluții uleioase sau suspensii medicamentoase, este necesar în prealabil de a se convinge, că acul nu a ajuns în vas. În caz contrar e posibilă embolia vaselor organelor vital importante cu consecințe grave. Calea subcutanată poate fi folosită pentru alimentația parenterală și în lupta cu deshidratarea organismului. În aceste cazuri injectarea de obicei se execută prin picurare (perfuzie). Viteza trebuie să corespundă cu viteza de absorbție a soluției din țesutul subcutanat. În timp de 24 ore prin așa cale se reușește de a se injecta (în una sau două regiuni) până la 1,5-2 l de soluție. Viteza de resorbție se poate semnificativ de a o majora prin adăugarea la preparatul injectat de hialuronidază/lidază). Soluțiile (sărurilor, glucozei, aminoacizilor) obligatoriu trebuie să fie izotonice. Comparativ rar subcutanat se introduc gaze (oxigen, protoxid de azot) – până la 2-3 l unimomentan. Această cale de administrare a substanțelor medicamentoase poate avea importanță specială în practica medico-militară (injecția antitoturilor, analgezicilor, serului antitetanic ș.a.m.d.). În condiții de campanie pentru injecții (inclusiv autoinjectare) pot fi folosite seringile-tub pentru unica administrare. În seringă-tub se conține doza curativă sau profilactică a agentului respectiv în starea pregătită și sterilă pentru utilizarea, iar acul steril

este ocrotit cu un capac de plastic. La vaccinarea în masă în termeni scurți administrarea vaccinurilor poate fi efectuată cu ajutorul „pistol” special – injector fără ac. Substanța medicamentoasă se introduce fără distrugerea suprafeței cutanate din contul presiunii înalte, create în dispozitiv (aparat).

Dezavantajele celor trei căi de administrare menționate sunt: dificultatea lor relativă, necesitatea sterilității preparatelor, prezența durerii, participarea personalului medical.

Cerințele față de medicamentele injectate intraarterial, intracardiac, în canalul rahidian și în substanța spongioasă a oaselor, în general coincid cu cele ce se înaintează către preparatele injectate intravenos. Aceste căi posedă o semnificație specială și se folosesc comparativ rar. Administrarea interarterială permite crearea unei concentrații mari a substanței în regiunea irigată de artera dată (exemplu, antibioticele, substanțele antitumorale) sau de a influența în mod direct asupra peretelui vascular însuși (substanțelor vasodilatatoare în degerături, endarterita extremităților).

În scopul reducerii acțiunii lor toxice generale, afluxul sângelui poate fi diminuat în mod artificial. Intraarterial se injectează de asemenea preparatele radiopace, ceea ce permite de a determina precis localizarea neoplasmului, trombusului, stenozei vasculare, anevrismului.

Calea intrasternală (în stern) se folosește, de obicei, când calea intravenoasă este inaccesibilă (la copii, la bătrâni).

La administrarea intraperitoneală se recurge rar (de exemplu, antibioticele pe parcursul operațiilor abdominale).

Câteodată substanțele medicamentoase se administrează intrapleural (în cavitatea pleurei).

Pentru compușii gazoși și volatili principala cale de administrare este cea inhalatorie. Plămânii au o suprafață de absorbție enormă (90-100m<sup>2</sup>), abundant vascularizată și de aceea substanțele inhalate se absorb rapid. Efectul acțiunii poate fi ușor dirijat, modificând concentrația substanței în aerul inspirat. Viteza absorbției depinde de asemenea de volumul respirației, suprafața activă a alveolelor și permeabilitatea lor, solubilitatea substanțelor în sânge și viteza fluxului sangvin.

Prin această cale se administrează anestezicele inhalatoare pentru a influența asupra musculaturii bronhiilor în spasmul lor, pentru tratamentul proceselor supurative în plămâni, efectuarea oxigenoterapiei ș. a.m.d. cu ajutorul aparatelor speciale cu aerul inspirat în timpul respirației în organism pătrund substanțele medicamentoase fie în formă gazoasă fie sub formă de aerosoli. Profunzimea penetrării lor în căile respiratorii în multe depinde de mărimea particulelor. Particulele de mărimea 0,5-5 mc ușor penetrează în bronhiole și exercită efect maximal pe acest segment al tractului respirator. Aerosolii substanțelor bronhodilatatoare cu astfel de mărimi al particulelor sunt optimale pentru a jugula accesul de astm bronșic. Particule mai mari (10-20 mc) se depun în bronhii – în forma acestor aerosoli este rațional de a utiliza antibioticele pentru tratamentul proceselor supurative (bronșite, boala bronșiectatică ș.a.). la majorarea ulterioară a particulelor ele se depun pe mucoasa traheii și căilor respiratorii superioare. Respectiv aerosolii cu mărimea particulelor mai mult de 20-30 mc este convenabil de prescris în traheite, laringite, tonzilitate.

E cunoscut, că în plămâni se realizează un contact foarte strâns al aerului inspirat cu sângele. Dacă la toate acestea se adaugă și suprafața alveolară enormă (150-200 m<sup>2</sup> la adulți), devine clară rapiditatea resorbției medicamentelor, administrate pe cale inhalatorie. Cel mai des aceasta se referă la gaze (vapori) și aerosoli fine mai mici de 1 mc, care penetrează direct în alveole. Viteza distribuției gazelor se determină prin diferența presiunii parțiale a lor în aerul alveolelor și sânge. Dozarea se exercită în volum procente.

Substanțele medicamentoase, ce penetrează cu greu bariera hematoencefalică, pot fi injectate sub membranele creierului (subarahnoidian, subdural sau suboccipital). Așa se administrează unele antibiotice (penicilina, streptomicina) în infecțiile encefalitice și meningiene. Subarahnoidian se utilizează anestezicele locale pentru obținerea rahianesteziei, sau unele substanțe în proceduri diagnostice ș.a. Aici deosebit de important de a respecta sterilitatea și de a utiliza medicamentele și solvenții complet lipsiți de proprietăți iritante. Pentru verificarea integrității fiolelor (lipsa microfisurilor), în care se (eliberează) livrează soluțiile medicamentelor respective, ele se recomandă de a le fierbe timp de câteva minute în apa colorată suplimentar cu albastru de metilen. După spălarea fiolelor conținutul lor trebuie să rămână incolor. Injecția de obicei se efectuează la nivelul vertebrelor toracale inferioare – lombare superioare. Dacă volumul soluției depășește 1 ml, prin ac în prealabil se elimină același volum de lichid cefalorahidian. Pentru punctii mai rațional este de a folosi ace subțiri, pentru că orificiul în pahimeninge rău se strânge și prin el timp îndelungat se scurge în țesut lichidul cefalorahidian. Aceasta provoacă modificări ai presiunii intracraniene și cefalee gravă.

Calea intraosoasă se folosește în special pentru injectarea substanțelor anestezice locale de tipul procainei (novocaina) pentru intervenții chirurgicale la extremități. După viteză de răspândire a substanțelor după injectare, această cale se apropie de cea intravenoasă. Dacă mai proximal de locul injectiei se va aplica garoul, redistribuirea practic, se va limita cu extremitatea și medicamentul va provoca anestezie mai inferior de garou. Așa modalități pe larg se folosesc în traumatologie. În unele cazuri (plăgi extinse), calea intraosoasă se folosește pentru transfuzia sângelui, lichidelor și substanțelor medicamentoase.

Cantități nu prea voluminoase de soluții (1-2 ml) pot fi injectate în grosimea limbii (calea intralinguală) sau în pașeul bucal, în acordarea primului ajutor celor arși și în alte situații, când calea interosoasă este inaccesibilă. Vascularizarea foarte bogată a acestei regiuni asigură o resorbție rapidă a substanțelor, și viteza apariției efectului se apropie de cea a injectării intravenoase. Modalitatea intracardiacă de administrare a medicamentelor este indicată în fond numai într-un singur caz – în tratamentul stopului cardiac. Injectarea se exercită în cavitatea ventriculului stâng și este însoțită cu masajul cordului.

Unele preparate (în special, cele liposolubile) se absorb și exercită acțiune resorbțivă după aplicarea lor pe piele (de exemplu, metilsalicilatul, nitroglicerina). Formele medicamentoase transdermale capătă o utilizare tot mai largă, deoarece cu ajutorul lor se poate menține timp mai îndelungat concentrația staționară a preparatelor în plasmă.

Modalitatea percutană sau cutanată se folosește în deosebi în dermatologie

și în tratamentul arsurilor. Această cale are menirea de a influența acțiunea direct asupra proceselor patologice, ca regulă, cuprinde toate straturile pielii și țesutul celulo-adipos-subcutanat. De aceea substanțele medicamentoase trebuie să penetreze în piele la o adâncime suficientă, ce în mare măsură depinde de excipientul formelor respective (unguent, pastă, emulsie, soluții, suspensie).

Uneori se recurge la administrarea substanțelor ionizate prin ionoforeză (prin piele sau mucoase). Absorbția lor se realizează prin propulsarea cu ajutorul câmpului electric slab.

Unele preparate se administrează intranasal (în particular adiucrecina). Absorbția în acest caz are loc prin mucoasa nazală.

## **2.2. Distribuția substanțelor medicamentoase în organism.**

### **Barierile biologice. Penetrarea medicamentelor prin membranele biologice. Depozitarea**

După absorbție substanțele nimeresc în sânge, apoi în diferite organe și țesuturi. Majoritatea remediilor medicamentoase se distribuie neuniform și doar o parte neconsiderabilă – relativ uniform (de exemplu, unele anestezice generale). Distribuția substanțelor este puternic influențată de barierele biologice, care se întâlnesc în calea lor.

**Structura membranei biologice.** În calea sa către locul de acțiune, medicamentului îi revine funcția de a traversa o multitudine de bariere. Din ele fac parte pereții multiplelor capilare, membranele citoplasmatică, bariera hematoencefalică și cea placentară. În fond acestea sunt membranele celulare (citoplasmatică), permeabilitatea cărora variază în dependență de natura substanțelor medicamentoase și pH-ul mediului. Evident că, mai puțină importanță are caracterul celulelor, deoarece membranele lor sunt constituite după unul și același principiu. Structura membranei celulare este constituită din stratul bilipidic dispus cu capetele hidrofile în afară și cozile hidrofobe unele spre celelalte. Pe suprafață sunt adsorbite molecule proteice, în așa fel că membrana poate fi în fond privită ca o structură lipoproteică. Această structură nu este pasivă, dar conține enzime, care asigură transportul direcționat al ionilor și metaboliților (ex., glucoză, aminoacizi) în interiorul celulelor. Grosimea totală a membranei constituie aproximativ 7,5-10 nm, Fosfolipidele sunt cele mai abundente lipide membranare (> 50%). Fosfolipidele sunt amfifile (hidrofile și lipofile), ce se dispun în dublu strat astfel: capătul polar hidrofil, cu sarcini electrice, dispus spre exterior (spre citoplasmă) iar capătul nepolar hidrofob (cei doi acizi grași – unul saturat și unul nesaturat), dispus spre interiorul membranei. Astfel rezultă un dublu strat puternic hidrofob (format din cozile nepolare din cele două straturi) ce acționează ca barieră între două medii apoase (interiorul și exteriorul celulei). Bistratul lipidic poate fi traversat liber doar de molecule liposolubile sau molecule mici, nepolare.

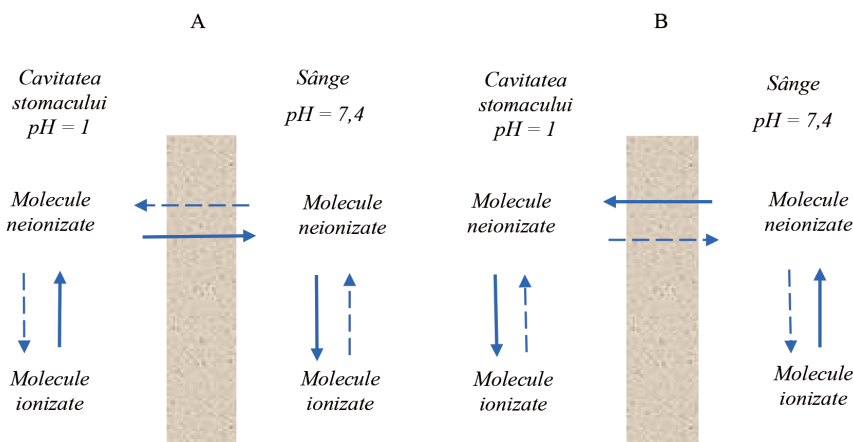
În dependență de numărul și caracterul straturilor celulare barierele biologice posedă un nivel diferit de complexitate și în diferită măsură sunt penetrante pentru substanțele medicamentoase.



**Transportul substanțelor prin membrană.** În dependență de natura substanțelor (metabolit sau agent străin, pentru organism, nivelul liposolubilității, ionizării ș.a.m.d.) se deslușesc două modalități de trecere a lor prin barierele biologice.

**1. Transportul activ**, care se realizează cu ajutorul purtătorilor specifici, localizați în membranele celulare. Acești purtători posedă afinitate selectivă către anumite substanțe (preponderent către metaboliți ioni), se leagă cu acestea pe de o parte a membranei și le eliberează – pe de altă parte. Transferul poate decurge din mediul cu concentrația mică a substanței în mediul cu concentrația mult mai înaltă al ei, adică contra gradientului de concentrație (ex. reabsorbția glucozei în canaliculele rinichilor). În astfel de transport activ se consumă energia, care se capătă (obține) din procesele fosforilării oxidative (transferul substanțelor care suferă deficit de oxigen (hipoxie).

**2. Transportul pasiv** – transferul substanțelor din contul difuziei simple – prin baza lipidică a membranei sau pe calea ultrafiltrației cu apa prin porii membranelor. În ambele cazuri membranele se comportă ca bariere pasive cu anumite proprietăți fizico-chimice. Transportul se petrece fără utilizarea purtătorilor și fără cheltuieli de energie, ca regulă, el se realizează în direcția mediului cu conținutul mai mic de substanță (adică, în direcția gradientului concentrației). Pentru majoritatea substanțelor natura nu a prevăzut prezența purtătorilor speciali în membrane, și ele penetrează în celule din contul difuziei simple. Pentru aceasta este necesar ca substanțele medicamentoase să posedă o liposolubilitate suficientă. Cu adevărat, s-a demonstrat corelația strictă dintre coeficienții de repartizare a substanțelor în sistemul grăsime/apa și viteza penetrării lor în celule. Majoritatea preparatelor se prezintă ca acizi slabi sau baze slabe, numai parțial ionizate în parametrii fiziologici ai pH-ului. Formele ionizate a lor sunt bine solubile în apă și rău – în lipide, de aceea ele practic nu pătrund prin membrane. O liposolubilitate înaltă posedă formele neionizate a substanțelor medicamentoase. Gradul de ionizare și direcționarea transferului în mare măsură depinde de devierile pH-ului mediului pe ambele părți ale membranei. Așa să ne imaginăm o membrană lipoidă (ex., epiteliul stomacului), despărțitor al două medii cu devieri pronunțate ale pH-ului. În mediul acid a sucului gastric (pH = 1) substanțele medicamentoase – alcaline slabe (efedrina, teofilina și alți alcaloizi) vor fi practic complet ionizate, și invers în sânge (pH = 7,4) predomină formele neionizate (fig.II.5.). De aceea absorbția bazelor slabe în stomac nu va avea loc ( nu se petrece), mai mult ca atât, ele într-o anumită măsură se elimină prin mucoasă în componența sucului gastric. După trecerea acestor preparate în intestin, unde ele se întâlnesc cu un mediu aproape neutru, gradul de ionizare brusc scade, și se inițiază absorbția activă a lor. Situația inversă se va constata, atunci când administrate medicamentele, fiind slab acide (acidul acetilsalicilic, sulfamidele, hipnoticele – derivați ai acidului barbituric ș.a.). în conținutul acid al stomacului aceste substanțe aproape complet vor trece într-o stare solubilă în lipide (formă neionizată) și rapid vor penetra prin mucoasă în sânge.



**Fig. II.5. Direcția transportului pasiv al substanțelor cu caracter acid (A) și alcalin (B) în dependență de pH al mediului pe ambele părți ale membranei (ex., mucoasa stomacală).**

În mediul neutru al intestinului ionizarea lor nu este atât de pronunțată ca să rețină absorbția. Aceste legități sunt specifice pentru penetrarea medicamentelor prin majoritatea barierelor biologice și posedă o semnificată importanță în repartizarea preparatelor în organism. În anumite situații ele pot fi folosite pentru scopuri terapeutice. De exemplu, în intoxicații cu hipnotice – derivați ai acidului barbituric – se poate spori semnificativ eliminarea lor din creier în sânge, mărind pH-ul sângelui prin administrare de soluții alcaline.

Comparativ un număr mic de substanțe medicamentoase se referă la baze (alcaline) și acizi puternici (substanțele curareforme, unele ganglioblocante, antibiotice ș.a.). Ele complet sunt ionizate la valorile biologice al pH-ului și de aceea practic nu se absorb în tractul gastro-intestinal, nu penetrează prin barierele hemato-encefalică, placentară ș.a.m.d.

Și în final, există neelectroliti cu o liposolubilitate înaltă (alcoolii, eterul dietilic, cloroformul ș.a.) și, invers, aproape insolubili în grăsimi (glucoza ș.a.). Primii foarte ușor evită membranele lipidice ale celulelor, iar celelalte de obicei lent (proporțional mărimii moleculelor) se filtrează cu apa prin porii membranari.

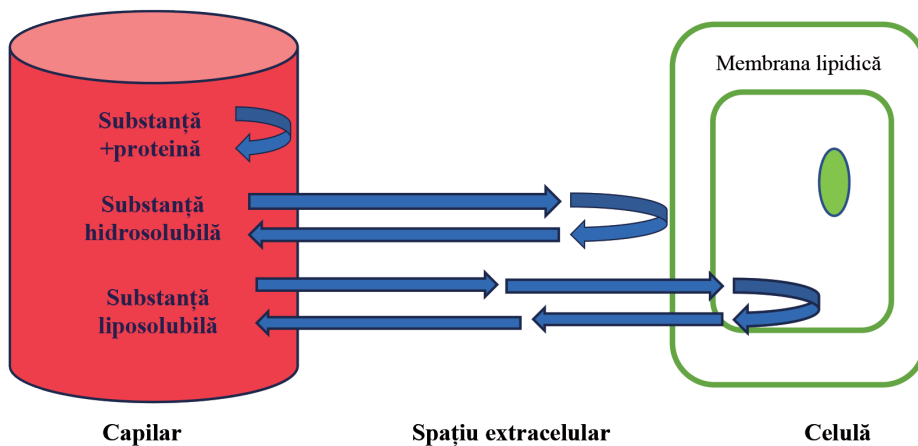
#### **Barierile biologice și permeabilitatea lor pentru medicamente.**

În dependență de numărul și caracterul straturilor celulare barierele biologice au o complexitate și permeabilitate diversă pentru substanțele medicamentoase.

**Peretele capilarelor** – membrană lipidică poroasă tipică, care asigură schimbările respiratorii și metabolice dintre sânge și lichidul intercelular. În condiții normale de alta și lipite cu o substanță cimentoasă, în componența căreia se conține acidul hialuronic.

Prin peretele capilarelor, care se comportă ca o membrană poroasă (mărimea porilor la om constituie în mediu 2 nm), majoritatea substanțelor medicamentoase penetrează destul de ușor. Fac excepție proteinele plasmei și complexe lor cu medicamentele. Compușii hidrosolubili trec prin porii peretelui capilar și

nimeresc în spațiile interstițiale. Ele nu difuzează prin membranele fosfolipidice celulare (întracelular pot nimeri numai cu participarea sistemelor de transport). Compușii liposolubili pătrund ușor prin endoteliul capilarelor și membranele celulare (fig. II.6.).

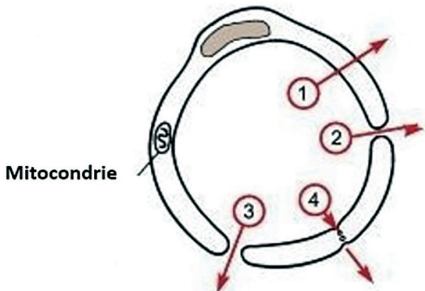
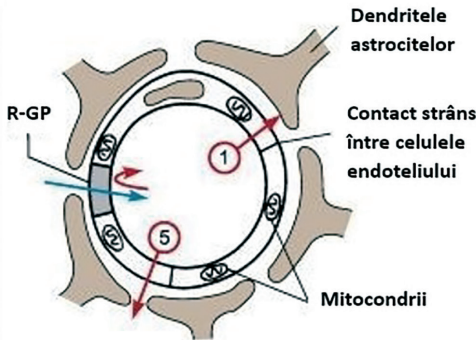


**Fig. II.6. Factorii ce influențează distribuția substanțelor.**

În comparație cu alte bariere peretele capilar este cel mai ușor permeabil pentru substanțele medicamentoase. Substanțele liposolubile foarte repede difuzează prin membrană, iar cele hidrosolubile și ionii – prin substanța de cimentare sau pori, suprafața totală a căroră este de 0,2% din suprafața totală a capilarelor. Prin pori pătrund substanțele cu molecule nu mai mari decât moleculele insulinei (5000-6000 daltoni). Iată de ce în calitate de substituenți plasmatici și se folosesc substanțe cu greutatea moleculară mare (polizaharide, proteine, polipeptide). În condițiile patologice (boala actinică, inflamație ș.a.) și sub influența unor enzime (hialuronidaza) are loc destrucția acidului hialuronic și deteriorarea celulelor endoteliale, la fel și factorii umorali (histamina, serotonina ș.a.) pot modifica proprietățile membranelor endoteliului. În ambele situații permeabilitatea capilarelor pentru medicamente (inclusiv a substanțelor macromoleculare) brusc sporește.

**Bariera hemato-encefalică** – este formată din celule endoteliale vasculare, o membrană endotelială derivată, cât și picioarele proceselor astrocitelor în capilarele SNC. În fond acesta barieră se prezintă ca o membrana lipidică și practic este impermeabilă pentru moleculele ionizate, precum și pentru un șir de substanțe (permeabilitate selectivă). Permeabilitatea selectivă este condiționată nu numai prin prezența membranei lipidice, dar și a funcției „învelișului” glial, care „selectiv” absoarbe și lasă să pătrundă în creier numai compușii respectivi. În acest proces funcția protectoare îl joacă propriul metabolism al astrocitelor. Din sânge în creier foarte greu pătrund sau nu pătrund bazele (alcalinele) puternice, care complet sunt ionizate în parametrii biologici ai pH-ului (așa numitele bazele cuaternare amoniacale – miorelaxantele, unele substanțe ganglioblocante), catecolamine (adrenalina, noradrenalina), bariera este puțin permeabilă pentru

unele antibiotice (penicilina, nistatina). Bineînțeles, aceste substanțe practic sunt lipsite de acțiunea centrală. Însă în inflamația membranei cerebrale, hipoxie, șocul traumatic, hemoragie, boală actinică permeabilitatea barierei hemato-encefalică pentru aceste substanțe în general și pentru cele, care de obicei pătrund cu greu, crește considerabil.

Capilarele obișnuite (grosimea peretelui 0,1-0,3 mcm)	Capilarele creierului(grosimea peretelui 0,1-0,3 μcm)
 <p>Mitocondrie</p>	 <p>Dendritele astrocitelor</p> <p>Contact strâns între celulele endoteliului</p> <p>R-GP</p> <p>Mitocondrii</p>
<p>① Prin difuzie (compușii liposolubili)</p> <p>② Prin pori (diametrul 100 Å)</p> <p>③ Prin „spații” în peretele capilarelor(pentru penetrarea unor cantități mari de apă, de exemplu, tubii renali)</p> <p>④ Prin pinocitoză</p>	<p>① Prin difuziune</p> <p>⊖ (pori nu sunt)</p> <p>⊖ („spații” nu sunt)</p> <p>⊕ Pinocitoza lipsește sau neînsemnată</p> <p>⑤ Prin transport activ</p>

**Fig. II.7. Principiile de penetrare a substanțelor prin capilarele de două tipuri (după Olendorf și Rapoport)**

Penetrarea multor substanțe este dificilă prin bariera hemato-encefalică, din cauza particularităților structurii capilarelor creierului (fig. II.7.). Mai întâi de toate endoteliul este lipsit de pori, prin care în capilarele obișnuite trec multe substanțe. Fenomenul de pinocitoză nu are loc în capilarele creierului. O importanță o au și elementele gliale (astroglia), care tapetează suprafața externă a endoteliului și joacă, posibil, rolul unei membrane lipidice suplimentare. Compușii polari pătrund greu prin bariera hematoencefalică, iar cele liposolubile difundează în țesuturile creierului. Însă există sectoare mici ale creierului, unde bariera hematoencefalică practic este penetrabilă (regiunea epifizei, porțiunea posterioară a hipofizei etc.). În unele stări patologice (de exemplu, meningite) permeabilitatea barierei hematoencefalice crește.

Penetrarea substanțelor prin bariera hematoencefalică este reglată, de asemenea, de pompa P-glicoproteică. Ea contribuie la eliminarea compușilor din creier în sânge (*efflux transporter*), de asemenea împiedică penetrarea unui șir de compuși din sânge în SNC.

**Bariera placentară**, care separă circulația sangvină al mamei de cea a fătului, posedă o mare porozitate (penetrarea eritrocitelor) în stadiile precoce ale gravității. Mai târziu ea se dezvoltă și obține toate proprietățile membranei lipidice cu transport activ al metaboliților. Cu excepția compușilor cuaternari de amoniu și substanțelor macromoleculare (polizaharidelor – poliglucină, heparină ș.a.; proteine, insulină ș.a.).

Bariera placentară prezintă o barieră biologică compusă. Substanțele farmacologice destul de ușor traversează prin structura lor în sângele mamei și fătului, ajungând la un echilibru. Prin ea penetrează compușii liposolubili (prin difuziune). Substanțele polare ionizate (de exemplu, sărurile cuaternare de amoniu) prin placenta practic nu pătrund. În placenta este prezentă și pompa P-glicoproteică. Unele substanțe (digitoxin, izoniazid ș.a.) pot chiar să se acumuleze în organismul fătului, ajungând acolo conținutul de 1½-2 ori mai înalt, decât în sângele mamei. Administrarea lor gravidelor este deosebit de periculos. Alte preparate (antibiotice – penicilina, streptomycină, cloramfenicol, niketamid, cafeina, vitamina E, levotiroxina ș.a.) se găsesc în sângele fătului în cantități mai mici (cu 50-70%), decât la mamă.

**Epiteliul glandelor mamare** se comportă în raport cu majoritatea medicamentelor, ca o membrana lipidică, separând sângele cu un pH (7,4) destul de stabil de laptele, aciditatea căreia este mai variabilă (pH = 6,5-7,0). În aceste condiții epiteliul glandelor mamare este mai permeabil pentru medicamentele cu caracter alcalin, care pot să se concentreze în lapte. De exemplu, raportul concentrațiilor lapte/plasma pentru antibioticul cu caracter alcalin – eritromicină este egal cu 7, pentru cel cu caracter acid – penicilina este 0,2, sulfanilamidele (de asemenea sunt acizi slabi) acest raport variază în limitele 0,3-0,6. De aceea, alcaloizii și medicamentele cu caracter alcalin trebuie să fie administrate cu o mai mare prudență mamelor care alăptează. Aceste caracteristici se referă și către substanțele bine solubile în lipoide de tipul etanolului.

**Pielea** – reprezintă cea mai complicată barieră. Stratul epidermal al ei constă din multiplele celule keratinocite, fixate pe stratul bazal în componența căruia se conțin acizii hialuronic și chondroitin sulfat. Enzima hialuronidaza (este produsă de unele microorganisme, este eliminată de glandele șerpilor și insectelor) este capabilă de a provoca depolimerizarea acidului hialuronic și mărirea permeabilității pielii pentru agenții chimici. Epiderma conține o cantitate semnificativă de lipide și proteina keratină.

Keratina este foarte rezistentă la acțiunea enzimelor, acizilor slabi, este insolubil în apă, alcool, eter, însă este hidrolizat de baze. De aceea soluțiile alcaline destul de ușor provoacă înmuerea pielii. Stratul subiacent – *derma* este bogat în capilare. El nu permite penetrarea medicamentelor și poate fi considerat ca o membrană poroasă. Suprafața pielii este acoperită cu un strat subțire de grăsime, în componența căreia există esterii colesterolului și trigliceridele acizilor grași,

substanțe ceroase. Legătura straturilor profunde ale pielii cu suprafața ei se realizează prin glandele sudoripare și sebacee, unde bariera se scindează până la epiteliul unistratificat, și prin foliculele piloase. Important este de a menționa, că grosimea pielii în diferite regiuni ale corpului și în dependență de vârstă variază pronunțat. Permeabilitatea sporită a tegumentelor este necesară de a fi luată în calcul atunci când se administrează medicamente copiilor și în condiții patologice (inflamația tegumentelor pielii, arsuri, decubitusuri ș. a.).

Pielea în fond se prezintă mai mult sau mai puțin ca o membrană lipidică viguroasă. Substanțele hidrofile (zahărul, ionii ș.a.) practic nu se absorb prin piele, permeabilitatea ei pentru medicamentele lipofile (hormonii steroizi, benzocaina, etanolul ș.a.) este proporțională solubilității lor în grăsimi și depinde semnificativ de caracterul excipientului, în care este preparat medicamentul. Către substanțele cu o lipofilitate pronunțată se referă unele substanțe toxice, în special cele cu acțiune cutano-purulentă. Penetrând ușor în grosimea pielii, acestea provoacă leziunea ei cu declanșarea unui proces inflamator acut, iar după absorbție în sânge exercită acțiune rezorbtivă. Șocul pătrunderii medicamentelor prin piele e diferit. Substanțele lipofile, de exemplu, cele cu o viteză identică pătrund prin epidermă, peretele foliculilor piloși și mai activ – prin glandele sebacee. Substanțele solubile în apă (acizii slabi, într-o măsură mai mică – alcalinele), se pot amesteca cu sudoarea și să se absoarbă prin glandele sudoripare. Ținând cont de reacția acidă a acestui secret, preparatele cu caracter slab acid se vor absorbi pe această cale mai activ. Pe măsura absorbției în sânge, substanțele medicamentoase se repartizează în faza hidrică (faza apoasă, componenta apoasă) a organismului, inclusiv partea lichidă a sângelui, apa intercelulară și intracelulară. În fond, această fază conține în normă aproximativ 70% din greutatea corpului (volumul ei se poate reduce în obezitate). În condițiile de deshidratare conținutul de apă în organism scade și substanțele hidrosolubile se repartizează corespunzător într-un volum mai mic. Puterea de acțiune a lor se majorează. În sânge majoritatea medicamentelor se cuplează printr-o legătură reversibilă cu proteinele și formează un complex, care nu penetrează prin membranele vasculare și tisulare. Ca regulă, aceste fracții ale substanțelor medicamentoase nu participă la efectele farmacologice și servesc numai ca o rezervă originală mobilă a preparatului în organism.

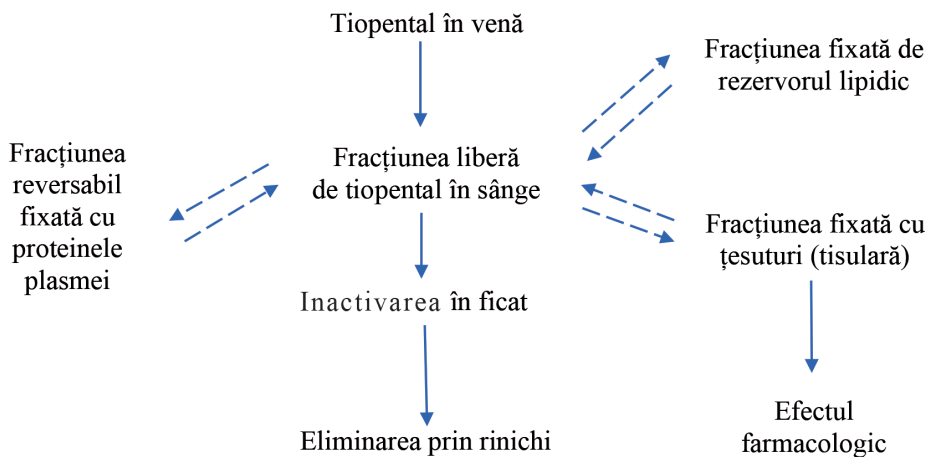
Pe măsura micșorării concentrației substanței libere din sânge are loc scindarea ei de la proteine. Cu alte cuvinte, există un echilibru dinamic dintre:

- a) fracția liberă a preparatului din sânge;
- b) fracția preparatului legat cu proteinele plasmei și
- c) cantitatea de substanță, fixată în țesuturi (cea care și asigură efectul farmacologic). Deoarece în organism fără întrerupere are loc inactivarea și eliminarea substanței medicamentoase, cantitatea acestor 3 fracții (Tabelul II.2) se micșorează paralel.

În calea sa de răspândire a preparatelor de asemenea traversează și barierele biologice (hemato-encefalică, placentară, membranele cavităților seroase ș.a.). Penetrând prin ele, substanțele medicamentoase ajung în țesuturi spre locul lor de acțiune, unde intră în legătură cu proteinele și alte structuri. Unele substanțe (de ex. anestezicele) au o mai bună solubilitate în mediul lipidic, datorită acestui

fapt ele treptat se redistribuie în organism din faza apoasă în țesuturi mai bogate cu grăsimi (depozite lipidice, țesutul nervos). În sfârșit, sunt cunoscute substanțe, care pot cumula în anumite organe. Așa adrenalina, care circulă în sânge, într-o măsură mai mare are afinitate pentru cord, iodul pentru glandă tiroidă ș.a.m.d. Majoritatea preparatelor se repartizează mai mult sau mai puțin identic, creând o concentrație maximă în rinichi (principala cale de eliminare) și ficat (calea principală de inactivare). Puterea de fixare a substanțelor medicamentoase în țesuturi este diversă, iar viteza de distribuție este reversibilă în sânge și depinde de concentrația lor în plasmă. Ultima se determină prin două procese: inactivarea preparatului și eliminarea lui din organism.

**Tabelul II.2. Repartizarea substanțelor medicamentoase în organism (ex. Tiopentalului)**



Așa dar, distribuția depinde într-o măsură oarecare de afinitatea preparatelor pentru unele țesuturi. O anumită însemnătate are, de asemenea, gradul vascularizării organului sau țesutului. Trebuie de avut în vedere că anumite cantități considerabile de substanță se pot acumula în căile de excreție ale acestora. Substanțele medicamentoase, care circulă în organism, parțial se leagă, formând depozite extracelulare și celulare. Din depozitele extracelulare fac parte proteinele plasmatică (îndeosebi albuminele). Unele substanțe se pot cupla cu ele destul de intens. Astfel, analgezicul neopioid fenilbutazona, se leagă de proteinele plasmatică în proporție de peste 90%.

Substanțele se pot acumula în țesutul conjunctiv (unii compuși polari, inclusiv sărurile cuaternare de amoniu), țesutul osos (tetraciclina).

Unele preparate (în special acriquina) pot fi decelate în cantități mari în depozitele celulare. Aici ele se cuplează cu proteinele, nucleoproteinele și fosfolipidele.

Țesutul adipos prezintă un deosebit interes, deoarece în el se pot acumula compuși liposolubili (de exemplu, unele anestezice).

Substanțele medicamentoase se depozitează, de regulă, prin formarea de legături reversibile. Durata aflării lor în depozitele tisulare variază în limite largi.

Astfel, unele sulfamide (sulfadimetoxina etc.) formează cu proteinele plasmatice complexe stabile, care parțial determină durata lor mare de acțiune. Un timp îndelungat se rețin în organism ionii metalelor grele.

Trebuie luat în considerație faptul că distribuția substanțelor, de obicei, nu caracterizează direcția acțiunii lor. Acțiunea depinde de sensibilitatea țesuturilor față de preparate, deci de afinitatea remediilor medicamentoase pentru substraturile biologice, care determină specificitatea acțiunii lor.

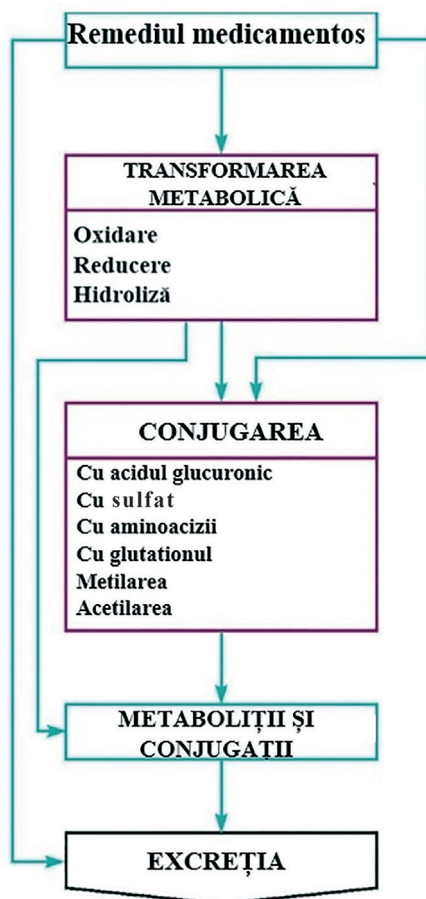
În farmacologia clinică deseori se folosește parametrul *volumul aparent de distribuție* –  $V_d$ . Acesta reflectă volumul ipotetic de lichid în care se repartizează substanța medicamentoasă (convențional se consideră că concentrația preparatului în plasmă și alte medii lichide ale organismului sunt identice).

$$V_d = \frac{\text{cantitatea totală de substanță din organism}}{\text{concentrația substanței în plasmă}}$$

Volumul aparent de distribuție ne oferă informații despre fracția preparatului în plasma sanguină. Pentru compuși lipofili, ce ușor penetrează prin barierele tisulare au o distribuție largă (în plasmă, în lichid interstițial, intracelular), sunt caracteristice valori mari ale  $V_d$ . Dacă substanța circulă preponderent în sânge –  $V_d$  este mic. Acest parametru este important pentru dozarea rațională a preparatelor, precum și pentru determinarea constantelor de eliminare ( $K_{elim}$ ) și a perioadei de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ).

### 2.3. Transformările chimice (biotransformarea, metabolismul) ale substanțelor medicamentoase în organism

Majoritate substanțelor medicamentoase în organism se supun biotransformării (schema II.1.). În stare neschimbată se elimină cu preponderență compuși ionizați cu hidrosolubilitate înaltă. Dintre substanțele liposolubile fac excepție anestezicele inhalatorii, deoarece ele nu participă la reacțiile chimice în organism. Ele se elimină prin plămâni în stare neschimbată. La biotransformarea substanțelor medica-



Schema II.1 Căile de biotransformare ale preparatelor medicamentoase în organism



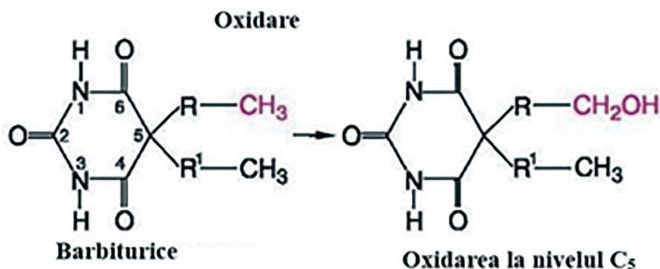
mentoase participă numeroase enzime, cele mai importante fiind enzimele microsomiale hepatice (localizate în reticulul endoplasmatic).

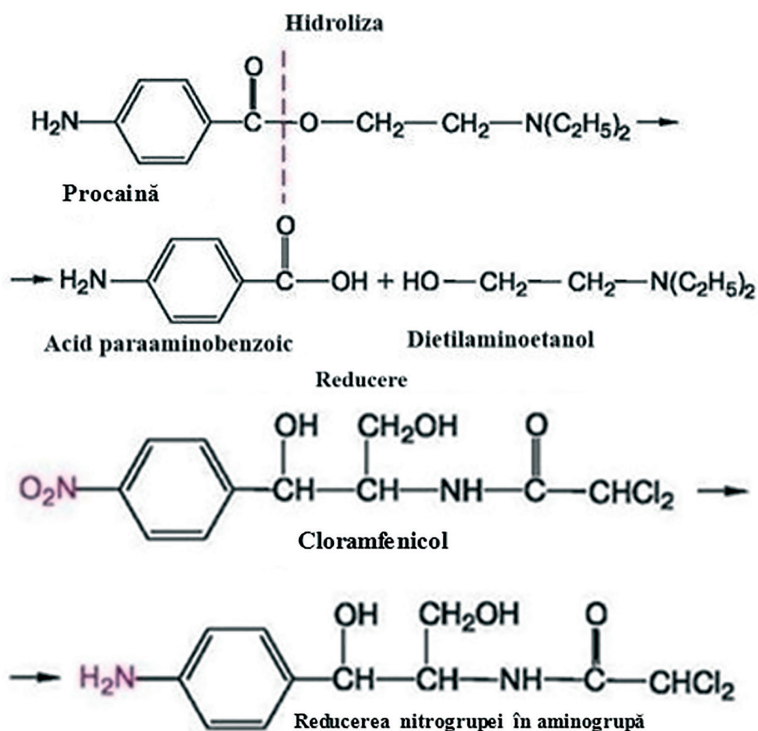
Ele metabolizează substanțele liposolubile heterogene (de diferită structură), transformându-le în compuși mai hidrosolubili. Ele nu manifestă specificitate față de substrat. O importanță esențială prezintă și enzimele nemicrosomiale cu localizare diversă (ficat, intestin și alte țesuturi, precum și în plasmă), mai ales în cazul inactivării substanțelor hidrosolubile. Se evidențiază două forme principale de transformări ale preparatelor medicamentoase:

1) transformarea metabolică și 2) conjugarea. **Transformarea metabolică** reprezintă inactivarea substanțelor prin oxidare, reducere și hidroliză.

Viteza și caracterul de transformare a medicamentelor în organism sunt determinate în primul rând de structura chimică a lor. Inactivarea se realizează preponderent în ficat cu participarea enzimelor, localizate în mitocondrii și microzomi. Inactivarea poate decurge atât pe calea de discompunere (simplificare) a moleculei substanței, cât și în direcția de complicarea ei. Important este că liposolubilitatea și activitatea farmacologică în această situație brusc diminuează sau dispăre complet, iar solubilitatea în apă crește. Aceasta sporește viteza de eliminare a substanței cu urina.

**Oxidarea** – una din cele mai caracteristice căi de inactivare a medicamentelor. Enzimele care participă în oxidare mai frecvent influențează lanțurile alchilice laterale ale moleculei. Depozitarea hidrogenului (mai precis electronii) poate fi însoțită de alipirea la hidrocarbura terminală a grupei hidroxil sau cetonice, sau ambele concomitent (ex. barbituricele), prin dezaminare (adrenalină, serotonină), dezalchilare (morfină, codeină) ș.a. În calitate de acceptor final al electronilor în aceste sisteme de oxidare se folosește oxigenul. Acesta este strict obligator și e necesar de a ține cont mai ales în intoxicații cu substanțe medicamentoase. În neasigurarea necesităților de  $O_2$  procesele de detoxicare a lor în ficat nu va fi realizat. Există substanțe, care inhibă acțiunea unor enzime oxidante (ex. inhibitori al monoaminoxidazei) sau a sistemului nespecific de oxidare. Administrarea lor concomitentă duce la prelungirea acțiunii medicamentelor inactivate prin oxidare. Pentru ilustrare pot fi folosite următoarele.





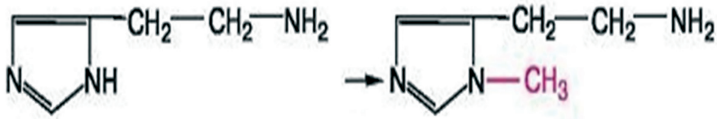
De exemplu, prin procesul oxidării se supune imizina, efedrina, clorpromazina, histamina, fenacetina, codeina. Reacțiile de oxidare se realizează prin oxidazele microsomale cu acțiune mixtă și participarea NAD-P, oxigenului și citromului P-450. Procesul de reducere este important pentru transformarea metabolică a cloralhidratului, cloramfenicolului, nitrazepamului etc. Ea are loc sub acțiunea sistemului de nitro- și azoreductaze și a altor enzime.

Procesul de *reducere* – comparativ o cale rară de transformare a substanțelor medicamentoase. Este caracteristic pentru diferiți cetoni, în special hormoni cu structură steroida (testosteron, progesteron, care se transformă în alcoolii respectivi).

Esterii (procaina, atropina, acetilcolina, suxametoniu, acidul acetilsalicilic) și amidele (procainamida, salicilamida) se hidrolizează cu participarea esterazelor, carboxiesterazelor, amidazelor, fosfatazelor etc.

*Hidroliza* – o cale importantă în inactivarea eterilor, la care se supun mai multe medicamente. În procesele de hidroliză are loc detașarea completă a legăturii eterice cu includerea apei, enzimele ce catalizează acest proces – esterazele – posedă mai mult sau mai puțin o specificitate pronunțată. Așa, pseudocolinesteraza inactivează procaina, suxametoniu, acetilcolina și un șir de alți analogi lor), iar colinesteraza tisulară adevărată – practic numai acetilcolină. Această enzimă se sintetizează în ficat, și în afecțiunile hepatice, activitatea acesteia poate fi diminuată, iar acțiunea procainei, suxametoniu și altor agenți pe care ea le scindează – considerabil se prelungește. În afară hidrolizei enzimatică, medicamentele fiind esteri compuși se supun în sânge și țesuturi hidrolizei alcaline, însă această reacție decurge mult mai lent.

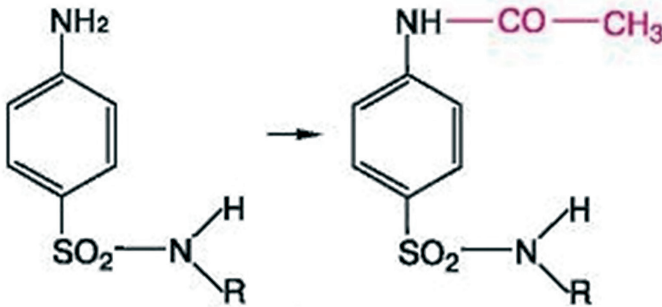
Metilare (adiționarea grupei metilice)



Histamină

N-metil-histamină

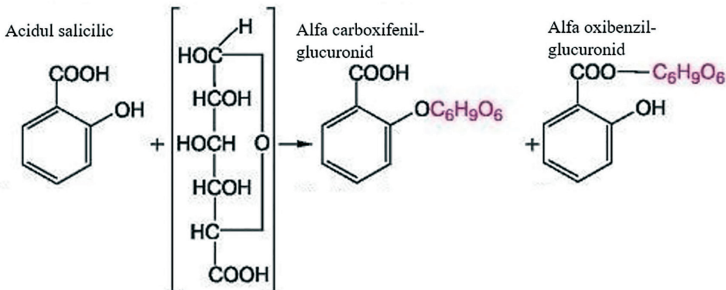
Acetilare (interacțiunea cu radicalul de acid acetic)



Sulfanilamidă

Acetil-sulfanilamidă

Interacțiunea cu acidul glucuronic



Acidul salicilic

Alfa carboxifenil-glucuronid

Alfa oxibenzil-glucuronid

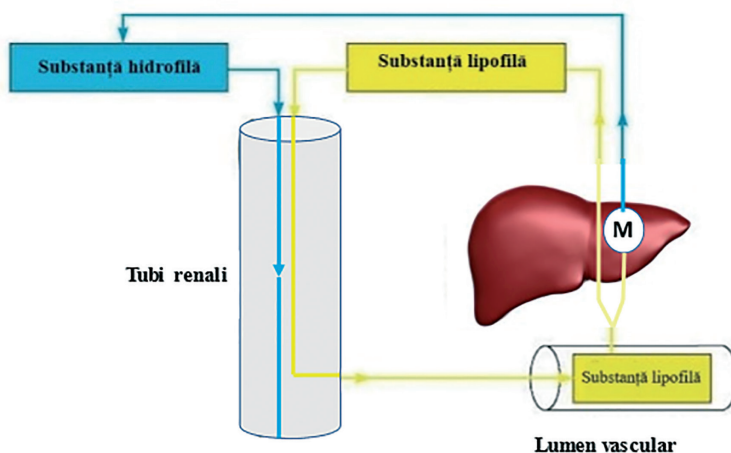
Conjugarea este un proces biosintetic, însoțit de cuplarea unui șir de grupe chimice sau molecule de compuși biogeni la substanța medicamentoasă sau metaboliții ei. De exemplu, poate avea loc metilarea substanțelor (histamina, catecolaminele), acetilarea lor (sulfanilamidele), glucuronizarea (morfina, oxazepamul), sulfatarea (cloramfenicolul, fenolul), alipirea glutatationului (paracetamolul) etc.

În procesul de conjugare participă o serie de enzime: glucuroniltransferază, sulfattransferaza, transacilaza, metiltransferaza, glutatationil-S-transferaza etc. Unele exemple de conjugare.

În unele cazuri conjugarea poate fi singură cale de transformare a substanțelor, iar în altele completează transformarea metabolică (schema II.1.).

Prin biotransformare și conjugare substanțele se transformă în metaboliți și conjugăți mai polari și mai hidrosolubili. Aceasta contribuie la inactivarea ulterioară, dacă este necesară, precum și la eliminarea din organism. Prin rinichi se elimină compușii hidrosolubili, iar cei liposolubili se supun reabsorbției într-o

măsură considerabilă în tubii renali (fig. II.8.). În urma transformării metabolice și conjugării, preparatele, de regulă, pierd activitatea biologică. Astfel, aceste procese limitează în timp acțiunea medicamentelor. În patologia ficatului, ca urmare a diminuării activității enzimelor microzomiale, durata de acțiune a unor substanțe crește. Sunt cunoscuți și inhibitorii diferitor enzime, atât microsomiale (levomicetina, butadionul), cât și nemicrosomiale (preparatele anticolinesterazice, inhibitorii MAO etc.). Aceștia prelungesc efectele preparatelor, care sunt inactivate de enzimele respective. Unele medicamente (de exemplu, fenobarbitalul) amplifică viteza de sinteză a enzimelor microsomiale.



**Fig. II.8. Schema eliminării substanțelor hidro- și liposolubile**

În unele cazuri, transformările chimice ale substanțelor medicamentoase pot contribui la creșterea activității compușilor formați (imizină < desiparamină), toxicității (fenacetină < fenetidină), modificarea caracterului acțiunii (unul din metaboliții antidepresantului iproniazid este izoniazida, ce posedă activitate anti-tuberculoasă), precum și la trecerea unui compus activ în altul (codeina parțial se transformă în morfină). Căile de bază de transformare a substanțelor medicamentoase în organism permit de a concluziona practic:

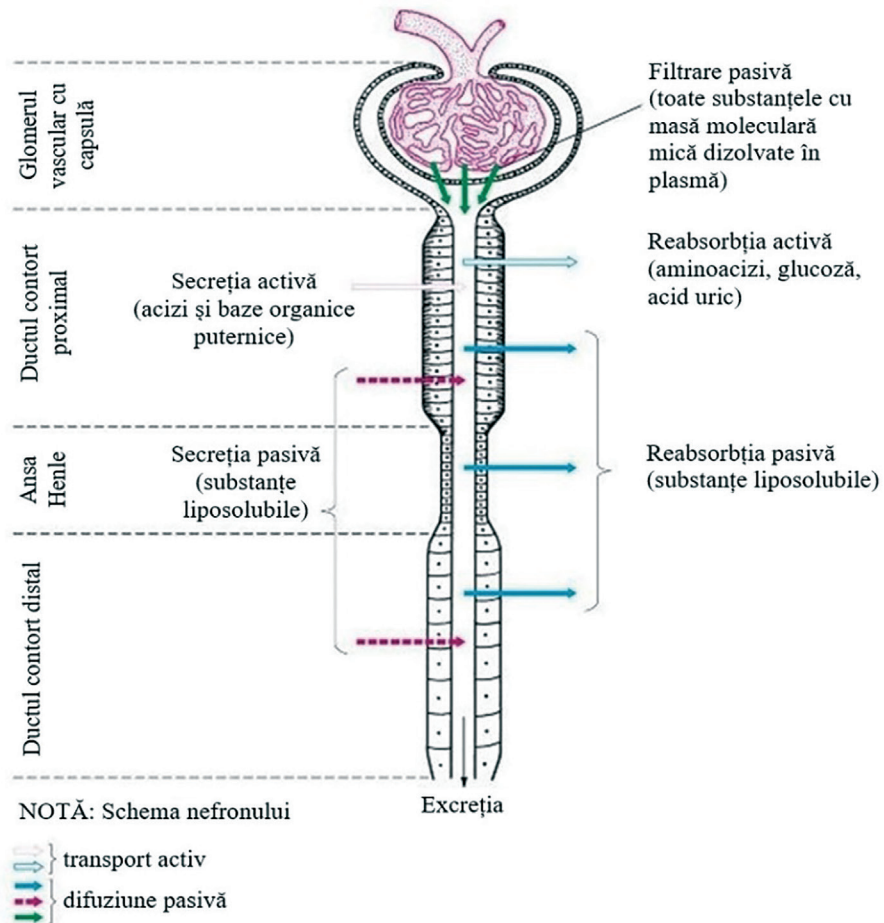
- majoritatea substanțelor medicamentoase se supun inactivării în ficat, prin urmare, afecțiunile acestui organ vor servi o restricție serioasă pentru utilizarea lor;
- ficatul bogat în glicogen și vitamine (C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid pantotenic ș.a.) este mai rezistent la acțiunea toxinelor și mai calitativ inactivează substanțele farmacologice;
- majoritatea reacțiilor de biotransformare sunt aerobe și necesită o bună aprovizionare a organismului cu oxigen, de aceea menținerea circulației sanguine complexe și a schimbul gazos, este o sarcină primordială în lupta cu intoxicațiile.

Pentru ameliorarea funcției de dezintoxicare a ficatului în mare măsură este indicată utilizarea glucozei și insulinei, vitaminelor și aminoacizilor, îndeosebi cisteinei și metioninei. Ultimele, precum și glucoza, nu numai ameliorează starea celulelor hepatice, dar și sunt participante ale proceselor de conjugare.

## 2.4. Căile de excreție ale substanțelor medicamentoase.

Eliminarea medicamentelor și produselor transformărilor lor se efectuează prin diverse căi. Substanțele medicamentoase, metaboliții și conjugății lor, se elimină preponderent cu urina și bilă. În cantități nu prea mari medicamentele părăsesc organismul cu transpirația (preponderent cele alcaline) și cu secreția glandelor bronșice. Însă mai mare importanță au trei căi de eliminare: rinichii, intestinul și plămânii. În rinichi trei procese contribuie direct asupra excreției medicamentelor: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și reabsorbția.

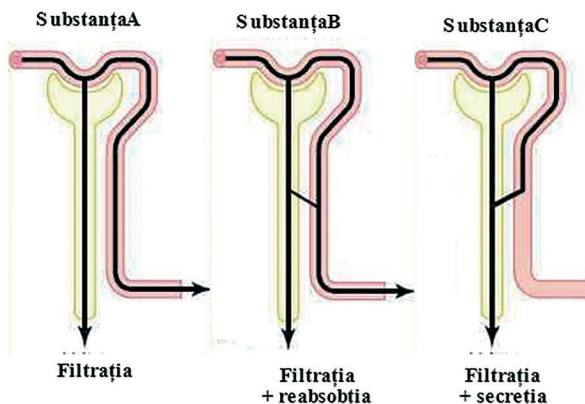
În rinichi compușii cu masă moleculară mică, dizolvați în plasmă (necuplați cu proteinele), se filtrează prin membranele capilarelor glomerulare și ale capsulelor (fig. II.9. și II.10.).



**Fig. II.9. Procesele principale ce influențează eliminarea preparatelor farmacologice.**

Procesul ultrafiltrației urinei este pasiv și depinde de presiunea hidrostatică a sângelui în glomerule și permeabilitatea membranei pentru medicamente. Moleculele liposolubile mai ușor se filtrează în glomeruli, însă apoi în tubi din nou, în

mod pasiv, se reabsorb, așa încât cantitatea totală a substanței administrate comparativ rămâne nu prea mare. Și din potrivă, preparatele cu o liposolubilitate mică repede se excretă cu urină datorită unei reabsorbții ne semnificative pasive în tubi.



**Fig. II.10. Principiile de eliminare a substanțelor prin rinichi**

Ca și prin intermediu altor bariere, substanțele medicamentoase pătrund din sânge în urină îndeosebi sub formă neionizată conform celor indicate anterior: caracterul și gradul excreției în mare parte depinde de raportul pH-ului de ambele părți ale membranei. Din fiziologie este cunoscut că – rinichii îndeplinesc, în special, funcția de menținere a echilibrului acido-bazic. În condiții normale ei concentrează ionii de hidrogen conținutul cărora în urină poate să o depășească de 100-1000 de ori pe cea din sânge.

Corespunzător reacția urinei este acidă. Acesta înseamnă că forma neionizată a medicamentelor – alcalină, penetrând bariera hemato-renală, se va transforma în ionizată, și reabsorbția ultimei în tubi va fi înrăutățită, cu alte cuvinte, reacția acidă a urinei va contribui la excreția compușilor bazici (ex. alcaloizilor) și va face dificilă eliminarea medicamentelor acide. Pentru a intensifica eliminarea cu urina a bazelor (alcalinelor), urina „se acidifică” administrând clorură de amoniu, fosfaților. Și invers, dacă este necesar de a intensifica excreția medicamentelor cu caracter acid (ex. barbiturice, sulfamidelor ș.a.) se prescrie hidrocarbonatul de sodiu și alți compuși, care modifică reacția spre cea alcalină.

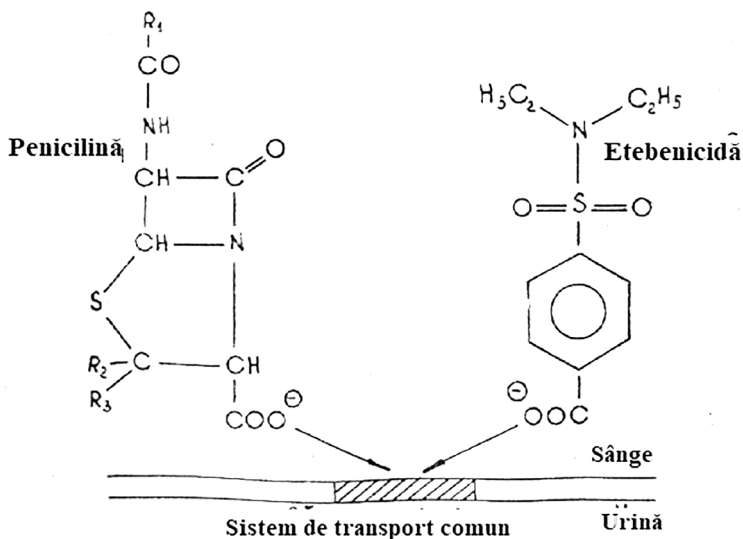
Modificând direcționat reacția urinei și vitezei de formare a ei este posibil foarte semnificativ de influențat eliminarea medicamentelor, ceea ce îndeosebi este important în intoxicațiile cu ele. Dacă în intoxicație funcția rinichilor brusc este dereglată și nu manifestă tendința de ameliorare, trebuie de trecut la dializă („rinichi artificial”).

Celulele epiteliale tubulare posedă două mecanisme de secreție, unul din ele asigură eliminarea bazelor (alcalinelor), iar al altul – acizilor.

Un rol important îl joacă și secreția activă a substanțelor în tubii renali proximali cu participarea sistemelor de transport. Pe așa cale se elimină acizii și bazele organice, penicilinele, salicilații, sulfamidele, chinina, histamina, tiazidele etc. Unii compuși liposolubili pot pătrunde din sânge în lumenul tubilor renali (proximali și distali) prin difuzie simplă prin peretele lor.

Transportul activ al acestor compuși direcționat *sânge – urină* decurge cu pierderea energiei și este asigurat de sisteme enzimatice specifice. Este important de menționat, că prin această cale se pot excreta substanțele insolubile în lipide, practic complet ionizate în sânge (ex. bazele de amoniu cuaternar și acizii destul de puternici de tipul diodrastului, penicilinele).

Aceste sisteme transportoare, posibil, sunt puțin specifice: unul și același mecanism asigură secreția unui șir de acizi, altul – un șir de substanțe alcaline. Producții administrați pot concura între ei pentru mecanismul transportor și diminua excreția unul altuia. Acest fenomen uneori este folosit în practica medicală. Așa, de exemplu, acizii etebenicidă și penicilina ce sunt secretați cu ajutorul unuia și aceluiași mecanism, dar etebenicida posedă o afinitate mult mai mare către sistemul transportor și îl fixează, „respingând” penicilina.



Eliminarea penicilinei de către rinichi pronunțat scade, concentrația ei în sânge se menține mai stabilă. Asocierea acestor două medicamente, face posibil semnificativ de a reduce numărul injecțiilor penicilinei în zi (24 de ore).

Eliminarea substanțelor depinde în mare măsură de procesul reabsorbției lor din tubii renali. Substanțele medicamentoase se reabsorb, preponderent, prin difuziune simplă. Aceasta se referă în principal la compușii liposolubili nepolari, care penetrează ușor membranele biologice. Compușii polari se reabsorb greu din tubii contorți.

În legătură cu aceasta, pentru eliminarea acizilor și bazelor slabe, o deosebită importanță are pH-ul urinei. De exemplu, în reacția alcalină a urinei crește eliminarea compușilor acizi (de exemplu, acidului acetilsalicilic, fenobarbitalului), iar în cea acidă crește eliminarea bazelor (amfetaminei, imizinei etc.). Fenomenul este condiționat de faptul că în situațiile indicate compușii sunt ionizați și practic nu se reabsorb din tubii renali.

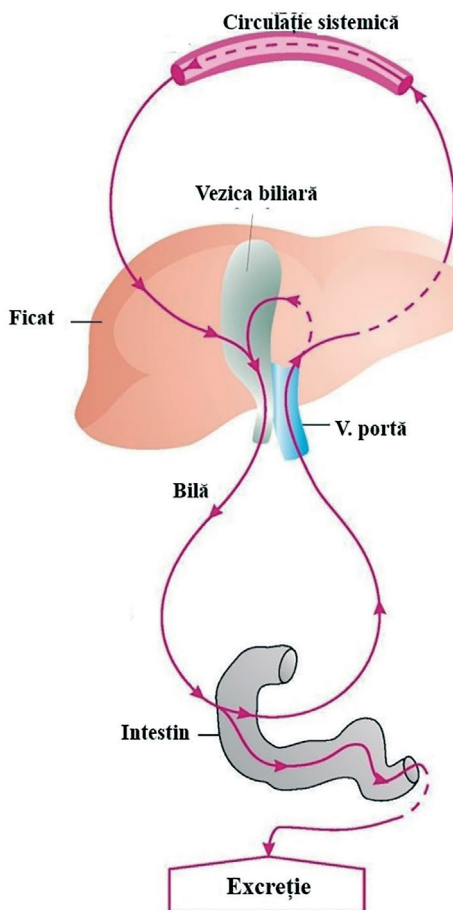
În reabsorbția unor substanțe endogene (aminoacizi, glucoză, acid uric) participă și transportul activ.

Deși rinichii sunt organele principale în eliminarea medicamentelor și produselor transformărilor în organism, e necesar de ținut cont de starea lor funcțională în prescrierea preparatelor medicamentoase. Aceasta, este deosebit de important în cazurile, când preparatele sunt inactivate lent. În consecința reținerii eliminării lor de către rinichi la administrarea repetată, ele vor cumula în organism, contribuind la un efect mai pronunțat și de durată inclusiv până la dezvoltarea intoxicației. Cumularea poate avea loc și când funcția rinichilor e normală, când medicamentul se elimină lent din organismul dar administrarea se face sistematic (ex. doza unica de fenobarbital se elimină complet numai după 10-14 de zile, digitoxina – în 20-25 de zile ș.a.m.d.). Dereglarea procesului de biotransformare a medicamentelor în ficat de asemenea contribuie la cumulare lor. Atunci când, dozarea se efectuează corect, dar substanța cumulează (insuficiența hepatică, renală) și apar manifestările acțiunilor lui toxice, acest fapt semnaleză de supra-dozarea relativă.

Eliminarea medicamentelor prin intestin prezintă o importanță practică mai mică. Pe așa cale de obicei se elimină preparatele, care rău se absorb în TGI (unele sulfamide, antibiotice ș.a.). ele se utilizează preponderent pentru acțiune directă asupra microflorei intestinale. În condițiile insuficienței funcției renale importanța căii intestinale de eliminare a medicamentelor poate crește. Conform legilor de repartizare a substanțelor referitor la părțile membranei în dependență de pH-ul mediului, mucoasa stomacului poate să elimine pasiv în sucul gastric acid medicamentele cu caracter alcalin.

O capacitate excretorie destul de pronunțată posedă celulele ficatului. Ele posedă mecanisme ale transportului activ al substanțelor (în special pentru acizii și bazele mult mai ionizate), care reamintesc astfel de tubii renali. Ajungând în mediul neutru al intestinului, majoritatea compușilor din nou se absorb în sânge. Dacă această absorbție este reținută (adsorbenți, tanină, purgative saline), atunci eliminarea prin intestin a medicamentelor se va intensifica semnificativ.

Un șir de preparate (tetracilinele, penicilinele, fenitoina, colchicina etc.), mai ales metabolizii lor, se elimină într-o cantitate semnificativă prin bilă în intestin, de unde se evacuează parțial



**Fig. II.11. Circulația entero-hepatică (schemă)**



prin scaun sau pot fi reabsorbite din nou și apoi secretate iarăși în intestin etc. (așa-numită circulație entero-hepatică sau recircularea hepatică) (fig. II.11).

Substanțele gazoase și volatile (de exemplu, anesteziile inhalatorii) se elimină preponderent prin plămâni.

Prin plămâni se elimină substanțele volatile, administrate în organism sub formă de vapori sau gaze (eter dietilic, protoxid de azot, halotan ș.a.), iar uneori și în formă lichidă (etanol, paraldehidă). Eliminarea substanțelor volatile poate fi sporită prin majorarea volumului ventilării pulmonare. Această modalitate (forțarea respirației artificial) se folosește în chirurgie la necesitatea de a accelera revenirea pacientului din starea de anestezie, indusă de ex. cu eterul dietilic.

Unele preparate se secretă prin glandele salivare (iodurile), glandele sudoripare (remediul antilepros ditofalul), glandele gastrice (chinina, nicotina) și intestinale (acizii organici slabi), glandele lacrimale (rifampicina).

În perioada de lactație, prin glandele mamare se pot elimina multe din substanțele, utilizate de mama ce alăptează (preparatele hipnotice, analgezicele, alcoolul etilic, nicotina etc.). În legătură cu aceasta, se recomandă o precauție deosebită în administrarea substanțelor medicamentoase mamei, deoarece ele pot ajunge cu laptele în organismul copilului, manifestând asupra lui acțiune nocivă.

Eliminarea substanțelor din organism este asigurată de excreție și biotransformare. Pentru caracterizarea cantitativă a procesului de eliminare, se folosesc unii parametri: constanta de eliminare ( $K_{elim}$ ), perioada de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) și clearance-ul total ( $Cl_t$ ).

*Constanta de eliminare* ( $K_{elim}$ ) reflectă viteza de purificare a organismului de substanța dată. Se determină după formula:

$$K_{elim} = 0,693 / T_{1/2}$$

Pentru a judeca despre viteza de eliminare a substanței din organism, se folosește de asemenea parametrul *perioada de înjumătățire (semiviață)* –  $T_{0,5}$ , care reflectă timpul necesar pentru micșorarea concentrației medicamentului în plasmă cu 50%.

Acest parametru se utilizează pentru determinarea dozelor și intervalul între ele în cazul creării concentrației constante a preparatului. E cunoscut faptul că eliminarea substanțelor în proporție de peste 90% se efectuează în timpul egal cu patru  $T_{1/2}$  care și se ia în considerare la dozarea lor. Trebuie de avut în vedere că  $T_{1/2}$  este determinat nu numai de eliminarea substanței din organism, dar și de biotransformarea și depozitarea ei.

Pentru determinarea cantitativă a vitezei de eliminare se folosește parametrul *clearance-ul*<sup>9</sup> ( $Cl$ ), care reflectă viteza purificării plasmei de substanța dată (se exprimă în unități de volum/timp, în caz de necesitate se ține cont de masa corporală sau suprafața corpului: ml/min., ml/kg/min., l/m<sup>2</sup>/oră etc.). Se evidențiază clearance-ul total ( $Cl_t$ ), precum și renal ( $Cl_r$ ), și hepatic ( $Cl_h$ ).

$Cl_t$  = viteza de eliminare a substanței/concentrația substanței în plasmă.

Clearance-ul total este în corelație cu așa parametri ca volumul aparent de distribuție ( $V_d$ ), perioada de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) și constanta de eliminare ( $K_{elim}$ ).

<sup>9</sup> De la engl. *clearance* – a purifica.

$$Cl_t = V_d \times K_{elim.} = V_d \times 0,693 / T_{1/2}$$

Clearance-ul renal depinde de procesele de filtrație, secreție și reabsorbție. Despre clearance-ul renal se poate judeca în baza contrapunerii concentrației substanței în urină și plasmă (luând în considerare și viteza fluxului urinei).

Clearance-ul hepatic e condiționat de captarea substanței de hepatocite și biotransformarea ei ulterioară, precum și de secreția preparatului în căile biliare.

**B. Farmacodinamia. Farmacogenetica. Mecanismele tipice de acțiune. Principiile de dozare a medicamentelor. Fenomenele declanșate la stoparea bruscă a tratamentului și la administrarea repetată și asociată a medicamentelor. Formele de bază ale tratamentului medicamentos. Tratamentul personalizat. Selecția rațională a medicamentelor**

Farmacodinamia – ramură a farmacologiei generale ce studiază locul și mecanismul de acțiune, efectele biologice ale medicamentelor (ce face medicamentul cu organismul).

Acțiune farmacodinamică – 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.



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

Efect farmacodinamic global – rezultatul complexului de reacții declanșate în organism de acțiunea primară, al reflecției acesteia într-o formă integrată la nivelul sistemelor (răspunsul organismului la medicament)

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



Farmacoreceptorii:

- macromolecule proteice capabile să lege specific substanțe active cu moleculă relativ mică, formând complexe care comandă anumite efecte biologice.
- Tipuri – după agonistul endogen, fiziologic, specific (mediatorul chimic):

(M, N, D, alfa, beta, 5-HT, H etc.)

- Subtipuri – după substanțele exogene, agoniste și antagoniste, electiv

(M1,M5, N1,N2, D1-D5, H1 H2 etc.)



- I. În dependență de natura receptorilor:
- Adrenergici:  $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$ ,  $\alpha 1C$ ;  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$ ,  $\alpha 2C$ ,  $\alpha 2D$ ;  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ .
  - Colinergici: muscarinosensibili: M1, M2, M3, M4, M5;
  - Nicotinosensibili: Nm, Nn, Nc.
  - Opioizi:  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ,  $\gamma$ ,  $\kappa$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ .
  - Dopaminergici: D1, D2, D3, D4, D5.
  - Histaminergici: H1, H2.
  - Purinergici: P1, P2, RA, RI.
  - Vasopresinici: V1, V2.
  - GABAergici



- II. După repartiția în sinapse:
- presinaptici:  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$ , D1, D2.
  - postsinaptici – restul.

III. După localizare:

- centrali;
- periferici.

IV. După specificitate:

- specifici – ce interacționează cu medicamentul și se produce efect farmacologic;
- nespecifici – la fel interacționează cu medicamentul, dar nu se produce efect farmacologic.



### Parametrii acțiunii farmacodinamice

- Sensul
- Selectivitatea
- Eficacitatea maximă (intensivitatea)
- Potența
- Latența acțiunii (timpul de debut al efectului)
- Timpul efectului maxim
- Durata acțiunii farmacodinamice



### Mecanismele tipice de acțiune

- Mimetic – de la mimezis „a imita” – preparatele imit acțiunea substanțelor endogene, produc efecte similare (mediatori, hormoni, peptide) – colinomimetice, adrenomimetice dopaminomimetice etc.
- Blocant sau litic – prepratele înlătură efectele substanțelor endogene sau agoniștilor (mimeticelor) – colinoblocante, adrenoblocante, dopaminoblocante etc.
- Alosteric – preparatele interacționează cu receptorii de ordinul II cu producerea modificărilor conformaționale ale receptorilor de ordinul I cu creș-

terea afinității pentru agonistul endogen cu dezvoltarea efectelor caracteristice (benzodiazepinele interacționează cu receptorii benzodiazepinici care induc modificări în receptorii GABA și cresc interacțiunea GABA cu receptorii săi)

- Modificarea permeabilității membranare pentru ioni (deschiderea sau blocarea canalelor ionice pentru Na, K, Ca – membranostabilizatoarele, blocantele canalelor calciului, activatorii canalelor de potasiu);
- Modificarea activității enzimelor (inhibarea sau activarea enzimelor ce participă la metabolismul mediatorilor, mesagerilor secundari – inhibitorii acetilcolinesterazei, inhibitorii fosfodiesterazei, inhibitorii MAO etc.);
- Modificarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor (inhibitorii sintezei ARN, preparatele antitumorale etc.).

~ ● ~

~ ● ~

### Doza

Cantitatea de substanță medicamentoasă care produce un anumit efect biologic.

I. După durata tratamentului:

1. doza pentru o dată (priză);
2. doza pentru 24 ore (nictemerală);
3. doza pentru o cură.

II. După intensitatea efectelor biologice

1. doze eficace:
  - minimă (DE25);
  - medie (DE50);
  - maximă (DM sau DE99)
2. doze toxice;
3. doze letale:
  - minimă (DL25);
  - medie (DL50);
  - maximă (DL100).

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

1. doza de atac (de încărcare);
2. doza de menținere (de întreținere).

~ ● ~

~ ● ~

### Principiile de dozare la copii

1. După greutate. Formula Hamburg,  $D_{\text{copil}} = G/70 \times D_{\text{adult}}$ . G-masa corpului

În obezitate:

- greutatea reală în cazul medicamentelor liposolubile;
- greutatea ideală în cazul medicamentelor hidrosolubile.

2. După suprafața corpului.  $D_{\text{copil}} = S(m^2)/1,73m^2 \times D_{\text{adult}}$ . S-uprafața corpului



3. tabele speciale – îndeosebi până la 1 an și pentru preparatele cu un indice terapeutic mic.
4. „dozis-factor” – „dozis-factor” raportul dintre suprafață și greutate
  - 6 luni = 1,8;
  - 1-6 ani = 1,6;
  - 6-10 ani=1,4;
  - 10-12 ani=1,2.

Mai întâi D adult/70kg, apoi se înmulțește cu „dozis-factor” și cu greutatea copilului la vârsta respectivă.

**5. raportul față de doza adultului**

Dacă D adult =1,0, atunci până la 1 an – 1/40 – 1/12 D adult;

- |               |                  |
|---------------|------------------|
| 2 ani – 1/10; | 6 ani – 1/4;     |
| 3 ani – 1/8;  | 8-10 ani – 1/3;  |
| 4 ani – 1/6;  | 11-14 ani – 1/2; |
| 5 ani – 1/5;  | 15-16 ani – 2/3. |



**Parametrii de securitate**

1. Indicele terapeutic (IT)
 

IT = DL50/DE50 (în condiții experimentale)

IT = DE50 /DT50 (în terapeutică)

Dacă: IT > 10 – SM poate fi folosită în terapeutică

IT < 10 – SM poate fi utilizată numai dacă nu sunt altele cu IT mai mare
2. Zona manubilă terapeutic (diapazonul terapeutic) intervalul dintre DE25 și DE99 (DM)
3. Limita de securitate standard (LSS)
 

LSS = DL1 – DE99/DE99 x 100
4. Factorul de securitate cert (Fs)Fs = DL1/DE99



**Acțiunea negativă a medicamentelor în timpul sarcinii**

**Embriotoxică** – acțiune asupra zigotei și blastocitului până la implantare – 1-3 săptămâni

- Estrogenii, progestativele, antimetaboliții (mercaptipurina, fluoruracilul), salicilații, dezoxicorticosteronul, barbituricele, sulfamidele etc.

**Teratogenă** – acțiune în perioada organogenezei 4-10 săptămâni

- I grup – foarte periculoase (absolut contraindicate gravidelor): talidomidul, metotrexatul, trimetoprimul, androgenii, anticoncepționalele.
- II grup – periculoase: antiepilepticele, dopanul, sarcolizina, antidiabeticele orale, alcoolul etilic, progesteronul.
- III grup – mai puțin periculoase: salicilații, cloramfenicolul, tetraciclinele, antituberculoasele, neurolepticele, propranololul.

**Fetotoxică** – acțiune asupra fătului caracteristică substanței date, îndeosebi în ultimele săptămâni

- Indometacina – provoacă închiderea ductului arterial înainte de naștere.
- Aminoglicozidele – efect ototoxic.
- $\beta$  – adrenomimeticele – dereglează metabolismul glucidic.



### Categoriile de medicamente în sarcină

- Categoria A: cuprinde medicamente care au fost testate în timpul sarcinii și care s-a constatat că sunt sigure
- Categoria B: medicamentele din această grupa nu au fost complet testate pe om în timpul sarcinii, însă experimentele pe animale nu au relevat efecte nocive. Utilizarea lor este relativ sigură dar pot apare probleme necunoscute.
- Categoria C: Siguranța utilizării nu este dovedită la oameni, unele medicamentele din această grupa nu au fost testate nici pe oameni, nici pe animale sau studiile efectuate pe animale au demonstrat efect nociv pentru făt.
- Categoria D: studiile au demonstrat anomalii fetale, dar beneficiile tratamentului pot depăși riscul potențial
- Categoria X: cuprinde medicamente strict interzise pe perioada sarcinii.



### Reacțiile adverse la întreruperea bruscă a tratamentului

**Efect „rebound”** (de ricoșet) – se declanșează la întreruperea unui tratament de lungă durată cu antagoniști farmacologici: H<sub>2</sub>-antihistaminice;  $\beta$ -adrenoblocante; colinoblocante centrale.

**Sindrom de retragere** – se declanșează la întreruperea bruscă a unui tratament cu agoniști farmacologici dintr- un sistem modulator sau inhibitor: opioide de tip morfină; barbiturice; benzodiazepine.

**Insuficiență funcțională** – se declanșează la întreruperea unui tratament de durată cu un hormon natural sau de sinteză utilizați ca medicație fiziopatologică, la doze farmacologice: glucocorticoizii.



### Efectele remediilor medicamentoase la administrarea repetată

#### Cumularea

- Materială – diminuarea metabolismului și eliminării preparatului în rezultatul patologiei ficatului și rinichilor sau supradozării în raport cu viteza epurării lui din organism (de exemplu – barbituricele, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace etc.).
- Funcțională – când majorarea efectului curativ și apariția efectelor toxice precedă acumularea materială a preparatului.

**Toleranța** – micșorarea treptată sau dispariția completă a efectului substanței datorită:

- micșorării reactivității receptorilor;
- sporirii metabolizării;
- declanșării mecanismelor reglatoare homeostatice, ce compensează efectele provocate de preparat.



Dependența medicamentoasă

*Psihică* sau/și *fizică*, caracterizată prin manifestări de comportament și alte reacții, care necesită nevoia de a utiliza substanța continuu sau periodic pentru a căpăta efecte psihice benefice sau a evita suferințele privațiunii.

**Sensibilizarea**-formarea anticorpilor care la administrarea repetată se va dezvolta reacție alergică, inclusiv de tip imediat.



### **Efectele medicamentelor la administrarea asociată**

**Sinergism**

- Sumează – la administrarea concomitentă a două preparate efectul lor se sumează.
- Potențare – când efectul la administrarea a două preparate e mai mare decât suma lor.

**Antagonism** – micșorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor:

- direct – acționează asupra acelorași receptori;
- indirect – acționează asupra diferitor receptori;
- chimic – substanțele conțin grupe chimice cu proprietăți opuse;
- fiziologic – acțiunea asupra acelorași sau diferiți receptori cu efecte opuse;
- unidirecțional – când un preparat înlătură efectul altuia, iar cel din urmă nu înlătură efectul primului;
- bidirecțional – când preparatele concomitent înlătură efectul unul altuia la mărirea dozei sau concentrației.

**Indiferență** – când efectele preparatelor nu se modifică la administrarea concomitentă.



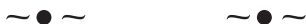
### **Farmacogenetică**

- Evaluarea efectelor terapeutice ale medicamentelor a permis, în timp, constatarea unor variații semnificative în acțiunea lor la bolnavi diferiți suferind de aceeași boală, precum și a unor reacții adverse neașteptate, uneori chiar fatale.
- Un rol important în producerea acestor variații individuale în eficacitatea medicamentelor îl au factorii genetici.

- Conceptul de farmacogenetică, definit ca *domeniul de studiu al variațiilor individuale (polimorfismelor) unor gene specifice asupra acțiunii și efectelor medicamentelor*.

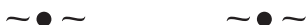
Cu alte cuvinte este un compartiment al farmacologiei care studiază acțiunea medicamentelor asupra organismului în prezența unor dereglări enzimatică congenitale (enzimopatii).

**Enzimopatie** – este o dereglare anormală congenitală (lipsă, diminuare sau accelerare) a activității unor enzime ale organismului.



### Farmacogenomică

- Analizele recente ale genomului uman au arătat că polimorfismele genetice sunt mult mai numeroase și mai frecvente în populațiile umane decât se credea anterior;
- Ca urmare, farmacogenetica a evoluat spre o variantă modernă numită farmacogenomică, care cercetează rolul întregului genom în metabolizarea și acțiunea medicamentelor.
- Dezvoltarea farmacogenomicii ar putea să permită în viitor – prin folosirea unor teste adecvate de predicție a răspunsului terapeutic – selecția medicamentului, stabilirea dozei optime pentru fiecare pacient și evitarea reacțiilor adverse sau, pe scurt, personalizarea medicației: „medicamentul potrivit pentru potrivit, la momentul optim și în doza adecvată”.



- Farmacoterapia – una din principalele metode de tratare a majorității bolilor la om cu medicamente;
- Farmacoterapia contemporană – o direcție a medicinei clinice, ce se dezvoltă vertiginos, ce elaborează sistemul științific de utilizare a SM;
- Farmacoterapia – examinează tactica (strategia) administrării curative a medicamentelor în diverse boli și variante de evoluție a lor (individual), adică principiile utilizării SM în diverse afecțiuni;
  - are ca obiect stabilirea condițiilor în care un anumit medicament poate fi folosit în scopul prevenirii, vindecării, ameliorării sau stabilirii diagnosticului unei stări patologice.
- Farmacoterapia – o disciplină sumară, ce se bazează pe:
  - metode contemporane de diagnosticare clinică,
  - metodologia medicinei bazate pe dovezi și
  - farmacologia clinică.



Farmacoterapia poate fi:

- Etiotropă – înlăturarea cauzei bolilor;
- Patogenetică – influențează mecanismele de dezvoltare a bolilor;
- Substitutivă – SM administrată compensează substraturile vital-importante, sinteza cărora în organism este dificilă sau imposibilă;



- Simptomatică – se blochează anumite sindroame sau simptome, care împovărează viața pacientului;
- De fortificare generală – restabilirea proceselor dereglate în sistemul adaptiv al organismului;
- Profilactică (preventivă) – în prevenirea dezvoltării proceselor acute sau prelungirii remisiei.

Farmacoterapia sau tratamentul medicamentos trebuie să fie eficientă, inofensivă și accesibilă.



Tactica farmacoterapiei inofensive la pacientul concret (individualizată) include rezolvarea următoarelor momente:

- Determinarea indicațiilor pentru farmacoterapie;
- Selectarea SM sau a asocierilor lor;
- Selectarea căilor, metodelor administrării medicamentelor și formelor medicamentoase;
- Determinarea dozei individuale (medicament-P) și regimului de dozare a preparatului (tratament-P);
- Corecția regimului de dozare a M pe parcursul farmacoterapiei efectuate;
- Selectarea criteriilor, metodelor, utilajului și termenilor de control a eficacității farmacoterapiei;
- Argumentarea termenilor și duratei farmacoterapiei;
- Determinarea indicațiilor și metodologiei de suspendare a SM.



Pentru ca farmacoterapia să fie maxim inofensivă ea trebuie să includă următoarele etape:

- Stabilirea diagnosticului și determinarea gravității stării pacientului;
- Aprecierea stării funcționale a organelor și sistemelor, participante la farmacocinetica și farmacodinamia SM;
- Selectarea modalității farmacoterapiei pentru pacientul dat;
- Selectarea grupei medicamentelor. Mai des se realizează după afecțiunea (sindromul) de bază, se determină scopul și sarcinile tratamentului pacientului concret.
- Selectarea personalizată a SM în corespundere cu particularitățile individuale ale farmacocineticii și farmacodinamiei cu respectarea următoarelor principii:
  - Cunoașterea enzimelor biotransformării și transportatorilor, participante la farmacocinetica medicamentelor;
  - Cunoașterea informației despre influența SM asupra enzimelor biotransformării și transportatorilor (inducția sau inhibiția);
  - Utilizarea anterioară de către pacient a inductorilor sau inhibitorilor ai enzimelor biotransformării și transportatorilor;
  - Necesitatea testării farmacogenetice (prezența polimorfismului genelor).



### **Farmacoterapia inofensivă insuficientă (neîndestulătoare)**

Problema insuficienței farmacoterapiei inofensive, necătând la apariția în practica clinică a unui enorm număr de medicamente noi (tot lăudate că sunt înalt eficiente și inofensive) și implementarea metodologiei medicinei bazate pe dovezi, își păstrează actualitatea pentru medicul practician.

În majoritatea tratatelor, manualelor, îndrumărilor și la diverse întruniri, prelegeri, conferințe au fost și sunt prezentate date (informații) contemporane (de ultimă oră) referitoare la epidemiologia reacțiilor adverse nefavorabile ale medicamentelor, clasificările lor, principalele mecanisme și factori ai riscului de dezvoltare a acestora.



### **MEDICINA PERSONALIZATĂ: MEDICINA VIITORULUI**

Pe parcursul ultimelor decenii, tratamentul mai multor patologii a început cu o trecere de la abordări generale la strategii mai personalizate. Ca urmare, pacienților li se poate prescrie cel mai bun medicament în funcție de configurația lor genetică sau de subcategoria specifică a bolii de care suferă. Astfel, medicul are posibilitatea de a selecta cu mai mare precizie medicamentul și doza adecvată, diminuând riscul producerii efectelor secundare grave la anumite categorii de pacienți. Cu alte cuvinte, chiar și în rândurile pacienților care suferă aparent de aceeași maladie, cu aceleași simptome, tratamentul necesită a fi individualizat în baza unor teste genetice predictive sau de prognoză. În cele din urmă, aceste teste ar putea să se extindă până la determinarea secvenței de ADN, de exemplu în celulele canceroase ale unui pacient concret. Această nouă abordare se numește medicină personalizată: medicină a viitorului, cum o numesc specialiștii, și se bazează pe teste genetice pentru a stabili cel mai bun tratament pentru un bolnav concret sau metoda de prevenție ideală în cazul în care pacientul are predispoziție pentru o anumită maladie.

Domeniul medical a înregistrat progrese extraordinare în ultimele decenii, însă mereu este loc de mai bine: la nivel global, 90% dintre medicamentele folosite acum sunt eficiente la aproximativ 40% dintre pacienți, iar 5%-7% din totalul internărilor în spital sunt cauzate de reacții medicamentoase adverse, în timp ce o cincime dintre decese survin în urma efectelor adverse ale farmacoterapiei. Deși termenul „medicină personalizată” a apărut de vreo 10 ani în urmă, această noțiune pentru țara noastră rămâne tractată foarte îngust chiar și în rândurile specialiștilor din lumea medicală, limitându-se la noțiunea „tratează bolnavul, dar nu boala”, după cum a spus și profesorul M. Ia. Mudrov încă în secolul XVIII: „Fiecare bolnav, conform deosebirilor constituționale ale lui, necesită un tratament deosebit. Boala este una și aceeași. Trebuie tratată nu boala, ci bolnavul”. Este necesar de a menționa, că acest termen deseori este asociat cu noțiunea „Farmacogenetică” – termen ce se referă la răspunsul genetic la medicație, apărută

ca rezultat al variației la nivelul genelor ce codifică metabolismul medicamentelor (farmacocinetica) sau al receptorilor (farmacodinamica). Aceste teste clasice pacienții în cei cu risc sporit la reacții adverse și cei care răspund diferentiat la dozele de medicamente, deci este parte integrată a medicinei personalizate. Totodată, ținem să menționăm că noțiunea „medicină personalizată” este mult mai vastă și include, în primul rând, stabilirea unui diagnostic cu un înalt grad de precizie, tratament individualizat, precum și măsuri de profilaxie a maladiilor sau a complicațiilor cauzate de boală sau de tratamentele aplicate, bazat pe particularitățile individuale ale pacientului. Aceste particularități pot fi determinate folosind tehnologii molecular-genetice contemporane: testarea genetică, biomarkerii și altele. Astfel, medicina personalizată permite de a spori eficacitatea și inofensivitatea tratamentului pacienților cu diferite afecțiuni.

La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece unul dintre cele mai importante elemente ale sistemului de ocrotire a sănătății: reducerea cheltuielilor de rînd cu sporirea eficacității și inofensivității terapiei medicamentoase, ajustate la necesitățile fiecărui pacient în parte. Spre exemplu, numai warfarina administrată în baza testării farmacogenetice permite economia a cca 5000 \$ la 100 de pacienți tratați anual.

Actualmente, elementele medicinei personalizate sunt pe larg aplicate în oncologie, cardiologie, în patologii rare întâlnite, dar, odată cu experiența acumulată, aceste elemente urmează să fie extrapolate și în celelalte domenii medicale: astrogologie, endocrinologie, pulmonologie etc.

Terapia medicamentoasă personalizată folosește indicatori biologici sau „biomarkeri” cum ar fi secvențe de ADN sau prezența ori absența unor receptori de substanțe chimice – ca indicatori ai modului în care pacienții ar trebui tratați, dar și pentru a estima probabilitatea ca intervenția să producă efectele dorite sau nedorite. Este necesar de a menționa că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, dar și factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate.

Astfel, se propun noi abordări în ceea ce privește clasificarea, etiopatogenia, diagnosticarea, tratamentul și prevenirea maladiilor, reieșind din informațiile biologice, etnice și ale mediului ambiant pentru fiecare individ în parte. Totodată, medicina viitorului poate fi definită ca P4: Predictibilă, Preventivă, Personalizată și Participativă. Conceptul de medicină P4 exprimă abordarea individualizată a problemelor din sistemul ocrotirii sănătății.

Conceptul nu e nou: se știe, de exemplu, de câteva decenii că oamenii care au o deficiență genetică a unei enzime denumite G-6-FDG (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza) pot ajunge foarte rapid la forme grave de anemie, dacă se expun anumitor substanțe medicamentoase (spre exemplu: primachina, clorochina, dapsonul, sulfacilul sodic, nitrofurantoina, acidul acetilsalicilic, acidul nalidixic, cloralfenicolul și altele). Incidența acestei enzimopatii constituie 1-15%, la europeni fiind mai mică. În mod similar, grupurile etnice și indivizii diferă foarte mult în privința capacității de epurare a medicamentelor, din cauza diferențelor în activitatea enzimelor care metabolizează sau scindează substanțele chimice. Acest factor este important pentru că cei cu metabolism lent, denumiți „metabolizatori

lenți”, sunt purtători de mutații ale genelor ce determină inhibarea sintezei sau sinteza unei enzime ineficiente, ce participă la metabolismul preparatelor medicamentoase. În acest caz medicamentul va rămâne în circuit mai mult timp, efectul terapeutic va fi mai intens, efectele adverse mai pronunțate, fapt ce impune necesitatea micșorării dozei. „Metabolizatorii rapizi” sau „superactivi” sunt persoane, la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei și care contribuie la sporirea metabolizării și eliminării medicamentului și respectiv la micșorarea sau lipsa efectului la preparat. La acești pacienți medicamentul trebuie să fie administrat în doze mai mari ca cele terapeutice medii. Astfel, cunoscând aceste particularități am putea evita la primii riscul unei supradozări cu apariția efectelor adverse și a complicațiilor, iar la cei din urmă am preveni administrarea unor cantități insuficiente și respective a unui tratament ineficient. Biomarkerii de prognoză au început să facă o mare diferență și în terapiile oncologice.

Totodată este de menționat faptul că medicina personalizată rămâne un avantaj și pentru companiile farmaceutice. Astfel, un avantaj de partea producătorilor de medicamente este că prezența biomarkerilor va permite acestora să desfășoare studii clinice focusate pe un număr limitat de pacienți. În orice tip de experiment, un principiu fundamental este că încrederea în rezultatele studiului crește proporțional cu numărul subiecților sau repetărilor. Excepție este cazul în care efectele intervenției sunt profunde, iar studiile pe un număr limitat de subiecți nu prezintă date statistic semnificative. Aici biomarkerii schimbă lucrurile. Ei pot ajuta producătorii să conceapă studii clinice care vor demonstra eficacitatea și siguranța unui medicament pentru o anumită categorie de pacienți. Astfel, atunci când medicamentele ajung să fie aprobate pe baza folosirii biomarkerilor, indicațiile terapeutice aprobate ar putea deveni mai restrictive – va reduce, cu alte cuvinte, grupul de pacienți pentru care este destinat medicamentul.

Medicina personalizată va permite un tratament mai eficient, oferind pacienților medicamente eficiente la nivel individual, pentru fiecare în parte, erorile pot fi evitate și reacțiile adverse reduse. Progresul va depinde însă de abilitatea medicilor de a se adapta la noile descoperiri, precum și de capacitatea industriei farmaceutice de a ține pasul cu necesitățile acestui sector. De asemenea, este nevoie de colaborare și parteneriat între mediul academic și industrie, precum și între industria farmaceutică și domeniul de diagnostic. Este important ca guvernele să recunoască raportul calitate-preț al acestor soluții inovatoare și să se asigure că prevederile cadrului de reglementare în domeniul ocrotirii sănătății este în pas cu progresul științific. Este esențial ca rolul medicinei personalizate să fie amplificat, astfel încât și pacienții tarii noastre să beneficieze de un acces mai bun la noile descoperiri științifice.

### **Perspectivile Medicinei Personalizate în Republica Moldova**

Medicina genomică sau personalizată are, în prezent, un impact destul de modest în multe arii terapeutice din cauza lipsei unor sisteme efective de decizie clinică bazată pe dovezi, precum și a laboratoarelor performante capabile să determine testările genetice solicitate. Pe de altă parte, lipsa unor studii clinice multicentrice, care să demonstreze utilitatea testelor genomice, poate reprezenta

un alt obstacol în implementarea clinică a acestor teste. Aceste studii bazate pe strategii genomice („gene-based strategy”) trebuie să urmărească asocierea dintre genotipul pacientului și sensibilitatea la un anumit medicament.

Descoperirile științifice oferă tehnologii capabile să contribuie la optimizarea strategiilor de prevenție, diagnostic și de ameliorare a rezultatelor, depășind vechea paradigmă „un medicament pentru toți” („one-size-fits-all”).

Pentru țara noastră, un prim pas în implementarea metodologiei medicinei personalizate este organizarea și asigurarea bunei activități a unui Centru specializat în domeniul medicinei personalizate destinat să suporte examenul diagnostic funcțional de înaltă calitate, cu următoarele departamente: laborator farmacocinetic, laborator farmacogenetic, servicii specializate în diagnosticare (de ex.: aplicarea metodelor de determinare a activității izofermentului citocromului P450), în cardiologie, oncologie, pulmonologie, endocrinologie și serviciul consultativ (experți).

**În concluzie:** Avantajele medicinei personalizate sunt incontestabile, atât pentru fiecare pacient în parte, cât și pentru întreg sistemul de sănătate, și motivează în mare măsură inițierea aplicării principiilor medicinei personalizate atât în domeniul oncologiei și cardiologiei, cât și în celelalte domenii ale medicinei. Noile tehnologii cu aplicație în medicină pot pava calea către o terapie personalizată reală, dar pentru aceasta sunt necesare investiții în crearea centrelor specializate în domeniul medicinei personalizate, în pregătirea corespunzătoare a medicilor, educarea pacienților, precum și în îmbunătățirea comunicării medicului cu pacientul.

Medicina personalizată are beneficii la nivel individual, pentru fiecare pacient care are acces la ea, dar și pentru sistemul de sănătate, prin diminuarea costurilor per total, prin stabilirea diagnosticului precis, selectarea tratamentului corect, evitarea polipragmaziei și diminuarea efectelor adverse.

### **Medicina personalizată și implementarea ei în practica sistemului de sănătate**

În secolul XXI în practica sistemului de sănătate continuă să se implementeze noi și noi grupe de medicamente. Necătând la aceea, că utilizarea medicamentelor se întemeiază pe principiile medicinei bazate pe dovezi, eficacitatea tratamentului constituie numai 60% (OMS, 2009). Crește frecvența reacțiilor medicamentoase nedorite, inclusiv cu sfârșit letal, în special la utilizarea așa medicamente cum sunt: cerivastatina, cizaprid, terfenadina, etc.



Cauzele reacțiilor adverse la medicamente.

A. Din partea medicamentului:

- Medicamente posesoare, de rând cu acțiunea de bază, a multor efecte nedorite (secundare), inclusiv și dezvoltarea dependenței față de ea.
- Medicamentele ne cercetate complet (multilateral) și nedepistarea unor efecte nocive pe care le posedă.
- Medicamente necalitative. Calitatea joasă a medicamentelor și condițiile de păstrare a medicamentelor (în încăperi nepotrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).

- Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacții adverse.
- Numărul mare de medicamente suspecte (dubioase).
- Medicamentele falsificate (contrafăcute).



#### B. Din partea pacientului:

- Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.
- Ne suportul unor medicamente.
- Motivele genetice – enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente – glicoproteina-P.
- Utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat.
- Autotratamentul.



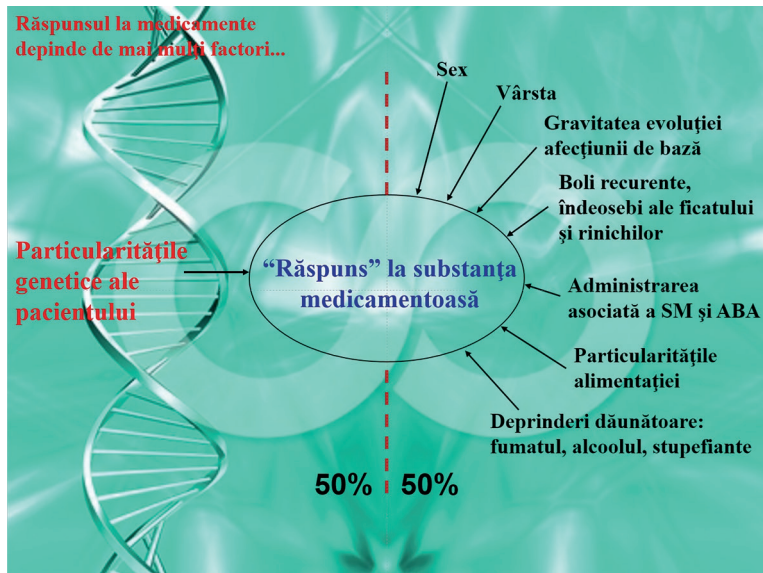
#### C. Din partea medicului:

- Utilizarea nerațională a medicamentelor.
- Complanța necorespunzătoare a bolnavului (45%).
- Erori de posologie (supradozare) și în modul de administrare (42%).
- Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%).
- Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).
- Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%), polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele – pe contul pacientului).
- Lipsa de competență a personalului medico-santar (5%)
- Abuzul (sau înclinația) spre medicamentele noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (herbalaif, picăturile Beriș).
- Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna obiectiv reflectă informația despre reacțiile adverse.
- Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.
- Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termeni expirați.
- Utilizarea medicamentelor inutile (fără trebuință, de prisos) destul de reclamate la tele-radio, mas media.
- Insistența și interesul de a prescrie pacientului medicamentele anumitor firme.

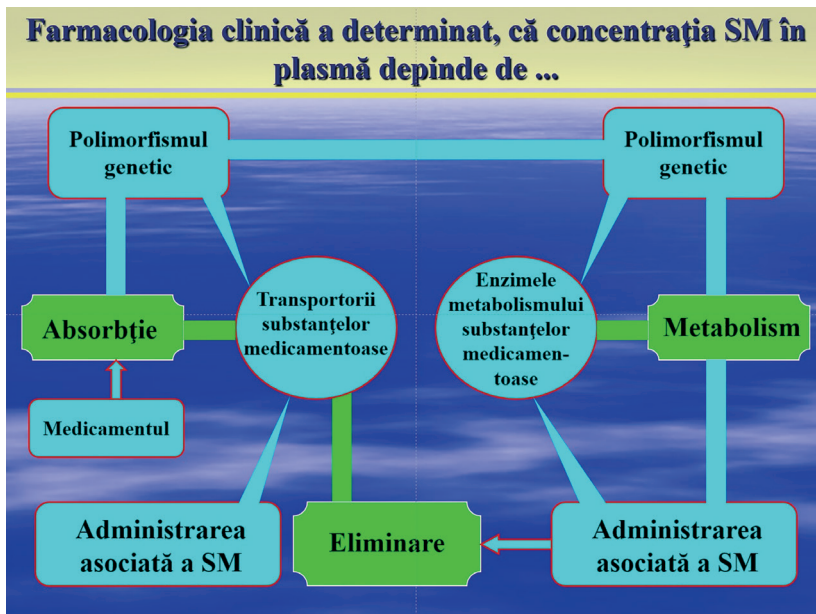


În cercetările multor clinicieni s-a demonstrat, că la administrarea dozelor standarde a multor substanțe medicamentoase la o parte de pacienți concentrația lor în sânge devine foarte mare – apar efecte adverse, la alții – concentrația rămâne destul de joasă și tratamentul este neefectiv (ineficient).





- Glicoproteina – P – un produs al genei MDR1, prezintă o pompă ATP – dependentă, localizată pe membrana citoplasmatică a diverselor celule și exercită aruncarea în spațiul extracelular a diferitor xenobiotice, inclusiv și a SM.
- Glicoproteina – P este depistată în enterocite, hepatocite, celulele tubilor renali proximali, endoteliocitele barierelor histohematice (hematoencefalice, hematoovariene, hematotesticulare, hematoplacentare).



- În intestin glicoproteina P execută rolul unui fel de pompă, care „pompează” SM din celulă în lumenul intestinal; fiind localizată în hepatocite – elimină xenobiotice în bilă; din tubii renali în urină, fiind în endoteliocitele barierelele histohematice – preîntâmpină penetrarea xenobioticelor în SNC, ovar, testicul, prin placentă. Așadar funcția de bază a glicoproteinei P este de a împiedica absorbția xenobioticelor, iar la pătrunderea lor în organism eliminarea mai rapidă.



Substrate ale glicoproteinei P sunt: glicozizii cardiaci, blocantele canalelor de Ca, statinele, blocantele H<sub>1</sub>-histaminoreceptorilor, macrolidele, unele citostatice, preparatele antiretrovirale și al.

**Substrate, inhibitori și inductori ai glicoproteinei P (după Marzolini și al., 2004)**

Substanța medicamentoasă	Substrate	Inhibitori	Inductori
Domperidona, Amitriptilină, Digoxină, Diltiazem, Cortizol, Levofloxacină, Lozartan, Lovastatină, Loperamidă, Metilprednizolonă, Ondansetron, Paroxetina, Ranitidina, Sparfloxacină, Talinolol, Telmisartan, Terfenadina, Tetraciclină, Fescofenadina, Fenitoina, Fenobarbital, Celiprolol, Cimetidina	✓	-	-
Amiodaronă, Ketoconazol, Sertralină, Bromcritina, Dipiridamol, Claritromicina, Metadonă, Nicardipină, Pentazocină, Progesteron, Propafenon, Rezerpina, Spironalocton, Fluoxetina, Clorpromazina, Carvedilol	-	✓	-
Fenotiazină, Sunătoare (hiperforin), Acidul retinolic, Rifampicina	-	-	✓
Dexametazon, Morfina, Rifampină	✓	-	✓
Atorvastatină, Verapamil, Intraconazol, Tacrolimus, Chinidină, Ciclosporină, Eritromicină	✓ =	✓ =	-

Modificările farmacocineticii SM-substrate ale glicoproteinei P are loc în organismul uman la utilizarea asociată a lor cu medicamentele, care sunt inhibitoare (verapamil, itraconazol, ciclosporina A, chinidină, chetoconazol, spiro-nolactonă, carvedilol și al.). În această situație se constată creșterea concentrației SM – substrate a glicoproteinei P (datorită unei absorbții mai complete și diminuarea eliminării) și prin urmare, crește și riscul de dezvoltare a reacțiilor medicamentoase nedorite.

Ex.:

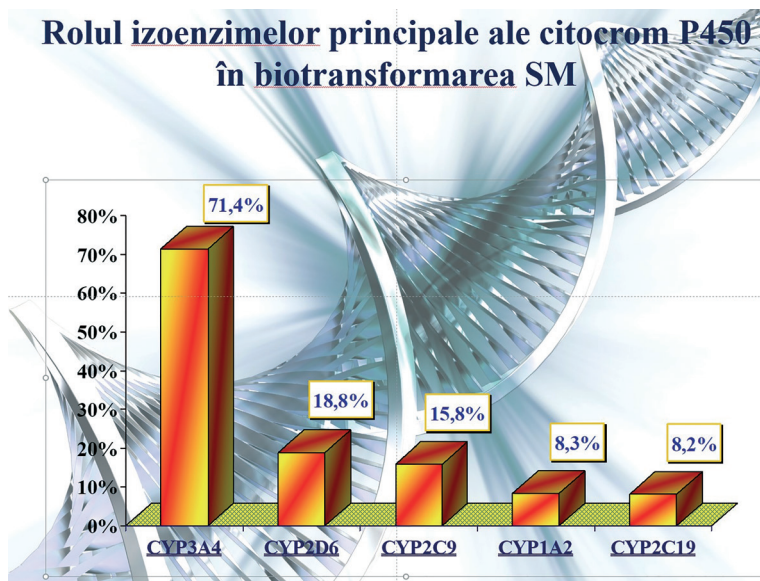
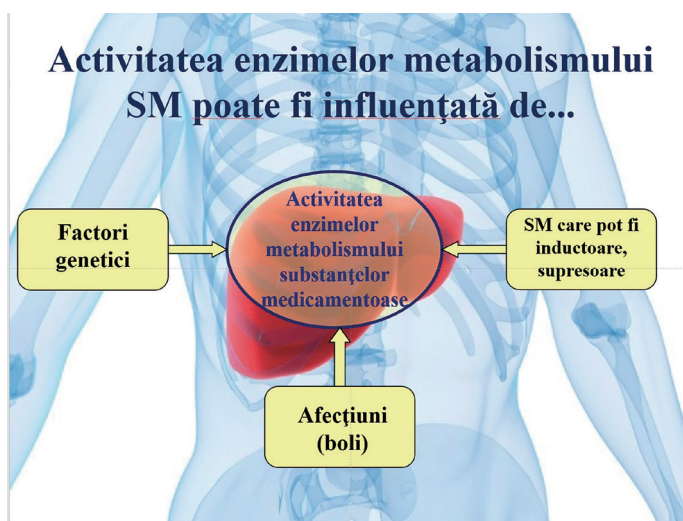
- chinidina mărește concentrația digoxinei în plasmă – crește riscul intoxicației digitale din motivul reducerii activității glicoproteinei P.
- glicoproteina P mărește permeabilitatea barierei hematoencefalice pentru unele SM: chinidina sporește penetrarea loperamidei (substrat al glicoproteinei P) în SNC și provoacă acțiune morfinoforă necaracteristică ei.



Inductorii glicoproteinei P măresc activitatea și duc la reducerea concentrației SM – substrat a glicoproteinei P în serul sanguin (datorită inhibiției absorbției și intensificării eliminării) și, ca urmare, și insuficiența eficacității SM (vezi tabelul).

Interacțiuni farmacocinetice ale glicoproteinei P pot avea loc și cu plantele medicinale:

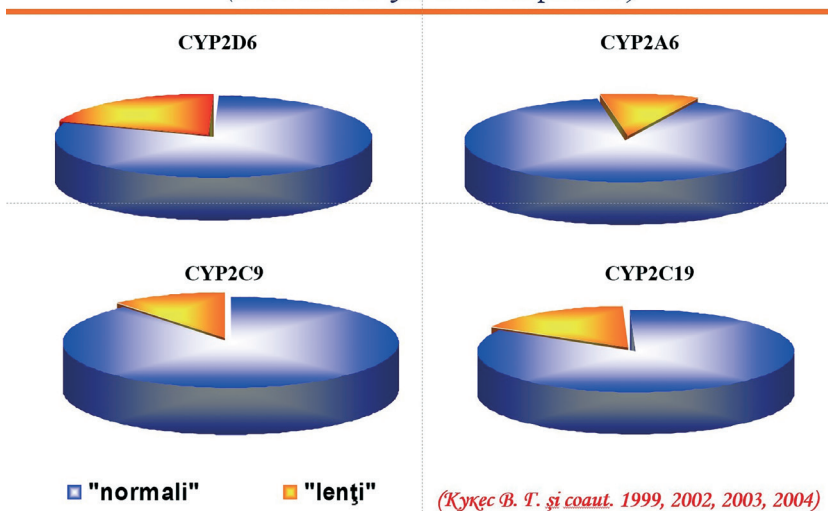
- Pojarniță (sunătoare) – un inductor puternic al glicoproteinei P.
- Armurariu – mărește activitatea proteinei.



~ ● ~                      ~ ● ~

## S-a determinat frecvența allelei "lente" ai genelor a diferitor enzime ale biotransformării SM

(cercetările s-au efectuat la 800 persoane.)



- ~ ● ~                      ~ ● ~
- S-a demonstrat, că oscilarea dozelor medicamentului depind de dereglările metabolismului și eliminării SM din organism.
  - În aceste procese un rol important îl joacă izofermenții citocromului P450 și transportorii.
  - Reducerea activității lor poate fi condiționată de:
    - afecțiuni grave;
    - alte xenobiotice-medicamente, sucuri de fructe;
    - polimorfismul genetic al genelor ce codează aceste proteine.

~ ● ~                      ~ ● ~

### Cum trebuie să procedeze medicul, ca farmacoterapia să fie eficientă și inofensivă?

Medicul trebuie să însușească metodologia medicinei personalizate.

**Medicina personalizată** – metodologia tratamentului medicamentos al bolilor bazată pe cunoașterea particularităților biologice ale omului.

~ ● ~                      ~ ● ~

*„Fiecare bolnav conform deosebirilor constituționale ale lui, necesită un tratament deosebit. Boala este una și aceeași. De tratat trebuie nu boala, ci bolnavul”.*

Profesorul M. Ia. Mudrov (sec. XVIII)

## Ce stopează implementarea modelului medicinei personalizate în practica ocrotirii sănătății din RM?

Până în prezent, nu sunt elaborate metodele de determinare a activității izofermenților citocrom P450, însă această situație poate fi rapid modificată.

Sunt date veridice, că majoritatea izofermenților participă în metabolismul multor enzime, hormoni și medicamente mai puțin toxice.

Așa dar, studiind concentrația acestor indici și metaboliților lor, e posibil de vorbit despre activitatea izofermenților, conform acestor raporturi (relații).



### Determinarea activității izofermenților ai citocrom P450

Izofermenții citocrom P450	Substanțele medicamentoase – substrat a izofermenților	Apresiasi activității izofermenților
CYP3A6	Statinele, blocantele H <sub>1</sub> -histaminoreceptorilor, citostaticele.	<ul style="list-style-type: none"><li>determinarea concentrației 5-hidroxi-colesterolului în plasma sanguină.</li><li>determinarea raportului concentrației cortizolului către 6-betahidrocortizolul în urină.</li></ul>
CYP2D6	Beta-adrenoblocantele, antidepresantele, preparatele antipsihotice, metoclopramida	determinarea concentrației pinolinei și metabolitului ei 6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-hidrobetacarbolin în urină, sau a metabolitului monodietilmetoclopramida.
CYP2C9	Anticoagulantele orale, AINS, substanțele antidiabetice	determinarea concentrației losartanului și metabolitului lui E-3174 în urină.
CYP2C19	Inhibitorii pompei protonice, clopidogrel, substanțele anticonvulsivante	determinarea concentrației 6-hidroxi-omeprazolului și metabolitului lui în sânge.



### Metode inovatoare ale medicinei personalizate ce contribuie la individualizarea utilizării medicamentelor

- Determinarea concentrației medicamentelor utilizate în plasma sanguină (laborator farmacocinetic)
- Studiul activității izofermenților, responsabili de metabolismul medicamentelor: absorbție, biotransformare, eliminare (laborator farmacocinetic)
- Testarea genetică: depistarea polimorfismului genelor, ce codează enzimele biotransformării și transportorii substanțelor medicamentoase (laborator farmacogenetic).



Până în prezent lipsesc teste-exprès pentru determinarea activității izofermenților citocrom P450.



Astfel de abordare a medicinei personalizate sunt argumentate economic, deoarece permit de a economisi resurse datorită reducerii cheltuielilor pentru tratamentul neeficient și corecția efectelor adverse ale medicamentelor.

Funcționarea centrului medicinei personalizate:

- Medicul curant prezintă informație despre pacient și întocmește întrebările prin poșta electronică.
- La necesitate în Centru se trimit probele lichidelor biologice (sânge, urină și al.)
- Specialistul Centrului ajută la concretizarea și argumentarea farmacoterapiei: selecția medicamentelor și schemelor (regimului) de dozare a lor.



### **De ce este necesar la organizarea Centrului medicinei personalizate?**

- Cadre calificate
- Baza materială (echipament pentru laborator)
- Formarea competențelor la medici și managerii sistemului de sănătate.

**Așa dar, Medicina personalizată – un instrument inovațional și de înaltă tehnologie al modernizării sistemului de sănătate și îmbunătățirii calității vieții oamenilor.**

*„Mai bine omul fără bani, decât bani fără om”.*

Înțelepciunea antică



Medicina personalizată sau farmacoterapia personalizată are vocația de a ajuta medicul „de a vedea” după comprimată-pacientul concret.

Folosirea în practica clinică cotidiană a metodelor tehnologice înalte, inovative ale medicinei personalizate, concomitent cu succesul medicinei bazate pe dovezi, permite de a reduce frecvența reacțiilor adverse, inclusiv cele cu final letal, de a spori calitatea farmacoterapiei.

Mai mult ca atât, posibilitățile medicinei personalizate necesită a fi considerate în procesul de perfecționare a sistemului de farmacovigilență, și anume, a celui compartiment, care se referă la elaborarea și implementarea metodelor ce măresc inofensivitatea utilizării SM.



Actualmente, un domeniu de dezvoltare a medicinei personalizate, destul de important pentru practica clinică, este selecția personalizată a SM în baza determinării particularităților genetice ale pacientului sau atitudinea farmacogenetică față de tratamentul medicamentos.

Aceasta se explică prin aceea, că anume particularitățile genetice ale pacientului într-o măsură mai mare determină „răspunsul farmacologic” la administrarea SM, și în primul rând, la dezvoltarea reacțiilor adverse.

Determinarea particularităților genetice va permite medicului să selecteze individual cele mai eficiente și inofensive SM din anumite grupe farmacologice, precum și dozele lor (atitudine farmacogenetică).

Modalitate de selectare a medicamentelor și de determinare a dozelor lor este importantă în cardiologie (anticoagulante orale, β-AB, statine), pulmonologie (β-AM), reumatologie (metotrexat), psihiatrie (antidepresante, neuroleptice, tranșilizante), neurologie (anticonvulsivante), oncologie (citostatice).

Metoda aceasta nu numai va spori eficacitatea tratamentului și reduce frecvența de apariție a efectelor adverse, dar și de a economisi la medicamentele costisitoare, care la selectarea empirică pot fi neefective pentru pacientul concret.

Din aceste considerente, metoda farmacogenetică este mai justificată în tratamentul pacientului cu risc înalt de dezvoltare a reacțiilor adverse nedorite, precum și în administrarea SM cu:

- spectru mare și expresiv al reacțiilor adverse nedorite;
- utilizare de lungă durată (cardio-vasculare, psihotrope, hormonale etc.);
- diapazon terapeutic îngust;
- foarte costisitoare.

Polimorfism al genei	Proгноza-rea RAN ale:	RAN	Cerințele	Se va reduce frecvența complicațiilor la	Teste obligatorii
Variantele CYP2C9*2 CYP2C9*3 și sistemelor leicotriene	AINS, inclusiv ibuprofenului permis în pediatrie	Dereglări gastrointestinale, ulcer și erozii gastrice, hemoragii GI,  Astmă aspirinică	Administrarea AINS în doze minime sau substituit cu paracetamol, care nu este metabolizat de către CYP2C9. De exclus AINS și substituit tot cu paracetamol	AINS”	Copiilor, adulților la care este pronosticat administrarea de lungă durată și frecvență a AINS (afecțiune a aparatului locomotor)
Al genei CYP2D6 și variantei CYP2D6*4	Neurolepticelor, antidepresantelor	Sedație, sindrom extrapiramidal, hepatotoxicitate		Neuroleptice, antidepresive	Pacienților profilului psihiatric
	Anticoagulantele orale	Hemoragii cerebrale	Selecția dozelor inițiale ale varfarinei	Ictus cerebral, profilaxia trombozelor și tromboemboliei	Tuturor pacienților cu risc mare de apariție a trombozei, tromboemboliei (fibrilație atrială, protezarea valvelor etc.), ce necesită administrare de lungă durată a anticoagulantelor indirecte

Polimorfism al genei	Proгноza-rea RAN ale:	RAN	Cerințele	Se va reduce frecvența complicațiilor la	Teste obligatorii
Genei: TPMP UGT1A1	Citostaticelor (6-mercaptopurină) Irinotecan Fluoruracil	Complicații mielotoxice	Se va administra în doze de 8 ori mai mici decât cele standarde		Pacienților adulți și copiilor cu leucoze, cancer rectal



**Medicina personalizată** – o nouă modalitate pentru profilaxia (prevenirea) și tratarea afecțiunilor omului, bazată pe particularitățile individuale a lui.

Aceste particularități pot fi determinate, folosind tehnologii molecular-genetice contemporane (testarea farmacogenetică, biomarkerilor și al.).

Aceste cercetări permit de a mări eficacitatea și inofensivitatea tratamentului pacienților cu afecțiuni ale sistemului cardio-vascular, locomotor, TGI și altele.



Medicina personalizată contribuie:

- calitativ și mult mai efektiv de a efectua dispensarizarea cu reducerea ulterioară a morbidității afecțiunilor cardiovasculare, oncologice;
- selectarea mai concretă a SM și determinarea regimului de dozare și ca rezultat un efect mai pronunțat în tratamentul pacienților cu reducerea efectelor adverse nedorite.

Ex: în boli cardiovasculare grave se administrează statinele și antiagregantele.

Asocierea lor incorectă contribuie la:

- lipsa efectului clinic;
- cheltuieli financiare a pacientului pentru procurarea lor;
- gravitatea afecțiunii nu se micșorează;
- crește frecvența reacțiilor adverse nedorite.
- supravegherea corectă a gravidelor cu considerarea anumitor parametri contribuie la reducerea frecvenței dezvoltării patologiilor congenitale la făt;
- depistarea afecțiunilor genetice grave la nou-născuți și întocmirea etapelor corecte de tratament (vaccinarea, alimentația, supraveghere preventivă);
- efectuarea corectă a examenului profesional, considerând particularitățile genetice depistate la contingent ceea ce va reduce mortalitatea, invaliditatea, incapacitatea de muncă a populației;
- micșorarea dotărilor pentru achiziționarea medicamentelor scumpe;
- modificarea pozitivă a parametrilor demografici.



Așa dar, sensul medicinei personalizate constă în prescrierea tratamentului pacienților, reieșind din particularitățile individuale, și ceea ce este deosebit de important – „setul” polimorfismului anumitor gene. Aceasta va contribui ca tratamentul medicamentos să devină maxim eficient și inofensiv.

Organizarea laboratorului farmacogenetic poate fi un pas serios în ameliorarea calității tratamentului pacienților.



**C. Acțiunile adverse a medicamentelor. Farmacotoxicologia. Complicațiile farmacoterapiei (tratamentului medicamentos). Supravegherea și farmacovigilența. Farmacoepidemiologia. Autotratamentul empiric și responsabil sau automedicația. Supradozarea medicamentelor. Principiile de bază ale tratamentului intoxicațiilor acute cu medicamente**

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 pot conduce la complicații grave și chiar cu sfârșit letal. Reacții adverse apar la utilizarea oricărui medicament. Frecvența reacțiilor adverse la administrarea medicamentelor în ultimii 15 ani a crescut de la 10 la 40%. În tratamentul ambulatoriu frecvența acestora ajunge la 10-20%, iar 0,5-5% dintre pacienți necesită chiar internare (spitalizare) pentru tratarea complicațiilor, provocate de substanțele medicamentoase.



Conform definiției OMS, reacție adversă medicamentoasă reprezintă orice reacție dăunătoare ce apare întâmplător în cursul unui tratament cu medicamentul respectiv administrat în doză obișnuită folosită la om.

Există mai multe alte definiții ale reacției adverse medicamentoase, care diferă doar prin puține nuanțe, dar conținutul lor este în esența același și anume: acțiunea secundară a medicamentelor sau reacțiile adverse (RA), provocate de medicamente, sunt efectele dăunătoare, nedorite ce apar la utilizarea dozelor de medicamente recomandate (uzuale) pentru prevenirea (profilaxia), diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor. Sinonimele acțiunii secundare a medicamentelor sunt afecțiuni medicamentos-asociate, medicamentos-condiționate sau iatrogene.



Statistica și evidența RA a medicamentelor prezintă o problemă complicată, 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 inițial a efectuat-o centrul „Evaluare clinică și farmacovigilență” al Institutului Național de Farmacie în colaborare cu catedra farmacologie și farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, în prezent o efectuează a AMDM.



Actualmente organizarea rețelei naționale de supraveghere a medicamentelor și activitatea respectivă în această direcție cu formarea unui fond (bancă) de date referitoare la Reacțiile adverse ale medicamentelor se realizează în baza ordinului

MS Nr.75 din 17.03.1999 și nr. 20 din 12.01.2006. „Cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice în Republica Moldova”. Pentru a evidenția reacțiile adverse mai rar întâlnite, după inițiativa OMS, 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 (pacienții administrează medicamentul pe parcursul unui an și mai mult). De aceea multe reacții adverse grave sunt depistate deja după înregistrarea medicamentului – perioada de postînregistrare sau postmarketing, în cadrul acțiunilor de farmacovigilență.



Frecvența înaltă a reacțiilor adverse ale medicamentelor este un nou motiv al morbidității și mortalității, ceea ce esențial sporește costul tratamentului. Frecvența reacțiilor adverse în condițiile de spitalizare este în medie de 15%, dar varietățile sunt foarte mari. Bătrânii, copiii, femeile însărcinate prezintă un risc foarte mare. Aproximativ 25% din toate spitalizările sunt datorate bolii medicamentoase. În SUA într-un spital obișnuit de 700 de paturi pentru tratamentul complicațiilor iatrogene anual se cheltuie 5,6 mln dolari. Cheltuielile cauzate de morbiditatea condițional-medicamentoasă și mortalitate în SUA anual constituie 76 mld dolari.



În pofida organizării unei rețele întregi de centre la nivel statal și regional, referitor la monitoringul reacțiilor adverse ale medicamentelor a descris proprietatea reacțiilor adverse la medicamente de a camufla (masca) boala inițială și a argumentat 5 motive de ce reacțiile adverse rămân neconstatate:

1. Reacțiile adverse pot fi întru-atât de neobișnuite și neprevăzute, încât ar fi greu de a suspecta legătura lor cu medicamentul aparent inofensiv, administrat de către pacient.
2. Dereglările provocate de medicamente deseori pot imita afecțiunile naturale.
3. Reacțiile adverse apar cu o amânare îndelungată.
4. Medicamentul poate provoca recidivă a bolii naturale sau dereglări la persoanele sensibile.
5. Tabloul clinic al bolii poate fi întru-atât de complicat, încât reacțiile provocate de medicament decurg neobservat.





Reacțiile adverse ale medicamentelor sunt greu deosebite 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 vigoare pe toată durata utilizării medicamentului. E foarte dificil de a determina legătura reacțiilor nedorite cu utilizarea medicamentelor. De exemplu, dezvoltarea adenocarcinomului vaginal la fetele, născute de mamele care utilizau în perioada gravidității doze mari de estrogeni, este greu de diferențiat de situațiile apariției tumorii de sine stătătoare.



Reacțiile iatrogene pot prezenta manifestări asemănătoare cu manifestările afecțiunii însăși, în tratamentul căreia se folosesc deja medicamente, mai ales dacă aceste dereglări prevalează în tabloul clinic. Așa, utilizarea analogului nucleozidelor fialuridinei la pacienții cu hepatită virală B poate provoca dereglări ale funcției ficatului. De aceea agravarea funcției ficatului poate fi determinată 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 complicată și de tratamentul concomitent. Așa, de exemplu, corticosteroizii și antihistaminicele pot semnificativ influența apariția complicației iatrogene și împiedică depistarea ei.



Principalele simptome ale reacțiilor adverse, în ordinea descrescândă a frecvenței, se situează, la nivelul pielii, tubului digestiv, sistemului nervos central, sângelui, aparatului circulator.

Se disting 4 tipuri de efecte adverse ale medicamentelor:

- Tip A – reacții previzibile frecvente, datorate activității farmacologice a medicamentului, care pot fi observate la orice individ.
- Tip B – reacții imprevizibile nefrecvente ce pot fi întâlnite numai la oameni sensibili.
- Tip C – reacții provocate de terapia îndelungată (dependența sau pasiunea medicamentoasă).
- Tip D – efectele cancerigene, mutagene și teratogene a medicamentelor.

După mecanismul lor efectele adverse pot fi de tip toxic, de tip idiosincrazic și de tip alergic.

### *Clasificarea efectelor adverse ale medicamentelor*

#### **Reacțiile de tip A:**

- toxicitatea cauzată de supradozarea substanțelor medicamentoase;
- efecte adverse secundare;

- efecte adverse de ordin secundar (post-acțiune primară a medicamentului);
- toxicitatea provocată de interacțiunile medicamentoase.



Reacțiile adverse de tip toxic sunt dependente de doză – apar în condiții de supradozare relativă, frecvența și intensitatea crește cu doza. Se manifestă prin tulburări funcționale, eventual leziuni la nivelul unor aparate și sisteme. Așadar, reacțiile de tip A se caracterizează prin:

- originea farmacologică a efectului;
- dependența de doză;
- de obicei prognosticate;
- apar destul de frecvent;
- majoritatea lor sunt depistate până la utilizarea largă în practică;
- letalitate relativ mică.



De exemplu:

- reacțiile adverse întâlnite cel mai frecvent, care apar inevitabil la folosirea preparatului în doze terapeutice și sunt determinate de proprietățile lui farmacologice;
- antidepresantele triciclice, clorpromazina nu numai că exercită acțiune asupra SNC, dar provoacă uscăciune în gură și vedere dublă;
- izoprenalina 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;
- depind și de caracterul afecțiunilor de bază – 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 exemplu, psihoze, osteoporoză, miocardodistrofie, hipertensiune arterială), ceea ce complică diagnosticul diferențiat.



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, manifestate 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).



Alți factori favorizanți ai reacțiilor adverse de tip toxic depind de medicament:

- indicele terapeutic mic, respectiv distanța mică între zona terapeutică și cea toxică (citostaticele anticanceroase, antibioticele, aminoglicozide, digoxina, adrenalina...);
- 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);
- folosirea (nejustificată) a unor căi de administrare cu risc toxic mare (injecțiile, îndeosebi cele intravenoase de adrenalină sau aminoflină);
- schemele de administrare inadecvate, care pot favoriza reacții adverse de tip toxic mai ales în cazul medicamentelor cu potențial cumulativ mare (digitalicele);
- anumite interacțiuni medicamentoase sunt semnificative prin riscul mare al reacțiilor adverse de tip toxic (asocierea halotan + adrenalină – risc de aritmii severe, asocierea anticoagulante cumarinice + acid acetilsalicilic – risc de accidente hemoragice), asociere antiinflamatoare nesteroidiene + glucocorticoizi – risc crescut de lezare a mucoasei gastrice, uneori până la ulcer, asocierea tranchilizante + băuturi alcoolice – risc de sedare excesivă.



Toxicitatea, cauzată de supradozarea medicamentelor. În doze mari, multe preparate provoacă reacții toxice. De exemplu, administrarea parenterală a dozelor mari de penicilină (mai mult de 200 mln UA pe zi), îndeosebi la pacienții cu insuficiență renală, poate provoca somnolență, confuzie mentală, accese convulsive. Posibil, acestea sunt legate de administrarea cantităților mari de potasiu conținute în preparatele penicilinei sau de hiponatriemie.



Pentru aprecierea toxicității medicamentelor se determină limita (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% dintre pacienți provoacă dereglarea funcției rinichilor, de obicei, rapid reversibile. Aceasta are loc din cauza acumulării pronunțate a acestor preparate în canaliculii proximali ai rinichilor. Deja, imediat după inițierea tratamentului, apare enzimuria din cauza eliminării enzimelor canaliculilor renali, îndeosebi în segmentul distal al nefronului. Mai târziu se micșorează funcția de concentrație cu apariția proteinuriei și cilindruuriei. Necroza acută gravă a rinichilor apare rar, însă creșterea nu prea pronunțată temporară a nivelului de creatinină în sânge pe deplin e posibilă. 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, ceea 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 a nervului auditiv în urma 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 conduce la agravarea auzului. Ultima este rezultatul disfuncției progresive a celulelor vestibulare și cohleare senzitive. Cure repetate de tratament cu aminoglicozide conduc la surditate.



Pentru unele substanțe medicamentoase evitarea acțiunii toxice în general este imposibilă. Așa, citostaticele nu numai că inhibă creșterea celulelor tumorale, dar și lezează toate celulele ce se divizează rapid și inhibă funcția măduvei osoase.



Efectele 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 ai 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 în urma inhibiției sintezei prostaglandinelor grupului E (PGE).
- Efectul sedativ al antihistaminicelor generația I se datorează capacității lor de penetrare prin bariera hematoencefalică.



Efectele adverse de ordin secundar (post-acțiune primară a medicamentului).  
De exemplu:

- manifestate prin modificarea florei bacteriene a organismului, apărute la administrarea antibioticelor foarte active și a altor substanțe antimicrobiene. Se contribuie la apariția superinfecției, disbacteriozei și candidomicozei. Mai frecvent sunt lezați plămânii și intestinul.
- Candidoza, de obicei se dezvoltă în tratamentul cu tetraciline.
- Tratamentul îndelungat cu antibiotice al afecțiunilor pulmonare cronice contribuie la apariția infecției stafilococice.

- Glucocorticoizii și imunodepresantele diminuează imunitatea în urma căreia crește riscul de apariție a bolilor infecțioase. Tratamentul de lungă durată al pacienților cu imunodepresante după transplantarea rinichilor poate să se complice cu infecții citomegalovirotice și micotice, ce conduc la sfârșit letal.



Toxicitatea, provocată de interacțiunile medicamentoase prezintă efecte adverse ale substanțelor medicamentoase, mai des apărute în urma interacțiunilor farmacocinetice. Așa, 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 conduce la supradozarea ultimei.

La reacțiile adverse, ca rezultat al interacțiunii medicamentoase, administrarea repetată a preparatului dat va necesita corecția dozelor sau modificarea tratamentului concomitent.



Diagnosticul reacțiilor de tip A (toxicitatea, efectele secundare și cele de post-acțiune primară a medicamentului), de obicei, prezintă dificultăți, acestea fiind prognosticate, 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.



### **Reacțiile de tip B:**

- intoleranța medicamentoasă;
- reacții pseudoalergice (neimunologice);
- hipersensibilitate (imunologică);
- idiosincrazie.

Acestea nu sunt dozo-dependente și, cu excepția intoleranței, nu sunt datorate 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 – alergia sau dereglările genetic condiționate ale sistemelor enzimatic. Particularitățile reacțiilor de acest tip constau în aceea, că ele sunt:

- greu de prevăzut;
- aceste reacții nu sunt descrise până la înregistrarea medicamentului;
- 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 prognosticate;
- 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.



Reacțiile hipersensibilității sau reacțiile alergice – reacții datorate implicării mecanismelor imunologice.

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. Frecvența generală a reacțiilor alergice la medicamente constituie circa 10%. S-a descris o predispoziție, care este, probabil, determinată genetic.

Sensibilizarea alergică se dezvoltă, de obicei, după 5-14 zile de la prima administrare, uneori mai mult în cazul tratamentului continuu. Riscul este mai mare pentru administrarea topică și mai mic pentru administrarea orală. 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 subdivizează în funcție de mecanismul de dezvoltare în cele potențate de anticorpi medicament-specifici și de T-limfocite medicament-specifice.



Majoritatea substanțelor medicamentoase posedă proprietăți antigene slabe, însă reacțiile alergice se produc ca rezultat al administrării mai multor medicamente. Ele se dezvoltă dacă preparatul prescris:

- prezintă un haptent chimic și se fixează cu proteinele, formând ulterior anticorpi;
- modifică proprietățile proteinelor unor țesuturi, provocând reacție autoimună;
- provoacă producerea anticorpilor, care în mod încrucișat reacționează cu proteinele tisulare.

Se evidențiază următoarele tipuri de reacții ale hipersensibilității:

- reacțiile hipersensibilității imediate sau anafilaxie (tip I);
- reacțiile citotoxice (tip II);
- reacțiile complexelor imuni (tip III);
- reacțiile hipersensibilității întârziate (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, legate de producerea IgE-anticorpilor, degranulării mastocitelor și eliberării mediatorilor cum sunt histamina, serotonina, leucotrienele etc., responsabile de efectul alergic. Astfel de reacții sunt provocate de antibiotice, sulfanilamide, 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: urticarie, edem angioneurotic, rinită seroasă, astm bronșic.
- 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.



**Reacțiile citotoxice și citolitice (tip II)** legate de formarea Ig – și IgM-anticorpilor și reacția complementului, sunt direcționate specific asupra unor celule purtătoare ale haptenei medicamentoase.

- Ele pot fi provocate de sulfamide, barbiturice, derivații pirazolonei, fenotiazinei 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, sub influența unor medicamente se formează antigeni nativi pe suprafața anumitor celule.
- Exemple sunt anemia hemolitică la metildopă sau sindromul lupoid produs de hidralazină, sulfasalazină, beta-blocante.



**Reacțiile complexelor imuni (tip III)** sunt determinate de dereglările imunității celulare și formarea IgG ce conțin complexe imuni.

- Sunt însoțite de lezarea diverselor țesuturi (artrită, nefrită, vasculită, miocardită, hepatită etc.).
- Ca manifestare a acestui tip de reacții alergice este dezvoltarea sindromului pseudolupic (lupusul medicamentos), apărut la administrarea unor substanțe medicamentoase, de exemplu, a hidralazinei, procainamidei (novocainamidei) etc.
- La baza acestui sindrom stă formarea sub influența medicamentului a anticorpilor antinucleari. Particularitatea lupusului medicamentos este lezarea rară a rinichilor. Reacțiile de tip III (reacțiile complexelor imuni) pot imita unele medicamente, de exemplu: nitrofurantoina provoacă pneumonite; novocainamida (procainamida), provoacă sindromul lupic.



**Reacțiile hipersensibilității de tip întârziat**, mediate celular (tip IV) se datorează limfocitelor sensibilizante, care eliberează limfokine generatoare de infiltrate macrocelulare perivenulare. Reacțiile alergice întârziate se manifestă prin boala serică, dermatite de contact la unele antibiotice sau fotoalergia medicamentoasă.



Dezvoltarea reacțiilor imunologice nedorite în mare măsură depinde de structura chimică a substanțelor medicamentoase. Preparatele cu masa moleculară mică nu sunt în stare să activeze mecanismele imune de răspundere 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 în urma interacțiunilor cu acizii nucleinici 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 în urma formării legăturilor covalente cu macrocompușii.



**Reacțiile pseudoalergice** – manifestări clinic imitatoare ale reacțiilor adverse nu posedă mecanisme imunologice de dezvoltare.

Sunt legate de eliberarea directă sau indirectă a substanțelor endogene biologice active, de exemplu: a histaminei sau serotoninei din mastocite (celulele Ehrlich) sub influența substanțelor medicamentoase.

Reacțiile pseudoalergice pot imita reacțiile alergice de tip I (anafilaectoide sau de tip anafilactic), de exemplu: în tratamentul cu acid acetilsalicilic și alte substanțe antiinflamatoare nesteroidiene, la administrarea intravenoasă a vancomicinei, remediilor anestezice, radioopace.

Reacțiile pseudoalergice pot imita reacțiile de tip II (citotoxice) și provoca hemoliză, de exemplu: utilizarea preparatelor antimalarice, sulfanilamidelor.



**Idiosincrazia** – reacție necaracteristică (nespecifică, netipică) a medicamentului, care nu poate fi explicată prin acțiunea farmacologică a lui.

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 datoresc 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 pe care o



provoacă la unele persoane dozele obișnuite de sulfamide, primachină, chinină, acid nalidixic, fenacetină și alte câteva medicamente. Substratul biochimic este deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6PD), în hematii care determină scăderea marcată a glutatationului, tioaminoacid indispensabil pentru menținerea integrității membranei acestor celule; se dezvoltă anemia hemolitică.

- 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 methemoglobinereductazei în tratamentul cu nitrați conduce la methemoglobinemie.



La copiii perioadei antepreșcolare în tratamentul cu levomicetină (cloramfenicol) la a 2-a – a 9-a zi pot să apară complicații sub forma așa-numitului sindrom Grăia: meteorism, diaree, vomă, cianoză și ulterior cu dereglări circulatorii sangvine, ce provoacă decesul. 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, se recomandă evitarea administrării repetate a preparatului. În reacția negravă se poate efectua un test de provocare și în rezultatele lui negative, preparatul poate fi repetat. Uneori se aplică testul cu placebo pentru excluderea placebo-efectelor și confirmarea prezenței idiosincraziei.

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 de a chibzui beneficiul și riscul posibilității de apariție a anafilaxiei și mai bine de a evita prescrierea acestui medicament.



### **Reacțiile de tip C:** dependența (pasiune) medicamentoasă.

Dependența (pasiunea) medicamentoasă – o stare de intoxicare cronică, însoțită de necesitatea administrării repetate a substanței medicamentoase sau toxice pentru jugularea simptomelor, motivate de suspendarea utilizării lui (sindromul abstenenței).

Dependența medicamentoasă poate fi fizică, manifestată prin apariția sindromului de abstenență, sau psihică – în lipsa acestuia. 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.

Variantele dependenței medicamentoase:

- toxicomania – o grupă de stări, provocate de pasiunea de utilizare a preparatelor psihoactive (psihomimetice);
- narcomania – o toxicomanie către substanțele medicamentoase raportate la grupul narcoticelor (analgizicele opioide, barbituricele, derivații efedrinei).

Substanțele capabile să provoace dependență au, de cele mai multe ori, acțiuni psihofarmacologice – euforizantă, liniștitoare, stimulantă, psihomotorie, halucigenă. 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, hașișul) și, în măsură mai mică, nicotina (tutunul) și cafeina (cafeaua).



### **Reacțiile de tip D:**

- efecte cancerigene;
- efecte mutagene;
- efecte teratogene sau dismorfogene.

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.

Stabilirea legăturii reciproce incontestabile dintre dezvoltarea tumorii și utilizarea medicamentului este destul de complicată din cauza perioadei de timp îndelungate, ce delimitează aceste evenimente. Așa, este stabilită legătura reciprocă dintre dezvoltarea cancerului endometrial și utilizarea de lungă durată a estrogenilor; cancerul vezicii urinare și utilizarea ciclofosfamidelor. Uretanul, agenții alchilanți citostatici, DDT-ul sunt exemple de compuși, care în anumite condiții au proprietăți cancerigene. Substanțele cancerigene sunt de regulă proscrișe; 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 în urma 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 trimetadiona), sărurile de litiu, anticoagulantele cumarinice, anumiți derivați ai vitaminei A, îndeosebi izotretinoina, hormonii sexuali androgeni și protostaticele 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 posibilităților, 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 evitarea sarcinii (prin mijloace contraceptive) sau întreruperea acesteia.



În mai multe țări există o divizare oficială acceptată a medicamentelor pe grupe în funcție 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 teratogenicității);

- categoria B – preparate ce conform datelor experimentale nu posedă teratogenicitate, dar 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 este important de a determina, dacă au evaluat 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, 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. Așa, dacă pacientul a administrat 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 medicamento-dependenți nu are loc imediat, dacă numai pacientul nu a folosit mai înainte medicamentul dat sau asemănător după structura chimică. Reacția apărută mai întâi poate fi pseudoalergică, nedependentă de mecanismele imune, de exemplu, la administrarea vancomicinei, substanțelor radioopace, blocanților transmișiei 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 laborator-instrumentale.



- Substanțele medicamentoase se utilizează pentru a obține un anumit efect farmacoterapeutic (*analgezic, vasodilatator etc.*). Toate acestea sunt mani-

festări ale acțiunii de bază (*principale*) a preparatelor, datorită cărui scop acestea și se folosesc în terapeutică. Însă concomitent cu efectele dorite practic toate substanțele exercită și acțiuni nefavorabile (*nedorite, secundare, adverse*): nealergice, alergice, toxice etc.

- Aceasta se lămurește mai întâi de toate prin aceea că medicamentele nu posedă acțiune absolut selectivă. Nimerind în „țintă”, ele în același timp influențează și asupra altor organe și sisteme ale organismului, provocând efecte adverse, nedorite care ies din limitele celor premeditate. Toate acestea duc la creșterea riscului de dezvoltare a acțiunilor adverse (nedorite) ale medicamentelor și complicațiilor farmacoterapiei.



- Reacțiile adverse a medicamentelor sunt reacții nocive, care apar la dozele folosite obișnuit la om în scop profilactic, curativ sau diagnostic.
- Ele trebuie deosebite atât de efectele nedorite de ordin farmacodinamic – *uscăciunea gurii, provocată de atropină, care poate fi neplăcută, dar nu sunt de obicei nocive*, cât și de fenomenele de intoxicare acută – *coma barbiturică, care apare la dozele mari ce depășesc pe cele utilizate în terapeutică*.
- Aceste categorii de efecte nu sunt întotdeauna ușor de delimitat – *efectele nedorite farmacodinamice au uneori caracter nociv, deci se încadrează printre reacțiile adverse, după cum un anumit tip de reacții adverse, cele toxice, survin la doze relativ mari*.



Reacții adverse și diverse complicații sunt posibile și la administrarea destul de precaută și atentă a medicamentelor, deoarece ele pot fi cauzate nu numai de acțiunea adversă (nefavorabilă) și toxică a medicamentului, dar și de efectul curativ de bază.

Ex.: scădere pronunțată a PA în tratamentul cu hipotensive – colaps.

Frecvența apariției reacțiilor adverse neprevăzute (inopinate) constituie  $\approx$  10-20%, iar în țările mai dezvoltate economic acest indice constituie  $\approx$  30-40%.

Reacțiile adverse neprevăzute ca unicul sau principalul motiv pentru spitalizare  $\approx$  3-5%.

Sfârșit letal:

- din cauza medicamentelor  $\approx$  0,1%
- din cauza intervențiilor chirurgicale  $\approx$  0,01%



Din 100 complicații farmacoterapeutice

- 50% – sunt cele greu de prevăzut
- 30% – erori (greșeli) medicale
- 9% – control insuficient
- 9% – autotratament

Pacienții internați în spital din motivul apariției reacțiilor adverse constituie 25%-28% din numărul total al pacienților spitalizați.

Numai în SUA în rezultatul dezvoltării acțiunii adverse a Medicamentelor anual sunt spitalizați de la 3,5 până la 8,8 milioane de persoane.

În 1994 în SUA efecte adverse grave au avut loc la 2.216.000 de pacienți spitalizați. Din ele în 106.000 cazuri – cu sfârșit letal.



- Acțiune adversă nealergică – efecte care apar la utilizarea medicamentului în doze terapeutice și constituie spectrul acțiunii farmacologice a lui.

Ex: Fenobarbital – folosit ca antiepileptic este motivul somnolenței.

Morfina – analgezic opioid – în doze terapeutice provoacă euforie, mărirea tonusului sfincterelor TGI.

Acțiunea adversă poate fi primară sau secundară

- Primară – ca consecință a influenței preparatului asupra unui substrat concret (voma, greață – la acțiunea directă asupra mucoasei gastrice).
- Secundară – influență nefavorabilă apărută indirect (ex: hipovitaminoză – la deprimarea (inhibarea) florei intestinale cu antibiotice).



Efectele nefavorabile sunt destul de diferite după caracter, gradul expresiv și durată.



Acțiunea adversă poate fi din partea SNC, sânge și hematopoeză, organele SCV, respirator, digestiv, rinichi, glande endocrine etc.

Unele efecte adverse pot fi suportate comparativ ușor (greață, cefalee), altele pot fi grave și chiar periculoase pentru viață (afecțiunea ficatului, leucopenie, anemia aplastică etc).

- Reacțiile alergice (grec: allos-altă, ergon-acțiune) – frecvența cărora este destul de mare.



- Apar ele independent de doza substanței administrate.
- Medicamentul în aceste reacții prezintă alergenul (antigenul).

Alergiile medicamentoase sunt de 4 tipuri:

**Tip I** – alergii imediate – Acest tip de hipersensibilitate se datorează implicării în reacție a IgE – anticorpi.

- Se manifestă prin: urticărie, edem vascular, rinită, bronhospasm, șoc anafilactic.
- Sunt caracteristice pentru peniciline, anestezice locale, sulfamide.

**Tip II** – la acest tip de alergie IgG și IgM – anticorpi, activând sistemul complementului, interacționează cu celulele circulante ale sângelui și provoacă liza lor.

Ex:

- Metildopa provoacă anemia hemolitică.
- Chinidina – purpura trombocitopenică.
- Metamizol (analgina) – pirazolonele – provoacă agranulocitoză.

~ ● ~

~ ● ~



**Tip III** – în acest tip participă IgG, precum și IgM și IgE – anticorpi (+ complement).

- Complexul „antigen + anticorp + complement” interacționează cu endoteliul vascular, afectându-l.
- Apare așa numita boala serului, care se manifestă prin urticărie, artralgie, artrită, limfadenopatie, febră.
- Boala serului pot provoca penicilinele, sulfamidele, iodurile și altele.



**Tip IV** – acest tip de reacții este intermediat prin mecanismele celulare ale imunității, care includ T- limfocitele și macrofagii sensibilizați.

- Apare la aplicarea topică (locală) a medicamentului și se manifestă prin dermatită de contact.



**Idiosincrazie** – o reacție atipică la medicamente (greces. -idios-specifică, caracteristică); synkrisis-incurcare, amestecătură) tot poate fi considerată ca o reacție nefavorabilă a organismului la medicamente: enzimopatie genetică cu hemoliză.

~ ● ~

~ ● ~

- Efectele toxice – provocate de substanțele medicamentoase în doze ce depășesc cele terapeutice.
  - Se manifestă prin diverse dereglări ale funcției organelor și sistemelor (diminuarea auzului, dereglări vestibulare, lezarea nervului optic cu orbire, afecțiuni hepatice, cardiace, hematopoezei etc.).
  - Principala cauză a efectelor toxice – supradozarea întâmplătoare sau la majorarea conștientă a dozelor maxime suportabile (suicid), sau la cumulara concentrațiilor toxice ale medicamentelor în organism ca consecință a dereglărilor metabolismului lor (patologia ficatului) sau la încetinirea eliminării lor din organism (afecțiuni renale).

~ ● ~

~ ● ~

Medicamentele administrate în graviditate pot provoca acțiuni negative asupra embrionului și fătului.

Acțiune teratogenă a medicamentului – contribuie la nașterea copiilor cu diverse anomalii. (greces-teras- monstru).



Tragedia cu talidomidă: sedativ, antivomitiv – în graviditate. Câteva mii de copii cu diverse anomalii (focomelie – extrimități ca la focă; amelie – lipsa extrimităților; hemangioame pe față, anomalii ale TGI etc).



- Cel mai periculos din punct de vedere a *acțiunii teratogene* este considerat primul trimestru (în deosebi perioada de 3-8 săpt. de graviditate, adică perioada organogenezei). Gravidelor în primele 2-3 luni, când la embrion se formează principalele organe, li se recomandă reținerea de la administrarea medicamentelor, dacă nu sunt indicații absolute pentru aceasta.
- Medicamentele pot exercita acțiune nefavorabilă asupra embrionului sau fătului, ne legate de dereglarea organogenezei, adică *acțiuni ne teratogene*. Acestea pot avea loc în diverse perioade ale gravidității. Dacă efectele apar până la 12 săptămâni ale gravidității – ele se numesc embriotoxice, dacă mai târziu – fetotoxice. (feto-făt).



- La administrarea medicamentelor în graviditate de ținut cont de capacitatea lor de a penetra placenta – cu consecințe – acțiune **nefavorabilă asupra fătului (fetotoxică)**
  - *Ex. streptomicina – administrată gravidelor – provoacă surditatea fătului (afectează per.VIII a n. cranieni).*
  - *Tetraciclina – negativ influențează asupra dezvoltării oaselor la făt.*
  - *Mama-narcomană – morfinistă – nou-născutul cu (pasiunea) dependență fizică către morfină.*
- Prin placenta penetrează substanțele lipofile.
- Gravidelor – farmacoterapia trebuie executată numai cu indicații stricte, cu selectarea medicamentelor mai puțin toxice și anterior bine aprobate practic.



- Medicamentele pot nimeri în organismul nou-născut cu laptele matern și deasemenea provoacă influențe nefavorabile.
  - *Ex: Penicilina – reacții alergice*



- *Sulfamidele – anemia hemolitică*
- *Anticoagulantele – hemoragii.*
- Acțiune mutagenă (Lat. mutație–modificare; greces: genos – proveniență)
  - capacitatea medicamentului de a provoca leziuni persistente celulei germinale (genocit) și a aparatului genetic a ei, ce se manifestă prin modificarea genotipului urmașilor.
- Acțiune cancerigenă (cancerogenă) – capacitatea substanțelor medicamentoase de a provoca dezvoltarea tumorilor maligne.
- Efecte nefavorabile ale medicamentelor apar deasemenea și la asocierea lor nereușită (incompatibilitatea medicamentoasă).



## **Cauzele reacțiilor adverse ale Medicamentelor**

### **A. Din partea medicamentului:**

- Medicamente posesoare, derînd cu acțiunea de bază, a multor efecte nedorite (secundare), inclusiv și dezvoltarea dependenței față de ea.
- Medicamentele ne cercetate complet (multilateral) și nedepistarea unor efecte nocive pe care le posedă.
- Medicamente necalitative. Calitatea joasă a medicamentelor și condițiile de păstrare a medicamentelor (în încăperi ne potrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).
- Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacțiile adverse.
- Numărul mare de medicamente suspecte (dubioase).
- Medicamentele falsificate (contrafăcute).

### **B. Din partea pacientului:**

- Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.
- Nesuportul unor medicamente.
- Motivele genetice.
- Utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat.
- Autotratarele.



### **C. Din partea medicului:**

- Utilizarea nerațională a medicamentelor.
- Complanța necorespunzătoare a bolnavului (45%).
- Erori de posologie (supradozare) și în modul de administrare (42%).
- Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%).
- Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).
- Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%).
- Polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele – pe contul pacientului).
- Lipsa de competență a personalului medico-sanitar (5%).
- Abuzul (sau înclinația) spre medicamentele noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (herbalaif, picăturile Beriș).

- Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna obiectiv reflectă informația despre reacțiile adverse.
- Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.
- Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termeni expirați.
- Utilizarea medicamentelor inutile (fără trebuință, de prisos) destul de reclamate la tele, radio, mass media.



### ***Clasificarea complicațiilor tratamentului medicamentos:***

1. Complicațiile terapiei medicamentoase cauzate de supradozarea remediilor medicamentoase (*supradozarea absolută și relativă a medicamentelor*).
2. Complicațiile provocate de efectele adverse specifice și nespecifice și proprietățile organotrope ale remediilor (*neurotoxică, hepatotoxică, hematotoxică, ulcerogenă, teratogenă, cancerogenă etc.; psihoze medicamentoase*).
3. Complicațiile cauzate de hipersensibilitatea bolnavilor (*reații imunoalergice de tip imediat, citotoxice, cu participarea complexelor imune, tip întârziat (tardiv) etc.*).
4. Complicațiile cauzate de factorii genetici (*idiosincrazia, enzimopatiile, inducția și supresia enzimelor metabolice hepatice*).
5. Complicațiile manifestate prin suspendarea tratamentului medicamentos (fenomenul sau sindromul rebound (de suspendare) și de lipsă).
6. Complicațiile cauzate, de dereglările capacităților imunobiologice ale macroorganismului (*superinfecția, recidivul infecțiilor, disbacterioza, candidomicoza, aspergiloza medicamentoasă, etc.*).
7. Complicațiile manifestate prin reacția de acutizare (*bacterioliză*).
8. Complicațiile cauzate de administrarea repetată a medicamentelor (*cumularea, deprinderea sau toleranța, dependența sau pasiunea medicamentoasă (psihică și fizică), tahifilaxia*).
9. Complicațiile cauzate de interacțiunile medicamentoase: *farmaceutice și farmacologice (de ordin farmacocinetic și farmacodinamic etc.)*.
10. Complicațiile cauzate de autotrăutul răspândit.
11. Complicațiile cauzate de medicamentele falsificate (*contrafăcute*).



### ***Măsurile generale și de prim ajutor în intoxicații acute cu medicamente***

- Farmacotoxicologia – o ramură a Farmacologiei ce se ocupă cu studiul manifestărilor intoxicațiilor medicamentoase acute și cronice, precum și cu modalitățile lor de tratament; studiază cauzele apariției reacțiilor adverse la medicamente și stările patologice produse de medicamente.



- Intoxicarea – o stare bolnăvicioasă provocată de pătrunderea în organism a substanțelor exogene și endogene, inclusiv a medicamentelor în doze toxice.

- Toxicul (otravă) – este un compus chimic străin, care afectează evoluția normală a proceselor biochimice în organism și ca rezultat survin dereglări ale funcțiilor fiziologice de diverse grade (de la intoxicare ușoară până la deces).



### ***Intoxicațiile pot fi:***

- Întâmplătoare;
- premeditate (suicidale) (lat. suicidum-sinucidere, sui-pe sine, coedo-ucid);
- profesionale:
  - la prepararea medicamentelor cu nerespectarea regulilor de siguranță
  - greșeli posologice (dozarea).

Doza – cantitatea de substanțe introdusă în organism. De ea, de doză, depinde – este medicament sau otravă; exercită acțiune biologică sau patologică. Ex. Sarea de bucătărie.



### ***Intoxicațiile medicamentoase se pot manifesta sub formă acută sau cronică***

Intoxicațiile acute cu substanțe chimice, inclusiv cu remedii medicamentoase, se întâlnesc destul de des. Intoxicațiile acute în sistemul de producție și viața cotidiană au o tendință stabilă de creștere. La fiecare 1000 locuitori anual se constată 1-2,6 intoxicații acute., iar 3-5% din pacienți adresați pentru asistență medicală urgentă, suferă de intoxicații.

Intoxicații acute apar la administrarea dozelor foarte mari de substanțe medicamentoase obișnuite sau la depășirea dozelor maxime în cazul substanțelor puternic active și toxice.

Intoxicațiile cronice apar la administrarea repetată timp îndelungat și se datorează acumulării în organism de cantități excesive de substanță activă sau în cazuri mai rare, sumării efectului fiecărei doze atunci când acesta este ireversibil.



Cele mai des întâlnite intoxicații acute sunt cu: alcool etilic, remedii hipnotice, preparate psihotrope, analgezice opioide și neopioide, insecticidele organo-fosforice și alți compuși.

Intoxicațiile acute medicamentoase ocupă un loc important în patologia umană.

Conform unei statistici a spitalului de urgență, medicamentele se situează pe primul loc al cauzelor de intoxicare acută – 55,4%.

Frecvența este mai mare la femeii și la tineri (17-20 ani) – dragostea nereușită. Principalele substanțe incriminate:

- asocierile medicamentoase – 27%-35%
- tranchilizantele benzodiazepinice – 17,2%
- neurolepticele fenotiazinice – 12,3%
- barbituricele – 8% – 26%

Intoxicațiile acute letale – medicamentele ocupă un loc relativ modest – 12% din cazuri.



**Intoxicații la copii** au loc mai des în vârsta de până la 5 ani – în perioada de cunoaștere cu mediul ambiant.

Motivele:

- a) înghițirea întâmplătoare a substanțelor – 50% din cazuri de otrăviri cu remedii medicamentoase administrate intern.
- b) cu substanțe chimice (habituale) – insecticide, solvenți, lacuri, vopsele, soluții pentru înlăturarea petelor – 20%.
- c) plante toxice (Beladona, mătrăguna, măsălărița și altele).



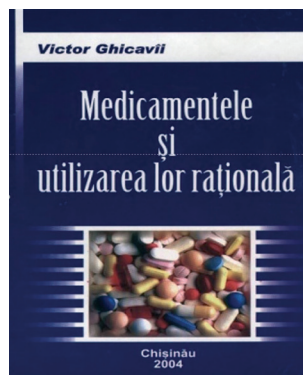
Scopul principal al tratamentului intoxicărilor – înlăturarea din organism a substanței otrăvitoare.

În stările grave a pacienților această măsură va fi precedată sau concomitent efectuată cu acțiunile terapeutice generale și de reanimare, care vor asigura funcționarea sistemelor vital-importante (respirația și circulația sanguină).



### ***Principiile de bază ale tratamentului intoxicărilor (otrăvirilor)***

1. Reținerea absorbției substanței toxice în sânge.
2. Înlăturarea (eliminarea) toxicului din organism.
3. Înlăturarea acțiunii substanței toxice absorbate (cu ajutorul antidoturilor).
4. Tratamentul simptomatic al dereglărilor produse de substanța toxică.
5. Profilaxia intoxicărilor acute.
  - Ordinea efectuării măsurilor de bază depinde de caracterul și gravitatea intoxicării.
  - În general măsurile dezintoxicării se efectuează concomitent.



### **NOȚIUNE DE FARMACOVIGILENȚĂ.**

Reacțiile adverse ale medicamentelor pot pune, uneori, în pericol viața bolnavului. În cursul ultimilor decenii, apariția unui număr mare de medicamente pentru uzul terapeutic, precum și înregistrarea unor evenimente dramatice date de efectele adverse ale unor medicamente, cum ar fi talidomida, au antrenat dezvoltarea și perfecționarea unor structuri de supraveghere a efectelor nedorite ale medicamentelor. Activitatea acestor structuri de supraveghere a relațiilor de

cauzalitate probabilă între medicament și reacțiile adverse apărute se numește *farmacovigilență*.

Ca urmare a dezvoltării și perfecționării acestui tip de activitate au rezultat un număr semnificativ de retrageri de medicamente din terapie:

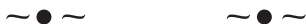
- talidomidă – sedativ-hipnotic – teratogen
- perhexilină – antiaritmie – neuro/hepatotoxic
- terfenadină – antihistaminic – hepatotoxic
- cisaprid – prokinetic – proaritmie, induce “torsada vârfurilor”, etc
- viox – antiinflamator – proagregant
- gatifloxacina – antibacterian, dereglări a glicemiei
- sibutramină – anorexigen, dereglări SCV.



Prin farmacovigilență se înțelege totalitatea activităților de detectare (depistare), evaluare, validare și prevenire a reacțiilor adverse la produsele medicamentoase.

Activitatea de farmacovigilență are ca scop:

- detectarea precoce a reacțiilor adverse și a interacțiunilor produselor medicamentoase,
- monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse cunoscute,
- identificarea factorilor de risc și a mecanismelor fundamentale ale reacțiilor adverse,
- estimarea aspectelor cantitative privind factorii de risc,
- analiza și difuzarea informațiilor necesare prescrierii corecte și reglementării circulației produselor medicamentoase,
- utilizarea rațională și în siguranță a produselor medicamentoase,
- evaluarea și comunicarea raportului risc/beneficiu pentru toate produsele medicamentoase pe piață.



Cu acest scop, ulterior au fost înființate și centre naționale de farmacovigilență care colectează comunicările de reacții adverse venite din teritoriu, le centralizează și le transmit centrului internațional.

*Deci fenomenul reacțiilor adverse există.*

Cu aceste fenomene este necesar periodic de a informa medicii și pacienții. Dar aceasta e posibil numai după o supraveghere a comportării lor și acumulării anumitor materiale.



*Care este situația în Moldova?*

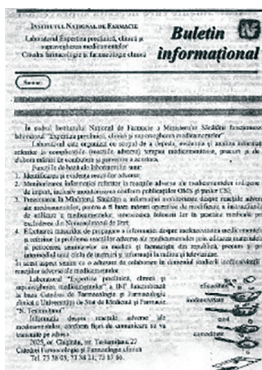
1. Cu acest lucru în fond s-a ocupat laboratorul “Expertiza preclinică, clinică și supravegherea medicamentelor” a INF, iar pentru organizarea rețelei naționale de supraveghere și profilaxie a efectelor nocive ale medicamentelor “Nuclee de farmacovigilență” în cadrul tuturor instituțiilor curative a fost emis ordinul MS RM nr. 75 din 17.03.99 “Cu privire la supravegherea și farmacovigilența medicamentelor în Republica Moldova”, care

a aprobat “Fișă-comunicare a reacțiilor adverse a medicamentelor (anexa 1)”, și a stabilit că laboratorul “Expertiza preclinică, clinică și supravegherea medicamentelor” în baza studiului comunicărilor din rețeaua națională de supraveghere și analizei publicațiilor de peste hotare, referitor la reacțiile adverse a medicamentelor va:

- publica în revistele de specialitate și în “Buletinul informațional” special elaborat, materialele respective pe măsura acumulării lor;
- efectua prin diverse modalități (radiou, televiziune, seminare, conferințe lecții etc.) propagarea cunoștințelor și problemelor actuale referitoare la inofensivitatea medicamentelor.

Toate acestea și multe altele au fost confirmate prin ordinul MS și PS nr. 20 din 12.01.2006.

Medicii, farmaciștii și pacienții au avut și au la dispoziție fișă tip pentru raportarea reacțiilor adverse la produse medicamentoase. Această fișă poate fi trimisă direct la Agenția Medicamentului și Dispozitive Medicale (AMDM) sau (după caz) prin intermediul responsabilului cu farmacovigilența a deținătorului autorizației de punere pe piață.



## Ce este necesar de comunicat referitor la RAN?

Obligatoriu este de comunicat și de prezentat informație:

- cazurile letale;
- reacțiile vital-periculoase ce provoacă invalidizarea, pierderea capacității de muncă și necesită spitalizare (aritmii etc.);
- malformații, anomalii congenitale;
- inițierea tumorilor maligne;
- efecte adverse la copii.

Referitor la SM noi – de comunicat toate, fără excepție, efectele adverse grave (serioase) și mai puțin serioase (grave) atât la adulți, cât și la copii.

Reieșind din eficacitatea SM se poate de concluzionat – preparatul este falsificat sau nu.

Se va informa (comunica) și cazurile de tratament efectuat ineficace (neefectiv).

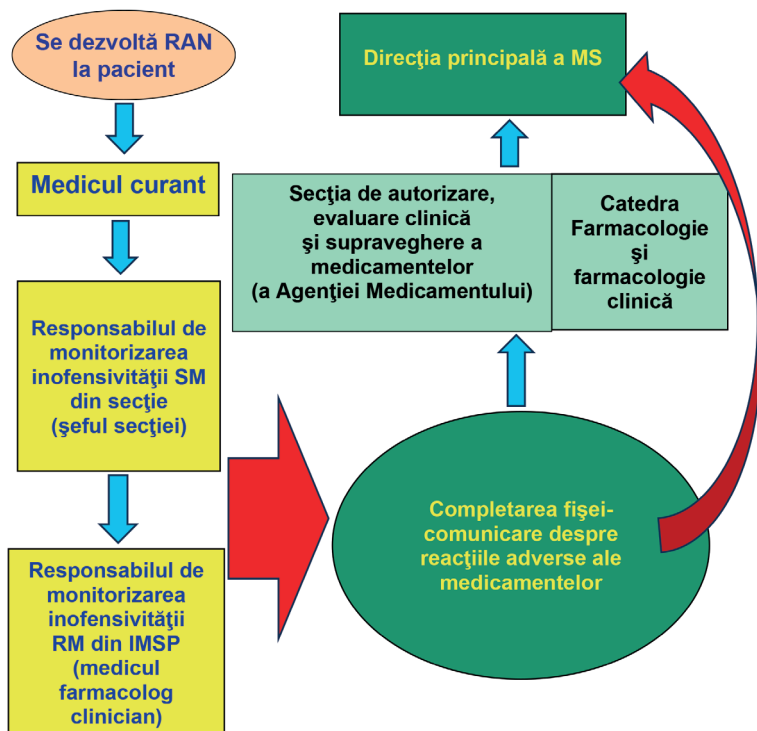
## Autotratamentul sau automedicația

Conform OMS – autotratamentul – administrarea cu rațiune (chibzuită) de către pacient a medicamentelor, aflate în libera achiziționare (vânzare) cu scop profilactic sau de tratare a dereglărilor ușoare a sănătății până la acordarea asis-

tenței medicale profesionale. În aceleași acte ale OMS este atenționat “autotrata-  
mentul poate fi utilizat numai la un număr limitat de indispoziții neînsemnate”. În  
sistemul de sănătate contemporan problema autotrata-mentului – una din cele mai  
importante, iar în Moldova – încă și cea mai puțin elaborată și cultivată.



### Schema orientativă de informare despre apariția reacției adverse nedorite



Există autotrata-ment empiric și responsabil.

“Autotrata-mentul responsabil” se subdivide în autoajutor sau autoasistență și “autoprofilaxie”.

- Autoasistență (ajutor) subînțelege procesul de utilizare a SM pentru înlesnirea (ușurarea) stării în unele sau altele indispoziții, precum și în acutizarea afecțiunilor cronice și până la acordarea asistenței medicale primare.
- Autoprofilaxia- măsuri întreprinse pentru micșorarea riscului de apariție a bolii, depistarea simptomelor afecțiunilor la etapele precoce pentru prevenirea evoluției ulterioare a bolii. La autoprofilaxie se referă și profilaxia recidivelor bolii și ameliorarea calității vieții pacientului. Autoprofilaxia prevede efectuarea unui mod sănătos de viață, refuzul de la deprinderi dăunătoare (nocive), utilizarea rațională (controlată) a adaosurilor biologice active și medicamentelor.



Cele mai importante motive de apariție a Conceptului de autotratament:

- creșterea duratei vieții a populației și respectiv apariția numărului considerabil de oameni, suferinzi de afecțiuni cronice;
- creșterea exigenței (cerințelor) populației către calitatea vieții;
- implementarea tehnologiilor curativ – diagnostice noi și creșterea numărului de medicamente autorizate (înregistrate);
- creșterea cheltuielilor Statului în sistemul de sănătate;
- ne satisfacția populației de calitatea acordării asistenței medicale, în special la nivelul primar al sistemului de sănătate;
- sporirea nivelului educațional al părții majoritare a populației;
- creșterea numărului de persoane, dispuși la primirea de sine stătătoare a deciziilor referitor la ocrotirea sănătății;
- intensificarea influenței informaționale asupra populației referitor la problemele legate de profilactica și tratamentul bolilor;
- reclama activă a SM, adaosurilor biologic active, a altor metode de profilaxie și tratament.



Implementarea autotratamentului în viața socială permite de a rezolva aceste probleme și a obține următoarele rezultate:

- a reduce sarcina financiară asupra bugetului diferitor niveluri;
- a reduce supraîncărcarea instituției curativ – profilactice în general și a medicilor în special;
- mărirea rolului instituțiilor farmaceutice și profitul lor;
- stimularea activității normative în domeniul ocrotirii sănătății;
- creșterea responsabilității cetățenilor de ocrotire a sănătății sale.



Autotratamentul poate provoca și un șir întreg de fenomene negative.

Cele mai principale dintre ele:

- creșterea riscului de cronicizare a bolilor
- mărirea numărului reacțiilor adverse nedorite, ce contribuie la creșterea cheltuielilor
- lărgirea posibilităților de realizare a medicamentelor falsificate și a adaosurilor biologic active
- introducerea pe piață a SM fără prescripție medicală fără eficacitatea argumentată (dovedită)
- creșterea polipragmaziei și politerapiei.



Pentru micșorarea momentelor negative în realizarea conceptului autotratamentului responsabil se cere respectarea condițiilor obligatorii referitoare la consumator, specialistul sistemului de sănătate, legislatori, puterea executivă, mass-media, instituțiile educaționale ale instruirii generale și profesionale.





Pentru sporirea eficacității și inofensivității consumatorii trebuie:

- să obțină un anumit nivel de instruire (educație), care ar permite să aprecieze starea sănătății și posibilitatea folosirii mijloacelor autotratamentului;
- să poată adecvat să aprecieze informația referitor la posibilitatea efectuării autotratamentului;
- să fie ocrotit prin lege ca consumator a serviciilor medicale și farmaceutice.



Lucrătorul farmaceutic trebuie:

- să fie pregătit pentru executarea consultațiilor referitor la problemele autotratamentului;
- să influențeze asupra pacientului în partea formării modului sănătos de viață;
- să poată diferenția cazurile de responsabilitate farmaceutică și medicală;
- să asigure pacientul cu informație necesară referitoare la administrarea SM și adaosurilor biologice active;
- să asigure executarea normelor juridice și etice în acordarea serviciilor farmaceutice.



Lucrătorul medical trebuie:

- să recunoască dreptul cetățeanului la autotratament
- să țină cont de posibilitatea de efectuare a autotratamentului de către pacient
- să efectueze activitatea sanitaro – educațională cu populația
- să acorde activitatea consultativă referitor la acordarea auto- și ajutorului reciproc în conformitate cu particularitățile individuale ale pacientului.



Instituțiile de educație generală trebuie:

- să organizeze instruirea bazelor de auto- și ajutor reciproc ;
- să petreacă măsuri de profilaxie a bolilor.

Instituțiile de instruire în profilul medical și farmaceutic trebuie să asigure pregătirea specialiștilor în domeniul realizării Conceptului autotratamentului responsabil.



Mass-media (mijloacele de informație în masă) trebuie:

- să informeze populația despre modul sănătos de viață și posibilitățile autotratamentului responsabil;
- să execute cerințele legilor ce determină modalitatea extinderii informației referitor la utilizarea SM, căilor și metodelor de profilaxie și tratament.



Organele legislative trebuie să asigure elaborarea actelor juridice ce determină ordinea realizării drepturilor cetățenilor de autotratement.

Organele executive trebuie să asigure realizarea drepturilor cetățenilor la obținerea asistenței medicale eficiente și inofensive, inclusiv și în partea autotratementului responsabil.



### **Supradozarea medicamentelor**

Orice substanță în diverse situații poate fi concomitent și medicament și otravă (toxic) – totul depinde de cantitate (doză).

Supradozarea – depășirea întâmplătoare sau conștientă a dozelor maxime suportabile, care provoacă după sine dereglarea vitalității organismului.

Supradozarea SM – situație clinică acută, care poate fi provocată de administrarea diferitor medicamente. Supradozarea prezintă un pericol real pentru viața și sănătatea pacienților.



Supradozarea poate fi absolută sau relativă.

Absolută (depășirea dozelor) – este rezultatul erorilor medicului, administrării ocazionale (întâmplătoare) sau conștiente (premeditată) a remediei în doze mari cu scop de suicid sau tentativă de omor.

În supradozarea relativă acțiunea adversă a preparatului survine după utilizarea medicamentului în doze terapeutice, din cauza:

- modificării eliminării SM din organism în afecțiunile ficatului și rinichilor;
- enzimopatiilor determinate genetic (dereglarea metabolismului medicamentelor);
- interacțiunilor medicamentoase cu modificările proceselor farmacocinetice și farmacodinamice;
- idiosincraziei (modificarea sensibilității organismului către medicament – simptomele apar la utilizarea dozelor supraminime (ultraminime) a SM).



Se deosebesc 3 niveluri de supradoze:

- Ușoară – nu necesită suspendarea medicamentului, doar corecția dozei, corecția compatibilității SM.
- Medie – efecte farmacologice pronunțate – necesită suspendarea preparatului sau semnificativ corecția dozelor și utilizarea altor SM care înlătură simptomele supradozării.
- Gravă (ca intoxicare) – măsuri de prim ajutor.



Utilizarea unor preparate pot provoca apariția următoarelor sindroame mediatore:

- Sindrom adrenergic (simptomimetice, antidepresive, hormoni tiroidieni, amfetamină, metilxantinele (aminofilină, cafeină) etc.).

- Sindrom simpatolitic – simpatoliticele, clonidină,  $\beta$ -adrenoblocante, reserpină, chinidină, opioide.
- Sindrom colinergic – compușii organofosforici, insecticide, alcool, glicozide cardiace.
- Sindrom anticolinergic – antihistamine, antidepresante, neuroleptice, sedative, colinoblocante, naloxon.



### **Analizele farmacoepidemiologice în administrarea rațională a medicamentelor**

- Farmacoepidemiologia este un nou domeniu, o ramură a farmacologiei clinice.
- Pentru 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, precum și de modul în care starea clinică a pacientului poate modifica probabilitatea unui rezultat optim din punct de vedere terapeutic.

Câmpul caracteristic de preocupare al farmacoepidemiologiei este studiul reacțiilor adverse la medicamente.



Farmacoepidemiologia este folositoare în oferirea de informații, atât despre efectele dorite, cât și despre cele nedorite ale medicamentelor, permițând o evaluare cât mai bună a raportului beneficiu – risc pentru fiecare drog și pacient în parte.

Deci farmacoepidemiologia este o știință interdisciplinară, ce împrumută obiectul de studiu de la farmacologia clinică și metodele de studiu de la epidemiologie.

Farmacoepidemiologia reprezintă studiul administrării și al efectelor medicamentelor la grupe populaționale mari.

Prof. D. Dobrescu (1981) menționa, că farmacoepidemiologia este ramura aplicativă a farmacotoxicologiei, cu două funcții principale (una profilactică și una de combatere), îi definește obiectul de studiu:

- tipurile și tendințele fenomenelor farmacotoxicologice, ținând seama de caracteristicile particulare ale consumatorilor și de condițiile de mediu natural și sociocultural;
- evoluția reacțiilor adverse și corelațiile cu consumul de medicamente;
- metodele de a preveni apariția fenomenelor farmacotoxicologice;
- metodele de întrerupere și diminuare ale procesului epidemiologic;
- legile generale ale procesului epidemiologic medicamentos.



Cercetările farmacoepidemiologice a 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, ș.a).



Tipurile de studii clinice, folosite în farmacoepidemiologie.

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

- studii cohorte;
- studii transversale;
- studii “caz-martor”;
- studii experimentale.



### III. FARMACOLOGIA SPECIALĂ

*Dr.șt.med., conf. univ.,  
Ecaterina Stratu*

#### 3.1. Remediile medicamentoase neurotrope.

**Preparatele ce reglează funcțiile sistemului nervos periferic.**

**Preparatele cu influență asupra inervației aferente.**

**Anestezicele locale. Remediile medicamentoase astringente, mucilaginoase, adsorbante și iritante**

#### **Anestezice locale**

Anestezicele locale (AL) sunt substanțe care deprimă reversibil sensibilitatea terminațiilor senzitive și transmiterea impulsurilor prin anumite fibre nervoase. La contactarea anestezicelor locale cu țesuturile se stopează în primul rând senzația de durere, inhibându-se atât generarea, cât și conducerea potențialului de acțiune în fibra nervoasă. La aprofundarea anesteziei se afectează fibrele vegetative și cele a sensibilității termice și dureroase, apoi cele proprioceptive, ale sensibilității de tact și presiune și, în final fibrele motorii somatice.



#### *Cerințele unui anestezic local*

Anestezicele locale trebuie să posede:

- un spectru larg de acțiune;
- o durată și o intensitate suficientă (adecvată timpului necesar pentru operație);
- solubilitate în apă;
- pătrundere rapidă în țesuturile nervoase;
- să nu producă excitație;
- să aibă toxicitate joasă;
- să aibă efect vasoconstrictor;
- să se absoarbă lent și efectul local să dispară cât mai lent.



Anestezicele locale se folosesc sub formă de săruri solubile în apă. Soluțiile au o reacție acidă și sunt stabile. Injectarea în țesuturile inflamate cu un PH scăzut diminuează cantitatea de molecule neionizate, micșorând eficacitatea. Ele pot fi lipo- și hidrosolubile. Liposolubilitatea determină penetrarea în fibrele nervoase. Hidrosolubilitatea e importantă pentru difuziunea 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 micșorează în cazul proceselor inflamatorii (în focarul de inflamație, unde este un mediu acid, cu pH 5,0–6,0).



*Durata de acțiune* depinde de capacitatea de cuplare cu proteinele, de doză și de circulația locală. Anestezicele locale ce se cuplează intens cu proteinele membranare (bupivacaina și etidocaina) au un efect durabil. Efectul vasodilatator scurtează durata anesteziei. Asocierea cu vasoconstrictoare ( $\alpha$ -adrenomimetice) majorează durata efectului (cu 30% pentru anestezia infiltrativă și de 2 ori pentru cea regională). Vasoconstrictoarele influențează mai puțin durata anestezicelor locale liposolubile.

*Absorbția* depinde de:

- cantitatea anestheticului și volumul soluției;
- caracteristica anestheticului;
- locul administrării;
- vascularizarea.

Sunt substanțe care blochează temporar și reversibil la locul de aplicare, generarea și propagarea potențialului de acțiune în membranele excitabile.

### **Clasificarea:**

#### *I. După proveniență*

- Naturale – cocaina
- derivați sintetici – lidocaina, cincocaina, tetracaina, procaina, benzocaina, artocaina
- Diverse substanțe cu efect anestezic – clorpromazina, difenhidramina.

#### *II. După structura chimică*

- derivați ai acidului paraaminobenzoic- procaina, tetracaina, benzocaina, clorprocaina
- derivați ai acetanilidei – prilocaina, lidocaina, etidocaina, mepivacaina, trimecaina
- derivați ai chinolinei – exprimata în concentrații eficiente) și toxicitate
- compuși cu potență cincocaina

#### *III. După potență*

*Cu potență mare și toxicitate mare:* tetracaina, cincocaina, bupivacaina, etidocaina.

*Cu potență și toxicitate medie:* lidocaina, trimecaina, cocaina, benzocaina, mepivacaina, prilocaina

*Cu potență și toxicitate mică* – procaina, lorprocaina.



#### *IV. După durata acțiunii*

- durată lungă (3 ore și mai mult)  
benzocaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina
- durată medie (1-2 ore)  
lidocaina, prilocaina, mepivacaina
- durată mică (20 min- 1 oră)  
procaina, tetracaina, cocaine

#### *V. După tipul anesteziei*

- **Superficială (de suprafață)** – tetracaina, lidocaina, benzocaina, piro-mecaina, trimecaina

- **Infiltrativă**- procaina, clorprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, prilocaina.
  - **De conducere (regională)**- procaina, clorprocaina, trimecaina, lidocaina, prilocaina, mepivacaina,
  - **Rahianestezia**- lidocaina, mepivacaina, etidocaina
- Pentru toate tipurile de anestezie** – lidocaina, articaina



### Mecanismul de acțiune a AL

Constă în blocarea transmisiei impulsului nervos în fibrele nervoase la nivelul postsinaptic. Ele blochiază canalele de Na, împiedică și ieșirea ionilor de potasiu din celulă, potențialul de repaus rămâne ridicat, iar excitarea rămâne inefficientă.



**Particularitățile de acțiune.** Aceste preparate scad excitabilitatea formațiunilor periferice ale nervilor senzitivi și blochează transmiterea impulsurilor prin fibrele nervoase. Anestezicele locale afectează oricare tip de neuron și fibră nervoasă. Sunt influențate mai ușor fibrele nervoase cu diametrul mic (care au o suprafață de contact mare), fibrele amielinice sau puțin mielinizate (teaca de mielină constituie un obstacol pentru difuziune) și axonii scurți. În anestezie se implică mai întâi fibrele vegetative și cele ale durerii și temperaturii, apoi cele proprioceptive, tactile și de presiune și în sfârșit fibrele motorii somatice. Respectiv, la început apare o senzație de căldură (paralizia fibrelor simpatice vasoconstrictoare), apoi dispar, pe rând, senzațiile termică și dureroasă, proprioceptivă, senzația tactilă și de presiune, funcția motorie. Fibrele stimulate frecvent în prealabil, sunt mai sensibile decât cele în repaus. Fibrele de suprafață sunt afectate înaintea celor din profunzime, la care anestezicul ajunge pe măsura difuzării de-a lungul căilor intrafasciculare. De aceea anestezia progresează de la teritoriile proximale (inervate de fibrele superficiale) la cele distale (inervate de fibrele centrale). Revenirea se face invers, moleculele anestezice fiind preluate de vasul sanguin, situat în centrul nervului.



### Caracteristica anestezicelor locale

- Anestezicele locale se caracterizează prin potență, intensitate, durată de acțiune. 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, tronculară, epidurală, rahianestezie.
- Volumul soluției de o anumită concentrație este important pentru întinderea teritoriului cuprins de anestezie.



### **Farmacocinetica anestezicelor locale:**

**Absorbția:** se absorb mai bine prin mucoasele inflamate; nu se absorb prin pielea intactă; injectate în țesuturi pătrund în circulația sistemică.

**Distribuția:** se fixează pe proteinele plasmatic; ajung în primul rând în țesuturile vascularizate; se redistribuie apoi spre mușchi și țesutul adipos; traversează bariera hemato-encefalică și placentă.

#### **Metabolizarea:**

- în ficat (tip amidă)
- în plasmă (tip ester)

**Eliminarea:** renală



### **Factorii care influențează acțiunea AL:**

- tipul de anestezic local
- concentrația și volumul soluției de anestezic;
- calea de administrare (tipul anesteziei locale);
- starea țesutului anesteziat (vascularizarea, integritatea).

### **Acțiunea farmacodinamică a AL:**

- anestezică locală
- relaxează musculatura netedă
- vasodilatație (majoritatea AL)
- vasoconstricție (cocaina)
- Antiaritmică: (**lidocaina** i.v.)



### **Influenta anestezicelor locale asupra altor sisteme**

**SNC.** Din partea SNC inițial produce stimulare, probabil secundar datorită îndepărtării unor influențe inhibitoare.

Se produc fenomene de excitație psihomotorie cu neliniște hiperreflectivitate, tremor, uneori confuzie și delir, care pot fi urmate de convulsii clonice.

La doze toxice SNC este deprimat, somnolență, încoordonare motorie, pierderea cunoștinței și oprirea respirației.

**SCV.** Anestezicele locale în concentrații mari deprimă miocardul și scad debitul cardiac, produc bradicardie, micșorarea amplitudei contracțiilor, crește perioada refractară, conductibilitatea scade, uneori fibrilații și stop cardiac în diastolă.

Dilatarea arteriolelor produce scăderea PA.

Cocaina constrictă vasele și poate provoca creșterea PA.

#### **Musculatura striată.**

Acțiune musculotropă directă, iar în doze mari produc bloc neuro-muscular.





## Indicațiile

- în oftalmologie – cheratite;
- în tratamentul hemoroizilor -se utilizează sub formă de supozitorii sau unguente;
- în stomatologie – tratamentul glositelor, pulpitelor, paradontitelor, cariesului, afecțiuni ale mucoasei bucofaringiene;
- 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;
- eriteme solare, arsuri gr.I, fisuri, înțepături de insecte etc., pentru combaterea pruritului și durerii – benzocaina.



## Unele anestezice locale se pot utiliza în unele situații speciale:

- în cardiologie pentru suspendarea tahiaritmiilor ventriculare (*lidocaina*, *trimecaina*);
- migrenă, cefalee, dureri canceroase (1%-5ml intravenos) – *procaina*;
- combaterea tulburărilor circulatorii endarterita obliterantă, bolii Raynaud, degerăturilor (peri- sau intraarterial) – *procaina*;
- dereglări de somn, nervozitate, apatie, astenie, dificultăți de memorizare și concentrare la bolnavii în vârstă (i/m *procaina*, câte 100 mg o dată la 2 zile sau oral 200 mg zilnic în cure repetate)
- ameliorarea troficii tisulare și întârzierea îmbătrânirii – *gerovitalul*, *aslavitul* (conțin *procaină*);
- epigastralgii sau vome – *benzocaina*



## Contraindicațiile

- sensibilitatea la preparat;
- hipotensiune arterială;
- șoc;
- miastenie,
- tireotxicoza;
- insuficiența cardiacă congestivă;
- bolile sau afecțiunile hepatice sau renale;
- blocul cardiac incomplet;
- bradicardie sinusală;
- bolile SNC – meningita, tumorile,
- poliomielite;
- anemie pernicioasă cu simptomatologie neurologică



### Reacțiile adverse:

- 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 simpaticе, 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)



### Preparate astringente

Se referă la antiinflamatoare cu acțiune locală. Se folosesc pentru tratamentul diferitor procese inflamatoare a mucoaselor și pielei. La locul de aplicare a acestor preparate se formează o peliculă care protejează de acțiunea unor substanțe toxice. În afară de aceasta are loc vasoconstricția locală, micșorarea permeabilității și a exudatului. Toate acestea inhibă dezvoltarea procesului inflamator.

#### Clasificarea:

- organice: tanină, tanalbină, infuzii, decocturi, extracte și tincturi din: frunze de salvie, flori de romaniță, iarbă de pojarăniță, rizom de serpenin, rizom de palmat, coajă de stejar etc.
- neorganice: sulfat de zinc, sulfat de cupru, oxid de zinc, acetat de plumb, nitrat de argint; nitrat bazic de bismut; sulfat de zinc; alaun; sulfat de aluminiu.



**Mecanismul de acțiune.** *Preparatele organice* datorită substanțelor tanante, glicozidelor, uleiurilor eterice și altor componente la aplicarea pe țesuturile lezate, mucoase, formează o peliculă protectoare de albumine, datorită coagulării parțiale a proteinelor lichidului extracelular, exudatului, mucusului stratului superficial al celulelor. Mai au proprietatea de a penetra în spațiile intracelulare, cu diminuarea permeabilității membranelor celulare. Se consideră, de asemenea, că poate avea loc inhibarea enzimelor care mențin procesul inflamator. Efectele farmacologice :

- inflamator;
- astringent;
- antiinflamator local;
- protector;

- antiseptic;
- regenerativ.



**Mecanismul de acțiune.** *Preparatele neorganice* în soluții, sărurile metalelor grele disociază în anioni și cationi. Cationii formează cu proteinele țesutului albuminat, interacționând cu grupele tiolice (SH), prin substituția hidrogenului. Ca rezultat, are loc coagularea proteinelor și formarea albuminatelor. Anionul formează, cu apa acid. Caracterul albuminatului depinde de locul cationului în șirul metalelor grele. Astfel, sărurile bismutului, plumbului și aluminului formează un albuminat superficial dur, cu efect astringent marcat. În același timp, sărurile de cupru și zinc pot forma albuminat dur în concentrații mici, iar în cele mari – lax. Pe suprafața țesuturilor lezate se formează o peliculă protectoare.

*Efecte farmacologice:*

- astringent;
- antiinflamator local;
- protector;
- antiseptic;
- iritant;
- cauterizant (la concentrații mari).



### **Indicații:**

Maladii și procese inflamatoare ale pielii și mucoaselor; combustii (local); maladii inflamatoare cronice ale cavității bucale (gingivite, stomatite, diverticulite, amigdalite etc.); Tanina se poate folosi intern în: boala ulceroasă; enterite, colite; intoxicații cu sărurile metalelor grele și unii alcaloizi (morfină, atropină etc.).

*Sărurile metalelor grele* se utilizează preponderent local în maladiile și procesele inflamatoare ale pielii și, mai rar, a mucoaselor.

În *stomatologie* se folosesc în: gingivite hipertrofice cu diverticulite (cupru sulfat); afecțiuni inflamatoare ale cavității bucale (gargarisme cu acetat de plumb, sulfat de aluminiu); baze pentru pregătirea pastelor dentare pentru tratarea pulpitelor (bismutul subnitrat). Sunt utilizate sub forme de aplicații, gargarisme, badijonări etc.



### **Preparate iritante**

Sunt acelea care excită receptorii în locul administrării, dilată vasele sanguine, îmbunătățind metabolismul țesuturilor corespunzătoare.

Efectele farmacologice: efect revulsiv și trofic.

**Efectul revulsiv:** are loc interacțiunea a două afluxuri de impulsuri iritante (din organele interne și de pe piele din locul aplicării iritantelor), cu diminuarea celui din organele interne. Prin aceasta se explică sensibilitatea sporită a anumitor zone (ZaharinGhedd), corelată cu unele maladii ale organelor interne;

– eliberarea în SNC, sub influența afluxului de impulsuri iritante a endorfinelor și enkefalinelor cu efect analgezic.

**Efectul trofic:** – datorită reflexului cutanat visceral; – antidrom prin fibrele postganglionare simpatice (tip axon-reflex), când reflexul de la piele ajunge direct la organele interne cu evitarea SNC; – eliberarea substanțelor biologice active (histamina etc.); – datorită efectului revulsiv.



**Preparatele:** sinapismele, mentolul, soluția de amoniu.

**Sinapismele :** la umețarea sinapismelor cu apă caldă (până la 40 0 C), sub acțiunea enzimei mirozina, are loc scindarea enzimatică a glicozidului sinigrina, cu formarea alilizotiocianatului (ulei eteric), care posedă acțiune iritantă marcată. Impulsurile survenite la nivel spinal blochează trecerea excitațiilor survenite de la organele inflamate și sindromul dureros. Totodată, are loc eliberarea histaminei, kininelor și altor substanțe biologice active, care contribuie la dilatarea vaselor pielii și, în mod reflex, a organelor interne, înervate prin același segment spinal, cu creșterea troficității acestora. Prin aceasta se manifestă efectele revulsiv și trofic.

**Indicații:** miozite; – mialgii; – cefalee; – angină pectorală; – nevralgii; – maladii ale sistemului respirator ( pneumonii, bronșite, etc.)



**Mentolul** este componentul principal al uleiului eteric din mentă. Exerciță acțiune selectivă excitantă asupra receptorilor cavității bucale cu provocarea senzației de rece, care poate trece în anestezie. Acțiunea iritantă duce la dilatarea vaselor (coronariene, țesuturilor și organelor interne).

**Indicații:** maladiile căilor respiratorii; – jugularea acceselor de angină pectorală (validolul); – nevralgii; – mialgii – artralgii; – migrenă.

**Amoniac:** la inhalarea vaporilor de amoniac are loc iritarea terminațiilor nervoase ale căilor respiratorii superioare, cu stimularea reflectorie a respirației. La aplicarea pe piele, manifestă acțiune antiseptic.

**Indicații:** lipotimie; – ebrietate; – prelucrarea mâinilor chirurgului.

### Preparatele adsorbante

Sunt destinate inactivării sau blocării absorbției substanțelor toxice pătrunse deja în organism.

Enterosorbția (ES) – metodă a terapiei eferente, bazată pe cuplarea și eliminarea din tubul digestiv cu scop profilactic sau curativ, a substanțelor endo- și exogene, celulelor și structurilor supramoleculare prin intermediul enterosorbentilor. Enterosorbenții – preparate medicamentoase care posedă capacitate înaltă de sorbție, nu se descompun în tubul digestiv și sunt capabile să cupleze substanțele endo- și exogene din componența himusului (sau eliminate în lumen prin peretele intestinal) prin adsorbție, absorbție, complexare și schimb de ioni.



### **Clasificarea după structura chimică:**

- **cărbunii activi** (cărbunele medicinal, carbosem, Medicas E, carbolong, carbovit, antralen etc.);
- **enterosorbenții pe bază de rășini anionice, polimeri sintetici** (colestiramină, colestipol)
- **enterosorbenții pe bază de siliciu** (silicagel, enterosgel, polisorb, silard, argila albă, smecta etc.);
- **enterosorbenții organici naturali**: pe bază de fibre alimentare, lignină, hitină, pectine, algi-nați (celuloza microcristalină, polifepan, multisorb, algisorb, micoton etc.);
- **enterosorbenții combinați** (SUMS, ultrasorb etc.).



### **Mecanismele de acțiune:**

#### ***I. Absorbția în tubul digestiv și limitarea agresiunii asupra organismului a diverse toxine din intestin se poate realiza prin:***

- fixarea exotoxinelor și xenobioticelor pe suprafața sorbenților;
- cuplarea bacteriilor și toxinelor lor, alergenilor, altor produse toxice (fenol, indol, scatol) și aminoacizilor aromatici;
- epurarea suprafeței epitelului lezat al intestinului de masele necrotice, ce conțin agenți patogeni ai infecțiilor;
- absorbția și diminuarea pătrunderii în organism a componentelor agresivi din intestin (enzimelor hidrolitice, acizilor grași etc.).

#### ***II. Influențarea funcțiilor tubului digestiv de către enterosorbenți prin:***

- transportul enzimelor pe particulele sorbentului cu activarea și prelungirea acțiunii lor;
- modificarea activității funcționale a intestinului prin influențarea metabolismului aminelor biologic active și peptidelor reglatoare.



#### ***III. Eliminarea endotoxinelor prin:***

- accelerarea transportului endotoxinelor din sânge în intestin în prezența sorbentului;
- cuplarea și eliminarea endotoxinelor de către sorbent.

#### ***IV. Acțiunea indirectă a enterosorbenților se manifestă prin:***

- reducerea activității metabolice asupra organelor și sistemelor de detoxicare și eliminare;
- corecția dereglărilor metabolice și statutului imun, ameliorarea homeostazei organismului;
- diminuarea permeabilității mucoasei intestinale pentru bacterii, toxine și normalizarea proceselor metabolice în ea;
- înlăturarea disbalanței substanțelor biologic active;
- diminuarea meteorismului, ameliorarea circulației în peretele intestinal;
- stimularea motilității intestinale.

### **Indicații:**

- intoxicații acute cu diferite toxine și medicamente;
- endointoxicații;
- maladii infecțioase ale tubului digestiv;
- meteorism;
- maladiile ficatului și căilor biliare;
- hiperlipidemie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, ateroscleroză);
- diabetul zaharat;
- afecțiunile renale cu insuficiență renală etc.;
- toxicozele gravidelor;
- pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic și ultrasonografic;
- maladii alergice (dermatita atopică);
- în calitate de hemosorbenți.



### **Reacții adverse:**

- dispepsie;
- constipație;
- hipovitaminoze la utilizarea de durată;
- diminuarea absorbției lipidelor, proteinelor, hormonilor;
- la utilizarea ca hemosorbenți – tromboembolie, hemoragie, hipoglicemie, hipocalciemie, hipotensiune arterială.



### **Preparatele emoliente**

Substanțe lipofile sau uleiuri vegetale, care formează o peliculă protectoare pe suprafața țesuturilor și mucoaselor și le protejează de iritare cu diminuarea reflexelor patologice nocive.

**Preparatele** – glicerină, vaselină, lanolină; – uleiul de piersici, măsline, floarea soarelui; – regesan (uleiul din semințe de struguri); – vinilină (balsamul Șostakovski).



**Mecanismul de acțiune** sunt substanțele lipofile ce formează o peliculă protectoare pe suprafața țesuturilor și mucoaselor, pe care le protejează de iritare cu diminuarea procesului inflamator.

**Efectele:** – emolient; – antiinflamator local; – protector; – mucilaginos; – bacteriostatic; – regenerativ.

### **Indicațiile**

- gastrite, ulcer gastric și duodenal;
- procese inflamatorii ale pielii și mucoaselor;

- în tratamentul stomatitelor, gingivitelor și cheilitelor de diferită geneză;
- combustii; – ca laxative emoliente (uleiurile vegetale).



### Preparate mucilaginoase

Substanțe de origine vegetală sau animală, care formează o peliculă coloidală ce apără terminațiile senzitive de iritare, cu diminuarea reflexelor patologice nocive.

#### Clasificarea

- 1) *de origine vegetală*: – mucilagiul de amidon; – mucilagiul din semințe de in; – infuzia de nalbă mare;
- 2) *de origine proteică* (animalieră): – lizocim



**Mecanismul de acțiune.** La aplicare pe țesuturile lezate și mucoase, preparatele mucilaginoase formează o peliculă coloidală ce apără terminațiile senzitive de iritare cu diminuarea reflexelor patologice nocive. Mucilagiile pot, de asemenea, adsorbi moleculele de agenți iritanți.

#### Efectele

- mucilaginos;
- antiinflamator;
- protector;
- regenerador.

#### Indicațiile

*În gastroenterologie:*

- maladii inflamatorii și erozive ale tubului digestiv (ulcer gastric și duodenal, enterite, colite etc.);
- în asociere cu substanțele iritante, inclusiv sub forme de clistere în afecțiunile rectului;
- în unele intoxicații (la ingerarea per os a toxicelor).

*În stomatologie:*

- maladii acute ale cavității bucale (gingivite, stomatite etc.);
- leziuni ale mucoasei cavității bucale;
- diminuarea mirosului neplăcut din gură;
- afecțiuni cu sindrom algic.

Se utilizează sub formă de gargarisme, aplicații, irigații.



### **3.2. Substanțele medicamentoase ce influențează inervația eferentă. Substanțele cu acțiune asupra SNV (substanțe vegetotrope). Preparatele ce acționează asupra sinapselor colinergice. Remediile medicamentoase colinomimetice (parasimpatomimetice) sau colinomimeticele**

#### **REMEDIILE NEUROTROPE**

Medicamentele ce reglează funcțiile SN; sau cu acțiune asupra reglării nervoase a funcțiilor organismului.

##### 1) Substanțele medicamentoase ce reglează funcțiile SNC

- anestezice generale;
- hipnotice;
- analgezice;
- antiepileptice;
- antiparkinsoniene;
- psihotrope (antipsihotice, anxiolitice, sedative, antidepresante etc.)

##### 2) Substanțele medicamentoase ce reglează funcțiile SN periferic.

SN periferic funcționează în baza activității reflexe, care are la bază arcul reflex compus din:

1. calea aferentă (nervii, inervația) – de la periferie la centru – centripedă – senzitivă (extero, intero, proprio, nociceptori).
2. Calea eferentă (de la centru spre periferie – centrifugă – către organele efectoare, mușchi, glande exocrine).

Remediile medicamentoase ce influențează inervația aferentă

- anestezice locale
- astringente, iritante, mucilaginoase etc.

Remediile medicamentoase ce influențează inervația eferentă – substanțele medicamentoase ce influențează inervația eferentă, substanțele vegetotrope



Inervația eferentă include:

- nervii (inervația) vegetativă (autonomă) către organele interne, vase, glande exocrine, etc.;
- nervii (inervația) somatică (motorie) – mușchi striati (scheletali).

Deosebirile lor

Anatomice:

- Calea eferentă somatică este formată – dintr-un singur neuron, situat în SNC și care face legătura între SNC și organul efector (țesuturi somatice), fără întrerupere ganglionară.



- Calea eferentă vegetativă – este formată din doi neuroni.
- Conexiunea neuronilor se face la nivelul ganglionilor vegetativi situați în afara SNC.
- Prezența releului ganglionar permite delimitarea a două fibre nervoase: pre- și post ganglionare.
- Distribuția fibrelor postganglionare vegetative se face la 3 tipuri de țesuturi:
  - mușchi netezi (din organele interne, vasele sanguine, interiorul globului ocular);
  - mușchi cardiaci;
  - glande exocrine.
- Fibrele nervoase somatice inervează țesuturile somatice:
  - mușchii striati;
  - pielea;
  - articulațiile etc.



### **Fiziologică:**

**Inervația somatică** – se supune conștiinței și voinței noastre – este dirijată (degetul – flexie, extensie)

**Inervația vegetativă** – nu se supune – autonomă (inima).

### **Comun:**

Centrii de integrare sunt comune și situați în măduva spinării și encefal. Nu există un centru de integrare pur somatic sau vegetativ. Formațiile superioare a ambelor componente (somatic și vegetativ) se întrică în scoarța emisferelor cerebrale, talamus, hipotalamus, formațiunea reticulată.

De aceea reacțiile somatice și vegetative se întrică.

O reacție somatică fiind însoțită de modificări vegetative și invers.

Locul principal de integrare al SNV este hipotalamusul, unde sunt localizate formațiuni care reglează temperatura corpului, TA, metabolismul glucidic, lipidic, hidric etc.



***Din punct de vedere anatomic și funcțional în SNV se disting 2 componente:***

- sistemul parasimpatic;
- sistemul simpatic.

*O ipoteză care prinde tot mai mult teren, împarte SNV în trei componente și anume:*

- componenta parasimpatică;
- componenta simpatică;
- componenta enterică (formată din neuroni cu mediatori diferiți: Ach, Adr, peptidă intestinală vasoactivă sau VIP, histamină, etc.).

S-a demonstrat de asemenea, existența sistemului periferic al fibrelor dopaminergice și al fibrelor purinergice.



*S-a menționat că nervii vegetativi constau din 2 neuroni:*

1) preganglionari;

2) ganglionari.

**În axul nervos cerebro-spinal** neuronii de origine a celor 2 componente vegetative (parasimpatică și simpatică) au așezări diferite:

**Corpii neuronilor (neuronii axonilor) preganglionari** ai inervației parasimpatice au localizare cranio-sacrală. Cei cranieni – în creierul mijlociu (mezencefal) și bulbul rahidian. Fibrele lor se includ în componența nervilor cranieni:

III – n. oculomotor; VII – n. facial; IX – n. glosofaringian; X – n. vag.

În regiunea sacrală – din coarnele laterale ale substanței cenușii rahidiene – n. pelvici (inervează organele bazinului mic).

**Corpii neuronilor (neuronii axonilor) preganglionari** ai inervației simpatică, sunt situați (localizați) în deosebi în coarnele laterale ale regiunii toraco-lombare ale măduvei spinării.

*Axonii neuronilor preganglionari atât para -, cât și simpatici se termină în ganglionii vegetativi periferici (extranevroaxial), unde formează contacte sinaptice cu neuronii ganglionari.*



**Ganglionii parasimpatici** sunt situați la distanță de centrul nevroaxial, în apropierea organului (ganglion paravisceral) sau intramural (ganglion intravisceral) și au fibra preganglionară lungă și scurtă cea postganglionară.

**Ganglionii simpatici** sunt situați în apropierea măduvei spinării (coloanei vertebrale) sau SNC – ganglionul prevertebral, formând așa numitul „truncus simpaticus”, așezat departe de organul pe care îl inervează și au fibră preganglionară scurtă și lungă cea postganglionară.

**Excepție fac** nervii eferenți ai medulosuprarenalelor (constituită din celulele cromafine, după geneză înrudite cu neuronii ganglionari).

**În inervația** substanței medulare a suprarenalelor participă numai **neuronii „preganglionari” (colinergici)**, mediatorul căreia este Ach.

Deci avem o cale unineuronă.

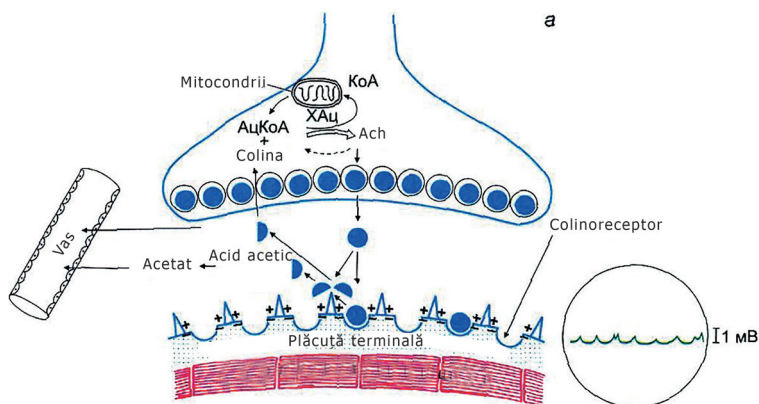
La excitație din celulele cromafine a glandei suprarenale se elimină Adr (care înlocuiește fibra postganglionară simpatică).



**Sinapsa** – locul de contact dintre doi neuroni sau dintre un neuron și organul efector (mușchi sau glandă).

Deslușim 2 tipuri de sinapsă:

- interneuronale (în ganglionii vegetativi și SNC);
- neuroefectoare (între fibrele postganglionare și celulele efectoare).



**În sinapse se disting:**

- membrană presinaptică** (la nivelul butonilor terminali ale fibrelor pre- și postganglionare);
- membrana postsinaptică** – la nivelul neuronului postsinaptic sau al celulei efectoare;
- fanta sinaptică** (spațiul capilar între membrana pre- și postsinaptică);
- mediatorii chimici** (substanțe formate în neuroni prin biosinteză), care fac posibilă transmiterea impulsului nervos de la fibra pre- la cea postganglionară și de la fibră postganglionară la celula efectoare.

**În sinapsele periferice, dar și în cele centrale unde sunt și alții, există două tipuri de mediatori chimici vegetativi:**

- acetilcolina – mediator colinergic (parasimpatic);
  - noradrenalina – mediator adrenergic (simpatic).
- e) **receptorii vegetativi** – structuri complexe, localizate în membrană postsinaptică și în cea presinaptică la care se fixează **selectiv** mediatorii chimici. Corespunzător celor două tipuri de mediatori există două tipuri de receptori vegetativi:
- **colinergici** – sensibili la Ach
  - **adrenergici** – sensibili la Nor.

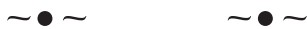


În funcție de mediatorii și respectiv, receptorii pe care-i conțin, se disting 2 tipuri de sinapse vegetative:

- **colinergice** (med. Ach)
- **adrenergice** (med. Nor).

Nervii după tipul de sinapse de la terminațiile lor și mediatorul excretat sunt:

- **colinergici;**
- **adrenergici.**

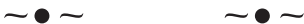


### *Fazele transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor.*

- a) influxul nervos ajuns la terminațiile axonale – membrana presinaptică determină eliberarea unor molecule de mediatori chimici, care trec în fanta sinaptică;
- b) mediatorii străbat fanta și se fixează pe receptorii specifici din membrana postsinaptică, formând **un complex mediator-receptor**;
- c) formarea complexului poate fi urmată de: apariția unei „activități intrinseci” manifestată prin depolarizarea membranei postsinaptice (la acțiunea Ach ionii de sodiu pătrund în celulă și K invers), modifică permeabilitatea membranei postsinaptice, ceea ce permite trecerea influxului nervos la fibra postsinaptică sau la celula efectoare – deci un efect stimulator.

La început se manifestă prin potențial sinaptic local, apoi se răspândește pe membrana întregii celule – în potențial de acțiune al mușchiului;

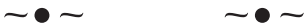
- d) complexul mediator-receptor este desfăcut sau mediatorul este metabolizat (Ach, Nor) sau recaptat (Nor) de fibra presinaptică;
- e) membrana postsinaptică se repolarizează, iar receptorii redevin așteptați de a forma un nou complex cu mediatorii.



### **O mare parte din țesuturi și organe primesc inervație dublă – parasimpatică și simpatică.**

De cele mai multe ori influențele acestor două componente vegetative, **la nivelul aceluiași substrat**, sunt antagoniste.

Din echilibrul acestor două tendințe rezultă un tonus funcțional normal. În numeroase situații patologice poate să apară un dezechilibru între cele două sisteme vegetative, cu tablouri variate de distonie neurovegetativă, care cer uneori corijate sau echilibrate prin intermediul unor substanțe.



### **SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ASUPRA SNV (SUBSTANȚE VEGETOTROPE)**

Toată farmacodinamia acestor substanțe se bazează pe influența lor asupra elementelor sinapselor (locul acțiunii) neuroefectoare și celor interneuronale (mediatorii chimici, receptori).

Substanțele pot modifica funcțiile SNV în sens pozitiv sau negativ, realizând fie efecte:

- a) **de activare**, stimulare (sau tip mimetic) de la grec. mimesis – imitație;
- b) **de blocare**, inhibare (sau tip litic).



Aceste modificări ale funcțiilor SNV pot fi obținute prin următoarele **tipuri de mecanisme de acțiune**:

**1. Direct pe receptori (colinergici și adrenergici vegetativi)**

- a) **activare** (mimetic)
- b) **blocare** (litic) reversibilă sau ireversibilă.

**2. Indirect – prin influențarea mediatorilor chimici:**

- **împiedicarea sintezei mediatorilor (litic);**
- **împiedicarea eliberării (litic);**
- **favorizarea eliberării (prin eliberarea substanței active din depozitele celulare – efedrina – eliberează Nor) – (mimetic);**
- **împiedicarea metabolizării (mimetic) – acțiune bazată pe mecanisme enzimatice (CFO blochează ireversibil colinesteraza);**
- **acțiune pe canale ionice (canalele de calciu alfa-receptor dependente).**

Se disting **2 grupe principale de medicamente cu efect asupra SNV**:

- a) *cu acțiune asupra sistemului parasimpatic (colinergic);*
- b) *cu acțiune asupra sistemului simpatic (adrenergic).*

În cadrul acestor două grupe după sensul acțiunii se disting câte două subgrupe:

1. *parasimpatomimetice (colinomimetice, – pozitive,)*
2. *parasimpatolitice (colinolitice, colinoblocante, – negative, antiparasimpatomimetice);*
3. *simpatomimetice (adrenomimetice, – pozitive);*  
*adrenoblocante (adrenolitice, -negative, antiadrenomimetice) și simpatolitice.*



**Remediile ce acționează asupra sinapselor colinergice** (sistemului parasimpatic), sau care influențează componenta parasimpatică a SNV–**substanțele colinergice**

***Domeniul colinergic:***

***Sinapsele colinergice*** – sunt situate:

a. *neuroefectoare:*

– ***Vegetative:***

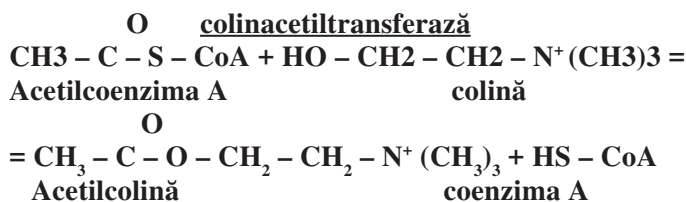
1. mușchii netezi;
2. miocard;
3. glande exocrine;
4. la terminațiunile postgan-glionare parasimpatice și celor simpaticice din glandele sudoripare.

– ***Nevegetative (somatic):*** musculatura striată.

b. *interneuronale:* ganglionii vegetativi (simpatici și parasimpatici), suprarenale, SNC.

**Mediatorul chimic este Ach** – un compus cuaternar de amoniu.

Biosinteza ei se produce în axoplazma (citoplasma) terminațiunilor neuronului colinergic din **colină** și **acetil-coenzima A**, prin acțiunea catalitică a enzimei citoplasmatică **colinacetiltransferază (colinacetilază)**.



În mitocondrii, care sunt prezenți în cantități mari în terminațiile nervoase *Coenzima A* leagă *acetatul activ*, formând *acetyl-coenzima A*.

**Colina** este transportată prin membrană (transportat activ, cu participarea ionului de Na<sup>+</sup>), legată de un transportor, trecând astfel din lichidul extracelular în neuronul terminal.



**Mediatorul sintetizat** se depozitează în formă inactivă la nivelul terminațiilor nervoase în vezicule (sinaptice sau terminale) cu diametru de 400-500 Å°, conținând „cuante” de mediatori (1000 – 50000 de molecule la o veziculă).

**Eliberarea Ach din vezicule** – prin spargerea acestora când potențialul de acțiune ajunge la nivelul terminațiilor neuronale și o cantitate suficientă de ioni de Ca<sup>+</sup> pătrunde în celulă, *producând destabilizarea veziculelor. Are loc fuziunea membranei veziculare cu cea terminală și expulzia câtorva sute de cuante de molecule de Ach în spațiul sinaptic.*

După eliberarea din terminațiunea presinaptică, molecula de Ach se poate lega fie de un receptor pentru Ach (colinoreceptori) **activându-l**, fie de o moleculă de acetilcolinesterază specifică postsinaptică, aflată în apropierea receptorului.



Ach acționează foarte scurt timp.

Biotransformarea Ach se produce prin hidroliză, sub acțiunea acetilcolinesterazelor în câteva miimi de secundă (sigma) cu formarea de colină și acid acetic. Doi compuși practic inactivi. Colina este de 1000 – 10000 de ori mai puțin activă, decât derivatul său acetilat. Colina ce se formează la hidroliză Ach este recaptată (50%) de terminațiunile presinaptice, se transportă în citoplasmă unde este utilizată din nou pentru biosinteza acetilcolinei. Acetatul după scindare este metabolizat.



**Substanțele colinergice pot acționa asupra următoarelor etape ale transmisiunii sinaptice:**

- a) *direct* – la stimularea sau inhibarea (blocarea) receptorilor colinergici;
- b) *indirect*:
  - a) împiedicarea:
    - sintezei Ach;
    - procesului de eliberare a mediatorului;
    - legarea Ach cu receptorii colinergici;

- hidrolizei enzimatică a Ach;
  - captarea de terminații presinaptice a colinei, formate la hidroliza Ach.
- b) sporirea:
- de eliberare a Ach la nivelul membranei presinaptice.



**Colinoreceptorii (receptorii colinergici)** – sunt acei care reacționează (sunt sensibili) la Ach.

**Structura** colinoreceptorilor nu este stabilită definitiv.

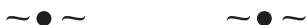
**Exemplu:** Colinoreceptorul sinapselor neuromusculare – prezintă o lipoproteină pentameră (include 5 subunități proteice ( $\alpha$  (două),  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) care înconjoară canalul ionic și trecătoare prin toată grosimea membranei lipidice).

**Ach interacționează cu  $\alpha$  – subunități.** Pentru a provoca excitația receptorului (deschiderea canalului ionic) două molecule de Ach trebuie să se lege cu 2  $\alpha$  – subunități.



**Colinoreceptorii (sensibili la Ach) sunt de 2 tipuri:** (cu particularități distincte).

- Muscarinici** – sensibili **specific** la alcaloidul „**muscarina**” (alcaloid din ciuperci otrăvitoare – „bureți peștiți” – deci **muscarinosensibili** sau **M-colinoreceptori**).
- Nicotinici** – sensibili **specific** la un alt alcaloid vegetal – „**Nicotină**” – alcaloid din frunze de tutun – deci **nicotinosensibili** sau **N-colinoreceptori**.



**M-colinoreceptorii** se împart în subtipuri:

**M<sub>1</sub> (numit și M<sub>1a</sub>)** – ganglionari – **ganglionii vegetativi – intramurali**, ganglionii nevegetativi extrasinaptici – situați la nivelul SNC, (de ex. ganglionii intramurali din stomac). Mecanismul postreceptor de transmitere a semnalului biologic constă în declanșarea cascadei IP<sub>3</sub>, cu formarea diacilglicerolului.

**M<sub>2</sub> (numiți M<sub>2a</sub> sau M<sub>2</sub> cardiaci)** – cardiaci – situați la nivelul cordului (adică membrana postsinaptică a celulelor din periferie, cuprinse în organele inervate de parasimpatic). Mecanismul postreceptor de transmitere al semnalului biologic constă în **inhibarea producerii de AMPc și activarea canalelor de K<sup>+</sup>**.

**M<sub>3</sub> (numit și M<sub>2b</sub> sau M<sub>2</sub> glandulari)** – localizați în **glandele exocrine, musculatura netedă, endoteliu**. Transmiterea semnalului biologic postreceptor se face prin activarea cascadei IP<sub>3</sub>, cu formarea diacilglicerolului.

**M<sub>4</sub>** – localizați probabil **la nivelul SNC**, transmiterea prin inhibarea producerii de AMPc.

**M<sub>5</sub>** – localizați probabil **la nivelul SNC**, transmit semnalul biologic prin activarea cascadei IP<sub>3</sub> cu formarea diacilglicerolului.



## **N – colinoreceptorii de 2 subtipuri:**

**N1** – în sinapsele inetrneuronale din SNC, ganglionii vegetativi, medulosuprarenale. Transmiterea se realizează prin *depolarizarea canalelor ionice de Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup>*.

**N2** – în membrana postsinaptică a sinapselor neuroefectoare din musculatura striată. Au structură pentamerică, **transmiterea semnalului** biologic postreceptor la nivelul acestor receptori *se petrece prin depolarizarea canalelor ionice de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>*.

## **Localizarea colinoreceptorilor în organism**

**Receptorii muscarinici:** (M-colinoreceptorii, M–colinoreactivi)

1. **Membrana postsinaptică** a sinapselor neuroefectoare parasimpatice din mușchi netezi ai ochiului, bronșiilor, tubului digestiv, vezica și căile biliare, ureterele și vezica urinară, miocard, rinichi, glandele exocrine (salivare și lacrimale).
2. **SNC** – scoarța cerebrală (creier), formația reticulată, sistemul limbic.
3. **Sinapsele neuroefectoare simpatice** din *glandele sudoripare*.



**Receptorii nicotinici** (N-colinoreceptoii, N-colinoreactivi)

1. **Sinapsele interneuronale** din toți ganglionii vegetativi (parasimpatici, simpatici).
2. **Medulosuprarenale.**
3. **SNC** – neurohipofiza, celulele rensaw, măduva spinării.
4. **Zona sinocarotidiană.**
5. **Membrana postsinaptică** a sinapselor neuroefectoare somatice (ale mușchilor striati: scheletici, respiratori, cavității bucale și laringelui, coardelor vocale etc.).



**După modul de acțiune asupra sinapselor colinergice substanțele colinergice pot fi divizate în:**

1. **colinomimetice (parasimpatomimetice)**
2. **colinoblocante (parasimpatolitice)**

Remediile colinomimetice (parasimpatomimetice)

– substanțe care produc efecte asemănătoare cu stimularea parasimpaticului, fiind rezultate din activarea sinapselor neuroefectoare și interneuronale colinergice, imită acțiunea Ach (agoniști ai Ach) sau inhibă hidroliza ei de colinesterază și provoacă efecte, condiționate de activarea colinoreceptorilor în diferite organe.



**La baza clasificării acestor remedii stă acțiunea lor asupra anumitor colinoreceptori:**

**M-, N- sau ambele tipuri.**



## COLINOMIMETICELE CU ACȚIUNE:

### I. Directă

#### 1. M-N-colinomimetice

- acetilcolină clorid
- carbacol (carbacolina)

#### 2. M-colinomimetice

- pilocarpină clorhidrat
- aceclidină

#### 3. N-colinomimetice

- lobelină
- lobesil
- citizină (cititon)
- tabex
- anabazină clorhidrat
- gamibazină

### II. Indirectă

#### M-N-colinomimetice (remediile anticolinesterazice)

##### A. Reversibile

- neostigmină (prozerină)
- fizostigmină (ezerină)
- galantamină
- piridostigmină bromid
- aminostigmină
- distigmină bromid (ubretid)
- ambenoniu (oxazil)
- amiridin

##### B. Ireversibile

1. *medicamente organofosforice*
  - armină
  - paraoxon (fosfacol)
2. *substanțe organofosforice nemedicamentoase*
  - insecticidele
  - pesticidele
3. *substanțe organofosforice folosite cu scop militar*
  - zorin
  - zoman



## COLINOMIMETICELE *directe*:

*M- N- colinomimeticele* – stimulatorele M- și N- colinoreceptorilor

**Fac parte Acetilcolina și analogii ei.**

**Ach** – mediator în sinapsele colinergice, un ester al colinei și acidului acetic.

Face parte din compușii azotați monocuaternari. În calitate de medicament practic nu se folosește sau se folosește foarte rar

- a) fiindcă **acționează timp foarte scurt** (câteva min.)
- b) **influențează global** -întreg teritoriul muscarinic, deci multe efecte adverse. Clorura de Ach – în fiziologie și farmacologia experimentală.

**Exercită acțiune directă stimulantă asupra M- și N-colinoreceptorilor.**

**La acțiunea ei sistemică predomină efecte M-colinomimetice:**

- a) **la nivelul cordului** – bradiocardia (reducerea frecvenței), scade forța de contracție a atriilor – **efect dromotrop negativ în nodulul atrioventricular- poate duce la bloc atrio – ventricular – până la stop cardiac;**
- b) **la nivel vascular** – dilatarea vaselor cu scăderea TA;
- c) **creșterea tonusului și activității contractile** – a mușchilor bronhiilor, colecistului și căilor biliare, mușchiului detrusor al vezicii urinare, tubului digestiv;
- d) **intensificarea secreției glandelor** bronhice, digestive, salivare, lacrimale, sudoripare, pancreasului etc.

Aceste efecte sunt analogice celor ce apar la excitația nervilor colinergici (parasimpatici), respectivi (vagali) – prin cuplarea cu receptorii de tip muscarinici.

Influența stimulantă a Ach asupra N-colinoreceptorilor ganglionilor vegetativi (simpatici și parasimpatici) tot are loc, însă ea este mascată **de acțiunea M – colinomimetica.**



**Efectele N – colinomometice** se evidențiază pe fondalul blocant al M-colinoreceptorilor cu atropină (M-colinolitice).

În acest caz Ach în loc de ↓ TA provoacă efect presor datorită excitației **N-colinoreceptorilor ganglionilor simpatici și medulosuprarenali** (eliberarea de Adrenalină și Noradrenalină).

Ach stimulează și N-colinoreceptorii mușchilor scheletici și din SNC. În concentrații foarte mari (nefiziologice) Ach poate provoca blocada transmisiei colinergice.

Acetilcolina având N (azot) – cuaternar foarte greu traversează membrana intestinală și fiind hidrolizată în tubul digestiv – **nu poate fi administrată pe cale orală.**

**În doze terapeutice nu pătrunde practic în SNC.**

a) *Poate fi folosită:*

1. oftalmologie – aplicare locală (topică)
2. tahicardii paroxistice supraventriculare
3. chirurgia cardiacă – oprirea temporară a cordului – injectarea intracoronariană

b) *Contraindicată:* Astm bronșic

**F. livrare:** fiole cu volum 5 ml, conține 0,1-0,2 g substanță uscată . se dizolvă ex tempore cu apă.



## CARBACOL (Carbacolină)

un ester a colinei și  $\beta$  – metilcolinei cu acidul carbamic. **Analog al Ach.** Este stabilă, nu se supune hidrolizei de acetilcolinesterază. Acționează îndelungat 1-1,5 ore.

Acționează:

- direct – receptorii M-N- colinergici
- indirect – stimulează eliberarea Ach din terminațiile neuronilor (presinaptice)

Spectrul de acțiune ca și la Ach – M – N – colinoreceptorii.

Se folosește în glaucom – micșorarea tensiunii i/oculare. Sol 3% instilații conjunctivale.



## M-colinomimeticele sau Muscarinomimeticele

exercită influență stimulatorie directă asupra M- colinoreceptorilor (muscarinosensibili).

„Etalon” de acțiune selectivă asupra M-colinoreceptorilor poate servi *Muscarrina* – alcaloidul din bureții peștiți. În calitate de medicament nu se folosește, însă poate avea loc intoxicații.

Efectele M – colinomimetice rezultă din activarea receptorilor muscarinici și sunt diferite în funcție de țesuturile în care acestea sunt plasați:

1) PENTRU MUȘCHII NETEZI :

- Stimulare (bronhii, tub digestiv, vezica urinară, mușchii circulari ai irisului etc.)
- Relaxare (arteriole, sfincterele tub. digestiv, sfincterul vezicii urinare etc.)

2) PENTRU MIOCARD – inhibiție (bradicardie)

3) PENTRU GL. EXOCRINE – stimulare (hipersecreție )



## Acțiunile M-colinomimeticelor

*Sunt asemănătoare (analogice) celor la excitarea M-colinoreceptorilor sau parasimpaticului*

ORGANUL	FUNCȚIA FIZIOLOGICĂ	M-COLINOMIMETICELE ÎN DOZE TERAPEUTICE
<b>Ochiul</b>	Micșorarea pupilei (mioza), micșorarea tensiunii intra-oculare, spasmul acomodației	Tot așa la administrarea locală în concentrații adecvate
<b>Bronhii</b>	Bronhospasm, bronhoreea (hipersecreția)	Tot așa, pericol la asmatici
<b>Cordul</b>	Bradicardie, scăderea conductibilității atrioventriculare până la bloc (dromotrop negativ)	Deprimarea nodului sinuzal și atrioventricular, diminuarea conductibilității în fasciculul His.
<b>Vasele sanguine (arteriolele)</b>	O dilatație slabă a vaselor inimii, creierului, mușchilor striati, glandelor salivare	Dilatație mai puternică la nivelul membrelor și mai slab în teritoriul splanhnic

<b>Tensiunea arterială</b>	Scade	Tot așa ca urmare a efectului asupra inimii și vaselor
<b>Tubul digestiv</b>	Contractarea musculaturii netede și creșterea motilității, relaxarea sfincterelor, hipersecreția glandelor digestive	-//-
<b>Vezița biliară</b>	Contractarea ei și relaxarea sfincterului	-//-
<b>Vezița urinară</b>	Contractarea detruzorului, relaxarea sfincterului	-//-
<b>Glandele lacrimale, salivare, sudoripare</b>	Hipersecreția	-//-

**PILOCARPINA ȘI ACECLIDINA** – fac parte din aminele terțiare.

**Pilocarpina (naturală)** – alcaloid din *Pilocarpus jaborandim* și *Microphyllus* din America de Sud.

Se folosește clorhidratul de pilocarpină (*Pilocarpini hydrochloridum*). A fost obținută și sintetic – ca un derivat al metilimidazolului.

**F-dinamica:** – exercită o acțiune M-colinomimetică directă, asemănătoare Ach, dar de durată mai mare.

1. *Stimulează secreția* tuturor glandelor exocrine, care primesc inervația colinergică (salivare, sudoripare, lacrimale, gastrice, intestinale, bronhice, pancreasului).

După o doză terapeutică- secreția salivară poate crește până la 150 ml/oră, cea sudoripară până la 2-3 litri (se folosește în insufic. renală acută – pentru eliminarea reziduurilor azotate din organism prin căi colaterale).

**Nu influențează eliminarea urinei și bilei.**



2. *Mărește tonusul musculaturii netede* bronhiilor, intestinului, vezicii biliare și urinare, uterului.

3. **Administrat în sacul conjunctival** produce:

- **mioză** (M – colinorecept. din mus. sfincter pupile (m. Circulator al irisului) – contracția – îngustarea pupilei. Mioza apare peste 15' , este maximă la 30' și durează 4-6 ore -24 ore deoarece pilocarpina nu se hidrolizează de colinesterază.
- **spasm de acomodatie** – contracția mușchiului ciliar – slăbește lig. Zinn (centura ciliară) și mărește curbura cristalinului, cu creșterea convergenței cristalinului și fixarea vederii pentru aproape (miopie falsă). Contracția mușchiului ciliar începe după 15' și durează 1-3 ore ;
- **scăderea presiunii i/oculare** – ca rezultat al miozei – se deschid unghiurile camerei anterioare a ochiului – favorizează scurgerea umorii apoase prin rețeaua trabeculară Fontano – în canalul Șchlemm.



**Indicațiile:**

- a) **local** – practica oftalmologică (instilații conjunctivale)- colir în sacul conjunctival:

- glaucom pentru scăderea presiunii i/oculare

- alternând cu midriatice pentru împiedicarea aderențelor între iris și cristalin – în irite și iridociclite
  - pentru întreruperea (stoparea) acțiunii midriatice a atropinei, homatropinei, scopolaminei
- b) **pe cale generală** – în insuficiență renală acută, în intoxicații cu atropina, deși nu este un antidot complet, antagonizând numai efectele periferice, nu și pe cele centrale.

Sol. apoase 1 – 2 – 6 % – 2 – 3 – 4 ori pe zi

Unguent 1-2%

Pelicule oftalmice după pleoapa inferioară

**F. livrării:** Sol. 1-2% fl. 5 și 10 ml. Sol. 1% picurat. – tub. Ung. 1 și 2%. Pelicule cu 2,7 mg fiecare N 30 și pelicule „Pilaren”.



**ACECLIDINA** – M-colinomimetic sintetic cu acțiune directă. Se folosește pentru acțiune locală și rezorbtivă.

**Indicații:**

- **în glaucom** sol. 2% – 3 – 5%.
- **În atonia tractului gastro- intestinal, vezicii urinare, uterului.**

F. livrare: fiole 1 și 2 ml – 0,2% sol.

- **În supradozarea** M-colinomimeticelor (pilocarpinei, aceclidinei) se utilizează M-colinoblocante (atropina și substituenții ei) în calitate de **antagoniști**.

**Contraindicații:**

- astm bronșic
- boli grave ale inimii
- stenocardie
- epilepsia, hiperkinezele
- graviditate, hemoragii gastrice și intestinale



**N-COLINOMIMETICELE** – substanțe ce stimulează N- colinoreceptorii (nicotinici) – **Nicotinomimetice**

Din această grupă fac parte:

- nicotina
- lobelina
- citizina
- anabazina

Ei posedă acțiune bifazică asupra N – colinoreceptorilor (I f. – excitație – este urmată de efectul inhibitor).

Efectele N – colinomimeticelor rezultă din activarea receptorilor nicotinici și sunt de trei feluri, după organele care-i conțin:

- 1) efecte vegetative – stimulare de tip simpatomimetic și parasimpatomimetic;

2) efecte somatice – stimularea mușchilor scheletici;

3) efecte centrale – stimularea SNC.

NICOTINA – alcaloid lichid al frunzelor de tutun (Nicotina tabacum și rustica).

Nu prezintă importanță terapeutică. Se folosește în farmacologia experimentală.

Acționează asupra receptorilor N-sensibili atât periferici, cât și centrali.

## Efectele la excitarea n-colinoreceptorilor și acțiunea nicotinei și agoniștilor ei

Localizarea N-colinoreceptorilor	Prima fază (în doze mici)	Faza a doua (doze mari)
<b>1. SNC:</b>	Excitare	Inhibiție
- centrul respirator și vasomotor	Excitare	Inhibiție
- scoarța cerebrală	Ameliorarea stării subiective	Relaxare
- hipofiza (eliminarea hormonului antidiuretic)	Crește	Se micșorează
- centrul vomei	Excitare	-
<b>2. Medulosuprarenale</b>	Crește eliberarea adrenalinei	Scade eliberarea adrenalinei
<b>3. Zona sinocarotidiană</b>	Excitarea reflectorie a centrilor respirator și vazomotor	Inhibiția lor la concentrații mari în sânge
<b>4. Memb. postsinaptică a musc. striate</b>	Ușurarea transmisiei neuromusculare	Inhibiția transmisiei neuromusculare
<b>5. Ganglionii vegetativi</b>	Depolarizarea membranei neuron. gang. și ușurarea transmisiei	Inhibiția transmisiei (antagonist competitiv cu Ach.). Asupra sintez., eliber. și hidrol. Ach - nu influențează

### Acțiune asupra organelor și sistemelor (depinde de acțiunea centrală și periferică)

#### A) SISTEMUL CARDIOVASCULAR

- frecvența contracțiilor cardiace

Se micșorează (excitația centrului vag, ganglion. parasimpat. intramurali)

Crește (se mărește eliberarea adr. și excitarea ganglionilor simpatici, medulorenalele)

- presiunea arterială

Se mărește (excitarea ganglionilor simpatici, centrului vasomotor, secreției adrenalinei și acțiunii vasoconstrictoare musculotrope directe a nicotinei)

Se micșorează (în doze foarte mari)

#### B) SECREȚIA GLANDELOR SALIVARE ȘI BRONHICE

Crește

Scade

#### C) MOTILITATEA INTESTINALĂ

Crește

Scade

#### D) PUPILELE

Mioza

Midriaza

## Față de Nicotină se dezvoltă deprinderea.

### Metabolismul Nicotinei:

- se absoarbe bine prin mucoase și piele,
- se metabolizează în ficat, rinichi și plămâni.

În asociere cu alte substanțe Nicotina este utilizată în producerea unor insecticide.

Doza letală de Nicotină este **de 40 mg** (o picătură de lichid pur de alcaloid). Aceasta reprezintă cantitatea de Nicotină din **2 țigări** obișnuite. Spre fericire cea mai mare cantitate de Nicotină din țigară este distrusă prin ardere.



Ingestia insecticidelor cu Nicotină sau a tutunului de către copii este urmată de vomă, care limitează cantitatea de alcaloid care se absoarbe.

### Simptomele principale:

- hipersalivare, grețuri, vomă, TA mărită, diaree, bradicardia trece în tahicardie, dispnea trece în inhibiția respirației;

- pupilele la început mici, apoi se dilată;
- dereglări vizuale, auditive, convulsii.

**Cele mai principale și periculoase efecte toxice ale unei doze mari de Nicotină:**

1. **acțiunile stimulante centrale**, care determină convulsii, ajungând până la comă și oprirea respirației;
2. **depolarizarea plăcii neuromusculare a musculaturii scheletice**, care duce la blocada depolarizantă și paralizia respirației;
3. **hipertensiunea arterială și aritmii cardiace.**



**ASISTENȚA** – menținerea respirației, deoarece moartea survine din cauza paraliziei centrului respirator;

- respirația artificială pentru timpul detoxicării nicotinei (în ficat, rinichi, plămâni).

**Tratamentul este orientat simptomatic:**

1. excesul muscarinic este controlat cu **Atropină**;
2. stimularea centrală este tratată cu **anticonvulsivante**, administrate parenteral (ex. Diazepam);
3. blocada neuromusculară nu răspunde la tratamentul farmacologic și necesită **respirație mecanică** (artificială).

Din fericire Nicotina este metabolizată și eliminată relativ repede. Pacienții care supraviețuiesc în primele 4 ore după intoxicație, în mod obișnuit, își revin complet, dacă nu sau produs hipoxii și leziuni cerebrale.



**Fumatul** – daună mare sănătății. Contribuie la evoluția bolii ischemice a inimii, cancerului pulmonar, bronșitei cronice, bolii ulcerose, emfizemului pulmonar. Crește moartea prematură și invaliditatea persoanelor ce fac abuz de fumatul tutunului.



În calitate de remedii medicamentoase se folosesc: **Lobelina și citizina** – ca stimulenți reflectori ai respirației.

**Lobelina** – alcaloid al plantei *Lobelia inflata*. Exerciță acțiune asupra N-colinoreceptorilor glomerulilor carotidieni și exciță reflector centrul respirator (și alte centre ale bulbului rahidian). La început scade TA (activează centrul și ganglionii nervului vag), apoi crește TA (stimuează ganglionii simpatici și medulosuprarenala).

**Citizina** – alcaloid al salcâmului galben și termopsis. Exciță mai puternic respirația. După acțiunea N-colinomimetică se aseamăna cu lobelina.

**În concentrații mari ambii alcaloizi inhibă N-colinoreceptorii.**

**Soluția de 0,15% de citizină se livrează sub denumirea de „cititon”.**

**Indicațiile** – pentru *stimularea* reflectorie a respirației (dacă excitația reflec-

torie a centrului respirator se păstrează). Se administrează i/v. Acționează foarte scurt.

Ambii alcaloizi se folosesc în componența preparatelor ce ușurează dezobișnuirea cu fumatul tutunului (**citizina** → în comprimatele “**Tabex**”; **lobelina** → în comprimatele “**Lobesil**”).

**Anabazina** – alcaloid din planta *Anabasis aphylla* pentru ușurarea dezobișnuirii cu fumatul. Se eliberează în comprimate, pelicule și gume “**Gamibazin**” de mestecat. După acțiunea farmacologică analogic cu Nicotina, lobelina, citizina.



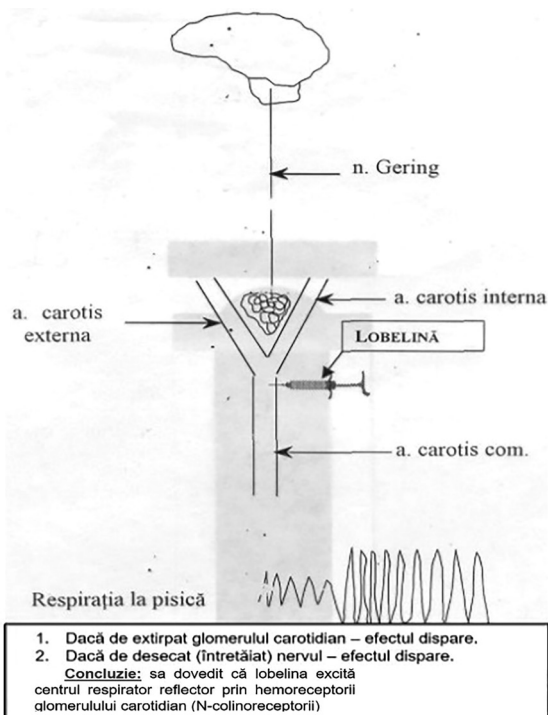
### **M-N-COLINOMIMETICE INDIRECTE (REMEDIILE ANTICOLINESTERAZICE)**

**Colinesterazele** – sunt enzime care inactivează (hidrolizează, metabolizează) compuși esterazici (cu legătura esterazică). Ex: Ach; ditilina.

#### **Se cunosc:**

1. Colinesterază adevărată (specifică) – **acetilcolinesterază** (o proteină, enzimă) se află în locurile de eliminare a Ach în apropierea receptorilor colinergici, membrana postsinaptică a sinapsei neuroefectoare și interneuronale **colinergice**, (terminațiunile fibrelor postganglionare colinergice, terminațiunile nervilor motori, SNC, ganglionii vegetativi).

Hidrolizează. Ach eliberată în procesul transmiterii influxului nervos prin sinapsele colinergice – în colină și acid acetic.





2. Pseudocolinesteraza (nespecifică) – **butirocolinesteraza**. Se află în: serul sanguin, pancreas, ficat, intestin, inimă, structuri vasculare din SNC și periferic. Hidrolizează alți esteri, în afara celor ai colinei (Ach. nu hidrolizează).



**Enzima – acetilcolinesteraza** interacționează cu Ach în două sectoare ale moleculei:

**Centrul anionic** (un grup carboxil) – formează o legătură ionică cu gruparea amino- sau cea de amoniu (azot) cuaternar cu sarcina pozitivă (forța electrostatică) din Ach sau din inhibitor.

**Centrul esterazic** (grupare donatoare de electroni) – formează o legătură covalentă cu atomul de carbon din gruparea carboxilică a Ach sau a inhibitorilor.

În mod normal, după fixarea pe acetilcolinesterază a Ach, eliberată în procesele fiziologice, se produce desfacerea colinei de restul acetil, acesta rămânând legat la partea esterazică a enzimei. Ulterior, în urma reacției cu apa, complexul acetilat eliberează acidul acetic și enzima se reface.



E știut faptul că transmisiunea colinergică într-o mare măsură depinde de raportul concentrației Ach eliberate și activitatea acetilcolinesterazei.

**Poate fi:**

- **concentrații mici de Ach neînstare să transmită excitația** – e necesară acumularea ei, dar ea se hidrolizează;
- **mărită activitatea colinesterazei** și inactivează Ach până a transmite excitația la membrana postsinaptică.

Ameliorarea transmisiunii este în „inhibiția **activității acetilcolinesterazei**” prin folosirea Anticolinesterazicelor.



**REMEDIIILE ANTICOLINESTERAZICE** – sunt substanțe ce inhibă (blochează) acetilcolinesteraza și împiedică hidroliza Ach, provocând prin intermediu Ach acumulate (ne hidrolizate) efecte colinergice muscarinice și nicotinic.

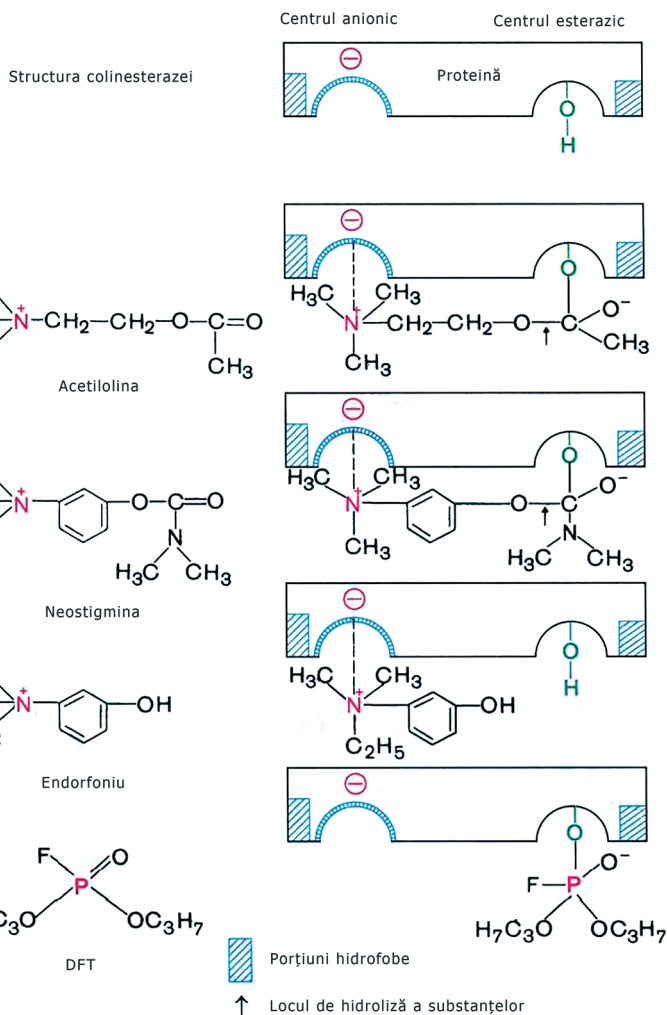
Inhibiția acetilcolinesterazei de către anticolinesterazice are loc cu participarea acelorși centre ale enzimei, cu care se legă acetilcolina.

Substanțele anticolinesterazice formează cu colinesteraza un complex, care poate fi pentru unele, ușor dissociabil, pentru altele, foarte greu dissociabil.

Unii compuși (preparate anticolinesterazice), conținând grupări de amoniu cuaternar, reacționează cu centrul anionic al acetilcolinesterazei, producând o inhibiție a enzimei, **spontan și relativ ușor reversibilă**.

Unele au structură de uretan, conținând în plus un azot terțiar sau cuaternar (eserina, prozerina) se fixează la partea anionică și cea esterazică a colinesterazei. Hidroliza lor se face mult mai lent decât a Ach.





**Compușii organofosforici** reacționează cu partea esterazică a colinesterazei. Forma fosforilată a enzimei are stabilitate mare. Compușii cu enzima, nu hidrolizează spontan. Unii compuși cuaternari organofosforici se fixează pe ambii centri ai enzimei și sunt foarte activ și ireversibili.

Inhibiția produsă de substanțe apropiate structural de Ach este relativ ușor reversibilă, pe când aceea datorită substanțelor care nu se aseamănă cu Ach este ireversibilă spontan, dar este reversibilă numai în prezența reactivatorilor de colinesterază.

Deci inhibiția colinesterazei cu diferite substanțe se explică prin relațiile structurale și prin afinitatea reciprocă.

**Ca urmare a blocării colinesterazei specifice este împiedicată hidroliza Ach care se eliberează în mod fiziologic în diferite structuri și are loc:**

- a) **îngrămădiri** (cumularea) de mediator colinergic (Ach endogenă) – concentrații mai mari decât cele fiziologice ce duc la apariția unor efecte colinergice (muscarinice și nicotinice). Acțiunea Ach devine mai pronunțată și mai îndelungată asupra colinoreceptorilor muscarinici și nicotinici, apar efecte colinergice parasimpatomimetice, excitoganglionare, de stimulare a musculaturii striate și uneori efecte centrale.

Așa dar, anticolinesterazicele acționează analogic cu M-N-colinomimetice, însă efectul lor e mediat de Ach (indirect).

Unele preparate, ca neostigmina exercită și o **acțiune colinomimetică directă**.

Dozele mici de Anticolinesterazice au efect predominant muscarinice, la doze mari se adaugă și efecte nicotinice.

### **ACȚIUNEA ANTICOLINESTERAZICELOR SE MANIFESTĂ PRIN:**

- 1) **creșterea tonusului și activității contractile** a mușchilor netezi (m. circulator al irisului sau sfincter al pupilei și mușchiul ciliar, mușchii bronhiilor, tubului digestiv, ureterelor, căilor biliare etc.);
- 2) **bradicardie, lucrul inimii scade**, viteza conducerii excitației (conductibilitatea inimii) se micșorează – dromotropă negativă.
- 3) **TA scade**;
- 4) **la doze mari poate apărea trahicardie** (la efectele M-colinergice, se adaugă stimularea N-colinoreceptorilor ganglionilor simpatici, medulosuprenalei și centrilor bulbului rahidian);
- 5) **crește secreția glandelor** (bronhice, sudoripare, salivare și digestive) – cu inervație colinergică;



#### 6) **Ochiul:**

1. **mioză (micșorarea pupilei)** – excitarea M-colinoreceptorilor și contracția mușchiului sfincter al pupilei.
2. **micșorează tensiunea intraoculară**. Este ca rezultat al miozei. Irisul devine mai subțire, unghiurile camerei anterioare a ochiului se deschid mai mult, ce favorizează scurgerea umorii apoase prin rețeaua trabeculară Fontano (spațiile unghiului irido-cornean) în canalul Schlemm – sinusul venos al sclerei.
3. **provoacă spasmul acomodăției** – excitația M-colinoreceptorilor mușchiului ciliar (inerv. colinergice). Contracția mușchiului slăbește ligamentul Zinn (centura ciliară) și mărește curbura cristalinului. Ochiul se stabilește în punctul cel mai apropiat de vedere.
- 7) **Gang. veg** – în doze mici facilitează transmiterea excitației – în doze mari o paralizează.



### **Anticolinesterazicele.**

#### 1) **Potențează efectele:**

- a) excitării nervilor parasimpatici,
- b) ale Ach,
- c) substanțelor cu efecte muscarinice și nicotinice,

- d) efectele curarizante a celor depolarizante,
  - e) ale altor substanțe în mod normal hidrolizate de către colinesterază.
- 2) **Sunt antagoniste la efectele:**
    - a) curarizantelor antidepolarizante (tubocurarina),
    - b) efectele anticolinergicilor,
    - c) deprimant respirator al antibioticelor aminoglicozide (au acțiune miorelaxantă).
  - 3) Anticolinesterazicele sunt inactice față de țesuturile denervate parasimpatic, care sunt lipsite de Ach endogenă.
  - 4) În doze mari provoacă efecte paralizante la nivelul sinapselor colinergice prin acumulare excesivă de Ach.
    - inhibă și pseudocolinesteraza din plasmă, ficat etc.



Reeșind din stabilitatea interacțiunii preparatelor *anticolinesterazice* cu *aceticolinesterazele*, ele pot fi divizate în două grupe:

**Cu acțiune reversibilă:**

- 1) **Fizostigmina (ezerina) salicilat** – compus natural, alcaloid
- 2) **Neostigmina** (Prozerina) – compus sintetic
- 3) **Galantamina bromhidrat**, etc.

**Cu acțiune ireversibilă**

- 1) **Medicamente organofosforice** (Armina etc.)
- 2) **Nemedicamente organofosforice** (insecticide, pesticide)
- 3) **Nemedicamente organofosforice cu scop militar** (zorin, zoman, gazele vi)



**Se folosesc:**

- 1) **în combaterea atoniei intestinale și vezicii urinare:**

Tubul digestiv–exercită influența stimulatorie (mediată de M-N-colinoreceptorii și plexul Auerbach (plex intramural).

Vezica urinară – crește tonusul și activitatea contractilă a musculaturii.

- 1) **în miastenie** și ca antagoniști ai remediilor curarizante de tip antidepolarizante. În doze mici facilitează transmisia excitației neuromusculare. În doze mari paralizează transmisia.
- 2) **în tratamentul sechelelor poliomielitei și altor afecțiuni neurologice** (efecte reziduale ale traumei cerebrale). SNC – influența stimulatorie în doze mici. În doze mari mai ales toxice – inhibă SNC.

**Selecția. Alegerea preparatelor depinde de:**

- activitatea lor
- penetrabilitatea prin barierele tisulare
- durata acțiunii
- prezența proprietăților iritante
- toxicitate

**Administrarea**

- 1) **Locală (topică).** În glaucom se folosesc:
  - Neostigmina (prozerina) Sol. local în sacul conjunctival
  - Fizostigmina (ezerina)
  - Armina

GALANTAMINA cu acest scop nu se folosește – are acțiune iritantă și provoacă edem conjunctival.

2) **Rezorbțiv** (în miastenie, atonie postoperatorie intestinală și atonia vezicii urinare, poliomielită, constipații atonice, pregătirea pentru urografie, retenția urinară postoperatorie, ca antagoniști ai remediilor curarizante antidepolarizante.

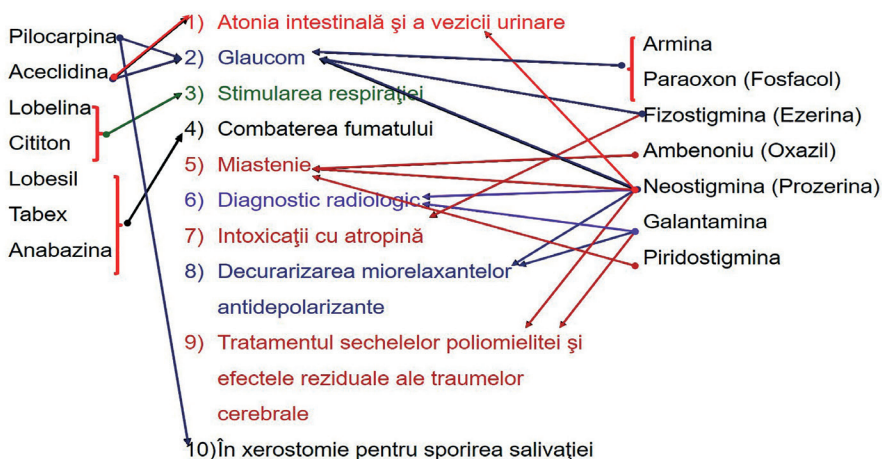
- neostigmina, (prozerina)
- galantamina (intoxicații cu Atropina)
- piridostigmina (kalimin, Mestimon), electiv în miastenie – 3-6 ore
- ambenoniu (Oxazil).

**În miastenia gravis** – Neostigmina – 0,5-1 ml, i/v. Efectele secundare de stimulare muscarinică pot fi antagonizate cu Atropină.

**Prin bariera hematoencefalică** – galantamina (nivalină), (amină terțiară) trece mai ușor decât neostigmina (sare cuaternară de amoniu). Este mai des recomandat în tratamentul sechelelor poliomielitei, fenomene postreziduale ale traumelor cerebrale, este mai efektivă, acționează mai îndelungat, decât neostigmina, însă efectul ei se dezvoltă mai lent. Contribuie la restabilirea transmiterii impulsurilor și activității centrului respirator.



### INDICAȚII PENTRU COLINOMIMETICE (DIRECTE ȘI INDIRECTE)



### Intoxicația cu Anticolinesterazice

În organism are loc cumulara de Ach. Motivele: folosirea compușilor organo-fosforici (insecticide, pesticide): clorofos, carbofos, diclofos.

Fiind lipofile – se absorb rapid pe orice cale de administrare, inclusiv pe piele. Se inhibă acetilcolinesteraza pe timp îndelungat.

Colinesteraza serică se reface în 10-12 zile, cea din hematii în 120 zile.

Este necesară sinteza unor noi cantități de colinesterază.



## Intoxicații acute cu ciuperci (bureții peștriți) și compuși organosforici

<b>Bureții peștriți (Muhomor)</b>		<b>Compuși organosforici</b>	
Tabloul clinic	Tratamentul	Tabloul clinic	Tratamentul
<p>– mioza</p> <p>– spasmul acomodației</p> <p>– hipersalivație</p> <p>– bronhospasm</p> <p>– bronhoree</p> <p>– bradicardie</p> <p>– bloc atrio-ventricular până la stop cardiac</p> <p>– motilitate mărită ce poate fi văzută vizual</p> <p>– hipersecreție</p> <p>– relaxarea sfincterelor (greață, vomă, diaree)</p> <p>– poliurie</p> <p>– rar – convulsii</p>	<p>M-colinoblocante (atropina în doze obișnuite și repetarea la necesitate).</p>	<p>– mioza</p> <p>– spasmul acomodației</p> <p>– hipersalivație</p> <p>– transpirație</p> <p>– bronhospasm</p> <p>– bronhoree</p> <p>– bradicardie</p> <p>– bloc atrio-ventricular</p> <p>– mărirea motilității</p> <p>– relaxarea sfincterelor insoțită de hipersecreție (greață, vomă, diaree)</p> <p>– poliurie</p> <p>– convulsii</p> <p style="text-align: center;"><b>Gradul intoxicațiilor</b></p> <p><b>I grad – faza miotică</b></p> <p><b>II grad – faza bronhospastică</b></p> <p><b>III grad – faza convulsivă</b></p> <p>A. Predominarea efectelor M-Colinomimetice</p> <p>B. Predominarea efectelor N-Colinomimetice</p>	<p><b>A. M-colinoblocante (Atropina)</b></p> <p><b>1</b>-Doză de atac</p> <p><b>2</b>-Doză de menținere</p> <p><b>I-grad</b> – 1-2 ml Atropină s/c sau i/m, apoi câte 0,5 ml s/c peste fiecare 30 min</p> <p><b>II-grad</b> – 2-4 ml Atropină i/m sau i/v, apoi câte 1-2 ml peste fiecare 10 min</p> <p><b>III-grad</b> – 4-8 ml Atropină i/v sau i/m, apoi câte 2-3 ml fiecare 3-8 min i/v, i/m</p> <p>În toate gradele de intoxicație atropina se administrează până la o atropinizare ușoară.</p> <p><b>B. Regeneratorii de colinesterază (compuși oximici)</b></p> <p>Izonitrozină</p> <p>Trimedoximă (Dipiroxim) – (Trimedoxine bromide)</p>

## ASISTENȚA:

- 1) **Înlăturarea compușilor organofosforici de pe locul administrării.**
  - a) pe piele sau mucoase – spălat minuțios cu sol. 3-5% de hidrocarbonat de sodiu. Cu repetări.
  - b) tubul digestiv – spălături stomacale, remedii adsorbante, clisme sifon. Cu repetări.
  - c) din sânge – accelerarea eliminării lor cu urina (diureza forțată), epurarea sângelui prin hemosorbție, hemodializă, dializă peritoneală.
- 2) **Folosirea M-colinoblocantelor** – atropina și substituenții.
- 3) **Regeneratoare sau Reactivanți de colinesterază: compuși oximici** – ce conțin în moleculă grupa (-NOH) oximă:
  - a) bromură de Trimedoximă, (dipiroximă, TMB-4)
  - b) izonitrozină.

*Ele interacționează cu radicalii de compuși organofosforici legați cu acetilcolinesteraza, eliberând enzima și restabilind activitatea ei fiziologică.*

Dipiroxima – compus amoniacal cuaternar, pătrunde cu greu în SNC

Aloxim → analogic – compus amoniacal cuaternar, pătrunde cu greu în SNC

Izonitrozina – amină terțiară – ușor

Dietixim → analogică – amină terțiară – ușor

*Regeneratorii de colinesterază restabilesc doar o parte din acetilcolinesterază și acțiunea lor se dezvoltă lent. E mai rațional administrarea concomitentă a reactivanților (regeneratorilor) de colinesterază și M-colinoblocantelor.*

Regeneratorii se administrează parenteral, în unele cazuri este necesară administrarea repetată.

#### 4) **Tratamentul simptomatic.**

Control după respirație și chiar respirație artificială, tuala cavității bucale, înlăturarea secrețiilor din trahee și bronhii. La excitații psihomotorie – *clorpromazină* (aminazină), diazepam (*sibazon*), *oxibutirat de sodiu* etc.

- 5) **Colinesterazele** – colinesteraza umană purificată este folosită în *tratamentul intoxicațiilor cu organofosforici și în decurarizarea suxametonului la bolnavii cu deficit genetic determinat al colinesterazei nespecifice din plasmă și ficat.*

**Preparate:** Serum-cholinesteraze condiționată în fiole, conținând sub formă liofilizată enzima din 500 ml plasmă umană. Conținutul fiolei se dizolvă într-un ml apă și se injectează i/v.



### **3.3. Preparatele cu acțiune inhibitoare (blocantă) asupra colinoreceptorilor (Colinoblocantele)**

COLINOLOCANTELE – exercită acțiune inhibitoare (blocantă) asupra colinoreceptorilor.

La baza clasificării stă acțiunea lor asupra anumitor colinoreceptori.

#### **Clasificarea colinoblocantelor**

##### **M–colinoblocante**

###### **a) Alcaloizi naturali**

- Atropină sulfat
- Scopolamină bromhidrat
- Platifilină hidrotartrat
- **Sintetice**
- Homatropină bromhidrat
- Metocină iodid (metacină)
- Pirenzepină clorhidrat
- Ipratropiu bromid (Atrovent)
- Tropicamidă
- Troventol

##### **II. N – colinoblocante**

###### **A. Ganglioplegicele**

- Trepiriu iodid (Higroniu)
- Trimetafan camsilat (Arfonad)
- Hexametoniu (Benzohexoniou)
- Azametoniu bromid (Pentamină)
- Pempidină tosilat (Pirilenă)
- Pahicarpină iodhidrat

###### **B. Miorelaxantele**

##### **Antidepolarizante (nedepolarizante)**

- Tubocurarină clorură
- Diplacină diclorid
- Pancuroniu bromură (Pavulon)
- Pipecuroniou bromură (Arduan)
- Atracuriu
- Vecuroniu



- Prestonal  
(necompetitiv)

### **Depolarizante**

- Suxametoniu (Ditilină)

### **Cu acțiune mixtă**

- Dioxoni

~ ● ~

~ ● ~

### **III. M – N – colinoblocante**

- M – N – colinoblocante cu acțiune centrală:  
Trihexifenidil clorhidrat (Ciclodol)  
Dietazin clorhidrat (Dinezină)  
Benactizin clorhidrat (Amizil)
- M – N – colinoblocante cu acțiune periferică:  
Adifenină clorhidrat (Spasmolitina)  
Arpenal  
Aprofen  
Fubrogoniu iodid (Fubromegan)

~ ● ~

~ ● ~

**M – colinoblocante (litice, antimuscarinice, parasimpatolitice de tip atropinic, atropinoide – după reprezentantul principal – atropină)**

**M-colinoblocantele (antimuscarinice)** sunt substanțe ce **blochează M-colinoreceptorii** (muscarinici) periferici de pe **membrana celulelor efectoare** în regiunea terminațiilor fibrelor colinergice postganglionare și din **SNC** (dacă penetrează bariera hematoencefalică).

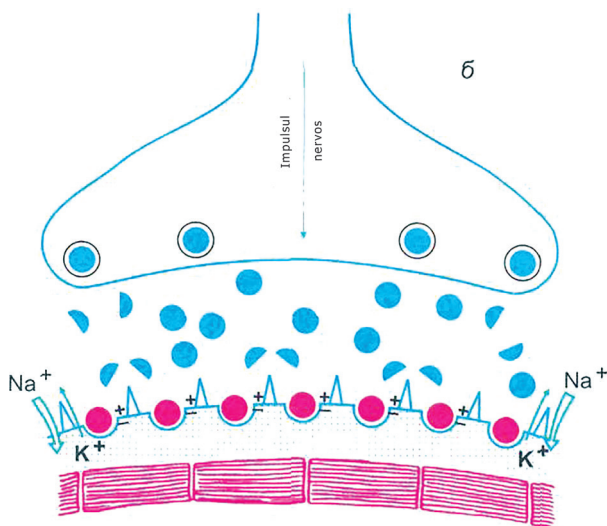
**Ele sunt antagoniste competitive ale Ach și altor substanțe muscarinice la nivelul receptorilor de tip muscarinic.**

#### **Mecanismul de acțiune:**

- se fixează de receptorii M-colinergici (M-colinoreactivi, muscarinici) din sinapsele neuroefectoare parasimpatice (postganglionare) pe care-i blochează;
- preîntâmpină fixarea pe ei a mediatorului Ach și împiedică formarea complexului receptor – acetilcolină.

#### **Prin acest mecanism M-colinoblocantele:**

- diminuează sau înlătură efectele excitării nervilor colinergici (parasimpatici);
- împiedică apariția efectelor parasimpatomimetice ale Ach endo- sau exogene și ale tuturor substanțelor M-colinomimetice (cu acțiune de tip acetilcolinic): Ach și analogii ei, substanțelor anticolinesterazice și a substanțelor muscarinomimetice.



**M-colinoblocantele nu influențează sinteza, excreția ACh din terminațiile fibrelor parasimpatice și hidroliza ACh.**

**Prin blocarea M-colinoreceptorilor M-colinoblocantele produc efecte antimuscarinice.** Ele joacă un rol evident în medicină, fiindcă în multe stări patologice predomină tonusul inervației parasimpatice.

**Se folosesc:**

- alcaloizii obținuți din plante (solanacee)
- derivați de semisinteză ai acestor alcaloizi și
- produși de sinteză.

### **Clasificarea M – colinoblocantelor**

#### **a) Alcaloizi naturali**

- Atropină sulfat
- Scopolamină bromhidrat
- Platifilină hidrotartrat

#### **b) Sintetice**

- Homatropină bromhidrat
- Metocină iodid (metacină)
- Pirenzepină clorhidrat
- Ipratropiu bromură (Atrovent)
- Tropicamidă
- Troventol

**M – colinoblocantele prezintă amine terțiare (atropină, scopolamină, homatropină) și săruri cuaternare de amoniu (metocină).**

**Alcaloizi naturali cu acțiune antimuscarinică (M-colinoblocantă) sunt:**

- Atropina
- Scopolamina
- Platifilina.



**M – colinoblocant cu acțiune selectivă înaltă este atropina** – alcaloid conținut într-un șir de plante (solanacee): mătrăgună (*Atropa Belladonna*) – beladonna, красавка; măselăriță (*Hyoscyamus niger*) – белена; laur (ciumăfaie) – *Datura stramonium* – дурман.

Atropina este un ester compus al tropinei și acidului d, l-tropic, a fost obținută și sintetic.

**Aceste plante conțin mai ales l-hiosciamină și l-hioscină** (sau scopolamină). În procesul prelucrării (uscării plantelor și extragerii alcaloidului) l-hiosciamina se racemizează și o parte se transformă în d-hiosciamină. Acest amestec (racemat) format din părți egale de l- și d-hiosciamină se numește atropină (d, l-hiosciamină). Ea a fost cunoscută și folosită din antichitate și izolată sub formă pură în 1831 de Mein.

În medicină se folosește sulfatul de atropină și diferite preparate obținute din plante – *Atropa Belladonna* – extract, tinctură.



### **Efecte farmacologice**

1) Atropina are proprietăți spasmolitice pronunțate. Blocând M-colinoreceptorii, înlătură influența stimuloare a nervilor colinergici (parasimpatici-vagi) asupra organelor cu musculatura netedă):

- se micșorează tonusul mușchilor TGI, căilor și vezicii biliare. (acțiune spasmolitică sau antispastică-stomac, intestin, vezica biliară, acțiune de diminuare a tonusului și peristaltismului digestiv, de reținere a golirii stomacului).

La nivelul sfincterelor efectul antispastic este slab sau nul – contractarea sfincterelor tubului digestiv.

- se micșorează tonusul mușchilor bazinetului, căilor (ureterelor) și vezicii urinare, crește tonusul sfincterului vezical, ceea ce favorizează retenția de urină.
- relaxarea musculaturii bronhiilor – bronhodilația, mai intens când există o bronhoconstricție produsă de parasimpatomi-metice și mai slab când constricția bronșică este provocată de histamină.
- uterul este puțin influențat.



2) **Acțiunea asupra mușchilor ochiului.** Efectul este pronunțat când este administrat local (topic) – în sacul conjunctival (sol.0,5-1%) și mai slab pe cale generală (orală sau parenterală)

- a) dilatarea pupilei – midriază – blocarea M-colinoreceptorilor mușchiului circular al irisului (sfincter al pupilei) și relaxarea lui – midriază pasivă. Dilatarea pupilei se menține câteva zile după aplicarea locală.
- b) paralizia acomodației (ciliară) pentru aproape – cicloplegia. Blocarea M-colinoreceptorilor din mușchiul ciliar duce la relaxarea lui și întin-

derea ligamentului Zin (inelului ciliar) care înconjoară cristalinul și duce la micșorarea curbării cristalinului, puterea de refracție la depărtare. Vederea se stabilește la infinit – aproape nu vede și nu poate citi, scrie.

- c) Creșterea presiunii intraoculare – este consecință a midriazei și paraliziei acomodării (cicloplegiei) – se datorează îngreunării scurgerii (drenării) umoarei apoase, din camera anterioară a ochiului prin rețeaua trabecular Fontana în canalul lui Schlemm (sau sinusul venos al sclerei). Ca urmare a creșterii presiunii intraoculare – glaucomul este agravat.
- d) micșorează secreția glandelor lacrimale.

### 3) **Asupra sistemului cardio-vascular.**

Asupra inimii – apare tahicardie (până la 150 bătăi/min)-rezultat al micșorării influențelor colinergice ale nervului vag asupra inimii, deci rezultatul acțiunii anticolinergice în urma blocării M-colinoreceptorilor direct la nivelul inimii. Pe acest fundal predomină tonusul inervației adrenergice (simpatic);

Pe acest fundal se cupează sau se preîntâmpină reflexele negative asupra inimii, arcul eferent al căror sunt nervii vagi (are loc suprimarea reflexelor vagale cardio-inhibitorii, diminuarea bradicardiei provocate de digitale etc.);

- Mărește conductibilitatea atrio-ventriculară – înlătură influența vagală;
- Crește consumul de O<sub>2</sub>.

Toate aceste efecte apar destul de pronunțat la persoanele cu tonusul vagal crescut (vagotonici).

Vasele sanguine – în doze terapeutice atropina practic nu influențează, dar preîntâmpină acțiunea hipotensivă a colinomimeticelor care stimulează M-colinoreceptorii din endoteliu vaselor (fără inervație) urmată de eliberarea factorului endotelial relaxant – NO.

Presiunea arterială se modifică neînsemnat sau o hipertensiune ușoară (rezultat al tahicardiei). În doze mari dilată vasele pielii.



### 4) **Asupra secreției glandelor.**

- deprimă secreția glandelor: lacrimale, salivare, digestive, rinofaringiene, bronhice și sudoripare (blocul inervației colinergice).

Aceasta se manifestă prin:

- a) uscăciunea mucoasei cavității bucale (xerostomie), sete, greutate în deglutiție, (secreția salivară scade esențial – la om de la 10 ml la 1 ml în 10 min).
- b) uscăciunea mucoaselor căilor respiratorii (nas, faringe, bronhii), schimbarea tembrului vocii.
- c) uscăciunea pielii. Micșorarea sudorației și cedării căldurii prin evaporare poate duce la creșterea temperaturii corpului.

Atropina afară de blocul inervației colinergice a glandelor, înlătură și acțiunea stimuloare a substanțelor colinomimetice asupra secreției glandelor, și nu modifică esențial influența stimulantă asupra secreției glandelor a substanțelor cu alt mecanism de acțiune (exemplu a substanțelor biogene cum este histamina, sau a hormonilor, care reglează secreția glandelor mamare).

- a) Secreția gastrică este puțin influențată de atropină la omul sănătos, în doze terapeutice și numai în prima fază (psihică), deoarece în fazele următoare această secreție este reglată mai ales prin mecanisme hormonale (gastrină). Este aproape neinfluențată la ulceroși. După atropină poate să scadă volumul secreției gastrice, dar concentrația acidului clorhidric poate crește. În general, la doze medii secreția bazală de acid clorhidric scade cu 40-50%.

Doze mari de atropină pot reduce secreția de acid clorhidric din perioadele interdigestive.

Secreția gastrică stimulantă prin histamină, alcool sau cafeină este diminuată, dar nu suprimată de Atropină.

Substanțele M-colinoblocante inhibă cu 30-40% secreția de acid stimulată prin histamina și cu 10-60% secreția stimulată prin alimente.

5) **Atropina posedă acțiune anestezică (mai evidențiată la aplicarea locală).**

6) **Acțiunea asupra SNC:**

- a) preîntâmpină manifestarea efectelor Ach endogene și remediilor anti-colinesterazice legate de excitarea M-colinoreceptorilor SNC;
- b) inhibând centrele sistemului extrapiramidal prin proprietăți colinolitice centrale atropina exercită influență favorabilă în unele afecțiuni motorii (în parkinsonism) – efect antiparkinsonian modest;
- c) efect antivomitiv (antiemetic);
- d) în doze relativ mari atropina exercită acțiune excitatoare asupra scoarței cerebrale, provocând excitație motorie și verbală, halucinații;
- e) are influență stimulatorie asupra centrului respirator (bulbul rahidian) și centrul nervului vag. La majorarea dozei poate apărea inhibiția respirației, o creștere a  $t^{\circ}$  corpului datorită dereglării mecanismelor centrale de termoreglare.

Derivații cuaternari traversează într-o măsură mai mică bariera hemato-encefalică, prin ce se explică relativ absența efectelor lor asupra SNC.



### **Farmacocinetica:**

- se absoarbe bine din tractul digestiv și de pe mucoase (instalarea conjunctivală);
- difuzează în toate organele și țesuturile. În SNC după 30-60 min;
- o parte se transformă în ficat în metaboliți inactivi prin hidroliza enzimatică a legăturii esterice;
- atropina și metaboliții ei se elimină prin rinichi 75-95%, 1/3 nemetabolizată;
- cantități mici trec în laptele matern și sângele fetal;
- nivelul sanguin al Atropinei scade repede, dar acțiunea este îndelungată, din cauza legării puternice de receptor;

- timpul de înjumătățire plasmatică a Atropinei este de 2 ore;
- efectul asupra funcțiilor parasimpatice scade repede în toate organele
- durata acțiunii rezorbitive este aproximativ 6 ore;
- la aplicarea locală pe mucoasa ochiului – acomodarea se dereglează pentru 3-4 zile, midriaza se menține până la 7 zile și mai mult.



## Indicațiile M-colinoblocantelor

### 1. **Terapie:**

- 1) în calitate de spasmolitic în: a) spasmele organelor cu musculatură netedă (tubul digestiv, căile biliare, ureterele, – colicele tubului digestiv, (gastrice, intestinale, biliare), colicele renale, spasmul ureterului); b) spasme bronșice în bronșită cronică și astm bronșic (bronhospasm).
- 2) boala ulceroasă (ulcer gstro-duodenal); pancreatita acută; pentru reducerea hipersalivației (în parkinsonism, intoxicație cu metale grele) – micșorează secreția glandelor respective;
- 3) colite, enterite, cistite;
- 4) profilaxia cinetozelor (răului de mișcare),
- 5) parkinsonism,
- 6) tratamentul miasteniei – a reduce efectele secundare la administrarea anticolinesterazicelor (prin blocarea M-colinoreceptorilor organelor efectoare).



### 2. **În oftalmologie:**

- a) În necesitatea efectelor midriatice de lungă durată în tratamentul inflamației irisului și corneei – irite, iridociclite, prolaps irian etc;
- b) În scopuri diagnostice cu durată scurtă (tulburări de vedere)
  - cercetarea (examinarea) fundului de ochi (retinei)
  - determinarea ochelarilor. **Homatropina**



### 3. **În anesteziologie – premedicație – înainte de intervenția chirurgicală**

- a) Diminuarea secreției salivare și bronșice, rinofaringiană – produse de eter și ketamină.
- b) Reducerea reflexelor viscerale și în scop antiemetic.
- c) Reducerea efectelor secundare ale morfinei asupra centrului vomei și tubului digestiv;
- d) Prin blocarea M-colinoreceptorilor inimii (așa-numită acțiune vagolitică a atropinei) pentru prevenirea și implicarea reflexelor negative asupra inimii-aritmiilor, bradicardiei, hipotensiunii, printre care și posibilitatea opririi ei (stopului) reflectorii (în folosirea remediilor pentru anestezia inhalatorie ce irită căile respiratorii superioare-stimularea vagală excesivă;

- e) Pentru a preveni efectele colinergice ale anticolinesterazicelor folosite în scopul restabilirii activității mușchilor scheletici (la decurarizare).



4. **În stomatologie** – intervențiile chirurgicale buco-faringiene pentru restrângerea salivăției în inflamația cronică a glandei salivare, premedicație.
5. **În cardiologie** – pentru suprimarea efectelor vagale asupra cordului-bradiaritmie, blocul atrioventricular (sindr. Adams-Stockes), bradicardia sinuzală; – unele cazuri de angină pectorală
6. **În toxicologie** – intoxicația cronică cu plumb, cu bureți pेत्रिți, muscarină, remedii M- colinomimetice (pilocarpină) și anticolinesterazice, compuși organofosforici (insecticide, pesticide).



### Contraindicațiile

- Glaucom, ileus paralytic, adenom de prostată, tahicardie – cu precauție,
- Scleroză coronariană (a evita tahicardia),
- Boala ulceroasă cu hipersecreția acidă.
- La nou-născuți și copii mici – deoarece nu este maturizată bariera hemato-encefalică – ei sunt mai sensibili decât adulții, mai ales primele 3 luni. O sensibilitate mai mare față de Atropina se constată la copii cu hipotrofie, diateză și rahitism. Se descriu cazuri de intoxicație de la o picătură 0,1% soluție.

### Efectele adverse – legate de acțiunea M-colinoblocantelor

- Uscăciunea gurii (xerostomia), tulburări de deglutiție;
- Dereglarea acomodării (cicloplegia) – tulburări de vedere, fotofobie;
- Tahicardie;
- Creșterea presiunii intraoculare (contraindicat în glaucom) cu dureri ale globilor);
- Constipație (obstipație) – diminuarea tonusului și peristaltismului;
- Dereglarea diurezei (retenție de urină, rărirea sau dereglarea micțiunii, dizurie).



### Intoxicația cu M-colinoblocante

#### Cauzele:

- 1) supradozarea preparatelor
- 2) accidental prin consumarea fructelor de mătrăgună (de copii, care le confundă cu cireșele).

**Tablou clinic:** Simptome, legate de deprimarea influențelor colinergice și acțiunii asupra SNC:

- midriază-pupilele mărite (dilatate);
- sclerele uscate, strălucitoare;

- fotofobie (teamă de lumină-dureri);
- privirea îndreptată în infinit;
- pielea uscată, fierbinte, hiperemiată;
- hipertermia-reducerea sudorației;
- uscăciunea mucoasei cavității bucale(xerostome),rinofaringelui;
- dereglarea deglutiției, vorbirii (disfagia, dizartria);
- modificarea tembrului vocii ;
- hidrofobia;
- excitația motorie și verbală;
- dereglarea memoriei și orientării;
- halucinații, neliniște, agitație, delir, psihoze, pierderea cunoștinței;
- respirație amfoteră;
- tahicardie, palpitații;
- puls mărit, aritmic, deficit de puls;
- atonie intestinală;
- constipație;
- oligurie sau anurie;
- convulsii, comă;

Moartea – prin paralizia respiratoare de tip central.

Doza letală pentru adult 80-100 mg, pentru copil 10-20 mg



### Tratamentul

- pacientul în încăpere rece și întunecoasă – scăderea t° corpului prin răcirea externă și ferit de lumină ;
- la necesitate – respirație artificială (asistată);
- spălături gastrice, tanină, cărbune activ, purgative saline – pentru eliminarea atropinei neabsorbite din TGI;
- accelerarea eliminării din organism – diureză forțată, hemosorbție;
- catetirizarea vezicii urinare;
- antagoniști fiziologici – remedii anticolinesterazice – (fizostigmină) – ezerina, mai slab neostigmina (proserina), și galantamina – ce pătrunde ușor în SNC;
- la excitația SNC – tranchilizante (diazepam, sibazon), barbiturice de scurtă durată – i/venos;
- la tahicardia pronunțată β-adrenoblocante;
- pilocarpina 10 mg s/cut. – repetat până la apariția secreției salivare.



**Din medicamentele ce conțin atropină se folosesc preparatele beladonei (extract din beladonă dens și uscat).**

Către substanțele atropinoide se referă și alcaloidul L-hioscin al Scopolia carniolică – scopolamina. Este un ester compus al scopinei și acidului L-tropic. Posedă acțiune M-colinoblocantă pronunțată.



Dacă atropina acționează mai pronunțat asupra cordului, bronhiilor, TGI, atunci scopolamina – asupra ochiului, secreției glandelor excretorii.

Durata midriatică și cicloplegică – 3-7 zile.

Acțiunea scopolaminei este mai scurtă, decât a atropinei.

**După acțiunea asupra SNC scopolamină se deosebește de atropină.**

- În doze terapeutice de obicei provoacă sedație, somnolență și somn
- acționează inhibitor asupra sistemului extrapiramidal și transmiterea excitației de la căile piramidale spre motoneuroni.

**Efecte sedativ, hipnotic**

**Indicațiile ca și la atropină:**

- Inclusiv în premedicație preoperatorie (preanestezie), îndeosebi, asociere cu morfina.
- În profilaxia răului de mare și avion (în componența compr. „Aeron”).
- În parkinsonism.



**Homatropina** – atropinoid sintetic, ester compus a tropinei și acidului mandelic. Provoacă dilatarea pupilei și paralizia acomodăției. Acționează timp mai scurt decât atropina (15 – 20 ore). În practica oftalmologică.

**Tropicamida** – efect midriatic de scurtă durată (2 – 6 ore).

**Platifilina** – alcaloid din *Senecio platyphyllus*.

După acțiune M-colinoblocantă cedează atropinei .

Mai posedă acțiune ganglioblocantă moderată și spasmolitică musculotropă directă (analogică papaverinei).

Inhibă centrul vasomotor.

**Se folosește:**

- ca spasmolitic în spasmele gastrice, intestinale, căilor și vizicii biliare, ureterelor.
- pentru reducerea tonusului patologic crescut al vaselor cerebrale și coronariene;
- în oftalmologie – efect midriatic de scurtă durată. Acomodația nu este influențată sau puțin.



**Efectele midriatic și cicloplegic ale M-colinoblocantelor**

Substanța	Sol. % concentrația o picătură	Midriază		Paralizia acomodării	
		Maximă (minute)	Durata zile	Maximă (minute)	Durata zile
Atropina	1,0	30 – 40	7 – 10 zile	1 – 3	7 – 12
Scopolamina	0,5	20 – 30	3 – 7 zile	½ – 1	5 – 7
Homatropina	1,0	40 – 60	10 – 20 ore	½ – 1	1 – 3
Platifilina			7-8 ore		1
Tropicamida			2 – 6 ore		2 – 6

Așa dar, după durata acțiunii asupra ochiului preparatele pot fi aranjate în ordinea: atropină > scopolamină > homatropină > platifilină > tropicamid.



### **Metocină (metacină) – preparat sintetic, compus azotat de amoniu monocuaternar.**

Rău penetrează bariera hematoencefalică.

Toate efectele preparatului se datorează acțiunii M-colinoblocante periferice.

Asupra SNC nu influențează.

Spre deosebire de atropină posedă acțiune bronholitică mai pronunțată și acțiune mai moderată asupra ochiului.

Se utilizează cu acțiune rezorbtivă:

a) Ca spasmolitic în astm bronșic (bronhospazm)

b) Boala ulceroasă

c) Colica hepatică sau biliară

d) În premedicația preoperatorie în anestezie (reduce secreția glandelor bronhice, inhibă transmiterea excitației de la n. Vag asupra cordului, bronhiilor).

Ipratropiu bromid (atrovent) și troventol – tot compuși de amoniu cuaternari--utilizate ca bronhodilatatoare (bronholitice).

Toate preparatele de mai sus sunt – M-colinoblocante neselective.



### **M1 – colinoblocante selective, sintetice – pirenzepina.**

Pirenzepina (gastrozepină, gastrocepină) – este un compus cu structură tricyclică, are proprietăți anticolinergice întrucâtva deosebite de cele ale Atropinei și parasimpatoliticelor clasice. Este antagonist al receptorilor M1, M3 și M4. Nu blochează receptorii M2. Nu penetrează bariera hematoencefalică. Are acțiune periferică.

La doze terapeutice inhibă marcat și prelungit secreția gastrică. Această particularitate este atribuită blocării electivă a receptorilor muscarinici M1, M3 și M4, de la nivelul plexului nervos din peretele stomacului și excluderea influenței vagale asupra secreției gastrice. Pirenzepina este indicată în boala ulceroasă și tahicardii asociate (nu provoacă creșterea frecvenței cardiace). Dozele mari blochează și receptorii muscarinici M2, ceea ce poate fi cauza de reacții adverse de tip atropinic.

Comprimate de 25 mg.



### **N-colinoblocantele – substanțele ce blochează colinoreceptorii nicotinosensibili**

#### **Din N-colinoblocante fac parte:**

a) Ganglioblocantele

b) Curarizantele – blocantele sinapselor neuromusculare (miorelaxante).

c) N-colinoblocante centrale.

Ganglioblocantele (ganglioplegicele, ganglioliticele, blocante ganglionare, deconectante ganglionare) – remediile, ce blochează (inhibă) transmiterea excitației (impulsurilor) în ganglionii vegetativi, datorită blocării N-colinoreceptorilor membranei postsinaptice;

- blochează acțiunea Ach și a agoniștilor similari la nivelul receptorilor nicotiniici ai ganglionilor vegetativi parasimpatici și simpatici;
- împiedică transmisia influxului nervos de la fibrele preganglionare la fibrele postganglionare.



### **Ganglioblocantele sau Ganglioplegicele**

- Trepiriu iodid (Higroniu)
- Trimetafan camsilat (Arfonad)
- Hexametoniu (Benzohexoniu)
- Azametoniu bromid (Pentamină)
- Pempidină tosilat (Pirilenă)
- Pahicarpină iodhidrat



**Ganglioblocantele, după acțiune fac parte din substanțele antidepolarizante (nedepolarizante), blochează N-colinoreceptorii, preîntâmpinând acțiunea depolarizantă a Ach.**

Date recente sugerează **ipoteza** că Hexametoniu, Pempidina produc mai mult blocarea ganglionară prin ocuparea situsurilor canalului ionic deschis controlat de receptorul acetilcolinic și nu prin ocuparea colinoreceptorului însuși.

**Din contra Trimetafanul** se pare că blochează receptorul nicotinic și nu situsurile canalului ionic.

Ganglioblocantele blochează N-colinoreceptorii ganglionilor simpatici și parasimpatici, și deasemenea medulosuprarenalelor și a glomerulilor carotidieni.



### **Clasificarea**

#### **După structura chimică**

1. Compuși bis-cuaternari de aminiu
  - Hexametoniu (benzohexoniu, hexoniu)
  - Azametoniu bromid (pentamina)
  - Trepiriu iodid (higroniu)
2. Amine terțiare
  - Pempidină tosilat (pirilena)
  - Pahicarpină iodhidrat
3. Derivați sulfonici
  - Trimetafan sulfonat (arfonad)

**Ganglioplegice** cu structura de amoniu cuaternat sunt rău absorbite după administrarea pe cale orală.

Derivații sulfonici, de tipul Trimetafanului, sunt ganglioplegice cu acțiune de scurtă durată. Trimetafanul este inactivat rapid după administrarea pe cale orală, și deaceea, se administrează pe cale i/v., în perfuzie lentă.



**Efectele farmacologice.** Mărirea (intensificarea) efectului ganglioblocant este în dependență de tonusul inițial al centrelor corespunzătoare.

Vase – inhibiția ganglionilor simpatici – duce la arterio- și venodilatație cu micșorarea rezistenței periferice, presiunii arteriale și venoase, pre- și postsaricinii, ameliorarea microcirculației, îmbunătățește circulația sanguină în regiunile respective (periferice).

Cord – tahicardie moderată (nodul sino-atrial este dominat de sistemul parasimpatic) și o scădere a forței contractile.

TA – acțiunea asupra inimii și vaselor are drept consecință o hipotensiune de durată variabilă. TA scade brusc. Efectul este mai pronunțat în ortostatism. Scăderea TA este rezultatul paraliziei ganglionilor simpatici, respectiv suprimării controlului vasomotor simpatic, tonic și reflex.

Mărirea hipotensiunii depinde de tonusul inițial al inervației adrenergice.

Debitul coronarian – puțin scăzut.

Fluxul cerebral poate crește brusc.

Circulația renală – inițial scăzută, revenind peste ½-1 oră la normă.



**Tubul digestiv** – produc scăderea tonusului și peristaltismului gastro-intestinal și a secreției gastrice și intestinale, (inhibă transmiterea impulsurilor în ganglionii parasimpatici), inhibă profund motilitatea gastro-intestinală și produc constipație pronunțată.

**Vezica urinară** – este relaxată. Blocada ganglionară poate uneori determina tenesme vezicale și retenția urinară.

**Rinichii** – scade filtrația glomerulară și excreția electroliților, ureei și apei, oligurie sau anurie.

**Ochiul** – produc midriază (dilatarea moderată a pupilei – inervația dublă SNC cu predominantă a tonusului parasimpatic), cicloplegie și paralizia acomodării vizuale, mușchiul ciliar este inervat de parasimpatic, tensiunea intraoculară scade, vasele retiniene – dilatate.

**Funcția sexuală este afectată** (atât erecția cât și ejacularea).

**Glandele salivare, gastrice, sudoripare** – inhibiția sau micșorarea secreției – dereglarea transmiterii impulsurilor în ganglionii parasimpatici.

**Blocarea transpirației, dar hipertermia** nu constituie o problemă, deoarece este vasodilatație cutanată și menține t° corpului normală.



SNC – agenții cuaternari de amoniu și derivații sulfonici sunt lipsiți de efecte centrale, pentru că nu traversează bariera hematoencefalică. Cele care pătrund ușor în SNC produc – sedare, tremor, mișcări coreiforme, tulburări mentale.

- Ganglioplegicele determină o scădere importantă a tonusului arteriolar și venomotor. TA poate să scadă brusc, deoarece atât rezistența vasculară periferică, cât și întoarcerea (returul) venos sunt scăzute. Ganglioplegicele pot determina hipotensiune arterială ortostatică, deoarece sunt blocate reflexele posturale, care în mod normal previn staza venoasă.
- Acumularea sângelui în vasele dilatate micșorează returul venos și scade debitul cardiac, ceea ce contribuie la hipotensiune.
- Caracterul ortostatic al acestuia se explică prin abolirea reflexelor simpatică, care nu mai permite redistribuirea sângelui în ortostatism.
- Hipotensiunea ortostatică excesivă poate duce la colaps sau lipotemie (prin insuficiența de irigare a creierului).



## Clasificarea

### După durata de acțiune

- a) De scurtă durată (10-20 min) – trepiriu iodid (higroniu), trimetafan sulfonat (arfonad)
- b) De durată medie (2-4 ore) – hexametoniu, azametoniu (pentamina)
- c) De durată lungă (4-6-12 ore) – pempidina tosilat (pirilena)

### Mai des sunt utilizate preparatele de lungă durată:

- au activitate înaltă în diferite căi de administrare.
- durată lungă de acțiune
- toxicitate redusă
- mai puține reacții adverse
- toleranța evoluează încet sau nu apare.

### Din cele mai convenabile sunt aminele terțiare – pempidina tosilat (pirilena)

- se absoarbe ușor din tubul digestiv
- are activitate pronunțată
- durată lungă de acțiune (8 ore și mai mult)
- după activitate este analogic hexametonului și este mai puțin toxică decât hexametonul.
- Penetrează mai ușor bariera hematoencefalică (spre deosebire de sărurile cuaternare de amoniu – influența lor negativă asupra SNC – la utilizarea pempidinei se observă dereglări psihice tranzitorii, tremor etc.



**Alcaloid din "Sophora pachycarpa"** – Pahicarpina iodhidrat – tot amină terțiară – însă activitate ganglionară joasă și durată mica de acțiune. Exerciță acțiune stimulative asupra miometrului. Se absoarbe bine din intestin. Micșorează TA.

**Hexametoniu** – sare bi-cuaternară de amoniu:

- manifestă activitate destul de înaltă
- acțiune selectivă pronunțată
- durata mică de acțiune 3-4 ore
- din tubul digestiv se absoarbe rău
- se administrează parenteral (dezavantaj considerabil);

**Azametoniu bromid** (Pentamina) – cedează puțin benzohexoniului după activitate și durată de acțiune.

Ganglioplegicele sunt utilizate în:

- boala ulcerosă,
- edem pulmonar,
- embolie arterială,
- endarterită obliterantă,

boala hipertensivă (forme grave maligne și crize de hipertensiune, în terapia sistematică, condiții spitalicești).



**Preparate de durată scurtă de acțiune** (de durată scurtă – 10-20 min și medie) – Trepiriu (Higroniu) și trimetafan (arfonad).

Trepiriu posedă o acțiune ganglioblocantă mai selectivă și e de 5-6 ori mai puțin toxic decât trimetafanul (artonadul).

Se folosesc pentru:

- 1) hipotensiune dirijată (controlată) (se administrează i/v – prin perfuzie sau fracționat) sol. 1% cu glucoză de 5%. Hipotensiunea arterială dirijată facilitează la efectuarea operațiilor asupra inimii și vaselor, chirurgia oftalmologică și neurochirurgie – pentru micșorarea sângerării;
- 2) ameliorarea circulației în țesuturile periferice;
- 3) scăderea PA și micșorarea hemoragiilor din vasele câmpului operatoriu ce ușurează tiroidectomia, mastectomia;
- 4) micșorarea posibilității de evaluare a edemului cerebral în neurochirurgie (efectul hipotensiv), edemului pulmonar, în embolie pulmonară;
- 5) prevenirea reflexelor negative spre inimă, vase și alte organe interne ce pot avea loc în intervențiile chirurgicale;
- 6) În terapia complexă a șocului septic, hemoragic, traumatic;
- 7) În crize de hipertensiune cu sau fără complicații (insuficiența cardiacă acută, edem pulmonar numai în spital, cu supraveghere medicală strictă).



### **Contraindicații**

- 1) hipotensiune,
- 2) ateroscleroză pronunțată,
- 3) insuficiența articulației coronariene,
- 4) glaucom,
- 5) hipofuncție renală,

- 6) afecțiuni organice ale miocardului,
- 7) anemie,
- 8) șoc hemoragic,
- 9) infarct miocardic,
- 10) asfixie.



### **Reacții adverse – rezultatul blocării ganglionilor vegetativi.**

- Colaps ortostatic la schimbarea bruscă a poziției corpului din orizontal în vertical (2-3 ore după administrare), 30-35% – hipotensiune arterială intensă cu insuficiența circulatorie cerebrală acută, fenomene de cardiopatie ischemică, palpitații, tahicardie, amețeli, astenie, manifestări sincope. Se recomandă adrenalina, noradrenalina, efedrina, etilefrină;
- Micșorarea motilității tubului digestiv (constipație, ocluzie intestinală);
- Congestia mucoasei nazale;
- Midriază, paralizia acomodării cristalinului;
- Dizurie, retenție urinară (se combină cu neostigmina), dereglarea vorbirii articulare – dizartrie, dereglarea deglutiției – disfagie;
- Simpatoplegie (hipotensiune arterială ortostatică marcată și disfuncție sexuală);
- Parasimpatoplegie (constipație, retenție urinară, precipitarea glaucomului, vedere „voalată”, uscăciunea gurii);
- Uneori reacții alergice (sunt eliberatori de histamină) – trimetafan (arfonad);
- Cazuri letale la supradozare de obicei rar – inhibiția respirației, convulsii.
- La copiii până la 3 ani ganglioplegicele practic nu provoacă hipotensiune, fiindcă în vîrsta mică celulele ganglionilor sunt mai autonome și în mai mică măsură se supun (acțiunii) influenței centrale.



### **Asistența la supradozarea ganglioplegicelor:**

- Aportul oxigenului;
- Respirație artificială (asistată);
- Folosirea analepticilor;
- Administrarea neostigminei (antagonist al ganglioplegicelor);
- Ridicarea TA –  $\alpha$ -adrenomimetice, izoturon, difetur (raviten);
- M-colonomimetice (carbacolina, aceclidina) – în dereglările acomodăției, midriază, inhibiția motilității tubului digestiv, atonia vezicii urinare.



## Preparatele, ce blochează N-colinoreceptorii mușchilor scheletali (remediile curarizante sau miorelaxante cu acțiune periferică, blocante neuromusculare, blocante mioneurale)

**Miorelaxant** – care relaxează mușchii, de la grec. myos – mușchi și lat. relatio-relaxație.

Efectul principal al acestor preparate – relaxarea mușchilor scheletici ca rezultat al influenței blocante a lor asupra transmisiei neuromusculare (blocarea transmiterii excitației de la nerv la mușchi, cu păstrarea excitabilității directe a mușchilor).

Pentru prima dată această proprietate a fost depistată la **curare**, de aceea substanțele se **numesc remedii curarizante**.

**Curare** – un extract din speciile de plante Strychnos și Chondodendron, care cresc în America de Sud.

Timp de multe decenii curare se folosea în calitate de otravă pentru săgeți.

Anii 40 ai secolului XX – în medicină – în experiențele celebre ale Magendie și apoi de Claude Bernard, apoi în practica chirurgicală (anesteziologie).

**Curare** – un număr mare de alcaloizi, principalul, fiind tubocurarina (preparat natural vegetal).

Sunt cunoscute și alte preparate curarizante: **sintetice, semisintetice, vegetale**. Ele blochează transmisia excitației de la nervii motori la mușchii striaiți.



### CLASIFICAREA (după structura chimică)

#### 1). Compuși cuaternari de amoniu (au două centre cationice-atomi de azot cu sarcină pozitivă):

- Tubocurarina clorură (tubarină, tubocuran), vegetal
- Pancuroniu bromură (pavulon), sintetice
- Pipecuroniu bromură (arduan)
- Vecuroniu bromură (norcuron)
- Suxametoni (ditilină, listenon, miorelaxin)
- Dioxoni.

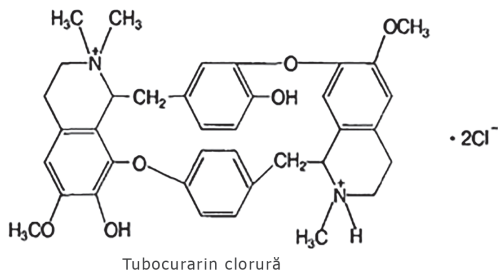
#### 2). Amine terțiare:

- Melictină.

#### Structura chimică a preparatelor curarizante

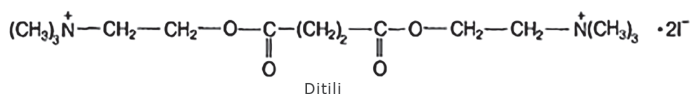
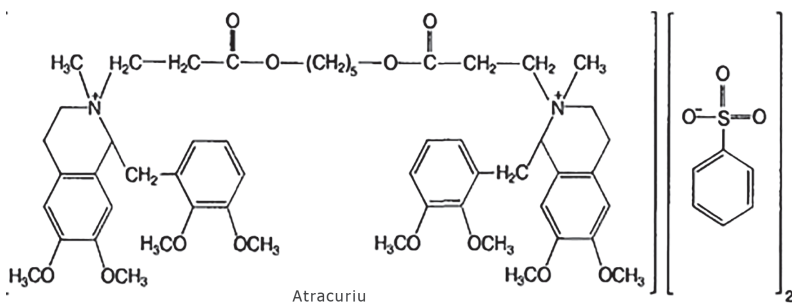
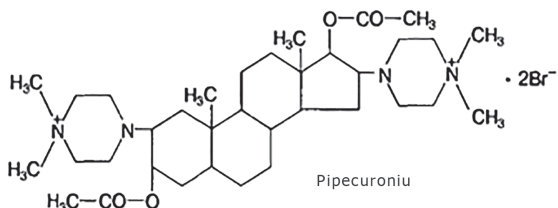
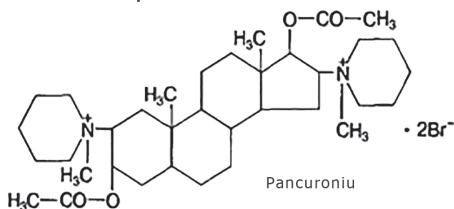
Compuși bis-cuaternari de amoniu

Preparate de proveniență vegetală





Preparate sintetice



Un atom de N<sup>+</sup> al tubocurarinei este cuaternar, al doilea – terțiar.



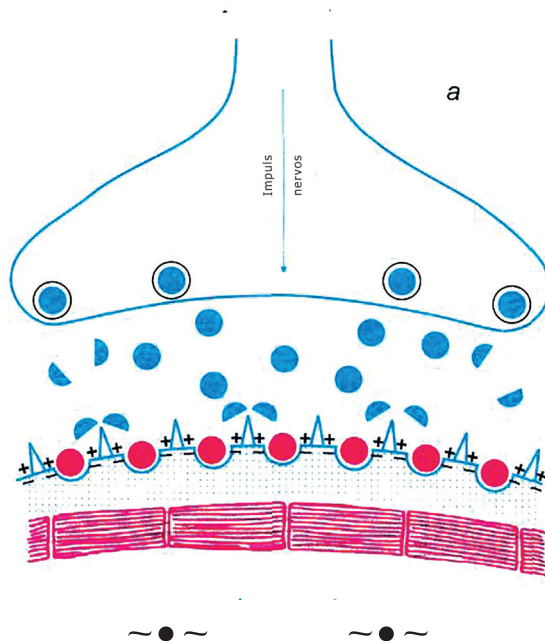
Activitatea curarizantă depinde de:

- concentrația sarcinii în centrul cationic
- natura radicalilor lor ecranizați
- distanța dintre atomii de azot
- structura părții centrale a moleculei.

Datorită centrilor cationici se efectuează interacțiunea polară a substanțelor cu structurile anionice ale N-colinoreceptorilor. Pentru majoritatea remediilor curarizante distanța optimă dintre atomii de azot este de 1,4-1,5 nm (14-15 Å), ce corespunde aproximativ lungimii catenei de 10 atomi de carbon.

Remediile curarizante inhibă transmitia neuromusculară la nivelul membranei postsinaptice, interacționând cu colinoreceptorii plăcii terminale.

Blocul neuromuscular, provocat la diferite remedii curarizante, poate avea diversă genă:



## CLASIFICAREA (după mecanismul de acțiune):

### 1. Preparatele antidepolarizante (nedepolarizante):

- Competitive
  - Tubocurarină clorură
  - Pancuroniu bromură (pavulon)
  - Pipecuroniu bromură (arduan)
  - Melictină
  - Diplacină biclorură
  - Vecuroniu bromură (norcuron)
  - Atracuriu
- Necompetitive
  - Prestonal (necompetitiv)

### 2. Preparatele depolarizante:

- Suxametoniu (ditilină, listenon, miorelaxin,)

### 3. Substanțe cu acțiune mixtă:

- Dioxoniu.

**Preparatele antidepolarizante – blochează N-colinoreceptorii și împiedică acțiunea depolarizantă a Ach.**

**Antagonism competitiv** (concurrent) cu Ach pentru N-colinoreceptorii membranei postsinaptice a plăcilor terminale a mușchilor striati, împiedicând interacțiunea mediatorului cu receptorii.

#### **Remediile antidepolarizante pot fi:**

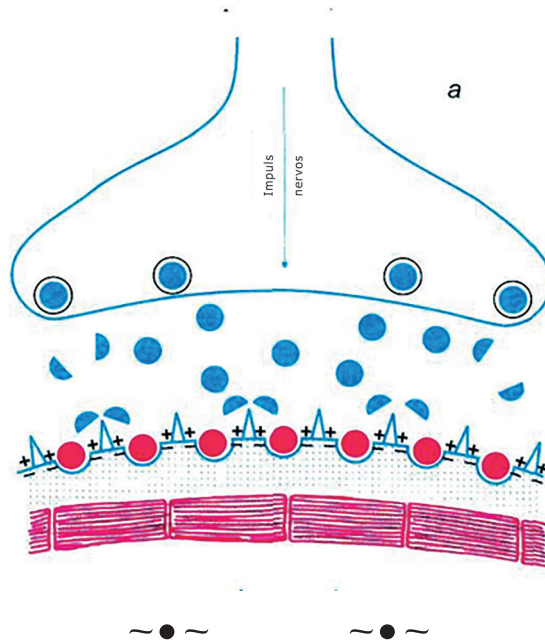
- a) competitive (concurrente)
- b) necompetitive (neconcurrente).

Competitive: -e posibil antagonismul competitiv veritabil dintre substanța curarizantă (tubocurarina) și Ach. Blocul depinde de concentrația acestor substanțe în regiunea N-colinoreceptorilor membranei terminale. Mărirea concentrației de Ach duce la restabilirea transmisiei neuromusculare prin înlăturarea tubocurarinei din legătura cu colinoreceptorii. Mărirea din nou a tubocurarinei duce la reinstalarea efectului blocant.

**Preparatele cu efect competitiv:**

- Pancuroniu (pavulon)
- Pipecuroniu (arduan)
- Tubocurarina clorură

Necompetitive: prestonal – preparatul curarizant și Ach acționează cu diferite substraturi receptive ale plăcii terminale, dar legate reciproc.



**Blocul neuro-muscular cu antidepolarizante se manifestă:**

- paralizie lentă fără faza de fibrilație și amplificare a contracțiilor înainte de bloc;
- lipsa durerilor musculare postanestezice;
- nemodificarea permeabilității membranei postsinaptice pentru ioni și fără pierderea potasiului din celulă;
- lipsa micșorării secundare a contractilității.

Activitatea și durata acțiunii remediilor curarizante antidepolarizante se schimbă sub influența:

- anestezicelor generale:
  - eter, halotan (ftorotan) – intensifică și prelungesc efectul mioparalitic;
  - oxid de azot, ciclopropan – nu influențează activitatea lor;

- hexenal, tiopental-sodiu – intensifică neînsemnat acțiunea blocantă a preparatelor antidepolarizante.



### **Remediile depolarizante – suxametoniu (ditilina).**

Datorită structurii asemănătoare cu Ach. Ditilina (Diacetilcolina) două molecule de Ach – interacționează cu N-colinoreceptorii membranei postsinaptice, manifestând „activitate intrinsecă”, majorează permeabilitatea membranei pentru ioni, provocând o depolarizare stabilă a ei.

Membrana depolarizată pierde capacitatea de a efectua procesele de depolarizare-repolarizare. În rezultat impulsurile nu se transmit – se instalează efectul mioparalitic.

Blocul neuro-muscular cu depolarizante se manifestă:

- 1) inițial – fază scurtă de contracții sau fibrilații de obicei în anumită ordine (cutia toracică, gâtul, abdomenul, extremitățile); (fasciculații musculare)
- 2) în perioada postanestezică sunt frecvente durerile musculare (mai ales la copii).
- 3) crește permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni cu pierderea de potasiu și slăbiciune musculară.



**Remediile curarizante** cu acțiune de tip mixt – dioxonium (preparat cu proprietăți depolarizante și antidepolarizante; preparat antidepolarizant necompetitiv). La început de acțiune – provoacă depolarizare de scurtă durată, urmată apoi de bloc nedeepolarizant.



**După acțiunea mioparalitică (în funcție de doze) preparatele curarizante pot fi aranjate în următoarea ordine:** pipecuronium > pancuronium > tubocurarină > suxametoniu > melictină.

Consecutivitatea relaxării mușchilor sub acțiunea remediilor curarizante:

1. blocul sinapselor neuromusculare ale feții și gâtului;
2. blocul sinapselor neuromusculare ale extremităților și trunchiului.
3. Mai stabili față de curarizante sunt mușchii respiratori.
4. Ultima se paralizează diafragma – duce la oprirea respirației.

Paralizia produsă de curarizante cuprinde treptat diverse grupe musculare, care au sensibilitate diferențiată la acțiunea acestor substanțe: globii oculari, ridicătorul pleoapelor, urechile, fața, limba, faringele, laringele, mușchii masticatori și cefei, falangelor, membrelor superioare și inferioare, abdomenului, toracelui, diafragma.

Corespunzător paraliziei treptate a mușchilor menționați curarizantele produc succesiv: diplopie, ptoză palpebrală, dizartrie, greutate în deglutiție, căderea mandibulei, paralizia membrelor, paralizia mușchilor respiratori. Revenirea se face în ordine inversă.



**Pentru preparatele curarizante este caracteristică:** limita de acțiune mioparalitică – diapazonul dintre dozele, în care substanța paralizează cei mai sensibili la ele mușchi și dozele necesare pentru oprirea (sistarea) completă a respirației.

Preparatele cu limită mică a acțiunii mioparalitice: tubocurarina, pancuroniu, pipecuroni.

Preparatele cu limită relativ mare: ciclobutoni.

**După durata acțiunii mioparalitice remediile curarizante pot fi subdivizate în 3 grupe:**

- a) de scurtă durată – 10-15 min-
  - Suxametoniu (ditilina)-hidrolizată de colinesteraza plasmiei sîngelui.
- b) cu durată medie – 20-30 min:
  - Atracuriu (tracuriu)
  - Vecuroniu (norcuron)
- c) de lungă durată – 45-60 min și mai mult (**toate în doze mari**):
  - Tubocurarina clorură
  - Pancuroniu (pavulon)
  - Pipecuroni (arduan)



**Antagoniștii remediilor curarizante: (se bazează pe mecanismul de acțiune)**

1. pentru remediile antidepolarizante (competitive) sunt remediile anticolinesterazice – neostigmină, galantamina, piridostigmina, care blocând acetilcolinesteraza, măresc considerabil concentrația de Ach liberă în fanta sinaptică și la antagonismul concurent între mediator și miorelaxant.

Ach duce la eliminarea compușilor curarizanți de pe N-colinoreceptori și la restabilirea transmisiei neuromusculare.

Poate fi folosit ca antagonist și Pimadina (4-aminopiridina)- care contribuie la eliberarea Ach din terminațiile nervilor motori.

Concomitent se utilizează atropina, care înlătură efectele M-colinomimetice ale remediilor anticolinesterazice.

2. pentru remediile depolarizante – antagoniști acceptabili în terapeutică nu există.

Remediile anticolinesterazice în acest scop nu pot fi folosite – ele nu înlătură efectul blocant al remediilor curarizante depolarizante ci îl intensifică.

Acțiunea Suxametonului (ditilinei), remediu depolarizant – poate fi întreruptă prin introducerea sîngelui citrat (conservat) proaspăt, ce conține colinesterază plasmatică, care hidrolizează ditilina sau se menține respirația artificială – până se hidrolizează suxametoniu.



**Preparatele curarizante au acțiune înalt selectivă față de sinapsele neuromusculare.**

Pot avea și acțiuni asupra altor segmente ale arcului reflex (sinapselor colinergice):

1. Activitate ganglioplegică moderată posedă substanțele antidepolarizante, mai ales tubocurarina. Manifestarea acestei acțiuni – scăderea TA. Remediile depolarizante nu posedă această acțiune (ganglioplegică).

2. Influență inhibitoare asupra N-colinoreceptorilor sinocarotidieni și medulosuprarenalelor. Remediile depolarizante în doze mari stimulează N-colinoreceptorii ganglionari și medulosuprarenali, măbind TA.
3. Acțiune M-colinolitice (vagolitică) pronunțată asupra inimii- pancuroniu etc – exprimată prin tahicardie.
4. Eliberarea histaminei (tubocurarina și altele)-se manifestă prin scăderea TA, majorarea tonusului mușchilor bronhici.
5. Influență asupra echilibrului electrolitic – remediile curarizante depolarizante – depolarizarea membranei postsinaptice – ionii de potasiu părăsesc mușchii striati, concentrația lor în lichidul extracelular și plasmă crește. Aceasta poate fi cauza aritmiilor cardiace.
6. Apariția durerii musculare în perioada postoperatorie – remediile depolarizante – ca rezultat al microtraumatizării mușchilor în timpul fasciculațiilor, caracteristică acestor remedii.
7. Asupra SNC exercită influență puțin pronunțată – compușii cuaternari de amoniu penetrează cu greu bariera hematoencefalică.



**Preparatele** curarizante din grupa compușilor cuaternari de amoniu se absorb slab din tractul gastro-intestinal – se administrează parenteral, de obicei intravenos.

Aminele terțiare se absorb bine din intestin.

Unele substanțe se supun în organism scindării enzimatică. De exemplu: diti-lina se hidrolizează de colinesteraza plasmatică sanguină – durata de acțiune mică – 5-10 min.

Remediile curarizante și metaboliții lor se elimină exclusiv prin rinichi.



### **Utilizarea curarizantelor:**

#### **Anesteziologie:**

- a) efectuarea intervențiilor chirurgicale – relaxarea mușchilor scheletici, ușurează efectuarea operațiilor asupra organelor toracale, cavității abdominale, membrilor superioare și inferioare.
- b) la intubarea traheii –relaxarea coardelor vocale, mușchilor laringelui și gâtului – suxametoniu (diti-lina).
- c) bronhoscopie
- d) poziția luxațiilor și fracturilor
- e) rar în tratamentul simptomatic al convulsiilor tetanosului, în terapia electroconvulsivă.
- f) în bolile și stările patologice însoțite de hipertonusul mușchilor scheletici – rareori aminele terțiare, efective în administrarea enterală (mectina și al.), deoarece prioritatea o au miorelaxantele centrale.
- g) transferarea bolnavilor la respirația artificială în intoxicații cu hipnotice, tranchilizante, anticolinesterazice, intervenții chirurgicale toracice.



**În dependență de durata presupusă a intervențiilor chirurgicale se folosesc preparate cu durata necesară de acțiune.**

**De exemplu:**

- a) operații ce necesită abolirea respirației (asupra organelor toracale) – preparate curarizante cu diapazon mioparalitic mic, care provoacă apnee imediată – tubocurarina.
- b) abolirea respirației nu e nevoie – operații asupra organelor abdominale, bazinului mic, extremităților – substanțe cu acțiune mioparalitică mare, care inhibă respirația mai puțin – anatruxoniu, ciclobutoniu.



**Reacțiile adverse:**

- scăderea TA – tubocurarina, anatruxoniu.
- mărirea TA – suxametoniu (ditilină)
- tahicardie – pancuroniu
- aritmii – suxametoniu (ditilină)
- bronhospasm – tubocurarina
- creșterea tensiunii intraoculare – suxametoniu (ditilină)
- mialgii – remediile depolarizante
- apnee de lungă durată (până la 6-8 ore și mai mult în loc de 5-10 min – suxametoniu (ditilină) – la persoane cu insuficiență ereditară de colinesterază plasmatică (sanguină).



**Remediile curarizante trebuie folosite cu precauție:**

1. În bolile ficatului
2. În bolile rinichilor
3. În vârsta senilă.

Atenție! Remediile curarizante inhibă sau opresc complet respirația. Pot fi folosite numai la prezența antagoniștilor și tuturor condițiilor necesare pentru respirația artificială (asistată).

Colinoblocantele centrale – substanțe , care blochează în deosebi colinoreceptorii sistemului nervos central. Ele se referă – unele la tranchilizante – benactizin (amizil), altele sunt folosite în tratamentul parkinsonismului – trihexifenidil (ciclodol) ș.a.

### **3.4. Substanțele medicamentoase ce influențează componenta simpatică a SNV (ce influențează sinapsele adrenergice sau substanțe adrenergice). Remediile ce stimulează adrenoreceptorii (adrenomimeticele)**

- 1) În inervația adrenergică neuronii axonilor preganglionari sunt situați în coarnele laterale ale segmentelor toracale și lombare ale măduvei spinării.
- 2) Ganglionii simpatici sunt situați în afara și la depărtarea organelor interne (în apropierea coloanei vertebrale) și formează „lanțul simpatic” – truncus simpaticus.
- 3) Inervația adrenergică are fibrele preganglionare scurte și postganglionare lungi.
- 4) Fibrele în terminațiunile cărora se sintetizează Nor (postganglionare simpatic) se numesc nervi sau axoni adrenergici.



Axonii adrenergici (fibrele, nervii) în apropiere de celula efectoră (mușchi, glanda exocrină) se ramifică într-o rețea fină de fibre cu dilatații varicoase, care îndeplinesc funcția de terminații nervoase. Ultimele participă la formarea contactelor sinaptice cu celulele efectoră – sinapsa adrenergică.

Sinapsa adrenergică – neuroefectoră, are în calitate de efector una din cele trei tipuri de țesuturi, care primesc fibre nervoase simpatic (mușchii netezi, miocard, glanda exocrină).

Excepție sinapsele din glandele sudoripare care sunt colinergice, deși fibrele nervoase respective aparțin sistemului simpatic.



#### **Sinapsa adrenergică.**

##### **Structura:**

- terminațiunea nervoasă
- membrana presinaptică
- fanta sinaptică
- membrana postsinaptică

În varicozități se află veziculele conținând Nor.

Ultima este eliberată de:

- 1) neuronul postganglionar al simpaticului periferic;
- 2) de o serie de neuroni cerebrali;
- 3) de medulosuprarenală.

Adr. este produsă de medulosuprarenală și de alte organe cromafine.



La inervația periferică Nor participă la transmiterea impulsurilor de la fibrele adrenergice la celula efectoră, adică în sinapsele adrenergice transmiterea excitației se efectuează prin intermediul Noradrenalinei.



**Biosinteza Nor** are loc în neuronii adrenergici – din fenilalanină și tirozină cu participarea unui șir de enzime.

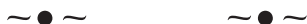
**Formarea DOPA** (dioxifenilalaninei) și dopaminei are loc în citoplasma neuronilor, iar a Nor – în vezicule (enzima dopamin –  $\beta$  – hidroxilaza se află numai în vezicule).

În medulosuprarenală procesul urmează până la Adr (feniletilamin–N-transfe-raza).

Nor → împreună cu Adr și dopamina, care au structura apropiată, formează grupele catecolaminice (care conțin în structura lor o grupă catecolică (orto-difenolică) sau o – dioxibenzol).

Adr secretată fiziologic are efect predominant metabolic.

Dopamina este mediator chimic în unele sinapse ale SNC, Nor – adrenergice.



**Ca răspuns la impulsurile nervoase are loc eliberarea Nor în fisura sinap-tică și fixarea ei** ulterioară cu adrenoreceptorii membranei postsinaptice (la suprafața membranei celulelor efectoră).

Mecanismul: sub influența impulsului (potențialului de acțiune) are loc depo-larizarea membranei, care deschide canalele de calciu,

- se produce influxul acestuia ( $Ca^{++}$ ) și
- creșterea lui intracelular cu
- ușurarea fuziunii membranei veziculare cu cea sinaptică și
- expulsivitatea mediatorului în fanta sinaptică.

Nor citoplasmatică (neveziculară) nu este eliberată de potențialul de acțiune ci de tiramină și alte simpatomimetice (efedrina) cu mecanism indirect de acțiune.



**Adrenoreceptorii posedă sensibilitate diferită la compușii chimici și se deslușesc:**

- 1)  $\alpha$  – adrenoreceptorii
- 2)  $\beta$  – adrenoreceptorii

**$\alpha$  – Adrenoreceptorii se diferențiază în  $\alpha 1$  și  $\alpha 2$ - adrenoreceptorii**

$\alpha 1$  – Adrenoreceptorii sunt localizați postsinaptic (la nivelul celulelor efec-toare – mușchi).

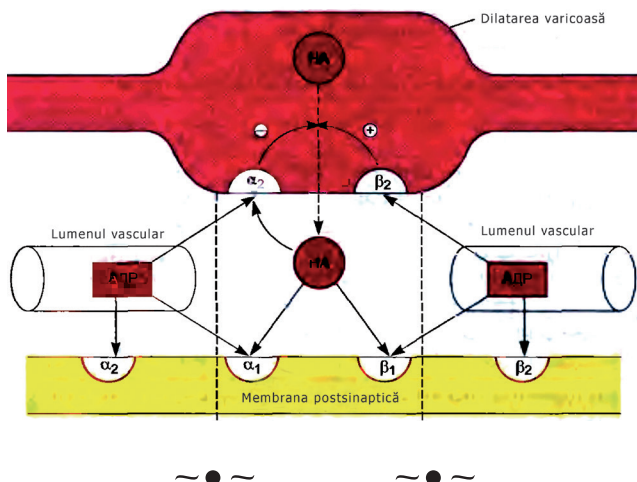
$\alpha 2$  – Adrenoreceptorii sunt localizați pre- și postsinaptic

Adrenoreceptorii  $\alpha 2$  – presinaptici participă la reglarea eliberării Nor posibil prin sistemul mecanismului reversibil (feed – back) negativ.

Excitarea lor cu Nor sau de alte substanțe  $\alpha 2$  – adrenomimetice inhibă elibe-rarea Nor din varicozități.

**$\alpha_2$  – Adrenoreceptorii postsinaptici se află în afara sinapselor.** Ex.: cei vasculari se localizează în stratul neinervat (intern) și sunt excitați în deosebi de Adr. circulantă în sânge ( $\alpha_1$  – adrenoreceptorii postsinaptici se excită predominant de Nor).

$\alpha_2$  – postsinaptici pe trombocite (măresc agregarea), lipocite (inhibă lipoliza) și alte țesuturi neinervate.



**$\beta$  – adrenoreceptorii postsinaptici și extrasinaptici se diferențiază în  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  și  $\beta_3$  –adrenoreceptori**

$\beta_1$  – adrenoreceptorii sunt localizați postsinaptic (în inimă).

$\beta_2$  – adrenoreceptorii sunt localizați pre- și postsinaptic

$\beta_2$  – adrenoreceptorii postsinaptici – mușchii netezi în bronhii, vase, uter, gastro-intes;

$\beta_2$  – postsinaptici, extrasinaptici (fără inervație) – creier, ficat, pancreas, trombocite – micșorează agregarea prin acumulare de AMPc.

$\beta_2$  – adrenoreceptorii presinaptici spre deosebire de analogii  $\alpha_2$  – adrenoreceptorii presinaptici, efectuează efectul (feed – back) reversibil pozitiv, stimulând eliberarea Nor. Despre aceasta mărturisește faptul că,  $\beta$  – agoniștii contribuie la eliberarea mediatorului – Nor, atunci când  $\beta$  – antagoniștii reduc (scad).

$\beta_3$  – adrenoreceptori pe adipocite (țesutul adipos), au fibre adrenergice, sunt mai sensibili la Nor, decât la Adr, stimulează lipoliza și termogeneza în țesutul adipos.

$\beta_3$  – sunt depistați și în musculatura netedă a tr. gastro-intestinal, vezica biliară, prostată, mușchi scheletici, precum și în cord. Rolul fiziologic până ce nu este definitivat.

Agoniștii  $\beta_3$  – receptorilor (stimulează lipoliza), posibil sunt cu perspective în tratamentul obezității, precum și în tratamentul complex al diabetului zaharat.

**E știut**, că localizarea predominantă a  $\beta$  – receptorilor, este destul de condiționată, deoarece în multe țesuturi există concomitent diferite tipuri de receptori.

Ex: în inimă, de rând cu  $\beta_1$  – adrenoreceptori sunt în mare măsură  $\beta_2$  și  $\beta_3$  – adrenoreceptori. În bronhiile de rând cu  $\beta_2$  – adrenoreceptori s-au depistat și  $\beta_1$  – adrenoreceptori.

Nor acționează predominant asupra  $\beta_1$  – adrenoreceptorilor cu inervație (post-sinaptici), iar Adr circulantă în sânge asupra  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor lipsiți de inervație (extrasinaptici).

Prin aceasta se explică faptul că efectele neurotrope se realizează prin  $\beta_1$ -adrenoreceptori, prin intermediul Nor-ei; iar acțiunea humorală, de exemplu, a adrenalinei circulante – în baza  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor.  $\beta_3$  – adrenoreceptorii sunt activați de concentrații mai mari de catecolamine comparativ cu  $\beta_1$  și  $\beta_2$  – adrenoreceptorii.

### Raportul cantitativ dintre $\alpha$ și $\beta$ -adrenoreceptori tisulari e diferit:

- în vasele pielii, rinichilor și intestinului, sfincterele tractului gastro-intestinal, trabeculele splinei, m. rad. al irisului – predomină  $\alpha$  -adrenoreceptorii,
- în inimă, mușchii bronhiilor, intestinelor, vasele mușchilor scheletici –  $\beta$ -adrenoreceptorii.



### Efectele principale la stimularea $\alpha$ și $\beta$ -adrenoreceptorilor postsinaptici

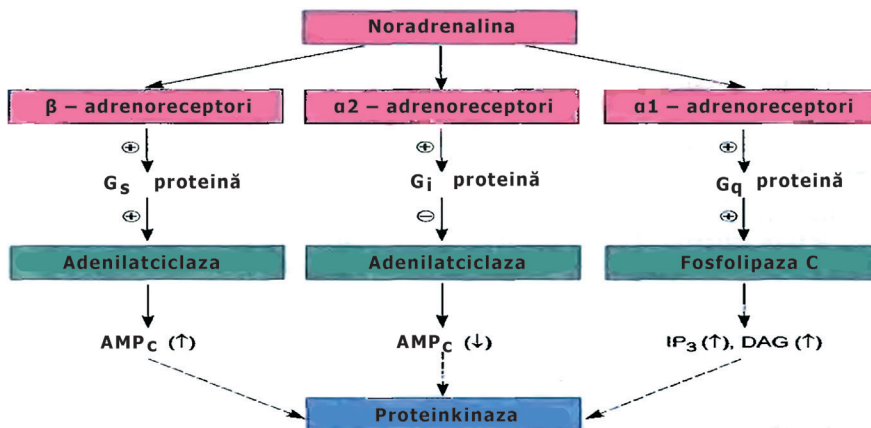
$\alpha$ – adrenoreceptori	$\beta$ – adrenoreceptori
1. Constricția vaselor (mai ales a pielii, rinichilor, intestinului, vaselor coronare).	1. Dilatarea vaselor (mai ales ai musculaturii striate, ficatului, coronariene ( $\beta_2$ )).
2. Constricția mușchiului radial al irisului (midriază).	2. Creșterea frecvenței și forței contracțiilor cardiace ( $\beta_1$ ).
3. Micșorarea tonusului și motilității intestinului.	3. Micșorarea tonusului mușchilor bronhiilor ( $\beta_2$ ).
4. Constricția sfincterelor tractului gastro-intestinal.	4. Micșorarea tonusului și motilității intestinului. ( $\beta_2$ ).
5. Constricția capsulei splinei.	5. Micșorarea tonusului miometrului. ( $\beta_2$ ).
6. Constricția miometrului.	6. Glicogenoliza. ( $\beta_2$ ).
	7. Lipoliza ( $\beta_1$ ) $\beta_3$ .

### Așa dar:

- Stimularea  $\alpha$  – adrenoreceptorilor e caracteristică intensificarea funcțiilor efectorilor (în afară de intestin, tonusul căruia se micșorează).
- Stimularea  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor se constată micșorarea funcției organului inervat (efector).
- Excitarea  $\beta_1$  adrenoreceptorilor inimii se manifestă prin sporirea forței și frecvenței contracțiilor cardiace, creșterea automatismului și conductibilității atrioventriculare și lipolizei ( $\beta_1$  și  $\beta_3$ ).



**Structura** adrenoreceptorilor nu este cunoscută. Referitor la  $\beta$  – și  $\alpha_2$  adrenoreceptori există date, că aceștea prin intermediul proteinelor – G sunt strâns funcțional legați de enzima adenilatciclaza, localizată în membrana celulelor efectoare și care asigură sinteza de 3-5' AMPc:



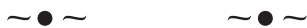
- $\beta$  – Adr – asigură sinteza AMPc;
- $\alpha_2$  Adr – inhibă adenilatciclaza și reduce conținutul AMPc;
- $\alpha_1$  – adrenoreceptorii activează proteina G legată de fosfolipaza C.

Toate în modul respectiv acționează proteinkinaza.

Acțiunea Nor asupra adrenoreceptorilor este de scurtă durată.

**Motivul:**

- Captarea rapidă de terminațiile fibrelor adrenergice (captarea neuronală) până la 75 – 80 % de mediator ce se află în fisura sinaptică și depozitarea lui ulterioară.
- (Biotransformarea) Catabolismul Nor. liber în terminațiile adrenergice, este reglat de enzima monoaminoxidaza (MAO), localizată în mitocondrii și în membranele veziculelor. Sub acțiunea ei are loc dezaminarea oxidativă a Nor.
- Metabolismul Nor, eliminate din terminațiile nervoase, precum și a catecolaminelor circulante, se efectuează în deosebi de enzima
- citoplasmatică din celulele efectoare – catecol – O – metiltransferaza (COMT). Sub acțiunea ei are loc O – metilarea catecolaminelor.
- Cantități mici de mediator se supun captării extraneuronale de celulele efectoare (mușchii netezi etc.). Nor recaptată extraneural se metabolizează rapid cu participarea COMT și MAO.



**Prin urmare, cantitatea de Nor depinde de:**

- sinteză
- depozitare
- captarea neuronală și extraneurală
- transformările ei enzimatice

### **Acțiunile farmacologice asupra transmisiunii adrenergice a impulsurilor nervoase sunt:**

- influența asupra sintezei noradrenalinei – ( $\alpha$  – metil – n – tirozină – inhibă);
- dereglarea depozitării noradrenalinei în vezicule și citoplasma terminațiilor presinaptice (rezerpina, octadina);
- inhibiția inactivației enzimatică a noradrenalinei (iprazidul, nialamida, pirogalol);
- influența asupra eliminării noradrenalinei din terminații (efedrina, octadina, ornida);
- dereglarea procesului recaptării noradrenalinei pe terminațiile presinaptice (imizină, cocaină);
- inhibiția recaptării extraneuronale a noradrenalinei (fenoxibenzamină);
- acțiunea directă asupra adrenoreceptorilor celulelor efectoare



### **Substanțele care stimulează adrenoreceptorii se numesc adrenomimetice, iar cele care inhibă – adrenoblocante.**

După localizarea predominantă a acțiunii, substanțele ce influențează sinapsele adrenergice se împart în:

- I. Substanțe cu acțiune directă asupra adrenoreceptorilor membranei postsinaptice.
  - a) adrenomimetice cu acțiune directă – epinefrină (adrenalină), norepinefrină (noradrenalină), izoprenalină (izadrină).
  - b) adrenoblocante – fentolamină, propranolol (anaprilină).
- II. Substanțe cu acțiune presinaptică (cu influență asupra eliberării și /sau depozitării noradrenalinei)
  - a) Simpatomimetice și adrenomimetice cu acțiune indirectă (asupra terminațiilor adrenergice, eliberând noradrenalină), care apoi stimulează adrenoreceptorii- tiramină, efedrină;
  - b) simpatolitice – guanetidina sulfat (octadină), rezerpină.



### ***Remediile ce stimulează adrenoreceptorii – Adrenomimeticele***

**Adrenomimeticele** – substanțe, care posedă afinitate înaltă la toate sau la anumite tipuri de adrenoreceptori și activitate intrinsecă, datorită cărui fapt reproduc influența excitantă și inhibantă a sistemului simpato – adrenergic asupra funcțiilor și metabolismului diferitor organe.

### **Clasificarea simpatomimeticilor**

Reeșind din selectivitatea adrenomimeticilor față de alfa – și beta – adrenoreceptori, ele pot fi sistematizate în felul următor:

<b><u>A. Alfa-, beta- adrenomimetice</u></b> <b>I. Directe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epinefrină (Adrenalină clorhidrat)</li> <li>• Norepinefrină (Nordarenalină hidrotartrat)</li> <li>• Dopamină (doze medii (<math>\beta</math>) și mari –(<math>\alpha</math>))</li> </ul> <b>II. Indirecte (simpatomimetice)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efedrină clorhidrat</li> </ul>	
<b><u>B. Alfa – adrenomimetice</u></b> <b>I. Periferice</b> <b><math>\alpha_1</math></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenilefrină (Mezaton)</li> <li>• Etilefrină</li> <li>• Metoxamină</li> <li>• Metaraminol</li> </ul> <b><math>\alpha_2</math></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafazolină (Naftizină)</li> <li>• Xilometazolină clorhidrat</li> </ul> <b>II. Centrale (<math>\alpha_2</math>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonidină clorhidrat (Clofelină)</li> <li>• Alfa – metildopă (Dopegit)</li> </ul>	<b><u>C. Beta adrenomimetice</u></b> <b><math>\beta_1</math> <math>\beta_2</math></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izoprenalină (Izadrină)</li> <li>• Orciprenalină sulfat (Alupent)</li> </ul> <b><math>\beta_1</math></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobutamina clorhidrat</li> <li>• Dopamina (în doze mici)</li> </ul> <b><math>\beta_2</math></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terbutalina sulfat (Bricanil)</li> <li>• Salbutamol (Ventolină)</li> <li>• Fenoterol (Berotec, Partusisten)</li> <li>• Hexoprenalină (Ipradol)</li> <li>• Ritodrin</li> </ul>

### *După structura chimică*

#### **I. Fenilalchilamine**

- Epinefrină (adr.) se formează în organism și o opținem sintetic
- Norepinefrină (nor.)
- Efedrină – de origine vegetală
- Fenilefrină
- Izoprenalină

#### **II. Sintetice – deriv. Imidazolinei**

- Nafazolină (Naftizină, Sanorină)
- Xilometazolină (Galazolină)
- Dobutamină



### **$\alpha$ , $\beta$ – Adrenomimeticele – preparatele ce stimulează $\alpha$ - și $\beta$ – adrenoreceptorii**

#### **Directe**

- reprezentantul tipic este adrenalina (Epinefrina)
- este o catecolamină biogenă din punct de vedere chimic face parte din grupa – fenilalchilaminelor
- Adr se conține în celulele cromafine, îndeosebi în medulosuprenale
- Adr se obține prin sinteza sau se extrage din glandele suprarenale ale animalelor sacrificate
- În practica medicală se utilizează sărurile L – adrenalinei
- Adr exercită acțiune stimulatorie directă asupra  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - și  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor.



## Efectele Adr

### Sistemul cardio – vascular

#### a) Inima

- efect cardiostimulator puternic (stimulând  $\beta_1$  – adrenoreceptorii cordului), (acelerează nodulul sinoatrial).
- crește contractilitatea (forța de contracție) – sporește efortul și FCC
- crește volumul sistolic și minut – volumul (debitul sistolic și cardiac)
- presiunea arterială sistolică se mărește
- crește conductibilitatea (viteza de conducere prin sistemul atrio-ventricular, fasciculele Hiss și Purkinje) – poate provoca aritmii
- crește automatismul
- se intensifică metabolismul (glicogenoliza)
- crește necesitatea miocardului în oxigen, se dezvoltă acidoza, hipoxie care duce la angina pectorală și dereglări de ritm
- crește presiunea în artera pulmonară – până la edem pulmonar.
- crește sarcina asupra cordului (e posibilă insuficiența cardiacă acută).
- datorită constricției arteriolelor, metarteriolelor, sfincterelor precapilare are loc reducerea microcirculației cu hipoxie, acidoză sau necroza țesuturilor.



#### b) Vase

- Prin receptorii  $\alpha$  adrenergici – contractă musculatura netedă a vaselor – vasele mucoaselor, pielii și vasele splanhnice.
- Vasele mușchilor striați sunt relaxate prin receptorii  $\beta_2$  și contractate prin receptorii  $\alpha$ .
  - la doze mici de Adr se produce relaxarea vaselor respective – receptorii  $\beta_2$  fiind mai sensibili la concentrații mici.
  - la doze mari de Adr se produce contracția acestor vase, deoarece predomină efectul pe receptorii  $\alpha$ .
- Musculatura netedă a vaselor coronare prezintă receptori de tip  $\alpha$  (vasoconstrictori),  $\beta_1$ - și  $\beta_2$  (dilatatori) și D (dilatatori). Datorită mecanismelor de reglare predomină efectul dilatator.
- În vasele glandelor salivare, renale – predomină  $\alpha_1$  – efecte constrictoare.
- Vasele cerebrale –  $\alpha$  – receptorii – constricție intensă a arterelor și moderată a venelor.
- Vasele plămânilor –  $\alpha$  și  $\beta$  – predomină efecte dilatatoare.
- Vasele ficatului – vasodilatație.
  - Acțiunea constrictoare a Adr este de obicei urmată de o mică hipotensiune (faza II), legată de excitarea mai îndelungată a  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor vaselor – pe măsura micșorării concentrației de Adr în sânge – „bifazică asupra PA”.
  - Ca rezultat al acțiunii cardiostimulatoare și  $\alpha_1$  (constricția vaselor) PA – se mărește.

- Reacția constrictoare – provoacă de obicei bradicardie reflexă prin mecanoreceptorii vaselor, însă de scurtă durată.

c) **Rezistența periferică totală a vaselor (RPTV)**

**În dependență de doză:**

- *Doze medii* – se observă scăderea RPT – se manifestă prin micșorarea tensiunii diastolice, legată de predominarea efectelor excitației  $\beta_2$  – adrenoreceptorilor vaselor mușchilor și altor regiuni cu relaxarea lor. Cu toate acestea PA medie, datorită majorării tensiunii sistolice (cordul) – crește.
- *Doze mari* – Adr mărește și RPTV.

d) **Ochiul**

- dilată pupilele (midriaza activă) față de cea pasivă la Atropină (contractia mușchiului radial al irisului – m. dilatator pupilă în care se află  $\alpha_1$ -adrenoreceptori).
- Presiunea intraoculară scade. (Se micșorează producerea de lichid intraocular).



e) **Mușchii netezi ai organelor interne.**

- Acțiune pronunțată.
- Stimulând  $\beta_2$ -adrenoreceptorii bronhiilor, ea relaxează bronhiile (bronhodilatația) și înlătură bronhospasmul.
- Tonusul și motilitatea tractului gastro-intestinal scade (stimulează  $\alpha_2$ - și  $\beta_2$ -adrenoreceptorii).
- Sfincterele se tonizează (stimularea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor).
- Sfincterul vezicii urinare se contractă ( $\alpha_1$ -receptor), m. detrusor urinar se relaxează și peretele vezicii urinare ( $\beta_2$ -receptor)
- Uter – crește contractia (în sarcină) →  $\alpha$ -adrenoreceptorii

f) **Capsula splinei – se contractă ( $\alpha$ ).**

- Transmisia neuromusculară (pe fondal de obosire a mușchilor) – crește eliminarea Ach din terminațiunile presinaptice și acțiunii directe a adrenalinei asupra mușchiului
- Secreția pancreatică este inhibată (recep.  $\alpha$ )
- Secreția glandelor salivare (receptor  $\alpha$ ) – este mărită de adrenalina (salivă densă și vâscoasă) (secreția apei și  $K^{++}$  sunt inhibate).
- Pielea – prin receptor  $\alpha$  – este stimulată contractia mușchilor netezi pilomotori și se produce transpirația palmară.



**Metabolismul (prin receptorii  $\alpha$  și  $\beta_2$ )** – stimulează glicogenoliza (scindarea glicogenului) (apare: hiperglicemia; crește concentrația acidului lactic, (hiperlactacidemie) și a ionilor de potasiu în sânge, (hiperkaliemie).

**Hiperglicemia se realizează prin:**

- stimularea  $\beta_2$  (crește glicogenoliza și inhibă sinteza glicogenului)
- stimularea  $\alpha$ - sau  $\beta_2$  (stimulează gluconeogeneza)



- reducerea prelevării glucozei în periferie
- inhibarea prin  $\alpha 2$ - a secreției de insulină din celulele  $\beta$ - ale insulelor Langerhans.
- **Hiperlactacidemia – este consecință a glicogenolizei musculare.**



**Acțiunea glicogenolitică a Adr** – influența asupra  $\beta 2$ -adrenoreceptorilor celulelor musculare, ficatului și activarea enzimei membranare – adenilatciclazei → transferă ATP și duce la acumularea de 3'5' AMPc, care activează consecutiv proteinkinaza și fosforilaza și catalizează transformarea glicogenului în glucozo-6-fosfat, care sub influența glucoza-6-fosfatazei (în ficat) în glucoză.

- Stimulează lipoliza (creșterea conținutului de acizi grași liberi în plasmă (hiperlipemie), proveniți din depozitele de grăsimi); hiperlipemie – mediată prin receptori  $\beta 3$  – stimulează lipoliza; receptorii  $\alpha 2$  – inhibă lipoliza.
- Lipoliza – e legată de influența stimuloare a AMPc, ce se acumulează, influențează asupra trigliceridlipazei. Ca rezultat din trigliceride se formează glicerina și acizii grași.
- Consumul de O<sub>2</sub> – stimulând metabolismul, sporește consumul de O<sub>2</sub> – metabolismul bazal crește (efectul calorigen).
- SNC – predomină efectele de excitare, care sunt slab pronunțate: ca agitație, tremor, stimularea zonei hemoreceptoare a centrului vomei, etc. EEG – se observă reacția de deșteptare (apare desincronizația EEG).



**Atenție! Adrenalina administrată intern pe cale orală (enteral) se distruge în tractul gastro-intestinal și ficat.**

Se administrează parenteral (subcutanat, intramuscular, rar intravenos) și local.

- Adrenalina acționează timp scurt (i/v – până la 5 min; s/c – până la 30 min), deoarece are loc captarea ei neuronală rapidă și metabolizarea fermentativă, cu participarea catecol-O-metiltransferazei (COMT) (enzimă prezentă în intestin și ficat) și parțial a MAO (prezentă în tot corpul, în special ficat și rinichi).
- Metaboliții Adrenalinei (și Noradrenalinei) sunt: acidul 3-metoxi-4-oximindalic (acidul vanililmindalic), 3-metoxi-4-oxifenilglicolul, normetanefrina și metanefrina (sub formă de sulfați și glucuronizi).
- Toți se depistează în urină.
- Metaboliții și mici cantități de Adrenalină neschimbată se elimină prin rinichi.

Adrenalina exogenă și eliberată de suprarenale sunt inactivate întâi de COMT și apoi de MAO. Catecholaminele din țesutul nervos sunt în parte inactivate de MAO intraneuronal, iar extraneuronal de COMT. Noradrenalina eliberată în sinapsă – o parte mare este recaptată de terminația care a eliberat-o.



### **Indicații:**

1. Șocul anafilactic și alte reacții alergice de tip imediat (sindromul caracterizat prin bronhospasm, congestia mucoaselor, angioedem și colaps cardio-vascular) – preparatul de elecție este Adrenalina (s/cutan – 0,3-0,5 ml sol. 1:1000) (acționează la nivelul receptorii  $\alpha$ ,  $\beta_1$  și  $\beta_2$ )
2. Astm bronșic – bronholitic – pentru combaterea acceselor (Adrenalina – 0,3-0,8 ml s/c)
3. Coma hipoglicemică, provocată de antidiabetice (insulina etc.)
4. Rar ca remediu presor (mai des Nor și fenilefrina)
5. Intra-cardiac – stopul cardiac.
6. Se adaugă în soluțiile de anestezie locală (prelungeste acțiunea anesteziei, micșorează acțiunea resorbțivă și toxică a anestezicelor, micșorează sângerea – constricția vaselor)
7. Pentru înlăturarea blocului atrio-ventricular
8. În oftalmologie pentru dilatarea pupilei și tratarea formei unghiulare deschise de glaucom. (sol. 1-2%), scad p/intraoculară și drenarea umorii apoase.



### **Efecte secundare:**

1. creșterea considerabilă a PA
2. edem pulmonar
3. dereglarea de ritm cardiac
4. aritmiile (de ex: extrasistolele ventriculare) sunt mai pronunțate la administrarea Adrenalinei pe fondalul sensibilizării miocardului față de ea (anestezice generale ca ftorotanul, ciclopropanul, cloroform etc.)
5. coma hiperglicemică
6. acces angina pectorală
7. moarte prin fibrilații ventriculare sau accidente vasculare

### **Contraindicații:**

- scleroze coronariene, cerebrale
- tahiaritmii, hipertensiune, ateroscleroză, hipertiroză, sarcină.
- Precauții – ciclopropanul, calciul, hipertiroidia măresc tendința Adrenalinei, Noradrenalinei de a provoca fibrilații ventriculare.
- Nu se vor utiliza la anestezii locale executate la degete, urechi, nas, penis, unde pot provoca necroze ischemice



### **Noradrenalina (norepinefrina, levarterenolul).**

Se conține în neuronii adrenergici, fiind mediator, și de asemenea se eliberează de medulosuprarenală (până la 15%).

Exercită influență stimulatorie directă asupra  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - și  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor (parțial asupra  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor).

Sinteza etapele

Efectele

Presiunea arterială:

1. mărirea pronunțată – însă nu de lungă durată (câteva minute) a PA – influență asupra  $\alpha$ -adrenoreceptorilor vasculari
2. și creșterea RPTV;
3. presiunea diastolică și sistolică crește.
4. spre deosebire de Adrenalină scăderea ulterioară a PA (faza a II) nu se observă, deoarece Noradrenalina acționează foarte puțin asupra  $\beta$ 2-recep vaselor.



### **Venele – sub acțiunea Noradrenalinei se contractă**

**Inima** – Ritmul contracțiilor cardiace se micșorează (bradicardia sinusală – apare în rezultatul influențelor reflexe de la mecanoreceptorii vaselor ca răspuns la hipertensiune). Căile eferente sunt nervii vagi. Deci bradicardia la Noradrenalină poate fi prevenită prin atropină.

Mecanismele reflectorii nivelează într-o măsură considerabilă influența stimuloare a Noradrenalinei asupra  $\beta$ 1-receptorilor inimii. Ca rezultat – debitul cardiac (minut-volum) sau practic nu se schimbă, sau chiar se micșorează.

Volumul sistolic crește (bradicardia duce la mărirea gradului de umplere a inimii cu sânge).

Asupra mușchilor netezi ai organelor interne, metabolismului și sistemului nervos central Noradrenalina exercită influență asemănătoare cu Adrenalina, însă îi cedează considerabil.



### **Atenție! La administrarea internă Noradrenalina se descompune (în tractul gastro-intestinal și ficat).**

La administrarea s/c provoacă constricția vaselor în locul injectării, se absoarbe rău și poate provoca necroza țesuturilor.

NB! Se administrează: I/venos prin perfuzie !!!

Viteza perfuziei e determinată de creșterea PA până la nivelul necesar.

Noradrenalina se inactivează repede datorită mecanismelor numite mai sus (captării neuronale, transformarea enzimatică).

Metaboliții și o parte neînsemnată de Nor neschimbată se elimină prin rinichi.



### **Administrarea:**

stări însoțite de scăderea PA (traume, intervenții chirurgicale).

Nu se recomandă în șocul cardiogen și hemoragic cu hipotensiune pronunțată – spasmul arteriolelor înrăutățește și mai mult fluxul sanguin tisular.

În aceste cazuri efect pozitiv manifestă  $\alpha$ -adrenoblocantele și  $\beta$ -adrenomimeticele. Pentru mărirea PA se folosesc substituenții sângelui.

Reacții adverse. Sunt posibile:

- dereglări de respirație
- dureri de cap (cefalee)
- aritmii cardiace, în asocieri cu substanțe ce măresc excitabilitatea miocardului.
- necroze tisulare în locul administrării (spasmul arteriolelor). Pentru a evita necroza – administrarea i/v prin cateter, folosirea termofoarelor, alternarea locurilor de administrare și altele.



### **Adrenomimeticele cu acțiune indirectă (la nivelul presinaptic) – simpatomimeticele.**

- Stimulează  $\alpha$ - și  $\beta$ -adrenoreceptorii în mod indirect – efedrina, alcaloid – se conține în specii de plante Ephedra. Obținută din materia primă vegetală – este izomer levogir. Preparatul sintetic este un racemat, ce cedează după activitate L-efedrinei.
- A fost utilizată în China cu peste 5000 ani în urmă. În occident ca medicament cu 70 ani administrat pe cale orală.

#### **Efedrina are acțiune dublă:**

- 1) presinaptic asupra varicozităților – contribuie la eliberarea mediatorului (Noradrenalină) – acționează prin intermediul noradrenalinei.
- 2) influență stimulatorie mai slabă nemijlocit asupra adrenoreceptorilor ( $\alpha$ ,  $\beta_1$  și  $\beta_2$ )
- 3) inhibă captarea neuronală

#### **După efecte este analogică Adrenalinei.**

- stimulează activitatea inimii
- mărește PA
- provoacă efect bronholitic
- micșorează peristaltismul intestinului
- dilată pupila (nu influențează acomodarea și presiunea i/oculară)
- mărește tonusul mușchilor scheletici
- provoacă hiperglicemia



- **Spre deosebire de Adrenalină este o fenil-izopropil-amină necatecolică, prezintă o mare biodisponibilitate și o durată lungă de acțiune. Efedrina are o acțiune treptată și mai îndelungată asupra TA – de 7-10 ori.**
- După activitate cedează cu mult adrenalinei (pentru un efect presor similar doza efedrinei trebuie să fie de 50-100 ori mai mare decât doza adrenalinei).
  - La administrarea repetată a efedrinei la un interval mic de timp (10-30 min) acțiunea ei presorie se micșorează repede, apare tahifilaxia. Ea este cauzată de micșorarea progresivă a rezervelor de Nor din varicozități (efedrina sporește eliminarea Nor din ele și duce la epuizarea depozitelor neuronale de Nor). Cocaina, care împiedică recaptarea Nor de

- către terminația simpatică, împiedică și pătrunderea Efedrinei în aceeași terminație, suprimând eliberarea Nor și reducând efectele Efedrinei.
- Efedrina exercită influență stimulatorie pronunțată asupra SNC, depășește Adr și cedează Fenaminei.
  - Este eficace la administrarea internă.
  - Este rezistentă la MAO.
  - În ficat se dezaminează parțial (cu alte enzime).
  - 40% de efedrină nemodificată se elimină prin rinichi. Excreția ei poate fi (cu urina) accelerată prin acidifierea urinei.



### Se utilizează:

- ca bronholitic în terapia astmului bronșic
- ca hipertonic (mărirea PA)
- ca decongestiv-în rinite, guturai (constricția locală a vaselor și micșorează secreția mucoasei nazale)
- alergii
- în blocul atrio-ventricular
- în oftalmologie (pentru dilatarea pupilei)
- în narcolepsie (influența stimulatorie asupra SNC)

### Efecte secundare:

- tulburări de ritm cardiac
- insomnie



## Remediile, ce stimulează predominant $\alpha$ -adrenoreceptorii ( $\alpha$ -adrenomimeticele)

### A). $\alpha$ -adrenomimeticele periferice

#### 1). Acțiune prioritară asupra $\alpha$ -adrenoreceptorilor posedă fenilefrina clorhidrat (Mezaton).

- După structura este: fenilalchilamină – sintetic
- Stimulează  $\alpha$ 1-adrenoreceptorii postsinaptici direct,
- Manifestă acțiune indirectă – contribuie la eliminarea Nor din terminațiile presinaptice.
- Acționează în special asupra SCV (cardio-vascular)
- mărește PA (i/v timp de 20 min; s/c – 40-50 min)
- provoacă bradicardie reflexă (ripostă vagală – suprimate de atropină)
- asupra inimii direct nu acționează.
- Influență stimulatorie neînsemnată asupra SNC.
- mezatonul este mai stabil
- este activ la administrarea enterală
- nu este inactivată de COMT
- acționează mai îndelungat decât catecolaminele.

### Indicațiile asemănătoare Nor

- ca remediu vasopresor
- în rinite – local – decongestiv
- ca supliment la anestezia locală
- în glaucom cu formă unghiulară deschisă – midriatic.

~ ● ~

~ ● ~

### 2). Etilefrina (fetanol, efortil)

- este presor de durată lungă,
  - administrată pe cale orală sau parenterală
- Indicații – în hipotensiune arterială.

### 3). Metoxamină

- analogic fenilefrinei, agonist  $\alpha 1$ -selectiv
- mărește PA – vasoconstricție, crește presiunea sistolică și cea diastolică
- provoacă bradicardie – reflector vagal

### 4). Metaraminol

- mărește presiunea sistolică, diastolică, provoacă bradicardie.
- constricția vaselor pulmonare.

~ ● ~

~ ● ~

### 5). Nafazolină (naftizină, sanorină) (ač. $\alpha 2$ - posinaptic – $\alpha 2$ -adrenomimetic – se deosebește chimic de Nor și fenilefrină (Mezaton).

- Este un derivat al imidazolinei
- Provoacă un efect vasoconstrictor mai de lungă durată în comparație cu Noradrenalina și fenilefrina (Mezatonul)
- Așupra SNC – exercită influență inhibitoare
- Se folosește local în rinite, conjunctivite nespecifice și alergice. Ca decongestiv local ale mucoaselor.

### 6). Xilometazolină (halazolină) ( $\alpha 2$ ) – analogic Nafazolinei. Tot un derivat al imidazolinei.

Local în rinitele acute.

**Dezavantaje:** Exerăită o oarecare acțiune iritantă. Efectul constrictiv este urmat de vasodilatație – ca dezavantaj. Rezorbția poate provoca hipertensiune, tulburări de ritm cardiac, la copii tulburări respiratorii, șoc, comă.

Utilizarea abuzivă a acestor preparate poate avea ca urmare rinitele atroifice. Sunt descrise fenomene de tahifilaxie.

~ ● ~

~ ● ~

### B. $\alpha$ -Adrenomimetică centrale: Clonidină (clofelină, hemiton), $\alpha$ -metildopă

**Clonidină** – este un preparat antihipertensiv. Stimulează  $\alpha$ -adrenoreceptorii periferici și provoacă o acțiune vasopresorie de scurtă durată. Pătrunde prin bariera hemato-encefalică, stimulează  $\alpha 2$ -adrenoreceptorii centrului vasomotor, inhibă eliberarea mediatorului din terminațiile nervoase și reduce fluxul impulsilor simpatici – acțiune simpatică.

~ ● ~

~ ● ~

## **Remediile, ce stimulează preponderent $\beta$ -adrenoreceptorii ( $\beta$ -adrenomimeticele)**

- Izoprenalină clorhidrat (izadrină, izoproterenol, izuprel, novodrina, euspiran)
- Face parte din grupa fenilalchilaminelor
- Manifestă influență stimulatorie directă asupra  $\beta$ -adrenoreceptorilor
- Excită  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  și  $\beta_3$  -adrenoreceptorii

### **Efectele principale:**

Influență asupra inimii (efect cardiostimulator) – stimulează  $\beta_1$ -adrenoreceptorii inimii.

- crește FCC (efect cronotrop pozitiv)
- crește contractilitatea (efect inotrop +), mărește forța de contracție → cu mărirea volumului sistolic, minut-volumului
- presiunea sistolică în rezultat crește
- crește conductibilitatea (efect dromotrop pozitiv) (atrio-ventricular) în sistemul conductibil și miocard
- sporește automatismul inimii (efect batmotrop pozitiv)



## **Vase (excită $\beta_2$ -adrenoreceptori)**

- dilatarea vaselor mușchilor scheletici, coronariene, cerebrale, scăderea rezistenței periferice. În rezultat TA diastolică se micșorează.
- PA medie de asemenea se micșorează.

## **Bronhii ( $\beta_2$ -adrenoreceptori)**

- micșorarea efectivă a tonusului bronhiilor (bronhodilatație). La inhalare – efect bronholitic rapid până la 1 oră
- mărirea secreției surfactantului și funcției epitelului.

## **Dezavantajul în terapia astmului bronșic:**

1. durată scurtă de acțiune
2. stimularea puternică a receptorilor  $\beta_1$ -cardiaci cu urmări secundare: (palpitații, dureri anginoase). Mecanismul: activarea metabolismului cardiac (utilizarea ATP-ului, glicogenului, care cu timpul duce la acidoză, hipoxie, acumulare de acizi grași, pierderea de potasiu ce pot provoca accese de angina pectorală și aritmii cardiace.
3. Musculatura netedă – micșorează tonusul mușchilor tractului gastro-intestinal și a altor organe cu  $\beta_2$ -adrenoreceptori.
4. Uter – relaxarea miometrului.
5. Eritrocite – stimularea eritropoezei.
6. Asupra metabolismului – acționează analogic adrenalinei (activarea glicogenolizei), însă hiperglicemia e mai slab pronunțată.
7. Stimulează SNC.



### Indicațiile:

- bradiaritmii sinusale (stimulante ale cordului)
- bloc atrio-ventricular (sublingval – izadrina)
- insuficiență cardiacă acută
- dereglări ale circulației cerebrale de tip ischemic
- în terapia șocului (efect vasodilatator, dezavantaj – stimularea cardiacă)
- endarterite (terapia unor tulburări de irigație periferică)
- bronhodilatator – combaterea acceselor și tratamentul astmului bronșic (prin inhalatie sub formă de aerosoli).
- preîntâmpinarea nașterii premature și avortului (inhibitoare ale contracțiilor uterine)
- stimularea eritropoezei.

### Contraindicații

- maladii organice ale inimii.

### Reacții adverse :

- tahicardie, câte odată aritmii cardiace (fibrilație ventriculară – la doze mari)
- tremor
- cefalee (dureri de cap)
- acces de angină pectorală (dureri anginoase).



### Orciprinalină (Alupent, Astmopent) – $\beta_1$ - și $\beta_2$ - stimuloare

1. nu este metabolizat de enzimele catecolaminice
2. cu durata de acțiune mai lungă
3. cu efecte mai intense pe  $\beta_2$ - decât pe  $\beta_1$
4. în terapia șocului, stimulând mai puțin cordul.



### Cu acțiune predominantă asupra $\beta_1$ -adrenoreceptorilor

Dobutamină (dobuject, dobutrex, inotex) – stimulator selectiv ai  $\beta_1$ -receptori ai inimii.

Este o catecolamină sintetică, apropiată dopaminei. În doze mari în perfuzii stimulează și receptorii  $\alpha_1$ -vasculari.

Manifestă acțiune inotropă pozitivă puternică și slabă cronotropă. (Are un efect mai puternic asupra forței de contracție a cordului, decât asupra frecvenței).

Se utilizează în calitate de remediu cardiotonic.

1. în șocul cardiogen,
2. în tratamentul insuficienței cardiace congestive (în terapie asociată cu alte vasodilatatoare – boli organice miocardice, infarct miocardic, în chirurgia cardiacă, la coronarieni cu insuficiență cardiacă).

Efecte secundare: tahicardie, hipertensiune arterială, greață, cefalee, dureri anginoase.

Inactiv oral; i/v prin perfuzii.





**Cu acțiune preponderentă asupra  $\beta$ 2-adrenoreceptorilor**

- Salbutamol (saventol, ventolin)
- Fenoterol (berotec, partusisten)
- Terbutalină (bricanil)
- Hexoprenalină (ipradol)
- Ritodrină

**Se deosebesc de izoprenalină prin:**

- influență puțin pronunțată asupra  $\beta$ 1-adrenoreceptorii inimii
- sunt efective în administrarea perorală (internă)
- acțiunea lor se menține timp mai îndelungat (mai ales terbutalina), decât a izadrinei.

**Se folosesc:**

1. ca remedii bronholitice (inhalator, parenteral, intern)
2. pentru scăderea activității contractile a miometrului – tocolitice.

Ritodrina – după structură asemănătoare – fenoterolului, salbutamolului etc.

Se folosește în calitate de tocolitic în travaliul prematur pentru inhibarea contracțiilor uterine.

### 3.5. Preparatele ce blochează adrenoreceptorii (adrenoblocantele). Simpatoliticele. Substanțele dopaminergice

#### Clasificarea adrenoblocantelor, simpatoliticele și dopaminoliticele

##### A. $\alpha$ -Adrenoblocantele (antagoniști competitivi ai receptorilor $\alpha$ )

- a) neselective ( $\alpha_1 + \alpha_2$ )
  - 1) *derivați hidrogenați ai alcaloizilor din Ergot*
    - dihidroergotamină
    - dihidroergotoxină
    - nicergolină (sermion)
  - 2) *sintetice*
    - fenoxibenzamină
    - fentolamină
    - tropodifen (tropafen)
    - proroxan (piroxan)
    - butiroxan
- b) selective ( $\alpha_1$ )
  - prazosin (adverzuten, minipres)
  - doxazosin
  - terazosin
  - alfuzosin
  - tamsulosin ( $\alpha_1A$ ) (omnic)
  - Indoramin
- c) selective ( $\alpha_2$ )
  - iohimbină

##### B. $\beta$ -Adrenoblocantele (antagoniști competitivi ai receptorilor $\beta$ )

- a) neselective ( $\beta_1 + \beta_2$ ) fără activitate intrinsecă (membrano-stabilizatoare)
  - propranolol (anaprilină, obzidan, inderal)
  - timolol
  - nadolol (corgard)
  - sotalol
- b) neselective ( $\beta_1 + \beta_2$ ) cu activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI)
  - alprenolol (aptin)
  - oxprenolol (trazicor, coretal)
  - prindolol (vischen)
- c) selective ( $\beta_1$ ) fără ASI (cardioselective)
  - atenolol (tenormin)
  - metoprolol (betaloc)

- talinolol (cordan)
- Betaxolol (locren)
- Bisoprolol (concor)
- d) selective ( $\beta_1$ ) cu ASI
  - acebutolol
  - practolol
- e) suprasedective ( $\beta_1$ ) gener. III
  - nebivolol (nebilet)



### C. $\alpha$ , $\beta$ -Adrenoblocantele

- labetolol
- proxodolol
- carvedilol (coryol)

### D. Cu acțiune pe multipli receptori

- urapidil ( $\alpha_1, 2+5HT$ )
- clorpromazină (aminazină)
- haloperidol
- levomepromazină (tizercină)

### E. Simpatoliticele

- 1) Cu acțiune centrală
  - metildopa (aldomet, dopegit)
- 2) Cu acțiune periferică
  - guanetidină (octadină, ismelină)
  - bretiliu (ornid)
- 3) Cu acțiune centrală și periferică
  - reserpină

### F. Dopaminoliticele

- a) Neuroleptice
  - clorpromazină (aminazină)
  - droperidol
  - haloperidol
  - sulpirid (eglonil)
- b) Antivomitice
  - metoclopramidă (reglan, cerucal)
  - domperidon (motiliu)
  - dimetpramid



## Adrenoblocantele

Adrenoblocantele – remediile ce blochează adrenoreceptorii.

- Sunt antagoniști competitivi ai receptorilor adrenergici.
- Împiedică acțiunea mediatorului (Nor), a catecolaminelor circulante în sânge și substanțelor adrenomimetice asupra adrenoreceptorilor.

- Asupra sintezei Nor -adrenoblocantele nu influențează.
- Se împart în:
- $\alpha$ -adrenoblocante
  - $\beta$ -adrenoblocante
  - $\alpha$  și  $\beta$ -adrenoblocante
  - cu acțiune pe multipli receptori, inclusiv adrenoreceptorii



### **$\alpha$ -Adrenoblocantele (antagoniști competitivi ai receptorilor $\alpha$ )**

#### a) neselective ( $\alpha_1 + \alpha_2$ )

##### 1) *derivați hidrogenați ai alcaloizilor din Ergot*

dihidroergotamină  
dihidroergotoxină  
nicergolină (sermion)

##### 2) *sintetice*

fenoxibenzamină  
fentolamină  
tropodifen (tropafen)  
proroxan (piroxan)  
butiroxan

#### b) selective ( $\alpha_1$ )

prazosin (adverzuten, minipres)  
doxazosin  
terazosin  
alfuzosin  
tamsulosin ( $\alpha_1A$ ) (omnic)  
indoramin

#### c) selective ( $\alpha_2$ )

iohimbină

#### **b) $\alpha$ -Adrenoblocantele neselective ( $\alpha_1 + \alpha_2$ )**

##### 1) *Alcaloizii dihidrogenați de ergot (derivați hidrogenați ai alcaloizilor din Ergot)*

- dihidroergotamina, dihidroergotoxina și prep. nicergolina

Preparate semisintetice – obținute prin hidrogenarea alcaloizilor naturali din Ergot.

De exemplu: Ergotoxina – unul dintre alcaloizi de Ergot (ciupercă parazitează pe spicul de seară *secale cornutum*).

Ergotoxina este un amestec de

	ergocornină
	ergocristină
	ergocriptină

Acești alcaloizi au două efecte antagoniste pe fibra musculară vasculară:

- relaxant prin efect antagonist parțial pe receptorii " $\alpha$ " și
- constrictor prin efect direct.

Prin hidrogenare, efectul vasoconstrictor este mult mai redus și alcaloizii pot fi utilizați ca  $\alpha$ -blocanți competitivi.

Alcaloizii dihidrogenați de ergot se deosebesc de cei naturali prin:

- efect  $\alpha$ -adrenoblocant mai pronunțat
- lipsa acțiunii stimulative asupra miometrului (uter negravid)
- acțiune vasoconstrictoare slabă
- o toxicitate mai mică.

Alcaloizii hidrogenați ai ergotoxinei produc vasodilatație cu hipotensiune arterială.

Indicații:

- asocieri în tratamentul hipertensiunii arteriale
- tratamentul tulburărilor de irigare cerebrală
- dereglări circulatorii periferice

Efecte adverse: grețuri, vomă.



**Nicergolină (sermion)** – după structura chimică este analogică cu alcaloizii de ergot. Conține în afară de nucleul ergolinic o rămășiță ce conține Br a acidului nicotinic.

Exercită – acțiune  $\alpha$ -adrenoblocantă (asemănătoare alcaloizilor dihidrogenați)

- activitate spasmolitică în special față de vasele creierului și periferice (probabil datorită acidului nicotinic)

**Indicații:**

- 1) tulburări acute și cronice vasculare cerebrale,
- 2) stări cu dereglarea circulației cerebrale (în ateroscleroză, tromboza vaselor cerebrale),
- 3) în migrenă, vertij,
- 4) dereglarea circulației periferice (boala Raynaud),
- 5) retinopatia diabetică
- 6) afecțiuni ischemice a nervului optic etc.

Comprimate 0,01 de 3 ori pe zi, timp de 2-3 luni.

Efecte adverse: hipotensiune, vertij, dereglări gastro-intestinale, somnolență sau insomnie, hiperemia feții și părții superioare a corpului, erupție.



2) **Preparatele sintetice (neselective  $\alpha_1 + \alpha_2$ ): Fenoxibenzamină, Fentolamină, Tropodifen etc.**

**Efecte:**

- 1) dilatarea vaselor ce duce la scăderea rezistenței periferice și presiunii arteriale
- 2) ameliorarea microcirculației
- 3) tahicardie reflectorie (ca rezultat al hipotensiei și sporirii eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică datorită blocării  $\alpha_2$ -receptorilor presinaptici)
- 4) acțiune indirectă asupra inimii (scăderea rezistenței periferice, micșorarea presarcinei, care provoacă reducerea hipertensiunii în circuitul mic, fapt ce

se răsfrânge pozitiv asupra activității ventricolului stâng (se micșorează lucrul lui, precum și presiunea telediastolică), iar apoi se reduce și postsarcina. Toate acestea, dacă nu este tahicardie, duc la micșorarea travaliului cardiac și necesității în O<sub>2</sub>. Se îmbunătățește circuitul coronarian,

- 5) acțiune bronholitică (datorită majorării sensibilității  $\beta_2$ -receptorilor, precum și dilatării sfincterelor predalveolare mărind astfel suprafața efectivă respiratoare.



### **Indicații:**

- 1) combaterea crizelor (puseele) hipertensive, tratamentul hipertensiunii arteriale,
- 2) tratamentul șocului traumatic, cardiogen, hemoragic (caracteristic prin spasmul arteriolelor), combustiv (numai după normalizarea PA), pentru a scoate spasmul arteriolelor – ameliorarea microcirculației,
- 3) diagnosticul, tratamentul și pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu feocromocitom (tumoare a medulosuprarenalelor – produce cantități mari de Adrenalină =  $\uparrow$  TA,
- 4) insuficiența cardiacă acută și cronică,
- 5) tratamentul complex a astmului bronșic,
- 6) tratamentul complex a ulcerelor trofice ale gambei,
- 7) tratamentul complex a atoniei intestinale postoperatorii,
- 8) edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic
- 9) oprirea metroragiilor în perioada postnatală,
- 10) profilaxia și tratamentul flebitelor și tromboflebitelor
- 11) endarteriite, boala Raynaud (afecțiuni circulatorii periferice).

### **Contraindicații:**

- 1) afecțiuni organice a cordului
- 2) gastrită și ulcer (cu precauție)
- 3) hipovolemie.

### **Reacții adverse:**

- 1) colaps ortostatic
- 2) tahicardie (eliminarea sporită de Nor – la blocarea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor presinaptici)
- 3) creșterea peristaltismului intestinal și secreției sucului gastric (greață, vomă, acutizarea ulcerului, dureri în abdomen)
- 4) hipoglicemie.



**Fenoxibenzamină – un derivat cloretilaminic, blocant ireversibil a receptorilor „ $\alpha$ ”, i/v. efectul se dezvoltă lent, dar de lungă durată, se menține 3-4 zile.**

Provoacă hipertensiune ortostatică, cu scăderea RPTotală a vaselor.

Se folosește în tratamentul feocromocitomului, în pregătirea intervențiilor chirurgicale, timp de 1-3 săptămâni.

Provoacă tahicardie și creșterea debitului cardiac și se combină cu propranolol.

Reacții adverse: congestie nazală, hipotensiune posturală, tahicardie cu palpații, inhibarea ejaculării.

Fenomene de iritație cu greață și vărsături.

Prudență în arteroscleroza cerebrală avansată și la cei cu leziuni renale.

*Fentolamină* (regitina) – derivat imidazolinic (imidazolinei).

Are acțiune  $\alpha$ -AB pronunțată, dar de scurtă durată (10-15 min la administrarea i/v).

- provoacă tahicardie (datorită în parte blocării  $\alpha_2$ -AR presinaptici și creșterii eliberării Nor),
- mărește motilitatea TGI (efect parasimpatomimetic),
- sporește secreția glandelor gastrice,
- exercită acțiune vasodilatatoare musculotropă,
- micșorează PA datorită acțiunii  $\alpha$ -AB și spasmolitice musculotrope.
- nu exercită acțiune asupra efectului hiperglicemic ale adrenalinei (epinefrinei).
- Din TGI se absoarbe puțin.
- Fentolamina și metaboliții ei se elimină prin rinichi.

*Tropodifen* (Tropafen) – un ester al tropinei.

- 1) Manifestă activitate  $\alpha$ -AB destul de înaltă și unele proprietăți atropinice, datorită cărora provoacă scăderea PA și tahicardie moderată.
- 2) Este antagonist  $\alpha$ -AMimeticelor.
- 3) Acțiunea  $\alpha$ -AB este îndelungată (câteva ore) și depășește în această privință fentolamina și alcaloizii dihidrogenați ai ergotului.



### c) $\alpha$ -Adrenoblocantele selective ( $\alpha_1$ ).

Fac parte preparatele ce posedă acțiune preponderentă electivă asupra  $\alpha_1$ -AR postsinaptici.

*Prazosin* (adversuten, minipres) – după acțiunea blocantă depășește fentolamina de 10 ori.

Efectul principal – scăderea PA ca urmare la:

- micșorarea tonusului vaselor arteriale și celor venoase (mai puțin)
- micșorarea returului venos și lucrului inimii.
- FCC se schimbă puțin. (E posibilă o tahicardie neînsemnată).

Există date despre acțiunea inhibitoare a prazosinului asupra fosfodiesterazei.

Se administrează de obicei intern. Acțiunea începe peste 30-60 min și durează timp de 6-8 ore.

Indicații: – preparat antihipertensiv.



- **Preparatele  $\alpha_1$ -AB (terazosin, tamsulosin, alfuzosin) se folosesc în tratamentul hiperplaziei benigne a prostatei.** Acțiune mai selectivă asupra receptorilor  $\alpha$  a prostatei – subtipul  $\alpha_{1A}$ , exercită tamsulosinul (omnic). Blocada  $\alpha_1$ -AR reduce tonusul musculaturii netede a colului vezicii

urinare, prostatei și părții prostatice a uretrei. Aceasta contribuie la creșterea getului și la ameliorarea eliminării urinei din vezica urinară. În hiperplazia prostatei se folosește – tamsulosină (intern, comprimate) și doxazosin (cardura) – durata de acțiune 36 ore.

- $\alpha$ -AB neselective blochează  $\alpha$ -AR post- și presinaptici ( $\alpha_1$  și  $\alpha_2$ ). Blocarea  $\alpha_2$ -AR presinaptici dereglează autoreglarea fiziologică a eliberării Nor și duce la eliberarea unui surplus de Nor, care contribuie la restabilirea transmisiei adrenergice. Aceasta influențează la stabilitatea blocului  $\alpha_1$ -adrenoreceptorilor postsinaptici la utilizarea antagoniștilor cu acțiune neselectivă (blocantelor  $\alpha_1$  și  $\alpha_2$  adrenoreceptorilor). Tahicardia pronunțată este deasemenea rezultatul eliminării excesive de Nor.
- Aceasta nu are loc la administrarea  $\alpha_1$ -AB postsinaptice selective. Datorită păstrării funcției  $\alpha_2$ -AR presinaptici se păstrează și mecanismul feed-back reversibile negative, și nu are loc eliminarea sporită a Nor. Blocul  $\alpha_1$ -adrenoreceptorilor postsinaptici este mai stabil. Nu apare tahicardie pronunțată.
- Substanțele  $\alpha$ -adrenoblocate diminuează acțiunea presorie a Adr sau o “inversează”. Ultima se manifestă prin aceea că pe fondalul acțiunii  $\alpha$ -AB, Adr nu mărește PA, dar o micșorează datorită faptului că pe fondalul blocadei  $\alpha$ -AR se manifestă efectul stimulator al Adr asupra  $\beta$ -adrenoreceptorilor vaselor și le dilată (se micșorează tonusul mușchilor netezi).



#### c) $\alpha_2$ -Adrenoblocantele selective ( $\alpha_2$ ) – Yohimbină.

- un alcaloid din plante
- blochează  $\alpha_2$ -AR centrali și periferici
- mărește:
  - activitatea adrenergică
  - activitatea motorie
- capacitățile reactive
- stimulator al potenței

Efect antidiuretic – incontinență de urină în atonia vezicii urinare. În perioada climaterică la bărbați.



## B. Remediile ce blochează – $\beta$ -adrenoreceptorii ( $\beta$ -adrenoblocante)

### Clasificarea:

$\beta$ -Adrenoblocantele (antagoniști competitivi ai receptorilor  $\beta$ )

#### a) neselective ( $\beta_1$ + $\beta_2$ ) fără activitate intrinsecă (membranstabilizatoare)

- propranolol (anaprilină, obzidan, inderal)
- timolol
- nadolol (corgard)
- sotalol



b) **neselective ( $\beta_1 + \beta_2$ ) cu activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI)**

- alprenolol (aptin)
- oxprenolol (trazicor, coretal)
- prindolol (vischen)

b) **selective ( $\beta_1$ ) fără ASI (cardioselective)**

- atenolol (tenormin)
- metoprolol (betaloc)
- talinolol (cordan)
- betaxolol

c) **selective ( $\beta_1$ ) cu ASI**

- acebutolol
- practolol

d) **supraselective ( $\beta_1$ )**

- nebivolol (nebilet)



a) **Neselective  $\beta$ -AB ( $\beta_1 + \beta_2$ ) fără ASI**

1) ***Mai des folosit este Propranolol (anaprilină, obzidan, inderal)***

Blochează  $\beta_1$  și  $\beta_2$  – AR: inimii, vaselor, bronhiilor, TGI.

Blocând  $\beta_1$ -AR inimii provoacă:

1. bradicardie (reduce FCC) – acțiune cronotrop negativă
2. reduce forța contracțiilor cardiace (acțiune inotrop negativă) și ca rezultat efortul (debitul) cardiac scade
3. ca rezultat se reduce travaliul cardiac și necesitatea de O<sub>2</sub>
4. inhibă conductibilitatea atrioventriculară (dromotrop neg.)
5. micșorează automatismul (batmotrop neg.)

2) PA – se micșorează ca rezultat:

- a) micșorării lucrului cordului. ( $\beta_1$  cord – blocarea).
- b) Blocadei  $\beta_2$ -adrenoreceptorilor presinaptici ce duce la micșorarea eliberării mediatorilor
- c) Inhibiția secreției reninei, (bloc  $\beta_1$ -adrenorecep apar. juxtaglomeular) ce duce la micșorarea producției angiotenzinei I din angiotenzinogen și aldosteronului; aceasta contribuie și la micșorarea PA (mai ales în hipertoniile renale).

3) Activitate psiho-sedativă moderată datorită penetrării prin bariera hematoencefalică (este considerat ca tranchilizant de zi) ce duce la înlăturarea spaimei, excitabilității, emoțiilor negative, insomniei.

Pe fondalul administrării propranololului acțiunea constrictoare a Adr este asemănătoare cu a Nor (lipsește faza a II-hipotensiune), deoarece  $\beta_2$ -AR vaselor sunt blocați și Adr nu poate să-i excite).

Bronhii – mărește tonusul și poate provoca bronhospasm (la asmatici) – ca rezultat al blocării  $\beta_2$ -AR bronhiilor.

Propranololul este un antagonist al Adr în privința acțiunii ei (Adr) hiperglice-mice și lipolitice (inhibă efectele glicogenolitice și lipolitice ale catecolaminelor).



- **F-cinetica:** se absoarbe complet după administrarea orală din TGI, în plasmă – 90-95% este legată de proteine. Metabolizat în ficat și eliminat prin rinichi  $T_{1/2} \approx 4$  ore.
- **Utilizarea: În tratamentul.**
  1. anginei pectorale (blocul  $\beta_1$ -AR cordului duce la micșorarea lucrului inimii, ceea ce reduce necesitatea ei în O<sub>2</sub>,
  2. boala hipertensivă,
  3. aritmiile supraventriculare (în fibrilația atrială) – inhibiția  $\beta_1$ -AR duce la micșorarea automatismului și mărește durata transmisiei excitației de la atri spre ventricule,
  4. hipertireoidism, tireotoxicoze,
  5. combaterea tahicardiei de diferită etiologie (în stenoza mitrală, tireotoxicoză și a aritmiilor, provocate de adrenomimetice sau glicozidele digitaliene).
  6. în glaucom cu unghi deschis, topic – micșorează producerea umoarei apoase și micșorarea presiunii intraoculare (timolol, levobunolol etc.)
  7. anxietate,
  8. în boala Parkinson,
  9. migrenă,
  10. sindromul de abținere la alcoolici,
  11. asociat cu  $\alpha$ -AB în feocromocitom.



### **Efecte adverse:**

1. insuficiență cardiacă acută
2. bloc atrio-ventricular cardiac (agravează încetinirea conducerii atrio-ventriculare provocate de tonicardice și poate provoca disociere atrio-ventriculară și stop cardiac),
3. majorarea tonusului vaselor periferice
4. bronhospasm
5. bradicardizarea puternică poate provoca instalarea unor aritmii,
6. oprirea bruscă a administrării (fenomen Rebound) poate provoca la unii bolnavi crize anginoase, infarct, aritmii, moarte,
7. oprirea bruscă a administrării Clonidinei poate duce la descărcări catecolaminice care la bolnavii cu receptorii  $\beta_2$ -blocați pot provoca creșterea periculoasă a PA,
8. Mai rar: – manifestări digestive, febră, purpură, eritem, efecte ale SNC – halucinații, coșmaruri, insomnii, astenie psihică și depresie psihică.
9. Se administrează cu precauție bolnavilor cu diabet, deoarece ea prelungește hipoglicemia medicamentoasă (a preparatelor specifice – pericolul hipoglicemiei).

Potențează efectul hipoglicemic al insulinei și ale efortului fizic cu blocarea simptomelor (paloare, transpirație, tahicardie) ce semnaleză hipoglicemia.

### Contraindicații:

1. insuficiența cardiacă
2. bloc atrio-ventricular
3. accesele de astm bronșic
4. boala ulceroasă
5. diabet zaharat
6. graviditatea
7. hipertensiunea circuitului mic
8. dereglarea vascularizării membrelor inferioare

~ ● ~

~ ● ~

2) **Nadolol (corgard)** – blochează  $\beta_1$  și  $\beta_2$ . Posedă durată lungă de acțiune, timpul de înjumătățire – 20-24 ore. Nu posedă acțiune inotropă negativă.

Posedă activitate antianginoasă.

În tratamentul bolii ischemice, hipertensiune.

Excluderea din tratament – treptată micșorarea dozei în timp de 2 săptămâni.

3) **Timolol (blocadren)** – analogic Propranololului.

~ ● ~

~ ● ~

### b) Neselective $\beta_1 + \beta_2$ cu ASI

Oxprenolol (trazicor, coretal)

Pindolol (vischem)

Alprenolol (aptin)

Blocante neselective  $\beta_1$  și  $\beta_2$  cu activitate simpatomimetică intrinsecă.

Aceste substanțe sunt preferate în cardiopatiile cu ritm normal, uneori cu ușoară bradicardie.

~ ● ~

~ ● ~

### c) Selective – $\beta_1$ fără ASI

Atenolol (tenormin)

blocante selective

Metoprolol (betaloc, egiloc)

ale  $\beta_1$ -receptorilor

Talinolol (cordanum)

– cardioselective

Bisoprolol (concor)

Betaxolol

Ele pot fi utilizate în cardiopatii însoțite de astm bronșic (nu provoacă bronhospasm).

Asupra  $\beta_2$ -adrenoreceptorii bronhiilor și vaselor exercită acțiune slabă.

*Metoprolol* (betaloc, corvitol).

1) se absoarbe bine din intestin,

2) se distruge considerabil în ficat,

3) efectul maxim se dezvoltă peste 1,5 ore și durează circa 5-6 ore,

4) se elimină sub formă de metaboliți prin rinichi,

5) se folosește intern în hipertensiunea arterială, aritmii cardiace, angină pectorală.

6) efecte nedorite: cefalee, oboseală, dereglarea somnului,

7) în astmul bronșic poate mări puțin tonusul bronhiilor.

*Atenolol* (tenormin) – manifestă un bloc îndelungat asupra  $\beta_1$ -AR inimii.

După durata de blocarea a receptorilor ( $\beta_1$ )  $\beta_1$  – blocante selective fără ASI pot fi aranjate în ordinea următoare: bisoprolol ( $T_{1/2} = 10 - 12$  ore) > betaxolol ( $T_{1/2} = 15-20$  ore) > atenolol ( $T_{1/2} = 6 - 9$  ore) > talinolol ( $T_{1/2} = 6,6$  ore) > metoprolol ( $T_{1/2} = 3 - 3,5$  ore). Cel mai prelungit efect îl posedă bisoprololul (24 ore)-se administrează o dată pe zi, celelalte 2-3 ori pe zi. Indicațiile și proprietățile acestor preparate sunt asemănătoare metoprololului.



#### d) Selective $\beta_1$ cu ASI.

Acebutolol, practolol. Sunt cardioselective ( $\beta_1$ ), activitatea simpatomimetică intrinsecă este mai puțin exprimată decât la cele neselective cu ASI (pindolol)

Mai puțin influențează debitul cardiac și reduce FCC în repaos.

e) Supraselective  $\beta_1$ -neбиволol (nebilet) –  $\beta_1$ -AB cardioselectiv generația III.

Are 2 mecanisme de acțiune:

- modulează sinteza NO (monoxidului de azot) endogen de celula endotelială (NO-relaxează musculatura netedă a arterelor și venelor) – provoacă vasodilatația
- blocada superselectivă a  $\beta_1$ -AR

În lezarea sau disfuncția endoteliului în ateroscleroză, angiopatii, hipertensiune și boala ischemică, are loc reducerea producerii NO – ceea ce duce la vasoconstricție și creșterea TA, dereglări a circulației, ischemie.

Preparatul stimulează sinteza NO

Complex din 2 izomeri – D-izomer –  $\beta$ -blocant, L-izomer – modulator NO sintezei

Indicații: în hipertensiune + boala ischemică (angina pectorală) cardioprotector

Reduce RPVT.

Ameliorează funcția inotropă a cordului.

Nu influențează metabolismul glucidic.

Nu influențează metabolismul lipidic.

Reduce riscul de bronhospasm.

Nu provoacă impotența.

F-cinetica nu depinde de primirea hranei.

Dozarea comodă – 1 compr. pe zi.

Efecte adverse nu pronunțate: cefalee, parestezii, dereglări de somn, bradicardie, depresii.



#### C. Remediile, ce blochează $\alpha$ - și $\beta$ -adrenoreceptorii ( $\alpha$ , $\beta$ -Adrenoblocantele)

1) *Labetalol* (trandat), blochează ambele tipuri de adrenoreceptori ( $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$ ), inhibă recaptarea neuronală a Nor.  $\beta$ -adrenoreceptorii

sunt mai sensibili la labetalol, decât  $\alpha$ -adrenoreceptorii. Este mai slab decât anaprilina după capacitatea de a bloca  $\beta$ -adrenoreceptorii și decât fentolamina după inhibiția  $\alpha$ -adrenoreceptorilor.

Micșorează rezistența periferică totală a vaselor și induce hipotensiune arterială, însoțită de o tahicardie ușoară mult mai ușoară decât cea după fentolamină.

Se absoarbe bine la administrarea enterală.

În mare măsură se inactivează la primul pasaj prin ficat.

Acționează timp de 8-10 ore.

Se elimină prin rinichi (sub formă de metaboliți).

Se folosește ca remediu antihipertensiv.



## 2) *Proxodolol*.

### 3) *Carvedilol* (coryol, dilatrend)

- blochează selectiv  $\alpha_1$  – adrenoreceptorii
- și neselectiv – adrenoreceptorii ( $\beta_1$   $\beta_2$ )
  - Reduce rezistența vasculară periferică și TA fără tahicardie reflexă.
  - Scade nivelul plasmatic al reninei.
  - Posedă efect antioxidant marcat.
  - Beta blocant de generația a treia, cu proprietăți vasodilatatoare.
  - Efectul hipotensiv depășește 15 ore.
  - Micșorează pre- și postsarcina cordului.

Indicații: hipertensiune arterială și angină pectorală cronică, insuficiența cardiacă cronică.

Forma de livrare: comprimate de 12,5 mg și 25 mg, peroral. Bine se absoarbe din TGI, biodisponibilitatea 25-30%.

Reacții adverse: vertij, cefalee, bronhospasm, reacții cutanate.



## D. Cu acțiune pe multipli receptori

- 1) *Urapidil* (blochează  $\alpha_1$ -postsinaptici și stimulează  $\alpha_2$ -presinaptici + serotoninici 5HT). În boala hipertensivă.
- 2) *Clorpromazină* (aminazină), *Haloperidol*, *Levomepromazină* (tizercină) – neuroleptice cu acțiune  $\alpha$ -adrenolitică.



## Simpatoliticele

- 1) Simpatoliticele dereglează transmiterea excitației la nivelul varicozităților fibrelor adrenergice – deci acționează presinaptic.
- 2) Asupra AR nu influențează.
- 3) Așa dar simpatoliticele și adrenoliticele exercită influență blocantă asupra diferitor etape ale transmiterii adrenergice a impulsurilor nervoase.
- 4) Pe fundalul acțiunii S-liticelelor efectul adrenomimeticelelor cu acțiune directă nu numai că nu se micșorează, dar chiar se mărește.

- 5) Influențând varicozitățile terminațiilor nervoase adrenergice Simpatoliticele reduc cantitatea mediatorului Nor., care fiziologic se elimină la recepționarea impulsurilor nervoase.
- 6) Adrenomimeticele cu acțiune indirectă (tiramina, efedrina, amfetamina (fenamina)) pe fundalul lor acționează mai slab decât de obicei



### **Simpatoliticele sunt:**

- metildopă (aldomet, dopegit)
- rezerpină,
- guanetidină (octadina)
- bretiliu (ornid)

Mecanismul de acțiune a Simpatoliticelor nu este identic.

Se deslușesc simpatolitice cu acțiune:

a) Predominat centrală: Metildopa (aldomet, dopegit).

Are loc sinteza de „falși mediatori”

Metildopă (L- $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxifenilalanina) –este un analog de L – Dopa.

Este predecesorul metilat al dopaminei, care se captează de neuroni și intră în antagonism concurent cu DOPA la nivelul decarboxilării, reținând transformarea DOPA → DOPAMINĂ → Noradrenalină, Adrenalină, ce duce la deficitul mediatorului în granule.

Metildopa parțial este transformată în țesutul nervos (se decarboxilează) în – metildopamină → metilnoradrenalină – mediator „fals”, care prin stimularea receptorilor  $\alpha_2$  din SNC, inhibă eliberarea mediatorului din membrana presinaptică și reduce tonusul simpatic.

Are două efecte principale:

- micșorarea influenței simpatică asupra arteriolelor (într-o măsură mai mare) și venelor cu scăderea RPTV și PA; foarte rar colapsul ortostatic;
- efect psihostimulator datorită penetrării prin bariera hematoencefalică și acțiunii deprimante asupra structurilor adrenergice centrale.



### **F – cinetica:**

**Biodisponibilitatea este de aproximativ 25% din cauza oxisulfat – conjugării primare, ca efect al primului pasaj hepatic.**

Se elimină pe cale renală. Clearance-ul medicamentului depinde de starea rinichilor.

Administrarea orală a dozei produce efect maxim în 4-6 ore. Efectul poate persista mai mult de 24 ore. Deoarece efectul depinde de acumularea metabolitului  $\alpha$  – metil-Nor, acțiunea persistă după ce medicamentul inițial (nemetabolizat) a dispărut din circulație.

Indicații: hipertensiunea arterială esențială

Contraindicații:

- primele 6 luni de sarcină

- stări depresive
- leziuni hepatice
- feocromocitom

Ef adverse: sedare, astenie și somnolență, amețeli, coșmaruri, depresiune psihică, simptome extrapiramidale, inhibiția secreției salivare, simptome gastro-intestinale, reacții alergice, febră, trombocitopenie, edem, leziuni hepatice.



**b) Predominant periferică: Guanetidină (octadină, ismelină), Bretiliu (ornid)**

Mai activă este Guanetidină (Octadină, Ismelină, Izobarină, Sanotenzină)

Principal : Inhibiția eliberării și recaptării mediatorului.

Inhibiția transmisiei excitației de la nervii adrenergici spre efectori se explică prin:

- acțiunea blocantă asupra membranei presinaptice și dereglarea procesului de eliminare a mediatorului;
- oprimă recaptarea activă a catecolaminelor de membrana presinaptică (varicozități), deoarece octadina însăși se supune captării neuronale prin aceleași sisteme de transport ca și Nor;
- octadina substituie Nor în depozitele intraneuronale;
- capabilă de a se depozita în citosol și granule, dezlocuind mediatorul din ele, eliminându-se apoi ca mediator „fals”;
- exercită influență inhibitoare și asupra membranei veziculelor și dereglează procesul depozitării Nor.

Toate acestea duc la:

- odată cu acumularea în varicozități a octadinei se micșorează considerabil concentrația de Nor în varicozități;
- Nor. liberă, ce se află în citoplasmă se inactivează într-o măsură considerabilă de MAO (intraneuronal), iar parțial se elimină din varicozități în stare neschimbată;
- consecutiv crește inactivarea catecolaminelor de COMT și difuzia lor în sânge.



**Ca răspuns la impulsurile nervoase scade cantitatea de mediator, eliminat în fisura sinaptică și diminuează reacția efectorului.**

Se constată micșorarea conținutului de Nor în inimă, vase și alte organe și țesuturi.

Octadina influențează slab asupra nivelului catecolaminelor din SNC (absența acțiunii centrale) (depășește cu greu bariera hematoencefalică) și medulosuprarrenală.

**Efectul principal al octadinei este:**

- **Scăderea treptată și stabilă a PA (în timp de câteva zile) ca rezultat la micșorarea efortului cardiac, apariția bradicardiei, inhibiția reflexelor presorii.**

- **Efectul hipotensiv durează mai multe zile după suspendarea tratamentului.**
- **La administrarea îndelungată poate să se micșoreze și RPTV (rezistența totală periferică a vaselor).**

Particularitățile acțiunii octadinei:

- 1) 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 Nor din terminațiile adrenergice, ce duce la creșterea debitului cardiac și constricția vaselor.
- 2) Exerciția acțiunii directe asupra miocardului micșorând următorii parametri: VS, VM, RP și PA în circuitul mic.
- 3) Destul de frecvent survine colapsul ortostatic datorită dilatării vaselor.
- 4) Reacții tipice parasimpatice – motilitatea tractului gastro-intestinal crește (parasimpatic nu este atacat).
- 5) Se constată o inhibiție neînsemnată a transmisiei neuromusculare.
- 6) Exerciță influență asupra ochiului (o mică constricției a pupilei și scădere a tensiunii intraoculare (ca rezultat la ameliorarea drenajului din camera anterioară a ochiului și micșorării producerii de umoare apoasă).



**Se administrează intern.** Se absoarbe până la 50% din doză. Prin bariera hematoencefalică pătrunde slab. Biotransformarea are loc în ficat. Octadina neschimbată și metabolizii ei se elimină exclusiv prin rinichi.

Indicații: Hipertensiune severă. Câteodată se folosește în glaucom.

Cotraindicații: Asocierea cu medicamentele antidepressive triciclice și cu neurolepticele fenotiazinice.

Efectele adverse:

1. hipotensiune posturală cu scădere marcată a valorilor sistolice cu fenomene de ischemie cerebrală și miocardică;
2. inhibă ejacularea;
3. edeme;
4. diaree;
5. senzație de slăbiciune



**Bretiliu (ornid)** – compus monocuaternar de amoniu. După mecanismul de acțiune se deosebește de Rezerpină și Octadină.

- Inhibă fluxul ionilor de calciu prin membrana presinaptică, dereglând astfel eliberarea catecolaminelor;
- Inhibă MAO;
- Deprimă recaptarea Nor.

Ca remediu antihipertensiv (în tratamentul bolii hipertensive) nu se folosește din cauză, că din tubul digestiv se absoarbe slab și repede se instalează toleranța la el.



Este utilizat în crizele hipertensive și aritmii cardiace (ventriculare).  
Durata de acțiune este cu mult mai mică decât la Octadina și Rezerpina (5-8 ore).



### c) Cu acțiune centrală și periferică (Rezerpina)

#### Împiedică depozitarea (stocarea) mediatorului în vezicule.

*Rezerpina* (Rusedil, Rusedan) – alcaloid al plantei de genul *rauwolfia* (*Rauwolfia serpentina*). Din India și țările învecinate.

Este derivat al indolului.

Rezerpina dereglează procesul depozitării Nor în vezicule, ce duce la scăderea concentrației Nor în varicozități din cauza:

- dereglării procesului transportului activ a dopaminei și Nor în citosol în granule, care se inactivează de MAO;
- se blochează depozitarea în granule a mediatorului, recaptat din fanta sinaptică, ce se supune inactivației de MAO

Partea considerabilă de Nor liberă, ce se acumulează în citoplasma varicozităților, se dezaminează, deoarece rezerpina nu inhibă MAO. O parte mică de Nor se elimină din terminații în stare neschimbată. Aceste mecanisme duc la reducerea concentrației Nor în granule. Aceasta se răsfrânge și asupra serotoninei..

Asupra recaptării neuronale Rezerpina nu influențează. Rezerpina micșorează concentrația Nor în inimă, vase, medulosuprarenale și alte organe.

Micșorarea nivelului de catecolamine (și serotoninei) se constată și în SNC. Deaceia rezerpina exercită asupra SNC influență inhibitoare, calmantă (sedativă) și antipsihotică slabă – (efect psihosedativ).

Din aceste considerații rezerpina este lansată și la remediile antipsihotice, însă în calitate de antipsihotic la ora actuală practic nu se întrebuițează.

Favorizează adormirea. Potențează acțiunea hipnoticelor și anesteziilor generale, inhibă neînsemnat respirația, reduce T<sub>0</sub> corpului.

Importanța practică are efectul hipotensiv, condiționat de acțiunea periferică (simpatolitică) a rezerpinei.

Rezerpina scade PA treptat (lent) și moderat (efectul maxim se dezvoltă peste câteva zile). Hipotensiunea este legată de deprimarea debitului cardiac, micșorarea RPTV și inhibiția reflexelor vasoconstrictoare.

Hipotensiunea se menține peste 1-3 săptămâni după omiterea preparatului, fără colaps. Rezerpina nu are proprietăți ganglioplegice și adrenolitice.

Rezerpina, inhibă inervația adrenergică, duce la predominarea efectelor colinergice (predomină tonusul vag): bradicardia, mărirea motilității și secreției digestive, bronhiilor, mioza.

Copiii sunt mai sensibili la Rezerpină, are o activitate deprimantă asupra SNC (depresii, inhibă respirația). Penetreează prin bariera placentară și în lapte, ce duce la inhibiția respirației, actului de sugere, somnolență etc. Este contraindicat la gravide.



### **Contraindicații:**

- hipotensiune ortostatică
- senzație de oboseală, stări depresive
- retenție de apă și sare
- congestia mucoasei nazale
- inhibă ciclul ovarian și menstruația
- la bărbați inhibă funcția sexuală
- boala uceroasă, gastro-enterocolite acute
- epilepsie, parkinsonism
- graviditatea

*Simpatoliticele* guanetidina, și rezerpina se folosesc îndeosebi în tratarea bolii hipertensive. Guanetidina, (Octadina) ca remediu hipotensiv este mai eficace decât Rezerpina. Ambele se utilizează timp îndelungat. Toleranța se dezvoltă foarte încet.



### **Reacțiile adverse la administrarea Oct și Rez se manifestă prin:**

- creșterea motilității intestinului (relativ apare diareea) și secreției glandelor digestive (a stomacului);
- bradicardie;
- dureri în regiunea glandei salivare parotide;
- congestia mucoasei cavității nazale;
- retenția lichidului în organism;
- colapsul ortostatic (la folosirea octadinei și nu apare la rezerpină – numai în doze mari).

Reacțiile adverse motivate de acțiunea preparatului asupra SNC (efect psihosedativ și vagotonic): somnolență, astenie, stări depresive (la folosirea dozelor mari în timp îndelungat), rar dereglări extrapiramidale, apetitul exagerat (are geneză centrală).

Intensificarea secreției glandelor digestive, bradicardia pot fi prevenite cu preparate atropinice. Influența stimuloare asupra motilității intestinului este redusă prin asocieri cu ganglioblocante, care micșorează peristaltismul TGI.

Inhibitorii MAO – nialamid – sunt antagoniști ai rezerpinei referitor la acțiunea ei inhibitoare asupra SNC (restabilind echilibrul catecolaminelor și serotoninei în țesuturile creierului).

În dereglări extrapiramidale se administrează remedii antiparkinsoniene (ciclodol).



### **Contraindicații pentru simpatolitice:**

- afecțiuni cardio-vasculare organice grave
- insuficiență renală pronunțată
- ulcer gastric și duodenal
- feocromocitom (octadină)



## Receptorii dopaminergici. Dopaminomimeticele

Au fost descrise 5 tipuri de receptori dopaminergici D1 – D5

### Localizarea D-receptorilor și efectele la excitarea lor

D <sub>1</sub> -	EFECTE
Musculatura netedă a vaselor renale, mezenteriale, coronariene și cerebrale	Relaxarea vaselor
Musculatura netedă a sfincterelor esofagului, stomacului și intestinului	Relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv
Miocard	Efect inotrop pozitiv (mărește contractilitatea) fără tahicardie
– Pancreas	Crește secreția insulinei
– SNC (sistemul extrapiramidal, hipotalamus, „trigger zona” centrului vomei)	Crește activitatea motorie (căilor extrapiramidale), scade secreția prolactinei (hipotalamus), greață, voma
D <sub>2</sub> -	
– Membrana presinaptică a terminațiilor simpatice	Scăderea eliberării catecolaminelor
– Membrana presinaptică a fibrelor preganglionare	Scăderea eliberării acetilcolinei și inhibiția transmisiei în ganglionii vegetativi
– Creer	Stimulare

Mecanismul de acțiune al receptorilor D1 este mediat de stimularea adenilat-ciclazei!

Simularea D1 determină relaxarea musculaturii netede prin acumularea de AMPc; în patul vascular (unde dopamina este un vasodilatator), precum și a tractului gastro – intestinal.



### Dopaminomimeticele – stimul. D – receptorii

Sunt: Dopamină, Levodopă, Apomorfină, Bromocriptină

În doze fiziologice exercită acțiune asupra dopaminoreceptorilor;

În doze medii – asupra  $\beta$  – receptorilor;

În doze mari – și asupra  $\alpha$  – receptorilor

*Dopamina* – (*Dopmin*) – este precursorul metabolic imediat al Nor.

- Acționează pe receptorii  $\alpha$ ,  $\beta$  – și D- (D1 – 5) receptorii.
- Activează receptorii D1 în diferite paturi vasculare, determinând vasodilatație. Efectele ei asupra fluxului sanguin renal pot fi utilizate clinic (dilatația vaselor renale, mezenteriale). RPTV – scade.
- Activează receptorii  $\beta$ 1 la nivelul cordului .
- Are efect inotrop pozitiv puternic, crește minut – volumul (debitul cardiac). FCC și PA – se modifică puțin.

La doze mici are un efect relativ mic asupra creșterii rezistenței periferice.

La perfuzia dozelor mari activează receptorii  $\alpha$ -vasculari, determinând vasoconstricția, imitând (mimează) acțiunea Adr.

La nou-născuți (mai ales prematuri) penetrează bariera hematoencefalică, se inactivează mai lent, fapt ce poate duce la creșterea concentrației la infuzia îndelungată și la activarea  $\beta$  și  $\alpha$  – receptorilor.



### **Indicații:**

- 1) Tratamentul diferitor șocuri (cardiogen, endotoxic, septic) cu excepția celui anafilactic. Adr și Nor nu sunt indicate din cauza efectelor cardiace și a vasoconstricției din teritoriul visceral ce agravează hipoxia unor organe vitale. Dopamina și Dobutamina – sunt singurele indicate în șocul cardiogen.
- 2) Insuficiența cardiacă acută
  - Pentru efectul puternic inotrop pozitiv, creșterea minut-volumului, creșterea redusă a frecvenței cordului și păstrarea eficienței, redistribuirea masei circulatorii cu favorizarea organelor vitale, crescând irigația rinichiului și a ficatului, favorizând diureza.
- 3) Pentru reducerea hipertensiunii circuitului mic la nou – născuți în hipoxie
- 4) Pentru susținerea funcției inimii și tonizarea vaselor la nou-născuți în hipoxie

**Contraindicații:** ca la Adr.

Efectele secundare: greață, vomă, dureri anginoase.



**Bromocriptina:** (Parlodel)- un agonist selectiv al D2 – receptorilor, derivat al alcaloizilor ergotului – preparat semisintetic. Influențează activ asupra circulației dopaminei și Nor în SNC, micșorează secreția prolactinei (horm. lob. anterior al hipofizei) datorită activației structurilor dopaminoergice ale hipotalamusului (ce produc prolactoliberină) sau adenohipofizei.

- restabilește funcția ovarelor și ciclul menstrual dacă acestea sunt derulate de hiperprolactinemie (se utilizează în tratamentul sterilității de această genă);
- micșorează lactația;
- micșorează secreția hormonului somatotrop (lobul anterior) din cancerul hipofizar (se utilizează în acromegalie);
- poate provoca vomă datorită excitării receptorilor dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei;
- poate produce hipotensiune datorită activației dopamino- și beta – receptorilor vaselor.



**Apomorfina – activează preponderent receptorii dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei (se consideră ca un remediu vomitiv – însă rar utilizat);**

*Levodopa* – (dioxifenilalanin (dopa) se formează din tirozină)

Preparat antiparkinsonian dopaminergic. În parkinsonism – deficit de dopamină. Ultima nu trece bariera hemato –encefalică. E substituită cu Levodopa, care prin decarboxilare se transformă în dopamină.

- predecesorul dopaminei, noradrenalinei, adrenalinei;
- nu este inactivat de MAO și COMT, se absoarbe bine din intestin, pătrunde în țesuturi și în SNC;
- se utilizează în parkinsonism, distonie, boala ulceroasă;
- la copii se utilizează pentru diagnosticul retenției creșterii (mărește secreția hormonului somatotrop la copii cu hiposomatotropism fără dereglări hipofizare și hipotalamice).
- pot surveni – greața, voma, micșorarea PA, rareori tahicardie, dereglarea somnului, hiperchinezie).



#### F. **Dopaminoliticele**

Din acest grup fac parte preparatele cu mecanismul complex de acțiune însoțit de blocada receptorilor dopaminergici

- a) Neuroleptice
  - Clorpromazină (aminazină)
  - Droperidol
  - Haloperidol
  - Sulpirid (eglonil)
- b) Antivomitice
  - Metoclopramidă (reglan, cerucal)
  - Domperidon (motiliu)
  - Dimetpramid

### 3.6. Medicamentele ce reglează funcția sistemului nervos central. Anestezice generale

**Anestezicele generale (AG)** – substanțe care provoacă o deprimare atipică descendentă și reversibilă, la doze terapeutice, a diferitelor segmente ale SNC:

- scoarța emisferelor cerebrale,
- centrii subcorticali,
- măduva spinării și apoi bulbul.

**Anestezia generală (narcoza)** = stare indusă de medicamente, caracterizată prin absența percepției oricărei senzații.

*Lb greaca*

- an = fără
- aisthesis = senzație

~ ● ~

~ ● ~

#### Obiectivele principale ale anesteziei generale:

- hipnoza (amnezia)
- analgezia
- relaxarea musculară
- controlul homeostaziei

Prin utilizarea anestezicilor se obține o suprimare temporară a celor mai multe funcții ale SNC, manifestată prin:

- somn
- pierderea stării de conștiință,
- pierderea sensibilității cu analgezie
- suprimarea motilității voluntare, a reflexelor viscerale
- relaxarea musculaturii striate

~ ● ~

~ ● ~

#### Desfășurarea anesteziei presupune câteva etape:

1. Preanestezia
2. Inducerea anesteziei
3. Relaxarea musculară și intubația
4. Analgezia
5. Menținerea anesteziei
6. Trezirea din anestezie

~ ● ~

~ ● ~

## Scopurile medicației preanestezice

- Reducerea anxietății, calmarea bolnavului prin scăderea excitabilității SNC și SNV: cu sedative, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice;
- Favorizarea unei inducții mai rapide cu fenomene de excitație minimă
- Micșorarea necesarului de anestezic
- Completarea efectului analgezic al anestezicelor generale și limitarea durerilor postoperatorii;
- Împiedicarea stimulării vagale: cu atropina, scopolamina (împiedică stimularea vagală, hipersalivația, secreția traheobronșică, voma, bradicardia vagală cauzată de unele anestezice);
- Evitarea aritmiilor ectopice;



## Inducerea anesteziei (premedicația)

- Barbiturice (i.v): tiopental
- Benzodiazepine: diazepam
- Ketamină
- Anticolinergicele- previn hipersecreția salivară și bronșică, antagonizează efectele nedorite cardiovasculare ale anestezicelor;
- Antiemetice – previn greața, voma postchirurgicală;
- Relaxarea musculară și intubația
- Curarizant cu efect rapid (suxametoniu)

## Menținerea anesteziei

### *Se efectuează cu anestezice inhalatorii.*

- Analgezia intraoperatorie se completează cu analgezice opioide cu efect relativ scurt: fentanil, petidină.
- Benzodiazepinele – profilaxia anxietății (teamă, frică);
- Opioidele – reduc sensibilitatea dureroasă și potențază acțiunea analgezică a anestezicelor generale.
- Miorelaxantele- relaxează mușchii striați pe parcursul actului chirurgical, dacă anestezicul utilizat nu induce o miorelaxare suficientă.

~ ● ~

~ ● ~

## Inlaturarea simptomelor anesteziei

- Doxapram (deprimare respiratorie)
- Neostigmină + atropina (bloc neuromuscular produs de curarizante antidepolarizante)
- Flumazenil (antagonist al benzodiazepinelor)
- Naloxona (antagonist al opioidelor)

~ ● ~

~ ● ~

## Metode/tipuri de anestezie generală

- *Anestezia echilibrată*

Asociază AG cu alte medicamente în scopul minimizării riscului de RA.

Ex:

- opioid în preanestezie,
- inducție cu protoxid de azot sau tiopental
- menținerea anesteziei cu doze de opioid (morfină, fentanil, alfentanil)

~ ● ~

~ ● ~

- *Anestezia intravenoasă totală*

Utilizează numai anestezice introduse i/v.

- Propofol sau midazolam cu alfentanil

- *Neuroleptanalgezia*

Asociere dintre un neuroleptic (droperidol) și un opioid (morfină, petidină, fentanil)

- *Neuroleptanestezia*

Adaugă protoxid de azot (cu oxigen eventual un curarizant)

- *Anestezia disociativă*

Se realizează prin ketamină care provoacă somn superficial cu analgezie intensă și amnezie

~ ● ~

~ ● ~

## Caracteristicile anestezicului general ideal:

- maniabilitatea;
- siguranța utilizării (referitor la proprietățile fizico-chimice și la toxicitatea metabolitelor);
- inducția anesteziei și trezirea din anestezie, inducția anesteziei rapide;
- durata anesteziei, în funcție de intervenția chirurgicală;
- relaxarea musculară;
- absența interacțiunilor nefaste, cu medicamentele asociate în tehnica anesteziei;
- trezirea rapidă și fără sechele;
- absența toxicității pe termen lung.

~ ● ~

~ ● ~

## Deosebim următoarele tipuri de anestezie:

- inhalatorie
- neinhalatorie
- combinată:
  - neuroleptanalgezie
  - antidepranalgezie
  - ataralgezie
  - combinată cu CB, miorelaxante.

~ ● ~

~ ● ~



## Clasificarea anestezicelor generale

În funcție de calea de administrare, proprietăți fizico-chimice și structura chimică:

### Inhalatorii

1. Substanțe lichide volatile
  - eteri – eter dietilic
  - hidrocarburi halogenate – halotan
  - eteri halogenați – enfluran; isofluran; desfluran; metoxifluran; sevofluran
2. Substanțe gazoase
  - protoxid de azot
  - hidrocarbură ciclică – ciclopropan

~ ● ~

~ ● ~

### Neinhalatorii (intravenoase)

1. Barbituricele
  - tiopental de sodiu
  - hexobarbital
  - tiobutabarbital
  - metohexital ( utilizate ca săruri de sodiu)
2. Benzodiazepine
  - midazolam
  - diazepam
  - lorazepam

~ ● ~

~ ● ~

### 3. Alte structuri

- Derivații fenciclidinei: ketamina
- Derivații engenolului: propanidid
- Deriv. de dizopropilfenil: propofol
- Derivații imidazolului: etomidat
- Analgezice opioide: fentanil, alfentanil, trimeperidina, morfina
- Cu structură steroidă: hidroxidion
- Agoniști GABA : oxibat de natriu

~ ● ~

~ ● ~

**După activitatea anestezică** (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, halotanlentă – 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 deprimării respirației*

- **marcată** – metoxifluran, enfluran;
- **moderată** – halotan, protoxid de azot, ciclopropan;
- **slabă** – eter dietilic.

### *După gradul deprimării funcției cardiace*

- **marcată** – metoxifluran;
- **moderată** – halotan, enfluran, protoxid de azot;
- **slabă** – eter dietilic.

### *Revenirea din anestezie*

- **rapidă** – halotan, enfluran, ciclopropan, protoxid de azot;
- **lentă** – metoxifluran, eter dietilic.



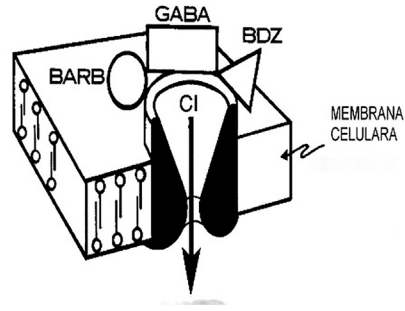
### **Mecanism de acțiune:**

- Segmentele SNC importante pentru acțiunea anestezică generală sunt: cortexul cerebral și sistemul reticulat ascendent activator.
- S-a demonstrat că cele mai sensibile regiuni sunt: nucleii talamici de releu senzorial și regiunile corticale de proiecție a acestora.
- Anestezicele generale acționează la nivelul membranei celulare, interacționând cu lipidele și proteinele membranare (teoriile anesteziei generale).
- Mecanismul comun este mecanismul electrofiziologic: hiperpolarizare cu inhibiție neuronală. (În acest mecanism, lipofilia înaltă a anestezicelor generale joacă un rol important).



## Mecanismele, la nivel celular-molecular, pot fi:

1. deschiderea canalelor de clor, cu creșterea influxului membranal de ion  $Cl^-$ , consecință a activării transmisiei inhibitoare GABA, prin stimularea unor situsuri specifice de pe complexul receptor activat de GABA; ex. barbituricele, benzodiazepinele și alte anestezice generale i.v. (ca etomidat și propofol), precum și anestezice inhalatorii (ca halotan și isofluran);



2. scăderea permeabilității canalelor de  $Na^+/K^+/Ca^{2+}$ , consecință a inhibării transmisiei excitatoare glutamat-ergice, prin antagonism pe receptorii NMDA (N-metil D-aspartat) activați de acidul glutamic; ex. ketamina.
3. creșterea influxului membranal de ion  $Cl^-$ , prin favorizarea deschiderii canalelor de clor, consecință a activării transmisiei inhibitoare gliciner-gice, prin stimularea receptorilor inhibitori ai glicinei; ex. anestezicele inhalatorii (Mihic S. J. și colab., 1997) și unele anestezice generale intravenoase (Pistis M. și colab. 1997, Mascia M.P. și colab. 1996);
4. deschiderea canalelor de  $K^+$ ;
5. Alte mecanisme:
- inhibă scoarța, talamusul, ganglionii bazali, cerebelul, coloana vertebrală.
  - eliberează endorfine, encefaline
  - deprimă procesele metabolice (oxidarea, formarea macroergilor)
  - inhibă eliminarea mediatorului din membrana presinaptică.
  - micșorează sensibilitatea structurilor postsinaptice.
  - potențiază procesele GABA-ergice inhibitoare.
  - interacțiunea cu componenții membranei (lipide, proteine) cu modificarea stării și conductibilității canalelor ionice.



## Farmacocinetica:

Adâncimea anesteziei se apreciază prin concentrația RM în creier (SNC).

Pentru anestezicele generale inactivarea lor în organism se petrece mai frecvent prin reacție de hidroliză și conjugare. Majoritatea preparatelor se elimină prin piele, prin căile respiratorii, prin căile urinare și intestin. La administrarea unei singure substanțe, s-a dovedit utilă împărțirea anesteziei în câteva stadii:

MAC - (concentrația alveolară minimă)  
in Oxigen 100%

- Halothane 0.74 %
- Isoflurane 1.15 %
- Enflurane 1.68 %
- Sevoflurane 2.0 %
- Desflurane 6.3 %
- Nitrous oxide 104 %



Crește potența  
anestezică

## Fazele anesteziei generale (narcozei)

### I. Perioada de inducție

#### 1.1 Faza de analgezie:

inhibiția centrilor corticali de integrare a durerii, din zona somoestezică, lobul parietal, cu suprimarea percepției durerii.

Durează de la momentul administrării până la pierderea cunoștinței.

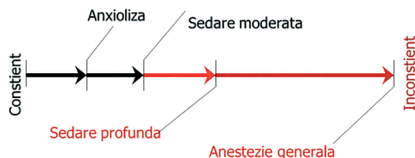
#### 1.2 . Faza de excitație

Consecință a inhibiției centrilor corticali și eliberarea de sub control a centrilor motori subcorticali.

Se manifestă cu: midriază, mișcări automate și intense a globilor oculari, miotonie, tahicardie, HTA, respirație neregulată (ritm și amplitudine).

Durează din momentul pierderii cunoștinței până la instalarea respirației regulate automate și abolirea reflexelor palpebrale.

### Tranziția de la starea de conștiență la somnul anestezic



### II. Perioada de anestezie propriu- zisă

#### II.1 Faza de somn superficial

Deprimarea cuprinde centrii subcorticali și se răspîndește spre măduva spinării.

Durează de la abolirea reflexelor palpebrale, până la încetarea mișcărilor globilor oculari

#### II.2 Faza de somn profund

Deprimarea cuprinde măduva spinării, cu abolirea unor reflexe ca (cornean, cutanat) și diminuarea altora. Globii oculari ficși, midriază ușoară.

TA și puls relativ normale.

Respirația regulată, dar de amplitudine mai scăzută. Miorelaxare de intensitate variabilă, în funcție de substanță.

Durează de la fixarea globilor oculari, până la apariția pulsului accelerat.



#### II.3 Faza de alarmă (pretoxică),

Diminuarea progresivă a respirației toracice, cu menținerea mișcărilor respiratorii abdominale. Reflexe absente; pulsul accelerat; midriază; miorelaxare intensă.

### III. Perioada toxică

Are o singură fază de supradozare.

(Paralizie bulbară, cu inhibiția centrilor vitali bulbari (vasomotori și respiratori); oprirea respirației, hTA și colaps, puls imperceptibil, toate reflexele abolite, midriază intensă, pielea palidă, rece umedă, relaxarea sfincterelor cu golirea vezicii urinare și rectului ).

După oprirea respirației peste 1-5 minute survine moartea.



#### IV. Revenirea din narcoză

Se produce după întreruperea administrării unei doze terapeutice și se produce în ordinea inversă avansării narcozei. Stadiul de trezire depinde de durata narcozei și de anesthetic (pentru eterul revenirea constituie aproximativ 30 min) , însă pentru restabilirea funcțiilor SNC trebuie să câteva ore. Analgezia se menține timp îndelungat. In acest stadiu poate apărea voma.

*În caz de supradozarea anesteziului se produce paralizia centrilor bulbari, cu iminent pericol pentru viața bolnavului.*

Riscul anesteziei generale a fost scăzut cam la un caz mortal la 100 000 anestezii generale prin:

- preanestezie prealabilă
- asocierea mai multor anestezice.
- folosirea inductorilor de anestezie
- folosirea curarizantelor
- perfecționarea aparatului, a medicilor și a personalului medical. Ultimii ani se folosesc preparate comparativ noi.

Caracteristica lor este liposolubilitatea mare și tendința redusă la disociere, fapt ce favorizează traversarea barierei hemato-encefalice și atingerea rapidă a unor nivele eficiente în SNC.



#### *Efectele farmacologice :*

Anestezicele generale inhalatorii exercită acțiuni importante nu numai asupra SNC, dar și asupra altor sisteme de organe:

##### **Sistemul Nervos Central.**

- Anestezicele generale scad viteza proceselor metabolice în creier. Majoritatea acestor preparate măresc tensiunea intracraniană.

##### **Sistemul respirator.**

- Toate anestezicele generale cu excepția eterului și protoxidului de azot scad volumul respirator, de aceea compensator măresc frecvența respirației.
- Anestezicele generale posedă un efect pronunțat bronhodilatator (mai ales halotanul) și se pot folosi în tratamentul acceselor de astm bronșic și în răul asmatic (status astmaticus). Administrarea preparatelor în aceste cazuri necesită suspendarea preventivă a simpatomimeticilor.

##### **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 reflectorie.

**Ficat.** 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);
- endoscopii; manevre chirurgicale ortopedice, stomatologie.
- anestezia nașterilor pentru profilaxia hemoragiilor postpartum (protoxid de azot);
- pacienții cu astm bronșic (halotan);
- în chirurgia abdominală (ciclopropan).

### **Contraindicațiile AGI:**

- aritmii ectopice (hidrocarburile);
- afecțiuni hepatice (halotan, metoxifluran);
- hipertensiune intracraniană;
- diabet zaharat (eterul, ciclopropanul);
- maladii pulmonare;
- insuficiență hepatică (hidrocarburile);
- insuficiență renală (metoxifluranul);
- intoxicație cu alcool (protoxid de azot);
- febră la copii (eterul).



### **Farmacotoxicologie**

RA raportate pentru anestezicele generale inhalatorii sunt de tip:

- efecte secundare: *cardiovasculare și respiratorii*;
- efecte toxice: *toxicitate renală* (provocată de fluorurile rezultate din biotransformare);
- efecte idiosincrazice: *hepatotoxicitate* (provocată de metaboliți) și *hipertermie malignă*.

### **Reacții adverse cardiovasculare**

- deprimare cardiovasculară, cu reducerea debitului cardiac și hipotensiune arterială, consecință a unei acțiuni directe deprimantă miocardică și a acțiunii de tip anestezic general (marcată la halotan);
- disritmii cardiace (extrasistole ventriculare), prin sensibilizare la adrenalina (fenomen obișnuit la halotan). În cazul unei hipersecreții crescute de adrenalină sau la asociere cu simpatomimetice, există riscul de precipitare a fibrilației ventriculare (risc major la halotan);

- excepție face protoxidul de azot, la care apare o tendință spre hipertensiune arterială, ca o consecință a stimulării simpatică (de durată scurtă, circa 10 minute).



### ***Reacții adverse respiratorii:***

- deprimare respiratorie (deprimarea reflexelor respiratorii) pronunțată, cu creșterea PCO<sub>2</sub> arterial, provoacă toate anestezicele inhalatorii halogenate. Isofluranul antrenează o stimulare inițială.

### ***Reacții adverse toxice***

*Toxicitatea hepatică* este raportată la halotan (risc crescut) (și enfluran (risc redus).

Incidența este rară (0,1 ‰ la halotan), dar apare la câteva zile de la anestezie, sub forma unui sindrom grav ce se manifestă cu febră, greață, vomă, icter, necroză hepatică și mortalitate (în 30 – 60% din cazuri). Riscul este crescut la administrări repetate.

Responsabili de hepatotoxicitate sunt metaboliții rezultați din biotransformarea oxidativă a halotanului (trifluoroetanol, acid trifluoroacetic, radicalul liber clorotrifluoretul format în condiții de hipoxie).

Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, deoarece s-a pus în evidență o particularitate genetică a membranelor hepatocitare, care le face sensibile la metaboliții halotanului, cu precădere în condiții de hipoxie.

*Toxicitatea renală* (tubii renali) provocată de metaboliții fluorură, rezultați prin biotransformare (halotan și metoxifluran).

Manifestarea clinică: deficit de concentrare a urinei, cu poliurie, deshidratare, hipernatriemie, hipercreatinemie și creșterea ureei în sânge. Apare la doze mari sau utilizare prelungită.

Factorii favorizanți sunt: insuficiența renală, vârsta înaintată, asocierea cu medicamente nefrotoxice (antibiotice aminoglicozide etc).

Toxicitatea renală crescută a restrâns utilizarea metoxifluranului la intervențiile obstetricale.



### ***Reacții adverse ideosincrazice***

**Hipertermia malignă** poate fi provocată de către anestezicele halogenate: halotan, enfluran, (de ex. în 0,05 ‰ cazuri, la halotan), ca un sindrom grav ce se manifestă prin creșterea dramatică a temperaturii, acidoză și rigiditate musculară, cu evoluție posibilă spre letalitate.

*Hipertermia malignă* poate fi provocată și de blocantele neuromusculare. Curarizantul suxametoniu favorizează fenomenul.

Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, fiind transmisă ereditar și datorată unei mutații în gena, care codifică canalele de Ca<sup>2+</sup> ce controlează eliberarea ionului Ca din reticulul sarcoplasmic. Tratamentul se face cu miorelaxantul *dantrolen* (ce blochează aceste canale de calciu), pe măsură ce halotanul este retras.



### ***Sindromul anticolinergic central:***

Apare în faza postanestezică (cu o frecvență de maxim 1 %).

Se manifestă prin:

- efecte centrale (dezorientare, halucinații, delir, incoordonare motorie, deprimarea respirației, hipertermie);
- efecte periferice (tahiaritmii, scăderea peristaltismului digestiv, retenție de urină, midriază).

Poate fi indus de medicamente cu acțiune anticolinergică:

- anestezice generale (protoxid de azot, ketamina);
- medicamente din preanestezie sau anestezia potențată (atropină, neuroleptice fenotiazine și difenilbutilpiperidine, tranchilizante ca hidroxizina și antihistaminice H1).

Tratament: anticolinesterazice cu difuziune în SNC (fizostigmina, 2 mg i.v. lent).



### **Interacțiuni**

*Sinergism:*

- anestezicele generale cu deprimantele SNC (potențiază acțiunea deprimantă asupra SNC);
- anestezicele generale cu salureticele (potențiază deprimarea SNC, datorită hiponatremiei);
- anestezicele generale cu antihipertensivele (tendința la hTA; se monitorizează TA);
- antibiotice blocante neuromusculare (aminoglicozide) potențează efectul miorelaxant al curarizantelor și al unor anestezice generale (eter, halotan);
- unele anestezice (ciclopropan, halotan) cu simpatomimetice (ADR) favorizează creșterea excitabilității miocardului, cu fibrilație ventriculară fatală;
- anestezice generale asociate cu antibiotice în scop profilactic și cu stresul chirurgical (potențierea acțiunii imunodepresive).

**Farmacoterapia ce trebuie întreruptă înainte de anestezie.** Anumite grupe farmacodinamice și medicamente interacționează cu anestezicele generale și pot provoca accidente. Ele trebuiesc cunoscute și întrerupte, la un anumit interval de timp, diferit, înainte de anestezie. *Astfel:*

- la hipertensivi, reserpina se întrerupe cu 2-3 săptămâni înainte;
- la diabetici, se întrerupe antidiabeticul oral; dacă este strict necesar, se înlocuiește cu insulina;
- anticoagulatele orale se înlocuiesc cu heparina (mai maniabilă și care are antidot de urgență: protamina sulfat);
- profilaxia cu antibiotice înainte de actul chirurgical, trebuie de ținut cont de efectul blocant neuromuscular al unor antibiotice ca: aminoglicozide, polimixina B, colistina, ce potențează efectul curarizantelor; dacă este obligatorie asocierea, se reduc dozele de curarizant.





### **Anestezie combinată:**

- neuroleptanalgezie
- antidepranalgezie
- ataralgezie
- combinată cu CB,
- miorelaxante.



### **Analgezie combinată:**

#### ***Neuroleptanalgezie***

Este o tehnică de anestezie pe cale i.v., care realizează o „anestezie vigیلă”, în care:

- starea de cunoștință este păstrată,
- dar cu pierderea sensibilității dureroase și reacției la durere, și cu o stare de indiferență („mineralizare”).

*Constă în asocierea:*

- analgezic morfinomimetic puternic (fentanil), cu un neuroleptic incisiv, cu structură de: butirofenone (droperidol); tioxantene (clorprotixen); azafenotiazine (protipendil).



### **Neuroleptanalgezia este mai des indicată:**

- în chirurgia modernă, la toate vârstele.
- preoperator, în endoscopii
- explorări neuroradiologice
- pansarea arsurilor întinse
- chirurgia cardiacă
- în neurochirurgie, pentru că nu crește presiunea intracraniană.

Neuroleptanalgezia se realizează prin adăugarea la asocierea descrisă a protoxidului de azot și a unui miorelaxant. Este indicată în special la cardiaci și vârste înaintate.

*Precauție: la copiii mici, astmatici, cezariană (impusă de deprimarea respiratorie indusă de analgezicul morfinomimetic).*



**Ataralgezia** (tranchiloanalgezie) prezintă administrarea combinată a tranchilizantelor cu analgezicele opioide.

Se deosebește de neuroleptanalgezie prin dereglări respiratorii și hemodinamice mai puțin pronunțate în timpul inducției anesteziei.

**Antidepranalgezia** prezintă utilizarea antidepresivelor și diazepamului în complex cu analgezicele opioide în perioada postoperatorie. De asemenea e înalt efectiv 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 mcg de clonidină, imediat după intervenție chirurgicală, prelungeste 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 fantome.



### **Anestezie potențată**

- Constă în administrarea unui amestec de litice SNV („cocktail litic”), în scopul scăderii metabolismului bazal și reducerii astfel a dozelor de anesthetic general, până la doza care singură produce numai pierderea sensibilității dureroase și a cunoștinței. Se asigură astfel o anestezie eficientă și sigură.

Medicamentele utilizate în „cocktail litic”:

- curarizante;
- neuroleptice fenotiazine (clorpromazina), etc.



### **Anestezicele neinhatorii (intravenoase)**

Anestezia generală neinhatorie include administrarea preparatelor i/v, i/a, s/c, i/m, i/osos, i/intestinal, intern. :

*Avantajele:*

- nu provoacă faza de excitare
- nu irită mucoasa căilor respiratorii, ce are mare importanță în patologiile sistemului respirator
- permite de a opera în regiunea gâtului, capului, căilor respiratorii superioare.
- anestezia se poate de început în salon, fapt ce protejează psihica bolnavului
- mai rar apar complicații în perioada postoperatorie
- rar apare greață, vomă în perioada postoperatorie, destul de important în chirurgia abdominală.

*Dezavantajul* acestui tip de anestezie constituie posibilitățile reduse de reglare a anesteziei.



### **Tiopental de sodiu**

Se administrează i/v, efectul apare peste 10-30 s. Penetrează bariera hema-toencefalică. Repede se redistribuie din organele bine alimentate cu sânge în mușchi și țesutul adipos. Durata scurtă de acțiune. Se metabolizează *încet* în ficat. Durata de acțiune, 10-15 *minute*.

## **Ketamina**

*Farmacodinamia* – se caracterizează prin catatonie, amnezie, anestezie.

*Dezavantajul*: pierde orientarea, apar halucinații în timpul anesteziei.

Stimulează activitatea cordului, crește FCC, TA crește cantitatea adrenalinei și noradrenalinei.

*F-cinetica*: e înalt lipofil, se metabolizează în ficat, se elimină renal și cu fierea. Efect maxim la 2-4 min. Durata 10-20 min.

*Reacții adverse*: crește circulația cerebrală. Se mărește necesitatea în O<sub>2</sub> a creierului crește TA. Inhibă neînsemnat respirația.

**Propanididul**: provoacă cu aceiași viteză anestezie ca și tiopentalul. Restabilirea după anestezie e mai rapidă, fenomenul de cumulare lipsește din cauza metabolizării rapide de către colinesterază. Provoacă hipotensiune, efect inotrop negativ.

### **3.7. Etanolul. Hipnoticele, anticonvulsivantele, antiepilepticele, antiparkinsonienele**

**Preparatele hipnotice deprimante selective sau neselective ale SNC, care la doze terapeutice hipnotice favorizează sau forțează instalarea unui somn asemănător celui fiziologic.**

#### **Clasificarea după apartenența de grup:**

I. Benzodiazepinele: flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, ketazolam, midazolam, estazolam etc.

II. Barbituricele: barbital, fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital;

III. Nebenzodiazepinele: zopiclon, zolpidem, zaleplon;

IV. Agoniștii receptorilor melatoninici: melatonină, ramelteon, tasimelteon;

V. Antagoniștii orexinei: suvorexant, almorexant, lemborexant;

VI. H1-antihistaminicele: difenhidramină, doxilamină, prometazină, clorpiramină etc.;

VII. Diverse grupe:

- Antidepresivele: amitriptilină, trazodonă, doxepină etc.
- Anxioliticele: diazepam, clordiazepoxid, clonazepam
- Sedativele : preparatele de valeriană, pasifloră, talpa-gâștei etc.
- Neurolepticele: olanzapină, clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc.
- Derivații GABA: oxibat de sodiu, fenibut;
- Derivații alifatici: cloralhidrat, bromizoval etc.

VIII. Preparatele combinate: diazepam+ciclobarbital (reladorm); fenovbarbital+sedative (corvalol, extraveral, valocordin, barboval etc); doxilamină+sedative (bioson, corvaltab extra).



#### **Clasificarea hipnoticelor după durata acțiunii**

I. SCURTĂ (instalarea 10-15 min, durata 2-5 ore, T  $\frac{1}{2}$  2-10 ore)

- brotizolam, triazolam, temazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbital, secobarbital, pentobarbital, zolpidem, zopiclonă, zaleplon, melatonină;

II. MEDIE ( instalarea 20-40 min, durata 4-7 ore, T  $\frac{1}{2}$  10-40 ore)

- nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, butabarbital, ramelteon, suvorexant;

III. LUNGĂ (instalare 40-60 min, durata 8-12 ore, T  $\frac{1}{2}$  30-90 ore)

- flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.



## Barbituricele ca hipnotice Farmacodinamia barbituricelor

### A. Mecanismul de acțiune

#### I. influența asupra sistemelor GABA-ergice prin mecanism:

- alosteric: Fixarea cu un sediu diferit de cel al benzodiazepinelor cu inducerea modificărilor în receptorii GABA.
- mimetic: la concentrații mari barbituricele pot acționa și ca GABA-mimetice,
- facilitarea și prelungirea efectelor GABA.
- eliberarea și împiedicarea recaptării GABA.

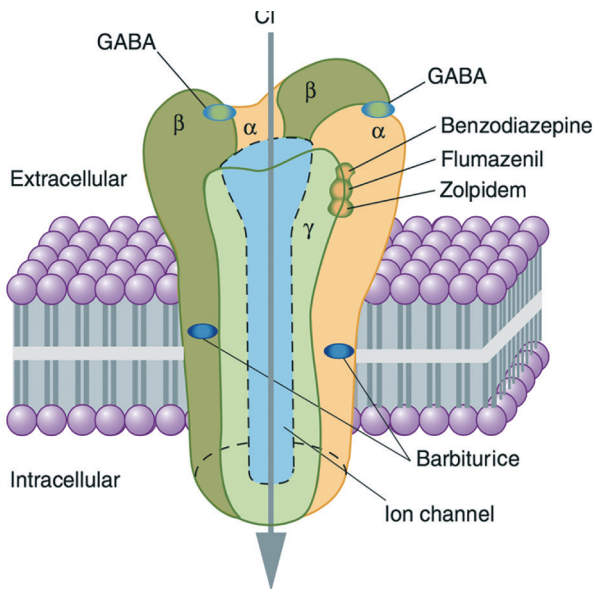
Ca urmare are loc deschiderea canalelor de  $\text{Cl}^-$ , influxul lor în celulă și hiperpolarizarea membranei.

#### II. acțiunea asupra altor sisteme neurotransmițătoare:

- diminuarea acțiunii depolarizante a glutamatului și altor mediatori excitatori din SNC;
- abolirea excitațiilor noradrenergice și colinergice (la doze anestezice) cu micșorarea eliberării mediatorilor;
- modificarea proprietăților membranelor în afara sinapselor ce pot contribui la efectul deprimant central.

#### III. 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.



Mecanismul de acțiune al barbituricelor



## **B. Efectele barbituricelor.**

1. Efectul hipnotic este rapid, efectiv chiar și în cazurile rebele, dar somnul indus de barbiturice variază de cel fiziologic.

El se caracterizează prin:

- a) crește durata totală a somnului;
  - b) crește faza somnului lent cu diminuarea celei rapide → modificarea raportului dintre acestea;
  - 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;
  - e) reducerea numărului trezirilor nocturne;
  - f) prezența de postacțiune și rebound la suspendarea preparatelor.
2. Efectul sedativ – 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 genă. 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 ultrascurtă.
5. Efectul de inducție enzimatică – ↑ activitatea enzimelor cit.P450 cu intensificarea metabolismului medicamentelor, inclusiv a barbiturivelor. Majorarea activității glucuronil transferazei cu conjugarea bilirubinei și unor medicamente.



## **Indicațiile barbituricelor**

- tratamentul hiposomniilor;
- atenuarea sindromului psihovegetativ în stările spastice ale tubului digestiv, hipertensiunea arterială, spasme coronariene, astm bronșic, greață, vomă;
- stările de agitație psihomotorie în intoxicații sau supradozarea excitantelor SNC, simpatomimetice etc.;
- tratamentul epilepsiei;
- tratamentul convulsiilor simptomatice;
- ca coleretic în colecistite cu stază;
- ictere congenitale cronice (cu majorarea bilirubinei neconjugate);
- sindromul Jilber și Crigler-Naiara;
- icterul neonatal (utilizat la mamă și nou-născut).



## **Contraindicațiile barbituricelor**

- insuficiența hepatică și renală severă;
- graviditatea;
- hipotensiunea arterială;

- alcoolismul cronic;
- cașexia;
- leziuni miocardice grave;
- porfiriile hepatice;
- insuficiența respiratorie avansată;
- ateroscleroza marcată.

Barbituricele trebuie utilizate cu precauție la vârstnici din cauză riscului apariției de stări convulsive.



### **Efectele adverse**

- efect postacțiune: slăbiciune, buimăcială, 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;
- fenomenul rebound manifestat prin:
  - a) restabilirea dereglărilor de somn ca pînă la tratament sau chiar mai pronunțate;
  - b) creșterea duratei numărul de cicluri a somnului rapid inhibat;
  - c) restabilirea lentă a somnului stabil (treziri nocturne frecvente, somn superficial (II-III stadiu) cu visuri) ce face impresia că bolnavul nu s-a odihnit;
  - d) excitație, spaimă, oboseală, micșorarea capacități de muncă.
- dependența medicamentoasă: psihologică, psihică și fizică (deprindere, toleranță, sindrom de abstenență).
- depresie, dereglări somatice și neurologice.
- reacții alergice.



### **Farmacocinetica barbituricelor**

#### **Absorbția**

- este bună la administrarea orală, rectală și intramusculară.
- absorbția este mai mare la folosirea înainte de masă, îndeosebi pentru sărurile de sodiu.

#### **Distribuția**

- este dependentă de gradul de liposolubilitate.
- durată scurtă și medie, cu o liposolubilitate mai mare, se cuplează mai intens cu proteinele circa 45-70%, cele de durată lungă – de la 5% la 40-60%.
- difuzează neuniform în toate țesuturile și lichidele organismului, în dependență de intensitatea circulației sanguine, liposolubilitate și afinitatea față de țesuturi.
- Concentrații mari: în ficat și rinichi, → în mușchi și plămâni.
- În creier nu se disting 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.
- la un pH-sanguin acid difuziunea în țesuturi crește.
- traversează placentă cu concentrații în sângele fetal egale cu cele din sângele matern.
- 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.

Metabolismul barbituricelor în ficat prin:

- oxidare cu formarea de metaboliți inactivi, polari.
- secundar prin N-dezalchilarea și hidroliza heterociclului pirimidinic.
- Fenobarbital – conjugarea cu acidul glucuronic cea mai importantă cale de metabolizare
- La utilizarea repetată metabolismul barbituricelor crește datorită inducției enzimatice și se intensifică scindarea altor substanțe medicamentoase

Eliminarea barbituricelor se face:

- urină sub formă de metaboliți sau neschimbată (filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară) dependente de fluxul urinar și pH-urinei.
- preparatele de durată scurtă și medie eliminarea sub formă de metaboliți,
- la fenobarbital și, îndeosebi, barbital sub formă nemodificată.
- eliminarea barbituricelor, îndeosebi celor de durată lungă se intensifică la alcalinizarea urinei sau diurezei forțate
- $T_{0,5}$  - 8-50 ore preparate de durată scurtă și medie, 60-120 ore de durată lungă.



### **Intoxicația acută cu barbiturice**

- primul loc după cauzele suicidale.
- doza letală: 1-3 g – preparatele de durată scurtă și medie și 5-10 g – de lungă durată

Simptomele se instalează peste 10-60 min

A. fază de precomă – cu vorbire incorectă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greață, vomă sau așa numitul sindrom de “ebrietate barbiturică”.

B. Coma se instalează brusc, este liniștită și profundă.

- relaxarea musculară, areflexie osteotendinoasă și cutaneo-mucoasă,
- bradipnee, hipotensiune arterială până la colaps, pupilele dilatate (mai rar mioză), hipotermie, oligurie, leziuni buloase ale pielii, sudorație, inhibiția centrului respirator.

După gravitate se disting următoarele stadii ale intoxicației cu barbiturice:

I – ușor – somnolență fără dereglări ale respirației și cardiovasculare.

II – mediu se asociază dereglări ale respirației și cardiovasculare (fără colaps și respirație Cein-Stoches).



III – grav – toate simptomele enumerate mai sus + complicații.

Tratamentul:

- lichid abundent și provocarea vomei (dacă bolnavul este în conștiință);
- aspirație traheală, intubarea și respirație asistată;
- în hipotensiune – noradrenalină, hidrocortizon în sol. 5% glucoză;
- alcalinizarea urinei – pentru accelerarea eliminării lor ( $\text{NaHCO}_3$ , manitol);
- hemodializa sau hemoperfuzia;
- analepticele respiratorii (bemegrid, lobelină, cafeină) nu sunt indicate;
- antibioticoterapia reduce frecvența complicațiilor infecțioase.

~ ● ~

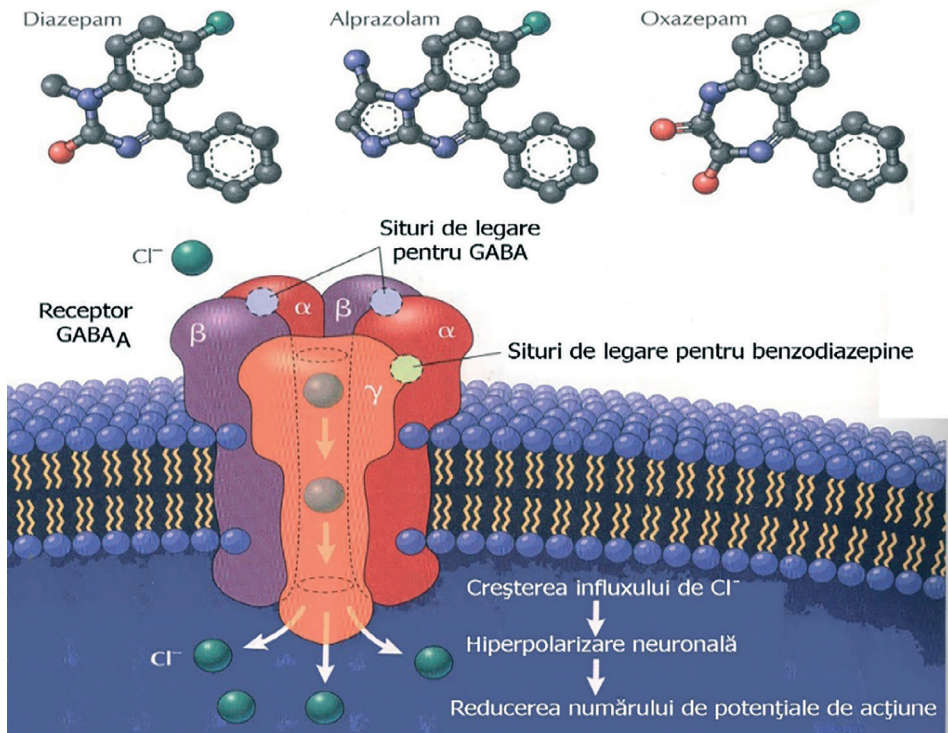
~ ● ~

## Benzodiazepinele ca hipnotice

### A. Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor

Alosteric: Benzodiazepinele + rec. benzodiazepinici sediu specific al  $\gamma$ -subunității a GABA-A receptorilor → induc modificări conformaționale a receptorilor GABA-A față de mediatorul său cu deschiderea canalelor  $\text{Cl}^-$  → influxul acestora în celulă → hiperpolarizarea membranei.

Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarței cerebrale, hipocampusului, sistemului limbic, hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebeloase și măduvei spinării.



### Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor

## **B. Farmacodinamia benzodiazepinelor**

### **Efectul hipnotic**

- produc impresia unui somn profund;
- ↓ latența instalării somnului;
- ↑ timpul total al somnului (mai ales când acesta este micșorat);
- ↑ pragul de trezire și ↓ numărul de treziri nocturne;
- ↓ durata stadiului 1, iar cele folosite ca tranchilizante – o prelungesc.
- ↑ durata stadiului 2 al somnului lent;
- ↓ stadiul 3 și mai ales 4;
- ↓ durata somnului rapid 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;
- suspendare 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;



## **C. Indicațiile benzodiazepinelor:**

- tratamentul hiposomniilor;
- în tratamentul bolilor somatice, sindrom premenstrual, colopatii etc. (datorită efectului 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, abstinența, stări confuzionale la alcoolici.



## **D. Efectele adverse:**

- efect postacțiune – e cu mult mai puțin pronunțat ca la barbiturice;
- fenomenul rebound – e mult mai slab ca la barbiturice;
- dependența medicamentoasă – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranța și dependența psihică, sindromul de abstinență e rar și minor);
- 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;
- dereglări cognitive
- stări paradoxale la bătrâni (excitație, iritabilitate etc.).



## E. Farmacocinetica benzodiazepinelor:

### Absorbția

- este bună din intestin, dar viteza diferă după cum urmează: diazepam = medazepam = triazolam > oxazepam, lorazepam și alte benzodiazepine > clordiazepoxid (4 ore).
- la administrarea rectală ea este rapidă mai ales la copii în soluții,
- după cea i/m – lentă și inegală.
- Injectarea i/v duce la crearea rapidă a concentrațiilor mari.

### Distribuția

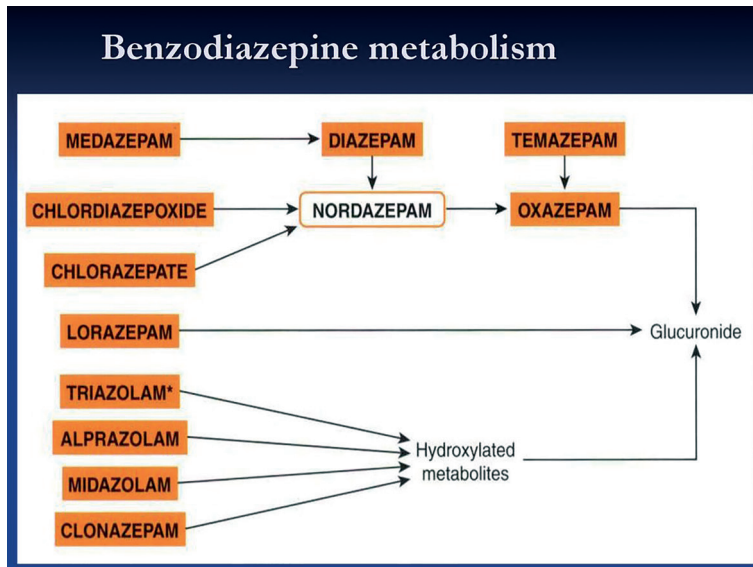
- se cuplează intens cu proteinele 85-99% (flurazepamul mai puțin),
- difuzează bine în creier, trec prin placentă și în lapte.
- Vd este mare 1-3 l/kg
- se constată fenomenul de redistribuire, îndeosebi pentru preparatele lipo-solubile

### Metabolismul

- este extensiv în ficat prin oxidare microzomială și glucuronoconjugare.
- Majoritatea benzodiazepine formează metaboliți activi.
- Glucuronoconjugarea are loc pentru unele preparate inițiale (oxazepam, lorazepam) și metaboliții activi

### Eliminarea

- benzodiazepinele și produsele de metabolizare se elimină 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 plasmaticе, după câteva ore de la ingerarea unor benzodiazepine.



### Metabolismul benzodiazepinelor



## Derivații nebenzodiazepinici ca hipnotice

Zopiclon, Zolpidem și zaleplon

**Mecanismul de acțiune:** stimulează sistemele GABA datorită fixării de unul din sediile de legare ale acestora la nivelul receptorului GABA-ergic (fig.1).

### Efectul hipnotic:

- grăbește instalarea somnului,
- ↓ numărul trezirilor nocturne,
- ↑ durata și ameliorează calitatea somnului, practic nu modifică stadiile somnului.

Zolpidem și zaleplon – nu au practic efect anxiolitic, miorelaxant și anticonvulsivant.

Zopiclon – posedă efect hipnotic, sedativ, anxiolitic, miorelaxant și anticonvulsivant.



### Reacții adverse: Zolpidem, zaleplon

- Rar – amețeli, cefalee, greață, diaree, sedare reziduală.
- Dozele mari pot produce stări confuzionale la bătrâni. ocazional insomnie de rebound Potențialul de dependență este relativ mic.

### Farmacocinetica:

- Se absoarbe repede și complet din intestin.
- Cmax – 1-2 ore după administrarea pe stomacul gol.
- Se metabolizează în ficat, metaboliții fiind inactivi.
- T<sub>0.5</sub> ≈ 2.5 ore, mai mult la vârstnici și hepatici.
- se administrează oral câte 10 mg înainte de culcare, la bolnavii în vârstă, la hepatici doza de 5 mg.

### Zopiclon

#### Reacții adverse:

- somnolență diurnă reziduală,
- senzație de amar și uscăciune în gură,
- hipotonie musculară,
- amnezie anterogradă, senzație ebrioasă,
- rar – iritabilitate, cefalee, astenie.



### Farmacocinetica:

- Se absoarbe repede din tubul digestiv.
- Se metabolizează în ficat → N-oxid activ și unul N-metilat inactiv.
- Nu produce inducție enzimatică.
- T<sub>0.5</sub> – 5 ore și 4.5 ore pentru metabolitul activ. (↑ la bătrâni și cirofici).
- Dozele zopiclonei – 7.5 mg, la bătrâni și hepatici – 3.75 mg.



### Agoniștii receptorilor melatoninici: melatonina, ramelteon, tasimelteon

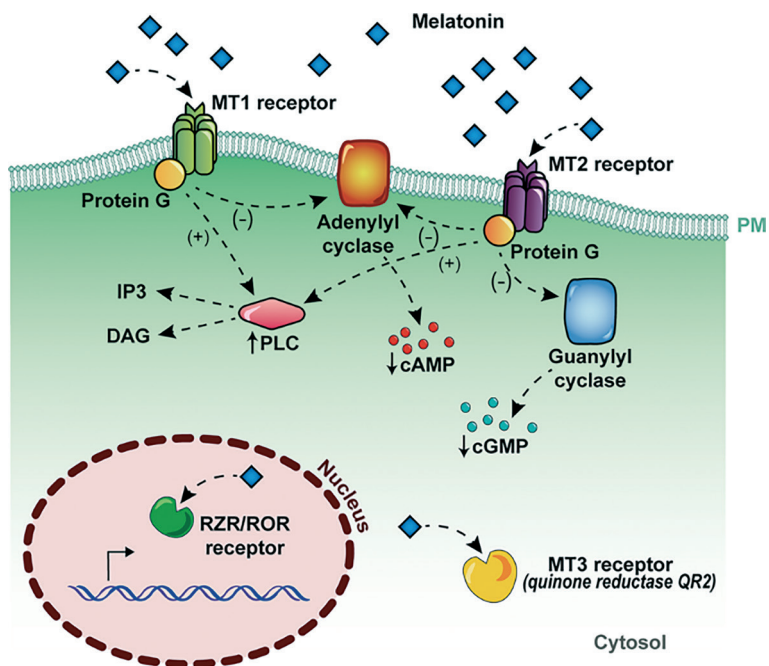
**Farmacodinamia:** manifestă afinitate selectivă (de 4-6 ori mai mare) față de rec.MT1 și MT2 ce controlează stare de somn-veghe;

#### Mecanismul de acțiune

- Interacționează cu MT1, MT2 –receptorii membranari cuplați cu G-proteinele → contribuie la activarea diferitor sisteme de semnalare a celulelor

și sinteza mesagerilor secundari — AMPc, cu modificarea concentrației ionilor de calciu.

- Melatonina se poate cupla cu calmodulina și nemijlocit a influența efectele calciului prin interacțiunea cu enzimele (adenilatciclaza, fosfodiesteraza), precum și cu proteinele structurale
- Melatonina se poate cupla cu receptorii nucleari cu modificarea expresiei genelor factorilor de transcripție și proteinelor efectoare, ce determină ritmurile circadiene ale organismului:



**Mecanismul de acțiune al agoniștilor melatoninei.**

### **Efectul hipnotic:**

- Restabilește și menține un somn fiziologic
- ↓ latența instalării somnului (procesul de adormire);
- Nu influențează fazele 3 și 4 ale somnului lent;
- Ameliorează procesele de adaptare la un nou fus orar;
- Ameliorează dispoziția de dimineață;
- Produce visuri imprisonante;

### **Efectele pleiotrope (fig.5)**

- Reglează ritmurile biologice
- termoreglator
- anxiolitic
- antidepresiv
- antioxidant
- imunomodulator
- reglează dezvoltarea sexuală.
- Reglarea TA nocturne;
- Euglicemiant (micșorarea glicemiei a jejiun)

## Indicațiile:

- **Dereglări de somn**

- Se preferă pentru inducerea somnului (în hiposomnia inițială)
- Nu se recomandă pentru menținerea somnului în insomnia cronică
- Dereglările somnului în situațiile de stres, schimbul fusului orar, activitatea în schimburi
- Dereglările de somn în neuroze, patologia cerebrovasculară și psihosomatică;

- **Pentru adaptare la modificarea ritmurilor biologice**

## Reacțiile adverse:

- Cefalee, somnolență
- Nasofaringită
- efectul de postacțiune și fenomenul rebound minor

~ ● ~

~ ● ~

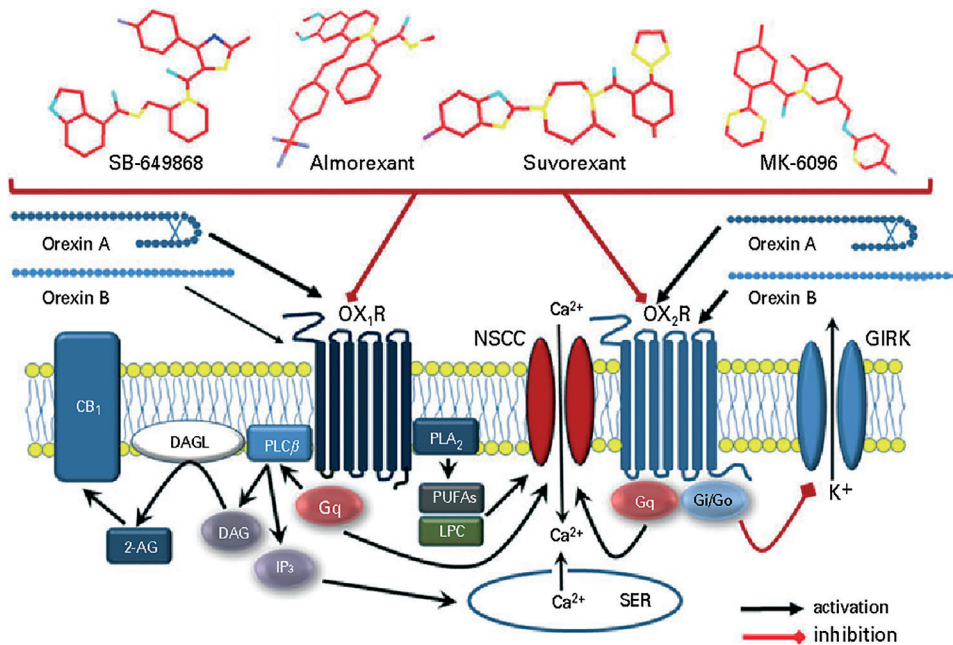
## Antagoniști receptorilor orexinei

### Farmacodinamia

Mecanismul de acțiune: suvorexantul este un antagonist reversibil al rec. orexinei tip A și B și inhibă activarea sistemului excitator cu inducerea și menținerea somnului;

La pacienții cu dereglări de somn :

- a redus latența somnului ;
- a crescut timpul total al somnului (↑ somnului REM) fără a reduce numărul de treziri ;
- nu s-a semnalat efectul de postacțiune și fenomenul rebound;



Mecanismul de acțiune al antagoniștilor orexinei

~ ● ~

~ ● ~

**Indicațiile:**

- Inducerea somnului
- menținerea somnului

**Reacțiile adverse:**

- somnolența, cefalee, amețeli și vise anormale (dependente de doză);
- fatigabilitate, xerostomie
- simptome ale narcolepsiei (paralizia somnului, somnolență excesivă în timpul zilei, tulburări de conducere, halucinații hipnagogice)
- Nu s-a constatat fenomenul rebound și de suspendare

**Farmacocinetica**

- Se absoarbe rapid
- Cmax – peste 2 ore
- Se metabolizează preponderent prin CYP 3A4 și nesemnificativ prin CYP 2C19;
- Metaboliții nu sunt activi
- T<sub>0,5</sub> – 12 ore
- Se elimină preponderent prin tubul digestiv și urină

**Principiile de tratament al hiposomniilor**

În funcție de momentul manifestării:

- Hiposomnie inițială cu dificultate de adormire (anxietate) – hipnoticele cu durată scurtă de acțiune
- Hiposomnie intermitentă cu somn discontinuu (stări depresive) – hipnoticele de durată lungă sau medie
- Hiposomnie terminală, cu trezire precoce (vârstnic) – hipnoticele de durată lungă

**Anticonvulsivantele simptomatice**

Clasificarea

**I. după 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, talamonal
8. miorelaxantele periferice: tubocurarină, anatruxoniu, pancuroniu, etc.

**II. După influența asupra centrului respirator:**

1. preparatele ce mai slab inhibă centrul respirator: benzodiazepinele, derivații GABA, anestezicele locale, neurolepticele;

2. preparatele ce puternic inhibă centrul respirator: barbituricele, derivații alifatici, magneziu sulfat, miorelaxantele periferice.



### **Benzodiazepinele ca anticonvulsivante simptomatice**

- cele mai efective în convulsiile de diferită genă;
- activează structurile GABA-ergice de la nivelul hipocampului;
- deprimarea procesului de difuziune subcorticală a descărcărilor convulsive;
- ↓ implicarea structurilor piramidale și neuronilor cerebelului în descărcările convulsive;
- dozele mari inhibă motoneuronii măduvei spinării (efectul miorelaxant central).
- pentru jugularea convulsiilor mai rațional i/v, mai rar i/m, rectal;
- pentru profilaxie i/m, rectal, oral



### **Barbituricele ca anticonvulsivante simptomatice**

- activează structurile GABA-ergice din SNC, îndeosebi la nivelul hipocampului, căilor piramidale, scoarței etc.;
- efectul protector asupra creierului în caz de hipoxie circulatorie prin:
  - a) antagonizarea acțiunii radicalilor liberi,
  - b) acțiunea mebranostabilizatoare,
  - c) preîntâmpinarea dezvoltării edemului intracelular și ↑ presiunii intracraniene.
- utilizarea în abolirea convulsiilor de diferită genă;
- influența negativă asupra centrilor vitali (respirator și mai puțin cardiovascular);
- mai frecvent i/m sau s/c, rar i/v pentru jugularea convulsiilor, iar oral și rectal pentru profilaxia convulsiilor



### **Derivații GABA ca anticonvulsivante simptomatice**

- inhibă eliberarea mediatorilor stimulatorii din membrana presinaptică prin excitarea receptorilor GABA-B;
- blochează transmisia postsinaptică prin influența asupra receptorilor GABA-A;
- manifestă acțiune antihipoxantă și neuroprotectoare;
- efect hipnotic, anestezic general, antișoc;
- contribuie la înlăturarea acidozei intracelulare prin influxul ionilor de kaliu în celulă și substituirea celor de hidrogen.
- poate crește presiunea arterială și efectul vasoconstrictor al catecolaminelor;
- se administrează intravenos lent sau mai bine prin perfuzie, intramuscular și intern.





## ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (miorelaxantele centrale)

### Clasificarea

1. Benzodiazepinele: diazepam, fenazepam, tetrazepam.
2. Agoniștii GABA: fenibut, baclofen.
3. Derivații de benzoxazonă: clorzoazona, miolgină
4. Carbamații: meprobamat
5. diverse: mefenezină, tolperison (midocalm), tizatidină (sirdalud).



### Benzodiazepinele ca miorelaxante centrale

- inhibă reflexele spinale mono- și polisinaptice;
- acțiunea se exercită asupra substanței reticulate, dar îndeosebi asupra măduvei;
- efectul miorelaxant se datorează creșterii inhibiției presinaptice spinale, probabil printr-o acțiune GABA-mimetică indirectă cu hiperpolarizarea membranei;
- este posibilă și stimularea eliberării endogene de GABA;
- s-a constatat diminuarea răspunsului  $\alpha$ -motor la acțiunea glutamatului, eliberat din terminațiunile presinaptice;
- efectul miorelaxant poate fi corelat cu efectul tranchilizant;
- relaxarea musculară este relevantă la doze relativ mari, care provoacă o deprimare semnificativă a SNC, însoțită uneori de ataxie;
- la doze mari intervine și o acțiune de deprimare a transmisiei neuro-musculare.



### Indicațiile:

- 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 copiii cu infirmitate motorie cerebrală.



### Preparatele din diverse grupe.

#### Tizanidina

- inhibă căile polisinaptice mai ales la nivelul măduvei, atribuită blocării acțiunii aminoacizilor ca neurotransmițători la nivelul sinapselor neuronilor intercalari;

#### Indicațiile:

- pentru combaterea spasmelor musculare dureroase, în spondiloze;

- după intervenții chirurgicale pentru hernie pe disc sau osteoartita șoldului;
- stări spastice de origine neurologică (scleroză multiplă, accidente cerebro-vasculare, mielopatie cronică).



## PREPARATELE ANTIEPILEPTICE

### Clasificarea

#### I. după forma epilepsiei

##### A. Epilepsiile generalizate

**Crizele majore:** fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, ac.valproic, valproatul de Na

**Crizele minore:** etosuximidă, trimetadionă, acidul valproic, valproat de sodiu, clonazepam

**Crizele mioclonice:** fenobarbital, acidul valproic, valproat de sodiu, clonazepam

**Crizele akinetice:** clonazepam, nitrazepam

**Starea de rău epileptic (status epileptic):** diazepam, clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoină sodică.

**B. Epilepsiile parțiale (simple și compuse):** fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, clonazepam, acidul valproic, valproat de sodiu, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, vigabatrină, sultiam



#### II. După utilizarea clinică

**A. preparate de prima linie (de bază) –** fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, diazepam, etosuximidă.

**B. preparate de linia a doua (de rezervă) –** acetazolamida, lamotrigină, vigabatrină, gabapentină, trimetadionă, sultiam etc.

#### Mecanismele de acțiune ale antiepilepticilor

##### A. Acțiune membranostabilizatoare

- **blocarea canalelor de sodiu cu împiedicarea depolarizării membranelor** – fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, fenobarbital în doze mari;
- **blocarea canalelor de calciu tip T din creier cu împiedicarea depolarizării** – etosuximidă, trimetadionă, fenobarbital în doze mari;
- **deschiderea canalelor de clor cu influxul lor în celulă și hiperpolarizarea membranei** – benzodiazepinele, barbituricele

**B. Acumularea de GABA prin blocarea recaptării sau metabolizării și facilitării acțiunii:** acidul valproic, valproat de sodiu, fenitoină, vigabatrină, gabapentină.

**C. Antagonism cu adenoza în creier** – carbamazepină.

**D. Împiedicarea eliberării neuromediatorilor stimulatori (glutaminatul etc.)** – lamotrigina, fenitoina, acidul valproic, carbamazepina.

**E. Inhibiția carboanhidrazei din focarul epileptic:** acetazolamidă, sultiam.

## **Farmacocinetica antiepilepticelor**

- absorbția este bună, la majoritatea rapidă cu unele excepții (fenitoină, fenobarbital);
- biodisponibilitatea mare, în fond peste 90%;
- concentrația maximă după o priză peste 3-8 ore, cea stabilă timp de 10-15 zile;
- cuplarea cu proteinele plasmatică este semnificativă pentru fenitoină, diazepam, acidul valproic, acetazolamida și neînsemnată pentru celelalte antiepileptice.
- metabolismul are loc exclusiv și intensiv în ficat;
- gabapentina, felbamat, acetazolamida nu se supun metabolismului;
- în procesul metabolismului o bună parte din antiepileptice (primidona, diazepam, carbamazepina, trimetadiona) formează metaboliți activi;
- unele preparate (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, diazepam) sunt într-o măsură sau alta inductoare enzimatică;
- eliminarea remediilor antiepileptice are loc prin urină sub formă de metaboliți și doar unele (gabapentina, acetazolamida, felbamat) sub forma neschimbată;
- $T_{0,5}$  – de la 2 până la 90 ore (15-50 ore.)



## **CLASIFICAREA ANTIPARKINSONIENELOR**

### **A. Preparatele dopaminergice**

#### **1. Preparatele ce restabilesc fondalul de dopamină**

Preparate monocomponente: levodopa, droxidopa;

preparatele combinate: levodopa+benserazida (madopar) , levodopa+carbidopa (sinemet, zimox, nakom)

#### **2. Agoniștii dopaminergici**

a) cu acțiune directă – bromocriptina, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol

b) cu acțiune indirectă :

inhibitori selectivi ai MAO-B – selegilina

inhibitorii COMT – tolcapon, entacapon

cresc eliberarea dopaminei din membrana presinaptică – amantadina, memantina, carmantadina, bemantan.

**B. Preparatele colinolitice (colinoblocantele centrale):** trihexifenidil, biperiden, prociclidina, pridinol, benactizina, dietazina, orfenadrina

**C. Preparatele ce inhibă receptorii NMDA glutamatergici:** amantadina, bemantan etc.

**D. Adjuvante:** H1-antihistaminicele, tranchilizantele, miorelaxantele centrale, antidepresivele, antiinflamatoarele nesteroidiene, colinoliticele periferice,  $\beta$ -adrenoliticele, nimodipina etc.



### **Mecanismele de acțiune ale antiparkinsonienelor**

- levodopa predecesor al dopaminei care penetrează bariera hematoencefalică și sub acțiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC în dopamină restabilind astfel fondalul de dopamină;
- agoniștii dopaminergici cu acțiune directă stimulează D2-receptorii din SNC cu imitarea efectelor dopaminei;
- Dopaminomimeticele cu acțiune indirectă:
  - selegilina, blochează MAO-B, enzimă responsabilă de inactivarea dopaminei, cu acumularea și prelungirea acțiunii mediatorului respectiv;
  - amantadina crește eliberarea și/sau diminuează recaptarea dopaminei;
  - amantadina blochează receptorii NMDA-glutamatergici corticali cu diminuarea acțiunii stimulatorii excesive a acestora asupra neostriatului în cazul deficitului de dopamină;
  - la amantadină poate fi importantă și acțiunea M-colinoblocantă centrală, precum și cea neuroprotectoare.
- Preparatele colinolitice blochează preponderent colinoreceptorii din SNC, diminuând astfel tonusul crescut al sistemului colinergic datorită disbalanței dintre acesta și cel dopaminergic;



### **ALCOOLUL ETILIC**

#### **Acțiunea locală a alcoolului**

1. **acțiune astringentă** — deshidratarea epitelului pielii
2. **acțiune iritantă** — excitarea terminațiilor nervoase senzitive de molecule lipofile ale alcoolului capabile să penetreze rapid în straturile profunde ale pielii cu senzații de împunsături, hiperemie
3. **acțiune anestezică locală** — pierderea sensibilității după iritare
4. **acțiune bactericidă/antiseptică** — coagularea proteinelor și deshidratarea bacteriilor

Alcoolul de 96 % manifestă efect maxim în mediul hidric, iar cel de 70 % în mediul proteic, datorită unui efect astringent mai slab, dar cu o capacitate de penetrare mai mare în starturile profunde ale pielii, glandelor sudoripare și piale.

#### **Acțiunea reflexă a alcoolului**

- La aplicarea locală prin acțiunea iritantă produce reflexe segmentare ce ameliorează troficitatea țesuturilor cu efect analgezic;
- La utilizarea internă alcoolul:
  - În concentrații mici produce creșterea frecvenței respirației și FCC, fluctuații ale TA.
  - În concentrații mari produce bradicardie, micșorarea TA, vomă, spasmul pilorusului, inhibarea respirației



## Utilizarea alcoolului în medicină

- Profilaxia decubitusurilor și formarea bulelor în combustii ( 96 % alcool).
- În degerături (comprese, fricțiuni – alcool 20 — 40 %).
- Analgezie în combustii;
- Analgezie în nevralgia trigemenului, cancer inoperabil (96 % alcool în trunchiurile nervoase și ganglionii simpatici).
- Sterilizarea instrumentariului chirurgical (96 % alcool);
- Prelucrarea mâinilor chirurgului și câmpului operator (70 % alcool);
- Bronșite, radiculopatii (comprese), otite (picături otice) (20 —40%)
- Extragent și conservant a principiilor active din plante
- Stimularea apetitului și restabilirea capacităților funcționale a TD în perioada de reconvalescență (concentrații slabe sub formă de vinuri seci, bere limitat și în cantități mici).
- Alimentarea parenterală în situații critice (50 — 70 g/zi – 100g etanol – 700 kkal).
- Profilaxia suprarăcelilor (după revenirea în încăpere – în cantități mici)



## Alcoolul etilic – influența asupra sistemului nervos central:

- acțiune similară cu anestezicele generale inhalatoare → acțiune analgezică, excitantă, anestezică și paralizantă.
- Comportamentul în starea de ebrietate este multilateral, variat și individual, dar caracterizat prin:
  - survine o stare cu dereglarea diferențierii, atitudinii față de mediu și acțiunile proprii ies de sub control,
  - se suprapreciază persoana proprie, apoi survine somnul.

Se evidențiază următoarele legități ale acțiunii etanolului asupra SNC:

- a) dereglarea percepției senzoriale; se modifică percepția culorilor, scade acuitatea vizuală și adaptarea ochilor la lumină.
- b) reducerea capacității de prelucrare a informație; dereglarea alegerii răspunsului adecvat mai ales în situație complicate; sporește numărul greșelilor,
- c) suferă considerabil memoria operativă,
- d) în cazul majorării dozei survine amnezia perioadei de ebrietate;
- e) dereglarea coordonării mișcărilor și a reacțiilor psihomotorii:
  - sporește și mai mult numărul greșelilor;
  - scade automatismul reacțiilor, apare starea impulsivă.



### **Alcoolul etilic – influența asupra sistemului cardiovascular:**

Chiar în doze mici exercită efect cardiotoxic, cauzat de:

- a) hipoxia miocardului datorită dereglării microcirculației cu zone de micro-necroze ;
- b) acțiunea toxică directă asupra contractilității și metabolismului miocardului;
- c) tulburarea reglării neurohormonale a activității și metabolismului cordului în rezultatul eliberării catecolaminelor, activării lipolizei.

La nivelul circulației sangvine:

- ↑ agregarea trombocitelor și eritrocitelor, → trombusurilor → derelarea microcirculației în țesuturi.
- Dezvoltarea precoce a aterosclerozei cerebrale cu hipoxia creierului, hemoragii punctiforme și tromboze → lezarea neuronilor,
- Pe fondalul ebrietății puternice sunt posibile accidente grave ale circulației cerebrale.



### **Alcoolul etilic – influența asupra tubului digestiv: Stomac. Modificarea secreției gastrice:**

- 3-12% – mărește secreția, aciditatea totală și conținutul acidului clorhidric;
- 15-20% – stimulează secreția HCl, însă din cauza acțiunii iritante provoacă hipersecreția mucozității.
- 25-50% – inhibă secreția gastrică, micșorează capacitatea digestivă și hipersecreția mucozității.
- 60-96% – acțiune cauterizantă asupra mucoasei.

Utilizarea repetată a alcoolului etilic duce mai întâi la stări hiperacide, apoi hipoacide și favorizează dezvoltarea cancerului.

#### **Pancreas**

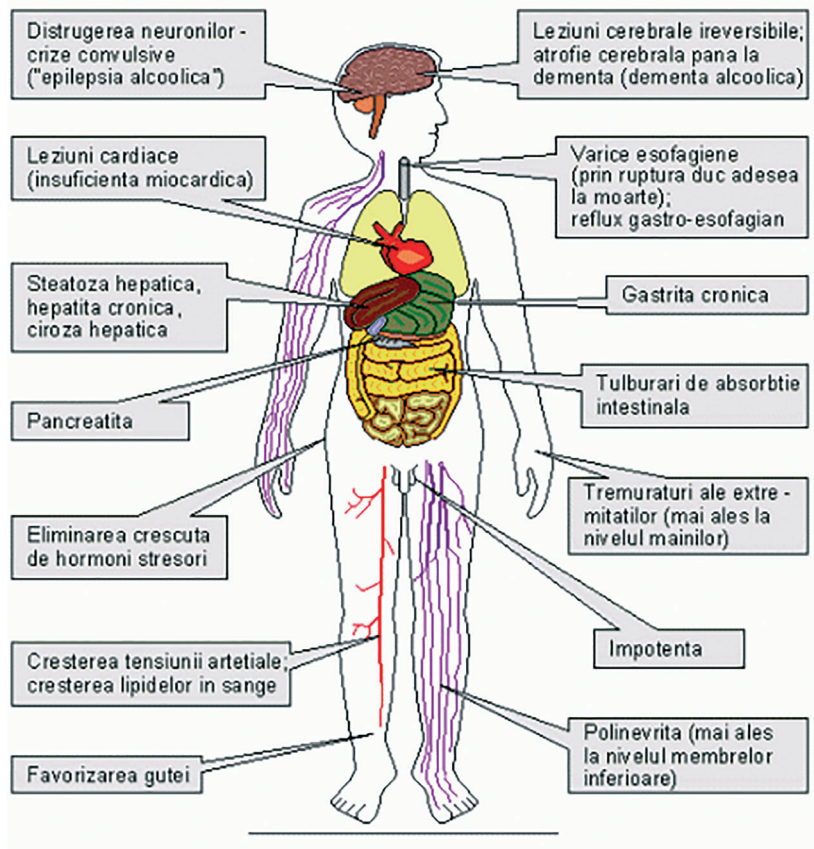
Se afectează partea endocrină, iar la utilizarea cronică se dezvoltă pancreatită cronică și atrofia pancreasului.

#### **Ficatul**

- În procesul oxidării alcoolului etilic, glucidele și lipidele sunt excluse din metabolism, → se depun în hepatocite → steatoza;
- crește sinteza colesterolului → ateroscleroza
- o parte din grăsimi se transformă în corpi cetonic și lipoproteine → cetoacidoză, la aceasta contribuie și activarea sistemelor hipofizo-adrenal și simpatoadrenal.
- Consecințele acțiunii hepatotoxice se manifestă prin triada: steatoză → hepatită → ciroză.

## Consumului exagerat de alcool pe termen lung – alcoolismul cronic.

### Efectele alcoolului asupra organismului



### Influența alcoolului etilic asupra organismului.



## Farmacocinetica

### Absorbția alcoolului etilic

- cantități mici se absorb prin mucoasa cavității bucale și esofagului ;
- circa 20% în stomac și 80% în intestinul subțire
- la folosirea ocazională are loc spasmul pilorului cu reținerea evacuării din stomac. Datorită acțiunii iritante asupra mucoasei survine voma;
- la utilizarea permanentă evacuarea din stomac nu este modificată, voma nu survine, absorbția este maximă;
- absorbția depinde de concentrația alcoolului:
  - a) mai intens se absoarbe alcoolul folosit în concentrații mici, în stare caldă și care conține CO<sub>2</sub>;
  - b) în concentrații mari se absoarbe mai lent datorită acțiunii astringente, vasoconstrictoare și a dereglării evacuării din stomac;

- pe stomacul gol se absoarbe în 30-80 minute, după mîncare – în 90-180 minute.



### **Distribuția alcoolului etilic**

- alcoolul etilic e foarte bine solubil în apă și moderat în lipide;
- penetrarea depinde de gradul hidratării țesutului și concentrației grăsimilor.
- distribuția are loc timp de 1-1,5 ore când concentrația în sânge e mai mare ca în țesuturi;
- are tropism înalt față de creier, datorită hidratării înalte, vascularizării bogate și afinității specifice a lipidelor
- concentrația în creier crește chiar și în timpul eliminării, fapt prin care se explică acțiunea de lungă durată asupra SNC în comparație cu dinamica lui în sânge;
- alcoolul crează concentrații superioare în prostată, testicule și spermă;
- penetrează bine bariera placentară;
- gradul concentrației în intoxicații;
  - I – ușoară – 0,5-1,5 mg% (0,006-0,015g/l)
  - II – medie – 1,5-2,5 mg% (0,015-0,025g/l)
  - III – gravă – 2,5-3,5 mg% (0,025-0,035g/l)
  - IV – foarte gravă – 3,5-6,0 mg% (0,035-0,06g/l)
  - V – letală – 6,0 mg% (> 0,06g/l)



### **Metabolismul alcoolului etilic**

- 90% alcool etilic se oxidează și 10% se elimină sub formă neschimbată;
- 70-80% din alcoolul metabolizat se oxidează în ficat, restul în rinichi, plămîni, creier;
- metabolismul decurge prin 3 căi:
  - a) alcooldehidrogenazei și NAD până la acetaldehidă în citozolul hepatocitelor;
  - b) sistemului oxidativ microzomial nespecific cu participarea citocromului P-450 (CYP 2E1) în ficat, în deosebi la potatori;
  - c) catalazei, oxidazelor și peroxidazelor tisulare.
- metabolitul acetaldehida 60% se oxidează în afara ficatului cu participarea acetaldehiddehidrogenazelor tisulare cu formarea acetil-CoA, care ulterior se utilizează în procesele energetice, de sinteză a lipidelor și colesterolului.



### **Tratamentul intoxicației acute cu alcool**

- Eliminarea alcoolului din stomac (antivomitive (apomorfina etc.) în caz că bolnavul este în cunoștință)
- În caz de absența conștiinței – spălături gactice cu soluție 2 % NaHCO<sub>3</sub>



- Carbunii activi slab adsorb alcoolul.
- Efectuează hemodializa pentru accelerarea eliminării alcoolului

#### **Tratament simptomatic:**

- $\text{NaHCO}_3$  – în caz de acidoză;
- Glucoză și fructoză 1,6-difosfat în caz de hipoglicemie (acestea intensifică metabolismul alcoolului prin alcooldehidrogenază cu reoxidarea  $\text{HAD}\cdot\text{H}$  în  $\text{HAD}^+$  )
- Corecția dereglărilor electrolitice ( $\text{CaCl}_2$ , panangină – asparaginat de K și Mg).
- Inhalarea oxigenului și respirația asistată în hipoxie.
- Naloxona i/v – antagonist al opioidelor.
- Substituții plasmatici și prednisolon sau dexametazonă (menținerea funcțiilor vitale)
- Diureza forțată (furosemid, manitol)
- Ameliorarea proprietăților antitoxice ale ficatului (hepatoprotectoare: sili-marină, esențiale, vitaminele gr.B, C și E)



#### **Alcoolul – tratamentul sindromului de sevraj (abstinență)**

- Linia 1=Benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune: lorazepam sau oxazepam pentru pacienții cu boli hepatice (necesită monitorizari mai frecvente)
- Rezerva: benzodiazepine cu durata mai lungă de acțiune (ex. clordiazepoxidul)
- medicație adjuvantă: beta-blocante, clonidina, fenotiazinele și anticonvulsivantele

#### **Preparate aprobate în tratamentul dependenței de alcool**

##### **A. Aprobate de FDA și UE:**

- Antagoniștii receptorilor opioizi – naltrexona,
- Antagoniștii NMDA receptorilor – acamprosat,
- Inhibitorii acetaldehidrogenazei – disulfiram;

##### **B. Ne aprobate de FDA (parțial UE):**

- Anticonvulsivante: topiramat, gabapentina, pregabalina;
- Agoniștii GABA: baclofen,

#### **De perspectivă:**

- Antipsihotice – aripiprazol, cvetiapina, care are multiple acțiuni farmacologice (în principal asupra dopaminei și receptorii serotoninergici),
- Anridepresive:
  - a) inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei: fluoxetina, sertralina;
  - b) Inhibitorii neselectivi: duloxetina, venlafaxina;
- Antagoniștii receptorilor opioizi: nalmefen;
- Antagoniștii serotoninergici: ondansetron;
- Alfa-1-adrenoblocantele: prazosina, doxazosina,
- Antagoniștii receptorilor NMDA : memantina;



### **Disulfiramul** (Antalcool, Antabuse, Aversan, Abstinil)

- Mecanismul de acțiune al disulfiramului se reduce la blocarea acetaldehid dehidrogenazei cu acumularea de acetaldehidă, responsabilă de efectele negative
- Asociat cu alcoolul, disulfiramul produce efecte adverse de tipul celor:
  - respiratorii (dispnee, tuse),
  - digestive (grețuri, vome),
  - circulatorii (hiperemia tegumentelor, senzația de căldură, tahicardie, HTA),
  - nervoase (cefalee pulsatilă).
- Asocierea repetată (zilnic sau la 2 – 4 zile) permite stabilirea unui reflex condiționat negativ, util în tratamentul alcoolismului.

#### Disulfiramul:

- se absoarbe rapid și complet,
- Are o rată lentă de biotransformare și eliminare,
- Efectul apare după 3-4 ore și atinge intensitatea maximă după 12 ore,
- fenomenele de intoxicație acetaldehidică pot să apară după consumul de alcool, la 4-5 zile de la administrarea disulfiramului.



### **Medicamente ce provoacă reacții de tip disulfiram**

Disulfiramul (teturam, antabus, esperal etc.), utilizat pentru tratamentul alcoolismului, care are un șir de efecte caracteriatice:

- tremor, spaimă, dispnee,
- tahicardie, hiperemia feței, bufeuri de căldură,
- hipertermie,
- iar la doze mai mari de alcool se poate dezvolta:
  - hipotensiunea arterială,
  - paliditatea, confuzie,
  - cardialgii, ischemii ale miocardului și creierului,
  - convulsii etc., care survin într-un timp scurt după asociere și nu ca consecință a efectului alcoolului de a doua zi.



Grupele de preparate ce pot provoca reacții de tip disulfiram:

- Antivirale – abacavir
- Antibacteriene:
  - Cefalosporine – cefamandol, cefmetazol, cefonicid, cefoperazonă, cefotetan, ceftriaxon, cefuroxim, moxalactam
  - Amfenicoli – Cloramfenicol;
  - Sulfamide combinate – Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)
  - Antifungice – griseofulvina, ketoconazol,
  - Antituberculoase – hidrazine (izoniazida);
  - Der. de nitrofuran – furazolidona, nitrofurantoina;

- Der. de nitroimidazol – metronidazol, ornidazol, tinidazol, benznidazol;
- Antiprotozoice – mepacrina;
- Nitrații organici – nitroglicerina;
- Diuretice: acid etacrinic;
- Imunodepresive macrolidice – pimecrolimus, tacrolimus;
- Antiandrogenii – nilutamida;
- Analgezice-antipiretice – fenacetina;
- Antiinflamatoare nesteroidiene – fenilbutazona;
- Alfa-adrenoblocante – fentolamina, tolazolina;
- Beta-adrenoblocante – propranolol;
- Sulfoniluree antidiabetice – clorpropamida, glibenclamida, gliburida, tolbutamida;



## **Naltrexona**

### **Mecanismul de acțiune al naltrexonei**

Naltrexona blochează  $\mu$ -receptorii din neuronii dopaminergici din sistenu limbic (modulează emoțiile, dorința)  $\Rightarrow$  alcoolul și opioidele nu vor acționa asupra acestor receptori  $\Rightarrow$  nu se va elibera dopamina responsabilă de utilizarea repetată și atracția patologică  $\Rightarrow$  treptat se va diminua dorința de utilizarea a alcoolului sau opioidelor



### **Farmacodinamia naltrexonului**

- antagonist al receptorilor opioizi  $\mu$  și  $\kappa$ ;
- antagonismul căilor opioide către nucleul accumbens și reduce cantitatea de dopamină eliberată;
- blochează efectele opioidelor endogene, eliberate de alcool, și împiedică eliberarea dopaminei  $\Rightarrow$  reduce euforia și pofta de mâncare;
- Împiedică eliberarea de dopamină indusă de alcool  $\Rightarrow$  reduce astfel efectul intoxicant al alcoolului.
- utilizat pentru gestionarea tulburărilor și este eficient pentru a reduce consumul de alcool și dorința;
- reduce frecvența și intensitatea consumului de alcool,
- reduce riscul de recidivă la consumul intens de alcool
- reduce numărului de băuturi și a zilelor de consum intens de alcool
- extinde ratele de abinență;

## **Acamprosatul**

### **Mecanismul de acțiune**

- modularea activității funcționale a mai multor sisteme de neurotransmițători:
  - scăderea hiperexcitabilității neuronale prin suprimarea activității sistemelor glutamatergice (mediată de receptorii N-metil-D-aspartat) și diminuarea funcției canalelor de calciu;
  - stimularea neurotransmisiei GABA-ergice inhibitoare;

- suprimarea activității sistemelor de neurotransmițătoare opioide;
- stimularea activității serotoninerge;
- inhibarea activității noradrenerge;
- inhibarea acetaldehidei;
- stabilizarea membranelor;
- neutralizarea radicalilor liberi.



### **Farmacodinamia**

- o perioadă mai lungă de abstenență de la alcool;
- rate mai mari de abstenență completă;
- un timp mai lung înainte de prima băutură de alcool;
- mai eficient în menținerea simptomelor de sevraj la pacienții care s-au abținut înainte de începerea tratamentului
- o creștere a numărului de zile de reținere a utilizării alcoolului.



### **Contraindicațiile**

- Sensibilitate individuală la medicament,
- gravitatea și lactația,
- pacienți cu insuficiență renală și hepatică severă,
- copii și persoane în vârstă

### **Reacții adverse:**

- diaree (la 7-20% dintre pacienți)
- Mai rar, dureri abdominale, greață, vărsături, amețeli, somnolență, cefalee



### **Interacțiuni alcool medicamente**

- Excitantele SNC + alcool: tahicardie, somnolență, amețeli, convulsii;
- antialergice + alcool: stare de somnolență, amețeli, risc de supradozaj;
- antidepresive + alcool: ↑TA, somnolență, depresie, ↓ funcției motorii;
- antibiotice + alcool: reducerea efectului medicamentului, greață, cefalee, tahicardie, agravarea infecțiilor;
- anxiolitice + alcool: efect sedativ, ↑TA, depresie;
- cafeină + alcool: reducerea efectului alcoolului, ↑ riscul intoxicației periculoase cu acesta;
- antitusive + alcool: amețeli, somnolență, efecte negative asupra sistemului nervos, respirator și cardiac;
- analgezice non-opioide + alcool: sângerări gastrice, lezarea ficatului.
- glipizida, metformina: hipoglicemie, greata, vomă, cefalee, tahicardie;
- Warfarina: hemoragii interne, risc de accidente vasculare cerebrale sau de infarct miocardic.
- Izosorbid, nitroglicerina: somnolenta, ameteli, risc crescut de supradozaj,

dificultati de respiratie, tulburari motorii, comportament neobisnuit si tulburari de memorie.

- Antiepileptice +alcool: somnolență, amețeli; risc crescut de convulsii (levetiracetam, fenitoină); comportamente neobișnuite și schimbări în sănătatea mintală (cum ar fi gândurile de sinucidere) (topiramate);
- Hipnotice+alcool: somnolență, amețeli; încetinirea sau dificultatea respirației; dereglări motorii; comportament neobișnuit; probleme de memorie;
- Hipolipemiant+alcool: afectarea ficatului (toate medicamentele); urticarie, prurit (niacină), sângerării gastrice (pravastatină + aspirină);
- Antihipertensive+alcool: amețeli, leșin, somnolență; aritmii
- Antisecretoarele gastrice+alcool: tahicardie, modificari bruste ale TA, ↑ efectelor alcoolului



### **Alcoolul și H1-antihistaminice**

- Difenhidramina intensifică instalarea ebrietății alcoolice la doze mai mici de alcool individul poate fi periculos nu numai pentru cei din jur, cum și pentru sine;
- La asocierea sistematică se instalează “alcoolismul dimedrolic” care progresează cu mult mai rapid decât alcoolismul clasic cu consecințe mult mai nefavorabile;
- La asocierea difenhidraminei cu alcoolul efectul va depinde de starea inițială: dacă evenimentele au fost plăcute până la aceasta se va dezvolta stare de euforie, iar dacă evenimentele au fost negative se va dezvolta agresivitate cu consecințe imprevizibile;
- La utilizarea dozelor mari de difenhidramină se dezvoltă halucinații și un somn narcotic până la zeci de ore sau zile

### 3.8. Analgezice opioide și neopioide

#### Analgezice opioide

Durerea este o senzație neplăcută însoțită de multe stări patologice, care provoacă nu numai suferință dar și înrăutățesc manifestarea bolii de bază. Senzațiile de durere se percep de „nociceptori”. Ei reprezintă terminații ale fibrelor aferente ramificate arboriform, localizate în piele, mușchi, capsulele articulațiilor, periost, organele interne, etc. Ca excitanți pot fi acțiunile mecanice, termice, chimice. Sunt cunoscute substanțe endogene capabile să intensifice durerea: bradichinina, histamina, serotonina, ionii de potasiu, substanța P, etc. Deseori cauza durerii poate fi procesul inflamator.



Impulsurile inițiate de excitațiile dureroase se transmit prin fibrele C și A<sub>β</sub> ajungând în coarnele posterioare ale măduvei spinării. Aici are loc prima conexiune a fibrelor aferente cu neuronii intercalari, apoi excitația se răspîndește pe următoarele căi:

**Calea a I-a** începe cu tractul ascendent aferent, care transmite excitația la zonele supradiacente – formația reticulară, talamus, hipotalamus, ganglionii bazali, sistemul limbic și scoarța cerebrală. Interacțiunea asociată a acestor structuri duce la percepția și estimarea durerii prin reacții vegetative și de comportament respectiv.

**Calea a II-a** este transmiterea spre neuronii motori ai măduvei spinării, ce se manifestă prin reacții motorii.

**Calea a III-a** se realizează prin excitația neuronilor coarnelor laterale în rezultatul căreia se activează inervația adrenergică (simpatică).



#### Baze fiziopatologice și farmacologice

Funcționarea neuronilor coarnelor posterioare ale măduvei spinării e reglată de sistemul supraspinal antinociceptiv, care manifestă acțiune inhibantă descendentă asupra transmiterii stimulilor dureroși de fibrele aferente primare la neuronii intercalari.

Inhibiția descendentă se realizează prin neuronii serotoninergici, noradrenergici, enkefalinergici, colinergici cât și substanțe peptidergice (encefalinele, endorfinele, dinorfinele). În prezent se știe că aceste peptide endogene (opioide) au activitate analgezică. Substanțele peptidergice (peptide cu activitate analgezică) interacționează cu receptorii specifici opioizi, care se găsesc în toate structurile și participă în transmiterea și percepția durerii.



În transmiterea și perceperea impulsurilor nociceptive, în algezie și analgezie sunt implicate două mari categorii de sisteme:

*Sistemul opioid endogen* (analgezic) în corelație cu sistemul substanței P (algezic) și peptidele antiopioide.

*Sistemul monoaminergic spinal* (adrenergic și serotoninergic).

### **Sistemul opioid endogen. Funcții fiziologice:**

- Antinocicepție – analgezie (fizică și psihică), ridică pragul percepției durerii și pragul reacției la durere;
- Euforie (senzație de bine)
- Modularea eliberării neuromediatorilor activatori (P-ergici, adrenergici, serotoninergici, dopaminergici)
- Comportamentul de stres (alături de sistemul adrenergic și cel corticosteroid)
- Ingestie de alimente
- *La nivel spinal* inhibă eliberarea în fanta sinaptică a substanței P, algică, prin mecanism denumit “control de poartă” (“gate control”).

*In periferie* neuromediatorii opioizi sunt secretați de celulele imune și inflamatorii și acționează la nivelul terminațiilor nervoase aferente, modulând nocicepția prin:

- Inhibarea eliberării locale de neuropeptide proinflamatoare excitatorii (substanța P)
- Reducerea excitabilității terminațiilor nervoase pentru durere



### **Neuromodulatorii (Neuromediatorii cu funcții modulatorie)**

- Sunt numiți opioide endogene, sunt neuropeptide active biologic aparținând la patru tipuri:
- Endorfine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) sunt polipeptide;
- Dinorfine (A, B) sunt polipeptide;
- Enkefaline (met-enkefalina și leu-enkefalina) sunt pentapeptide;
- Endomorfine (1,2) sunt tetrapeptide;

Acestea nu pot fi utilizate ca medicamente analgezice deoarece nu difuzează prin bariera hematoencefalică.

- Rezultă prin scindări enzimatic succesive de la precursori inactivi cu structură proteică: proopiomelanocortina (POMC), prodinorfina și proenkefalina.
- Stocarea se face în vezicule presinaptice

*Metabolizarea* are loc în fanta presinaptică sub acțiunea unor enzime proteolitice.

*Localizare:* neuronii cerebrali, hipofiză, măduva spinării, medulosuprarenală, tub digestiv.



### **Receptorii opioizi. Tipuri de receptori:**

- Miu ( $\mu$ 1-3), kappa ( $\kappa$ 1-2), delta ( $\delta$ 1-2), (specifci pentru opioide)
- Sigma ( $\sigma$ ) (nespecifici)

### Agoniști selectivi farmacologici:

- miu ( $\mu$ ): morfină, metadonă, fentanil, sufentanil
- kappa ( $\kappa$ ): pentazocină

### Efectele activării receptorilor opioizi

- **miu ( $\mu$ ):**

Analgezie supraspinală, creșterea eliberării de prolactină ( $\mu_1$ ), deprimarea centrului respirator ( $\mu_3$ ), scăderea motilității gastrointestinale ( $\mu_2$ ), alimentație, sedare, mioză, euforie, farmacodependență (fizică) imunodepresie ( $\mu_3$ ), hiperalgezie ( $\mu_1, \mu_2$ )

- **kappa ( $\kappa$ )**

Analgezie supraspinală și spinală, mioză, sedare, diureză, disforie, efecte psihotomimetice

- **delta ( $\delta$ )**

Analgezie supraspinală și spinală, comportament de învățare recompensă, hipotensiune midriază, disforie, efecte psihotomimetice

### Neuropeptidele endogene antiopioide

- Dinorfina, nociceptina (N), colecistokinina (CCK), vasopresina, ocitocina.
- Acestea sunt eliberate ca reacție la administrarea unui opioid exogen și reglează efectul analgezic al acestuia.

### ANALGEZICE OPIOIDE (sau morfinomimetice)

sunt medicamente care au acțiune de suprimare a durerii (acțiune analgezică intensă), însoțită frecvent de calmarea anxietății, sedare și euforie, prezentând potențial de a dezvolta farmacodependență

Opioidele (morfinomimeticele) au structuri chimice aparent diferite, dar pot să se orienteze spațial pentru a forma cicluri de tip morfinic, specific steric pentru receptorii opioizi.



### Clasificarea în funcție de proveniență

- **Naturale (alcaloizi din opiu)**
  - morfina
  - codeina
- **Semisintetice (derivați ai alcaloizilor din opiu):**
  - oximorfona, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeina, codetilina;
- **Sintetice:**
  - Sufentanil, remifentanil, alfentanil, fentanil, piritramida, levorfanol, metadona, dextromoramida, dextropropoxifen, petidina, tilidina, pentazocina, tramadol





## Clasificarea în funcție de eficacitatea și potența analgezică, de tipul de acțiune agonist-antagonist și de receptor

- **Agoniști totali puternici ( $\mu$  și  $k$ ):** sufentanil, fentanil, piritramid, levorfanol, metadona, dextromoramida, hidromorfona, oximorfona, morfina;
- **Agoniști totali medii și slabi ( $\mu$  și  $k$ ):** hidrocodona, oxicodona, petidina, tilidina, dextropropoxifen, dihidrocodeina, codeina
- **Agoniști parțial ( $\mu$ ) – antagoniști ( $k$ ):** buprenorfina
- **Agoniști parțial ( $k$ ) – antagoniști ( $\mu$ ):** pentazocina, nalbufina, butorfanol, nalorfina
- **Antagoniști ( $\mu$  și  $k$ ) (antidoși):** naloxon, naltrexon, nalmefen
- **Mecanism complex (opioid și monoaminergic):** tramadol



## Clasificarea remediilor analgezice după mecanismul de acțiune

### A. Remedii analgezice cu acțiune predominant centrală

#### 1. Analgezicele opioide și antagoniștii lor

##### a) Agoniști naturali ai receptorilor opioizi:

*Alcaloizi* din macul somnifer: morfina, codeina, omnopon.

##### b) Semisintetice (derivați ai alcaloizilor din opiu):

oximorfona, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeina, codetilina;

##### c) Analogi sintetici ai alcaloizilor:

trimeperidina (promedol), – fentanil, – sulfentanil, – alfentanil, – tilidina, – metadona,  
– levorfanol, – dextromoramida, – dextropropoxifen

##### d) Agoniști-antagoniști și parțial agoniști a receptorilor opioizi:

– pentazocina (lexir,fortal), – nalbufina, – buprenorfina

##### e) Antagoniști ai analgezicelor opioide:

– naloxona, – naltrexon, – nalmefen

#### 2. Preparate neopioide cu acțiune analgezică centrală:

##### a) derivații paraaminofenolonului: paracetamol

**și preparate combinate cu paracetamol:** solpadein, coldrex, panadol-extra, saridon etc.

##### b) Preparate din diverse grupe farmacologice cu component analgezic central:

- clonidine (clofelină),
- amitriptilină
- imizină,
- protoxid de azot
- ketamina,
- difenhidramină (dimedrol)
- carbamazepina,
- valproat sodic
- calcitonina

- somatostatina
- baclofen (agonist GABA)
- levomepromazina

### 3. Analgezice centrale cu mecanism mixt de acțiune (opioidă-neopioidă)

- tramadol (tramal)

### B. Remedii analgezice neopioidice cu acțiune predominant periferică

#### a) derivații acidului acetilsalicilic

- acidul acetilsalicilic (aspirina)

#### b) derivații pirazolonei

- fenilbutazonă (butadiona)
- metamizol (analgina)- *peste 35 țări a scos din producere preparatul metamizol datorită reacțiilor adverse severe (agranulocitoza etc)*
- baralgină (preparat combinat cu metamizol)

### C. cu structură chimică diversă

- chetorolac, etodolac, – dexketoprofen trometamol (dexalgin) și al.



**Etoricoxib, 120-240 mg** – este un antiinflamator nesteroidian (AINS), recomandat doar pentru durerile postoperatorii, osteoartrite, artrite reumatoide, gută, dureri dentare, fibromialgie, dureri de spate și unele tipuri de migrene .

**Oxycodon, 10 mg**, în combinație cu **paracetamol, 650 mg** – efect analgezic foarte puternic, recomandat în durerile severe postoperatorii și în dureri intense de spate.

### Farmacocinetica opioidelor

#### Absorbția:

- **Pe căi parenterale (injectabile)** este înaltă (s.c., i.m.) și foarte înaltă spinal (epidural, intratecal)
- **Pe căi naturale (p.o. sublingual, transnazal și transcutanat)** este în funcție de gradul de lipofilie al analgezicelor.

De ex. *morfina*, fiind în categoria analgezicelor opioide cu lipofilia cea mai mică se absoarbe p.o. lent și neregulat astfel că raportul dozelor eficiente p.o./s.c este de 60/10 mg (potența relativă este subunitară, cca 20%). În consecință, pentru morfină calea p.o. este rezervată preparatelor retard, adresate durerii cronice.

**Calea sublinguală, datorită suprafeței foarte reduse de absorbție, impune două condiții:**

- lipofilie înaltă și potență înaltă (doze active mici)

Aceste condiții sunt realizate de fentanil, metadonă, buprenorfină.

**Efectul primului pasaj hepatic este relativ puternic** pentru majoritatea analgezicelor opioide. De aceea dozele sunt mult mai ridicate în administrarea p.o. comparativ cu calea parenterală.

**Efectul primului pasaj hepatic este mai slab** la unele analgezice opioide: codeină, oxycodonă, metadonă, levorfanol și în consecință potența relativă a căii p.o. Față de calea parenterală este mai ridicată (cca 60%).

**Biodisponibilitatea** per os este redusă datorită efectului intens al primului pasaj hepatic care este dependent de starea funcției enzimatiche hepatice.

**Atenție!** *CI la copiii sub 2 ani, datorită sistemelor enzimatiche microzomiale hepatice (SOMH și glucuroconjugaze) aflate în cursul procesului de maturare.*



**Biodisponibilitatea** p.o. este mai mică (și marcată la o variabilitate individuală largă) datorită efectului ridicat al primului pasaj hepatic *în cazul compușilor cu radicali hidroxili liberi* (tip morfină) (deoarece acești radicali pot fi biotransformați rapid).

**Biodisponibilitatea** p.o. este mai ridicată (50-60%) (și fără mari variații individuale) datorită efectului primului pasaj hepatic mai scăzut, *în cazul compușilor conținând hidroxilul esterificat* deoarece aceștia nu pot fi glucuroconjuguați decât după dezalchilare (de ex. codeina, hidrocodona, oxycodona, codetila).

**Biodisponibilitatea p.o.** este mai mare de 60% în cazul compușilor biotransformați lent (de ex. metadona, 70-95%).

**Biodisponibilitatea pe cale sublinguală** este mai bună (și fără variații mari interindividuale) comparativ cu calea p.o. Datorită evitării primului pasaj hepatic (de ex buprenorfina are o biodisponibilitate de 50% pe cale sublinguală, față de 15% p.o., de aceea buprenorfina este utilizată frecvent pe cale sublinguală.

**Biodisponibilitatea pe cale intrarectală** este mai ridicată (50-70%) față de calea p.o., de asemenea datorită evitării posibile a primului pasaj hepatic.

**Biodisponibilitatea pe cale transnazală** poate fi comparată cu cea pe cale parenterală (datorită vascularizației foarte bogate (ex. butorfanol).



**Transportul în sânge** sub forma legată de proteinele plasmatice se face în procente mici și medii (morfină, petidină, pentazocină) și în procent mare pentru metadona (90%).

- **Difuziunea și distribuirea** sunt în funcție de gradul de lipofilie. Difuziunea prin placentă este semnificativă, cu reacții adverse la făt, nou-născut și sindrom de abstenență (sevraj) la nou-născuții mamelor toxice (morfiniste).
- **Epurarea** este majoritar hepatică. Eliminarea metaboliților glucuroconjuguați are loc urinar și biliar. T<sub>1/2</sub> este mediu (2-6 ore) cu durată de acțiune analgezică medie (2-7 ore) (excepție metadona T<sub>1/2</sub> lung 10-40 ore; cu durată de acțiune lungă (6-48 ore) (și risc de acumulare).



### **Mecanismul de acțiune al analgezicelor opioide**

În membrana neuronală, care participă la transmiterea impulsurilor durerii sunt segmente lipoproteice cu afinitate mare față de morfină și alte opioide numiți

receptori opioizi situați pe membrana presinaptică (terminațiunile axonilor), și postsinaptici (corpul neuronilor).

Activarea lor cu morfină manifestă hiperpolarizarea membranei, (care se explică prin aceea că crește conductanța pentru ionii de K (potasiu) și scade pătrunderea ionilor de  $Ca^{2+}$  prin canalele voltaj-dependente de calciu), de asemenea prin proteina specială  $G_i$ , are loc blocarea adenilatciclazei, care duce la scăderea adenozinmonofosfatului ciclic.

În rezultat se inhibă eliberarea neuromediatorilor în fanta simpatică și se blochează procesele de transmitere interneuronala a impulsurilor dureroase.



### **Acțiunile farmacodinamice ale analgezicelor opioide (efectele farmacologice)**

Analgezicele opioide pot prezenta următoarele categorii de acțiuni farmacodinamice, de intensitate variabilă în funcție de substanță:

#### **Asupra SNC:**

##### **1. Acțiunea analgezică**

- împiedicarea transmisiei, impulsurilor nociceptive (pe căile spino-talamice și talamo-corticale);
- împiedicarea percepției durerii, la nivel talamic și cortical;
- creșterea pragurilor de percepere a durerii și de reacție la durere, cu înlăturarea reacției psihice, vegetative și somatice;
- Eficacitate în durerea somatică și viscerală.

##### **2. Acțiunea asupra psihicii**

Dezvoltarea dependenței medicamentoase psihice și fizice, evidențiind 3 faze:

I. *Euforie*- se manifestă prin oprimarea emoțiilor negative, spaimii, neliniștii. Crește dispoziția, cele din jur se apreciază în culori indiferente, fără senzații negative. Această fază e pronunțată la morfiniști.

II. *Somnolența* -se caracterizează prin somn superficial care este întrerupt de diferiți excitanți externi și cu visuri nereale. E mai pronunțată la consumatori de drog (morfiniști).

III. *Abstinență* (dependența medicamentoasă fizică) se manifestă prin acutizarea senzațiilor dureroase, din partea organelor interne și aparatului locomotor, neliniște, spaimă, emoții negative. E mai pronunțată la morfiniști.



##### **3. Acțiunea asupra altor centri și structuri ale SNC:**

a) *centrul respirator* – morfina inhibă centrul respirator, scade excitabilitatea lui de către bioxidul de carbon și acțiuni reflectorii.

b) *centrul vomei* – de obicei inhibă centrul vomei, dar deseori poate



provoca greață, vomă cauzate de excitarea zonei trigger, care se află pe fundul ventricolului IV a creierului,

c) **morfină excita n. oculomotor** – provoacă mioză, îngustarea pupilei de origine centrală.

Mioză prin constricția mușchilor circulari ai irisului (mecanism opioi-dergic  $\mu$  și  $k$  și colinergic). Este un simptom important în diagnosticul morfinomaniei (toxicomaniei).

d) **centrul termoreglator** – deprimă centrul termoreglator și este însoțit de scăderea temperaturii corpului.

e) **centrul tusei** – inhibă centrul tusei – efect antitusiv.

f) **la nivel de hipotalamus:**

- crește eliberarea hormonului antidiuretic – vasopresina și scade diureza.
- tratamentul îndelungat cu morfină scade secreția hormonului luteinizant, foliculostimulant, deasemenea scade secreția de corticotropină și tireotropină.
- scade în plasmă nivelul 17 keto și 17 hidroxicorticosteroidilor ce duc la amenoree, micșorează secreția testosteronului și duce la involuția celulelor Leyding.

g) **presiunea LCR crește**, datorită vasodilatației ca rezultat al hipercapniei și hipoxemiei. **Atenție!** Utilizarea morfinei în traumele cerebrale contraindicată.



#### 4. Acțiunea asupra TGI

- posedă activitate spastică;
- crește tonusul regiunii antrale și a pilorului, golirea stomacului este întârziată;
- crește tonusul intestinal, se contractă sfincterele, undele peristaltice propulsive sunt micșorate, se produc contracții segmentare ineficace (radiologic segmentație s-au clepsidra)
- scade secreția glandelor gastro-intestinale.

Aceste efecte se datorează creșterii tonusului nervului vag și acțiunilor periferice ce survin în urma acțiunii asupra plexurilor intramurale și musculaturii netede (de tip serotoninergic și opioid)

- provoacă spasmul sfincterului Odi și crește presiunea în căile biliare ce duce la dureri sau colici biliare, staza sucului pancreatic.

#### 5. Acțiune asupra aparatului urogenital

- crește tonusul detrusorului și sfincterului vezical, ceea ce reduce volumul vezicii urinare și micșorează eliminarea urinei.

#### 6. Acțiune asupra uterului

- tonusul și contracțiile fazice sunt diminuate, ceea ce poate determina prelungirea travaliului.



## 7. Acțiune asupra sistemului respirator

- **bronhospasm** – de origine vagală sau histamino-eliberatoare
- **efect antitusiv** – puternic, dar e puțin folosit ca antitusiv din cauza riscului dependenței medicamentoase. Cu acest scop e utilizat codeina și etilmorfina, la care riscul e mai mic.

Acest efect e determinat de inhibarea motilității ciliare cu îngreunarea eliminării expectorației la bolnavii cu bronhoree. Se utilizează în tusea convulsivă.



## 8. Acțiune asupra sistemului cardiovascular

- mărește tonusul nervului vag ce duce la bradicardie și chiar bloc atrio-ventricular.
- dilată vasele (arteriolele, venulele) – poate fi de genă centrală (inhibiția centrului vasomotor), cât și periferică-datorită eliminării endorfinelor și histaminei.

În doze terapeutice presiunea arterială nu se schimbă, pe când la mărirea dozei PA se micșorează.



### Indicatii:

1. durere acuta foarte intensa (postoperator, traumatisme, infarct miocardic) (căi injectabile).
2. durere cronică intensă (neoplasm) (per os, inj. intrarahidian).
3. în obstetrica, (i.v.).
4. în chirurgie (epidural): traume (pre-și postoperatorii); neuroleptanalgezie.
5. colici biliare și renale în asociere cu antispastice (atropina, mebeverina, platifilina etc).
6. durere neuropata severa (in asociere cu un anesteziic local)
7. durere canceroasa intensa, ce necesita doze mari.



### Contraindicații:

- inhibiția respirației
- emfizem pulmonar
- scleroza pulmonară
- astmul bronșic
- tuberculoza
- traume cerebrale
- edem cerebral
- pancreatită
- hepatită, ciroză
- copiilor sub 3 ani



## Efecte secundare

- dependența medicamentoasă psihică și fizică;
- deprimarea respirației (deprimarea centrului respirator bulbar, prin agoniști miu-2, mai intensă la administrarea pe cale injectabilă; la gravide, înainte de expulzie, întârzie, apariția respirației la nou-născut)
- greață, vomă (stimularea centrului vomei);
- constipație, retenție urinară, oligurie;
- hTA, bradicardie
- efecte de psihostimulare, până la delir și convulsii
- imunodepresie ( $\mu 3$ ) etc
- reacții alergice: prurit, urticarie – sunt consecința eliberării de histamină (morfină și analogi) structurali, precum codeina, buprenorfina, butorfanol.

**Interacțiuni medicamentoase:** cu inhibitorii MAO, antidepresive triciclice, antihistaminice, antihipotensivi, crește potențialul de acțiune a opioidelor.



## Farmacodependență (toxicomanogen) ridicat la agoniștii $\mu 1$

*Căile implicate în toxicomanie*

- Căile opioid-ergice ( $\mu 1$ );
- Căile dopaminergice ale plăcerii: opioizii.

**Dependența psihică** este consecința activării căilor dopaminergice mezolimbice.

**Toleranța dobândită** (mecanism de reglare “down”), instalată pentru unele dintre efecte (analgezie, deprimare respiratorie, emeză, vagotonie), dar nu și pentru altele (constipație, mioză)

**Dependența psihică și fizică** cu sindrom de abstenență este produsă de agoniști  $\mu$ .

Dependență fizică limitată produc agoniștii kappa (tip pentazocină)



## Sindromul de abstenență (de sevraj)

**Mecanism:** consecință a unei heteroreglări “up”, cu sensibilizarea și externalizarea unui număr ridicat de receptori adrenergici și P-ergici, în sinapsele activatoare modulate de heterosinapsele opioid-adrenergice și opioid P-ergice, unde acționează opioidul. Efectele majoritare sunt de tip adrenergic (midriază, tahicardie, HTA, transpirație masivă, frisoane cu piloerecție, agitație) și P-ergic (mialgii puternice, crampe abdominale).

Sindromul de abstenență poate să apară la nou-născut și sugar, în cazul mamelor toxicomane.

**Tratamentul intoxicației cronice** (farmacodependenței, toxicomaniei) se efectuează în spitale specializate și de psihiatrie, prin reducerea treptată a dozei și înlocuirea cu opioide cu potențial toxicomanogen mai redus (metadonă, petidină, propoxifen), apoi prin reducerea treptată a substituentului. Mai pot fi utilizate analgezice agoniști  $\alpha 2$  presinaptici (clonidina).



## **Supradozarea și intoxicația acută** – Frecventă la toxicomani

### *Simptome:*

- Mioză accentuată (excepție petidina și în hipoxie accentuată)
- Respirație de tip Cheyne-Stokes, până la apnee; cianoză
- hipotA, fără șoc
- Retenție urinară
- Coma
- Exitus prin paralizia centrului respirator

*Antidot:* Antagoniști opioizi: Naloxona, Naltrexona, Nalmefen

Analgezice neopioide cu acțiune centrală

Sunt cunoscute de asemenea medicamente din diverse grupe farmacologice cu component analgezic. Spre ex:

**Clonidina**-este un adrenomimetic alfa 2 și este utilizat ca remediu antihipertensiv. Efectul analgezic este legat de acțiunea sa asupra alfa 2 adrenoreceptorilor, cât și receptorilor imidazolinici I-1 și I-2 din SNC (dependență medicamentoasă nu dezvoltă).

**Amitriptilina și imizina**-sunt antidepressive triciclice. Mecanismul analgezic e legat de inhibiția neuronală a serotoninei pe calea descendentă, care controlează transmiterea stimulilor nociceptori în coarnele posterioare a măduvei spinării.

*Utilizarea*- dureri cronice, dureri fantome, neuralgie postherpetică.

**Protoxidul de azot** – e utilizat pentru anestezia inhalatorie, dar posedă și efect analgezic. Poate fi indicat în diminuarea durerilor acute.

**Ketamina** – este un anestezic general posedând și efect analgezic puternic.

**Difenhidramina** – este un preparat antihistaminic și are proprietăți analgezice marcate.

**Carbamazepina și valproatul de sodiu** – preparate antiepileptice cu proprietăți analgezice și pot fi utilizate în dureri cronice.

Carbamazepina spre exemplu, poate fi administrată în nevralgia nervului trigemen.

**Baclofen**-agonist a receptorilor GABA, posedă efect analgezic.



**Paracetamol (acetaminofen)** Este *metabolitul activ al fenacetinei*.

Fcin.:Absorbție p.o. rapidă și aproape completă; efect al primului pasaj hepatic redus;

Bd. p.o. înaltă (88%); Biotransformare hepatică, pe trei căi: N-dezacetilare; conjugare la gruparea fenolică (glucurono- și sulfoconjugare, în procente de 60%, respectiv 35%).

*Atenție! la copiii până în 2 ani, glucuronoconjugarea este lentă și incompletă;*

Oxidare de către SOMH, la **N-acetil-benzochinonimină, metabolit foarte reactiv, responsabil de toxicitatea hepatică și renală; acest metabolit este anihilat prin legarea de grupările-SH ale glutatationului;**

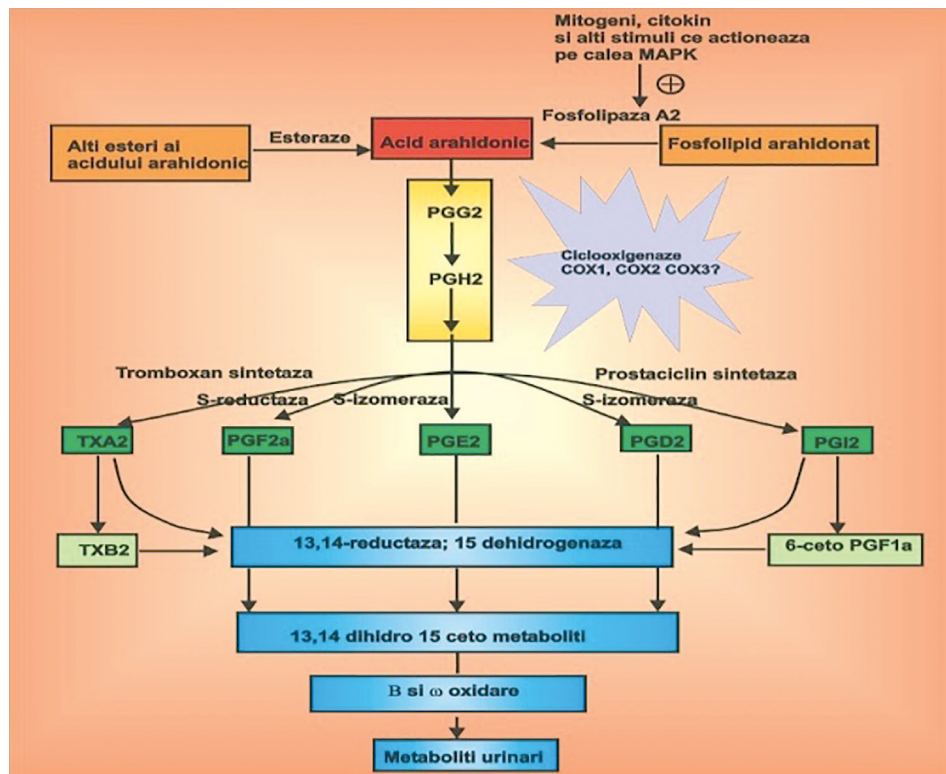
La doze mari de paracetamol, capacitatea de detoxifiere a glutatationului este





depășită și metabolitul toxic se leagă covalent de grupările-SH ale proteinelor hepatice, inducând citoliză hepatică; legare de proteinele plasmatiche, semnificativă dar variabilă (20 – 50%);

Difuziune și distribuire largă (inclusiv prin bariera hematoencefalică); Timp de înjumătățire scurt (*aprox. 2 ore*); Concentrația plasmatică, corespunzătoare afectării semnificative a ficatului, este:  $C_p > 200$  mcg/ml după 4 ore de la ingestie și  $C_p > 50$  mcg/ml după 12 ore



**Farmacodinamia:** inhibă biosintezei de prostaglandine (PG) implicate în nocicepție și termoreglare, inhibând enzima ciclooxygenaza (COX3) cu rol important în formarea lor,

PG au rol hiperalgeizant, sensibilizând terminațiile nociceptive la acțiunea substanțelor algogene (bradikinină, 5-HT). Prostaglandinele ( $PGE_2$  și  $PGI_2$ ) cresc sensibilitatea terminațiilor nervoase nociceptive (nociceptorilor) precum și eliberarea de substanță P, provocând hiperalgezie. Eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare în durerile somatice (nevralgii, artralgii, analgezic și antipiretic moderat etc). **Posedă acțiune analgezică, antipiretică, nu posedă efect antiinflamator.**



**Reacții adverse** posibile la doze mari:

- methemoglobinizant slab (efect puternic la indivizi cu enzimopatie de NADH methemoglobin – reductază);
- trombocitopenie, rar; purpură trombocitopenică;

- toxicitate hepatică, la doze mari (citolică hepatică);
- toxicitate renală;
- nefrită interstițială, necroză tubulară, insuficiență renală cronică la (doze mari )
- rabdomiolize ( destrucții ale mușchilor striati);
- erupții cutanate (eritem pigmentat fix, prurit);
- cosensibilizare cu sulfonamide și procaină.

**Intoxicația acută** cu paracetamol (la doze duble față de cele maxime de 3 g/zi):

**Semne și simptome:** necroză acută hepatică, cu dureri în hipocondrul drept; hepatomegalie; icter; GOT crescut; edem cerebral, encefalopatie.

Latența este de 1-2 zile pentru semnele clinice și cca 1 săptămână pentru insuficiența hepatică. 20 % din cazuri duc la deces. Efect letal la 25 g/zi.

**Antidot specific:** *N- acetilcisteina*, administrată în primele 12 ore.

**Tratamentul intoxicației acute**, cu antidotul *N-acetilcisteina*, urmează următoarea schemă: inițial 150 mg/kg în 200 ml sol. glucozată izotonică, în timp de 15 min; apoi 50 mg/kg în 50 ml, timp de 4 ore și 100 mg/kg în 1000 ml, timp de 16 ore.



**Contraindicații:** insuficiență hepatică și renală;

**Precauții:** durata tratamentului peste 5 zile, numai cu avizul medicului.

**Interacțiuni:**

- hepatotoxicele (alcool, izoniazidă, rifampicină, fenotiazine etc.) potențează toxicitatea hepatică a paracetamolului;
- inductoarele enzimatică (barbiturice etc.) grăbesc biotransformarea paracetamolului la metabolitul hepatotoxic;
- asociere cu precauție.

**Indicații** (cu analgezic-antipiretic, singur sau în asociații cu alte analgezice-antipiretice):

- algii ușoare și moderate (nevralgii, mialgii, cefalee, dismenoree);
- febră de etiologic diversă (infecții microbiene și virale);
- antipiretic de elecție la copiii mici.
- în viroze (caz în care acidul acetilsalicilic este contraindicat, deoarece poate precipita sindromul Reye);
- dureri reumatice.

**Posologie:** la adulți, de la 0,5-1 g de 2-4 ori /zi (max. 4 g /zi); copii (3-15 ani), de la 0,125-0,375 g de 2-3 ori/zi; copii 7-15 ani, 0,375 g de 1-3 ori /zi, 3-7 ani, 0,25 g de 1-2 ori/zi; 1-3 ani, 0.125 g de 1-3 ori/zi; 6-12 luni. 0,06 g de 2-3 ori/zi); 0-6 luni. 0,04 g de 1-3 ori/zi, i.m., la adult, 1 g de 1-2 ori /zi.



### **Analgezice neopioide cu acțiune periferică**

Analgezicele neopioide – sunt un grup de medicamente cu structura chimică variată care următoarele acțiuni principale: analgezică, antipiretică și antiinflamatoare.

## Clasificarea neopioidelor periferice în funcție de structura chimică:

### *Derivati de acid salicilic*

- acid acetilsalicilic
- acetilsalicilat de lizina
- salicilamida
- diflunisal
- benorilat (esterul ac. acetilsalicilic cu paracetamol)

### *Derivati de pirazolona*

- fenazona
- aminofenazona
- noraminofenazona (metamizol)
- propifenazona

### *Derivati de p-aminofenol*

- fenacetina

### *Derivati de chinolina* – glafenina

~ ● ~

~ ● ~

*Actiunile farmacodinamice principale (utile in terapeutica)*, de intensitate variabilă în funcție de grupa chimica, sunt:

1. **Analgezică** (metamizol, acid acetilsalicilic, paracetamol)
2. **Antipiretică** (aminofenazona, acid acetilsalicilic, paracetamol)
3. **Antiinflamatoare** (acid acetilsalicilic, aminofenazona)
4. **Antispastică** (pe musculatura netedă, musculotropă- metamizol, propifenazona)
5. **Antiagregantă**
6. **Nu au acțiune sedativă sau euforizantă.**

~ ● ~

~ ● ~

## Farmacodinamie

**Mecanismul de acțiune periferic** – analgezic și antiinflamator prin inhibarea biosintezei de prostaglandine (PG) implicate în nocicepție și inflamație, inhibând enzima cu rol important în formarea lor, ciclooxigenaza. PG au rol hiperalgeziant, sensibilizând terminațiile nociceptive la acțiunea substanțelor algogene (bradikinină, 5-HT). Prostaglandinele (PGE<sub>2</sub> și PGI<sub>2</sub>) cresc sensibilitatea terminațiilor nervoase nociceptive (nociceptorilor) precum și eliberarea de substanța P, provocând hiperalgezie. Eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare în durerile somatice (nevralgii, artralgii).

**Acțiunea analgezică** este de intensitate moderată (intensitate slab-medie), inferioară analgezicelor opioide. În condiții de farmacodinamie clinică sunt eficiente în special față de durerile somatice, în special de natură inflamatoare (ex. în bolile reumatismale), ca și în cazul unor dureri viscerale (cefalee, dismenoree, dureri postoperatorii). Durerea pornită de la viscerele cavitare este mai puțin influențată de acest tip de medicamente. Prezintă avantajul lipsei pericolului de farmacodependență.

~ ● ~

~ ● ~

**Farmacotoxicologie** *Nu produc euforie, toleranta, farmacodependenta, toxicomanie, deprimare respiratorie.* Sensibilizarea și reacțiile alergice sunt încrucisate în grupele analgezicelor-antipiretice și AINS. Efectele secundare sunt specifice fiecărei grupe chimice

**Farmacoterapie.** Analgezicele-antipiretice au câteva tipuri de indicații terapeutice bazate pe acțiunile: *analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, antispastică.*

- **Medicamente de prima alegere:** acid acetilsalicilic și paracetamol (cu care pot fi tratate cel puțin 80% din cazurile cu tulburări ce intra în sfera indicațiilor lor); restul cazurilor (inclusiv cele care prezintă contraindicațiile pentru aceste două substanțe) pot fi tratate cu: **Medicamente de alternativă:** propifenazona, fenazona, aminofenazona pentru tipurile de indicații folosite, medicamentele pot fi utilizate fie singure, fie asociate (tulburări mai accentuate), **utilizare sub forma de asocieri ca:**

**Analgezice neopioidice +**

- codeina (potentarea analgeziei)
- fenobarbital (efect sedativ)
- cafeina (vasoconstrictor în circulația cerebrală, util în cefalee vasculare)

~ ● ~

~ ● ~

## Indicații

### a. Indicații pentru acțiunea analgezică (potentată de acțiunea antiinflamatoare):

- nevralgii (dentară, intercostală, sciatică, etc), artralgii (artrite, artroze. etc), mialgii
- afecțiuni ortopedice (entorse, luxații, fracturi)
- dureri postoperatorii moderate
- cefalee

~ ● ~

~ ● ~

### b. Indicații pentru acțiunile analgezică – antipiretică – antiinflamatoare

- infecții virale acute ale căilor aeriene superioare cu febră (medicație simptomatic-patogenică în formele ușoare și medii, necomplicate)
- în febră infecțioasă se vor asocia medicației specifice (antibiotice și chimioterapice de sinteză), doar în caz de febră mare cu repercursiuni asupra aparatului cardio-vascular și SNC

### c. Indicații pentru acțiunile analgezică și antispastică

- colici (renale, biliare)
- dismenoree

~ ● ~

~ ● ~

## Reacții adverse:

### *digestive*

- disconfort gastric
- grețuri, vomă, diaree

- ulcer gastro- duodenal
- hemoragie digestiva

**alergice:** rinite, urticarie, erupții, edem angioneurotic, astm bronic

**respiratorii:** tuse, (febra), eozinofilie (cu infiltrate pulmonare, la alergici)

**nervoase:** cefalee, ameteli, stări confuzionale, halucinații, tulburări auditive (tinitus)

**hematologice:** anemie, trombocitopenie, anemie hemolitică (în caz de deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza), excepțional, aplazie medulară, agranulocitoză, risc trombotic – pentru coxibe. **hepatotoxice** (rare), **retenție hidrosalina**, **insuficiența renală acută reversibilă** (rar), **accidente severe** (rareori): **sindromul Steven-Johnson, Reye.**



### Derivații de pirazonă. Aminofenazona

**Fdin.:** analgezic și antipiretic mai intens decât acidul acetilsalicilic; antiinflamator moderat;

antispastic moderat (cu mecanism miotrop).

**Reacții adverse:** alergii (erupții cutanate); tulburări sanguine (leucopenie, agranulocitoză; anemie hemolitică, anemie aplastică); *cancer gastric* (prin biotransformare la nitrozamine cancerigene, în stomac, prin reacție cu alimentele în prezența HCl).

**Contraindicații** alergice la pirazolone: leucopenie.

Precauții: utilizare limitată. *A fost retrasă din uz. în multe țări.*

**Indicații :** dureri de intensitate moderată, febra, colici abdominale de toate tipurile



**Propifenazona Fdin. și Ftox.:** Profil farmacodinamic și farmacotoxicologic similar aminofenazonei.

**Deosebiri:** antiinflamator slab; **Avantaj-** nu este incriminat în inducerea cancerului gastric. **RA** semnalate: reacții alergice ușoare, rar (erupții cutanate) și severe foarte rar (sindrom Stevens – Johnson, șoc anafilactic). **Indicații** similare aminofenazonei.



### Metamizol (*noraminofenazonă, analgină*)

Profilul farmacodinamic și farmacotoxicologic asemănător cu aminofenazona.

**Deosebiri:** analgezic și antispastic mai intens; utilizat p.o și i.m; antipiretic slab; antiinflamator nesemnificativ, nu este incriminată în inducerea cancerului gastric.

**RA cele mai frecvente:** dereglări hematopoetice, agranulocitoză, noduli la injectare i/m.



**Fter. și Fgraf. Indicații:** dureri moderate și intense, de toate tipurile (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee, dismenoree, colici renale și biliare) inclusiv postoperatorii; colici (biliare, renale), dismenoree.



**Acid acetyl salicilic Fcin:** Absorbție p.o. relativ bună, majoritar la nivelul stomacului și duodenului superior.

*Biodisponibilitatea* p.o. este în funcție de forma fizică și forma farmaceutică:

- **forme polimorfe:** forma I (cristalizată din etanol) realizează Cp duble față de forma II

(cristalizată din n-hexan);

- **comprimatele efervescente** dau Cp dublă față de comprimatele obișnuite.

- **formele enterosolubile** realizează absorbție întârziată, Cp mai scăzute și Cp maximă la un timp de cea. 6 ore (față de cea. 1 oră în cazul formelor obișnuite gastrosolubile). Alimentele întârzie absorbția gastrointestinală.

Salicilatul este biotransformat în ficat, pe trei cai. Prioritar, prin *glicinoconjugare*, la acid saliciluric; *glucuroconjugare* la fenolglucuronidă și acilglucuronidă; în mică măsură, *hidroxilare* la acid gentizic (acid 2, 5 dihidroxibenzoic), metabolitul activ. ( $TI/2 = 2-4$  orc), la dozele de AAS mici și medii.



**Atenție!** *Cinetica de biotransformare a salicilatului* este de ordinul 2, de tip Michaelis-Menten, realizându-se cinetica de saturare a sistemelor enzimaticе, chiar la dozele medii, analgezice-antipiretice, de AAS. Aceasta deoarece glicinoconjugazele și fenolglucuroconjugazele au capacitate enzimatică limitată.

Procentul de legare al salicilatului de albuminele plasmaticе este redus semnificativ la concentrații toxice de salicilat (peste 400 mcg/ml), dar și în alte situații: hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, precum și la asocierea cu alte medicamente care circulă legate de albuminele plasmaticе în procent ridicat (alte AINS-uri etc).



**Difuziunea** și distribuția au loc la nivelul tuturor țesuturilor, dar inegal.

Difuziunea prin bariera hematoencefalică este semnificativă, dar lentă. Difuziunea prin placentă este rapidă, cu RA la făt.

**Atenție!** În intoxicația acută, în perioada secundă, de acidoză metabolică, este favorizată difuziunea în țesuturi, inclusiv în creier (datorită creșterii la pH acid, a proporției de formă neionizată), cu accentuarea fenomenelor toxice, spre deosebire de perioada primară de alcaloză respiratorie, când este favorizată eliminarea.



**Eliminarea** se face pe cale renală (filtrare glomerulară și secreție tubulară activă), sub formă de metaboliți, predominant acid saliciluric (respectiv 70 % acid saliciluric, 20 % glucuronizi și 3 % salicilat, pentru 1 g AAS și la pH=5).

Procentul de salicilat nebiotransformat și eliminat urinar crește cu doza de AAS, datorită saturării sistemelor enzimaticе precum și cu pH-ul urinii.



**Farmacodinamie.** *Analgezic moderat* (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biosintezei de PGE<sub>i</sub>, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente, la acțiunea algogenă a histaminei și bradikininei); *antipiretic moderat* (mecanism hipotalamic); *antiinflamator, antireumatic, puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatoare, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inductibile tip COX-2); *antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA<sub>2</sub> proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1); *uricosuric*, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cea 2 g / zi); *hipocolesterolemiant; hipoglicemiant;*

~ ● ~ ~ ● ~

### Efecte adverse

*Aparat digestiv: efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGI<sub>2</sub> și respectiv PGE<sub>2</sub> citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroși; *microhemorăgii gastrice* (la 1 – 3 g / zi);

*Sânge:* hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei; hiperagregare plachetară, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI<sub>2</sub> antiagregante, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.

*Aparat respirator:* bronhoconstricție, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

*Aparat renal:*

- reducerea filtrării glomerulare (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE<sub>2</sub>, vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină; SNC și analizatori:* euforie; tulburări de echilibru și auditive; acufene (zgomote în urechi);

~ ● ~ ~ ● ~

*Reacții alergice* mai frecvente pe teren alergic:

- erupții cutanate (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie;
- edem angioneurotic și laringian; șoc anafilactic.
- Sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită).



*Intoxicația acută la AAS:*

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație);

- ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO<sub>2</sub>);
- convulsii, delir;
- deces la copil (la 10 g AAS).

**Contraindicații:**

- ulcer gastro-duodenal; astm bronșic;
- diateză hemoragică;
- sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);
- alergii la salicilați;
- înainte de o intervenție chirurgicală (cu minim o săptămână).



**Indicații:**

- alții moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);
- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute)

*Atenție!* Excluse infecțiile virale, la copii sub 4 ani;

- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);
- afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).



**Diľfunisal.** Derivat fluorurat al acidului acetilsalicilic.

**Profil farmacologic:** asemănător AAS.

**Fdin.:** analgezic și antiinflamator mai potent ca AAS; antipiretic mai slab.

**Avantaj!** durată relativ lungă de acțiune.

**Ftox.:** tulburări gastrointestinale și hemoragii digestive, mai puțin frecvente față de AAS;

- tinitus, rar, la doze mari; reacții alergice (erupții cutanate, astm).

**Contraindicații:**

- ulcer gastroduodenal; astm bronșic; diateze hemoragice;
- insuficiență renală gravă; hipersensibilitate la salicilați;
- sarcină, alăptare.

**Interacțiuni:** potențarea efectelor anticoagulantelor impune prudență la asociere, cu reducerea dozei de anticoagulant oral cumarinic.

**Indicații:** durere de intensitate moderată; afecțiuni reumatismale inflamatorii (artrită reumatoidă, osteoartrită) în tratamente de durată.



### 3.9. Substanțele psihotrope. Preparatele antipsihotice (neuroleptice)

1. *Substanțe ce reglează funcțiile SNC*
  - a) Anestezice generale
  - b) Etanol
  - c) Hipnotice
  - d) Analgezice
  - e) Antiepileptice
  - f) Antiparkinsoniene
  - g) Psihotrope
2. *Substanțe ce reglează funcțiile SN periferic*
  - a. *Cu influență asupra inervației aferente*
    - a. *micșorează sensibilitatea terminațiilor nervoase aferente*
      - a. anestezice locale
      - b. astringente
      - c. emoliente
      - d. adsorbante
    - b. *stimulatoare a terminațiilor nervoase aferente*
      - a. iritante
  - b. *Cu influență asupra inervației eferente (substanțele vegetotrope) – SNV*
    - cu influență asupra sinapselor colinergice.
    - cu influență asupra sinapselor adrenergice.

~ ● ~

~ ● ~

- **SUBSTANȚELE PSIHOTROPE** – substanțe utilizate în mod special în tratamentul afecțiunilor și dereglărilor psihice, inclusiv stărilor terminale (limitrofe, de graniță).
- Deosebirea *substanțelor psihotrope* de alte medicamente, capabile să exercite acțiune excitantă sau inhibitoare asupra SNC, ce sunt specifice pentru ele și considerate ca efecte adverse a lor, *constă în influența lor specifică pozitivă asupra funcțiilor psihice, ce asigură eficacitatea curativă în dereglările activității SNC.*

~ ● ~

~ ● ~

#### **PSIHOTROPELE SE SUBDIVID:**

##### **A. Psiholeptice:**

1. *Antipsihotice* (Neuroleptice) numite și „tranchilizante majore”.
2. *Normotimice* (antimaniacale).
3. *Anxiolitice* (tranchilizante) – numite și „tranchilizante minore”.
4. *Sedative*.

### B. Psihoanaleptice:

1. *Antidepressive* – numite și „*energizante psihice*”, timoanaleptice.
2. *Psihostimulatoare* – amfetamină (fenamină), cafeină.
3. *Nootrope* (stimulatoare neurometabolice).

### C. Psihodisleptice:

- Provoacă psihoze acute de scurtă durată. Importanță curativă nu prezintă.
- Însă – atenție în aspect social, deoarece provoacă dependență psihică.

Se folosesc psihotropele în tratamentul :

- psihozelor
- dereglărilor nevrotice și de tip nevrotic, însoțite cu stări de încordare; agitație; teamă (frică); anxietate (neliniște) și alte simptome
- multor boli somatice (CV, TGI etc.) – pentru diminuarea sau prevenirea depresiei, anxietății, crizelor de panică ce le însoțesc.

Preparatele psihotrope

	Substanțe utiliza- te preponderent în <u>psihoze</u>	Substanțe utilizate prepon- derent în dereglările psihice <u>cu caracter nepsihotic.</u> (așa numite stări terminale) – neuroze
Substanțe cu acțiune psihosedativă	Substanțele antipsi- hotice Antidepressive	Anxiolitice Substanțe sedative
Substanțe cu acțiune psihostimulatoare		Psihostimulatoare
Substanțele ce nu exercită la oameni sănătoși acțiune nici psihosedativă, nici psihostimulatoare	Preparatele pentru tra- tarea maniilor (săruri- le de litiu)	



## PSIHOLEPTICELE

### ANTIPSIHOTICE (NEUROLEPTICE)

- De la grecesc: „*neuron*” – nerv; „*leptos*” – subțire, fin
- Antipsihoticele (neurolepticele) fac parte din *grupa psiholeptice*, alături de *tranchilizante*. Sunt denumite și „*tranchilizante majore*”.
- Preparatele antipsihotice posedă acțiune antipsihotică și mai mult sau mai puțin – *sedativă* (calmantă).
- *Efectul antipsihotic* se manifestă prin *înlăturarea simptomaticei productive* a psihozelor (delir, halucinații) și reținerii dezvoltării (evoluției) ulterioare a bolii.
- *Acțiunea psiho-sedativă* se caracterizează prin calmarea totală, înlăturarea tensiunii afective, micșorarea agitației, anxietății, reducerea activității motorie.



## PSIHOZELE

- 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 simptomatologic, 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;
  - 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 mezocortical și mezolimbic, mediată de creșterea densității receptorilor D2 și asociată cu simptomele pozitive ale schizofreniei (excitație psihomotorie, tulburări de gândire, halucinații, delir);
- hiperactivitatea transmisiei serotoninergice, în sistemul motor mezo-limbic, mediată de receptorii 5-HT<sub>2A</sub> și asociată cu simptomele negative ale schizofreniei (apatie, izolare, lentoare în vorbire).



În fiziopatogeneza psihozelor sunt implicate hiperfuncțiile: dopaminergică și serotoninergică.

### TRANSMISIA DOPAMINERGICĂ:

Neuromediatorul chimic: dopamina (DA);

Familiiile receptorilor dopaminergici se diferențiază în funcție de sistemul efector:

- familia D<sub>1</sub> cuplată la adenilatciclază (AC), pozitiv prin proteina G<sub>s</sub>;
- familia D<sub>2</sub> cuplată la AC, negativ prin proteina G<sub>i</sub>;

Familia D<sub>1</sub> stimulează adenilatciclaza (AC), crește concentrația intracelulară de AMPc, Ca<sup>2+</sup>.

Familia D<sub>2</sub> inhibă adenilatciclaza (AC), scade concentrația intracelulară de AMPc, diminuează curenții de Ca<sup>2+</sup> dependenți de voltaj și amplifică curenții de K<sup>+</sup>.



### 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.



Antipsihoticele se subdivid în „tipice” și „atipice”

- 1) Pentru neurolepticele „tipice” este caracteristic dereglarea sistemului extrapiramidal (rigiditate musculară și alte dereglări motorii, parkinsonism).
- 2) La cele „atipice” dereglări extrapiramidale apar relativ rar și nu sunt pronunțate.

Motiv – un alt spectru de acțiune receptorală, *în special al diferitor subtipuri a dopaminoreceptorilor.*



Clasificarea:

a) În funcție de structura chimică:

I. *Antipsihotice „tipice”*

1. *Derivații fenotiazinei (fenotiazine):*

- clorpromazină (aminazină), trifluopromazină,
- levomepromazină, clorproetazină; tioridazină, pipotiazină, periciazină, perimetazină; proclorperazină,
- flufenazină (fluorfenazină),
- trifluoperazină (triftazină), tioproperazină,
- perfenazină (etaperazină).

2. *Derivații butirofenonei (butirofenone):*

- haloperidol, benperidol, trifluoperidol, droperidol.

3. *Derivații tioxantinei (tioxantene):*

- clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol, tiotixen.

4. *Derivații difenilbutilpiperidinei:*

- pimozid, fluspirilen, penfluridol.



II. *Antipsihotice „atipice”*

- benzodiazepine, (dibenzoxazepine, dibenzazepine, dibenzotiazepina)
  - clozapină, olanzapină, loxapină, clotiapină;
- benzamide:
  - sulpirid, tiaprid, amisulprid;
- alcaloizii din Rauwolfia:
  - reserpină;
- diverse grupe:
  - risperidon, quetiapin.



## FARMACODINAMIA

Ațiunile neurolepticelor (antipsihoticelor) sunt:

- acțiunea neuroleptică (antipsihotică)
- alte acțiuni, proprii diferitelor structuri

Acțiunea neuroleptică este caracterizată prin trei tipuri de acțiune:

a) *Acțiuni psiho-fiziologice* (utile în terapeutică) (*acțiune tranchilizantă majoră*):

- scad tonusul bazal al SNC;
- nu modifică facultățile intelectuale, dar încetinesc cursul gândirii;
- au efect tranchilizant major (scad tensiunea nervoasă, calmează hiperexcitabilitatea; suprimă anxietatea; produc neutralitate efectivă și emoțională);
- au efect hipnogen (hipnoinductor) și produc somnolență la dozele mari, dar ușor reversibilă;
- au efecte de echilibrare psiho-motorie (scad inițiativa motorie, agitația și agresivitatea);
- acțiune anti-amfetaminică (antagonizează efectul stimulator central al amfetaminei).



b) *Acțiuni clinice antipsihotice* (utile în terapeutică):

- acțiune antipsihotică, în psihoze acute și cronice;
- acțiunea antipsihotică selectivă asupra unor anumite „*simptome psihice-țintă*”.

c) *Acțiuni neurologice* (nedorite în terapeutică):

- sindrom neurologic extrapiramidal, cu manifestare clinică de tip sindrom Parkinson;
- akatizie; diskinezie.

*Mecanismele acțiunii antipsihotice (neuroleptice)*

Sunt:

- *depletirea (epuizarea) depozitelor de catecolamine* (dopamină, noradrenalină, adrenalină): ex. reserpină. Micșorează eliminarea și recaptarea neuronală a aminelor biologice;
- *antagonism (inhibitor) predominant dopaminergic D<sub>2</sub>*, la nivelul căilor dopaminergice mezocorticale și mezolimbice, în cazul neurolepticelor clasice (tipice): *sulpirid, haloperidol, pimozid, flupentixol, clorpromazină*; Antagonism cu dopamina și dopaminomimeticele (apomorfină, amfetamină etc.)
- *antagonism predominant serotoninergic*, pe receptorii 5-HT<sub>2A</sub>: neurolepticele noi „atipice”: *risperidon, clozapină*.



Corelația mecanism – „simptome țintă”:

- *Antagoniștii predominant D<sub>2</sub>* acționează predominant pe simptomele pozitive „floride” ale schizofreniei (halucinații, delir) – ex. *sulpirid* (antagonist selectiv D<sub>2</sub>), *butirofenone, fenotiazine* (neuroleptice antiproductive);

- *Antagoniști predominant 5-HT<sub>2A</sub>* acționează predominant pe simptome negative ale schizofreniei (apatie, izolare, greutate în vorbire) – ex. *risperidon*.



Alte acțiuni ale neurolepticelor

- Acțiune antiemetică, prin blocarea receptorilor D<sub>2</sub>, din zona bulbară chemoreceptoare declanșatoare (zona trigger), posedă toate neurolepticele clasice tipice ex. clorpromazina.
- Acțiune sedativă; exemple: reserpina (depletirea catecolaminelor), levomepromazina, clorpromazina, tioridazina, clorprotixen, clozapina (blocarea receptorilor alfa-1 din substanța reticulată activatoare bulbară).
- Acțiune anticonvulsivantă.
- Acțiune alfa-1 adrenolitică centrală (bulb, hipotalamus) și periferică (arteriole periferice), cu hTA posturală și hipotermie; ex. clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidon.
- Acțiune antimuscarinică (blocarea M-colinoreceptorilor), cu hiposalivație, constipație, dificultăți în micțiune, tulburări de vedere; ex. tioridazina, clorpromazina, olanzapina, clozapina.
- Acțiune antihistaminică H<sub>1</sub>; ex. prometazina, clorpromazina, clozapina, olanzapina.
- Acțiune de sporire a eliberării prolactinei (galactoree) prin blocarea receptorilor D<sub>2</sub> din hipofiză, cu hiperprolactinemie.
- Acțiune hipotermizantă, prin alterarea mecanismelor termoreglatoare, în hipotalamus.



## Farmacotoxicologie

Reacții adverse de tip:

- obișnuință și dependență fizică;
- efecte secundare.

a) *Obișnuința* apare numai pentru efectul sedativ – hipnogen.

*Dependența fizică* se manifestă prin sindrom de abstenență (caracterizat prin insomnie și diskinezii de tip coreiform), numai după întreruperea unui tratament lung, cu doze mari de neuroleptice puternice).

b) *Efecte secundare* sunt de două categorii:

1. *efecte neurologice*, de tip extrapiramidal (comune tuturor neurolepticelor clasice, predominant antagoniști dopaminergici):

a) Sindromul parkinsonian

- Constă în: hipertonie, hipokinezie și hiperkinezie (tremor).
- Apare după administrare prelungită, mai ales a neurolepticelor clasice dezinhibitoare; ex. butirofenone, fenotiazine, piperazini-lalchilice (tioproperazina, flufenazina), reserpina.

b) Akatizia (gr.a + kathizein = a sta jos)

- Apare în primele săptămâni.

- Este o formă de tulburare extrapiramidală, manifestată prin hiperkinezie (agitație motorie):
- bolnavul are o neliniște subiectivă, cu nevoie de mișcare și nu poate sta liniștit, în poziție așezat sau culcat;
- silit la aceste poziții, prezintă mișcări ale picioarelor, constante și necontrolabile conștient.



#### a) Diskinezii (Dislepsii)

Apar în primele zile de administrare.

Se manifestă sub formă de:

- contracturi musculare regionale (mai frecvente la fenotiazine);
- mișcări involuntare ale gurii, limbii, gâtului; crize oculogire, rigiditatea mușchilor trunchiului și extremităților (la butirofenone).

Diskinezii tardive pot să apară după ani de tratament și sunt ireversibile; la fel și „sindromul botului de iepure” (tremor perioral), care este o manifestare tardivă de sindrom parkinsonian.

#### a) Sindromul neuroleptic malign

Se manifestă la supradozare, prin:

- rigiditate musculară, catatonie, stare cataleptică;
- hipertermie, transpirație cu deshidratare;
- mortalitate ridicată (>10%).

Impune: suspendarea neurolepticului, tratament cu miorelaxante (dantrolen, etc.) și agoniști dopaminergici (bromocriptină, etc.)



## 2. *Efecte psihice, vegetative, endocrine și alte efecte secundare (specifice fiecărei grupe chimice).*

Efecte psihice

- stare de excitație trecătoare spontan, în primele două săptămâni („fază turbulentă” sau „reacție paradoxală”);
- stări delirante, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării; mai frecvente la vîrstnici – după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative (clorprotixen, tioridazină, clorpromazină);
- sindrom depresiv, cu tendință la sinucidere – la tratament cu reserpină și neuroleptice incisive.

Efecte vegetative

- *simpatolitice*: de tip alfa-1 adrenolitic (fenotiazine, butirofenone, dibenzodiazepine, benzoxazololi) sau neurosimpatolitic (reserpină) – manifestate prin somnolență, bradicardie, hTA;
- *antimuscarinice vagolitice* (fenotiazine, dibenzodiazepine); manifestate prin tahicardie, hiposalivație, constipație.



### **Efecte endocrine**

- Stimularea lactației – blocând receptorii dopaminici ai hipofizei, neurolepticele intensifică secreția prolactinei.
- Înfluențând asupra hipotalamusului, neurolepticul inhibă secreția corticotropinei și somatotropinei.
- Tulburări ale funcțiilor sexuale (consecință a hiperprolactinemiei):
  - feminine: creșterea secreției de prolactină, cu modificarea ciclului menstrual, amenoree, galactoree, frigiditate;
  - masculine: ginecomastie, scăderea libidoului.

### **Alte efecte adverse**

- Reacții alergice manifestate prin fotoalergii sau agranulocitoză, produse de către fenotiazine;
- Efecte toxice hepatice la fenotiazine (în special clorpromazină);
- Reacții locale (infiltrat, tromboză, embolism) – la administrare injectabilă, mai ales a levomepromazinei (se preferă calea per os).



### **Antipsihoticele „tipice”**

#### **A. Derivații fenotiazinei**

(Neurolepticele fenotiazinice)

În dependență de structura chimică (radicali la poziția N (10)) – subgrupe:

#### **I. Alifatici**

- clorpromazină (aminazină)
- levomepromazină
- promazină (propazină)
- trifluopromazină

#### **II. Piperazinici**

- trifluoperazină (triftazină)
- flufenazină (fluorfenazină)
- perfenazină (etaperazină)
- tioproperazină
- proclorperazină (meterazină)

#### **III. Piperidinici**

- tioridazină
- periciazină
- pipotiazină
- perimetazină



*FENOTIAZINE AMINOALCHILICE* (alifatic) (tip: clorpromazină și levomepromazină)

#### **CLORPROMAZINĂ (AMINAZINĂ)**

Are un spectru larg de acțiune:

- asupra SNC
- inervația periferică



- organele efectoare
- metabolism

#### *Asupra SNC*

- *efect sedativ, hipnogen și deprimant psihomotor pronunțat* (mai intens la levomepromazină);
- *efect antipsihotic moderat*;
- *efecte vegetative evidente* alfa-1 adrenolitice și antimuscarinice ( mai intense la levomepromazină);
- *sindrom extrapiramidal slab*, numai la administrare prelungită;
- *în doze mari – hipnotic-somn superficial*,
- *miorelaxant* -micșorarea activității motorie (inhibă reglarea supraspinală a tonusului muscular) – influență asupra nucleelor bazale, înlătură influența facilitară descendentă a formației reticulare asupra reflexelor spinale.

#### *Asupra măduvei spinale direct nu influențează;*

- *inhibă centrul termoreglator – hipotermie* (crește termoliza);
- *antivomitiv* – blocada dopaminoreceptorilor zonei declanșatoare (trigher) a centrului vomei (fundul ventricolului IV). Preîntâmpină voma provocată de apomorfina, morfină, antitumorale (cloretilaminele) – voma centrală;
- *potențează efectele preparatelor neurotrope*: anestezicelor generale, hipnoticelor de tip narcotic, analgezicelor opioide.



#### *Inervația periferică*

##### • *Acțiuni eferente:*

- $\alpha$  adrenoblocantă – pe fondalul clorpromazinei reacția presorie a Adr scade pronunțat sau apare efect inversat al Adr → PA scade;
- M-colinoblocant – se micșorează (asemănător atropinei) secreția glandelor salivare, bronșice, digestive. *Transmiterea impulsurilor prin ganglionii vegetativi nu dereglează.*

##### • *Acțiuni aferente:*

- efect iritativ – la administrarea topică (locală) urmată de anestezie;
- antihistaminică pronunțată (blochează receptorii H<sub>1</sub>-histaminici);
- spasmolitică musculotropă



#### **SCV (Sistem cardio-vascular)**

- micșorarea TA – mecanism complicat prin:
  1. inhibiția centrelor hipotalamusului
  2.  $\alpha$  adrenoblocant
  3. spasmolitic musculotrop
  4. inhibiția reflexelor vasoconstrictoare compensatorii
  5. micșorarea puterii contractile cardiace

E caracteristic tahicardie compensatorie reflectorie – la hipotensiune.

### **Farmacocinetica:**

*Se adminstrează enteral și parenteral. Durata de acțiune terapeutică ≈ 6 ore la administrarea unimomentană. Din TGI se absoarbe nu complect. Se metabolizează la primul pasaj hepatic (bariera hepatică). Biodisponibilitatea la administrarea entereală – 30%, i/v – se adminstrează lent – acțiune iritantă. În organism o mai mare parte se supune biotransformării. Clorpromazina și metaboliții se elimină prin rinichi și intestin. Excreția are loc lent (mai multe zile). La administrare îndelungată – se dezvoltă toleranța (deprinderea) referitoare la efectul sedativ, hipotensiv și alte efecte, atunci când acțiunea antipsihotică nu se modifică.*



### **Derivații piperazini (tot din fenotiazine la N<sup>10</sup>-ciclul piperazinic)**

#### 1. Trifluoperazină (triftazină)

- acțiune antipsihotică mai selectivă, decât clorpromazina;
- efect sedativ mai slab decât clorpromazina;
- efect antivomitiv – depășește clorpromazina (aminazina)
- efect hipotensiv, arenoblocant și miorelaxant mai slab decât clorpromazina;

mai frecvent apar dereglări extrapiramidale

#### 2. Flufenazină (fluorfenazină)

- efect antipsihotic analogic trifluoperazinei (triftazinei)
- efect antivomitiv – depășește trifluoperazina
- preparat cu acțiune prolongată – flufenazina decanoat – act. 7-14 zile și mai mult



### *Efectele adverse ale fenotiazinelor:*

- moleșeală totală (slăbiciuni);
- apatie, somnolență, uscăciunea în cavitatea bucală (xerostomie), disconfort în regiunea cordului și stomacului, posibilă hipotensiune, colaps ortostatic, uneori icter colestatic (clorpromazină);
- dereglări extrapiramidale (parkinsonism) (fenotiazine piperazinic);
- diskinezia tardivă (la administrarea mai multe luni și ani) –contractiile involuntare a musculaturii feței, limbii, extremităților și corpului. Mai des la persoane senili (vârsta înaintată)
  - *Se cere* suspendarea preparatelor antipsihotice sau reducerea dozei lor, suspendarea asocierii lor cu medicamente ce posedă acțiune M-colinoblocantă (antidepresive, antiparkinsoniene), se recurge la administrarea diazepamului.



- rar *sindromul neuroleptic malign* – ca rezultat al idiosincraziei la preparat: rigiditatea musculară, crește pronunțat temperatura corpului, suferă funcția SCV, se dereglează conștiința, 10-20% pacienți mor.

- Pentru tratarea sindromului:
  - diazepam, bromocriptină,
  - dantrolen (provoacă miorelaxarea prin blocarea ieșirii  $Ca^{2+}$  din reticulul sarcoplasmatic),
  - hipotermie extracorporală.
- dereglări dispeptice – pierderea apetitului, greață;
- în locurile administrării i/v, i/m, enteral – iritarea pielii și mucoaselor;
- posibile dermatite, inclusiv fotosensibilizarea pielii;
- leucopenie și agranulocitoză (rar, dar grave).



## B. NEUROLEPTICELE TIOXANTENE

- Reprezentanții: clorprotixen, clopentixol, flupentixol, sucloptixol, tiotixen.

### *CLORPROTIXEN (TRUXAL)*

- Acțiunea antipsihotică cedează derivaților fenotiazinici.
- Posedă acțiune antidepresivă.
- Posedă efect sedativ pronunțat.
- Posedă acțiune antivomitivă (antiemetică).
- Potențează acțiunea anestezicelor generale, hipnoticelor și analgezicelor opioide.
- Mai puțin inhibă  $\alpha$  – AR.

Efecte adverse: sunt analogice cu clorpromazina (aminazina). Mai rar fotosensibilizarea și pigmentarea pielii.



## C. NEUROLEPTICELE BUTIROFENONE

- Reprezentanții: haloperidol, benzperidol, droperidol.

### *HALOPERIDOL*

- Acțiunea se dezvoltă rapid și durează timp îndelungat. La administrarea enterală – concentrația maximă în sânge la 2-6 ore și se păstrează până la 3 zile.
- Se elimină prin rinichi peste 5 zile la 40 % din substanța administrată.
- Acțiune antipsihotică înaltă.
- Efect sedativ moderat.
- Mecanismul de acțiune antipsihotic (psihotrop)
  - blocada dopaminoreceptorilor;
  - $\alpha$ -adrenoblocada centrală;
  - dereglarea captării neuronale și depozitării Noradrenalinei.
- Blochează  $D_2$  – dopaminoreceptorii zonei declanșatoare a centrului vomei.
- Potențează acțiunea: *anestezicelor generale, hipnoticelor și analgezicelor opioide.*
- Nu reduce faza somnului „rapid” (spre deosebire de fenotiazine).

- Este lipsit de proprietăți ganglioblocante și atropinofore, slab blochează  $\alpha$ -AR periferici. PA nu micșorează, nu provoacă hipotensiune ortostatică.
- Efecte adverse:
  - mai frecvent dereglări ale sistemului extrapiramidal;
  - pot fi reacții cutanate;
  - rar leucopenie;
  - la supradozare – agitație, anxietate, frică, insonie.

#### DROPERIDOL

- latența și durata scurtă (2-3 minute și respectiv 30 minute, la administrare i/v);
- Indicații: urgențe psihiatrice; neuroleptanalgezie (în asociere cu analgezicul opioid -fentanil) – talamonal.

~ ● ~

~ ● ~

#### D. NEUROLEPTICELE DIFENILBUTILPIPERIDINE

- *Reprezentați:* pimizid (orap), fluspirilen (imap), penfluridol (semap).

##### *Profil farmacologic:*

- neuroleptice apropiate chimic și farmacologic de butirofenone;
- antipsihotice polivalente foarte potente și de durată lungă; efect anti-halucinator intens, iar antimaniacal și antiautistic moderat;
- efecte vegetative anticolinergice foarte slabe;
- tulburări extrapiramidale moderate;
- efect sedativ foarte slab.

~ ● ~

~ ● ~

#### *Antipsihotice „atipice”*

##### 1. *Neuroleptice benzodiazepine (dibenzazepine)*

##### *Reprezentați:*

- clozapină (azaleptină, leponex); olanzapină; loxapină; clotiapină.

##### *Clozapina*

##### *Profil farmacologic:*

- neuroleptice atipice (blocați neselectivi ai receptorilor dopaminergici  $D_1$ ,  $D_2$  și  $D_4$ , fiind blocați și ai receptorilor serotoninergici  $5-HT_{2A}$ , precum și ai celor muscarinici, adrenergici alfa-2 și beta, precum și histaminergici  $H_1$ ); *Clozapina are afinitate înaltă pentru receptorii  $5-HT_{2A}$  și  $D_4$ ; la olanzapină blocajul este predominant  $5-HT_{2A}$ ;*
- efecte antipsihotice, adrenolitice și anticolinergice pronunțate;
- *avantaj: risc minim de tulburări motorii neurologice; unicul din neuroleptice cu acțiune antipsihotică pronunțată, practic nu exercită acțiune extrapiramidală nedorită este clozapina (azaleptina).*

~ ● ~

~ ● ~

RA specifice sunt relativ frecvente și unele grave; de ex.: *supresia măduvei hematoformatoare și agranulocitoză reversibilă, dar posibil fatală, provocată de*

clozapină, cu o frecvență de 1-2% (impune monitorizare leucogramei); de aceea, clozapina este antipsihotic de rezervă pentru cazuri refractare (rezistența, toleranța la antipsihoticele „tipice”);

- Antipsihotice polivalente (active atât pe simptome pozitive „floride” cât și pe cele negative), cu eficacitate antipsihotică mai ales pe simptomele negative ale schizofreniei.
- Bine se absoarbe din TGI.
- Concentrație maximă în sânge – peste 2 ore.  $T_{1/2}$  -12 ore. Se elimină prin rinichi. Mai rar și mai puțin pronunțat provoacă dereglări extrapiramidale și diskinezia tardivă, decât alte antipsihotice – avantaj principal.
- E bine suportată. Sunt posibile hipotensiune, cefalee, vertij, hipersalivație, crește masa corporală, rar convulsii clonico-tonice. Acțiune pronunțată asupra M-colinoreceptorilor și  $\alpha_1$  – adrenoreceptorilor. E posibilă agranulocitoza- limitează utilizarea preparatului.



## 2. Neuroleptice benzamide

Reprezitanți: sulpirid, tiaprid, amisulprid

*Sulpirid*

- Sulpirid – un blocant selectiv al  $D_2$  dopaminoreceptorilor.
- Posedă acțiune antipsihotică pronunțată.
- Are acțiune antivomitivă, un efect sedativ nesemnificativ (slab).
- E posibilă o hipotensiune nu mare.
- Dereglările extrapiramidale sunt slab pronunțate.
- Din TGI se absoarbe rău.
- $T_{1/2}$  – 5-10 ore.



## 3. Alkaloizi din rauwolfia

Reprezitanții: reserpină

Mecanism de acțiune:

- depleția depozitelor de catecolamine (NA, ADR, DA), acțiune simpato-litică.

Fdin. și Fter.:

- neurosimpatolitic antihipertensiv, indicat în HTA;
- neuroleptic, indicat în psihoze – în caz de intoleranță la celelalte neuroleptice.

Ftox.: RA secundare

- de tip neurosimpatolitic;
- la dozele neuroleptice: depresie cu tendența la sinucidere.



## 4. DIVERSE GRUPE: Neuroleptice benzizoxazoli.

*RISPERIDON (rispolept)*

*Farmacocinetica:*

- absorbție bună, per os;
- metabolitul hidroxilat (9 – hidroxirisperidon) este activ ( $T_{1/2}$  aprox. 19,5h).

### Farmacodinamia:

- neuroleptic atipic (cu afinitate mai redusă pentru receptorii  $D_2$ , comparativ cu receptorii  $5-HT_2$ ),
- acțiune antipsihotică pronunțată;
- antagonist predominant  $5-HT_2$  serotoninergic;

*Efect antipsihotic marcat (neuroleptic polivalent)*, având eficacitate asupra simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei, cu predominanță pe simptomele negative (manifestări autistice);

- efect sedativ slab.

### Farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie:

Avantajul, față de neurolepticele tipice antagoniști predominant dopaminergici, este *absența practic a tulburărilor motorii extrapiramidale* (relativ rar, diskinezie tardivă sau sindrom malign la supradozare).

RA secundare specifice sunt: efecte de stimulare SNC (*insomnie, agitație*), disfuncții la nivelul centrului hipotalamic al sațietății (creștere ponderală), tulburări de natură vasculară (cefalee, rinită), și tulburări de vedere; hipotensiune, dereglări dispeptice, reacții alergice.

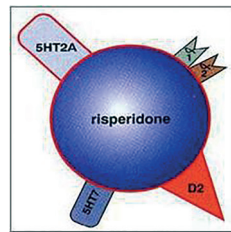
CI: deprimarea SNC indusă prin consumul de etanol sau medicamente deprimante ale SNC.

### Fter. Fgraf.:

- Risperidon este antipsihotic de primă linie.
- Indicația este în manifestările psihotice acute, tratament pe termen scurt.

### Indicații:

- ca neuroleptice în psihoze (schizofrenie, paranoia, manie, stări mania-co-depresive, îndeosebi cu excitații pronunțate, reacții afective, agresivitate, prezența delirului, halucinații);
- ca tranchilizante, la doze mici, în practica nepsihiatrică, pentru indicațiile tranchilizantelor;
- asociate cu antidepressive, în stările maniaco-depresive;
- ca antivomitive, în grețuri și vome intense, sughiț persistent (fenotiazine piperazinilalchilice);
- în anesteziologie: potențarea anestezicelor (anestezie potențată), hipnoticelor și analgezicelor opioide; neuroleptanalgezia (droperidol) – cu analgezicul fentanil (talamonal);
- sedative;
- în tratamentul complex a dependenței medicamentoase (pasiunii) provocată de analgezicele opioide și alcool etilic (etanol).



### Farmacoepidemiologia (contraindicații):

- Parkinsonism, epilepsie, folosirea alcoolului, graviditatea și alăptarea.
- Precauții: în afecțiuni hepatice, renale, SCV cu decompensări, afecțiuni organice a SNC, dereglări a hematopoiezei.
- Nu trebuie administrate până și în timpul activității șoferilor și altor persoane de profesie ce necesită reacții psihice și fizice rapide.

- La cei cu glaucom se cere periodic de controlat tensiunea intraoculară.
- La administrare îndelungată la majoritatea antipsihoticelor se dezvoltă obișnuința (deprinderea).
- Dependența (pasiunea) nu se dezvoltă.



### SUBSTANȚE ÎN TRATAMENTUL MANIILOR (ANTIMANIACALE)

– o stare bolnăvicioasă de excitații majorate, una din fazele psihozei maniacal-depresivă (de la grec.: mania – fără minte).

*În tratamentul maniilor pot fi folosite:*

1. *Antipsihoticele*
2. *Sărurile de litiu*
  - carbonat de litiu
  - citrat de litiu
3. *Alte medicamente:* antiepileptice în profilaxia stărilor maniaco-depresive
  - carbamazepină
  - valproat de sodiu, gabapentin

Antipsihoticele sunt eficace nu numai în manii, dar în general în stări de agitare (retrăiri puternice, stări de agitație) de diversă proveniență. Acțiunea lor se manifestă prin inhibiție totală, apatie și somnolență.

Sărurile de litiu acționează mai specific: în manii – normalizând într-o măsură oarecare starea psihică, *dar nu provoacă inhibiție totală*. Poate fi un efect sedativ slab.

Sărurile de litiu – în fond în tratamentul maniilor

Mecanismul de acțiune:

- Influențează asupra fluxului ionilor de  $\text{Na}^+$ .
- $\text{Li}^+$  – un cation monovalent penetrează prin canalele de  $\text{Na}^+$  intracelular, unde parțial substituie  $\text{Na}^+$ .
- $\text{Li}^+$  – mai lent iese din celulă, și dereglează viteza metabolismului intra- și extracelular a ionilor de  $\text{Na}^+$ , precum și distribuția  $\text{K}^+$ , ceea ce poate reflecta asupra procesului depolarizării membranare.



Nu se exclude și influența  $\text{Li}^+$  asupra metabolismului monoaminelor. Sunt date că  $\text{Li}^+$  micșorează eliminarea noradrenalinei și dopaminei.  $\text{Li}^+$  influențează transmițătorii secundari.

- blochează calea fosfoinozitolică și reduce formarea inozitoltrifosfatului și diacilglicerolului;
- transmițătorii secundari pentru sistemul  $\alpha$ -adrenoreceptorilor și M-colino-receptorilor;
- micșorează conținutul AMPc (un al 2-lea transmițător) prin inhibiția adenilatciclazei.

Farmacocinetica

La administrarea enterală sărurile litiului se absorb bine din intestin. Se distribuie uniform în organism. Penetrează bariera hematoencefalică. În lichidul rahi-

dian Li<sup>-</sup> se conține de 2 ori mai puțin, decât în plasma sanguină. Se elimină prin rinichi prin filtrație, 4/5 se reabsoarbe. T<sub>1/2</sub> – 24 ore.

Viteza de eliminare a Li<sup>-</sup> poate fi intensificată prin creșterea NaCl în dietă.

Li<sup>-</sup> se reține în organism: (poate fi intoxicarea)

- la micșorarea administrării NaCl (dieta fără sare)
- la abuzul de eliminare a Na (adm. diureticelor ce elimină Na)

Li<sup>-</sup> se elimină cu laptele mamei – poate provoca intoxicarea copilului.

În practica medicală se folosesc diverse săruri de litiu (carbonat, clorură, iodid, acetat, citrat).



### **Litiu carbonat (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)**

- Se administrează numai enteral.
- Se folosește – tratamentul maniilor, în profilaxia maniilor și depresiilor (în psihoza maniaco-depresivă).
- Se deosebesc de antipsihotice:
  - efectul se dezvoltă mai lent (2-3 săptămâni)
  - acțiune mai selectivă – în manii
  - lipsește efectul sedativ pronunțat ( nu provoacă slăbiciune, apatie)
  - au un index terapeutic de 2-3, adică mraja terapeutică mică, ceea ce necesită un control regulat al concentrației lor în sânge (să nu depășească 1,6 mekv/l).



#### *Efecte adverse:*

- dereglări dispetice, slăbiciuni musculare, tremor, poliurie, sete. Uneori gușa netoxică.

#### *Contraindicații:*

- în dereglările funcției excretorii a rinichilor
- în disfuncția glandei tiroide

#### *Cu precauție în:*

- boala ulceroasă a stomacului și intestinului.
- colecistite.

#### *Intoxicația acută:*

- vomă, diaree, ataxie, dizartrie, convulsii
- În cazuri grave – coma cu sfârșit letal.

*Tratamentul:* intensificarea eliminării litiului din organism prin administrarea diureticelor osmotice, Na hidrocarbonat, la necesitate hemodializă.

- Pentru profilaxia dezvoltării stărilor maniacal – depresive uneori se utilizează preparate antiepileptice:
  - carbamazepină și valproat de sodiu (dacă sărurile de Li<sup>-</sup> nu sunt eficiente).



### 3.10. Anxioliticele (tranchilizantele). Remediile sedative

#### ANXIOLITICELE (TRANCHILIZANTELE)

*Anxiolitic:* de la latin – *anxius* – *anxios*, plin de fobie, cuprins de teamă, frică greces. – *lysis* – dizolvare, scindare

*Tranchilizante:* de la lat. *tranquillum* – liniște

- Anxioliticele uneori se numesc și *ataractice* (de la greces. *ataraxia* – imperturbabilitate, calmitatea duhului), *tranchilizante minore*, precum și *psihosedative*, *psihostabilizatoare*, *preparate antineurotice*.
- *Anxietatea* (lat. *anxietas* – neliniște) – este o stare afectivă patologică, caracterizată prin:
  - neliniște psiho – motorie;
  - teamă nedeslușită, fără obiect real;
  - teama legată de o presupusă posibilitate a unui pericol iminent sau insucces iminent;
  - reacții vegetative multiple, însoțitoare.
- *Anxietatea se manifestă:*
  - rar și pentru scurt timp la oamenii sănătoși;
  - ca *un simptom inevitabil*, frecvent și de intensitate mare în multe boli medicale și simptom cardinal în multe tulburări psihiatrice.
- *Clasificarea anxietății care însoțește bolile psihice:*
  - *anxietate nevrotică* (integrare înconștientă), în neuroze;
  - *anxietate psihotică* (proces endogen), în psihoze (schizofrenie, boli maniaco-depresive).

Anxietatea este asociată în mod obișnuit cu depresie, fobii (agorafobia și altele) și multe tulburări de personalitate



#### BAZE NEUROCHIMICE *Neuromediatorii implicați în anxietate:*

- catecolaminele (NA, ADR);
- serotonina (5-HT)
- Transmisia GABA – ergică. Transmisia inhibitoare, larg răspândită în SNC. Transmisia GABA – ergică conține în majoritate neuroni intercalari scurți. *Neuromediator:* acidul  $\gamma$  – aminobutiric (GABA).  
*Sistemele efectoare ale receptorilor GABA:*
  - GABA – A: canale ionice Cl<sup>-</sup> (deschidere), cu hiperpolarizarea postsinaptică;
  - GABA–B1: canale ionice de K<sup>+</sup>/Go (deschidere) și canale ionice de Ca<sup>2+</sup>/Go (închidere);
  - GABA – B2: (adenilatciclaza), AC/Gi (inhibiție), rezultând AMPc (scădere).



*Anxioliticele (tranchilizantele)* – substanțe ce influențează predominant unele procese psihice și fac parte din clasa mare a medicamentelor psihotrope, grupa psiholeptice.

Farmacodinamia: principalele efecte ale acestor preparate: anxiolitic (tranchilizant); sedativ; alte acțiuni.

Acțiunea anxiolitică (tranchilizantă):

- diminuarea anxietății (acțiune anxiolitică)- înlăturarea neliniștii, fricii, anxietății);
- reducerea stării de tensiune psihică (internă);
- calmarea excitației psiho-motorii;
- temperarea reacțiilor emoționale;
- echilibrarea comportamentului afectiv;
- absența influențării vigilității, facultăților intelectuale, funcțiilor senzoriale;
- potențează alte deprimante SNC, neselective sau selective (anestezice generale, hipnotice, anticonvulsivante, analgezice).

Alte acțiuni ale tranchilizantelor:

- miorelaxantă (meprobamat, diazepam);
- anticonvulsivantă ( diazepam, clonazepam);
- hipnoinductoare, în insomniile psihogene (nevrotice) (diazepam, nitrazepam, flunitrazepam);
- inductoare a anesteziei generale (midazolam).

*Asupra inervației vegetative majoritatea preparatelor nu influențează.*

*Anxioliticele nu provoacă dereglări extrapiramidale.*



#### **CLASIFICAREA ANXIOLITICELOR (TRANCHILIZANTELOR):**

În funcție de mecanismul de acțiune:

- Agoniștii receptorilor benzodiazepinici – stimulanți ai transmisiei inhibitoare GABA (benzodiazepine):
  - diazepam,
  - oxazepam,
  - fenazepam,
  - clordiazepoxid,
  - lorazepam,
  - alprazolam,
  - midazolam, etc.
- Agoniștii receptorilor serotoninergici. Inhibitori ai transmisiei serotoninergice, prin mecanism *agonist* pe autoreceptorii serotoninergici  $5-HT_{1A}$  (*presinaptici*).
  - buspirona
- Cu diverse tipuri de acțiune:
  - simpatolitic central:
    - beta-adrenoblocant (propranolol);
    - agonist presinaptic alfa-2 (clonidina);

- $\alpha$ -adrenoblocant – proroخان (piroxan);
- colinoblocator central – benactizin (amizil);
- alte preparate: meprobamat (meprotran); mebicar; benzoclidin (oxilidin);.



Mai des se folosesc agoniștii receptorilor benzodiazepinici:

Anxioliticele (Tranchilizantele) benzodiazepine:

Clasificarea benzodiazepinelor, în funcție de semiviața eliminării și durata de acțiune.

- lungă (30-90 ore):
  - fenazepam, diazepam, medazepam (mezepam), clordiazepoxid, flurazepam, clorazepat, clobazam;  $T_{1/2} = 24 - 48$  ore;
- medie-intermediară (10-30 ore):
  - lorazepam, nitrazepam, flunitrazepam, alprazolam, nozepam (oxazepam) estozolam;  $T_{1/2} - 6-24$  ore;
- scurtă (sub 10 ore):
  - midazolam (mezepam), triazolam, tofisopam;  $T_{1/2} \leq 6$  ore



Acțiuni farmacodinamice (efectele de bază ale benzodiazepinelor):

- *anxiolitică pronunțată* (selectivă la : clordiazepoxid, medazepam),
- *sedativ-hipnoinductoare* (intensă la: diazepam);
- *hipnotică* (micșorând tensiunea emoțională – contribuie la apariția somnului) – nitrazepam.
- *miorelaxantă*: diminuează reflexele polisinaptice spinale și dereglează reglarea lor supraspinală (intensă la diazepam). Astfel de substanțe se referă la miorelaxante centrale.
- *anticonvulsivantă* (antiepileptică)
- *amnestică* (în doze mari pot provoca amnezie);
- *potențează acțiunea deprimantă* asupra SNC a substanțelor cu acțiune de tip stupefiant.
- *inervația vegetativă nu influențează*, adică nu posedă acțiune M-colinoblocantă, ganglioblocantă și adrenoblocantă.
- *nu modifică în dozele obișnuite TA.*



*Mecanismul de acțiune:*

- *Benzodiazepinele sunt agoniști ai receptorilor benzodiazepinici*, care sunt strâns legați cu GABA – receptorii. La stimularea receptorilor benzodiazepinici are loc activarea alosterică a receptorilor GABA. Interacțiunea benzodiazepinelor cu receptorii benzodiazepinici se manifestă prin efect

GABA-mimetic, ce duce la creșterea frecvenței de deschidere a canalelor ionilor de  $\text{Cl}^-$  cu majorarea penetrării  $\text{Cl}^-$ . Apare hiperpolarizarea membranei cu inhibarea formării potențialilor de acțiune, reducerea excitabilității nervoase și inhibiția activității neuronale.

- Inhibarea recaptării adenozei (neuromediator ai neurotransmisiei modulate purinergice) în neuroni.



### PROFILUL FARMACOCINETIC AL BENZODIAZEPINELOR

- *Absorbția* per os este bună, cu viteze diferite, în funcție de gradul de lipofilie; i.m. rata absorbției mai mică decât per os; se absorb bine din TGI în special în duoden,
  - mai bine se absoarbe – diazepam;
  - mai lent – nozepam, lorazepam;
  - loc intermediar – alprazolam, midazolam.
- *Difuziunea* prin bariera hemato-encefalică, prin placentă și laptele matern este bună; mai rapidă pentru benzodiazepinele mai lipofile (ex. diazepam);
- *Legare de proteinele plasmatic*e este în procent mare (70 – 90%), corelat cu gradul de lipofilie (de ex. 90% la diazepam); fiind lipofile – cantități mari se depozitează în țesutul adipos.



*Biotransformarea* la nivelul sistemelor microzomale hepatice se desfășoară în 1-2 faze, în funcție de subgrupul chimic și anume:

- a) o singură fază, de glucuroconjugare la glucuroconjuțați inactivi;
  - b) două faze:
    - *Faza I*, de hidroxilare;
    - *Faza II-a*, de glucuroconjugare a derivaților hidroxilați, la glucuroconjuțați inactivi (toate grupurile cu benzodiazepine hidroxilate în faza I-a).
- *Metaboliții, conjuțații și cantități mici de preparat în stare neschimbată* se elimină în special prin rinichi, parțial-intestine (biliară).
  - Eliminarea biliară este urmată de circuitul enterohepatic al metaboliților activi hidroxilați, cu prelungirea semivieții de eliminare.



### MEDICAMENTE ANXIOLITICE (TRANCHILIZANTE) BENZODIAZEPINE

- Unul din cele mai eficiente anxiolitice este fenazepamul. După acțiunea anxiolitică și hipnotică el depășește diazepamul.

Benzodiazepine de tip diazepam

Reprezentanți: diazepam, clordiazepoxid, medazepam, bromazepam, clorazepat, flurazepam.

Profil farmacocinetic:  $T_{1/2}$  lung (15-60 ore); biotransformarea la metaboliți activi (nordazepam, oxazepam). Durata de acțiune lungă.

## DIAZEPAM

### Farmacocinetica:

- *Lipofilie înaltă*, cu o absorbție per os rapidă și practic completă; *Atenție!* Viteza absorbției crescută la asocierea cu alcool. Concentrația plasmatică maximă se atinge la cca 1 oră (0,5-1,5 ore) de la administrare; *steady state la 7 zile*;
- *Legarea de proteinele plasmatică* este foarte înaltă (98,7%);
- *Distribuirea rapidă* în creier, prin bariera hemato-encefalică, este urmată de redistribuirea în țesutul adipos. *Atenție! La obezi, posologia se stabilește în funcție de greutatea reală, numai în tratament de scurtă durată; în tratament de lungă durată este posibilă acumularea în țesutul adipos, cu efecte de supradozare;*



*Biodisponibilitatea* diazepamului este scăzută, per os, datorită biotransformării masive la primul pasaj hepatic. Totuși dozele utilizate per os nu trebuie să fie crescute corespunzător efectului primului pasaj asupra substanței active, deoarece metabolii formați sunt activi;

- *Biotransformarea pe căile SOMH* (sistem oxidativ microsomial hepatic), la doi metaboliți activi: la nordazepam și oxazepam. Oxazepamul activ este glucuronoconjugat la metabolit final inactiv;
- *Timpul de înjumătățire* al diazepamului este *crescut* (de 2-5 ori) în cazul în care biotransformarea hepatică este dominată: *nou-născuți, vârstnici, insuficiența hepatică, consum de alcool; timpul de înjumătățire este mai scurt la fumători;*
- *Eliminarea pe cale renală*, în formă de metabolit glucuronoconjugat. O parte se elimină pe cale biliară și participă la circuitul entero-hepatic;
- *Variabilitatea farmacocinetică individuală este mare și în consecință, dozele trebuie individualizate foarte atent.*

Fdin., Fter. și Fgraf.:

- *Acțiunea anxiolitică intensă* este utilă în terapia sindromului anxios, sindromului psiho-neurovegetativ, anxietății din neuroze și psihoze, anxietății însoțite de insomnie.
- *Acțiunea miorelaxantă intensă* poate fi utilizată pentru combaterea contracturilor și stărilor spastice musculare.
- *Acțiunea anticonvulsivantă* este indicată în stări convulsive de diferite cauze (tetanos etc.) și în stare de rău epileptic.
- *Efectul sedativ – hipnoinductor* este indicat în hiposomnia din neuroze sau psihoze.
- *În preanestezie* este util pe cale i.v.



## FARMACOTOXICOLOGIE ȘI FARMACOEPIDEMIOLOGIE

- RA proprii benzodiazepinelor administrate în primul trimestru de sarcină: efecte teratogene (fisuri labio-palatine).

- *RA comune tranchilizantelor*: somnolență, încetinirea reacțiilor motorii (ataxia), dereglarea memoriei, slăbiciuni, diplopie, cefalee, greață, dereglarea ciclului menstrual, reducerea potenței sexuale, erupții cutanate, obișnuință, farmacodependență cu sindrom de sevraj (suspendare).
- *Obișnuința (deprinderea)* se instalează după administrarea cronică, cu tendința la mărirea dozei.
- *Toleranța și Farmacodependența (fizică și psihică)* este dezvoltată la administrarea de doze mari, timp îndelungat (6 luni). Întreruperea bruscă declanșează *sindromul de sevraj (suspendare, Rebound)* manifestat prin: insomnie, anxietate, agitație, stare confuzională. Sindromul de sevraj apare numai după câteva zile de la întreruperea administrației, în cazul benzodiazepinelor cu timp de înjumătățire lung, dar se declanșează brusc și este sever, în cazul benzodiazepinelor cu timp de înjumătățire scurt (triazolam, alprazolam, tofisopam, oxazepam).
- *Antidot în intoxicație*: antagonist al benzodiazepinelor- *Flumazenil (Anexate®)*



## FLUMAZENIL

Mecanism de acțiune: *antagonist competitiv al benzodiazepinelor, pentru situsul benzodiazepinic situat pe complexul receptor GABA. Blochează receptorii benzodiazepinici și înlătură complet sau reduce expresivitatea majorității efectelor centrale a anxioliticelor benzodiazepinice.*

Farmacocinetica.

Epurarea prin biotransformare hepatică la metaboliți inactivi – la primul pasaj hepatic.

$T_{1/2}$  foarte scurt ( $T_{1/2}$  cca. 30-60 min.). Durata efectului, foarte scurtă (30-60 minute). Poate fi administrat repetat.

Fdin., Fter. și Fgraf.:

Indicație: *antidot* la supradozarea sau intoxicația acută cu benzodiazepine și pentru antagonizarea sedării (lichidarea efectelor) benzodiazepinice din anestezia generală (practica chirurgicală sau diagnosticare).

*Calea de administrare este intravenoasă.*



- Sunt benzodiazepine cu acțiune anxiolitică pronunțată și lipsite sau minim efect *sedativ-hipnotic*. Astfel de preparate se numesc „anxiolitice” (tranchilizante) de zi.

*Face parte: MEDAZEPAM (mezepam, rudotel)*

Profil farmacologic asemănător cu al diazepamului, cu următoarele deosebiri:

- Biotransformare ca la diazepam;
- $T_{1/2}$  este lung, atât pentru medazepam (25-55 ore), cât și pentru metaboliții activi (30-90 ore);
- Anxiolitic de intensitate mai scăzută, comparativ cu diazepamul;

- *Efectele hipnotic-sedativ, miorelaxant și anticonvulsivant sunt foarte slabe;*
- RA au frecvență mai redusă, somnolența de intensitate redusă (*tranchilizant de zi*), este mai frecventă la vârstnici.

Fter. și Fgraf.: indicație ca anxiolitic.



## 2. *Tranchilizante agoniști 5-HT<sub>1A</sub> serotoninici*

Reprezentați: buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona.

### BUSPIRONA

- Mecanism de acțiune, indirect:
  - *Agonist al receptorilor serotoninici 5-HT<sub>1A</sub> presinaptici ai creierului, cu diminuarea eliberării și favorizarea recaptării serotoninice. Stimularea receptorilor contribuie la un efect autoinhibitor ce duce la reducerea activității neuronilor nucleului central inferior (Nucleus raphei), micșorarea sintezei și eliminării serotoninice.*
  - Buspirona se mai leagă cu receptorii dopaminici.
  - Nu posedă efect GABA – ergic mimetic.
- Profil farmacodinamic:
  - *Selectiv anxiolitic* pronunțat aproape analogic cu diazepam;
  - Nu interacționează cu receptorii benzodiazepinici și sunt absente acțiunile adiacente cunoscute la benzodiazepine și anume: sedativ-hipnotic, miorelaxant și anticonvulsivant.
  - *Efectul se instalează lent*, după un tratament de peste o săptămână (datorită mecanismului indirect de acțiune).



Farmacocinetica:

- Se absoarbe bine din TGI.
- Bd per os, mică ( $\approx 4\%$ ) datorită biotransformării la nivelul primului pasaj hepatic (până la 90%);
- T  $\frac{1}{2}$  – reducerea concentrației în sânge cu 50% → 4-8 ore;
- Se leagă cu proteinele plasmatiche 95%.
- Eliminare renală și digestivă
- Fdin., Fter. și Fgraf.:
  - Anxiolitic util în anxietate cronică, datorită instalării lente a efectului (zile-săptămâni).
  - *Este ineficace în atacuri de panică.*
- F.tox. și Fepid.:
  - RA relativ frecvente sunt: amețeli, cefalee, stare de excitație (nervozitate), greață, diaree, parestezii. Slab pronunțată este capacitatea de a provoca deprinderea și pasiunea (dependență medicamentoasă).



### 3. ALTE TRANCHILIZANTE (CU ALT TIP DE ACȚIUNE)

#### MEPROBAMAT

Fdin., F.tox.:

*Atenție!*

- efect miorelaxant intens → efect secundar: miastenie; CI: miastenia gravis;
- potențarea deprimării SNC până la comă, produsă de alcool în cantitate mare;
- Contraindicații: asocierea cu alcoolul, copii sub 3 ani;
- Supradozarea poate provoca HTA severă, deprimare respiratorie și moarte.



*Derivat difenilmetanului – benactizin (amizil).*

*F.dinamia.* Face parte din colinoliticele centrale.

- Așinează sedativă se datorează inhibiției – M colinoreceptorilor formațiunii reticulare a creierului.
- Intensifică acțiunea substanțelor de tip stupefiant și analgezicelor opioide.
- Posedă acțiune anticonvulsivantă.
- Inhibă reflexul tusei.
- Posedă acțiune M-colinoblocantă periferică: (micșorează spasmul musculaturii netede, dilată pupilele, inhibă secreția glandelor).
- Posedă acțiune anestezică și antihistaminică.

*F.cinetica.* Se absoarbe bine din intestin. Acționează câteva ore. Se elimină cu urina.

*Efectele adverse* sunt datorate acțiunii atropinofore (xerostomie, tahicardie, dilatarea pupilelor etc.).

*Contraindicat* în glaucom.

*La anxiolitice se referă și trioxazin, benzoclidin (oxilidin) și al.*

*Proprietăți anxiolitice posedă și β – AB (propranolol).*



#### FARMACOTERAPIE

*Indicațiile (benzodiazepinelor) în funcție de spectrul farmacodinamic și profilul farmacocinetic:*

- în neuroze și stări de tip nevrotic (*anxiolitic*);
- în sindromul anxios (*diazepine, tip diazepam*, care sunt anxiolitice intense și cu eliminare lentă) (*clordiazepoxid, medazepam etc.*);
- în hiposomnii psihogene, nevrotice (*diazepine, tip nitrazepam*, care sunt sedativ-hipnogene intense, cu durata de acțiune intermediară (*insomnii – nitrazepam*));
- în convulsii și epilepsie (*clonazepam, nitrazepam, diazepam*), în statusul epileptic – i/v (*anticonvulsivante*);



- în stări spastice ale mușchilor striati: benzodiazepine miorelaxante ca *diazepam* i/v (ca *miorelaxante*);
- inducția anesteziei generale și preanestezie (*midazolam*, *diazepam*) (premedicație în intervenții chirurgicale);
- tratamentul alcoolismului, în curele de dezintoxicare (*diazepam* i.v. sau per os, în doze repetate).



## REMEDIILE SEDATIVE (SEDATIVELE)

1. Bromuri
  - Bromură de sodiu (Natriu bromid),
  - Bromură de potasiu (Kaliu bromid).
2. Benzodiazepine
  - Diazepam,
  - Clordiazepoxid etc. în doze mici.
3. Barbiturice (în doze mici)
  - Barbital sodiu,
  - Fenobarbital.
4. Proveniența vegetală
  - Odolean (Valeriana),
  - Păducel (Crataegus),
  - Talpa găștei (Leonurus).
5. H<sub>1</sub> – antihistaminice
  - Difenhidramină,
  - Clemastină.
6. Remedii combinate
  - Corvalol,
  - Valocordin,
  - Beloid.

*F.dinamia.* Toate posedă acțiune calmantă moderată. Ele deprimă procesele mentale, scad activitatea motorie, pot liniști unele reacții psiho-vegetative, în general calmează stările de excitație și agitație psihomotorie.



*Din bromuri mai des se folosește bromura de sodiu, bromura de potasiu.*  
 Acțiunea lor constă în intensificarea proceselor de inhibiție în scoarța cerebrală.

*Efectul bromurilor* depinde de tipul SN și starea lui funcțională.

Mai pronunțată acțiunea bromurilor este în neuroze. Bromurile posedă proprietăți antiepileptice, dar cedează altor antiepileptice după activitate.

*F.cinetica.* Se absorb bine din TGI. Se distribuie în organism ca și clorurile (extracelular). Se elimină prin rinichi timp îndelungat. Micșorarea concentrației de bromuri în plasmă cu 50% are loc peste 7 zile.

Se mai elimină și prin intestin, glandele sudoripare și mamare.

*Indicații.* Se folosesc bromurile în neuroze, excitabilitatea mărită, insomnie. Ca antiepileptice se folosesc rar (în insuficiența celor de bază, sau în tratamentul complex).

Bromurile nu sunt avantajoase terapeutic, deoarece efectul se instalează lent și riscurile legate de toxicitatea cumulativă sunt mari.



*F. toxicologia.* Bromurile se elimină lent și se pot cumula → cauza intoxicației cronice – *bromism*.

Se manifestă prin inhibiție totală, apatie, dereglarea memoriei, leziuni cutanate tipice (acnee bromice).

Acțiunea iritantă a bromurilor duce la inflamația mucoaselor ce sunt însoțite de tuse, guturai (rinită), conjunctivită, diaree.

*Tratamentul bromismului:*

*Suspendarea administrării* sărurilor de brom și intensificarea eliminării lor din organism prin administrarea cantităților mai mari de NaCl, lichid abundent și diuretice (saluretice).



*Preparatele valerianei (Odolean):*

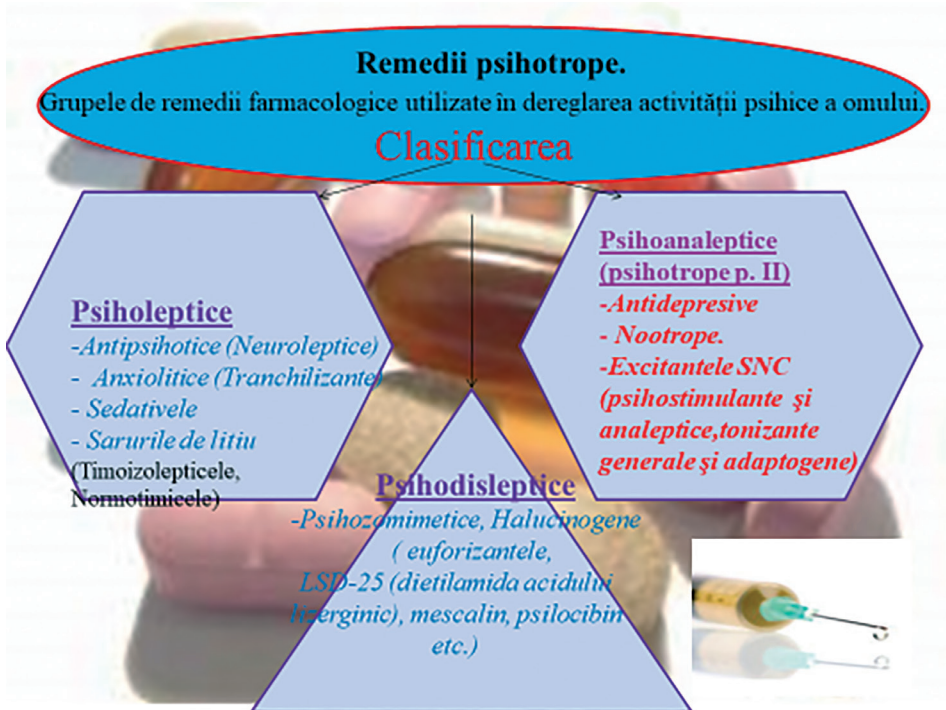
- infuzie, tincturi, extract obținute din rizomul și rădăcini de valeriană medicamentoasă (*Valeriana officinală*), care conțin ulei eteric (eter de borneol și acid izovalerianic), acid valerianic, borneol, acizi organici, unii alcaloizi, substanțe tanante.

Proprietăți sedative posedă și preparatele din *iarba talpa-gâștei* – infuzie, tinctură. Conțin ulei eteric, alcaloizi, saponine, substanțe tanante.

Indicațiile de administrare sunt analogice preparatelor valerianei.

### 3.11 Psihoanalepticele: Antidepresivele. Excitantele SNC. Analeptice. Nootrope. Tonizante generale și adaptogene

Distingem 3 clase de psihotrope: Psiholeptice. Psihoanaleptice. Psihodisleptice.



#### Antidepresive

**Preparatele antidepresive** – sunt remedii utilizate în depresii (o stare de tristețe, inhibare psihomotorie, indispoziție, stare plângăreață, lipsa interesului față de mediul înconjurător).

#### Clasificarea nozologică a depresiilor:

##### 1. Depresii psihogene:

- Depresii reacționale
- Depresii de epuizare
- Depresii nevrotice

##### 2. Depresii endogene:

- Depresii ciclice
- Depresii periodice
- Depresii tardive
- Depresii schizofrenice

### 3. Depresii somatogene:

- Depresii simptomatice (consecința unor boli și suferințe)
- Depresii organice (senile, aterosclerotice)



**Sindromul depresiv** – se caracterizează prin:

- *Simptome cardinale*
- *Simptome asociate*

**Simptomul cardinal** – scăderea tonusului neuro-psihic cu:

1. *Stare depresivă* (tristețe, melancolie, deprimare) însoțită de anxietate, iritabilitate.
2. *Inhibiția proceselor gândirii* (gândire greoaie, lipsă de imaginație, scăderea memoriei și concentrării)
3. *Idei obsesive* (pesimiste, de suicid)
4. *Tulburări cantitative psihomotorii*:
  - a) Fie astenie (oboseală, mișcare lentă, adinamie, vorbire monotonă)
  - b) Fie agitație (cu atitudine plângărească)

**Simptome asociate:**

5. *Psihice* (descurajare, sentiment de vinovăție)
6. *Tulburări de somn*
7. *Tulburări somatice*:
  - a) dureri (cefalee, nevralgii, mialgii, dureri de tip reumatic, parestezii)
  - b) cardiace (palpitații, dureri anginoase)
  - c) respiratorii (dispnee, senzație de constricție toracală)
  - d) digestive (grețuri, hiporexie,)
  - e) uro-genitale (deregări menstruale, diminuarea libidoului)



### Ce stă la baza apariției depresiei?

Mulți autori consideră oportună teoria monoaminică – motivând că depresia apare din cauza hipofuncției sistemului adrenergic și serotoninergic.

Neuromediatorii deficitari în depresii:

- Catecolaminele ( NA, ADR, DA)
- Serotonina (5-HT)

Enzima MAO-A (monoaminoxidaza-subtipul A) este enzima mitocondrială implicată specific în degradarea NA și ADR.

Dopamina (DA) și tiramina sunt degradate nespecific de către MAO (atât de subtipul A, cât și de subtipul B)

### Teoria neurobiologică a depresiei

„Teoria receptorilor“ – teoria constă în **up-reglarea receptorilor postsinaptici și alterarea sensibilității lor**. Tratatamentul cu antidepressive crește cantitatea de monoamine în SNC și deci normalizează treptat densitatea/sensibilitatea receptorilor corespunzători.

Fiziopatologia exactă a depresiei rămâne încă neclară.



## Clasificarea

### A. Antidepresive clasice

#### 1. *Antidepresive triciclice (TCA)*

- amitriptilina
- clomipramina
- doxepina
- dotiepina
- imipramina
- nortriptilina
- trimipramina

#### 2. *Antidepresive tetraciclice*

- mianserin

#### 3. *IMAO* (inhibitori de monoamine oxidaze)

- fenelzină
- tranilcipromină

### B. Antidepresive noi SSRI (inhibitori specifici ai recaptării de serotonină)

- citalopram
- escitalopram
- fluoxetina
- fluvoxamina
- paroxetina
- sertralina

#### **RIMA** (Inhibitori reversibili ai monoaminoxidazei)

- moclobemida

### C. Alte antidepresive noi

#### **SNRI** (inhibitorii recaptării de serotonină și noradrenalină)

- venlafaxina

#### **NaSSA** (antidepresive noradrenergice și specific serotoninergice)

- mirtazapina

#### **SaSRI** (antagoniști serotoninergici și inhibitori ai recaptării de serotonină)

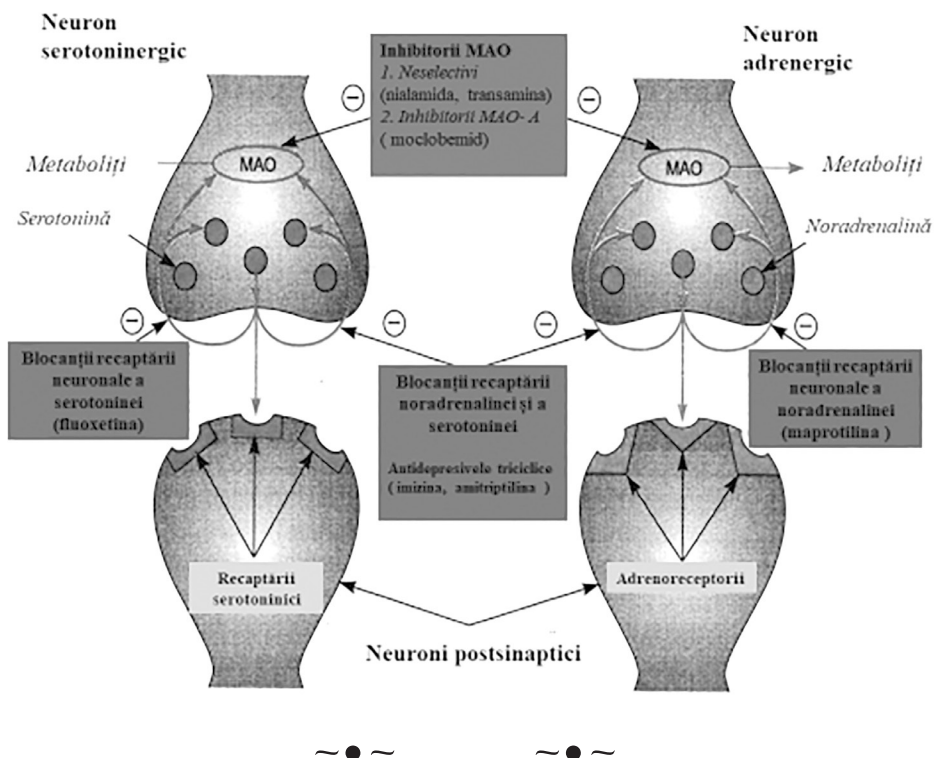
- trazodon

#### **NaRI** (inhibitori selectivi ai recaptării de noradrenalină)

- reboxetina

#### **NDRI** (Inhibitori ai recaptării de Noradrenalină și Dopamină)

- bupropion



### Clasificarea preparatelor antidepresive după mecanismul de acțiune:

#### A. Preparate ce inhibă preponderent recaptarea neuronală a unor monoaminelor

1. **Neselective:** clomipramina , amitriptilina, butriptilina, imipramina, pipofezina
2. **Selective:**
  - a. *Blochează recaptarea serotoninei* – fluoxetina, paroxetina, sertralina, trazodon.
  - b. *Blochează recaptarea noradrenalinei* – maprotilina , amoxapina, dezipramina
  - c. *Blochează recaptarea dopaminei* – amineptina, diclofezina, minaprina

#### B. Preparate ce inhibă metabolismul monoaminelor (inhibitorii MAO)

1. *Cu acțiune ireversibilă* : nialamida, fenelzina, tranilcipromina, izocarboxazida
2. *Cu acțiune reversibilă:*
  - a. Selectivă (MAO-A): pirlindol, moclobemidă
  - b. Neselectivă: metiltriptamină, caroxazonă

#### C. Preparate din diverse grupe farmacologice cu mecanisme nedefinite:

Mianserina; Feprozidina; Cefedrina; Alprazolam; Risperidon.

### **Mecanismele de acțiune:**

#### **Preparatele care inhibă recaptarea neuronală a monoaminelor:**

Inhibă selectiv sau neselectiv recaptarea NA sau S-HT (serotoninei) care conduce la creșterea concentrației lor în fanta sinaptică, favorizând potențarea neurotransmisiei.

*Inhibitorii MAO* inhibă reacția de degradare catalizată de MAO și permite creșterea concentrației neuromediatorilor (NA, 5-HT, DA) în citoplasma neuronală presinaptică, favorizând acumularea acestora în depozitele presinaptice, apoi difuziunea excesului în fanta sinaptică cu stimulare sinaptică.

*MAO este inhibată în totalitate după un tratament de mai multe zile, dar efectul antidepressiv nu se instalează decât după câteva săptămâni. În cazul IMAO neselective și ireversibile, refacerea cantității de enzimă corespunzătoare celei inhibitate ireversibil durează mai multe săptămâni după oprirea tratamentului.*

*Mecanismul de acțiune a antidepressivelor cu mecanism nedefinitivat* nu au un mecanism comun specific de acțiune. Majoritatea pot fi încadrate într-o clasă largă de inhibitoare slabe și neselective ale recaptării neuromediatorilor monoaminergici și anume NA și/sau 5-HT, fără sau și cu DA. Unele sunt antagoniști 5-HT<sub>2</sub>, exemplu mianserina (antagonist neselectiv 5-HT<sub>2</sub>, alfa-2 și H1)



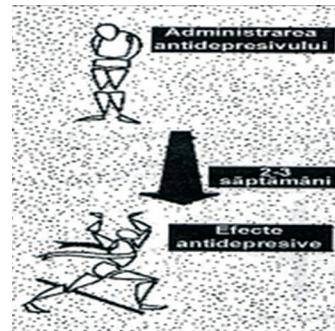
### **Alte mecanisme ale antidepressivelor (la utilizarea de durată):**

1. Inhibă  $\alpha_2$ -receptorii presinaptici ce duce la creșterea eliberării mediatorului, neselectiv blocând receptorii colinergici muscarinici,  $\alpha_1$ -adrenergici și H<sub>1</sub>-histaminici (uneori acțiune histaminomodulatoare).
2. Micșorează densitatea GABA<sub>B</sub> receptorilor și receptorilor NMDA glutamatergici.
3. Pot realiza blocarea 5HT<sub>2</sub> și 5HT<sub>3</sub> receptorilor serotoninerfici presinaptici și posibil postsinaptici.
4. Crește activitatea proteinkinazelor și formarea AMPc.
5. Pot normaliza producerea glucocorticoizilor și sensibilitatea receptorilor pentru ei.
6. Pot modifica formarea PG și citokinelor, activitatea limfocitelor.



### **Efectele farmacologice (Spectrul de acțiune)**

1. Efect timoleptic (antidepressiv) – capacitatea de a ridica și a stabili dispoziția. Treptat dispare tristețea, disperarea, ideile de suicid.
2. Efect timoretic (activator, stimulant) – restabilește motivația, inițiativa, se înlătură oboseala psihică și fizică, îmbunătățește dispoziția.



3. Efect sedativ și anxiolitic – sedație, înlătură emoțiile negative, spaima, neliniștea, frica, teama.
4. Efect analgezic propriu și capacitatea de a potența acțiunea analgezicelor.
5. Efect orexigen – mărește pofta de mâncare.
6. Efect anorexigen – micșorarea poftei de mâncare, efect adjuvant, rezultat posibil din efectul timeretic.
7. Efect M-colinolitic (simptome colinoblocante).
8. Efect antihistaminic – blocează  $H_1$  receptorii în SNC și periferie, important în realizarea acțiunii sedative, orexigene și hipotensiune.
9. Efect  $\alpha$ -adrenolitic – vasodilatare, micșorează presiunea arterială, tahicardie etc.
10. Efect serotoninolitic – blocarea  $5HT_2$  și  $5HT_3$  cu dezvoltarea acțiunii anxiolitice, antipsihotice, antivomitice, hipnotice, orexigene.
11. Efect simpatomimetic (IMAO) – îndeosebi efecte cardiovasculare, prin inhibarea MAO și recaptării noradrenalinei, adrenalinei la periferie cu creșterea TA și potențarea acțiunii simpatomimetice.



### Reacții adverse:

1. Colinolitice (uscaciunea gurii, constipație, hipomotilitate intestinală, retenție urinară,)
2. Cardiovasculare (tahicardie, palpitații, aritmii, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială).
3. Digestive (greață, vomă, diaree, icter, hepatită, colici, etc.).
4. Hematologice (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie).
5. Tratamentul de durată se poate instala toleranța și dependența medicamentoasă, sindromul de lipsă la suspendarea bruscă (suspendarea se face treptat).
6. Neurologice (sedație, somnolență, slăbiciune, oboseală, ataxie, tremor, confuzie, dereglări ale memoriei excitație, iritabilitate, agitație, insomnie, stare confuză, risc suicidal etc).
7. Alergice (urticarie, dermato-vasculită, etc.).
8. Diverse (fenomene Rebound, creșterea masei corporale, dereglări endocrine și a funcțiilor sexuale, etc.)



### *Interacțiuni de tip sinergism:*

- Antidepresivele potențiază efectele amfetaminei, analgezicelor opioide.
- Asocierea antidepresivelor triciclice cu IMAO provoacă efecte secundare puternice de tip atropinic, HTA, excitație SNC, cu tremor, delir, febră, convulsii, comă).
- Începerea unui tratament cu amine triciclice se face numai după 2 săptămâni de la întreruperea IMAO și 10 zile în sens invers.



- Asocierea IMAO cu ISRS (inhibitorii selectivi ale recaptării serotoninei) prezintă risc de „sindrom serotoninergic” cu potențial letal.
- Trecerea de la ISRS la IMAO necesită o pauză de 6 săptămâni.
- Antidepresivele triciclice cu efect anticolinergic (amitriptilina, doxepina) potențiază efectele anticolinergice ale: antiparkinsonienelor, neurolepticilor (fenotiazidice și difenilbutilpiperidine) altor anticolinergice.
- IMAO neselective la indivizii ce consumă alimente bogate în tiramină (brânzeturile, pește afumat, bere, ficat de pui, vin roșu, drojdie) provoacă crize hipertensive, tiramina din aceste produse induce eliberarea de cantități mari de catecolamine din depozetele axonale, provocând tahicardie, aritmii, crize de HTA;
- IMAO- potențiază efectele multor medicamente deprimante a SNC cit și analeptice

*Interacțiuni de tip antagonism:*

1. Barbituricele deprimă efectul antidepresivelor.
2. Antidepresivele diminuează efectele antiepilepticilor prin scăderea pragului convulsivant; trebuie crescută doza de anticovulsivant.
3. Antidepresivele scad efectul antihipertensivelor (clonidina, guanedina).

~ ● ~

~ ● ~

### Caracteristica antidepresivelor noi.

#### *Receptori serotoninergici*

- **5-HT<sub>1</sub>**

*subtipuri*

5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>

- **5-HT<sub>2</sub>**

*subtipuri*

5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>

- **5-HT<sub>2</sub>**

*subtipuri*

5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>

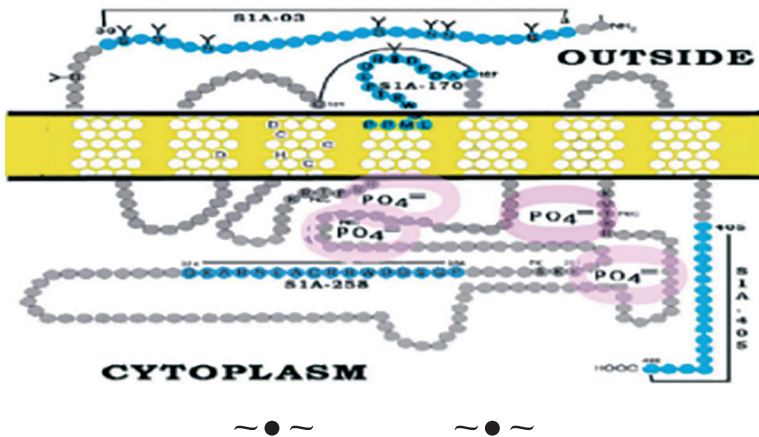
Sunt receptori responsabili de efectul terapeutic (**antidepresiv**) – creșterea serotoninei intrasinaptic.

Și totodată responsabili de **efectele toxice** ale serotoninei crescute intrasinaptic.

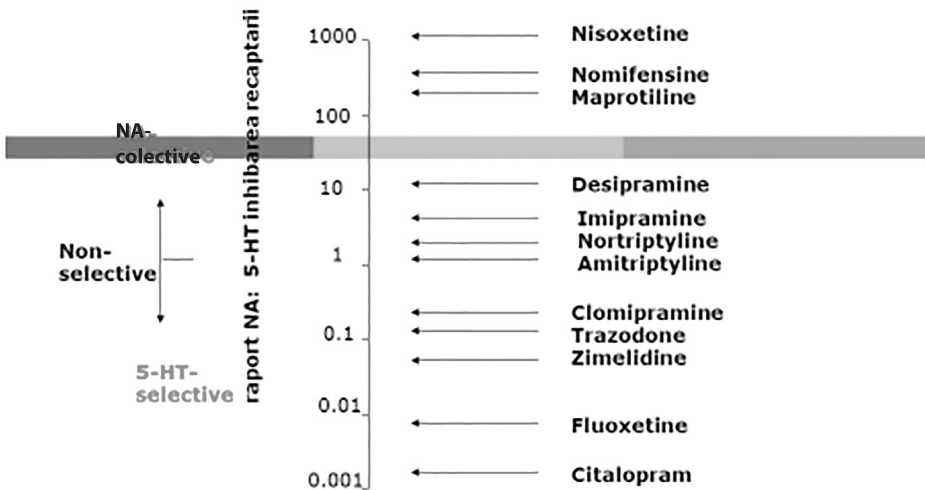
#### **Cele mai importante SSRI**

- Fluoxetine
- Fluvoxamine
- Paroxetine
- Sertraline
- Citalopram

# 5-HT<sub>1A</sub> Receptor



## Selectivitatea antidepressivelor



### Caracteristica inhibitorilor selectivi ai receptării serotoninei (SSRI)

Cel mai modern și mai sigur antidepressiv (**fluoxetina** – primul medicament disponibil în 1988)

**Mecanismul principal de acțiune:** Inhibarea selectivă a receptării 5-HT (serotoninei) → modificări gradate și complexe în densitatea și/sau sensibilitatea atât ai **autoreceptorilor (5-HT<sub>1A</sub>)** cât și ai receptorilor **postsinaptici** (important este subtipul **5-HT<sub>2A</sub>**).

**Indicațiile SSRI** – tulburări anxioase: generalizate anxietate, panică, tulburări anxioase sociale, tulburări obsesive-compulsive + bulimia nervoasă, jucători de noroc etc.

**Farmacocinetică** Absorbție bună după administrare orală.

**Biotransformarea** în ficat prin isoformele CYP450 – 2D6 și 2C19 (**polimorfism** → variabilitate interindividuală a efectelor clinice) și metaboliți activi (ex. fluoxetina) T<sub>1/2</sub> lung de eliminare. **Fluoxetina** (T<sub>1/2</sub>=50h) + metabolitul activ (T<sub>1/2</sub>=240h).

**Interacțiuni medicamentoase:** la nivelul legării de proteinele plasmatice și a blocării CYP.

Efect crescut al asocierii **TCA** (antidepresive triciclice) și **β-blocante, benzo-diazepine etc.**



### **Efecte adverse**

- TGI – grețuri, vărsături, diaree
- cefalee
- disfuncții sexuale
- neliniste (akathisia)
- insomnie și oboseală
- creșteri ale anxietății și agitației în timpul tratamentului – la puțini pacienți
- sindromul serotoninergic – intoxicație sau interacțiuni medicamentoase

### **Excesul de serotonină:**

#### **1. Neuroexcitație primară (5-HT<sub>2A</sub>)**

##### **status mental**

- agitație/delir

##### **sistem motor**

- clonus/myoclonus
- induse/spontan/ocular
- tremor/fiori
- hipereflexie/hipertonie

##### **sistem autonom** transpirații/ tahicardie/ midriază

##### *Alte aspecte ale neuroexcitației*

- febră
- rabdomioliză

#### **2. Toxicitate serotoninică severă.**

##### **Terapia combinată poate determina:**

- mecanisme diferite și multiple de creșteri ale nivelelor de serotonină;
- creșteri rapide ale temperaturii;
- insuficiență respiratorie;
- hipertonus/rigiditate;
- clonus spontan;
- tratament suportiv;
- tratament simptomatic;
- tratamentul febrei
- suportul respirației-ventilare artificială.



### **Antagoniști 5-HT<sub>2A</sub> ideali**

- siguri
- eficienți
- disponibili

### **Ciproheptadina**

blochează în SNC receptorii 5-HT<sub>2</sub>

### **Terapie orală**

ciproheptadina

### **Terapii orale ineficinete**

clorpromazina

### **Insuficiență ventilatorie și/sau febră > 39°C**

anestezie, relaxare musculară ± impachetari reci, clorpromazina



***Caracteristica antidepresivelor tipice, amine triciclice și tetraciclice:  
ca ex: imipramină, dezipramină, fluoxetină, ca inhibitori a recaptării  
noradrenalinei și serotoninei.***

### **Farmacodinamie:**

- potențierea efectelor NA și 5-HT, la nivel SNC și în periferie;
- potențarea efectelor simpatomimetice (cu crize hipertensive, etc)
- stimularea cardiacă, cu tahicardie sinusală (efect antimuscarinic)
- stimularea efectelor stimuloare ale amfetaminei, asupra SNC, excepție *mianserina (atipică)*, care antagonizează;
- antagonizarea efectelor rezerpinei; experimental antagonizează ptoza și hipotermia induse de rezerpină; (rezerpina este neuroleptic și neurosimpatolitic, prin mecanism de inhibare a recaptării NA și DA în veziculele presinaptice, facilitând golirea depozitelor veziculare);
- efect anticataleptic
- efect anticolinergic central și periferic, mai intens la cele cu componentă sedativă (amitriptilina, doxepină)
- hTA ortostatică, cu tahicardie reflexă (intensă la amitriptilina și doxepină), severă la virstnici, prin blocare receptorilor alfa-1-adrenergici);
- efect sedativ central, la doze mari, la unele dintre (amitriptilina, doxepină) cu potențarea inhibitorilor SNC și antagonizarea excitantelor centrale.

Acționează cu latență lungă 1-5 săptămâni, durata minimă a tratamentului este de minim 4 săptămâni. Dependența se instalează rapid pentru efectele anticolinergice și alfa 1 adrenergice, dar nu și pentru efectul antidepresiv.



### **Reacții adverse**

- dificultăți de concentrare,
- tulburări de memorie,
- stare de confuzie, delir
- anxietate (prin creșterea concentrației de NA și 5-HT)

- psihoză delirantă, manie, la doze mari de antidepresive activatoare de tip dezipramină (crește concentrația de NA)
- agravarea comportamentului maniaco-depresiv;
- convulsii tonico-clonice;
- insomnie sau somnolență
- stimulare cardiacă intensă, cu posibil efect la supradozare;
- deprimare cardiacă de tip chinidinic, deprimarea forței de contracție, bloc cardiac), la doze mari;
- efecte secundare de tip anticolinergic (la cele cu componentă sedativă)
- efectul sedativ,
- efectele secundare cardiovasculare (tahicardii, aritmii, bloc AV, hTA ortostatică) și anticolinergice sunt mai intense la aminele triciclice terțiare (imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, doxepina), comparativ cu cele secundare (dezipramina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, amoxapina)



### **Caracteristica antidepresivelor inhibitori ai MAO (nialamid, fenelzină, tranilcipromin, moclobemid, etc)**

#### **Farmacodinamie**

- creșterea concentrației catecolaminelor libere în SNC și periferie;
- creșterea concentrației de NA și ADR, în țesutul adipos, are consecință creșterea acizilor grași liberi în sânge;
- vasodilatație cu hTA (paradoxal);
- potențarea efectelor simpatomimetice cu crize hipertensive;
- potențarea efectelor tiraminei (cu crize hipertensive);
- efect psihostimulant slab (tranilcipromina, fenelzina)

#### **Reacții adverse frecvente**

- stimulare SNC
- insomnie
- agitație
- convulsii la supradozare
- hTA ortostatică
- pierderea în greutate;
- „cheese effect” (efectul brânzei) manifestat cu crize de HTA grave, la asocierea cu alimente bogate în tiramină.

#### **RA rare**

- manie
- neperceperea culorii roșu-verde
- testele de laborator – creșterea în plasmă a NR, ADR; 5-HT

**Indicații** – ca antidepresive de rezervă, în depresiile rezistente la aminele triciclice



## Caracteristica IMAO selective- Moclobemidului

**F-dinamia** aceeași

**Avantaje:**

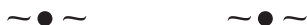
- a) RA de tip IMAO, centrale și vegetative sunt rare și de intensitate redusă.
- b) reacții nedorite frecvente sunt uscăciunea gurii, greața.
- c) RA datorate potențierilor la asocierea cu antidepresivele amine triciclice sunt de mică importanță.
- d) în consecință, trecerea de la un tratament la celălalt (de la IMAO la amine triciclice și invers se poate face fără pauză).
- e) potențarea la asocierea cu alimente bogate în tiramină este de intensitate mică.

**Atenție !** Moclobemidul potențiază efectele analgezicelor opioide și ibuprofenului

Inhibitoarele enzimatiche pot provoca efecte de supradozare a moclobemidului.

**Indicații** – depresii atipice.

Latentă lungă 2-4 săptămîni. Durata scurtă comparativ cu IMAO neselective și cele ireversibile.



### Alte antidepresive atipice

**Antagoniști 5HT-2 /inhibitori ai recaptării (SARI)**

- **trazodonele** (efecte sedative)
- **netrazodonele** (mai nou și îmbunătățit) scade unele efecte adverse ale SSRI

**Inhibitori ai recaptării de serotonină și noradrenalină (SNRI)**

- **venlafaxine** – efecte farmacodinamice asemănătoare cu TCA dar cu un profil îmbunătățit al reacțiilor adverse

**Inhibitori ai recaptării de noradrenalină și dopamină (NDRI)**

- **bupropion** – efecte pe SNC (sedare redusă),

**Indicații:** depresie severă + tratamentul adicției la nicotină.

**Reacții adverse:** insomnie, agitație, neliniște, prag scăzut al epilepsiei

**Inhibitori ai recaptării de Noradrenalină (NaRI)**

- **reboxetine**
- **maprotiline**

**Antidepresive Noradrenergice/Specific Serotonergice (NaSSA)**

- **mirtazapine** – crește neurotransmisia NA și 5-HT prin blocarea autoreceptorilor și prin blocarea receptorilor postsinaptici 5-HT



**Nootrope ( Neurotonice, psihotonice)**

Sunt medicamente activatoare sau reglatoare ale metabolismului cerebral și proceselor biochimice neuronale, mai ales când acestea sunt afectate în diverse patologii cerebrale acute și cronice produse de hipoxie, intoxicație, traumatisme .

## Clasificare

### 1. Derivații pirolidonii

- Piracetam  
(nootropil)
- Aniracetam
- Dipiracetam

### 2. Derivații vitaminelor

- Piritinol (piridinol)

### 3. Derivații GABA

- Acidul nicotinoil gama-aminobutiric  
(picamilon)
- Acidul gama-aminobutiric
- Calciu homopantotemat  
(pantogam)

### 4. Derivații dimetilaminoetanol

- Meclofenoxat

### 5. Preparate cerebrovasculare:

- Extract de Ginkgo-Biloba, vinpocetina, cinarizina, pentoxifilina, nicergolină, etc

### 6. Preparate combinate

- Fezam (piracetam+cinarizină)
- Vinotropil (piracetam+vinpocetină)



## Mecanismul de acțiune

1. Intensifică procesele energetice și plastice în creier prin:
  - a) *stimularea utilizării glucozii*
  - b) *creșterea sintezei de ATP, ARN, proteine, fosfolipide;*
  - c) *intensificarea proceselor respiratorii în mitocondrii;*
2. Influența pozitivă asupra membranelor celulare și nucleare, aparatului lizosomal, mitocondriilor, ribozomilor.
3. Creșterea tonusului și activității funcționale a structurilor și centrilor nervoși (scoarței, sistemului limbic, trunchiului)
4. Blocarea acțiunii componentelor proagregante ale trombocitelor.
5. Vasodilatație cerebrală



## Efectele farmacologice ale nootropelor

### I. Acționează și restabilește funcțiile asociative și integrative superioare manifestate prin:

- Concentrarea atenției :
- Ameliorarea procesului de învățare și memorizare ;
- Micșorarea numărului de greșeli și timpului rezolvării problemelor;

- Accelerează și facilitează transferul informației în memoria de lungă durată.
- Efectele farmacologice

## **II. Majorarea tonusului și activității funcționale:**

- Restabilește interesul față de mediul ambiant, optimismul, încrederii în sine;
- Majorarea tonusului general la batrîni , la bolnavi cu neuroze și la persoane cu supraoboseală, dezadaptare.

## **III. Creșterea rezistenței SNC și organismului la diferite agresiuni (hipoxie, hipo- sau hipertermie)**

## **IV. Accelerarea proceselor de restabilire funcțională și reparativă după traume , neuroinfecții, intoxicații, ischemii cerebrale.**

## **V. Acțiune antistres și profilaxia dereglărilor posibile.**

## **VI. Ameliorarea circulației cerebrale .**

## **VII. Efect antiagregant**

## **VIII. Efect antihipoxant**



### **Farmacocinetica:**

1. Se absorb rapid și bine din tubul digestiv.
2. Biodisponibilitatea înaltă ( p/e 70-90%).
3. Penetreză bine bariera hematoencefalică (cu excepția acidului gamaaminobutiric).
4. Afinitate mare față de creier (substanța cenușie).
5. Puțin sau practic nu se cuplează cu proteinele.
6. Concentrația maximală aproximativ peste o oră
7. Piracitamul nu se metabolizează și circa 90% se elimină neschimbat prin urină; piritinolul și ac. gamaaminobutiric se metabolizează intens cu formare de metaboliți activi sau ce se includ în procesele metabolice .
8. Timpul de înjumătățire este mai mare în creier de cât în sânge .



### **Indicații**

1. Diferite stări ale insuficienței cerebrovasculare cronice de origine organică și funcțională.
2. Encefalopatii și stări cerebroastenice de diferită genă (traumatică, vasculară, toxică, etc.)
3. În geriatrie în tratamentul deficitului de memorie și atenție, comportament, perioadă de reabilitare.
4. În pediatrie – tulburări de comportament și adaptare la mediu; retenția dezvoltării psihomotorii; tratamentul maladiilor neurologice și psihice, afecțiunilor creierului la nou născuți după traume, hipoxie; enureză nocturnă.
5. Tulburări cauzate de alcoolism.



6. Migrenă, cefalee rebelă , amețeli , nevralgia trigemenului sindromul radicular dureros.
7. În unele stări acute: dereglări tranzitorii a circulației cerebrale, ictus ischemic, traume , meningite.
8. Coma traumatică și toxică, delirium tremens.
9. În scop profilactic în stări de stres.

~ ● ~

~ ● ~

### **Contraindicații și precauții:**

1. Graviditate, lactație.
2. Sensibilitate la preparat.
3. Afecțiuni renale sau hepatice grave.
4. Dereglări ale hematopoezei.
5. Maladii sistemice ale țesutului conjunctiv.
6. Miastenie gravă.
7. Dermatoze severe.
8. Psihoze endogene cu neliniște și agitații.

~ ● ~

~ ● ~

### **Reacții adverse:**

1. Nervozitate, excitație, iritabilitate, neliniște.
2. Tulburări de somn (insomnii sau somnolență).
3. Tremor.
4. Dereglări gastrointestinale (greață, vomă, constipație sau diaree) și hepatice (creșterea tranzitorie a transaminazilor).
5. Reacții alergice cutanate și pe mucoase.
6. Dereglări ale hematopoezei ( leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie).

~ ● ~

~ ● ~

### **Extractul din Ginkgo-Biloba**

Ginkgo-Biloba este un arbore dioic înalt, decorativ. În medicina chineză este folosit de peste 5000 ani. Extractul din Ginkgo –Biloba posedă următoarele proprietăți:

- menține tonusul arterial și venos prin stimularea eliberării catecolaminelor și inhibarea inactivării lor, creșterea sintezei prostaciclinoi și factorului endotelial de relaxare, scade viscozitatea sângelui, ameliorează microcirculația.
- inhibă factorul activator al trombocitelor.
- normalizează metabolismul cerebral în stările ischemice și degenerative.
- inactivează radicalii liberi și previne lezarea membranei,
- este un vasodilatator cerebral și sistemic cu acțiune asupra arterelor, capilarelor și venelor.



~ ● ~

~ ● ~

### **Indicații:**

1. infarctul vascular diseminat
2. pierderea memoriei
3. retardare psihică
4. concentrarea atenției
5. cefalee
6. insomnii
7. tulburări a circulației venoase în membrele inferioare
8. parestezii
9. encefalopatii discirculatorii (sechele ale ictusului cerebral, traumelor cerebrale)
10. tulburări ale memorie
11. scăderea capacității intelectuale
12. sindromul Raynaud
13. claudicația intermitentă
14. tulburări neuro-senzoriale (amețeli, acufene, hipoacuzie, degenerarea maculei galbene, retinopatia diabetică).

~ ● ~

~ ● ~

### **Utilizarea (pozologie)**

- 20-40 mg de 2 ori pe zi Durata medie a unei cure 3 luni de zile.
- Supradozare- creșterea tensiunii arteriale, tahicardie

### **Contraindicații**

- Hipertiroidism
- Tratamentul cu IMAO
- Leziuni cerebro-vasculare în faza acută
- Infarct miocardic acut
- Hipertensiunea arterială
- Sarcină

### **Psihostimulantele (Stimulantele SNC)**

Sunt preparate care în doze terapeutice cresc activitatea unor anumite segmente și centri ai SNC. **Clasificarea.**

#### **A. Stimulante corticale (psihomotorii, psihostimulante )**

1. Derivații fenilalchilaminelor
  - Amfetamina
  - Metamfetamina
2. Derivații sidnoniminelor
  - Mezocarb (sidnocarb)
3. Derivații piperidinei
  - Metilfenidat (meridil)
  - Piridrol (pipradol)
4. **Derivații metilxantinelor**
  - Cafeina natriu benzoică
5. Derivații imidazolului
  - etimizol

~ ● ~

~ ● ~

## **A) Stimulante corticale:**

### **Efecte fenilalchilaminelor**

1. Stimulant psihomotor.
2. Creșterea performanțelor psihice și fizice.
3. Stimularea centrului respirator.
4. Anorexigen.
5. Îndepărtarea apariției stării de oboseală și a somnului.
6. Efecte cardiovasculare și metabolice.

### **Indicații:**

1. Crește performanța psihică și fizică în situații extraordinare.
2. Stări astenice de diferită genă.
3. Enureză nocturnă.
4. Sindrom hiperkinetic la copii.
5. Retenția dezvoltării psihice.
6. Adjuvant în parkinsonism, mic rău epileptic.
7. Supradozarea deprimantelor SNC.

### **Reacții adverse:**

#### **I. În doze obișnuite timp limitat:**

- Agitație, neliniște, insomnie, amețeli, cefalee, tremor.
- Uscăciunea gurii.
- Greață, constipație sau diaree.

#### **II. Dozele mari:**

- Hipertensiunea arterială, tahicardie, aritmii.
- Reacții psihotice.

#### **III. Abuzul cronic:**

1. *Toleranța (prin tahiflaxie) ce necesită doze mai mari cu dezvoltarea fenomenelor neurotoxice și psihotice cronice:*
  - Hiperreactivitate, parestezii, tremor
  - Tulburări psihice cu delir și halucinații;
2. *Dependența medicamentoasă*
  - Preponderent psihică, fizica este minoră.



### **Farmacocinetica:**

1. Se absorb bine în intestin
2. Se distribuie larg inclusiv în creier
3. Se metabolizează variat în ficat, mai lent decât catecolaminele
4. Se elimină prin urină sub formă neschimbată și metabolizată
5. Eliminarea crește la acidificarea urinei
6. Timpul de înjumătățire -7-14 ore

### **Contraindicații:**

1. Maladii cardiovasculare (cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, etc.)
2. Hipertiroidism, glaucom
3. Schizofrenie, psihoză maniaco-depresivă
4. Labilitate, anxietate, agitație psihomotorie

5. Insomnie
6. Toleranță și dependență medicamentoasă
7. Gravitatea
8. Insuficiență renală
9. Asocierea cu IMAO



## **Amfetamina, metanfetamina**

### **Spectrul de acțiune:**

**1. Efectul stimulant psihomotor-** se manifestă prin fenomene de excitație psihică cu senzație de minte proaspătă, bună dispoziție, inițiativă, posibilitate de concentrare mărită, activitate motorie sporită. Crește capacitatea de a realiza performanțe psihomotorii cantitative. Activitatea mentală și transferul informației în memorie de lungă durată cresc mai puțin. În doze mari provoacă euforie (mai greu se concentrează și îndeplinește lucrul mental). Efectul depinde de starea organismului și tipul SNC.

**2. Efectul anorexigen-** se explică prin excitarea centrului saturației din structurile mezencefalului și inhibarea centrului foamei datorită activării inervației adrenergice. Cu acest scop se utilizează fepranona și dezopimona, ce au proprietăți psihostimulante reduse.

**3. Sporirea performanței de muncă-** se relevă prin mobilizarea rezervelor energetice datorită activării mediației adrenergice. Crește intensitatea și randamentul lucrului efectuat (de ex. la sportivi înotători, halterofili, alergători) – efect tipic de „doping”. Însă în același timp scade și controlul psihic asupra oboselii, ce poate duce la istovire completă (în sport nu o dată s-au înregistrat cazuri mortale).

Datorită eliberării catecolaminelor din terminațiile nervoase și din suprarenale se intensifică metabolismul. Prin urmare, pentru efectuarea unui volum de lucru se cheltuiește cu mult mai multă energie, scade coeficientul eficacității, crește temperatura corpului. Sporirea performanței de muncă este de scurtă durată și repede duce la micșorarea ei mai ales în condiții nefavorabile, care la un moment dat poate să provoace efect paradoxal.

**4. Efecte cardiovasculare-** tahicardie, hipertensiune arterială, majorarea volumului sistolic și minut-volumului, hipertensiunea circuitului mic, reducerea circulației cerebrale. Aceste efecte sunt mai pronunțate la folosirea amfetaminelor pentru sporirea performanțelor de muncă.

**5. Efecte metabolice-** majorarea concentrației glucozei, acizilor grași liberi, lactatului, piruvatului, cetoacizilor în sânge, datorită sporii scindării glicogenului, lipidelor în organe și țesuturi.

**6. Dereglările ritmului somn-veghe-** se îndepărtează necesitatea în somn, însă se reduce fază somnului rapid.



**Indicații:**

1. Sporirea temporară a performanții psihice – în cazuri extreme – o priză, sau 2-5 zile, cu odihnă deplină după lucru.
2. Sporirea performanțelor fizice – o singură dată când trebuie efectuat un volum mare de lucru într-un timp scurt.
3. În bolile psihice și neuroze cu simptome de adinamie, astenie, depresie – nu mai mult de 2-3 săptămâni.
4. Pentru combaterea efectului psihosedativ a unor anticonvulsivante, anti-histaminice.
5. Sindromul hiperkinetic la copii – produce în mod paradoxal micșorarea stării de neliniște și agitație motorie, crește capacitatea de atenție, fără să amelioreze procesul de învățare atenuază, cel puțin parțial, impulsivitatea și alte tulburări de comportament.
6. Adjuvant în parkinsonism mai ales la persoanele ce nu suportă levodopa micșorează rigiditatea, ameliorează dispoziția, somnului (fenamina).
7. Epilepsie – eficacitate în „mic rău”, și antagonizează efectele deprimate centrale nedorite ale antiepilepticilor majore .
8. Enurezis nocturn-↓ profunzimii somnului și tonizarea sfincterului vezicii urinare.

**Contraindicații:**

- hipertensiune arterială;
- boală ischemică a cordului;
- ateroscleroză;
- aritmii cardiace;
- hipertiroidie;
- glaucom;
- schizofrenie sau psihoză maniacaldepresivă;
- timpul sarcinii;
- labilitate psihică, agitație psihomotorie, anxietate;
- insomnie;
- insuficiență renală, cu prudență;
- asociere cu IMAO;
- asociere cu remedii vasoconstrictoare, cu prudență;

**Reacții adverse:**În doze obișnuite timp limitat:

- agitație
- neliniște
- insomnie
- amețeli
- cefalee
- tremor
- uscăciune în gură
- greață
- constipații sau diaree

### În doze mari:

- tahicardie
- hipertensiune arterială
- aritmii
- reacții psihotice

### Abuzul cronic:

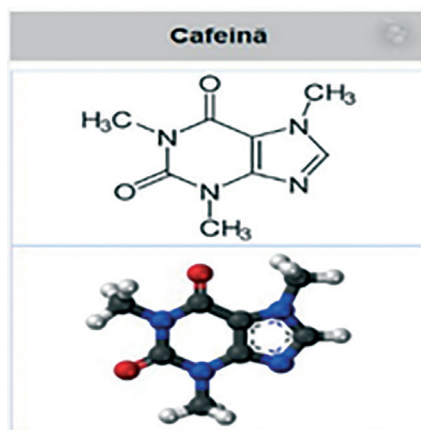
- toleranță
- dependență medicamentoasă psihică ( cea fizică este minoră).



### **Metilxantinele (cafeina etc)**

Structura chimică: alcaloid puternic (1,3,7-trimetilxantină) din boabe de cafea (specia *Coffea arabica*) și frunzele de ceai (*Thea siensis*). Cafea (1 ceașcă) = 50-60 mg cafeină; ceai (1 ceașcă) = 20-40 mg cafeină, cacao (1 ceașcă) = 3-5 mg cafeină; ciocolată 50gr = 6-20 mg cafeină; Coca-cola (100ml) = 8-15 mg cafeină. Doza letală de cafea 10 gr (cca 200 cești de cafea).

**Mecanismul de acțiune:** Prezintă antagonism față de neuromediatorul purinergic adenozina, prin blocarea receptorilor purinergici P1, crește concentrația de AMPc prin inhibarea fosfodiesterazei și determină creșterea concentrației de AMPc (acest mecanism stă la baza efectelor periferice cardio-vasculare).



**Farmacocinetica:** Se absoarbe bine din intestin.

- Se distribuie uniform în organism.
- Concentrații mari ajung în creier.
- În întregime este metabolizată în ficat.
- Metaboliții se elimină cu urina.
- T= 0,5- 4 ore (mai mare la hepatici).

## **Acțiuni farmacodinamice asupra diferitor organe și sisteme ale organismului:**

### **a) SNC**

Este stimulant psihomotor moderat. Stimulează în funcție de doză, în ordinea:

- scoarța cerebrală (intensifică activitatea psihică, facilitează efortul intelectual, stimulează activitatea motorie, scade oboseala, trezește din narcoză, trezește din ebrietate- antidot în intoxicațiile cu alcool);
- bulbul rahidian;
- stimulează centrul respirator (respirația devine accelerată și amplă);
- stimulează centrul vasomotor (cu tendință la creșterea tensiunii arteriale, evidentă la hipotensivi);
- stimulează centrul vagal (cu tendință la bradicardie);

~ ● ~

~ ● ~

### **b) Aparatul cardio-vascular**

Efectele finale sunt variabile, în funcție de tonusul funcțional cardio-vascular individual și rezultă din cele două tipuri de efecte cardio-vasculare ale cafeinei:

- **centrale** (stimularea centrului vasomotor și centrului vagal);
- **periferice** (stimulare cardiacă și vasodilatației).

*La doze terapeutice:*

- asupra inimii, predomină efectul periferic, cu stimularea tuturor funcțiilor și creșterea debitului cardiac;

*Coronaroconstricție!;*

- asupra diametrului vascular rezultanta este nulă; dar crește rezistența vasculară cerebrală, cu scăderea fluxului sanguin cerebral și diminuarea presiunii LCR, efectul fiind util în cefalee (și migrenă);
- TA crește la hipotensivi, prin stimularea centrului vasomotor.

~ ● ~

~ ● ~

### **c) Aparatul respirator**

- crește amplitudinea și frecvența respiratorie (prin stimularea centrului respirator bulbar)
- bronhodilatație;
- crește capacitatea vitală.

### **d) Aparatul digestiv**

- stimulează secreția gastrică (HCl și pepsina)
- acțiune ulcerigenă, la doze mari

### **e) Aparatul renal**

- efectul diuretic (datorită efectului cardiostimulant, vasodilatator și spasmolitic (majorării AMPc în urma inhibiției fosfodiesterazei și potențării acțiunii dopaminei);
- se ameliorează hemodinamica sistemică și renală cu mărirea fluxului renal și filtrației;
- Ca consecință crește volumul urinei primare și vitezei ei prin tubii renali ce duce la micșorarea absorbției apei și sărurilor;

**f) Mușchii striați**

- stimulare, cu creșterea capacității efort fizic prin efect central ;
- stimularea până la rigiditate, la doze mari (efect periferic musculotrop)

**g) Efecte metabolice**

- crește metabolismul bazal (10-25%)
- crește temperatura corpului cu 1- 1,5 C



**Indicațiile:**

1. Sporirea performanței de muncă (Îndeosebi celei psihice)
2. Intoxicații acute cu băuturi alcoolice (s/c 0,1-0,5g odată, repetat, până la maxim 1,5g/24 ore)
3. Hipotensiuni arteriale de origine vasculară
4. Hipotensiune cronică
5. Diagnosticarea secreției gastrice
6. Migrenă și cefalee de origine vasculară
7. Potențarea efectului analgezicelor.

**Contraindicații:**

- Maladii cardiovasculare (cardiopatie ischemică, aritmii, hipertensiune arterială, ateroscleroză)
- Boală ulceroasă
- Insomnie
- Copii
- Glaucom

**Reacții adverse (la doze excesive 300-600mg):**

- Neliniște , anxietate, confuzie
- Insomnie
- Palpitație, tahicardie, aritmii, .
- Vertij, cefalee.
- Tremor al extremităților.
- Tulburări de vedere și auz.
- Disconfort epigastric și pirozis.



**B) Stimulantele bulbare (*Analeptice respiratorii*)**

*Pentetazol, niketamidă, bemegrid etc*

**Analepticele** – preparate capabile sa stimuleze funcțiile centrilor respirator și vasomotor.

**Farmacodinamia:** stimulează centrul respirator și vasomotor prin mecanism direct (central) cât și reflector.

**Indicații terapeutice:**

- Insuficiență respiratorie acută
- Asfixie la noi-născuți



- Deprimare respiratorie în intoxicațiile cu deprimante ale SNC
- În anesteziologie, pentru trezirea din somnul anestezic
- În bronhopneumopatie cronică obstructivă, pentru combaterea insuficienței respiratorii



### C) Stimulante medulare (*stricnina*)

#### **Mecanismul de acțiune la nivel molecular:**

În coarnele medulare anterioare blochează transmiterea influxului inhibitor de la celula Renshaw la motoneuroni. Stricnina este un antagonist selectiv și potent al receptorilor glicinerfici, având o afinitate și potență înaltă.

**Transmisia glicinerfică-** este o transmisie inhibitoare, cu localizare în măduva spinării și trunchiul cerebral. Receptorul glicinei are ca sistem efector un canal de clor, care este o glicoproteină pentamerică, constituită din subunități alfa și beta, ce formează un canal intrinsec prin ionul de clor. Subunitatea alfa conține situsuri pentru glicină și alți agonisti fiziologici (beta alanină, taurină) și farmacologici (anestezicele generale inhalatorii și intravenoase), precum și pentru antagoniști (stricnina). Subunitatea beta are rol determinant în conductanța canalului de clor.

**Farmacodinamie** – stimulează SNC, reflector excită maduva spinării îmbunătățește transmisia impulsurilor în sinapsele măduvei spinării (neuronii intercalari) mărind excitabilitatea măduvei spinării cu creșterea tonusului mușchilor striati. În doze mari provoacă convulsii tetanice, comă, deces). Crește tonusul general și activitatea organismului datorită intensificării metabolismului, funcțiilor glandelor endocrine, inervației vegetative. Mărește acuitatea organelor de simț: vederea, gust, miros, sensibilitatea tactilă.

**Indicații: utilizare terapeutică limitată, datorită toxicității crescute** DL (inj) mai mic de 50 mg; -pareze, – paralizii, – hipotonie, – astenie.



### **Tonizantele vegetale.**

**Mecanismul de acțiune** nu este cunoscut.

**Efectele farmacologice** (spectrul de acțiune):

Crește tonusul general și activitatea organismului, datorită intensificării metabolismului, funcțiilor glandelor endocrine, inervației vegetative. Crește performanța de muncă, înlătură oboseala .



### **Adaptogene.**

**Mecanismul de acțiune:**

Activează sinteza acizilor nucleici și proteinelor, influențând asupra aparatului genetic, cu activarea enzimelor metabolismului și proceselor reparatorii (crește adaptarea organismului la un șir de agresioni), atenuarea schimbărilor nefavorabile a metabolismului în stres și preîntâmpinarea epuizării sistemului hipofiză- medulosuprarenale.

**Spectrul de acțiune (efectele):**

- Creșterea treptată, moderată și lentă a performanței psihice și fizice (mai ales în timpul antrenamentelor sportive). Creșterea imunității specifice și nespecifice.
- Creșterea suportării organismului la diferiți factori agresivi (hipo și hipertermie, intoxicații, radiație)

**Indicații:**

- Schimbarea climatului pentru adaptarea organismului.
- Hipotensiune.
- Creșterea performanței de muncă.
- Boli cronice.
- Sportivi.
- Ca adjuvante în tratamentul bolilor văzului și auzului.
- Intoxicații în tratamentul antiradiant.

### **3.12. Preparatele ce reglează funcțiile organelor și sistemelor efectoare. Preparatele cu acțiune asupra funcțiilor sistemului respirator**

#### **Grupele de preparate**

- Antitusivele
- Expectorantele
- Preparatele utilizate în astmul bronșic
- Medicația edemului pulmonar
- Analepticele respiratorii
- Preparatele surfactantului



#### **ANTITUSIVELE**

##### **I. Cu acțiune centrală**

**A. Opioid:** dextrometorfan, codeină, etilmorfină, folcodină, levopropoxifen, noscapină

**B. Neopioide:** glaucină, butamirat, oxeladină, clofedanol

**C. H1-antihistaminicele I gen:** difenhidramină, cloperastină etc.

##### **II. Cu acțiune periferică**

**A. Specifice:** prenoxdiazină

**B. Nespecifice:** expectorantele, anesteziicele locale, umectantele, mucilaginosele, antisepticele și decongestionantele nazale, bronhodilatatoarele

##### **III. Cu acțiune mixtă:** benzonat, benbroperină

**IV. Preparate combinate:** bronholitină (glaucină+efedrină), bioflu (dextrometorfan+paracetamol+pseudoefedrină) etc.

**V. Preparate vegetale:** doctor MOM, calmotusin, bronhicum elixir N, pertusin, nedelix etc.



#### **Antitusivele 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.
- ↑ vâscozitatea secrețiilor bronșice,
- ↓ peristaltismul bronhiilor și motilitatea cililor,
- pot favoriza bronhospasmul.

**Codeina:**

- efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) ca cele analgezice (120 mg);
- efectul ↑ proporțional cu doza (până la 60 mg);
- acțiunea se dezvoltă peste 2 ore, durează 4-6 ore

**Dextrometorfanul:**

- Inhibă centrul tusei și blochează NMDA receptorii SNC;
- Se absoarbe rapid și dezvoltă acțiunea peste 15-30 min
- are un efect antitusiv de durată medie (3-6 ore);
- este lipsit de acțiune analgezică;
- nu deprimă respirația și motilitatea cililor respiratorii;
- nu prezintă risc de dependență medicamentoasă.

**Indicațiile:** sunt indicate în tusea:

- uscată, iritantă în infecțiile respiratorii acute sau cronice în acutizare;
- în cancer inoperabil;
- în fracturi de coastă;
- în pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar;
- în anevrism de aortă;
- convulsivă.

**Contraindicațiile și precauțiile:**

Utilizate ca antitusive, mai frecvent impun prudență în:

- astm bronșic, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie;
- insuficiență hepatică,
- copii sub 5 ani.

**Reacțiile adverse:**

În cazul folosirii ca antitusive mai frecvent pot fi responsabile de:

- greață, constipație, creșterea presiunii intrabiliare;
- convulsii la copii.

La doze mari reacțiile adverse pot fi similare, cu cele ale analgezicelor opioide;

**Antitusive neopioide centrale (glauцина etc.)****Farmacodinamia**

- o parte din acestea manifestă un efect similar codeinei;
- 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;
- riscul reacțiilor adverse, caracteristice antitusivelor opioide este cu mult mai mic.



### **Butamirat (sinecod)**

- Efect antitusiv prin inhibarea centrului tusei,
- Mai manifestă efect expectorant, bronholitic și antiinflamator moderat
- Se absoarbe rapid și complet;
- Se hidrolizează cu formarea de 2 metaboliți activi cu efect antitusiv cu o concentrație maximă peste 1-1,5 ore;
- Se metabolizează prin hidroxilare și conjugare;
- Se elimină sub formă de metaboliți conjugați prin urină;
- T<sub>0,5</sub> al butamiratului și metaboliților variază de la 1,5 ore la 24ore

### **Indicațiile:**

- tusea puternică de orice origine,
- tusea în perioada pre- și postoperatorie;
- tusea în bronhoscopie;
- tusea convulsivă

### **H1-antihistaminicele ca antitusive**

H1-antihistaminicele de I generație în sindromul tusei căilor respiratorii superioare:

#### **Mecanisme centrale:**

- **Directe:** blocarea receptorilor histaminici și non-histaminici implicați în producerea și excitabilitatea tusei;
- **Indirecte:**
  - efect sedativ de geneză histaminoblocantă cu reducerea excitabilității tusei;
  - blocarea receptorilor histaminici și non-histaminici implicați în secreția de mucus nazal

#### **Mecanisme periferice:**

- **Directe:** blocarea receptorilor histaminici de pe aferentele senzoriale ce pot promova producerea de tuse;
- **Indirecte:** prin diminuarea secreției de mucus nazal prin blocarea receptorilor histaminergici și colinergici cu reducerea acțiunii mucusului asupra mecanoreceptorilor faringelui sau laringelui;

### **Cloperastina**

#### **Farmacodinamia:**

- derivat al difenhidraminei cu efect sedativ slab;
- efect antitusiv preponderant central prin inhibarea centrului tusei similar codeinei, și acțiune H1-antihistaminică;
- efect periferic datorită inhibiției eliberării mediatorilor inflamației și efectelor bronhodilatatoare și antiserotonice, cu inhibarea stimulilor ce mențin tusea.
- nu manifestă proprietăți opioide, nu inhibă centrul respirator și nu provoacă dereglări cardiocirculatorii negative.
- Efectul la doza terapeutică (10–20 mg de 3 ori/pentru adulți) se dezvoltă

peste 20–30 de minute cu un efect maxim la 90-120 minute și o durată de 3-4 ore.

#### **Farmacocinetica:**

- Se absoarbe bine și rapid
- Se metabolizează extensiv în ficat
- Se elimină sub formă de metaboliți prin urină și bilă.

#### **Indicațiile:**

- Tuse uscată în maladiile acute ale cailor respiratorii.
- Tusea cronică în maladiile bronhoobstructive (BPOC, astmul bronșic, emfizem).
- **Reacții adverse:** sedare, somnolență, dereglări gastrointestinale (xerostomia), reacții alergice
- Forme de livrare: suspensie orală în flacoane 100 și 200 ml; comprimate a 10 mg



### **Antitusivele periferice specifice**

**Prenoxdiazină (libexina):** efect anestezic local, antitusiv, spasmolitic

#### **Indicațiile: tusea în:**

- Infecții respiratorii acute (traheite, bronșite acute, bronhopneumonii);
- Maladii bronhoobstructive în acutizare (astm bronșic, BPOC, emfizem);
- înainte de bronhoscopie.

### **Antitusivele mixte**

**Benbroperină (pectipront):** efect antitusiv (mixt), bronhodilatator

#### **Indicațiile: Tusea neproductivă în:**

- Infecții respiratorii acute (traheită, bronșită, gripă etc.) și cronice;
- maladiile bronhoobstructive în acutizare (bronșite, BPOC, astm bronșic etc.).



### **Preparatele ce facilitează și contribuie la eliminarea sputei**

Pentru tratamentul simptomatic al obstrucției bronșice se utilizează:

- 1) Expectorantele (secretostimulatoarele)
- 2) mucoliticele (secretoliticele)



### **Expectorantele**

#### **A. Secretostimulatoare:**

##### **1. Cu acțiune reflexă: infuzii, extracte, sirop, comprimate:**

- Iedera (*Hedera helix*);
- Linte lanceolată (*Thermopsisidis*);
- Nalbă mare (*Althaea officinalis*);

- Ciuboțica-cucului (*Primula officinalis*);
- Lemnul-dulce (*Glycyrrhiza glabra*);
- Violeta (*Viola odorata*);
- Piperul indonezian (*Piper longum*);
- Isopul (*Hyssopus officinalis*);
- Salcie alba (*Salix alba*);
- Nuc de Malabar (*Adhatoda vasica*);
- Ceai verde (*Thea sinensis*);
- Odolean (*Valeriana officinalis*);
- Fenicul (*Foeniculum vulgare*);
- Eucalipt (*Eucaliptus globulus*);
- Pătlagina (*Plantago lanceolata*);
- Anason (*Pimpinella anisum*);
- Ghimbir (*Zingiber officinale*);
- Menta (*Mentha arvensis*);
- Geņiană (*Gentianae radix*);
- Cimbru (*Thymus vulgaris*) etc.

**Preparate înregistrate în Republica Moldova:**

- Comprimat contra tusei; Mucaltina; Doctor MOM, Aspecton,
- Jocet; Insty, Sinupret; Herbion; Sirop Ho, Prospan, Tuspan



**2. Cu acțiune directă sau mixtă:**

- **iodurile:** iodura de potasiu și sodiu;
- **sărurile de amoniu** (clorura, acetatul și carbonatul de amoniu);
- **sărurile de natriu** (benzoatul de sodiu, hidrocarbonatul de natriu);
- **uleiuri volatile** (de anason, eucalipt etc.),
- **derivații de guaiacol** (guaifenezina, gaiacol sulfonat de potasiu etc.);
- **produsele vegetale** (ceai pectoral, specii pectorale etc. sub formă de infuzii);
- **diverse** (pertusina, terpinhidrat etc).



**Expectorantele Secretolitice:**

**După mecanism:**

**biochimic:** *enzimele proteolitice:* dornaza alfa (dezoxiribonucleaza), tripsina, streptokinaza.

**chimic:** *derivații tiolici* (acetilcisteina, carbocisteina, erdoesteina);  
*derivații vasicinei* (ambroxol, bromhexina);

**După efectul clinic expectorantele pot fi subdivizate în:**

- preparate ce cresc preponderent volumul sputei cresc preponderent conținutul hidric (fluidifiante) – secretostimulantele cu acțiune reflexă și directă sau mixtă;

- ce micșorează preponderent vâscozitatea sputei: enzimele proteolitice și derivații tiolici (acetilcisteina, carbocisteina, erdoosteina);
- ce reduc preponderent adeziunea sputei: bromhexina, ambroxolul.

### Componența mucusului

- Epiteliul de suprafață este format din patru tipuri principale de celule (ciliate, caliciforme, intermediare și bazale) și produce secret bronșic (mucus), care îndeplinește o funcție de protecție. Mucusul este format din 90–95% apă cu ioni dizolvați în ea și compuși macromoleculari (Fig. 1), care includ:
  - glicoproteine neutre și acide cu greutate moleculară mare și mică (mucine), determinând caracterul vâscos al secretului (2-3%);
  - proteine plasmatică complexe – albumine, globuline, glicoproteine plasmatică (ale căror molecule sunt interconectate prin legături disulfurice și de hidrogen), imunoglobuline (Ig) din clasele A, G, E (2-3%);
  - enzime antiproteolitice – alfa-1-antichimotripsină, alfa-1-antitripsină (1-2%);
  - surfactant fosfolipide, cantități mici de gliceride, colesterol și acizi grași liberi (0,3–0,5%).

După structura fizico-chimică, secreția bronșică este o soluție coloidală multi-componență formată din 2 faze - sol și gel, care determină proprietățile reologice ale sputei (vâscozitate, elasticitate, fluiditate). Volumul zilnic al secreției bronșice este în mod normal de 10-150 ml, în medie - aproximativ 0,1-0,75 ml la 1 kg de greutate corporală.



### Expectorantele cu acțiune reflexă

- conțin alcaloizi și glicozide saponinice → ce irită mucoasele;
- în doze terapeutice irită mucoasa gastrică și/sau cavitatea bucale (produsele zaharoase, suc de licviriță), → reflector activează slab centrul vomei ce ↑ secreția glandelor salivare, gastrice și bronșice (seroase);
- dezvoltă un reflex care ↑ tonusul vagusului, → ↑ secreția bronșică, preponderent componentul lichid, și are loc transudarea plasmăi;
- ↑ secreția bronșică, peristaltismul bronșic și motilitatea cililor → eliminarea secrețiilor, care devin mai lichide, abundente.



### Indicațiile:

- Infecții respiratorii acute (gripă, traheite, bronșite acute, bronhopneumonii etc.);
- Maladii bronhoobstructive în acutizare (BPOC, astm bronșic, bronșiectazii etc.)

### Contraindicațiile.

- formele deschise de tuberculoză;
- abces, cancer pulmonar și alte maladii cu risc de hemoragii;



- maladii organice ale SNC, cordului, vaselor;
- ulcer gastric și duodenal (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca);
- graviditate;
- alergie la plantele respective.



### ***Expectorantele cu acțiune directă sau mixtă***

- la administrarea internă, prin iritarea mucoasei gastrice, se stimulează reflector secreția traheo-bronșică;
- componenții activi (ionii, eterii, aldehidele, alcaloizii, acizii, bazele, cetonene, terpenene etc.) se absorb, apoi se elimină prin secretul glandelor bronșice, cresc volumul lui, în primul rând a 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;
- exercită de asemenea acțiune emolientă, mucilaginoasă, antiseptică și antiinflamatoare;
- iodurile au un efect fluidificant mai important. sunt eficiente la administrare perorală și locală.

### ***Oleiurile eterice***

- Substanțe lipofile și tensioactive;
- Se limină prin pulmoni cu creșterea secreției glandelor bronșice și formarea unui secret bronșic apos cu hidratarea sputei și ameliorarea transportului mucociliar;
- În doze mici produc hiperemia mucoasei bronșice și cresc secreția bronșică;
- În doze mari provoacă vasoconstricție și diminuarea secreției;
- Manifestă acțiune antiseptică, antibacteriană și antiinflamatoare;
- Stimulează centrul respirator și mecanismele centrale ale tusei;



### ***Saponinele***

- Prezintă substanțe osmotice active care rețin apa;
- ↑ hidratarea sputei și volumului stratului de sol cu ameliorarea propulsării stratului de gel și expectorației;
- Exerciță acțiune mucilaginoasă și respectiv antiinflamatoare, regenerativă și antitusivă



### ***Preparatele iodului***

- Manifestă acțiune directă și prin reflex vagal de stimulare a secreției glandelor bronșice cu un secret hidric;
- Activează acțiunea enzimelor proteolitice;

- Cresc viteza de eliminare a mucusului;
- Acțiune iritantă asupra mucoaselor (căilor urinare, conjunctivei etc.) (kaliu iodid mai puțin irită) și provoacă simptome de iodism (rinită, tusea, erupții cutanate, artralгии);
- Sunt contraindicate la gravide și în timpul lactației;
- Pot provoca hipotiroidism și mărirea glandei tiroide (la copii poate provoca retenție în dezvoltare)



### **Guaifenezina**

- ↓ tensiunea superficială a sputei;
- ↓ aderenței sputei;
- ↓ vâscozității prin depolimerizarea mucopolizaharidelor sputei;
- ↑ secreția mucusului apos;
- Ocupă o poziție intermediară între expectorante și mucolitice;
- Se livrează și sub formă de preparate combinate: guaifenezina+dextrometorfan; guaifenezina +bromhexină+salbutamol; guaifenezina+dextrometorfan+fenilefrină



### **Indicațiile:**

- Infecțiile respiratorii acute (traheite, bronșite acute și cronice);
- Maladii bronhoobstructive în acutizare (bronșite cronice, BPOC, astm bronșic; bronșiectazii);
- abces pulmonar;

### **Contraindicațiile:**

- tuberculoză;
- maladii renale cu insuficiență renală
- boala ulceroasă.



### **Enzimele proteolitice –dornaza alfa (dezoxiribonucleaza)**

- *preparat biosimilar de* dezoxiribonuclează umană recombinată prin inginerie genetică,
- Mecanismul de acțiune: enzimă care hidrolizează ADN-ul extracelular acumulat cu alte resturi neutrofilice în căile aeriene.

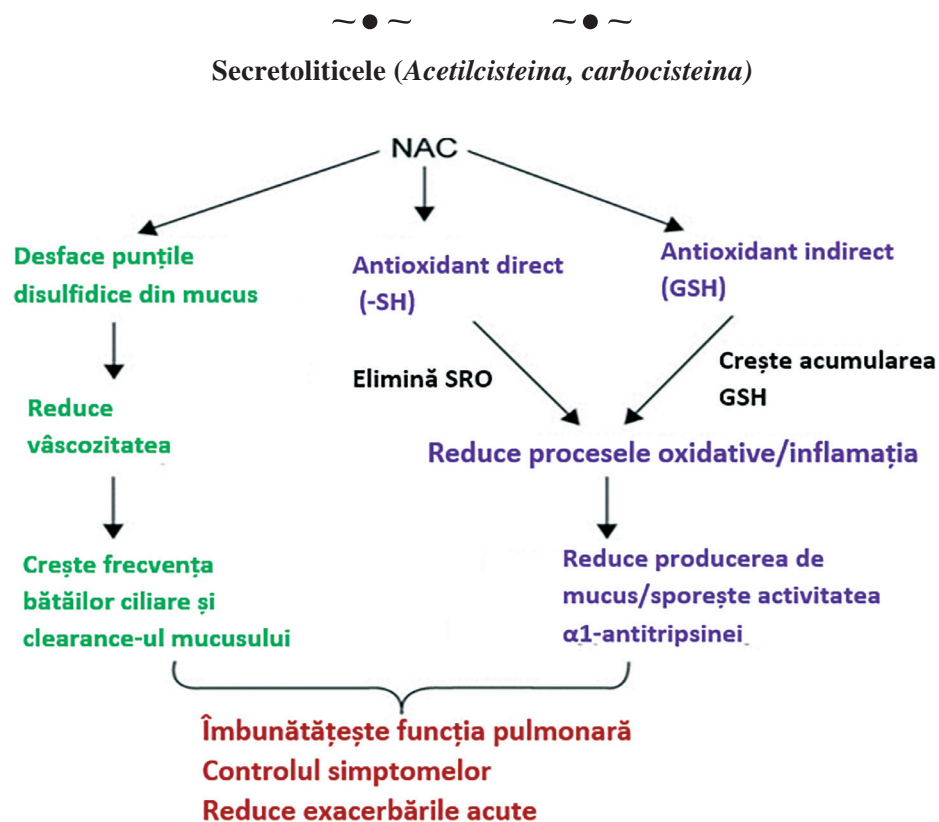
### **Indicațiile:**

- tratamentul fibrozei chistice pentru a reduce vâscozitatea secrețiilor din plămâni.

### **Reacții adverse:**

- Dereglări respiratorii: dureri toracice (pleuritice/non-cardiace), febră, disfonie, dispnee, faringită, laringită, rinită;
- Dereglări oftalmice: conjunctivită.
- Tulburări gastrointestinale: dispeptice.
- Reacții alergice: erupții cutanate tranzitorii, urticarie.

**Forma de livrare:** fiole 2,5 ml ce conține 2500 U (2,5 mg) de alfa dornază (dezoxiribonuclează). Se administrează inhalator 2,5 ml/zi prin nebulizer.



### Mecanismul de acțiune

grupele tiolice, desfac punțile disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos, formând noi legături S-S între remediul medicamentos și fragmentele de mucoproteină → ↓ vâscozitatea expectorației și se ↓ proporțiile fragmentelor structurale ale mucusului.

~ ● ~                      ~ ● ~

### Efectele:

- 1) mucolitic: reduce vâscozitatea prin desfacerea legăturilor S-S din componența mucinei; stimulează secreția celulelor mucozice, ce contribuie la liza fibrinei;
- 2) Mucoreglator: reglează sinteza mucinei;
- 3) Mucocinetic: crește clearance-ul mucociliar;
- 4) antioxidant:
  - ↑ sinteza glutationului cu efect detoxicant, îndeosebi în intoxicația cu paracetamol;
  - protejează de acțiunea unor factori agresivi (radicalii liberi, metaboliții

reactivi ai oxigenului) responsabili de dezvoltarea inflamației acute și cronice în pulmoni;

- 5) antiinflamator: inhibă reacția inflamatoare indusă celular sau prin mediatori;
- 6) Antibacterian – reduce încărcătura bacteriană la nivelul căilor respiratorii
- 7) Diminuiază parțial toleranța la nitrați.

#### **Indicațiile:**

- 1) Infecții respiratorii acute (bronșite, traheite, bronșiolite ;
- 2) Maladiile bronhoobstructive (bronhopneumopatie obstructivă cronică; astm bronșic; bronșectazii);
- 3) bronhopneumonie;
- 4) efectuarea bronhoscopiei;
- 5) Fibroza chistică (mucoviscidoză);
- 6) Fibroza pulmonară idiopatică

#### **Contraindicațiile**

- 1) ulcer gastroduodenal în acutizare;
- 2) graviditatea;
- 3) sensibilitate la preparat;
- 4) hemoptizie.

#### **Reacțiile adverse:**

- 1) greață, vomă, diaree (rar);
- 2) hemoragii nazale;
- 3) zgomot în urechi;
- 4) urticarie;
- 5) la inhalare – iritarea căilor respiratorii, tuse, bronhospasm, stomatită;
- 6) dureri retrosternale. (mesna).



### **Derivații vasicinei – bromhexina, ambroxol**

#### **Mecanismul de acțiune**

- Bromhexina se transformă în ambroxol,
- stimulează activitatea celulelor seroase cu ↑ componentului seros al mucusului.
- ↑ activitatea celulelor Clark, inclusiv lizozomilor, se elimină hidrolazele ce scindează componenții proteici, mucopolizaharidele mucusului, cu ↓ vâscozității și adeziunii sputei.
- activarea cililor și transportului mucociliar.

#### **Efectele:**

- ↑ 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:**

- Infecții respiratorii acute (traheite; bronșite);
- Maladii bronhoobstructive (bronhopneumopatia obstructivă cronică; astm bronșic; bronșiectazii);
- bronhopneumonie;
- pneumoconioze;
- perioada pre- și postoperatorie;
- Fibroza chistică (mucoviscidoză);
- bronhoscopie;
- tuberculoză.

**Contraindicațiile:**

- I trimestru al gravidații;
- lactație;
- sensibilitate la preparat.

**Reacțiile adevrse:**

- se suportă în general bine;
- greață, vomă, acutizarea ulcerului;
- creșterea nivelului transaminazelor;
- reacții alergice cutanate;
- edem angioneurotic;
- bronhospasm la inhalare la astmatici;
- uneori uscăciune în gură și rinofaringe.



**Preparatele utilizate în maladiile bronhoobstructive  
(BPOC, Astm bronșic)**

**Clasificarea:****I. Bronhodilatatoarele**

- Alfa-beta-AM: epinefrina, efedrina;
- Beta-AM:
  - Beta1 și beta-2-AM: izoprenalina, orciprenalina;
  - Beta-2-AM: salbutamol, fenoterol, terbutalina, salmeterol, clenbuterol, formoterol, indacaterol, vilanterol, olodaterol
- M-CB:
  - Neselective: atropina, metociniu, platifilina;
  - Selective: ipratropiu, aclidiniu, oxitropiu, tiotropiu, umeclidiniu, glicopironiu
- Metilxantinele: aminofilina, doxofilina, diprofilina, teofilina

**II. Preparate cu acțiune antiinflamatoare, antialergică și bronhodilatatoare:**

- Glucocorticoizii:
  - Sistemici: hidrocortizon, prednisolon, metilprednisolon, dexametazona;
  - Inhalatori: budesonida, fluticazona, beclometazona, flunisolid;

- Inhibitorii degranulării mastocitelor: cromoglicat disodic, ketotifen, nedocromil;
- Antileucotrienele:
  - Inhibitorii 5-lipooxigenazei (sintezei): zileuton;
  - Blocantele receptorilor: montelukast, zafirlucast

### III. Preparate combinate

#### Beta-2-AM + M -CB:

- formoterol+aclidiniu;
- ipratropiu+fenoterol;
- vilanterol+umeclidiniu;
- indacaterol+glicopironiu;
- Ipratropiu+salbutamol;

#### Beta-2-AM+GC:

- salmeterol+fluticazonă, formoterol+budesonidă, vilanterol+fluticazonă; salmeterol+budesonidă; formoterol+beclometazonă,

#### Beta-2-AM+GC+M-CB:

- vilanterol+fluticazonă+umeclidiniu; tiotropiu+salmeterol+fluticazonă



### Beta-adrenomimeticele în maladiile bronhoobstructive

#### Clasificarea beta-2-adrenomimeticelor

- 1) durată scurtă (4-6 ore): salbutamol, fenoterol, terbutalină;
- 2) durată lungă (12 ore): salmeterol, formoterol, clenbuterol;
- 3) durată ultralungă (24 ore): indacaterol, vilanterol, olodaterol;



#### Farmacodinamia:

- dilată bronhiile, îndeosebi cele de calibru mic;
- ↓ sau înlătură bronhospasmul provocat de histamină, acetilcolină, alergeni, efort;
- ↑ secreția ionilor de clor și apei în secretul bronșic;
- ameliorează clearance-ul mucociliar;
- ↓ eliberarea de histamină și alte substanțe proinflamatorii din mastocite, produsă de reacția Ag + Ac;
- ↓ rezistențele pulmonare;
- ameliorează probele spirometrice și funcția ventilatorie a plămânilor;
- ↓ presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial;

#### Indicațiile:

##### Preparatele inhalatoare:

- jugularea acceselor de astm bronșic ușoare sau de gravitate medie;
- profilaxia acceselor de astm bronșic
- tratamentul maladiilor bronhoobstructive (astm bronșic, BPOC);
- testarea inițială a eficacității β2-AM.

**Preparate pentru administrarea internă:**

- tratamentul maladiilor bronhoobstructive (astm bronșic, BPOC) la ineficacitatea  $\beta$ -AM inhalatorii;
- profilaxia crizelor de astm bronșic;

**Parenteral (s/c; i/m; i/v)**

- jugularea acceselor grave; status astmatic.

**Reacțiile adverse**

- Tahicardie și aritmii
- Ischemia miocardului (și chiar infarct miocardic)
- Agitație, neliniște, anxietate
- Cefalee, amețeli
- Tremorul fin al degetelor mâinilor
- Toleranță
- Micșorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial
- Greață, vomă, constipație
- Distrucția epitelului ciliat
- Crește cantitatea de acizi grași și secreția insulinei

**M-colinoblocantele în maladiile bronhoobstructive****M-colinoblocantele selective**

- 1) durată scurtă (4-6 ore): ipratropiu, oxitropiu
- 2) durată lungă (12 ore): aclidiniu
- 3) durată ultralungă (24 ore): tiotropiu, glicopiriniu, umeclidiniu

**Farmacodinamia:**

- dilată bronhiile cu diametru mare și mediu;
- inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite;
- la utilizarea îndelungată preîntâmpină hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor și hiperplazia glandelor mucoasei bronșice;
- pot potența efectul  $\beta$ -adrenomimetecelor;
- pot  $\downarrow$  secreția bronșică (îndeosebi atropina), cu  $\uparrow$  vâscozității și  $\downarrow$  activității cililor și transportului mucociliar.

**Indicațiile:**

- Maladiile bronhoobstructive (BPOC, astm bronșic) forma ușoară sau medie;
- Maladii bronhoobstructive ce nu răspund la  $\beta$ 2-AM sau ele sunt contraindicate;
- profilaxia bronhospasmului în:
  - intervențiile chirurgicale;
  - la inhalarea medicamentelor;

- la efortul fizic;
- la inhalarea aerului rece, gazelor, prafului etc.;



## Glucocorticoizii în maladiile bronhoobstructive

### Efectele:

- efectul antiinflamator;
- efectul antialergic față de reacțiile de tip imediat și întârziat;
- favorizarea bronhodilatației  $\beta_2$ -adrenergice;
- ameliorarea transportului mucociliar.

### Indicațiile:

- GC i/v se indică în: Accese grave sau statusul astmatic;
- GC intern se indică în: Maladii bronhoobstructive (BPOC, astm bronșic) refractare la bronhodilatatoare, glucocorticoizii în aerosol, cromoglicatul disodic;
- GC inhalatori se indică în: tratamentul de fond al maladiilor bronhoobstructive (BPOC, astm bronșic); profilaxia acceselor de astm bronșic;



### Reacțiile adverse ale GC inhalatori:

- candidoză orofaringiană, care este, de regulă, minoră (5-20%) și poate fi evitată prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului înainte de mese. La nevoie se fac gargarisme cu nistatină;
- răgușeală trecătoare, trebuie luată în considerație la pacienții cu profesiile respective (profesori, cântăreți, etc.);
- alergia pielii, pleoapelor, nasului, care se poate preîntâmpina prin spălarea după inhalații;
- la utilizarea îndelungată se pot acutiza gastritele, pot fi senzații de usturime,
- iritarea mucoasei cavității bucale, faringelui;
- uneori se poate constata bronhospasm paradoxal;
- inhibiția cortico-suprarenalelor la doze majore (peste 2mg/zi).



## Metilxantinele în maladiile bronhoobstructive

### Clasificarea:

- 1) durată scurtă (6-8 ore): teofilina, aminofilina, doxofilina
- 2) durată lungă (12 ore): teo-dur, teotard, retafilin, durofilin, teograd, teopec;
- 3) durată ultralungă (24 ore): teo-24, teodur-24, unifil, eufilong, dilatran.

### Mecanismele de acțiune:

- Inhibă neselectiv FDE (îndeosebi III și IV);
- Blocarea receptorilor adenozinici (A1 și A2);
- Inhibarea fosfoinositid-3-kinazei;



- Blocarea influxului Ca în musculatura netedă;
- Activarea histon deacetilazelor (enzime implicate în reglarea expresiei genelor)

### Farmacodinamia:

- bronhodilatație directă musculotropă
- ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari
- stimularea clearance-ului mucociliar
- ↑ contractilității diafragmului cu atenuarea senzației de oboseală la respirație
- atenuarea senzației de dispnee și ↑ toleranței la efortul fizic
- efect antiinflamator la nivelul mucoasei bronșice
- ameliorarea circulației și ↑ capacității de efort



### Efecte hemodinamice:

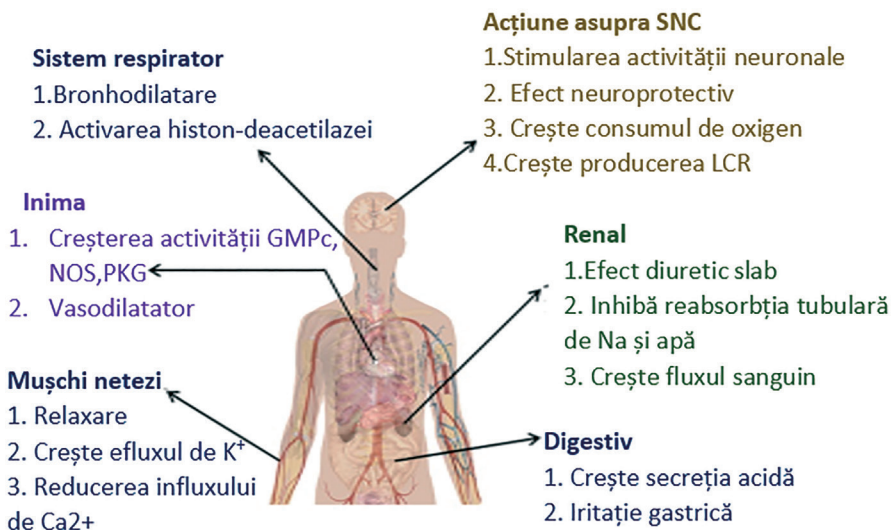
- ↑ contractilității miocardului;
- ↓ presarcinii și presiunii de umplere;
- efect cronotrop pozitiv;
- vasodilatație periferică;
- ↓ vâscozitatea sângelui.

SNC – efect psihostimulator

Tubul digestiv – stimulează secreția sucului gastric și enzimelor digestive;

Rinichii – efect diuretic slab prin creșterea filtrației și micșorarea reabsorbției

Na+.



## **Indicațiile metilxantinelor**

### **În astmul bronșic:**

- preparatele pentru administrare orală – profilaxia sau tratamentul de durată al maladiilor bronhoobstructive (BPOC, astm bronșic), ce nu poate fi controlat prin  $\beta$ -AM, glucocorticoizi, cromoglicat disodic;
- preparatele pentru administrare intravenoasă;
- crizele astmatice grave ce nu cedează la adrenomimetice și glucocorticoizi i/v;
- starea de rău astmatic, ce nu cedează la adrenomimetice și glucocorticoizi i/v.

### **Alte indicații:**

- ca stimulator al respirației (de tip Cheyne-Stokes);
- apnoe la nou-născuții prematuri; edem pulmonar acut;
- tratamentul complex al dereglărilor circulației cerebrale; migrenă;
- tratamentul complex al insuficienței cardiace, edemelor de origine cardiacă și renală.

### **Contraindicațiile:**

- sensibilitate la metilxantine;
- tahicardie, tahicardie paroxistică;
- extrasistolie ventriculară frecventă;
- hipotensiune arterială marcată;
- infarct acut de miocard;
- epilepsie;
- boala ulceroasă.

### **Precauțiile:**

- hipo- sau hipertensiune arterială;
- afecțiuni cardiace;
- afecțiuni hepatice;
- hipertiroidism;
- la vârstnici;
- la copii mici.



## **Reacțiile adverse ale metilxantinelor**

### **La concentrații serice de 15-20 $\mu\text{g/ml}$ :**

- anorexie, greață, vomă, gastralgii (datorită acțiunii iritante și centrale);
- senzații de palpitații;
- tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn.

### **La concentrații 20-35 $\mu\text{g/ml}$**

- tahicardie marcată, tahiaritmii;
- hiperventilație;
- gastralgii, activarea ulcerului;
- insomnie, neliniște, cefalee, excitație;
- greață, vomă;
- accese de convulsii.

### **La concentrații peste 35 $\mu\text{g/ml}$**

- simptome de hipoxie a creierului;

- inhibiție;
- convulsii;
- aritmii cardiace;
- insuficiență cardio-pulmonară;
- hiperglicemie.



### **Doxofilina–derivat dioxalan de xantină**

- xantină cu activitate bronhodilatatoare selectivă prin:
  - inhibarea selectivă a PDE2A1 cu creșterea concentrației AMPc și activității proteinchinazei;
  - deschiderea canalelor de K cu bronhodilatare;
  - interacțiunea cu  $\beta$ 2-AR cu relaxarea musculaturii netede bronșică;
- Manifestă acțiune antiinflamatoare prin:
  - inhibarea activității factorului de agregare a trombocitelor (TrA1);
  - acțiune antileucotrienică și antihistaminică;
  - reducerea migrării neutrofilelor, leucocitelor;
  - inhibarea mediatorilor inflamației.
- Reduce necesitatea în glucocorticoizi.
- nu interferă cu enzimele citocromului P450 (CYP1A2, CYP2E1 și CYP3A4), respectiv nu prezintă interacțiuni cu alte medicamente metabolizate prin aceste căi în ficat.
- Practic nu dezvoltă reacții adverse cardiovasculare și din partea SNC.
- Forma de livrare – compr 400 mg, carese indică câte 400 mg 2-3 ori/zi



### **Inhibitoarele degranulării mastocitelor**

#### **Mecanismul de acțiune.**

- Inhibă fosfodiesteraza cu acumularea de AMPc → la ↓ influxului ionilor de Ca în celulă sau stimularea efluxului lor din celulă sau depozitarea în depouri intracelulare, cu reducerea activității funcționale a celulelor-țintă. → la ↓ eliberării histaminei și leucotrienelor din mastocite și celulele participante la inflamație;
- pot influența reactivitatea bronșică, indiferent de acțiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiți factori chimici, efort fizic etc;
- pot inhiba unele efecte ale factorului de agregare plachetară (FAP) → care poate contribui la acumularea eozinofilelor în plămâni și provoca bronhospasm;
- pot ↓ permeabilitatea vaselor mucoasei și ↓ accesul alergenului și stimulilor nespecifici către musculatura netedă și terminațiunile nervoase.

#### **Indicațiile:**

- Maladiile bronhoobstructive:
  - BPOC,

- astmul extrinsec sau alergic (atopic);
- astmul bronșic la efort fizic;
- rinita alergică;
- conjunctivita și keratita alergică;
- alergია alimentară;

**Contraindicațiile:**

- status astmatic;
- hipersensibilitate la preparat;

**Precauțiile:**

- timpul gravidității și lactației;
- la copii până la 5 ani (forma inhalatorie);
- respectarea strictă a regimului de dozare.



**Reacțiile adverse:**

**Cromoglicat disodic:**

- simptome de iritare a căilor respiratorii cu tuse, bronhospasm (se înlătură prin beta-AM);
- greață, gust neplăcut;
- artralгии;
- reacții alergice (urticarie, rar reacții anafilactice sau anafilactoides);
- infiltrație pulmonară cu eozinofile;
- dizurie.

**Ketotifen:**

- mai frecvent la începutul tratamentului, prezintă: sedare, somnolență; xerostomie; greață, anorexie, epigastralгии, constipație;
- rareori amețeli;
- ocazional – creștere în greutate.

**Nedocromil:**

- cefalee, greață, gust amar, discomfort abdominal, care sunt minore și tranzitorii.



**Antileucotrienele în maladiile bronhoobstructive.**

**Farmacodinamia**

- blochează bronhoconstricția atât în faza imediată, cât și tardivă;
- inhibă bronhospasmul indus de efort, aerul rece și salicilați,
- întrerup mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronșic cu reducerea infiltratului eozinofilic și neutrofilic;
- influențează migrarea eozinofilelor cu ↓ acestora în sângele periferic;
- ↓ efectele inflamației la nivelul mușchilor netezi bronșici cu ↓ hipertrofiei lor;
- ↓ hipertrofia glandulară cu ↓ secreției de mucus și a obstrucției bronșice.



**Indicațiile:** Maladiile bronhoobstructive:

- BPOC;
- astmul bronșic la pacienți ce nu au răspuns la cromoglicat disodic, nedocromil sau glucocorticoizi inhalatori;
- astmul indus de acidul acetilsalicilic și cel de efort dacă nu răspund la cromoglicat și beta-adrenomimetice.

### **Stimulantele bulbare (analepticele respiratorii)**

**Clasificarea:**

**Cu acțiune predominant centrală:** cafeină benzoat sodică; pentetrazol; bemegrid; etimizol; camfor; sulfocamfocaină

**Cu acțiune periferică:** cititon; lobelină

**Cu acțiune mixtă:** niketamidă; carbogen

**Farmacodinamia:**

- Excită SNC la nivel subcortical și bulbar
- Indice terapeutic mic
- Durată mică de acțiune (2-3 ore)

**Indicațiile:**

- Asfixia nou-născutului;
- Bronșite cronice;
- După anestezia generală (grăbesc trezirea și stimulează respirația);
- Intoxicații ușoare cu barbiturice și opioide.

~ ● ~

~ ● ~

**Etimizol**

1. Excită centrul respirator, ↑ frecvența și amplituda respirației.
2. ↑ secreția corticoliberinei și corticotropinei cu eliberarea GC → efect antiinflamator și antialergic.
3. ↓ tonusul musculaturii netede
4. Efect bronhodilatator și imunomodulator.
5. ↑ sinteza surfactantului
6. Acțiune nootropă
7. ↑ moderat tonusul miocardului
8. coronarodilatație
9. Efect antiagregant

~ ● ~

~ ● ~

### **Preparatele utilizate în edemului pulmonar**

**Preparate antispumoase**

- 1) vapori de alcool etilic 30-40% prin mască la pacienții în comă sau 70-90% prin cateter la bolnavii cu cunoștință;
- 2) antifomsilanul – soluție alcoolică 10% câte 0,6-1 ml în inhalații.

### **Combaterea dispneei**

1) Analgezice opioide: morfină, fentanil, talamonal, trimeperidină

### **Înlăturarea aritmiilor**

1) Antiaritmice: lidocaina, procainamidă, verapamil

### **Înlăturarea bronhospasmului**

1) bronhodilatatoare: aminofilina

### **Combaterea hipoxiei și dereglărilor acido-bazice**

1) Inhalatie de O<sub>2</sub>; Oxiburat de Na; hidrocarbonat de Na

### **Ameliorarea lucrului cordului**

1) Glicozide cardiace: strofantină corglicon, digoxină

### **Deshidratarea pulmonară și micșorarea volumului sângelui circulant**

1) Diuretice: furosemid, acid etacrinic.

### **Micșorarea presiunii arteriale în hiper- sau normotensiune**

1) ganglioblocante – trepiriu iodid; azametoniu bromid; hexametoniu;

2) α-adrenoblocante – fentolamină, proroxan;

3) nitroprusiat de sodiu;

### **În hipotensiune**

1) Alfa și alfa-beta AM: fenilefrină; norepinefrină dopamină;

2) substinenții plasmatici – dextran 40, 70; hidroxiethylamidon



## **Preparatele surfactantului pulmonar**

### **Surfactantul pulmonar:**

- complex lipoproteic care acoperă suprafața epiteliului alveolar și este situat la interfața aer – glicocalex.
- este sintetizat de alveolocite de tip II (AII), depozitate în corpuri lamelare și secretat în spațiul alveolar.
- cea mai importantă proprietate – capacitatea sa de a reduce tensiunea superficială la limita fazelor aer/lichid și de a preveni atelectazia alveolelor în timpul expirației, asigurând astfel mecanica respirației.
- aceste proprietăți sunt asigurate în principal de fosfolipide, dintre care principalele sunt fosfatidilcolinele, îndeosebi dipalmitilfosfatidilcolina.



### **Compoziția surfactantului**

Surfactantul izolat din lichidul de lavaj bronhoalveolar al animalelor conține:

- Lipide (90%), inclusiv: 10-20% lipide neutre și colesterol, 80-90% fosfolipide (FL). FL: 70-75% fosfatidilcolina (FC) (60-65% este dipalmitoilfosfatidilcolină (DPFC)); 10% este fosfatidilglicerol (FG); cantități mici de fosfatidiletanolamină, fosfatidilserină, fosfoinozotide și sfingomielină.
- 10% proteine. – jumătate constituie patru grupe de proteine asociate surfactantului (PAS): PAS A, PAS B, PAS C și PAS D.
- PAS B și PAS C – proteine hidrofobe mici;
- PAS A și PAS D – proteine hidrofile mari



## Clasificarea:

### I. Naturale:

A. **Nemodificate:** alveofact; surfactant-BL; surfactant (infasurf)

B. **Modificate:** surfactant TA; beractant; poractant alfa; surfactant HL10

C. **Umane:** surfactant-HL; fluid amniotic.

II. **Sintetice:** pumactant; colfosceril; lucinactant; lusupultida.

## Indicațiile preparatelor surfactantului

### De bază (principale):

- sindromul de detresă respiratorie neonatal,
- sindromul de leziuni pulmonare acute,
- sindromul de detresă respiratorie acută la adulți,

### Secundare (adiționale):

- pneumonia, atelectazie,
- fibroza cistică a pancreasului, alveolită fibroasă idiopatică,
- leziuni ale plămânilor prin radiații, astm bronșic,
- bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC),
- sarcoidoză, tuberculoză etc.

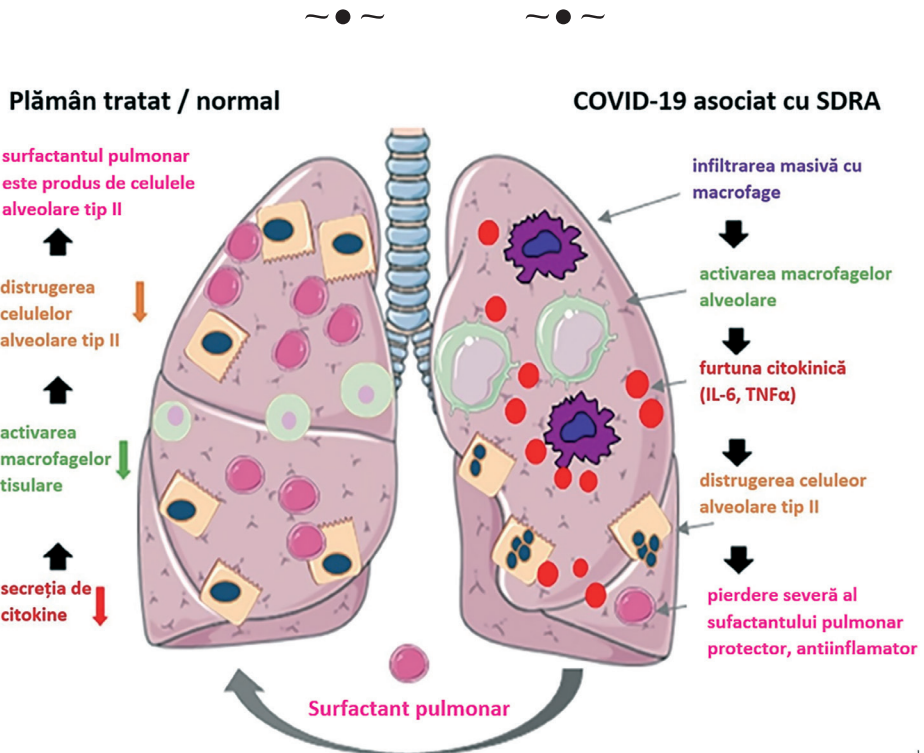


## Surfactantul și SARS-CoV-2

- Infecția virală și distrugerea celulelor alveolare atrag celulele imune cu o reacție inflamatorie exudativă alveolară excesivă și interstițială.
- Furtuna de citokine și chemokine determină distrugerea țesutului pulmonar cu dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută severă (SDRA).
- SARS-CoV-2 intră în celule prin receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), extrem de exprimat pe suprafața apicală a epiteliiilor căilor respiratorii, îndeosebi celulele alveolare de tip II cu distrugerea lor.
- Deteriorarea celulelor alveolare de tip II reduce drastic producția de surfactant pulmonar și secreția în spațiul alveolar, urmată de atelectazie datorată disfuncției surfactantului pulmonar care reduce în continuare complianța pulmonară ⇒ o oxigenare redusă a sângelui, pneumonie, fibroză pulmonară, edem, diminuarea regenerării ⇒ la insuficiență respiratorie.
- SARS-CoV-2 induce distrugerea celulelor alveolare de tip II și produce o limfocitopenie cu eliberare masivă de citokine ⇒ duce la insuficiență pulmonară și deces în cazurile severe de pacienți cu COVID-19.
- Frația lipofilă a surfactantului pulmonar are proprietăți antiinflamatoare la aplicarea intratraheală în pulmoni, cu reducerea TNF- $\alpha$  și IL-6, care sunt crescute la pacienții cu COVID-19 grav afectați.
- Efectele benefice ale terapiei cu surfactant la pacienții cu SDRA asociați cu COVID-19 sunt de conceput, mai ales atunci când sunt aplicate la începutul strategiei de tratament împotriva insuficienței pulmonare.
- Datorită datelor insuficiente a efectelor antiinflamatoare și de protecție a

plămânilor și a nevoii urgente de terapie de susținere a plămânilor, se poate propune tratamentul adjuvant al pacienților cu pneumonie COVID-19 pe terapii intensive cu surfactanți pulmonari naturali în plus față de standardul actual de tratament cu terapie intensivă SDRA.

- Dovezile actuale sugerează că acest lucru ar crește oxigenarea sângelui, ar reduce edemul pulmonar și ar ameliora reacția inflamatorie excesivă găsită în autopsiile pulmonare ale pacienților cu COVID-19.



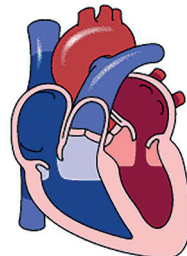
Mecanismul hipotetic al surfactantului pulmonar aplicat extern pentru protecția pulmonară în SDRA sever asociat COVID-19. SDRA asociat COVID-19 se caracterizează prin infiltrare masivă de macrofage, activarea macrofagelor alveolare tisulare și o potențare a producției de citokine în plămâni („furtuna” de citokine), ceea ce duce la distrugerea celulelor alveolare de tip II care produc surfactanți, ceea ce agravează situația prin pierderea surfactantului pulmonar antiinflamator, anti-fibrotic. Surfactantul exogen poate reduce inflamația și astfel poate restabili supraviețuirea pulmonară.



### 3.13. Preparatele cu influență asupra sistemului cardiovascular. Preparatele cardiotonice și cardiostimulatoare

Substanțele ce normalizează circulația sanguină sunt frecvent utilizate în:

- dereglările activității cardiace (funcției inimii)
  - a) În insuficiența cardiacă – cardiotonice și cardiostimulatoare;
  - b) În dereglările ritmului contracțiilor cardiace – antiaritmice;
- stările patologice, însoțite de modificări ale tensiunii arteriale
  - a) În hipertensiunea arterială (hipotensive sau antihipertensive);
  - b) În stările hipotensive (hipertensive sau antihipotensive)
- în insuficiența circulației coronariene (antianginoase), circulației cerebrale (antiischemice) și dereglările regionale (arteriale și venoase) ale circulației sanguine și microcirculației (angioprotectoare și venotrope).



**Insuficiența cardiacă** (decompensare cardiacă) este legată cu disfuncția miocardului, condiționată de afectarea organică a miocardului, a valvelor, a vaselor cardiace și/sau dezechilibrului mecanismelor regulatorii.

Cele 4 momente importante în patogeneza insuficienței cardiace cronice:

- deficitul contractil al cordului
- tahicardia
- presarcina și
- postsarcina asupra cordului, crescute excesiv, pot fi influențate medicamentos în mod diferențiat cu:



A. Medicamente ce stimulează contracția miocardului și ameliorează funcția pompei cardiace (cardiotonice directe și cardiostimulatoare)

I. Medicamente ce măresc conținutul intracelular al ionilor de Ca

- 1) Inhibitorii Na, K-ATP-azei (glicozide cardiace, cardiotonice steroidiene):
  - Strofantină, Corglicon
  - Digitoxină, Acetildigitoxină
  - Digoxină, Metildigoxină (Medilazidă)
  - Lanatozidă C (celandidă)
- 2) Remedii care măresc conținutul de AMPc
  - a) Din contul inhibiției fosfodiesterazei III (cardiotonice sintetice, neglicozidice, nesteroidiene):

- Bpiridinele:
  - Amrinonă
  - Milrinonă
  - Loprinonă
- Analogii metilxantinelor:
  - Sulmazol
  - Fenoximon
  - Pimobendan

b) Din contul activării adenilatciclazei prin stimularea  $\beta_1$ -adrenoreceptori (cardiostimulatoare, simpatomimetice):

- Dobutamină –  $\beta_1$
- Dopamină –  $\beta_1$
- Izoprenalină (izadrină) –  $\beta_1\beta_2$
- Epinefrină (Adrenalină) –  $\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$
- Efedrină –  $\alpha_1\beta_1\beta_2$

II. Medicamente care măresc sensibilitatea miofibrelor la ionii de Ca:

- Levosimendan

B. Medicamente ce micșorează pre- și postsarcina (cardiotonicele indirecte):

- a) Vasodilatatoare
- b) Diuretice.



C. Medicamente ce stimulează contractilitatea miocardului și ameliorează funcția pompei cardiace (cardiotonice sau tonicardiace directe și cardiostimulatoare)

- Remediile cardiotonice (tonicardiace) – grupele de medicamente folosite în insuficiența cardiacă sau cardio-vasculară care ameliorează lucrul inimii și înlătură staza venoasă
- Epinefrină (Adrenalină) –  $\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$
- Efedrină –  $\alpha_1\beta_1\beta_2$



Medicamente ce măresc conținutul intracelular al ionilor de Ca

1) Inhibitorii Na, K-ATP-azei (glicozide cardiace, cardiotonice steroidiene):

Deși sunt cunoscute din 1785, până în prezent față de acestea se manifestă o atenție deosebită:

- Se folosesc în tratamentul afecțiunilor cardiace
- Se folosesc în acordarea asistenței de urgență – insuficiența cardiacă acută
- Necesită o tactică deosebită de utilizare
- Posedă activitate înaltă, cu cât mai active – cu atât sunt mai periculoase.



Așa dar, ce prezintă glicozidele cardiace?

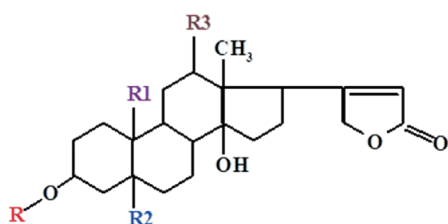
Sunt substanțe organice, îndeosebi de origine vegetală, ce exercită acțiune selectivă tonizantă asupra cordului (acțiune cardi tonică) – substanțe cardi tonice.

• Din punct de vedere chimic: glicozidele cardiace – compuși complecși ce nu conțin „N” (azot) și constau din 2 părți:

a) Aglicudică (nezaharoasă) – aglicon (genină) – de structură steroidă, adică partea de bază a structurii lor o prezintă nucleul ciclopentanperhidrofenantrenic la care este atașat ciclul lactonic nesaturat, precum și mai multe grupări metilice, alchidice și hidroxilice.

Sunt chimic asemănătoare altor steroizi:

- Acizi biliari
- Hormoni sexuali și adrenocorticotropi
- Corticosteroizi
- Vit D etc.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R
<b>Digitoxină</b>	–CH <sub>2</sub> –H	–H	–2 digitoxoză + + (acetildigitoxoză + glucoză)	
<b>Gitoxină</b>	–CH <sub>2</sub> –H	–OH	–3 digitoxoză	
<b>Izolaniđă</b>	–CH <sub>2</sub> –H	–OH	–1 digitoxoză + + (acetildigitoxoză + glucoză)	
<b>Strofantină K</b>	–CHO	–OH	–H	– glucoză + + cimaroză

~ ● ~

~ ● ~

b) Glucidică (zaharoasă) – glicon, reprezentată prin diverse (1 sau mai multe – 4) molecule de glucide (zaharide) (glucoza, digitoxoză, cimaroză, ramnoză și alte monozaharide).

~ ● ~

~ ● ~

Proprietățile componentelor glicozidelor cardiace:

1. Proprietăți farmacologice (tonicocardice/cardi tonice) posedă în fond agliconul (genina), adică determina activitatea specifică a glicozidului cardiac.
2. Glucidică (gliconul) fixat cu agliconul determină una sau altă capacitate:
  - hidrosolubilitatea
  - fixarea cu proteinele plasmatică
  - absorbția
  - penetrarea prin membrana celulară
  - fixarea preparatului de țesuturi – totul ce determină activitatea și toxicitatea glicozidului
3. Numărul și localizarea grupelor OH are importanță pentru următoarele proprietăți:
  - hidro- sau liposolubilitate
  - fixarea cu proteinele
  - modificări în procesul de metabolizare
  - durata de acțiune

4. Inelul lactonic nesaturat posedă proprietăți importante:
- saturarea lui reduce activitatea glicozidului de 10 și multe ori
  - saturarea lui sporește concomitent viteza de apariție a efectului
  - deschiderea inelului duce la pierderea completă a activității agliconului.

~ ● ~

~ ● ~

### PLANTELE CE CONȚIN GLICOZIDE CARDIACE

Degețel (degetărită, digitală)	<i>Digitalis</i>
– roșu	– purpurea
– lânos (pufos)	– lanata
– ciliat (sprâncenos)	– ciliata
– rujiniu	– ferruginea
– macroflor	– grandiflora

~ ● ~

~ ● ~



~ ● ~

~ ● ~

### PLANTELE CE CONȚIN GLICOZIDE CARDIACE

Strofant (neted, combe)	<i>Strophantus kombe</i>
Lăcrămioara (mărgăritar)	<i>Convallaria majalis</i>
Leandru	<i>Nerium oleander</i>
Apocin	<i>Apocynum cannabinum</i>
Ruscuța de primăvară (floarea cucului)	<i>Adonis vernalis</i>
Gomfocarpus	<i>Gomphocarpus fruticosus</i>

~ ● ~

~ ● ~

## PLANTELE CE CONȚIN GLICOZIDE CARDIACE

Spînz	<i>Hellebos purpurascens</i>
Mixandă sălbatică	<i>Erysimum</i>
Iuta	<i>Corchous olitorius</i>
Ceapă de mare	<i>Urginea maritima</i>
Periploca greacă (steluța)	<i>Periploca graeca</i>



În Marea Britanie (Anglia) o vrăjitoare (descîntătoare, doftoroae) cu 40 plante (ierburi) cu succes trata ascită, edem. În 1785 Withering (Uaitering) a demonstrat că principala plantă este degețelul (Наперстянка). Strofant – în Africa. Savanții ruși au obținut (depistat) strofantină din plante ce cresc pe continentul nostru – apocin, Rușcuța de primăvară. Activitatea specifică a glicozidelor cardiace asupra cordului au studiat-o:



- Strofant – Пеликан
- Rușcuța – Бубнов
- Spînz – Чистович
- Lăcrămioara – Богоявленский în clinica lui С. П. Боткин



Din plante se obțin:

- preparate galenice (pulberi, infuz, tincturi) și
- nougalenice (mai purificate)
- glicozide – cristale pure și
- semisintetice

Ultimele prezintă interes mai important: dozare precisă, posibile administrări parenterale, mai stabile.

### Plantele și preparatele ce conțin GC

Plantele	Componentele plantelor folosite pentru obținerea medicamentelor	Preparatele		Glicozidele cardiace ce se conțin în preparatele nougalenice și ale glicozidelor separate
		Simple, galenice, infuzii	Nougalenice și glicozidele separate	
Degețel roșu (purpurea)	frunze	pulbere extract infuz	digitoxin, cordigit, gitoxin	digitoxin, gitoxin, digitoxin și gitoxin
ruginiu (feruginea)	frunze		digalen – neo	digitoxin, gitoxin și digoxin
lânos (pufos), (lanata)	frunze		lantozid, digoxin, celandid, medilazid	digoxin, lantozid C, (digilanid C)

Plantele	Componentele plantelor folosite pentru obținerea medicamentelor	Preparatele		Glicozidele cardiace ce se conțin în preparatele nougalenice și ale glicozidelor separate
		Simple, galenice, infuzii	Nougalenice și glicozidele separate	
Strofant neted (gratus)	semințe		strofantin G (oubain)	strofantin G
Strofant Kombe (kombe)	semințe		strofantin K, strofantidin acetat	strofantin K, strofantozid K
Lăcrămioare (convallaria)	iarba, frunze	tinctură	corglicon	convalazid, convalatoxin
Ruşcuță de primăvară (Adonis vernalis)	iarba	tinctură extract	adonizid	adonitoxin, cimarín
Ceapă de mare (scilla maritima)	bulb	tinctură	scilaren	scilaren
Mixandra sălbatică			cardiovalen	



Glicozidele diferitor plante se deosebesc prin caracterul gliconului sau agliconului

a) Unele GC au unul și același aglicon, dar diferite zaharide

- strofantidin
- glicozidele strofantului
- lăcrămioare
- mixandră
- apocin, iută, ruşcuța

Sunt asemănătoare și după proprietăți

Plantele	Componentele plantelor folosite pentru obținerea medicamentelor	Preparatele		Glicozidele cardiace ce se conțin în preparatele nougalenice și ale glicozidelor separate
		Simple, galenice, infuzii	Nougalenice și glicozidele separate	
Degețel roșu (purpurea)	frunze	pulbere extract infuz	digitoxin, cordigit, gitoxin	digitoxin, gitoxin, digitoxin și gitoxin
ruginiu (feruginea)	frunze		digalen – neo	digitoxin, gitoxin și digoxin
lânos (pufos), (lanata)	frunze		lantozid, digoxin, celanid, medilazid	digoxin, lantozid C, (digilanid C)
Strofant neted (gratus)	semințe		strofantin G (oubain)	strofantin G

Plantele	Componentele plantelor folosite pentru obținerea medicamentelor	Preparatele		Glicozidele cardiace ce se conțin în preparatele nougalenice și ale glicozidelor separate
		Simple, galenice, infuzii	Nougalenice și glicozidele separate	
Strofant Kombe (kombe)	semințe		strofantin K, strofantidin acetat	strofantin K, strofantozid K
Lăcrămioare (convallaria)	iarba, frunze	tinctură	corglicon	convalazid, convalatoxin
Ruşcuță de primăvară (Adonis vernalis)	iarba	tinctură extract	adonizid	adonitoxin, cimarín
Ceapă de mare (scilla maritima)	bulb	tinctură	scilaren	scilaren
Mixandra sălbatică			cardiovalen	



b) Altele au diverși agliconi și aceleași rămășițe zaharoase

- Degețel purpuriu,
- pufos (lânos)

Plantele	Glicozidele	Aglicon	Catena laterală (glicon)
Degețel roșu	digitoxin gitoxin	digitoxigenin gitoxigenin	3 rămășițe digitoxoză
Degețel pufos	digitoxin gitoxin digoxin	digitoxigenin gitoxigenin digoxigenin	— // —



c) Altele se deosebesc prin aglicon și glicon

- Ruşcuța de primăvară –adonitoxin

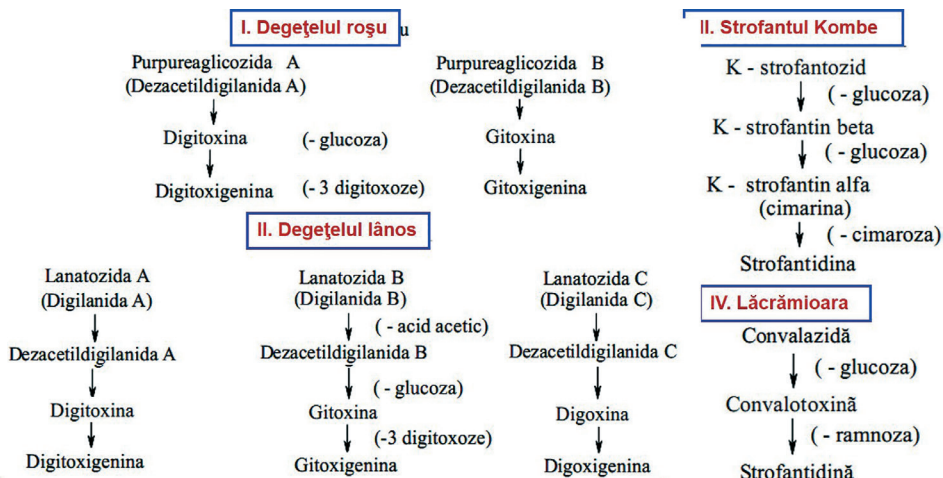


Plantele	Glicozidele	Aglicon	Catena laterală (glicon)
Ruşcuță de primăvară	cimarín adonitoxin	strofantidin adonitoxigenin	cimaroză ramnoză



În plante se conțin glicozidele cardiace primare (genuine), care în fond sunt supuse ușor hidrolizei (enzimatice, alcaline și acide). În plante de asemenea se conțin enzime, care hidrolizează glicozidele cardiace. Această hidroliză sau

scindare a glicozidelor primare are loc în materia primă vegetală în perioada de păstrare, uscare și pregătire pentru prelucrare. Exemplu



Ca rezultat se obțin glicozide secundare, utilizate în practică.

După activitate GC se deosebesc destul de semnificativ. Aceasta depinde de condițiile de cultivare, uscare, păstrare – se pierde din activitate. La determinarea activității materiei prime medicamentoase și a preparatelor concrete (galenice, neogalenice, pure) se folosește **Standardizarea biologică** (pe animale: broaște, pisici, porumbei).

**Activitatea GC se exprimă în UA.** UA broască (UAB), UAP – pisică, UA porumbel. 1UA broască (UAB) corespunde dozei minime de preparat – standard, în care acesta provoacă stop cardiac în sistolă la majoritatea broaștelor supuse experimentului.

Ex.:

**Materia primă :**

1g frunze de degețel conține 50 – 66 UAB

GC:

1g digitoxină conține 8000 – 10000 UAB etc.

### Farmacocinetica

Viteza de apariție a efectului depinde de:

- modul de administrare
- viteza de absorbție
- capacitatea de fixare cu proteinele

**Absorbția GC din TGI** este diferită:

- foarte bine se absorb GC mai lipofile (liposolubile)
  - Digitoxina – 90-95%
  - Digoxina – 50-80%
- bine – celanida 20 – 40% (lanatozida C)



- Gitoxina – 50%

– foarte rău se absorb – 2 – 5% strofantina (parțial se distruge în TGI)

De asemenea glicozidele lăcrămioarei se distruge în mare măsură în TGI.

**Concluzie:** enteral raționalmente de administrat GC ai degețelului (digitoxină, digoxină), precum și preparatele rușcuței (infuzie).

După absorbție GC – în sânge în mod diferit se fixează cu proteinele plasmatice.

– Bine – se fixează glicozidele degețelului. Până la 90% de digitoxina circulantă în sânge se fixează cu proteinele serului, 5% cu eritrocitele

- Digoxina – 30 – 50 %
- Strofantina mai puțin de 5%

Corelarea dintre viteza de dezvoltare a efectului GC cu viteza de absorbție și legarea cu proteinele

	Liposolubilitatea	Absorbția (%)	Legarea cu proteinele	Timpul de acțiune (ore)
Digitoxină	++++	100	++++	8
Gitoxină	++	50	+++	1,5
Izolanidă	+	30	++	0,5
Strofantină K	-	6	+	0,15

După absorbția în sânge GC se distribuie prin diferite organe și țesuturi. Legătura GC cu actomiozina este mai trainică, decât cu albuminele serice. Miozina miocardului e capabilă să fixeze de 2 ori mai mult digitoxină și strofantină, decât miozina mușchilor striati (scheletici). Se poate de menționat cumulare preponderentă a glicozidelor în miocard – glicozidele cardiace. Raportul dintre GC în sânge și miocard este de 1:35

Biotransformarea (inactivarea) GC se petrece în fond în ficat (digitoxina)

- scindarea consecutivă a moleculelor de zahăr (glicon) până la formarea părții nezaharidice (aglicon sau genină)
- e posibilă hidroxilarea (digitoxină)
- parțial formarea de conjugați (cu acidul glucuronic)

Se elimină GC și metaboliții transformărilor în special prin rinichi și cu bila (din intestin se absorb).

În patologia rinichilor durata de acțiune a GC se mărește.

- Digitoxina se elimină preponderent sub formă de metaboliți și conjugați.
- Digoxina – parțial transformare chimică și în stare neschimbată
- Strofantina – se elimină în stare neschimbată.

Corelarea dintre viteza de dezvoltare a efectului GC cu viteza de absorbție și legarea cu proteinele

	Liposolubilitatea	Absorbția (%)	Legarea cu proteinele	Timpul de acțiune (ore)
Digitoxină	++++	100	++++	8
Gitoxină	++	50	+++	1,5
Izolanidă	+	30	++	0,5
Strofantină K	-	6	+	0,15



Glicozidele cardiace pot fi clasate (grupate):

A. GC nepolare (molecula fără încărcătură, lipofile):

- rău se dizolvă în apă și bine în lipide
- rezultă absorbția mai bună (rapidă și totală) din intestin.
- capacitate de eliminare cu bila și din nou să se absoarbă
- rău sunt eliminate cu urina
- se reține mai îndelungat în organism – un factor care determină durată lungă a acțiunii GC

Se referă GC – digitoxină (absorbția 100%), acedoxină, digoxină, celanidă și al.

Se administrează intern.

B. GC polare (cu încărcătură, hidrofile):

- bine solubile în apă și rău în lipide
- rezultă absorbție redusă din TGI (numai 1-3-6% din doza administrată)
- bine se elimină prin rinichi
- durata de acțiune este mică

Se referă GC – strofant (strofantină), lăcrămioare (corglicon) și al.

Eficiente la administrarea parenterală.

Capacitatea de cumulare – materială, adică cumularea substanței în organism

1. cumulare pronunțată caracteristică digitoxinei – evoluție lentă a proceselor de inactivare și eliminare a substanței din organism – reducerea concentrației ei în sânge în jumătate ( $T_{1/2}$  cu 50% în timp de 160 ore)
2. digoxina și celanida cumulează într-o măsură mai mică ( $T_{1/2}$  – 34-36 ore)
3. puțin pronunțată cumularea la strofantină (aproximativ 7/8 din doza administrată se elimină în primele 24 ore)

După durata de acțiune și capacitatea de cumulare glicozidele degețelului și strofantului sunt aranjate:

digitoxină > digoxină > celanidă > strofantină > preparatele rușcuței și lăcrămioarei (puțin).



Așa dar: deosebirea duratei de acțiune a GC și capacitatea de cumulare sunt determinate de:

- gradul de fixare cu țesuturile și de legare cu proteinele plasmatic
- viteza de inactivare în organism
- viteza de eliminare din organism

Caracteristica comparativă a glicozidelor degețelului și strofantului

Preparatul	Absorbția din intestin, (%)	Perioada latentă		Viteza dezvoltării efectului maxim după administrare		Viteza eliminării substanțelor			Gradul cumulării
		la administrarea orală	la administrarea intravenoasă	Orală	Intravenoasă	timp de 24 ore, %	Reducerea cu 50% în plasmă	Eliminarea deplină	
Digitoxina	90 -100	2 ore	30-90 min.	12 ore	4 - 12 ore	7-10	8-9 zile	2-3 săptămâni și mai mult	++++
Digoxina	50 - 80	30min - 2ore	5 - 30 min.	6 - 8 ore	1 - 5 ore	30-30	34-36 ore	2-7 zile	+++
Strofantina	2 - 5	nu se folosește	5 - 10 min.	nu se folosește	30 -90 min.	85-90	8 ore	1-3 zile	+

~ ● ~

Așa dar, GC se deosebesc după activitate biologică (conform standardizării biologice – UAB), după durata perioadei de latență și viteza stabilirii efectului (vezi tab.) în dependență de modul administrării.

După apariția efectului cardiac GC formează următorul șir: strofantină = corglicon > celanidă > digoxină > digitoxină.

A. Proprietăți comune pentru GC:

- asemănare în structura chimică
- mult comun în acțiune

B. Diferit la GC:

- viteza de dezvoltare a acțiunii
- durata de acțiune
- proprietăți de cumulare
- activitate la administrare
- proprietăți farmacocinetice

Toate acestea stau la baza selecției GC în administrare terapeutică.



### **Clasificarea GC ( Glicozidelor cardiace)**

În baza următoarelor principii:

- viteza de dezvoltare a efectului
- durata de acțiune
- capacitatea de acumulare
- modul de administrare
- indicații pentru administrare

1. *GC cu durată lungă de acțiune, cu proprietăți înalte de cumulare:*

- *Digitoxină*
- *Acetildigitoxină (Acedoxină)*

Efectul terapeutic se dezvoltă lent

Perioada de latență mare – peste 8-12 ore

Durata de acțiune – 2-3 zile

Încetinirea definitivă a acțiunii – 14-21 zile

Intern; Insuficiență cardiacă cronică

2. *GC cu durată medie de acțiune:*

- *Digoxină*
- *Metildigoxină*
- *Lanatozidă*

Efectul se dezvoltă de două ori mai rapid – 4-6 ore

Durata de acțiune – 10-12 ore

Încetinirea definitivă a acțiunii – 2-6 zile

Tendință spre cumulare

Intern și parenteral; Insuficiență cardiacă acută și cronică

3. *GC cu acțiune de scurtă durată :*

- *Strofantină*
- *Corglicon*

Perioada de latență scurtă

Efectul se dezvoltă rapid – 7-10 min ( i/v )

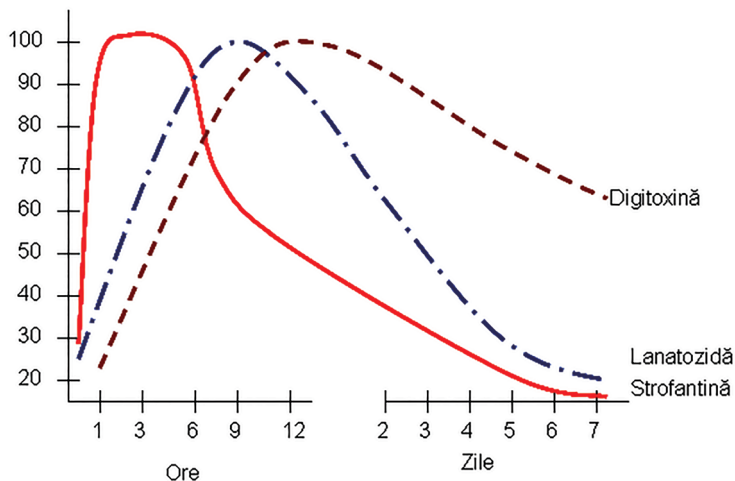
Durata de acțiune – 4-6 ore

Încetinirea definitivă a acțiunii – 2-3 zile

Slab cumulează

Parenteral – i/v; Insuficiență cardiacă acută.

### Viteza de instalare a efectului și durata de acțiune a GC



### Farmacodinamia GC

Include:

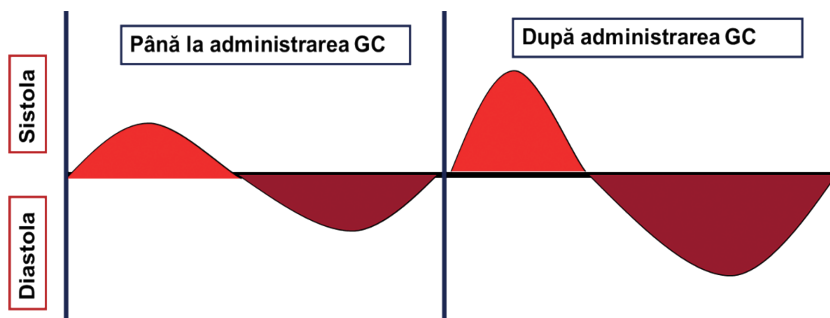
- A. Acțiunea GC asupra parametrilor principali ai activității cardiace
- B. Acțiunea GC asupra parametrilor hemodinamici
- C. Acțiunea GC asupra funcțiilor altor organe și sisteme ale organismului

**Inițial (primar) este acțiune selectivă asupra cordului**

1. Acțiune sistolică sau

a) acțiune inotropă pozitivă.

- intensificarea și reducerea în timp a contracțiilor sistolice (creșterea forței contracțiilor – efect cardiotonic)

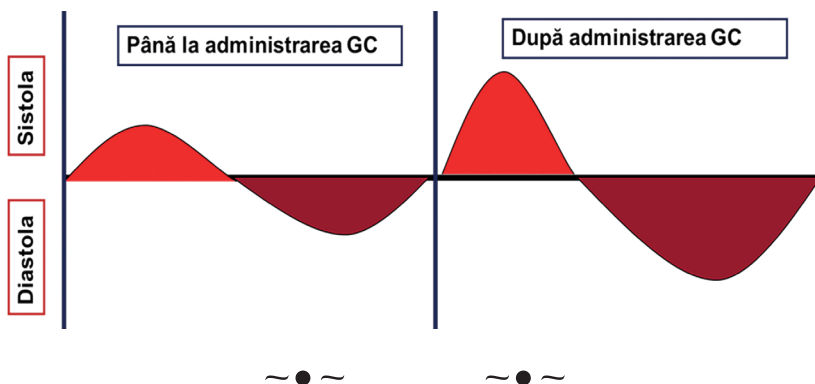


- efectul respectiv se desfășoară numai în condițiile insuficienței cardiace
  - efectul e legat de acțiunea directă a preparatului asupra miocardului (inos – fibră, mușchi).
  - contracția sistolică devine mai energică și mai rapidă. Pe ECG aceasta se manifestă prin micșorarea intervalului Q-T, QRS mai pronunțat.
  - sângele este pompat cu o putere mai mare și mai complet, se micșorează (se reduce ) volumul restant de sânge.
- c) Acțiune tonotropă pozitivă – crește tonusul cordului, se micșorează dimensiunile cordului dilatat. Aceasta numai în condițiile insuficienței cardiace. Percutor limitele (dimensiunile) cordului se micșorează.

~ ● ~                      ~ ● ~

## 2. Acțiune diastolică – acțiune cronotropă negativă

- Lucrul inimii crește pe fondalul reducerii frecvenței cardiace – bradicardie – pe ECG – crește intervalul P-P)
- Diastola este plină și prelungită
- Crește gradul de umplere a cordului cu sânge
- Se mărește perioada de odihnă a miocardului
- Se ameliorează condițiile de nutriție (metabolism) al miocardului. Legea 4d (digitalicele fac diastola mai prelungită)



- Se crează un regim mai econom de lucru al inimii: contracțiile sistolice puternice alternează cu perioade mai lungi „de odihnă” (diastole), ce favorizează restabilirea resurselor energetice ale miocardului.
- Bradicardia (reducerea pulsului) depinde de:
  - reducerea activității inervației simpatice – rezultat al lichidării dereglărilor circulației sanguine din organe și hipoxiei, caracteristice pentru insuficiența circulației sanguine.
  - creșterea sensibilității structurilor colinergice la Ach.
  - înlăturarea reflexului Baynbridge (reducerea contracțiilor) intensificarea sistolei lichidarea stazei venoase micșorarea excitației receptorilor orificiilor venelor Cava.

- apariția reflexelor cardio-cardiace:
  - a) GC excită terminațiunile nervilor senzitivi ai cordului și reflex prin sistemul nervului vag – apare bradicardia.
  - b) Sporirea volumului-sistolic, creșterea puterii de pompare a sîngelui în aortă excitarea mecano-baroreceptorilor zonelor sino-cardiale și cardioaortale.



3. viteza de conducere a excitației (impulsurilor) se diminuează (micșorează) – acțiune dromotropă negativă – datorită acțiunii inhibitoare directe asupra sistemului conductibil al cordului și creșterea tonusului vagal.
  - Perioada refractară a nodulului atrio-ventricular și fascicolului atrio-ventricular (fascicolul His) se mărește. Pe ECG – intervalul P-Q devine mai îndelungat.
  - În doze toxice GC pot provoca bloc atrio-ventricular.
  - În prezența defectului conductibilității sau la supradozarea GC poate apărea blocada parțială sau totală a conductibilității.
  - Fenomenul blocadei parțiale a conductibilității poate fi folosit pentru intensificarea „filtrației” impulsurilor în fibrilație și palpitația atrială.
  - Prin aceasta se înlătură tahicardia ventriculilor și se previne posibila trecere a fibrilației de la atrii la ventricole.
4. GC măresc excitabilitatea miocardului (acțiune batmotropă pozitivă) – un efect nefavorabil al GC – se manifestă numai în supradozare (dozelor toxice) – excitabilitatea nodulilor cordului crește, duce la apariția focarelor ectopice de excitație, care generează impulsuri independent de ritmul sinusal. Apar aritmii (extrasistole, fibrilații).

Astfel excitabilitatea și automatismul sunt doi parametri diferiți, care sub influența GC se schimbă în mod diferit.

Modificarea automatismului și excitabilității este cauzată de acțiunea directă a GC asupra miocardului.



Acțiunea cardi tonică a GC este legată și de influența favorabilă a lor asupra metabolismului glicogenului în miocard.

- se mărește conținutul de glicogen în miocard
- se restabilește până la normă îngerarea acidului lactic și a altor resurse nutritive de către cord.
- În insuficiența cardiacă GC măresc volumul sistolic și debitul cardiac. E important că, măbind travaliul (lucrul) cordului aceste substanțe într-o măsură mai mică măresc necesitatea și consumul de oxigen.
- Randamentul cardiac – cantitatea de energie musculară la o unitate consumată de O<sub>2</sub> – crește. Aceasta este destul de important pentru un miocard extenuat (istovit), când se formează puțină energie musculară și multă căldură.
- Așa dar, toate celelalte substanțe cardiotonice (adrenomimetice, cafeină, camfor) intensificând travaliul (lucrul), brusc măresc și necesitatea în O<sub>2</sub>, adică randamentul se micșorează.

- GC ocupă un loc deosebit printre alte medicamente capabile de a stimula lucrul inimii. Posedând activitate cardiacă înaltă și majorând randamentul cordului bolnav, GC reglează și corijează procesele metabolice în miocard, normalizează funcțiile cordului extenuat, înlătură fenomenele insuficienței cardiace, provocate de diverse motive.



### **Mecanismul acțiunii inotrope a GC**

Locul (veriga) inițial (receptorul specific) asupra căruia GC își exercită acțiunea inhibitoare este așa numita  $Na^+$ ,  $K^+$  ATP-aza transportatoare a membranei cardiomiocitelor, leagă grupele SH al ATP-azei, care asigură transportul activ al electroliților.

Se micșorează afinitatea sistemului transportor față de ionii de K; activitatea pompei K-Na se inhibă – se micșorează pătrunderea activă a K și se intensifică ieșirea lui din celulă;

se intensifică pătrunderea Na și inhibiția eșirii lui din celulă;

se creează situația de majorare a conținutului intracelular a ionilor de Na și micșorarea ionilor de K. Creșterea concentrației intracelulare a ionilor de Na, duce la intensificarea schimbului transmembranar a Na cu ionii de Ca extracelular.

Se micșorează intensitatea eliminării ionilor de Ca.

Se intensifică pătrunderea Ca de câteva ori din exterior prin canalele lente de Calciu în faza de excitație a miocardului.

Toate acestea contribuie la creșterea conținutului de  $Ca^{2+}$  în sarcoplasmă și depozitarea lui în reticulul sarcoplasmatic.

Pe acest fundal potențialul de acțiune conduce la eliberarea crescută de  $Ca^{2+}$  din reticulul sarcoplasmatic și la creșterea conținutului de ioni liberi de calciu în sarcoplasmă, ceea ce și determină efectul cardiotonic.

Ionii de  $Ca^{2+}$  interacționează cu complexul troponinic, anihilând acțiunea lui blocantă asupra proteinelor contractile ale miocardului. Are loc interacțiunea actinei cu miozina, urmată de contracția rapidă și puternică a miocardului.



Așa dar, dozele terapeutice ale GC cresc cantitatea de  $Ca^{2+}$  ce se schimbă în timpul ciclului cardiac, conținutul total de  $Ca^{2+}$  în miocard rămâne cel precedent.

Dozele toxice de GC (precum și utilizarea lor pe fundalul de concentrație înaltă a  $Ca^{2+}$  în sânge) provoacă creșterea nu numai a Ca schimbător în ciclul cardiac, dar și a cantității totale de Ca în miocard și dereglarea activității cardiace până la contractură (căciula lui Monomah – sistola ventriculului și diastola atriilor).



Majorarea ionilor de  $K^+$  în mediu – înlătură acțiunea glicozidelor asupra ATP-azei transportatoare (această concepție bine lămurește modificările metabolismului electrolitic în intoxicație cu GC):

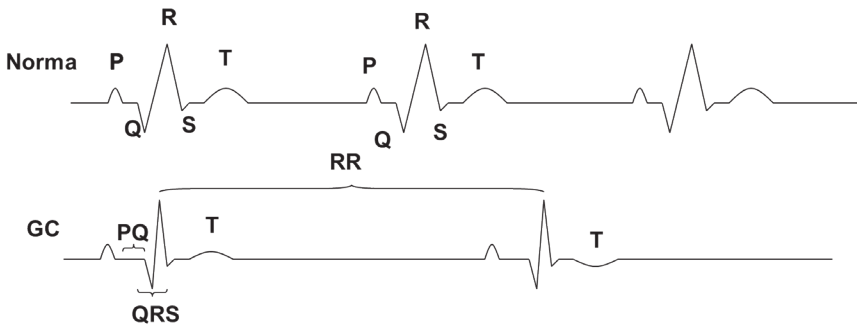
- a) pierderea  $K^+$  de către cord și îmbogățirea lui cu  $Ca^{2+}$ , semnificativ se modifică echilibrul K/ Ca și apar dereglări de contractilitate și conductibilitate



## RELAȚIILE DINTRE GC ȘI IONII DE K<sup>+</sup> ȘI Ca<sup>2+</sup>

Indicii	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
Efectul terapeutic al GC	Necesită o anumită concentrație de K <sup>+</sup> în miocard	Necesită o anumită concentrație de Ca <sup>2+</sup> în miocard
Ațiunea GC	Se micșorează în surplus de K <sup>+</sup>	Crește în surplus de Ca <sup>2+</sup>
Toxicitatea GC	Diminuează	Sporește
Administrarea GC	Periculos în hipokaliemie	Periculos în asociere cu sărurile de Ca <sup>2+</sup>
Tratamentul în intoxicația cu GC	Administrarea KCl	Legarea ionilor de Ca <sup>2+</sup> (Citrat de Na, EDTA)

### Influența GC asupra ECG



### Modificările ECG

- P-P sau R-R – se mărește intervalul-acțiune cronotropă negativă-legată de reducerea contracțiilor cardiace.
- P-Q – se mărește intervalul – acțiune dromotropă negativă – indică traversarea impulsurilor de la atri la ventricul.
- QRS – reflectă sistola ventriculului – acțiune inotropă pozitivă, este mai pronunțată și scurtă în timp.
- unda R – crește, mai pronunțată.
- T-P – crește intervalul – acțiune diastolică.
- S-T – linia are forma unei coveți, mai jos de izolinie și crește lent (provocată de supradozare și de hipokaliemie).
- T-unda (croșeta) se micșorează (negativ) sau plat, sau bifazică.

b) modificări ale parametrilor circulației sanguine (hemodinamicii).

În rezultatul modificărilor favorabile în activitatea cordului estenuat, apar modificări semnificative a parametrilor principali hemodinamici la pacienții cu decompensare cardiacă.

Modificarea parametrilor hemodinamici la pacientul cu decompensare cardiacă sub influența GC

<b>Indicii hemodinamici</b> <b>Гемодинамические показатели</b>	<b>Până la administrarea</b> <b>GC</b>	<b>După administrarea</b> <b>GC</b>
Volum-bătaie	↓	↑
Minut-volumul	↓	↑
Viteza circulației	↓	↑
Volumul sângelui circulant	↑	↓
Tensiunea venoasă	↑	↓
Tensiunea arterială	↓ ↑ →	↑ ↓ →
Rezistența periferică vasculară generală	↑	↓

Se micșorează staza venoasă. Tensiunea venoasă scade și edemele dispar treptat. După dispariția stazei venoase, accelerarea reflexă a ritmului cardiac (reflexul Baynbridge de la orificiile venelor cava) nu mai are loc. TA se normalizează. Micșorarea RVP ameliorează aprovizionarea cu sânge și oxigenarea țesuturilor.



c) Datorită normalizării funcției sistemului cardio-vascular, ameliorarea circulației sanguine generale, coronariene și cerebrale la pacienți dispar:

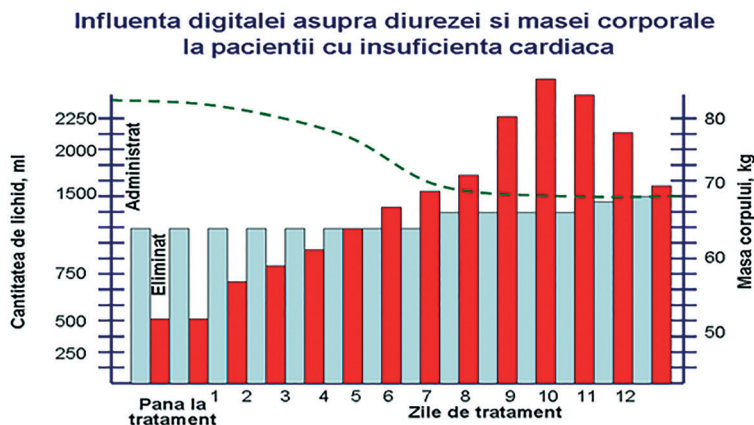
1. fenomenele hipoxiei (insuf. de O<sub>2</sub>), se micșorează excitațiile centrului respirator – dispnee;
2. se restabilește funcția TGI, se ameliorează absorbția și peristaltica (GC stimulează musculatura netedă a intestinului și mărește sensibilitatea mușchilor față de Ach);
3. se mărește diureza, eliminarea H<sub>2</sub>O și electroliților, se ameliorează fluxul sanguin renal

În sporirea diurezei de către GC un rol important aparține reducerii cantității de aldosteron:

- sporirea volumului sistolic –
- excitarea baroreceptorilor →
- reducerea influenței adrenergice →

- ameliorarea circulației sanguine renale →
  - reducerea secreției reninei →
  - micșorarea producerii angiotensinei →
  - micșorarea secreției aldosteronului →
  - micșorarea reabsorbției Na în tubii renali.
4. micșorarea masei corporale – creșterea diurezei – se elimină lichidul excesiv. Aceasta ameliorează hemodinamica → reduce volumul sîngelui circulant → micșorează sarcina asupra cordului. Se micșorează sau dispare complet edemul tisular.

micșorează excitabilitatea SNC – acțiune sedativă; rușcuța de primăvară, lăcrămioara în asociere cu preparatele bromului și valerianei ca sedativ – Adonis-brom, Mixt. Behtereva, etc.



### Indicațiile pentru utilizare:

1. insuficiența cardiacă acută și cronică:
  - insuf. acută – GC cu perioada de latență scurtă (strofantină, corglicon, digoxină),
  - insuf. cronică (vicii, miocardită, cardioscleroză) – GC digitaliene (digitoxină, digoxină, izolanid – i/v; i/m; intern);
2. în aritmii cardiace (flutter atrial, tahicardia paroxistică atrială și nodulară (atrio-ventriculară) – GC digitaliene – crește tonusul n. vag și inhibă transmiterea excitației prin sistemul conductibil al inimii;
3. alte stări patologice (infarct miocardic, stenocardie) cu fenomene de insuficiență cardiacă pronunțată.

GC se administrează mai frecvent pe cale orală (preparatele degețelului, rușcuței), cele rezistente în mediul gastro-duodenal – digitoxină, acetildigitoxină, celanidă (lanatozidă) și altele.

Preparatele – strofantină, corglicon se distrug repede în TGI – se administrează i/v.

În staza portală se micșorează esențial absorbția GC și este mai rațional de administrat rectal în supozitoare sau microclisme.

Parenteral GC (strofantină, corglicon, celanidă, digoxină) se administrează mai des i/v, deoarece i/m injecțiile de strofantină, digoxină ș.a. sunt dureroase. La necesitatea administrării i/m aceste preparate se injectează cu sol. Procaină. Anterior se administrează 5ml sol de 2% de procaină. Strofantina în aceste cazuri se dizolvă în 1ml sol 2% procaină. S/c nu este rațional – multe efecte nedorite – iritații la locul injectării, dureri, abcese.



### **Tactica administrării GC:**

Reieșind din particularitățile farmacocinetice ale GC, în tratamentul pacienților cu insuf. cardiacă un moment destul de important este selecția corectă a GC și dozelor lor.

B.E. Voțceal menționa: e necesar insistent și minuțios de selectat (determinat) doza necesară pentru a:

- păstra rezervele cordului;
- reduce numărul (gradul) de decompensare;
- da posibilitate pacientului activ să participe la viață.



### **În tratamentul cu GC se deslușesc 2 perioade (faze):**

- I fază (perioadă) – de saturare (digitalizare) – timpul necesar de a introduce în organism GC în doza completă pentru acțiune sau doza terapeutică completă.

Doza completă pentru acțiune – cantitatea de GC care în urma cumulării în organism exercită un efect terapeutic maxim fără apariția simptomelor de intoxicare.

Timpul necesar pentru administrarea în organism a dozei complete de acțiune – perioada de saturare – poate fi diferită. Acesta este timpul (ritmul) de digitalizare (saturare).

Se disting:

#### 1) digitalizare rapidă:

- se realizează de obicei în timp de 24 ore (nictimeral);
- GC în doza de saturare se administrează în 24 ore;
- se folosesc strofantină și corglicon, mai rar digoxină – deoarece aceste preparate au un coeficient înalt de eliminare (raportul cantității de preparat eliminat la cantitatea de preparat acumulat în organism exprimat în %). În normă acest coeficient este stabil (constant) pentru fiecare GC pur: strofantină – 40%; izolanid – 20-30%; digoxină – 20%; acedoxină – 10%, digitoxină – 7% în 24 ore.
- În unele stări poate fi schimbat:
  - în febră – cota eliminării considerabil se mărește și pentru obținerea efectului curativ e necesară o doză sumară mai mare de GC;
  - în insuf. renală – cota se micșorează.



2) digitalizare rapidă moderată – în timp de 3-5 zile.

În timpul primelor 24 ore se administrează 50% din doza completă, a doua jumătate – în următoarele 4 zile. Se folosesc aceleași GC ca și la digitalizarea rapidă.

3) digitalizare lentă – în timp de 7 zile.

Se recomandă în primele 24 ore (sutcă) de administrat 20-40% din doza completă de acțiune, iar restul se administrează în următoarele zile. Se realizează cu doze nu mari și medii.

În faza de saturare se efectuează corecția dozelor, ținând cont de sensibilitatea individuală a pacientului, care se determină prin starea cordului și depinde de echilibrul de K, deficitul (insuficiența) căruia se înlătură prin tratamentul cu KCl.

Gradul de saturare (digitalizare) cu GC se determină prin:

- reducerea frecvenței contracțiilor cardiace până la 65-75 bătăi/min, (la copii – până la 100 bătăi/min);
- creșterea diurezei până la 150% de la inițial;
- micșorarea dispneei;
- lipsa simptomelor de intoxicare;
- modificările ECG.

Cu cât faza de saturare este mai mică, cu atât pericolul de apariție a simptomelor de supradozare (intoxicare) cu GC este mai mare. De aceea mai des, mai ales în pediatrie, se decurge la digitalizarea moderat rapidă sau lentă.



- A II-a fază (perioadă) – de menținere – se administrează zilnic GC în doze suficiente pentru compensarea pierderilor nictimerale (cvota glicozidului) – cantitatea care se distruge în ficat și se elimină prin rinichi în 24 ore.
- Pentru unii pacienți această fază poate fi foarte de lungă durată, uneori pe viață, adică durata tratamentului cu doze de menținere, în lipsa simptomelor de intoxicare, se determină prin starea clinică și caracterul maladei la adulți sau copii.
- Dacă în I fază se recurge la administrarea preparatelor parenteral sau intern, atunci în faza a II, de regulă – numai enteral.



### **Contraindicații pentru GC:**

- 1) bloc atrio-ventricular parțial ( incomplet);
  - 2) bradicardia pronunțată;
  - 3) miocardită infecțioasă acută.
- Cu precauție se folosesc cu preparatele Ca și în hipocaliemie (la administrarea diureticelor (salureticelor), glucocorticoizilor, în diaree, în perioada postoperatorie).

Motivul:

- a) în concentrația majorată de Ca în serul sanguin sensibilitatea miocardului către GC crește și respectiv crește acțiunea toxică a GC.

- b) analogic se modifică acțiunea GC în micșorarea conținutului de ioni de K.

Acțiune toxică (sau manifestări toxice ale GC) contribuie: CaCl<sub>2</sub>, adrenalina, efedrina, xantinele, diureticele, glucocorticoizii, antibioticele.

La administrarea concomitentă – complicații grave până la final letal.

#### **Cauzele intoxicării:**

- 1) supradozarea GC (cumularea; incorect calculată și selectată doza) – mai frecvent pentru GC care cumulează – digitaliene;
- 2) sensibilitatea individuală înaltă a pacientului către GC;
- 3) suportul rău a digitalizării
- 4) deficit de K;
- 5) asocieri cu sărurile de Ca, diuretice, glucocorticoizi
- 6) tratament de durată cu GC cu coeficient mic de eliminare
- 7) cazuri întâmplătoare de intoxicare cu GC, cu plante (rar);
- 8) intoxicarea copiilor care mestecă ramuri, frunze sau fructe (boabe) de lăcrămioare.



#### **Intoxicarea cu GC (mai frecvent digitaliene)**

##### **A. Dereglări cardiace:**

- bradicardie pronunțată cu trecere în tahicardie;
- aritmii diferite (extrasistolii atriale și ventriculare);
- bloc atrio-ventricular parțial sau complet
- creșterea excitabilității miocardului – mărirea bruscă a frecvenței contracțiilor ventriculelor (tahiaritmii) cu trecere în flutter (fibrilație) a lor (mai frecvent cauza de letalitate în intoxicații)
- micșorarea contractilității;
- reducerea circulației coronariene cu accese de stenocardie;
- stop-cardiac în sistolă (contractură)

##### **B. Dereglări extracardiace:**

- 1) oftalmice (vizuale) – 95% cazuri micșorarea acuității vederii, apariția petelor negre și colorate, inelelor, sferelor – în fața ochilor. Mediu înconjurător (ambiant) în culoare galbenă sau verde.
- 2) fenomene dispeptice:
  - greață, vomă – excitarea mucoasei de către GC, excitarea zonei declanșatoare (trigger) a centrului vomei;
  - dureri în abdomen, disconfort, diaree (acțiune iritantă a GC);
  - pierderea poftei de mâncare (anorexia), hipersalivație;
- 3) dereglări neuro-psihice:
  - oboseală (adinamie musculară)
  - excitație, amețeli, vertij, insomnie, cefalee, depresie, halucinații;
- 4) dereglări endocrine:
  - ginecomastie digitaliană (rezultat al acțiunii estrogenice a GC);
  - impotență etc.
- 5) rar – reacții alergice, trombocitopenie, eozinofilie, erupții cutanate și al.

- 6) micșorarea bruscă a diurezei și creșterea masei corporale, apariția edemelor.



### Tratamentul:

- 1) suspendarea preparatelor sau reducerea dozelor GC
- 2) suspendarea administrării diureticelor, corticosteroizilor și alte preparate ce provoacă hipocaliemie
- 3) măsuri de eliminare a GC din TGI (la administrarea enterală):
  - a) lavaj gastric – ser fiziologic (NaCl), apă fiartă, 0,2 – 0,5% sol. Tanină, cărbune medicinal
  - b) admin. în stomac – purgative saline.
  - c) clismă evacuatoare
- 4) Administrarea preparatelor de K-antagonist al GC (GC provoacă hipokaliemie- micșorarea ionilor de K în cardiomiocite): Clorură de K (intern câte o lingură de masă de 4-5 ori/zi după mese) sub formă de sol. 5-10%, adică câte 5-10 g sau i/v în perfuzii sol. 1-2%-100 ml sub controlul ECG (pentru a înlătura hipokaliemia, dar în cantități ca conținutul de K în ser să nu depășească valorile obișnuite).  
Preparatele: KCl, orotat de K, acetat de K, panangină, asparcam se folosesc și pentru prevenirea influenței toxice a GC asupra cordului. Panangin (asparaginat de K și asparaginat de Mg).  
Asparcam – analogic pananginei.
- 5) Antagonist competitiv (concurrent) al GC – unitiol (5%-5 ml)- donator de grupe sulfhidrice (SH) – restabilește Na,K-ATP-aza transportatoare din celulele miocardului, inhibată de GC.



- 6) Preparatele ce leagă ionii de Ca și micșorează concentrația lor în serul sanguin – i/v în perfuzie:
  - citrat de Na sol. 2%-50-250 ml.
  - etilendiamintetraacetat de sodiu (EDTA-Na, Trilon B) formează complexoni, i/v perfuzie -3-4g se dizolvă în sol. 5%-250 ml de glucoză.
- 7) Colestiramină – leagă GC în intestin și contribuie la eliminare.
- 8) Tratarea aritmiilor –antiaritmice:  
Lidocaină, fenitoină, verapamil, propranolol, procainamidă (novocainamidă), amiodaronă și al.
- 9) În bradicardie pronunțată și bloc atrio-ventricular pentru a reduce influența n.vag asupra cordului –atropină (în doze crescânde, repetat peste 4-5 ore).  
Se poate și cafeină, efedrină.
- 10) Tratamentul simptomatic:
  - La excitarea SNC – barbiturice, clorpromazină (aminazină), cloralhidrat
  - Pentru ↑ TA – i/v Noradrenalină, efedrină, fenilefrină, glucagon.

- 11) Măsuri de ameliorare a hemodinamicii, pentru ameliorarea funcției cordului, de a micșora sarcina asupra cordului.
- 12) De majorat toleranța miocardului față de GC: glucocorticoizi, oxigenoterapie, anticoagulante etc.
- 13) Anticorpi monoclonali. Ca antidot al digoxinei este Digoxin immune fab (Digibind).



### Remediile care măresc conținutul AMPc

a) din contul inhibiției fosfodiesterazei III (blochează procesele de inactivare a AMPc).

- Derivații bispiperidinei – amrinonă, milrinonă
  - exercită acțiune inotropă pozitivă și vasodilatatoare
  - inhibă specific fosfodiesteraza miocardică
  - efect pozitiv datorită acțiunii inotrope pozitive și vasodilatatoare arteriale și venoase ce contribuie la reducerea pre- și postsarcinii
  - ambele preparate sunt efective în insuficiența cardiacă cronică gravă.

Amrinona (inacor) – intensifică activitatea contractilă a miocardului

- provoacă vasodilatare (în mușchii netezi vasculari se mărește concentrația AMPc, se inhibă pătrunderea Ca – se micșorează RPV)
- nu mărește necesitatea miocardului în O<sub>2</sub>
- în doze terapeutice semnificativ nu influențează ritmul activității cardiace și TA.

Mecanismul de acțiune inotrop pozitiv se deosebește de GC și adrenomimetice:

- inhibă specific fosfodiesteraza III (AMPc), care scindează adenilatul ciclic din miocard, se mărește în celule conținutul de AMPc, care contribuie la deschiderea canalelor membranare lente cu influxul ionilor de Ca și intensificarea contracțiilor cardiace (inotrop pozitiv).

Se utilizează timp scurt – i/v. Nu se administrează enteral. Multe efecte adverse: greață, vomă, trombocitopenie, icter, hipotensiune, ceea ce limitează utilizarea.

Se folosește: insuficiența cardiacă care nu se tratează în mod obișnuit.

Analogic după structură și efecte prezintă și milrinonă. Este mai activă decât amrinona, nu provoacă trombocitopenie, se administrează intern. Indicațiile ca la amrinonă.



- Analogii metilxantinelor:

Sulmazol (Analogice teofilinei)

Fenoximon

Mecanismul inhibitor al fosfodiesterazei: mai puțin decât teofilina provoacă tahicardie și aritmii.





b) Din contul activării adenilatciclazei prin receptori (stimularea beta 1-AR).

Influență cardiostimulatoare exercită:

- adrenomimetice
- dopamină
- dobutamină
- metilxantine
- glucagon etc.

Însă ele contribuie la instalarea unui șir de reacții adverse din partea SCV (tahicardie, aritmii etc.), care limitează utilizarea lor în calitate de remedii cardiotonice.



Comparația unor acțiuni cardiotonice și cardiostimulatoare a GC și adrenalinei (mimeticele).

Indicii	GC	Epinefrină (Adrenalina)
Tipul de acțiune	Cardiotonic	Cardiostimulator
FCC	Micșorează	Crește pronunțat
Volum-bătaie	Creste	Crește mai puțin
Minut-volumul	Crește	Crește pronunțat
Rezistența vasculară periferică	Nu modifică	Crește
TA	Normalizează	Creste
Consumul de O <sub>2</sub> la unitate de lucru	Reduce	Crește
Coeficientul de acțiune utilă (randamentul)	Crește	Micșorează
Conductibilitatea	Reduce	Creste
Conținutul de glucoza, creatinină în miocard	Crește	Micșorează
Metabolismul miocardic	Predomină procesele anabolice	Predomină procesele catabolice



Din aceste preparate un interes mai sporit pentru stimularea activității cardiace prezintă dopamina și dobutamina – stimulatori al beta 1 -adrenoreceptorilor → crește AMPc în cardiomiocite, ulterior crește concentrația ionilor de Ca → se amplifică puterea de contracție a cordului.

- **Dopamină (dopmin)** – stimulează receptorii specifici dopaminergici. Ca precursor al Nor. – stimulează respectiv și alfa și beta-AR. În doze terapeutice medii posedă efect inotrop pozitiv (stimulează beta 1 AR cordului) asociat cu dilatarea vaselor renale și mezenteriale (stim. receptorii dopaminergici din musculatura netedă a vaselor).

Utilizarea: – șoc cardiogen.

Poate provoca – tahicardie, aritmii, crește RPV și lucrul inimii.

Administrat: i/v perfuzii.

- **Dobutamină** – beta 1 adrenomimetic.

Un efect cardiotonic (stimulator) marcat

Utilizarea: cardiostimulator de scurtă durată în decompensarea activității cardiace.

Efecte adverse: tahicardie, aritmie, hipertensiune, etc.

Se administrează i/v în perfuzii.



## Remedii ce măresc sensibilitatea miofibrilelor la ionii de Ca

### Levosimendan (simdax)

- **Mecanismul de acțiune:** sensibilizarea miofibrilelor cardiace la ionii de calciu, cauzată de interacțiunea preparatului cu troponina C. Ca rezultat se mărește forța contracțiilor cardiace fără creșterea consumului de O<sub>2</sub> a miocardului .
- Preparatul produce și o vasodilatație (vene, artere), inclusiv a venelor coronariene (activarea K<sub>ATPaza</sub> – canalelor din mușchii netezi vasculari). Sunt date despre acțiune inhibitoare asupra eliberării endotelinei 1. În concentrații mari inhibă și fosfodiesteraza III.
- Acțiunea vasodilatatoare a levosimendanului se manifestă prin:
  - ameliorarea circulației coronariene
  - scăderea RPVT
  - scăderea TA în vasele de calibru mare și arterele pulmonare
  - scăderea pre- și postsarcinii inimii.
  - Toate acestea favorizează normalizarea lucrului cardiac în insuficiența lui.



Se metabolizează aproape complet,

97-98% se leagă cu proteinele plasmatiche.

Se elimină rapid, T1/2 – 1 oră.

Se utilizează în tratamentul decompensării cardiace acute. Se adm. i/v în perfuzie. Timpul administrării de obicei 6-24 ore, dar poate fi mai mult. Efectul se menține aproximativ o săptămână după încetarea perfuziei. Este bine suportat.

Efecte adverse: cefalee, hipotensiune arterială, amețeli, grețuri, hipokaliemie. În doze mari –aritmie cardiacă.

Este mai eficient decât cardiotonicele neglicozidice.



## B. Medicamentele ce reduc (micșorează) pre- și postsarcina asupra cordului (cardiotonice indirecte)

### I. Vasodilatatoarele

a) venodilatatoare – nitroglicerină

b) arteriodilatatoare – hidralazină (apresină), minoxidil, fentolamină, nifedipină.

c) arterio – venodilatatoare – nitroprusiat de sodiu, prazosin, captopril.

### Vasodilatatoare :

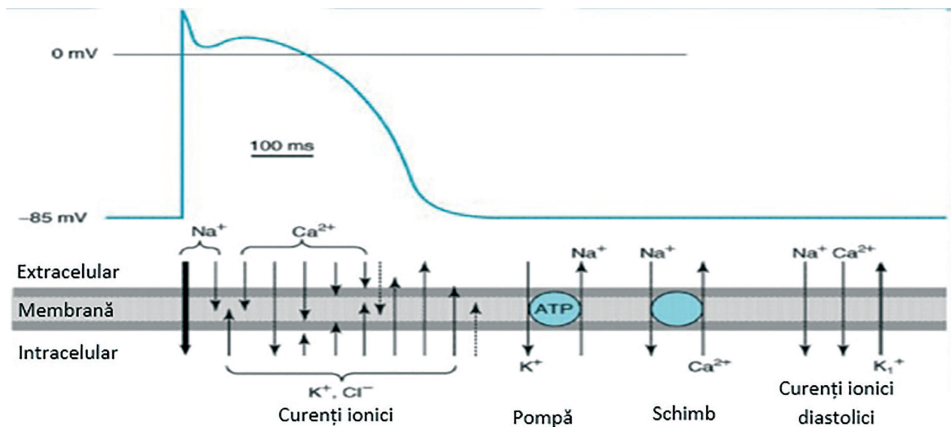
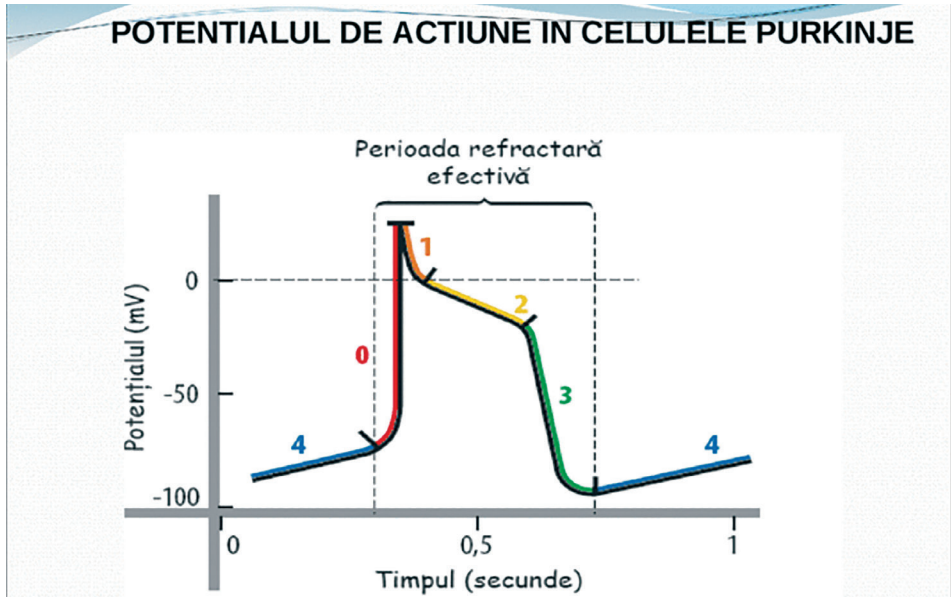
- a) muscolotrope – nitroglicerină, hidralasină (apresină), minoxidil, nitroprusiat de sodiu
  - b) alfa-adrenoblocante – fentolamină, prazosin
  - c) antagoniștii ionilor de Ca (blocantele canalelor de calciu) -nifedipină (fenigidin, adalat), verapamil (izoptin, finoptin)
  - d) antagoniștii sistemii renină-angiotensină-aldosteron – captopril, enalapril, saralazină, lizinopril, ramipril
  - e) blocante a receptorilor angiotenzinei – losartan, valsartan
- II. **Diuretice** – furosemid (lazix), acid etacrinic, hidroclortiazidă, spironolactonă (antagonist al aldosteronului).

### 3.14. Preparatele antiaritmice

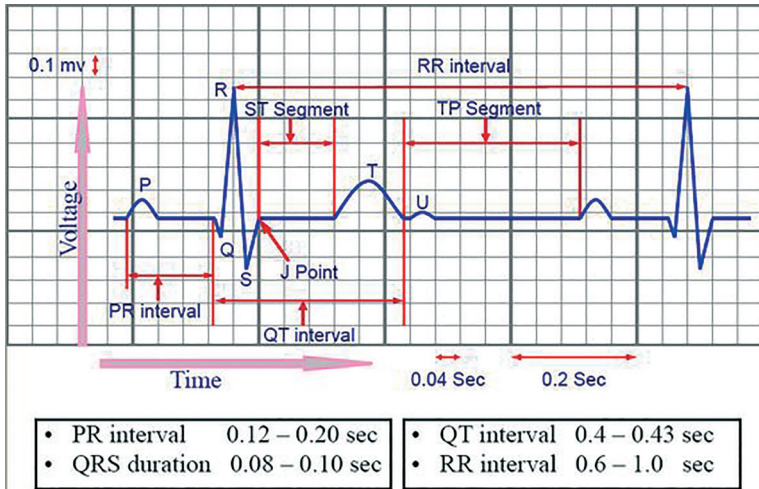
Preparate care previn sau tratează aritmiile cardiace reducând dereglările automatismului cardiac și conducerii impulsului în miocard, precum și focarele ectopice de formare a impulsurilor.

**A. Preparate utilizate în tahiaritmii și extrasistolii**

**B. Preparatele utilizate în bradiaritmii și blocul AV**



## Electrocardiograma normală



### Cauzele aritmiilor:

- Cardiopatia ischemică, angina pectorală instabilă
- Infarctul miocardic
- Insuficiența cardiacă
- Cardiomiopatiile
- Viciile cardiace congenitale
- Viciile cardiace dobândite
- Miocarditele
- Dereglările electrolitice: hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnemia, hipercalcemia etc.
- Afecțiuni toxice: fumatul, alcoolul, tireotoxica, medicamentele etc.

~ ● ~

~ ● ~

## A. Clasificarea antiaritmicelelor utilizate în tahiaritmii și extrasistolii

### I. Preparatele ce blochează canalele ionice ale cardiomiocitelor

- **Clasa I. Blocantele canalelor Na sau membranostabilizatoarele**
- **Clasa I A:** chinidina, procainamida, disopiramida, aprindina, imipramina, ajmalina.
- **Clasa I B:** lidocaina, mexiletina, fenitoina, tocainida,
- **Clasa I C:** flecainida, moracizina, propafenona, encainida, lorca-inida.
- **Clasa II. Blocantele canalelor de calciu:** verapamil, diltiazem, galopamil, bepiridil
- **Clasa III. Blocantele canalelor de kaliu** (preparatele care prelungec perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune): amiodarona, sotalol, bretiliu, ibutilida, dofetilida.

### II. Preparatele cu influență asupra inervației eferente a inimii.

1. preparatele ce micșorează tonusul inervației adrenergice
- beta-adrenoblocantele:

- A) Neselective: propranolol, pindolol, timolol, sotalol.
- B) Selective ( $\beta_1 > \beta_2$ ): metoprolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol etc.

### III. Preparatele din diverse grupe

- preparatele kaliului – kaliu clorid, asparcam, panangina
- preparatele magneziului – magneziu sulfat, magneziu clorid, magneziu orotat, magneziu aspartat, asparcam, panangina
- glicozidele cardiace- digoxina, strofantina
- analogii nucleozidelor – adenzina

### B. Clasificarea antiaritmicelelor utilizate în bradiaritmii și blocul AV

1. preparatele ce majorează tonusul inervației adrenergice.
  - a) alfa-beta-adrenomimetice – epinefrina, efedrina
  - b) beta-1-adrenomimetice – dobutamina, dopamina
  - c) beta-1 și 2-adrenomimetice – izoprenalina, orciprenalina
2. preparatele ce micșorează tonusul inervației colinergice
  - a) M-colinoblocantele – atropina



### Blocantele canalelor de sodiu (membranostabilizatoarele).

#### Mecanismul de acțiune.

- Blochează canalele de sodiu cu  $\downarrow$  influxului de natru în celulă și blocarea depolarizării dependente de Na  $\rightarrow$   $\downarrow$  automatismul și conducerea intramiocardică, intervenind inhibitor în următoarele procese și faze:
  - depolarizarea diastolică lentă (faza 4) – diminuează depolarizarea în țesutul miocardic excitoconductor (nodul sinusal, nodul A-V, fasciculul His, rețeaua Purkinje) ce contribuie la diminuarea automatismului cardiac.
  - Faza de depolarizare sistolică rapidă (faza O) – ridică pragul de depolarizare sistolică rapidă în țesutul miocardic cu răspuns rapid (rețeaua Purkinje, atriul, ventricol) cu diminuarea vitezei de conducere a impulsurilor intramiocardic.
- Durata blocadei canalelor de Na: cea mai durabilă este pentru IC, apoi IA și IB.



### IA. Grupa chinidinei

#### Efectul antiaritmice:

- blochează canalele de Na deschise;
- moderat inhibă viteza depolarizării sistolice rapide (faza O) cu  $\downarrow$  amplitudinii potențialului de acțiune (PA);
- încetinește depolarizarea diastolică lentă (faza 4) și crește pragul PA ce duce la inhibarea automatismului miocardic (efect batmotrop negativ);
- $\uparrow$  repolarizarea (posibil, blochează canalele de K) prin  $\downarrow$  efluxului de K ce duce la  $\uparrow$  duratei PA și perioadei refractare efective (PRE);

- înlătură mecanismele de reintrare (re-entry);
- transformă blocul unilateral în bloc bilateral;
- efectul de inhibare a depolarizării este mai evident la nivelul fibrelor Purkinje și se traduce prin încetinirea vitezei de conducere, moderat la nivelul țesutului miocardic normal, dar mai intens pentru țesutul depolarizat sau care se descarcă frecvent;

### **Influența asupra conductibilității, contractilității, excitabilității, automatismului, frecvenței contracțiilor cardiace și vaselor**

- ↓ conductibilitatea AV (crește intervalul PQ- efect dromotrop negativ) ;
- ↓ conductibilitatea în fascicolul His (crește intervalul Q-T și se lărgeste QRS);
- FCC se poate micșora (efect cronotrop negativ), dar mai frecvent pot produce o tahicardie ușoară (prin acțiune M-colinoblocantă);
- acțiune M-colinoblocantă (disopiramida);
- efect alfa-adrenoblocant (chinidina>procainamida) cu vasodilatație și micșorarea tensiunii arteriale;
- ↓ contractilitatea – efect inotrop negativ (chinidina>procainamida>disopiramida).



### **Indicațiile.** Aritmii supraventriculare (atriale) și ventriculare:

- extrasistolie atrială;
- tratamentul și profilaxia fibrilației și flutterului atrial;
- tratamentul și profilaxia tahicardiei supraventriculare;
- extrasistolie și tahicardie ventriculară.

### **Contraindicațiile și precauțiile.**

- insuficiență cardiacă;
- bloc AV complet;
- hipotensiune arterială;
- hipokaliemie (risc de bloc AV) și hiperkaliemie (risc de aritmii cardiace);
- intoxicație cu digitalice (pot agrava tulburările de conducere);
- hipersensibilitate la preparat.

### **Reacțiile adverse.**

- I. cardiovasculare:
  - - bloc AV;
  - - efect proaritmogen (extrasistolie, tahicardie, fibrilație ventriculară);
  - - hipotensiune arterială (i/v) până la colaps;
  - - sincopă cardiacă.
- II. digestive: greață, vomă, diaree.
- III. toxice:
  - - tulburări psihice- confuzie, delir;
  - - tulburări oftalmice – vedere turbure, fotofobie;
  - - tulburări de auz – zgomote în urechi
- IV. vegetative: transpirații abundente
- V. alergice: erupții, dispnee.



## **Farmacocinetica**

- absorbție bună cu o biodisponibilitate înaltă (peste 75-80%);
- C<sub>max</sub> peste 1-4 ore;
- Cuplarea cu proteinele plasmatiche peste 80% la chinidină și neesențială la procainamidă și disopiramidă;
- acumularea în țesuturi, inclusiv miocard;
- Metabolizarea intensă în ficat cu formarea de metaboliți activi (chinidina, procainamida) și parțială la disopiramidă (45%);
- Eliminarea sub formă de metaboliți (chinidina, procainamida) și neschimbată (disopiramida 55%);
- T<sub>0,5</sub> – 3-8 ore (pentru substanța activă și metaboliți).



## **IB grupa lidocainei**

### **Efectul antiaritmie:**

- blocarea canalelor de Na este labilă și ușor reversibilă;
- ↓ depolarizarea sistolică rapidă (faza O) îndeosebi când fibrele se depolarizează și se descarcă cu o frecvență mare;
- Încetinește depolarizarea diastolică lentă (faza 4) și inhibă automatismul miocardului specific (evident la nivelul His-Purkinje și în caz de boală a nodului sinusal) (efect batmotrop negativ);
- ↓ repolarizarea prin creșterea efluxului de K;
- ↓ durata PA la nivelul His-Purkinje și ventriculului contractil;
- în măsură mai mică ↓ PRE la nivelul His-Purkinje și ventriculului contractil;
- PRE la nivelul nodului AV obișnuit nu este modificată;
- Influențează selectiv asupra țesutului ischemic și lezat;
- Practic nu influențează asupra nodului sinusal, AV și miocardului atriilor;
- Practic nu influențează contractilitatea și conductibilitatea.

### **Indicațiile.** Specific aritmiile ventriculare:

- tratamentul extrasistoliei ventriculare
- tratamentul tahicardiei ventriculare
- tratamentul fibrilației ventriculare
- la bolnavii: cu infarct miocardic; în timpul chirurgiei cardiace și cateterismului cardiac.
- Fenitoina se preferă în aritmiile digitale (supraventriculare și ventriculare)
- Mexiletina și tocainida în aritmiile ventriculare severe refractare la alte antiaritmice și aritmiile ventriculare produse de digitale.



### **Contraindicațiile și precauțiile**

- bloc AV complet;
- insuficiență hepatică;



- antecedente convulsive (epilepsie etc.);
- bradicardie;
- hipotensiune arterială;
- insuficiență cardiacă;
- leziuni miocardice importante;
- afecțiuni renale;
- parkinsonism (mexiletina);
- hipersensibilitate la preparat.

### **Reacțiile adverse**

#### **I. cardiovasculare:**

- bradicardie, bloc AV;
- deprimarea miocardului;
- hipotensiune arterială (i/v) până la colaps;

#### **II. SNC (neurologice și psihice) :**

- excitație, somnolență, vertij, amețeli;
- nistagmus, dezorientare;
- dizartrie, diminuarea auzului;
- parestezii, tremor, secuse musculare;
- comă, paralizia respirației, convulsii, deces;
- greață, vomă, diaree.

#### **III. hemopoetice: leucopenie, agranulocitoză (tocainida)**

#### **IV. alergice: alergie încrucișată**

#### **V. diverse: sindrom lupoid, alveolită fibrozantă (tocainida)**



### **Farmacocinetica**

- absorbție bună cu o biodisponibilitate
  - înaltă – tocaïnida, nexiletina (peste 90%),
  - mică – lidocaina (35%); variabilă fenitoina
- C<sub>max</sub> peste 2- 4 ore la administrarea internă;
- Cuplarea cu proteinele plasmatice la lidocaină 70%, fenitoină -90%;
- V<sub>d</sub> mare 0,6-3 l/kg;
- Metabolizarea intensă în ficat (parțială la tocaïnida -50%);
- Eliminarea sub formă de metaboliți și neschimbată (tocainida 50%);
- T<sub>0,5</sub> – scurtă la lidocaină (1,3-1,5 ore) și 6-24 ore pentru mexiletină, fenitoină, tocaïnida.



### **IC. flecainida, moracizina, propafenona**

#### **Efectul antiaritmie:**

- afinitate mare față de canalele de Na pe care le blochează greu reversibil;
- încetinesc depolarizarea sistolică (faza O) cu diminuarea marcată a conducerii în miocard (atriu, nodul AV și îndeosebi sistemul His-Purkinje);
- nu influențează practic repolarizarea;

- practic nu este modificată durata PA;
- PRE este moderat prelungită în atriul, nodul AV, sistemul His-Purkinje, ventriculul;
- Nodul sinusal este deprimat numai în cazul bolii nodului sinusal;
- Alungește PR, QT, QRS (ultimul chiar la FCC fiziologice);
- ↓ contractilitatea (efect inotrop negativ slab).



### Indicațiile.

- Aritmii supraventriculare și ventriculare:
  - tahicardie ventriculară;
  - tahicardie supraventriculară;
  - tahicardie nodală AV reintrantă;
  - aritmii asociate cu sindromul WPW (Wolf-Parkinson-Wiat);
  - extrasistolii atriale, joncționale, ventriculare.



### Contraindicațiile și precauțiile.

- bradicardie marcată, bloc AV gr.II și III;
- bloc de ramură complet;
- aritmii minore după infarct acut de miocard;
- disfuncții sinusale;
- insuficiență cardiacă gravă;
- insuficiență hepatică sau renală;
- intoxicație digitalică;
- bronhopneumopatie obstructivă cronică.

### Reacțiile adverse. (f.frecvente – circa 20%)

- efect aritmogen cu aritmii fatale (ventriculare) după infarct de miocard, funcție deficitară a ventricolului stâng;
- tulburări de conducere;
- hipotensiune arterială (i/v);
- simptome de insuficiență cardiacă (disfuncție de pompă);
- cefalee, astenie, vertij, tremor;
- greață și alte dereglări dispeptice.



### Farmacocinetica.

- biodisponibilitate bună la flecainidă (70%), dar redusă la encainidă, propafenonă (5-40%);
- cuplarea cu proteinele plasmatică circa 60%;
- volum de distribuție mare;
- metabolizare hepatică cu participarea citocromului P-450 (inclusiv la primul pasaj hepatic – encainida, propafenona) cu formarea de metaboliți activi

- eliminare renală sub formă de metaboliți;
- T<sub>0,5</sub> – 2-11 ore.



### **Blocantele canalelor calciului**

#### **1. Efectul antiaritmie (verapamil, diltiazem):**

- inhibă influxul ionilor de Ca în celulele miocardice cu potențial de acțiune lent (nodul sinusal și AV);
- încetinește depolarizarea diastolică lentă (faza 4) și repolarizarea lentă (faza 2) –efcet batmotrop negativ;
- ↓ influxul Ca la nivelul miocardului bolnav și în fibrele Purkinje;
- ↓ FCC (efect cronotrop negativ)
- ↓ conductibilitatea (efect dromotrop negativ);
- ↓ contractilitatea (efect inotrop negativ)

#### **2. Efect antianginos.**

#### **3. Efect antihipertensiv**



### **Indicațiile.**

- tahicardie paroxistică supraventriculară;
- fibrilație și flutter atrial (forma tahisistolică);
- extrasistolii ventriculare (miocardul ischemic sau lezat) dependente de influxul Ca.

### **Contraindicațiile și precauțiile.**

- bradicardie, bloc AV; boala nodului sinusal;
- insuficiență cardiacă;
- fibrilație atrială cu sindrom WPW;
- hipotensiune arterială, șoc cardiogen;
- asocierea cu IA, beta-adrenoblocantele, digoxina și alte deprimante ale miocardului.

### **Reacțiile adverse.**

- bradicardie, bloc AV; insuficiență cardiacă; hipotensiune arterială;
- amețeli, cefalee, nervozitate, astenie;
- Greață, gastralgii, constipație;
- La administrarea i/v – aritmii și fibrilație ventriculară, asistolie, colaps (e necesară administrarea lentă).



### **Blocantele canalelor de kaliu**

#### **Amiodarona.**

#### **Efectul antiaritmie:**

- blocarea canalelor de K cu inhibarea efluxului K și prelungirea repolarizării (îndeosebi faza 3);
- ↑ PRE a miocardului excitoconductor (nodul AV, sistemul His-Purkinje) și contractile (atriu, ventricul);

- blocada canalelor Na cu ↓ influxului Na în faza O cu ↑ durata potențialul de acțiune;
- inhibarea influxului ionilor de Ca;
- blocarea beta-adrenoreceptorilor cu:
  - ↓ automatismului nodului sinusal (efect batmotrop negativ)
  - ↓ conductibilității în nodul AV (efect dromotrop negativ);
- ↓ FCC (efect cronotrop negativ);
- ↓ contractilității (efect inotrop negativ slab).

#### **Efectul antianginos:**

- ↓ FCC și automatismului cu ↓ necesității în oxigen;
- acțiune alfa-adrenoblocantă cu vasodilatație periferică și ↓ presarcinii cu necesității în oxigen;
- coronarodilatație cu ↑ aportului de oxigen.



#### **Indicațiile.**

Este un antiaritmie cu spectru larg dar de rezervă în caz de aritmii rebele la alte antiaritmice:

- tahiaritmii supraventriculare: tahicardie sinusală, fibrilație atrială;
- tahiaritmii ventriculare: tahicardie și fibrilație ventriculară.
- I/v în aritmiile supraventriculare și ventriculare grave.
- Angina pectorală

#### **Contraindicațiile.**

- bradicardie, bloc AV;
- hipotensiune arterială;
- afecțiuni ale glandei tiroide;
- sarcină;
- expunerea la soare.

#### **Reacțiile adverse.**

- microdepozite pigmentare în corneea (în primele săptămâni);
- tulburări vizuale (micșorarea acuității vizuale, halouri colorate strălucitoare);
- fotosensibilizare (25% cazuri);
- disfuncție tiroidiană (cu hipo- sau hipertiroidism);
- neurologice: cefalee, parestezii, tremor, ataxie;
- digestive: constipație, necroză hepatocelulară;
- inflamație sau fibroză pulmonară gravă;
- I/v – hipotensiune arterială cu senzație de căldură, sudorație, greață;
- Flebite.



#### **Farmacocinetica.**

- absorbție parțială și lentă;
- biodisponibilitate variată (22-86% – în medie 50%);

- Cmax peste 4-5 ore, iar cea stabilă lent;
- Vd foarte mare cu cumulara în țesuturi (adipos, miocard);
- Diapason terapeutic mic;
- Cuplarea foarte intensă cu proteinele plasmatice;
- Metabolizarea hepatică (citocromul P-450 CYP 3A4) cu formarea de metaboliți activi;
- Eliminarea preponderantă prin scaun;
- T<sub>0,5</sub> – 8-107 zile (25-52 zile), se poate depista în organism până la 7 luni;
- Efectul se instalează lent (2-4 săptămâni) și se menține lung după suspendare.



### **Bretiliul**

- ↑ PRE și durata PA;
- este indicat în aritmiile ventriculare grave rezistente la alte antiaritmice (tahicardie și fibrilație);
- efect neurosimpatolitic cu ↑ eliberării noradrenalinei cu ↓ ulterioară a rezervelor și cu dezvoltarea efectului hipotensiv;
- se administrează i/v;
- poate produce hipotensiune arterială, greață, vomă.



### **Sotalolul**

#### **1. Efectul antiaritmie:**

- blocarea canalelor de K cu inhibarea efluxului K și prelungirea repolarizării;
- ↑ PRE a miocardului excitoconductor (nodul AV, sistemul His-Purkinje) și contractil (atriu, ventricul);
- blocarea beta-adrenoreceptorilor cu:
  - ↓ FCC (efect cronotrop negativ)
  - ↓ conductibilității în nodul AV (efect dromotrop negativ);

#### **2. Efectul antianginos.**

#### **3. Efectul antihipertensiv**



### **Indicațiile.**

- aritmii supraventriculare și ventriculare:
  - suprimarea fibrilației și flutterului atrial acut (i/v);
  - tahicardia paroxistică supraventriculară;
  - aritmiile ventriculare periculoase (indicația principală).

### **Contraindicațiile și precauțiile.**

- insuficiența cardiacă decompensată;
- bradicardia marcată, bloc AV;
- astm bronșic;

- afecțiuni vasculare periferice (boala Raynoud);
- hipokaliemie;
- insuficiența renală.

### **Reacțiile adverse.**

- Efect proaritmogen (torsada vârfulor) + cele caracteristice pentru beta-adrenoblocante.



## **Medicamentele cu acțiune asupra inervației eferente a cordului**

### **Beta – adrenoblocantele**

#### **Efectul antiaritmie:**

- blochează beta-1-adrenoreceptorii din miocard excitați prin simpatic sau catecolaminele circulante;
- încetinește depolarizarea diastolică lentă (faza 4) cu deprimarea nodului sinusal și respectiv automatismului în condiții de efort sau solicitare simpatică și catecolaminergică;
- antagonizează acțiunea catecolaminelor de a crește influxul Ca în timpul de polarizării;

#### **Influența asupra funcțiilor cordului:**

- ↓ activitatea adenilat ciclazei cu reducerea AMPc și secundar a ionilor de Ca cu ↓ automatismului sinusal și ectopic (efect batmotrop negativ);
- deprimă nodul AV cu ↑PRE;
- ↓ conductibilitatea (efect dromotrop negativ)
- ↓ FCC (efect cronotrop negativ)
- ↓ contractilitatea (efect inotrop negativ)



#### **Indicațiile.**

- tahiaritmii supraventriculare pe fundal de majorare a tonusului simpato-adrenal sau hipertiroidism;
- fibrilație și flutter atrial (asociat la digitalice, profilaxia după intervenții chirurgicale coronariene, din cadrul cardiomiopatiei hipertrofice);
- aritmiile asociate cu sindromul WPW;
- aritmiile ventriculare generate de efort sau emoții, pe fundal de cardiopatie ischemică, după infarct miocardic, hiperetiroidism;
- cu precauție în aritmiile digitalice.



## **Preparate antiaritmice din diverse grupe**

### **Adenozina.**

**1. mecanismul de acțiune** – agonist al receptorilor purinergici care prin intermediul proteinei Gi ↓ activitatea adenilat ciclazei și a AMPc.

#### **2. Efectul antiaritmie:**

- ↑ efluxul ionilor de K cu hiperpolarizarea membranei (prin mecanism colinergic) la nivelul atriului, nodului sinusal și AV;

- ↓ durata PA și frecvența nodului sinusal;
- ↓ AMPc → ↓ influxului Ca și ↑ PRE a nodului AV și inhibarea post-depolarizării tardive.

#### **Indicațiile.**

- tahicardie supraventriculară prin reintrare;
- tahicardie ventriculară (rar);
- controlul hipotensiunii arteriale în timpul unor intervenții chirurgicale.

#### **Reacțiile adverse.** (sunt de scurtă durată)

- congestie, senzație de căldură (20%);
- dispnee și bronhospasm (10%);
- bloc AV (de foarte scurtă durată);
- hipotensiune arterială;
- cefalee, greață, paretezii.



#### **Preparatele de magneziu**

**Mecanismul acțiunii antiaritmice** – inhibă influxul ionilor de Ca responsabili de depolarizarea precoce.

#### **Indicațiile:**

- aritmiile digitalice
- torsada vârfurilor (prevenirea recurențelor);
- perioada postinfarct (micșorarea mortalității).

#### **Contraindicațiile:**

- insuficiența renală;
- asocierea cu deprimantele SNC se face cu prudență;
- asocierea cu curarizantele (potențează efectele lor).

#### **Reacțiile adverse:**

- congestie, sudorație;
- hipotensiune arterială;
- deprimarea SNC (la doze mari inclusiv a centrului respirator).



#### **Preparatele kaliului**

##### **Efectul antiaritmie**

- acționează similar cu acetilcolina sau excitarea nervului vag;
- ↓ automatismului și excitabilității (efect batmotrop negativ);
- ↓ conductibilitatea (efect dromotrop negativ);
- efectul nu este înlăturat de atropină.

#### **Indicațiile:**

- aritmii digitalice;
- aritmii în infarctul miocardic

#### **Reacțiile adverse:**

- paretezii;
- dereglări dispeptice;

- micșorarea conductibilității până la bloc AV;
- dereglarea funcțiilor renale.



### Glicozidele cardiace

#### Efectul antiaritmie:

- ↓ **conductibilitatea** (efect dromotrop negativ);
- ↑ tonusului vagusului (efect cronotrop negativ);
- normalizează hemodinamica și înlătură reflexele cardioacceleratoare de origine simpatică.

#### Indicațiile:

- fibrilația și flutterul atrial (forma tahisistolică);
- tahicardii paroxistice supraventriculare



### B. Antiaritmicele utilizate în bradiaritmii și blocul AV

#### Mecanismul de acțiune și efectele:

Alfa-beta-AM, beta-1-AM, beta-1 și 2-AM: stimulează beta-1-receptorii din miocard și produc:

- efect batmotrop pozitiv (↑ automatismul),
- efect cronotrop pozitiv (↑ FCC);
- efect dromotrop pozitiv (↑ conductibilitatea)
- efect inotrop pozitiv (↑ contractilitatea)

M-colinoblocantele – blochează M-colinoreceptorii din miocard cu:

- efect cronotrop pozitiv (↑ FCC);
- efect dromotrop pozitiv (↑ conductibilitatea)

#### Indicațiile:

- Bradicardie și bloc atrio-ventricular (**α,β**-AM, **β**1-AM, **β**1,2-AM, M-CB)
- Stop cardiac (epinefrina)

### Caracterizarea comparativă a antiaritmicelelor

Antiaritmicele	Locul preponderent de acțiune	Eficacitatea	Toxicitatea (extracardiacă)	Efectul proaritmie
Clasa IA	Atrii, ventricule	++	+++	++
Clasa IB	ventricule	+	+	+
Clasa IC	Atrii, ventricule	+++	+	+++
Clasa II (BCC)	Nodul SA și AV	+	+	0
Clasa III (amiodarona)	Atrii, ventricule	++(++++)	+(++++)	++(+)
Beta-adrenoblocante	Nodul sino-atrial, nodul atrioventricular, ventriculele	+	+	0



### Influențele antiaritmice asupra parametrilor cordului

Antiaritmicele	Automatismul	Conductibilitatea	Excitabilitatea	Repolarizarea
Clasa IA	↓	↓	↓	↓
Clasa IB			↓ (ventriculelor)	
Clasa IC	↓	↓	↓	
Clasa II (BCC)	↓	↓	↓ (atriilor)	↓
Clasa III	↓	↓	↓	↓ ↓
B-AB	↓	↓	↓	↑
Digoxina	↓	↓	↑	↑
Adenozina		↓ ↓		
Preparatele K	↓	↓	↓	
Preparatele Mg	↓	↓	↓	↓
Atropina	↑	↑		
Epinefrina	↑	↑	↑	↑

### 3.15. Preparatele antianginoase

#### Bolile cardiace ischemice (cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană)

episoade de dezechilibru între necesarul și aportul de oxigen la nivelul miocardului.

Se manifestă prin:

- Angina pectorală: stabilă, instabilă, silențioasă, vasospastică (Printmetal);
- Infarct miocardic acut

Conform noii Clasificări Internaționale a Bolilor, anunțată de OMS în 2018, care urmează să fie utilizată din 1 ianuarie 2022, bolile cardiace ischemice includ:

- **boli acute:**
  - Angină pectorală
  - Infarct miocardic acut – IM acut
  - Infarct miocardic ulterior
  - Tromboză coronară nerezultată în IM
  - Cardiopatie ischemică acută nespecifică
- **boli cronice:**
  - IM vechi
  - Cardiomiopatie ischemică
  - Cardiopatie ischemică cronică nespecifică
- **Complicații curente după infarctul miocardic acut:**
  - sindromul Dressler
  - Complicații după IM acut: pericardite, ruptura peretelui cardiac, anevrism ventricular, embolie pulmonară, aritmie, șoc cardiogenic)
- **Cardiopatie ischemică nespecificată.**



Factorii care determină necesitatea și aportul de O<sub>2</sub> în miocard:

Necesitatea în O <sub>2</sub>	Aportul O <sub>2</sub>
Presiunea diastolică (presarcină)	Aportul O <sub>2</sub> din circuitul sanguin Circuitul coronarian
Presiunea sistolică (postsarcină)	Presiunea diastolică în aortă
Tensiunea pereților miocardului	Rezistența arterilor coronariene
Volumul ventriculelor	Autoreglarea metabolică (adenozina)
Diametrul inimii	Circulația endo- și epicardială
Presiunea în ventricule	Circulația coronariană prin colaterale
Frecvența contracțiilor cardiace	Diametrul arterilor coronare mari
Contractilitatea	



## Clasificarea preparatelor antianginoase

### I. Preparatele ce ↓ necesitatea și ↑ aportul de oxigen în miocard:

#### A. Preparate de I linie

1. Nitrovasodilatatoarele:
  - a) Nitrații organici: nitroglicerina (glicerol trinitrat), isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritritil tertranitrat
  - b) Sidnoniminele: molsidomina
  - c) preparatele similare nitraților: nitroprusiatul de sodiu
2. Blocante ale canalelor de Ca<sup>2+</sup>: verapamil, diltiazem, nifedipina, amlodipina, lercanidipina, nimodipină etc.

#### B. Preparate de II linie

1. Activatorii canalelor de potasiu: nicorandil, pinacidil
2. Inhibitorii If-canelor: ivabradina
3. Inhibitorii influxului tardiv al sodiului: ranolazina
4. Diverse preparate cu acțiune antianginoasă: amiodarona

### II. Remedii care micșorează necesitatea de oxigen în miocard

β- adrenoblocantele:

1. Neselective (β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>): propranolol, carvedilol
2. Selective (β<sub>1</sub>): metoprolol, bisoprolol, nebivolol, atenolol
3. Cu acțiune vasodilatatoare: carvedilol, nebivolol

### III. Preparatele ce ↑ aportul de oxigen către miocard:

Coronarodilatatoarele : dipiridamol, validol.

### IV. Cardioprotectoare: trimetazidina, meldoniu, inosină

### V. Preparatele antitrombotice:

- A. Antiagregantele: acidul acetilsalicilic, dipiridamol, clopidogrel, ticagrelor
- B. Anticoagulantele: heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, fondaparinux etc.

### VI. Preparatele ce reduc procesele aterosclerotice:

- A. Hipolipemiantele: atorvastatina, rozuvastatina, lovastatina etc.



## Nitrovasodilatatoarele

Bioactivarea nitroglicerinei (NTG)

Bioactivarea NTG include căile enzimatică și non-enzimatică care generează:

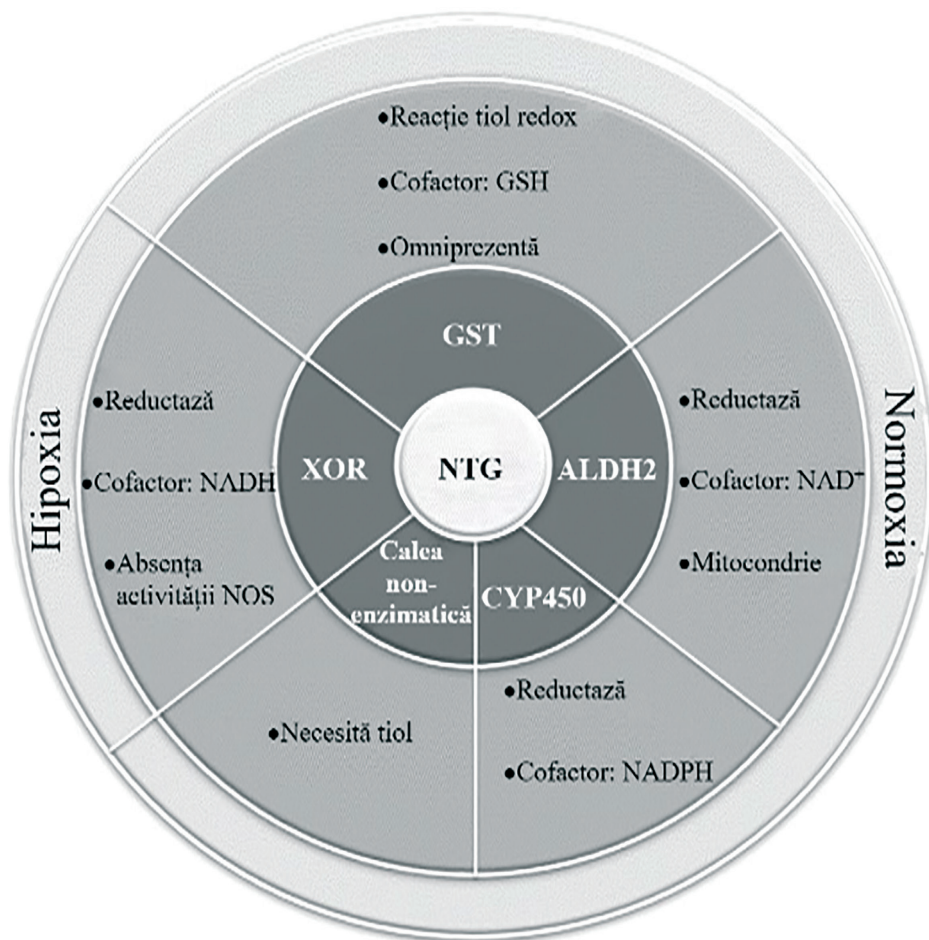
- NO (sau -SNO),
- dinitrați (1,2-GDN, 1,3-GDN),
- mononitrați (1- și 2-GMN),
- nitriți anorganici.

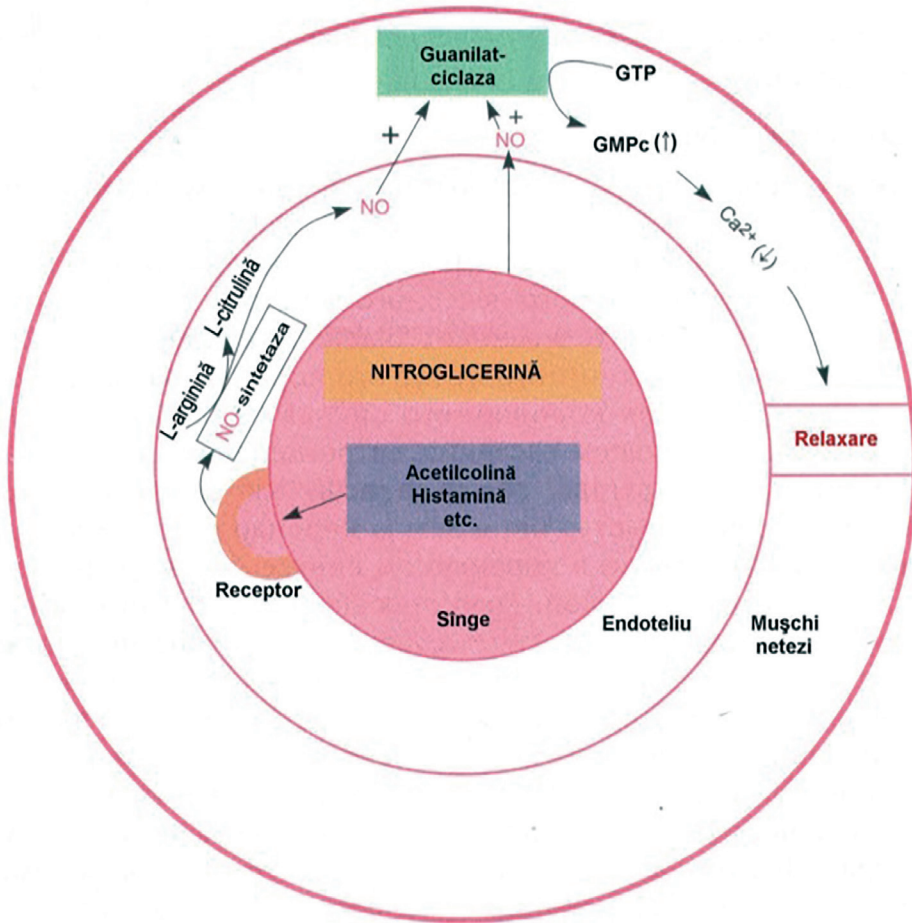
Căile enzimatică sunt mediate de 4 enzime:

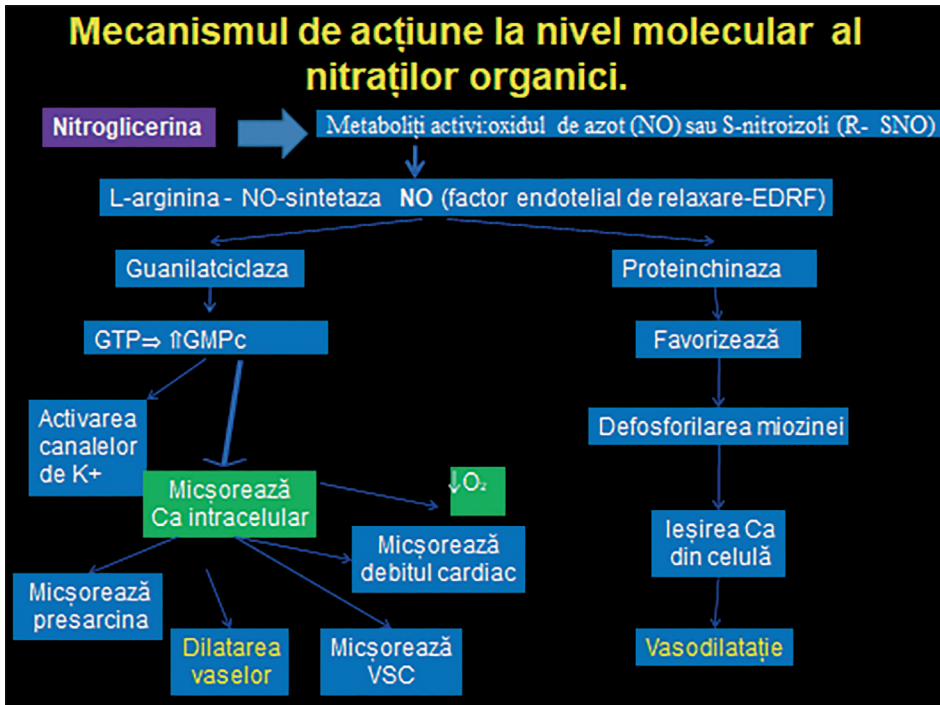
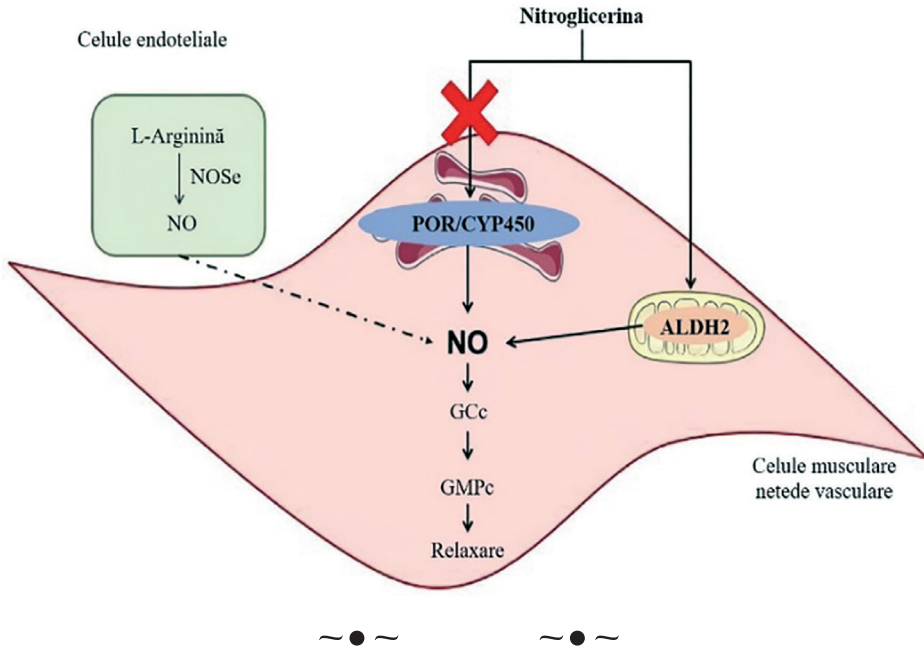
- aldehydehidrogenaza 2 mitocondrială (ALDH2);
- glutation S-transferaza (GST)
- citocromul hepatic P450 (CYP450);
- xantinoxidaza ( XOR) endotelială.

## Mecanismul molecular de acțiune al nitraților

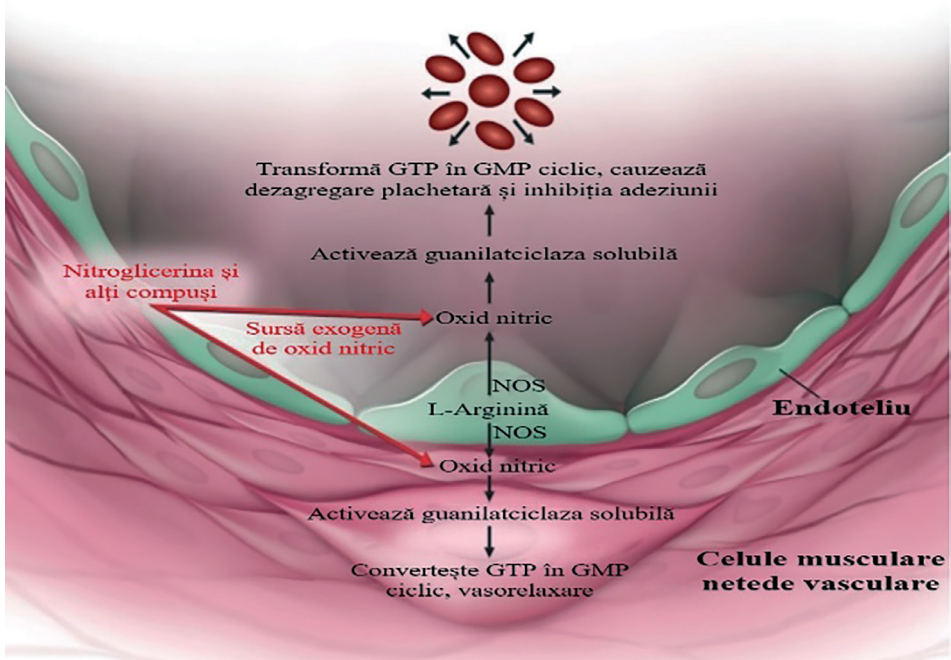
- NO sau SNO activează guanilat ciclaza solubilă (sGC), care transformă guanozin trifosfatul (GTP) în guanozin 3',5'-monofosfat intracelular ciclic (GMPc), mesager secundar intracelular care provoacă vasodilatație prin:
- activarea canalelor de K și ieșirea lor din celulă;
- Micșorarea Ca in celulă prin activarea proteinkinazei;







### Acțiunea antiagregantă a nitroglicerinei



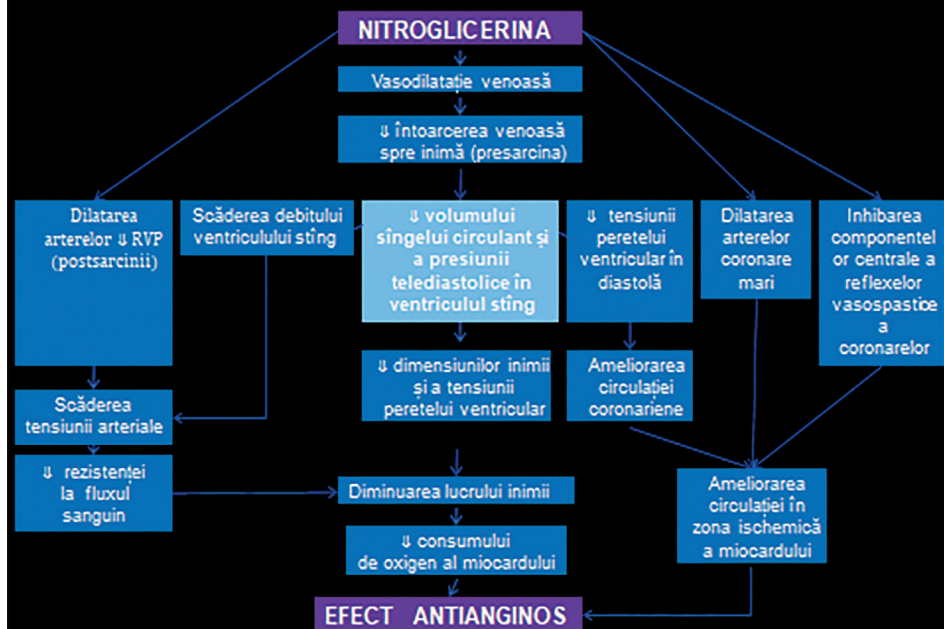
Nitroglicerina inhibă agregarea și funcționarea trombocitelor prin:

- Activează guanilat ciclaza solubilă (GCs) cu trecerea GTP în  $\text{GMPc} \Rightarrow \uparrow \text{GMPc}$  intracelular și formarea de S-nitrozotoli  $\Rightarrow$  inhibitori ai agregării plachetare.
- activarea GCs inhibă fluxului  $\text{Ca}^{2+} \Rightarrow$  reduce legarea fibrinogenului de receptorul glicoproteic GPIIb/IIIa al trombocitelor.

~ ● ~

~ ● ~

## Mecanismul acțiunii antianginoase la nivel sistemic a nitraților (nitroglicerinei)



### Indicațiile nitraților

- **Jugularea acceselor de angină pectorală:**
  - nitroglicerina: sub formă de comprimate, aerosol, capsule cu soluție uleioasă;
  - Isosorbid dinitrat – comprimatele sublinguale;
- **Profilaxia acceselor de angină pectorală:**
  - nitroglicerina: sub formă de comprimate, aerosol, capsule cu soluție uleioasă;
  - Isosorbid dinitrat – comprimatele sublinguale;
- **Tratamentul anginei pectorale:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat
- **Tratamentul insuficienței cardiace congestive:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat, nitroglicerină (emlastru);
- **Infarct acut de miocard:** nitroglicerină (aerosol, comprimate sublinguale, soluții intravenos);
- **Tratamentul insuficienței cardiace acute stânga** – nitroglicerina (comprimate sunlingual.);
- **Disecția și aneurismul de aortă** (nitroglicerina soluții intravenos).

### Contraindicațiile nitraților

- Stările de șoc, inclusiv cardiogen;



- Colaps, hipotensiune arterială;
- Infarct acut de miocard cu presiunea mică de umplere a VS;
- Hemoragie intracraniană, traumă cranio-cerebrală recentă;
- Hipertensiune intracraniană;
- Asocierea cu inhibitorii fosfodiesterazei tip V (sildenafil etc.)
- Edem pulmonar toxic;
- Stenoza aortală hipertrofică;
- Stenoza mitrală izolată;
- Glaucom cu unghi închis;
- Anemie gravă, hipertiroidism;
- Tamponada cordului;
- Ictus hemoragic;
- Pericardită constrictivă;
- Hipovolemie, alergii la nitrați
- Utilizarea recentă a inhibitorilor PDE-5 în 24-48 de ore



### Reacțiile adverse ale nitraților

- **Foarte frecvente:** cefalee, hiperemia feței, greață, vomă;
- **Frecvente:** amețeli, astenie, somnolență, tahicardie reflexă, hipotensiune arterială, colaps ortostatic.
- **Rare:** accentuarea simptomelor de angină pectorală ;
- **Rareori:** reacții alergice, vasodilatație cutanată cu eritem, dermatită exfoliativă
- **Excepțional:** colaps cu bradicardie și sincopă; hipotensiune cu ischemie cerebrală.
- **Tratament continuu cu doze mari:** tahifilaxie, toleranță acută
- **Dozele mari de nitroglicerină** pot provoca: vomă, cianoză, stare de neliniște, methemoglobinemie, insuficiență respiratorie, hipoxemie tranzitorie
- **Toleranță** – mai frecventă la nitrații cu acțiune lungă și sub formă de emplastre.

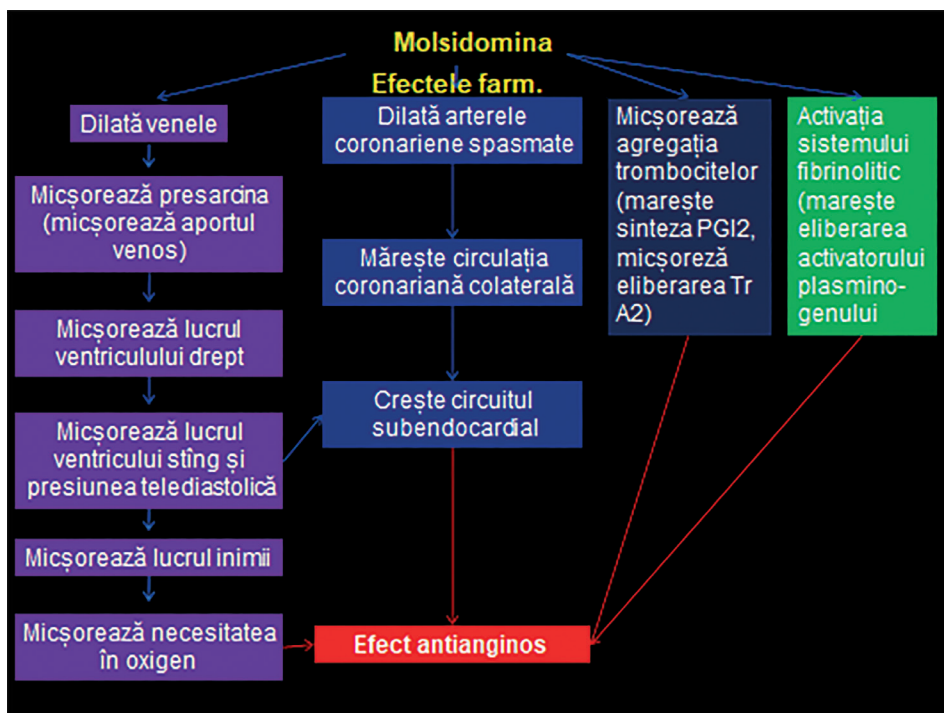


### Molsidomina- mecanismul molecular de acțiune:

- În urma biotransformării se formează un metabolit activ (N-nitrozoamino-acetonitril), care eliberează direct NO fiziologic activ.
- NO stimulează GC cu creșterea concentrației de GMPc → vazodilatație → efect antianginos

F-dinamie avantaje:

- mecanismul de acțiune nu este tiol-dependent și nu dezvoltă tahifilaxie
- Nu induce tahicardie reflexă și inotropism pozitiv
- RA principale: cefalee moderată, hipotensiune arterială ușoară.

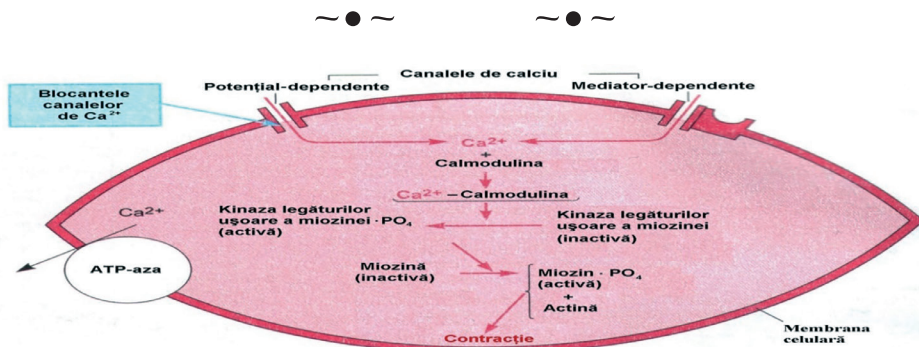


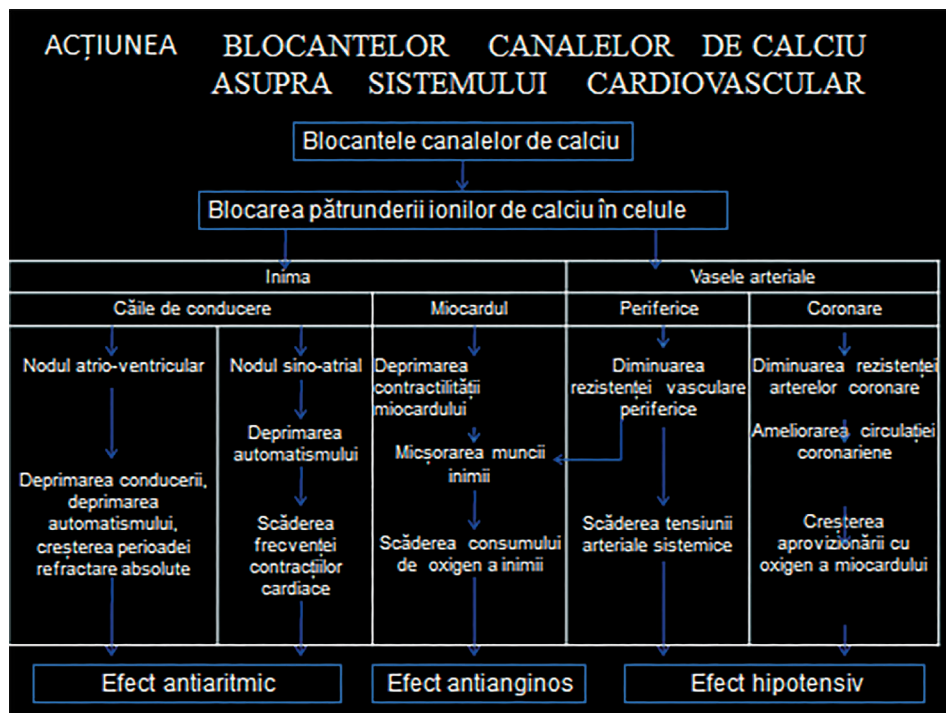
### Indicațiile:

- Jugularea acceselor de angină pectorală (la ineficacitatea nitraților) – comprimate sublingual;
- Profilaxia acceselor de angină pectorală (la ineficacitatea nitraților) – comprimate sublingual;
- Tratamentul anginei pectorale (la insuportabilitatea nitraților)

### Blocantele canalelor calciului

GRUPA	Preparatele
<u>Fenilalchilamine</u>	Verapamil
<u>Benzotiazepine</u>	Diltiazem
<u>Dihidropiridine</u>	Nifedipină , amlodipină, lercanidipină



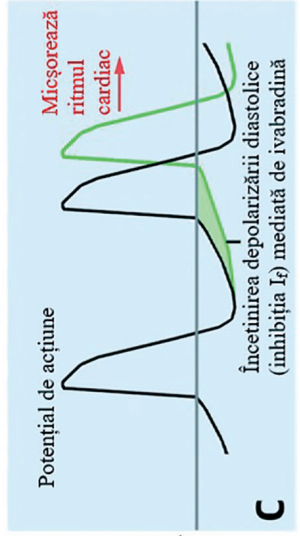
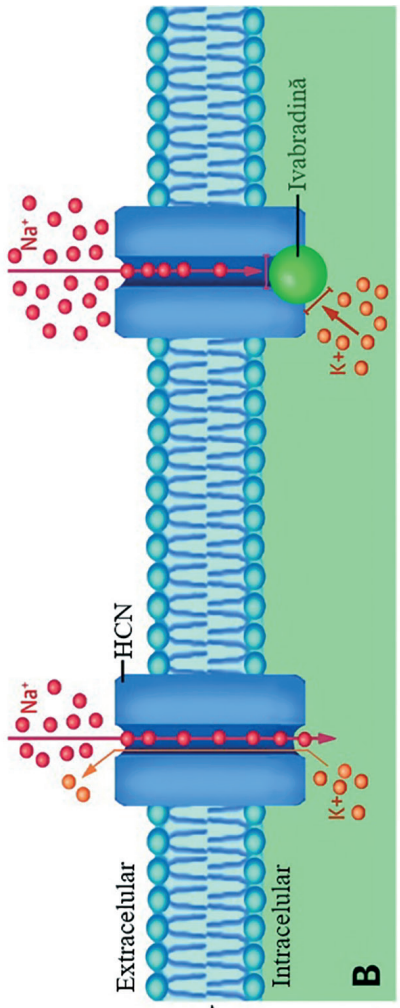
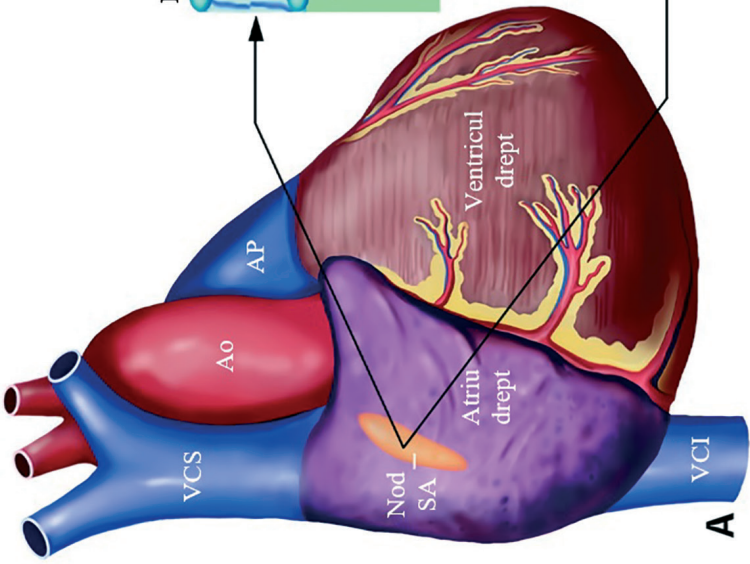


### Efectele BCC:

- antihipertensiv (hipotensiv);
- cardioprotector, nefroprotector;
- antiaritmie;
- antiaterogen;
- antiagregant;

### Indicațiile:

- Angina pectorală stabilă și vasospastică
- Angina pectorală cu aritmii supraventriculare (verapamil, diltiazem);
- Angina pectorală cu insuficiență cardiacă și HTA (dihidropiridinele)



## Antianginoase de linia a II-a

### Ivabradina

**Mecanismul principal de acțiune** al ivabradinei este pe nodul sinoatrial (SA): Ivabradina, în nodul sinoatrial, blochează partea intracelulară a canalului transmembranal activat de nucleotide (HCN) prin hiperpolarizare, care este responsabil pentru transportul ionilor de sodiu (Na<sup>+</sup>) și potasiu (K<sup>+</sup>) prin membrana celulară, în stare deschisă. Prin inhibarea selectivă a I<sub>f</sub>, are loc o reducere a pantei depolarizării diastolice a potențialului de acțiune al stimulatorului cardiac (regiune umbrită) și o creștere a duratei diastolei, fără a modifica alte faze ale potențialului de acțiune. Acest mecanism determină reducerea ritmului cardiac.



### Indicațiile:

- tratamentul simptomatic al *anginei pectorale stabile* cu ritm sinusal normal și FCC  $\geq 70$  bpm.;
- intoleranță sau contraindicație la beta-blocante ori la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant.
- În asocierea cu beta-blocantele dacă acestea nu reduc lucrul inimii;
- Tahizardia sinusală;
- Insuficiența cardiacă.

### Reacții adverse:

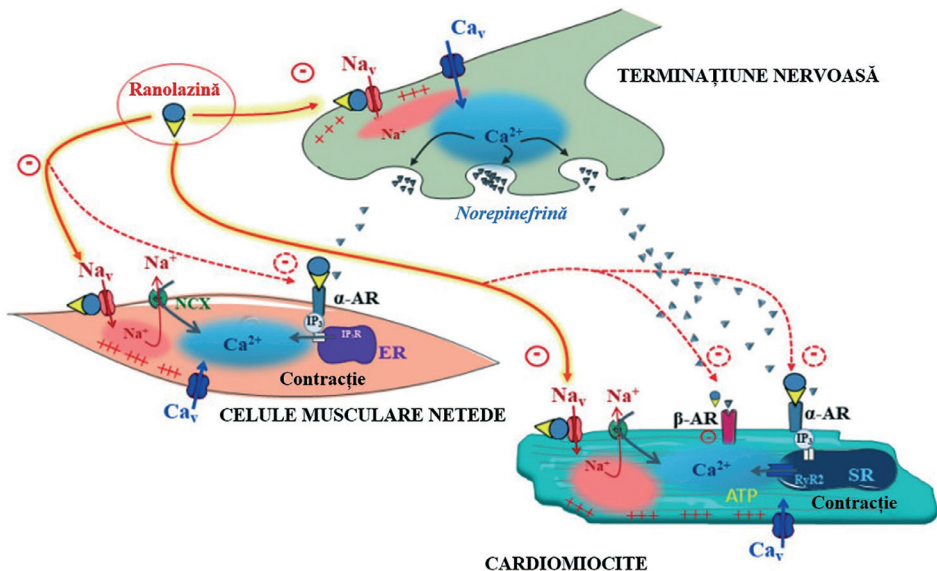
- fenomenele luminoase (*fosfene* = strălucire intensă tranzitorie, percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual)
- bradicardie, fibrilație atrială, extrasistolie ventriculară;
- amețeli sau vedere încețoșată
- cefalee

### Contraindicațiile:

- la pacienți cu frecvența cardiacă mai mică de 70 bătăi/minut,
- șoc cardiogen, infarct miocardic acut, angină pectorală instabilă,
- sindromul sinusului bolnav
- insuficiență cardiacă acută sau instabilă,
- Hipotensiune arterială severă ( $< 90/50$  mmHg),
- insuficiență hepatică severă,
- bloc AV gradul III.
- administrarea concomitentă cu inhibitorii puternici ai citocromului P450 izoforma CYP3A4 (ketoconazol, claritromicină, eritromicină, nefinavir, ritonavir, nefazodonă);
- asocierea sau administrarea concomitentă cu medicamentele care prelungec intervalul QT (chinidină, disopiramidă, sotalol, amiodaronă, pimizidă, sertindol, eritromicină) ;
- sarcina, lactație



## Ranolazina



### Mecanismul acțiunii antianginoase a ranolazinei (directe și indirecte):

- Inhibă influxul tardic al  $Na^+$  în celulă (cardioniocite, mușclatura netedă vasculară, neuroni);
- Blocarea alfa-2-adrenoreceptorilor cu vasodilatație;
- poate inhiba eliberarea norepinefrinei din terminațiile nervoase simpatice;
- Inhibarea eliberării norepinefrinei în cord cu reducerea stimulării adrenergice cardiace și îmbunătățirea consumului de ATP.



### efectele nonanginoase:

- controlul glicemic,
- îmbunătățirea funcției endoteliale
- Efect antiaritmnic prin scăderea incidenței fibrilației atriale și a altor aritmii.

### Indicații:

- tratamentul anginei pectorale stabile

### Contraindicații și precauții:

- pacienții cu insuficiență renală avansată;
- pacienții cu funcție sistolică ventriculară stângă redusă
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă,
- pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA clasa III–IV)
- asocierea cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă)
- Asocierea cu antiaritmice din clasa IA (chinidină) sau din clasa III (sotalol)

### Reacțiile adverse:

- amețeli, cefalee, greață, vomă, constipație.
- Hipotensiune arterială



## Activatorii canalelor de potasiu ca antianginoase

### Mecanismul de acțiune

- deschid canalele de potasiu → ↑ efluxul ionilor de  $K^+$  din celule → hiperpolarizarea membranei → nu se deschid canalele de  $Ca^{2+}$  potențial dependente → ↓ concentrația intracelulară de calciu → ↓ tonusul musculaturii netede;
- nicorandilul → ↑ formarea de NO efect similar nitraților.

### Efectele

#### *Efectul antianginos*

##### **Pinacidil.**

- dilată vasele periferice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen;
- dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen.

##### **Nicorandil.**

- dilată vasele periferice → ↓ pre- și postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen;
- dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen.

#### *Alte efecte*

- ↓ nivelul colesterolului și trigliceridelor (pinacidil);
- acțiune cardioprotectoare.

### Indicațiile

**Pinacidil:** uneori – în angina pectorală vasospastică, insuficiența cardiacă (în terapia combinată).

**Nicorandil:** în angina pectorală stabilă și vasospastică, hipertensiunea arterială.



### Efectul antianginos al beta-blocantelor

- ↓ necesitatea miocardului în oxigen prin:
  - Efect cronotrop negativ (↓ FCC);
  - Efect inotrop negativ (↓ contractilitatea)
  - Vasodilatație cu ↓ TA (nebivolol, carvedilol)
- Efect cardioprotector (↓ influenței catecolaminelor asupra miocardului și metabolismului);
- Ameliorarea circulației coronariene prin ↓ FCC;
- ↓ acumulării Ca în miocardul ischemic;
- Efect antiagregant

### Indicațiile beta-blocantelor ca antianginoase.

- angina pectorală (stabilă, instabilă);
- infarctul miocardic sau perioada postinfarct;
- cardiopatia ischemică cu tulburări de ritm (tahiaritmii, extrasistolii);
- Angina pectorală silențioasă;
- insuficiența cardiacă de origine ischemică;
- profilaxia morții subite coronariene.



## **Cardioprotectoarele ca antianginoase (trimetazidina)**

### **Mecanismul de acțiune**

acțiune inhibitoare asupra lanțului lung al izomerului enzimei 3 – cetoacil CoA-tiolazei → inhibă oxidarea acizilor grași → se activează decarboxilarea oxidativă și utilizarea rațională a glucozei (prin intensificarea glicolizei aerobe) efect pozitiv asupra funcției miocardului;

- normalizează lucrul pompelor ionice și fluxul ionilor de sodiu și potasiu;
- ameliorează metabolismul și funcțiile cardiomiocitelor și neuronilor din SNC;
- ameliorează metabolismul energetic al celulelor în condițiile ischemiei.



### **Efectele**

Acțiune antianginoasă:

- preîntâmpină epuizarea rezervelor celulare de ATP;
- în condiții de acidoză, ameliorând funcționarea canalelor ionice, normalizează concentrația ionilor de  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  în cardiomiocite;
- ↓ acidoza intracelulară și cantitatea de fosfați cauzate de ischemia miocardică;
- împiedică acțiunea distructivă a radicalilor liberi;
- ↓ efluxul creatinfosfochinazei din celule și gradul afectării ischemice a miocardului
- acțiune coronarodilatatoare;
- menținerea contractilității miocardului;
- în angina pectorală micșorează frecvența acceselor anginoase (respectiv și administrarea nitraților), crește toleranța la efort fizic.

Alte acțiuni: antihipoxică și hipotensivă.

### **Indicațiile**

- cardiopatia ischemică, inclusiv angina pectorală (în tratamentul complex, în asocieră cu alte preparate antianginoase);
- șuntare aortocoronariană.



## **Principii de tratament a infactului acut de miocard.**

### **1. Pentru înlăturarea sindromului dureros:**

- Analgezice opioide: fentanil, morfină, trimeperidină etc.

### **2. Pentru înlăturarea spaimii, neliniștii:**

- Anxiolitice: midazolam, diazepam etc.
- Antipsihotice: droperidol etc.
- Neuroleptanalgezia: fentanil + droperidol= talamonal

### **3. Profilaxia aritmiilor: Antiaritmice ( lidocaina, procainamida)**

### **4. Pentru îmbunătățirea hemodinamicii.**

- În hipertensiune ( hexametoni, trepiriu iodid, furosemid)
- În hipotensiune ( dopamina, norepinefrina, fenilefrina)



- 5. Pentru profilaxia și înlăturarea trombilor.**
  - Anticoagulante (heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, acecumarol)
  - Fibrinolitice: streptokinază, alteplază
  - Antiagregante: acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc
- 6. Pentru restabilirea echilibrului acido-bazic și îmbunătățirea reologică a sângelui:** Bicarbonat de sodiu, dextran-40, dextran-70.
- 7. Pentru înlăturarea insuficienței cardiace.**
  - Inotrop pozitive: dopamina, dobutamina;
- 8. Pentru micșorarea zonei de necroză:** Nitroglicerina

### 3.16. Vasodilatatoarele (antihipertensive) sistemice. Antiischemice cerebrale. Antimigrenoase

#### Hipertensiunea arterială (HTA)

- **Definirea HTA** (Ghidul OMS) este creșterea constantă a tensiunii arteriale sistolice (TAs) și/sau diastolice (TAd), la pacienți fără tratament antihipertensiv, respectiv TAs > 140 mmHg și sau TAd > 90 mmHg.

#### Valorile normale ale TA, adulți, până la 40 ani:

- TA max. (sistolice = TAs) = 100 mmHg + vârsta (ani);  
Limite (mmHg): 110 – 140;
- TA min. (diastolică = TAd) = 1/2 TA max. + 20;  
Limite (mmHg): 60 – 90

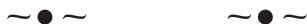
**Peste 60 ani:** TA max. = max. 160 mmHg; TA min. = max. 90 mmHg.

#### Copii și adolescenți (TAs/TAd):

- 13-15 ani < 136/86
- 10-12 ani < 126/82
- 6-9 ani < 122/78
- 3-5 ani < 116/76

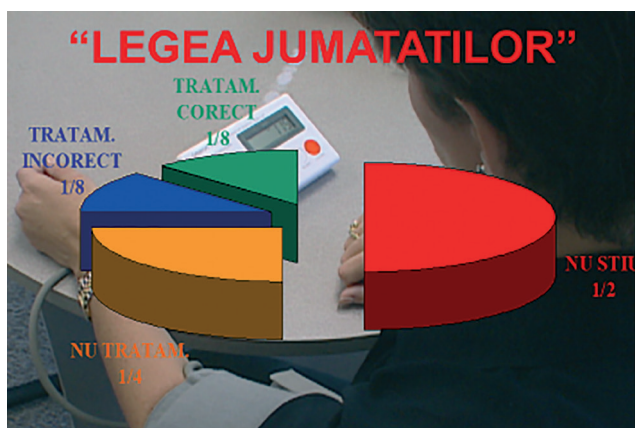
**Gravidă:** < 140/85 mmHg

**Criza hipertensivă** – creșterea bruscă a TA 250/130



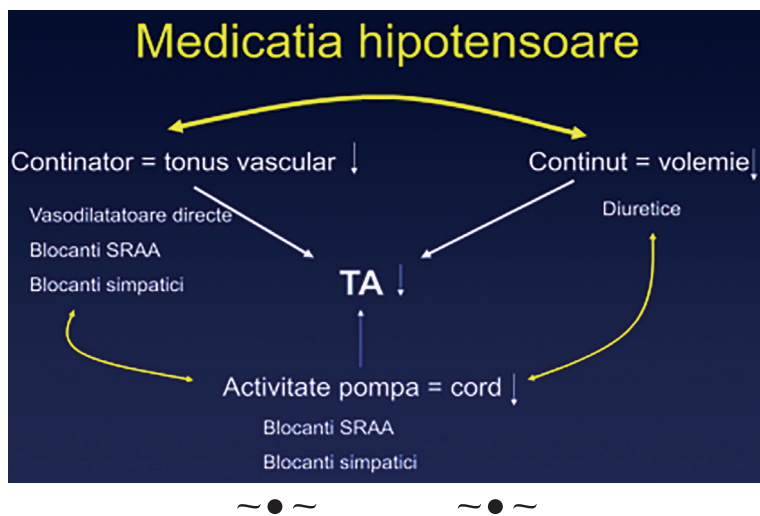
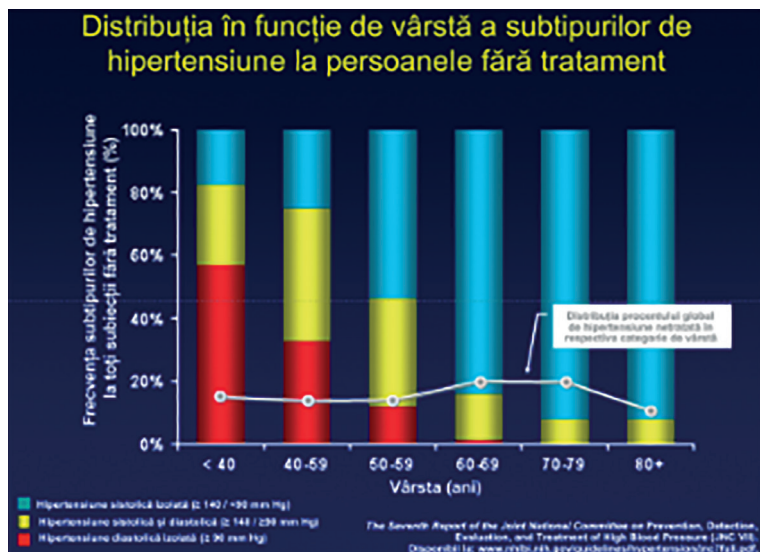
#### Factorii de risc:

1. Ereditatea (30-60%)
2. Hiperlipidemia
3. Fumatul
4. Diabetul zaharat
5. Alcoolul
6. Aportul crescut de Na



Tensiunea arterială (TA) este rezultatul corelației a patru grupe de factori:

- Factori cardiaci
- Factori vascolari
- Factori sanguini
- Factori renali



### Clasificări ale HTA

a) Clasificarea, în funcție de valorile TA max. (TAs) și TA min. (TAd), în mmHg:

- ușoară (grad 1), 160-180 sistolică, 95-105 diastolică
- moderată (grad 2), 180-200 sist., 105-115 diastolică
- severă (grad 3), 200-250 sist., 115-130 diastolică

**b) Clasificarea stadială O.M.S.**

Stadiul I – funcțional,

Stadiul II – organic,

Stadiul III –multiorganic

**c) Clasificare, în funcție de etiologie:**

Esențială (primară, idiopatică, HTAE) (75 -90 % cazuri)

Secundară (10 – 15 % cazuri), datorată unor patologii decelabile

**Particularități:** Medicamentele antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale, crescute în HTA, către cele fiziologice. Mecanismele vizează: scăderea debitului cardiac, fie a rezistenței periferice sau prin influență asupra metabolismului hidrosalin.

**În funcție de mecanismele fiziopatogenice implicate în HTA, la nivelul cărora acționează:**

1. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic;
2. Vasodilatatoare;
3. Substanțe care interfera cu sistemul renină – angiotensină – aldosteron;
4. Diuretice.



**Clasificarea preparatelor antihipertensive**

**I. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic (Neurotrope)**

**A) Remediile ce micșorează tonusul centrului vasomotor (cu acțiune centrală)**

- clonidină hidrocloridă (clofelină)
- guanfacin
- guanabaz
- metildopă
- rilmenidină
- moxonidin

**B) Remediile cu acțiune periferică**

**I. Simpatoliticele (remediile ce inhibă neuroni adrenergici la nivelul terminațiilor presinaptice)**

- rezerpină
- guanetidină (octadină)

**II. Ganglioblocantele (remedii ce blochează ganglionii vegetativi)**

- hexametoniu (benzohexoniou)
- trimetafan
- triperiu iodid (higroniu)
- azametoniu (pentamina)

**III. Adrenoblocantele**

**1.  $\alpha$ -adrenoblocantele**

**a) neselective**

- fentolamina
- tropodifen (tropafen)

**b) selective**

- prazosin
- doxazosin

## 2. $\beta$ -adrenoblocantele

- propranolol
- metoprolol
- atenolol
- talinolol

## 3. $\alpha$ - $\beta$ -adrenoblocantele

- labetalol

## IV. *antiserotoninice* – ketanserina

## V. *inhibitori simpatici cu acțiune mixta* – urapidil

## II. Remediile ce acționează asupra sistemului renin-angiotensin-aldosteron

### a) inhibitoarele sintezei angiotensinei II.

- captopril
- ramipril
- trandolapril
- kinapril
- enalapril maleat
- fosinopril
- perindopril

### b) blocantele receptorilor angiotenzinici

- saralazină
- telmisartan
- eprosartan
- losartan (cozaar)
- valsartan
- irbesartan

### c) inhibitori ai reninei

- enalkiren
- remikiren
- aliskiren

### d) inhibitori ai vaso-peptidazei - omapatrilat

## III. Remediile cu acțiune directă miotropă asupra musculaturii vaselor (vasodilatatoare musculotrope)

### 1. Remediile cu acțiune asupra canalelor ionice

#### a) blocantele canalelor de $Ca^{++}$

- nifedipină
- diltiazem
- amlodipină
- verapamil
- felodipin
- nicardipină

#### b) activatorii ai canalelor de potasiu ( $K^+$ )

- minoxidil
- diazoxid

### 2. Donatori ai oxidului nitric (NO)

- nitroprusiat de sodiu

### 3. Diverse preparate musculotrope (miotrope directe)

#### a) arteriodilatatoare - magneziu sulfat, - hidralazină, - dihidralazină

#### b) venodilatatoare – bendazol, – nitroglicerina, – izosorbid dinitrat

#### c) arterio-venodilatatoare – nitroprusiatul de sodiu

## IV. Remedii ce influențează asupra metabolismului hidrosalin (Diureticele)

- hidroclortiazid
- spironolacton
- furosemid (Lazix)
- acid etacrinic
- indapamidă
- triamteren



## I. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic

### Clonidina *Mecanismele de acțiune:*

Stimulează alfa-2 receptorii adrenergici de la nivelul centrilor vasomotori din medula oblongată și hipotalamus, nucleilor tractului solitar și altor structuri a creierului micșorând impulsația simpatică descendentă la periferie, inimă, vase. Stimulează receptorii imidazolici I-1 centrali (favorizând micșorarea reninei).

Clonidina- stimulează alfa -2 adrenoreceptorii pe terminațiunile nervilor simpatici, micșorând eliberarea de noradrenalină.

Administrarea i/v a clonidinei duce la excitarea alfa -1 adrenoreceptorilor postsinaptici ce va induce o creștere de scurtă durată a TA. Clonidina mărește activitatea nervilor parasimpatici ce se caracterizează prin apariția bradicardiei.

Acțiune sedativă (micșorează nu numai eliberarea de noradrenalină, dar și de alți mediatori din SNC, acetilcolina, dopamina, aminonoacizilor: asparagina, glutamina etc).



### **Indicații:**

- HTA în toate formele, monoterapie sau asociere;
- HTA în timpul sarcinii;
- HTA cu glaucom (de elecție).
- HTA în postmenopauză, la hipertensivii fumători.

**Contraindicații:** – încetarea bruscă a tratamentului (pentru prevenirea efectului Rebound (fenomenul de întrerupere) ce poate declanșa criză hipertensivă, tahicardie, cefalee, greață etc);

– asocierea cu alcoolul (induce amnezie retrogradă)

– asocierea cu beta adrenolitice (induce HTA paradoxală la întreruperea bruscă a tratamentului);

– conducătorilor auto, sau persoanelor cu muncă ce necesită activități de precizie.

### **Efecte adverse:**

reacții ortostatice, deprimarea SNC, somnolență, bradicardie, constipații, uscăciunea gurii, slăbiciune, micșorarea libidoului, sindromul Rebound etc



**Metildopa** – se transformă în metilnoradrenalină, care posedă acțiune asemănătoare clonidinei (stimulează receptorii alfa 2 adrenergici, determinând diminuarea tonusului adrenergic). Metildopa scade concentrația tisulară de dopamină și serotonină.

**Indicații:** HTA moderată și severă, fie în monoterapie, fie asociată cu diuretice sau beta adrenoblocante.

**Efecte adverse:** retenție hidrosalină, sindrom depresiv, uscăciunea gurii, obstrucție nazală, mialgii, artralгии, tulburări digestive, efecte alergice, tulburări sanguine (leucopenie, trombopenie, anemie hemolitică), sindrom lupoid, disfuncții hepatice.



### **Moxonidina. Proprietăți farmacodinamice:**

La nivelul trunchiului cerebral, moxonidina se leagă selectiv de receptorii I<sub>1</sub> imidazolici.

Acești receptori imidazolici sensibili se găsesc predominant în cordonul medular ventrolateral, o arie care joacă un rol important în controlul central al

sistemului nervos simpatic.

Efectul interacțiunii moxonidinei cu receptorii imidazolici  $I_1$ , determină scăderea activității nervilor simpatici. Totodată moxonidina micșorează cu 40-60% a nivelului de renină din sânge.

Moxonidina diferă de alte antihipertensive cu acțiune centrală prin faptul că are afinitate mică asupra receptorilor alfa-2 adrenergici comparativ cu afinitatea pentru receptorii imidazolici  $I_1$ .



**Indicații:** în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoară până la moderată.

**Contraindicații:**

1. hipersensibilitate la moxonidină
2. sindrom de nod sinusal sau bloc sino-atrial
3. bloc atrioventricular de grad 2 sau 3
4. aritmie malignă
5. insuficiență cardiacă
6. boli coronariene severe sau angină pectorală instabilă/insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min, concentrația serică de creatinină > 160  $\mu$ mol/l)
7. bradicardie (sub 50 bătăi/minut în repaus) antecedente de edem angioneurotic
8. boli hepatice severe.

**Efecte adverse:**

- *Foarte frecvente:* stare de slăbiciune, cefalee, ameteli, somnolență, xerostomie.
- *Frecvente:* tulburări ale proceselor de gândire, greață, constipație și alte tulburări gastro-intestinale.
- *Mai puțin frecvente:* sedare, depresie, anxietate, edeme cu diferite localizări, slăbiciune la nivelul picioarelor, edem angioneurotic, sincopă, retenție de lichide, anorexie, hipotensiune arterială ortostatică, parestezii la nivelul extremităților, sindrom Raynaud, tulburări circulatorii periferice.

**Ganglioplegicele** – deprimă transmisia impulsului nervos al ambelor tipuri de ganglioni vegetativi; blocarea releului simpatic determină vasodilatație periferică, cu scăderea marcată a TA. Eficacitate antihipertensivă foarte mare (cu înlăturarea tonusului și reflexelor simpatic vasomotoare și cardiostimulatoare) —> *antihipertensive de rezervă, administrate exclusiv în staționar, sub monitorizare strictă a TA;*

Administrare i.v. în perfuzie.

**Indicații:**

- hipotensiune controlată în timpul unor intervenții chirurgicale; unele urgențe hipertensive (ex. HTA cu anevrism disecant de aortă);

**Efecte adverse:** hipotensiune ortostatică, atonie intestinală, ileus paralytic, retenție urinară, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, uscăciunea gurii etc.



**Alfa – 1 adrenoblocante**

**Prazosin** – selectiv blochează alfa 1 adrenoreceptorii, care induc vasodilatație arteriolară și venoasă, cu reducerea rezistenței periferice, efecte care uzual nu sunt însoțite de tahicardie reflexă. *Efecte farmacologice:* Scade pre și postsarcina, micșorează presiunea arterială, micșorează presiunea în circuitul mic, îmbunătățește lucrul inimii, inhibă glicogenoliza etc.

**Indicații:**

- HTA toate formele clinice; insuficiență cardiacă cronică; de elecție în HTA însoțită de: hipertrofie benignă de prostată (blocarea receptorilor prostatici alfa – 1A), insuficiență circulatorie periferică hipertona, sindromul Raynaud; dislipidemii (efect favorabil asupra metabolismului lipidic), diabet, gută, astm bronșic, insuficiență cardiacă, tineri ce depun efort.

*Atenție! prima doză, culcat și sub supraveghere* (sindromul primei doze: amețeală, leșin, rar sincopă).

**Reacții adverse** – dureri de cap, vertij, insomnie, oboseală, erupții cutanate, artralgie, uscăciunea mucoaselor, hipoglicemie, edeme.

**Doxazosin**

*Avantaj* (comparativ cu prazosin): absorbție digestivă completă, biodisponibilitate p.o. mare;

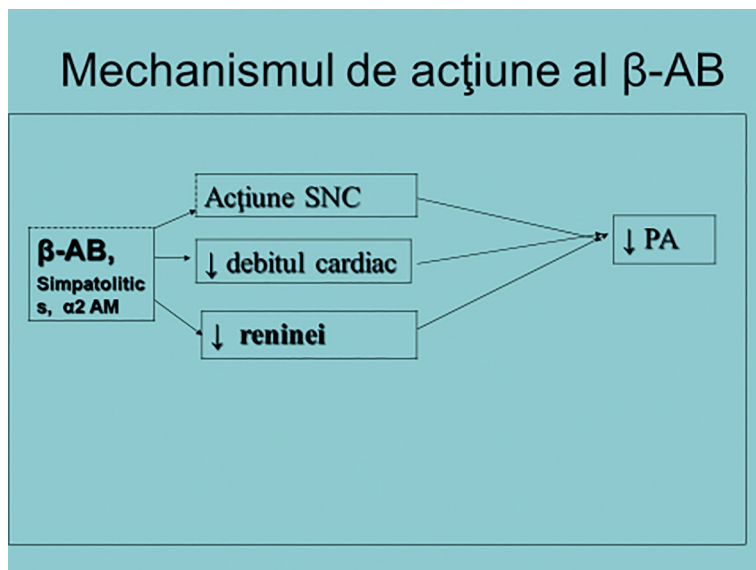
durata mai mare de acțiune —> administrare 1 doză / zi.



**Beta-adrenolitice**

- **propranolol** (neselectiv + efecte de tip chinidinic);
- **metoprolol** (selectiv beta-1 + efect slab de tip chinidinic);
- **talinolol** (selectiv beta-1)
- **atenolol** (selectiv și pur),

*Alte beta adrenoblocante:* **betaxolol, alprenolol, labetalol, carvedilol, nebivolol** (supra- selectiv) etc.





### **Mecanismul de acțiune.**

Blocarea beta 1 adrenoreceptorilor aparatului juxtaglomerular, receptorilor presinaptici, ceea ce duce la micșorarea secreției reninei, eliberării mediatorilor (noradrenalină), diminuarea tonusului simpatic, diminuarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, micșorarea tonusului vaselor, efect antihipertensiv.



### **Indicații de elecție al beta adrenoblocantelor:**

- HTA ușoară, ca monoterapie inițială; de elecție la tineri (ce nu sunt obligați la efort fizic);
- HTA labilă (cu debit cardiac crescut și conc. sanguine ridicate de catecolamine);
- HTA însoțită de: tahiaritmii, cardiopatie ischemică sau hipertiroidism;
- Post infarct miocardic, în tratament de lungă durată, reduc evenimentele cardiovasculare și scad mortalitatea.



### **CI (pentru beta -blocante neselective și selective):**

- bradicardie severă, bloc atrio-ventricular;
- asocierea cu *clonidină* (induce HTA paradoxală la întreruperea tratamentului);
- asocierea cu *verapamil*, i.v. (provoacă deprimare cardiacă periculoasă).

### **CI (exclusiv pentru beta -blocantele neselective):**

- astm bronșic, bronhopneumopatii obstructive;
- insuficiențe circulatorii periferice, afecțiuni vasospastice;
- diabet, dislipidemii.
- Reacții adverse beta adrenoblocante:
- bloc AV, decompensarea insuficienței cardiace (datorită efectelor cronotrop, dromotrop, și inotrop negativ).
- Reacții hipoglicemice la diabetici.
- Creșterea trigliceridelor, colesterolului total LDL și diminuarea HDL (tratamentul îndelungat cu beta blocante neselective fără ASI).
- Sindromul Rebound (cu agravarea ischemiei miocardice pînă la infarct, creșterea aritmiei severe).

**Interacțiuni:** Asociere cu *dihidralazina* (conduce la antagonizarea efectelor secundare ale acesteia și anume tahicardia reflexă și creșterea secreției de renină);



### **Neurosimpatolitice**

**Reserpina.** Mecanismul de acțiune. Reduce depozitele de noradrenalină din sinapsele adrenergice, facilitând depleția mediatorului din butonul terminal și opunându-se recaptării sale ulterioare. Efectul se realizează la nivel periferic și în SNC. Ca consecință scade tonusul simpatic, cu reducerea rezistenței periferice vasculare și scăderii în mai mică măsură a debitului sistolic.

**Indicații:** – HTA ușoară și moderată. *Asociere:* cu un diuretic sau alte antihipertensive.

**CI:**

- depresie
- ulcer gastro-duodenal
- sindrom diareic.



**Guanetidina.** Mecanismul (vezi vegetotrope )

**Indicații:** în HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;

**CI:** feocromocitom (deoarece guanetidina provoacă sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine și exacerbează HTA din feocromocitom).

**Mecanismul de acțiune.** Preparatul nu traversează bariera hemato-encefalică

**Indicații:** în HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;

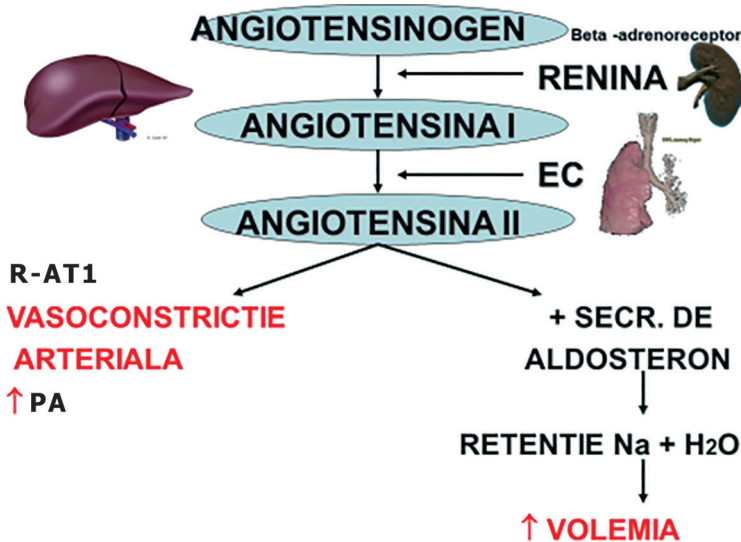


**Inhibitoarele sintezei angiotensinei II** (captopril, enalapril maleat, lizinopril etc)

**Mecanismul de acțiune :**

*IEC inhibă specific enzima de conversie a angiotensinei (ECA), împiedicând astfel transformarea angiotensinei I (decapeptid) în angiotensina II (octapeptid activ vasoconstrictor) cu reducerea cantității de angiotensina II și diminuarea efectelor de care este responsabilă.*

**Farmacodinamia Efect vasoprotector cauzat:**



- Blocarea efectelor AgII asupra AT1-receptorilor vaselor;
- Activarea sistemului bradikininic (formarea de NO și PG vasodilatatoare);
- Ameliorarea funcției endoteliale;
- Acțiunea antiproliferativă
- Farmacodinamia IEC
- Efectul nefroprotector determinat

- (↓ progresarea insuficienței renale și proteinuria):
- Dilatarea preponderentă a arteriolelor aferente a glomerulului cu ↓ presiunii de filtrare intraglomerulare, fracției filtrate și hiperfiltrației ce duce la ↓ proteinuriei (preponderent a proteinelor cu masă moleculară mică);
- Vasodilatație renală precoce micșorării RPVS;
- Efectul antihipertensiv (parțial).
- ↓ proteinuriei este cauzată de:
  - a) acțiunea antiinflamatoare asupra membranei bazale a glomerulului;
  - b) acțiunea antiproliferativă asupra celulelor mezoangiale a glomerulului cu ↓ filtrației proteinelor cu masă moleculară medie și mare; ↓ *nefroscleroza prin reducerea efectelor trofice a AgII (stimularea creșterii celulelor mezenchimale, producerea de ele a colagenului și factorului epidermal de creștere a tubilor renali*



### **Efectul antiaterogen determinat de:**

- Efectul antiproliferativ și antimigrator asupra celulelor musculaturii netede și monocitelor;
- ↓ producerii de collagen;
- Acțiunea antioxidantă și antiinflamatoare;
- Acțiunea antiagregantă;
- Potențarea fibrinolizei endogene;
- ↓ LDL și trigliceridelor cu majorarea HDL;
- Reducerea trombozelor arteriale și ruperea ateromelor.



### **Efectele metabolice:**

- Micșorează insulinoresistența;
- Crește sensibilitatea țesuturilor la insulină;
- Hiperkaliemie.

### **Indicațiile de bază IECA**

#### **1. Hipertensiunea arteriala**

- ↓ Rezistența Vasculară Sistemica
- ↓ Stimularea simpatică reflexă sau indusă de stress
- → frecvența cardiacă
- ↑ excreția de Sodiu, ↓ volumul circulant

#### **2. Insuficiența cardiacă congestivă**

- ↓ Rezistența Vasculară Sistemica, volumul circulant
- ↑ debitul cardiac (nu schimbă consumul miocardic de O<sub>2</sub>)

#### **3. Nefropatia diabetică**

- Dilata arteriolele aferente și eferente renale
- ↓ presiunea capilară glomerulară
- ↓ (inhiba) creșterea celulelor mezangiale



- **IEC ca antihipertensive sunt indicați în :**
  - HTA la tinerii, cărora sunt contraindicate  $\beta$ -AB;
  - 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, enalaprilatul i/v);
  - disfuncția sistolică a ventricolului stâng;
  - tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice;
  - termenii precoci ai infarctului acut de miocard;
  - tratamentul pacienților după infarct acut de miocard și cu cardiopatie ischemică;
  - tratamentul nefropatiei diabetice și/sau nefropatiei în maladiile autoimune.



#### **Reacții adverse semnalate la IEC sunt:**

- hTA (inclusiv hTA ortostatică) pronunțată la începutul tratamentului
- tuse uscată și obstrucție nazală (datorate excesului de bradikinină și PG);
- tulburări de gust (disgeuzie), manifestate ca gust metalic.
- erupții cutanate (pruriginoase, maculopapuloase), în prima lună;
- edem angioneurotic, rar dar grav, la începutul tratamentului (este incriminat excesul de bradikinină);
- insuficiență renală, reversibilă;
- hiperkaliemie (datorată diminuării excesive a secreției de aldosteron);
- hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie aplastică), rare dar grave;
- centrale (stări de excitație, depresie, oboseală).

**Contraindicații:** – sarcină – hiperkaliemie.

#### **Blocantele receptorilor angiotenzinici**

**a) Efecte de blocaj AT-1 (antagonizarea acțiunilor de tip AT-1 ale angiotensinei II):**

- vasodilatație;
- crește excreția renală hidrosalină;
- scade volemia;
- hiperkaliemie;
- acțiune uricazurică slabă.
- crește secreția reninei și concentrația angiotensinei II (inoperantă la nivelul receptorilor AT – 1 blocați, dar operantă la nivelul receptorilor AT-2 liberi).

**b) Efecte de tip AT-2 (acțiunile angiotensinei II exclusiv la nivelul receptorilor AT-2 neblocați):** efect antiproliferativ; efect de reducere a creșterii.



## **Indicațiile blocantelor receptorilor angiotensinici**

HTA, IC, cazurile de tuse la IEC.

Eficiența este redusă în cazurile cu nivel scăzut de renină.

Eficacitatea clinică este semnificativă, după 2-6 săptămâni de tratament.

Asocierea cu un diuretic (hidroclorotiazida) potențează efectul antihipertensiv.



## **RA ale antagoniștilor AT-1 sunt de trei tipuri:**

**a) Efecte secundare, comune pentru antagoniștii AT-1 și IEC, consecutive reducerii acțiunilor angiotensinei la nivelul receptorilor AT-1 și anume:**

- hTA = favorizată la pacienți cu TA dependentă de angiotensina II (în hipovolemie provocată de diuretice; IC; hipertensiune renovasculară; ciroză).
- hiperkaliemie = favorizată de factori ce antrenează hiperkaliemie (alimente bogate în K<sup>+</sup>, medicamente hiperkaliemiante ca IEC, diuretice antialdosteronice).
- scăderea funcției renale; stenoza bilaterală a arterei renale.
- amețeli, astenie, vertij, insomnie, prurit, edeme, micșorarea hematocritului și a hemoglobinei

**b) Efecte secundare, de tip AT-2**, proprii antagoniștilor AT-1, ca: efectul anti-proliferativ și de reducere a creșterii. Aceste efecte sunt nocive asupra dezvoltării fătului.

Atenție! în placentă există o predominanță de receptori AT-2.

**CI:** sarcină, alăptare.



## **Inhibitori ai reninei (aliskiren enalkiren remikiren)**

**F-cin.:** Aliskirenul are o biodisponibilitate de 2,6%, concentrația maximă după administrarea

internă se realizează peste 1-3 ore, iar cele de echilibru se instalează peste 5-7 zile, se

livrează în comprimate 150 și 300 mg. Se cuplează cu proteinele plasmatice circa 47-51 %;

Se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin scaun (91%); T<sub>0,5</sub> constituie 34-41 ore.

### **Mecanismul de acțiune:**

1. Aliskirenul, un inhibitor selectiv non-peptidic, interacționează cu centrul activ al reninei, preîntâmpinând interacțiunea acesteia cu angiotensinogenul și respectiv formarea angiotensinei I și apoi angiotensinei II.
2. 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.
3. Aliskirenul diminuează nivelul reninei în plasmă cu 50-80%.
4. Efectul antihipertensiv se potențează la asocierea cu IEC, BCCa și diureticele. Manifestă efect cardioprotector și nefroprotector.



**Indicatii:**

- HTA și obezitate;
- HTA și diabet zaharat tip 2;
- HTA și sindromul metabolic;
- HTA gr. II-III în asociere cu alte antihipertensive;
- HTA și insuficiența cardiacă;
- HTA cu microalbuminurie și proteinurie;
- HTA refractară.

**C-I:** hipersensibilitate la preparat; sarcină; lactație; copii până la 18 ani.

**RA: edem angioneurotic;**

- erupții cutanate;
- diaree;
- hiperkaliemie;
- micșorare nesemnificativă a hemoglobinei și hematocritului.
- Inhibitori ai vasopeptidazei (inhibit. sintezei angiotenzinei II și endopeptidazei)



**Omapatrilatul**, un inhibitor al zinc-metaloproteazelor (enzimei de conversie a angiotensinei și endopeptidazei neutre).

- Blochând enzima de conversie a angiotensinei se blochează formarea angiotensinei II cu efectele caracteristice (vezi inhibitorii enzimei de conversie),
- Blocarea endopeptidazei se reduce inactivarea unor peptide endogene vasodilatatoare (bradichininei, peptidei natriuretice, adrenomodulinei etc.).

*Omapatrilatul*, prin influența asupra ambelor enzime, reduce formarea vasopeptidelor vasoconstrictoare și o crește pe cea a celor vasodilatatoare. Concomitent crește eliminarea de sodiu. Preparatul micșorează TA sistolică și diastolică cu crearea unor condiții favorabile pentru activitatea cordului cu realizarea efectului cardioprotector (preîntâmpină hipertrofia ventriculului stâng).

**F-cininetica: se absoarbe rapid și practic complet;**

- biodisponibilitate de 22-31%;
- concentrația maximă se constată peste 2 ore, iar cea stabilă – peste 3-4 zile;
- se cuplează cu grupele tiolice al proteinelor plasmatică în proporție de 77%;
- preparatul se metabolizează prin S-metilare, hidroliză amidinică, S-oxidare și glucuronoconjugare cu formarea de metaboliți neactivi;
- T<sub>0,5</sub> constituie 14-19 ore;
- se elimină prin urină.

**Indicatii:**

- HTA gravă,
- HTA sistolică izolată;
- HTA refractară la tratament,
- HTA la bolnavii cu hipertrofia ventriculului stâng;

- HTA la bolnavii cu insuficiență renală ;
- insuficiența cardiacă;

**RA Preparatul se suportă bine, dar uneori poate provoca:**

- cefalee,
- tusea,
- diaree,
- erupții cutanate,
- edem angioneurotic.



### III. Blocantele canalelor de Ca<sup>++</sup> (BCCa)

Mecanismul de acțiune. BCCa (anticalcice) blochează selectiv canalele de calciu lente L fixându-se specific pe subunitatea alfa-1 inhibând specific influxul de calciu extracelular în celulă, la apariția potențialului de acțiune; astfel ele deprimă funcțiile celulare dependente de influxul de calciu.

**Acțiunile principale, utilizate în terapeutică:**

- *antihipertensivă;*
- *antianginoasă;*
- *antiaritmică.*

**Efecte la nivelul inimii**

- acțiune inotrop negativă cu diminuarea debitului – bătaie și efect antihipertensiv;
- acțiune cronotrop negativă (dar frecvența cardiacă nu este modificată, datorită intervenției simpaticului ca reflex la hipotensiune);
- acțiune dromotrop negativă, exclusiv la nivelul nodului atrio-ventricular (AV);
- scăderea postsarcinii (consecință a arteriolodilatației);
- scăderea travaliului cardiac și consumului de oxigen (consecințe ale efectului inotrop negativ și scăderii postsarcinii), cu efect antianginos;
- creșterea aportului de oxigen (consecință a coronarodilatației);
- diminuea ischemia miocardică și riscul fibrilației ventriculare;
- efect antiaritmie (consecință a deprimării țesutului nodal, precum și a ameliorării oxigenării miocardului).

**Efecte la nivelul vaselor**

- vasodilatație coronariană (coronarodilatație) cu creșterea debitului sanguin coronarian și aportului de oxigen cu reducerea ischemiei miocardice și efect antianginos;
- vasodilatația arteriolelor sistemice (arteriolodilatație) cu diminuarea rezistenței periferice și scăderea TA;
- circulația cerebrală este crescută; circulația renală nu este modificată;
- efect antianginos (consecință a creșterii perfuziei miocardului și aportului de oxigen prin coronarodilatație, precum și a reducerii consumului de oxigen prin scăderea travaliului cardiac);
- efect antihipertensiv (consecință a arteriolodilatației cu scăderea rezistenței vasculare periferice, precum și a deprimării miocardului cu scăderea debitului cardiac).

## **Intensitatea efectelor vasculare scade în ordinea:**

nifedipina > diltiazem > verapamil



### **Indicațiile**

- HTA: nifedipina și preparatele ei (scăderea rezistenței periferice); – cardiopatie ischemică: diltiazem, nifedipină, verapamil;

### **Reacții adverse**

*circulatorii:* -hTA ortostatică, amețeli, cefalee, bufeuri vasomotorii, edeme (consecința vasodilatației);

*cardiace:* tahicardie, palpitații (consecința reflexelor simpatice compensatoare)

*nervoase:* nervozitate, tulburări de somn, fenomene depresive;

*musculare:* senzație de oboseală musculară;

*digestive:* greață (frecvență mare: cea 10%).



### **Activatorii ai canalelor de potasiu (K+) Diazoxid**

**Mecanismul** acțiunii: deschiderea canalelor de K<sup>+</sup> din musculatura netedă a vaselor → efluxul ionilor de K<sup>+</sup> din celule --> hiperpolarizarea membranei → micșorarea influxului de Ca<sup>+</sup> în celule prin canalele potențial dependente → diminuarea tonusului vascular și rezistenței periferice vasculare → ↓ PA.

### **Efecte:**

- vasodilatație arteriolară cu scăderea rezistenței vasculare periferice și hTA diastolică;
- crește compensator secreția de renină (= dezavantaj);
- tahicardie reflexă ce crește debitul cardiac;
- volumul circulant crește; este crescut fluxul sanguin visceral (renal, splanhnic, coronar), cu condiția ca scăderea TA să nu fie prea mare (= avantaj);
- scade colesterolemia (efect favorabil, cu durată de luni sau ani, după întreruperea administrării);
- autolimitarea efectului antihipertensiv se instalează în timp, datorită intervenției mecanismelor reflexe simpatice.

### **RA:**

- insuficiență circulatorie coronariană și cerebrală (la scăderea brutală a TA);
- retenție hidrosalină cu edeme (la administrare repetată);
- hiperglicemie (accentuată de diuretice tiazide → se evită asocierea);
- oprirea contracțiilor uterine, în travaliu.

### **CI:**

- hemoragii cerebrale, sângerări postoperatorii;
- insuficiență coronariană acută, infarct de miocard;
- diabet necompensat.





## **Donatori ai oxidului nitric (NO)**

### **Nitroprusiat de sodiu**

**Mecanism:** 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.

#### **Efecte:**

- vasodilatație pe arteriole și venule cu hTA de scurtă durată;
- scade post- și presarcina (favorabil în insuficiența cardiacă);
- crește secreția de renină.

**Indicații:** i.v. în urgențe hipertensive (encefalopatie hipertensivă, AVC hemoragie, glomerulonefrită acută, eclampsie, edem pulmonar acut datorat insuficienței ventriculare stângi cu hipertensiune, insuficiență coronariană acută, crize hipertensive din feocromocitom).

#### **RA.**

- methemoglobinemie, prin acumulare de tiocianat (la administrare peste 2-3 zile);
- Atenție! colaps, la supradozare!
- confuzie, tulburări psihotice, sudorație



## **Diverse preparate musculotrope**

### **Hidralazina**

**MA:** probabil prin stimularea guanilatciclazei (GC) și creșterea GMPc în celulele mușchilor netezi vasculari.

#### **Efecte:**

- vasodilatație arteriolară cu scăderea rezistenței vasculare periferice și hTA diastolică;
- crește compensator secreția de renină (= dezavantaj);
- tahicardie reflexă ce crește debitul cardiac;
- volumul circulant crește; este crescut fluxul sanguin visceral (renal, splanhnic, coronar), cu condiția ca scăderea TA să nu fie prea mare (= avantaj);
- scade colesterolemia (efect favorabil, cu durată de luni sau ani, după întreruperea administrării);
- autolimitarea efectului antihipertensiv se instalează în timp, datorită intervenției mecanismelor reflexe simpatice.

#### **Indicații:**

- HTA forme moderate și severe;
- i.v., în urgențe hipertensive;
- insuficiență cardiacă (ca urmare a vasodilatației arteriolare, scade rezistența periferică și scade postsarcina).

Efectul antihipertensiv maxim, la administrare repetată, se instalează în 10-14 zile.

Asocierea cu un *beta-adrenolitic* este indicată pentru combaterea autolimitării efectului antihipertensiv, prin antagonizarea efectelor reflexe secundare (tahicardia, creșterea debitului cardiac și reninei).

**RA:**

- cefalee de tip migrenos (datorită vasodilatației);
- tahicardie, palpitații; cu posibilă accentuare a unei cardiopatii ischemice;
- parestezii, polinevrite (antagonizate prin asociere cu vitamina B6);
- colagenoze, cu manifestare de poliartrită reumatoidă sau lupus eritematos diseminat; apar la doze peste 200 – 300 mg / zi , administrate timp îndelungat, mai ales la indivizii acetilatori lenți; sunt reversibile.

**CI:** tahicardie, cardiopatie ischemică.



#### IV. Diureticele.

**Mecanismele acțiunii antihipertensive:**

**a) efectul diuretic, cu consecințele sale:**

- pierdere de apă și scăderea volemiei;
- pierdere de sodiu cu scăderea excitabilității mușchilor netezi vasculari, la stimuli vasoconstrictori.

**b) antagonizarea retenției hidrosaline reactive provocată de antihipertensive, cu combaterea autolimitării efectului antihipertensivelor.**

**Indicații:**

- ca diuretice, în edeme;
- ca antihipertensive, în HTA;
- monoterapie, în formele incipiente de HTA;
- de elecție la vârstnici, în HTA sistolică și în cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatic;
- asociere cu alte antihipertensive, în forme avansate de HTA.



#### ANTIISCHEMICE CEREBRALE. ANTIMIGRENOASE.

**Antiischemice cerebrale.** În patologia cerebrovasculară un loc aparte îl ocupă dereglările ischemice a creierului. Patologia circulației cerebrale poate fi legată cu dereglări funcționale și organice:

- *Spasm vascular*
- *Embolii*
- *Tromboze*
- *Ateroscleroza vaselor*
- *Hemoragii*
- *Hemoragiile subarahnoidale și intracerebrale*
- *Hipertensiune arterială*
- *Angiome*
- *Anevrizme*



Unul din principiile profilactice și de tratament insuficienței circulatorii cerebrale este dilatarea vaselor cerebrale, deaceia se folosesc vasodilatatoare, care scad tonusul vaselor cerbrale și periferice.

### 1. Vasodilatatoare miotrope

#### A. *Derivați alcaloizilor din Vinca minor*

- Vinpocetina (cavinton), vinpocetină, vincapan

#### B. *Derivații xantinici*

- Aminofilina
- Pentoxifilina
- Xantinol nicotinat

#### C. *Blocantele canalelor de calciu*

- Nimodipina
- Cinarizina
- Flunarizina

#### D. *Antispastice de profil larg*

- Papaverina
- Drotaverina
- Nicoverina
- Benciclan

### 2. Vasodilatatoare neurotrope

#### A. *Alcaloizii secării cornute (ergot)*

- ergotamina
- dihidroergotamina
- dihidroergotoxina

#### B. *Alfa adrenoblocante*

- Nicergolina
- Tolazolina

#### C. *Alfa adrenomimetice*

- Izoxuprina
- Bufenină

#### D. *GABA și derivații lui*

- Ainalon
- Picamilon

#### E. *Antiserotoninergice*

- Metisergidă
- Ciproheptadină,
- Lizurid
- Cinarizină

### 3. Preparate ce influențează metabolismul cerebral.

#### 1. Nootrope

- Piracetam
- Acidul gamaaminobutiric

#### 2. Preparate ce influențează metabolismul cerebral

- cerebrolizina
- tanakan
- citicolină



**Vinpocetina**- posedă acțiune spazmolitică, dilată vasele cerebrale. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin ilucidat, însă unii autori, consideră că preparatul blochează canalele neuronale de sodiu. Înafară de aceasta preparatul normalizează metabolismul în țesuturile cerebrale, scade agregarea trombocitelor, îmbunătățește circulația.

*Indicații:*

- ictus cerebral
- insuficiență circulatorie cerebrală cronică
- în encefalopatie
- traume cerebrale
- dereglări vestibulo-cochleare

*Reacții adverse:*

- hipotonie tranzitorie
- tahicardie
- reacții alergice



**Derivați ai alcaloizilor purinici (xantinei): Pentoxifilina**- Fd- îmbunătățește circulația cerebrală, posedă efect vasodilatator moderat, scade agregarea trombocitelor, îmbunătățește microcirculația. Efectul vasodilatator este legat de blocarea receptorilor adenozinici. Totodată preparatul inhibă fosfodiesteraza și crește concentrația de AMPc- în trombocite. Îmbunătățește reologia sângelui.

*Indicații:*

- dereglări circulatorii cerebrale
- encefalopatii
- ictus
- dereglări a circulației periferice (sindromul Reyno, endarteriită, angiopatie diabetică, ș.a.)

*Reacții adverse:*

- vertij, greață, vomă, reacții alergice
- rar hipotonie



**Blocantele canalelor de calciu: Nimodipina**- blocant a canalelor de calciu preponderent asupra circulației cerebrale. Scade tonusul arteriolelor creierului, crește oxigenarea țesuturilor cerebrale.

*Indicații:*

- ischemie cerebrală acută
- hemoragie subarahnoidală
- ischemie cerebrală cronică

**Reacții adverse:**

- cefalee
- dereglări dispeptice
- hipotensiune
- efect sedativ

**Papaverină-** Fd- spasmolitic de profil larg, inhibă fosfodiesteraza și crește concentrația de AMPc, scade conținutul de Ca<sup>++</sup> intracelular, dilatând vasele sanguine, inclusiv cele cerebrale. Stimulează metabolismul neuronal.

**Indicații:**

- dereglările circulatorii cerebrale și periferice
- pentru înlăturarea spasmelor vasculare



**Derivați din secara cornută: alfa- adrenoblocantele:**

**Nicergolina-** Fd- posedă efect  $\alpha$ -adrenoblocant și spasmolitic. Dilată vasele cerebrale și periferice, ameliorează microcirculația, intensifică captarea glucozei și oxigenului de către țesuturile nervoase.

**Indicații:**

- dereglări a circulației cerebrale
- migrenă
- dereglări a hipodinamicii periferice
- ischemia arterii nervului optic

**Reacții adverse:**

- hipotensiune, vertij, eritem a feței, prurit, dereglări dispeptice



**Antimigrenoase**

În patologiile cerebrovasculare un loc aparte îl ocupă migrena. Ea este legată de disfuncția reglării vasomotoare. Mai des suferă femeile ( 75% cazuri). Apare migrena periodic cu accese de dureri pulsative unilaterale, care des este însoțită de greață, vomă, paretezii.

**Migrena** – afecțiune cronică, cu manifestări recurente de cefalee.

- durata de la 4 la 72 ore,
- caracter pulsatil,
- de intensitate moderată sau severă,
- care alterează frecvent activitatea cotidiană și se amplifică la efort fizic.
- poate fi asociată cu grețuri, vomă, fonofobie și fotofobie
- este precedată uneori de fenomene neurologice focale tranzitorii = aură



**Mecanisme de producere**

- Eliberare inițială de serotonină (vasoconstricție)
- Eliberarea presinaptică de neurotransmițatori cu rol vasodilatator și proinflamator:
  - substanța P, NO, CGRP (calcitonin-gene-related-peptid)

- Vasodilatație la nivel cerebral
- Inflamație

**Factorii de risc**

- genetici (60% din cazuri)
- sexul feminin

- alimentari: alcool, cafea, ciocolată, brânza, glutamat de sodiu,
- fiziologici: prea mult sau prea puțin somn, stres, oboseală, activitate fizică intensă, perioada de ciclu la femei,
- de mediu:
- zgomot,
- schimbări în presiunea atmosferică,
- altitudine ridicată,
- mirosuri intense (parfum, fum),
- expunere la modificări ale intensității luminoase



Serotonina joacă un rol deosebit în reglarea tonusului vascular și funcției sistemului nervos central și periferic. El manifestă vasoconstricția vaselor mari, arterii și vene (datorită acțiunii asupra receptorilor 5HT<sub>2a</sub>). Stimulând receptorii 5HT<sub>1</sub>, serotonina- dilată vasele.

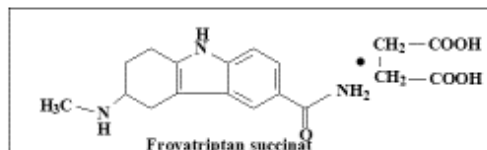
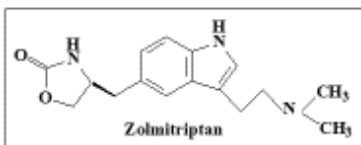
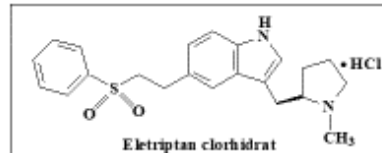
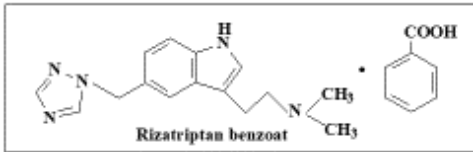
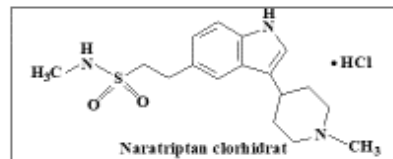
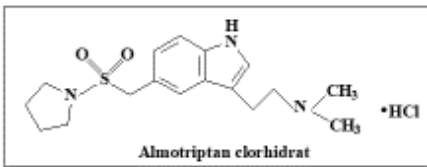


• **Agoniștii receptorilor 5-HT1 (Triptani generația I)**

**Acțiune (Sumatriptan):**

- agonistă pe receptorii 5-HT1, selectivitate pentru 5-HT1B, 5-HT1D și 5-HT1F de la nivelul vaselor sanguine extracerebrale și intracraniene vasoconstricție la nivelul carotidei (5-HT1B).
- Inhibare presinaptică a răspunsului inflamator trigeminovascular (inhibare directă a eliberării de neuropeptide proinflamatorii – 5-HT1D/1F).

## AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT1 (TRIPTANII – GENERAȚIA A II-A)



### **Biodisponibilitate**

- 96% (s.c.) (6 mg/doză)
- 14% după administrarea orală (cpr. 25mg, 50 mg, 100 mg)
- 17% intranasal (20 mg/doză)
- nivel plasmatic terapeutic după 30-90'
- T1/2 : 2 ore
- legarea de receptori este reversibilă, efectele biologice fiind de scurtă durată → posibilitatea recurenței cefaleei în 24-48 de ore

**Reacții adverse:** coronaroconstricție



- „**Triptanul ideal**” trebuie să aibă:

**Biodisponibilitate** după administrarea orală (45-75%);

Instalare rapidă a efectului (30-60 min.)

**T1/2** durată lungă de acțiune și mai puține recurențe

**Selectivitate** pentru teritoriul carotidian și vasoconstricție coronariană redusă

**Liposolubilitate** penetranță sporită la nivelul BHE

**Forme farmaceutice:** non-orale, non-invazive, cum ar fi aerosol intranasal-bine tolerat la pacienții care prezintă greață și care intră rapid în acțiune, similar cu forma de administrare subcutanată.

## **ANTIMIGRENOASE SPECIFICE**



- **Triptanii de generația a II-a. Avantaje:**

- lipofilitate crescută:  
care le permite o mai bună traversare a barierei hematoencefalice
- efect vasoconstrictor selectiv:  
5-HT1B de la nivel central (meninge) comparativ cu cei de la nivel coronarian



### **Triptanii. Indicații:**

- tratamentul migrenelor (cu sau fără aură) de intensitate medie spre severă
- forme moderate de migrenă care nu răspund la terapia cu analgezice sau AINS.

### **Contraindicații:**

- ischemii vasculare cerebrale sau periferice
- boala ischemică coronariană
- HTA



### **Reacții adverse:**

- oboseală, somnolență, stări de amețeală, grețuri și vărsături.

### **Interacțiuni medicamentoase.**

- **Inhibitorii CYP3A4** (ketoconazol și alți conazoli, eritromicina, verapamil) cresc concentrațiile plasmatiche ale triptanilor, prin reducerea metabolizării.
- **ISRS** (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei)
- **IMAO** – triptanii care sunt substrat pentru MAO (excepție naratriptan și eletriptan) nu se administrează concomitent sau într-un interval mai scurt de 2 săptămâni cu IMAO
- **derivați de ergot** → intensificarea reacțiilor vasospastice.

### **Terapia combinată în migrenă**

- Efect vasoconstrictor-AINS
- Efect antiinflamator-analgezic.



### **Derivații de ergot. Derivați din secara cornută:**

#### **Ergotamina-** este cea mai eficientă.

Posedă efect  $\alpha$ -adrenoblocant, inhibă recaptarea noradrenalinei. Însă ea posedă și acțiune directă vasoconstrictoare, din această cauză necătfind că are acțiune  $\alpha$ -adrenoblocantă, ele pot contracta vasele și crește presiunea arterială. Mai posedă efect antiserotonergic pronunțat (este un antagonist al receptorilor serotonergici 5-HT 1A-1D). În doze mari inhibă receptorii dopaminici. Se presupune că ergotamina reduce transudarea plasmăi prin capilare în dura mater.

Posibil eficacitatea ergotaminei în migrenă e cauzată de acțiunea ei vasoconstrictoare și micșorarea undei pulsatile a vaselor cerebrale.

#### **Indicații:**

- în jugularea acceselor migrenoase.

**Tratamentul profilactic al migrenei se face cu preparate antimigrenoase nespecifice:**

#### **1. beta-blocante:**

- **Primă alegere** în profilaxia migrenei la pacienții – care migrena este asociată anginei pectorale sau hipertensiune arterială
  - Propranolol: 40-400 mg/zi
  - Nadolol: 20-160 mg/zi
  - Metoprolol: 100-200 mg/zi



## Triptani - specialități și posologie

DCI	Sinonim	Forma farmaceutică	Dozaj/f. f.	Doza/24h
<b>Sumatriptan</b>	<b>Imigran,</b> <b>Imitrex</b> <b>Sumacta,</b> <b>Xibimer</b>	Comprimate	25,50 și 100 mg	200 mg
		Spray nazal	20 mg/doză	40 mg
		Supozitoare	5 și 20 mg	50 mg
		Sistem unidoză. s.c.	6 mg	12 mg
<b>Rizatriptan</b>	<b>Maxalat</b> <b>Maxalat-</b> <b>MLT</b>	Comprimate	5 și 10 mg	30 mg
		Comprimate dezintegrabile oral	5 și 10 mg	30 mg
<b>Zolmitriptan</b>	<b>Zomig</b> <b>Zomig-ZMT</b>	Comprimate	2.5 și 5 mg	10 mg
		Spray nazal	2.5 și 5 mg	10 mg
		Comprimate	2.5 și 5 mg	10 mg
		dezintegrabile oral		
<b>Almotriptan</b>	<b>Axert</b>	Comprimate	6.25 și 12.5 mg	25 mg
<b>Eletriptan</b>	<b>Relpax</b>	Comprimate	20 și 40 mg	80 mg
<b>Naratriptan</b>	<b>Amerage</b> <b>Naramig</b>	Comprimate	1 și 2.5 mg	5 mg
			2.5 mg	
<b>Frovatriptan</b>	<b>Frova</b> <b>Fromena</b>	Comprimate	2.5 mg	5 mg

- Atenolol: 25-100 mg/zi
- **Reacțiile adverse:** stare de oboseală, somnolență, apatie, scăderea rezistenței la efort.
  - **blocantele canalelor de calciu**, la pacienții cu HTA la care administrarea de beta-blocante este contraindicată – Verapamil: 160-320 mg/zi
- 2. antidepresivele**
  - la pacienții cu depresie sau anxietate asociate migrenei
    - ADT: amitriptilina, nortriptilina, doxepin;
    - ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina.
- 3. anticonvulsivante**
  - Valproatul de sodiu: 500-1500 mg/zi
  - Gabapentin: 300-2400 mg/zi
  - Topiramet: 200-400 mg/zi
- 4. antagoniștii receptorilor angiotensinei II**
  - Irbesartan: 75/150 mg/zi
  - Candesartan: 16 mg/zi
- 5. inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei**
  - Lisinopril: 20 mg/zi
- 6. derivați izotioureici –ravimig** – reprezintă un dietilfosfat S etilizotiuroniu  
Mecanism-inhibă nitric-oxid-sintetaza responsabilă de producerea oxidului nitric favorizând efectul substanțelor vasoconstrictoare-constrictă areterele carotide fără a afecta fluxul sanguin cerebral.
- 7. antagoniștii receptorilor angiotensinei II**

- Irbesartan: 75/150 mg/zi
  - Candesartan: 16 mg/zi
- 8. inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei**
- Lisinopril: 20 mg/zi

## ANTIMIGRENOASE NESPECIFICE

### Antiemetice folosite in tratamentul atacului migrenos

Antiemetice	Doza și calea de administrare
Domperidon	Oral: 20 mg la 4-8 ore Rectal: 30-60 mg la 4-8 ore
Metoclopramid	Oral: 10 mg la 8 ore I. V.: 10 mg
Clorperazina	I.M., I.V.: 1 mg/ kg
Proclorperazina	I.V. : 10 mg Rectal: 25 mg
Haloperidol	I.V.: 5 mg

### 3.17. Vasoconstrictoare sistemice (antihipotensive). Preparate venotrope

#### Vasoconstrictoare sistemice (antihipotensive)

**Hipotensiune arterială (hTA)** -este considerată tensiunea cu valori maxime sub 110 mmHg și minime sub 55. Mecanismele implicate în hTA pot fi:

- deficit de funcție miocardică,
- vasodilatație periferică,
- reducerea volemiei.

Ea poate fi esențială sau secundară.

#### Forme clinice de manifestare a hTA sunt:

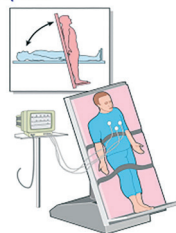
- hTA acută (colaps, șoc);
- hTA cronică;
- hTA ortostatică



#### Cauzele hTA acute sunt:

- reducerea volemiei (în hemoragii acute masive);
- deficitul funcției de pompă cardiacă, cu scădere semnificativă a debitului cardiac (ex. în infarctul acut de miocard);
- reducerea rezistenței periferice (în șocul neurogen și șocul septico-toxic);
- deprimarea controlului reflex vasomotor simpatic (în supradozarea simpatoplegicelor, deprimantelor centrale).

- **Cauza pentru hTA ortostatică o constituie adesea efectele secundare ale unor medicamente (ex.: antihipertensive, diuretice, nitrați, etc).**



#### Alte forme de hipotensiune :

##### 1. Hipotensiunea posturală de ortostatizm

Este scăderea tensiunii arteriale care apare atunci când faci tranziția de la faptul că stai jos sau stai întins și te ridici în picioare. Este frecventă la persoanele de toate vârstele. Pe măsură ce corpul se adaptează la schimbarea poziției, poate exista o perioadă scurtă de amețeală, „văd stele” atunci când se ridică brusc.

#### Cauzele hipotensiunii ortostatic

- Sarcină
- Deshidratare (care se poate datora transpirației, consumului excesiv de alcool, vărsăturilor sau diareei)

- Vârsta mai înaintată
- Afecțiuni cardiace
- Anemie
- Infecții severe
- Tulburări tiroidiene
- Scăderea zahărului din sânge și diabet
- Embolie pulmonară

**2. Hipotensiunea mediată neuronal** - problemele cu sistemul nervos – în special tulburări ale sistemului nervos autonom, inclusiv sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) și sincopa vaso-vagală – pot provoca scăderea tensiunii arteriale după perioade lungi de stat în picioare. Stresul emoțional poate fi, de asemenea, un declanșator al hipotensiunii mediate neuronal.

**3. Sindrom Shy Drager:** afecțiune degenerativă a sistemului nervos central, caracterizată prin asocierea unor tulburări neurovegetative și extrapiramidale cu leziuni ale sistemului nervos autonom care modulează activitatea electrică a inimii, frecvența respiratorie și sistemul digestiv.

**4. Hipotensiunea postprandială** - reprezintă o scădere a tensiunii arteriale care are loc imediat după masă. Este un tip de hipotensiune ortostatică. Adulții în vârstă, în special cei cu boala Parkinson, sunt mai predispuși să dezvolte hipotensiune postprandială.

**5. Hipotensiunea cronică asimptomatică** - unii oameni au tensiunea arterială scăzută din motive necunoscute. Această formă de hipotensiune, numită hipotensiune cronică asimptomatică, de obicei nu este periculoasă.



### **Deosebim următoarele tipuri de hipotensiuni arteriale acute:**

**Hipotensiune arterială de tip hipovolemic** (deficit al volumului de sânge circulant):

- în stările patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.),
- în hemoragii, – combustii, – traume.

**Hipotensiune arterială de tip hiperton** (deficit de pompă prin diminuarea contractilității miocardului): – în infarctul acut de miocard, – în șocul cardiogen, – în intervenții chirurgicale pe cord, etc.

**Hipotensiunea arterială de tip hipoton** (diminuarea tonusului vascular):

- la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicației cu substanțe deprimante ale SNC, – după rahianestezie, – în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice, clonidină etc.).



**Preparatele antihipertensive (hipertensive)** – sunt medicamente capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor și venelor, reînțoarcerea venoasă a sângelui spre cord și care readuc la normă TA, scăzută în hemoragia acută sau ca urmare a unor boli infecțioase, traume, intoxicații, cât și în hipotensiunile arteriale cronice.

## **I. Clasificarea antihipotensivelor după mecanismul de acțiune**

### **1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)**

#### **A. Cu acțiune centrală**

- 1) Stimulantele bulbare (analeptice): – niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol
- 2) Excitantele SNC (metilxantinele): – cafeină, cafeină natribenzoică
- 3) Stimulantele generale (tonizante generale și adaptogene): – preparatele Ginseng, extractul fluid de Eleuterococ, extractul fluid de Rodiolă, extractul fluid de Leuzee, pantocrină, rantarină

#### **B. Cu acțiune periferică:**

- 1)  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrenomimeticele: – epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină
- 2)  $\alpha$ -adrenomimeticele: – etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoramino, midodrină
- 3) Alcoloizii din Ergot și derivații lor: – ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.
- 4) Polipeptidele 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) Cardiostimulantele:
  - a)  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -adrenomimeticele: – izoprenalină, orciprenalină
  - b)  $\beta_1$ -adrenomimeticele: – dobutamină, ibopamină
  - c) dopaminomimeticele: – dopamină, dopexamină
  - d)  $\alpha, \beta$ -adrenomimeticele: – epinefrină, efedrină
- 3) Stimulatoarele adenilatciclazei: – glucagon
- 4) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele): – amrinonă, milrinonă

### **3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant ( substituții de volum plasmatic):**

- 1) Coloizii: – dextran 70 – dextran 40 – poligelină – albumină umană – hidroxietilamidon
- 2) Cristaloizii: – soluția natriu clorid – soluția glucoză – soluții polielecrolitice (Ringer, ionosteril etc.)

### **4. Antihipotensivle cu mecanism complex de acțiune:** – dezoxicorticosteron acetat (DOXA), – dezoxicorton acetat – fludrocortizon

### **5. Antihipotensivle cu acțiune permisivă:** Glucocorticoizii: – hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă, etc.



## **Clasificarea vasoconstrictoarelor după caracterul acțiunii**

### **1. Vasoconstrictoare cu acțiune generală sau sistemică**

*Care exercită acțiune asupra arterelor și venelor:*

- Simpatomimeticele (Adrenomimeticele)
- Compușii izotioureici

*Vasoconstrictoare arteriale:*

- Angiotensinamida

*Vasoconstrictoare venoasă:*

- Dihidroergotamina
- Octapresina
- Porlizina

**2. Vasoconstrictoare cu acțiune limitată în anumite teritorii:**

- ***La nivelul teritoriului carotidian***
  - Ergotamina (doze mici)
- ***În teritoriul splanhnic***
  - Vasopresina

**3. Vasoconstrictoare cu acțiune locală (topică):**

*Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale:*

- Nafazolina (Sanorina)
- Tetrizolina
- Xilometazolina
- Efedrina
- Fenilefrina



**Clasificarea antihipotensivelor după principiul patogenetic**

**1. Remediile medicamentoase, care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice.**

- *Adrenomimeticele* (Epinefrina, efedrina)

**2. Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice.**

- *Adrenomimeticele* (Norepinefrina, Etilefrina, fenilefrina);
- *Peptide vasoactive* (Angiotensinamida, Vasopresina)
- *Derivații izotioureici* (Izoturonul, Raviten, Profetur)

**3. Remedii medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac.**

- Glicozidele cardiace
- Adrenomimeticele (Dobutamina, Izoprenalina)
- Dopamina
- Glucagonul

**4. Substituente sau care cresc volumul sângelui circulant.**

- Coloizii
- Cristaloizii
- Sângele
- Plasma și substituenții plasmatici
- Soluțiile izotonice
- Preparatele cu mecanism complex



## **Clasificarea remediilor antihipertensive după durata acțiunii (Durata efectului hipertensiv)**

### **Cu acțiune de scurtă durată (10-15 min.)**

- Epinefrina
- Norepinefrina
- Dopamina
- Angiotensinamida
- Se introduc intravenos prin perfuzie, numai în staționar.

### **Cu acțiune de durată medie (20-90 min)**

- *Adrenomimetice* (Fenilefrina, Izoprenalina)  
Durata acțiunii i/v – 20-40 min.  
s/c și i/m – 40-90 min.  
Pot fi utilizate atât în staționar, cât și la etapele până la spital

### **Cu acțiune de lungă durată (60-2; 4 ore)**

- *Adrenomimetice* (Efedrina, Etilefrina)
- *Derivații izotioureici* (Difetur, Raviten, Izoturion). *Durata de acțiune: i/v > 60 min., s/c și i/m – 2-4 ore. Se administrează în hipotensiunea arterială acută parenteral i/v, i/m, s/c, atât în staționar cât și la etapele de până la spitalizare, precum și la transportarea pacienților.*



## **Tratamentul hTA acute (starea de șoc – colaps)**

### **a) Corectarea parametrilor hemodinamici, prin:**

- perfuzii cu sânge și substituenți de volum plasmatic (soluții polimerice), soluții saline;
- medicamente vasoconstrictoare sistemice și inotrop pozitive;

### **b) Corectarea tulburărilor metabolice:**

- glucocorticosteroizi, în doze mari;
- inhibitori de proteaze (tip aprotinină).

Tratamentul cu vasoconstrictoare sistemice se face în insuficiența circulatorie de tip hipoton și este contraindicat în insuficiența circulatorie de tip hipertonic.

Tratamentul hTA cronice nu se face decât în cazul în care valorile sunt mult prea scăzute și apar simptome deranjante.

Tratamentul hTA ortostatice intense se face simptomatic. Poate fi util: fludrocortizon (prin retenția hidrosalină).



## **$\alpha$ - și $\alpha,\beta$ -adrenomimetice ca antihipertensive**

- provoacă arterio- și venoconstricție;
- cu cât diametrul vaselor este mai mic, cu atât acțiunea constrictivă este mai pronunțată (sfincterul precapilar > metarteriolele > arteriolele > arterele sau venulele > venele);

- inițial crește viteza circulației sanguine, ca apoi să devină dificilă sau chiar imposibilă microcirculația, cu deschiderea ulterioară a anastomozelor arterio-venoase;
- centralizarea sau șuntarea sângelui cu creșterea presarcinii, respectiv – a volumului sistolic; – creșterea volumului sistolic va contribui la majorarea presiunii în aortă, excitarea baroreceptorilor și majorarea tonusului parasimpaticului cu bradicardie;
- dacă are loc deficitul volumului sângelui circulant, atunci nu are loc creșterea presarcinii și, respectiv, nu se dezvoltă bradicardia reflectorie;
- se reduce semnificativ fluxul renal cu oligo- sau anurie, cu pericol de insuficiență renală.

### **Particularitățile de utilizare a adrenomimeticelor**

- $\alpha$ -adrenomimeticile se folosesc în hipotensiunea arterială de tip hipoton;
- se utilizează, de regulă, pentru a majora presiunea arterială și mai rar pentru menținerea ei;
- dacă  $\alpha$ - și  $\alpha,\beta$ -adrenomimeticile 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;
- este obligator de a supraveghea diureza, presiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace, concentrația  $K^+$  și glucozei (ca criterii de eficacitate și inofensivitate);
- 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 de acțiune și utilizare**

#### **Niketamidă**

- excită centrul vasomotor mai puternic ca cafeina;
- nu s-a constatat acțiune cardiostimulatoare;
- mai puțin influențează frecvența contracțiilor cardiace și necesitatea miocardului în oxigen; – practic lipsește pericolul efectului aritmogen;
- se consideră mai eficientă ca cafeina în colapsul vascular de origine centrală;
- este mai rațională utilizarea în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături);
- se presupune și o acțiune venotonică (fără dovezi), se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat fiecare 2-3 ore.

#### **Camfor**

- stimulează reflector centrul vasomotor;
- exercită un efect inotrop pozitiv moderat, care este mai vădit în diferite intoxicații;



- crește sensibilitatea cordului la catecolamine și rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni;
- exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular;
- se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.

### **Sulfocamfocaină**

- 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 ambulator la etape de prespitalizare;
- soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml – 1-2 ori pe zi.



**Derivații izotiureici.** Izoturon, difetur, profetur, metiferon.

**Mecanismul de acțiune:** Se consideră ca preparatele din această grupă inhibă nitroxidsintetaza, enzimă responsabilă de sinteza NO (factorul endotelial relaxant) – substanță vasodilatatoare puternică. Diminuarea concentrației NO contribuie la influxul ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară cu producerea unei vasoconstricții marcate.

### **Efectele farmacologice**

- posedă efect hipertensiv marcat și durabil ( $> 60$  min. i /v ) la administrare unică pe diverse căi (i /v, i /m, s /c);
- o selectivitate înaltă și un diapazon terapeutic mare.
- efectul antihipotensiv este cauzat de arterio- și venoconstricție;
- spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fondal de blocare a  $\alpha$ -adrenoreceptorilor;
- potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei);
- nu provoacă tahifilaxie;
- efectul antihipotensiv nu este modificat de simpatolitice, ganglioblocante, alfa adrenoblocante, spasmolitice miotrope, neuroleptice;
- crește, rezistența periferică vasculară, volumul sângelui circulant, debitul cardiac;
- intensifică peristaltismul, tonusul intestinal și capacitatea contractilă a uterului;
- scade consumul de O<sub>2</sub> de către țesuturi;
- posedă acțiune hipoglicemică;
- deprimă activitatea sistemului hipotalamo-suprarenal, inhibă funcțiile glandei tiroide;

- scade temperatura corpului, mărește rezistența organismului la acțiunea toxică a O<sub>2</sub> sub presiune și într-o măsură mai mică-la hipoxie;
- posedă acțiune sedativă, anticonvulsivantă, potențează acțiunea deprimantă asupra SNC a barbituricelor și acțiunea analgezică a morfinei;
- posedă acțiune radio- și oxigenobaroprotectoare în boala actinică și intoxicațiile cu O<sub>2</sub> la oxigenobarie.



### Indicațiile

- 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.

**Regimul de dozare.** Izoturonul se administrează i/v și i/m în formă diluată (1ml sol.10% în 10-15 ml sol.izotonă), care poate fi repetată la 3-5 ore (de 2-3 ori/zi); Perfuzie i/v 1-3ml în 400 ml sol. izotonă sau sol.glucoză 5% cu viteză de la 20-25 la 30-40 pic/min. Doza maximă nictemerală -3 ml (300 mg) izoturon.

**Contraindicațiile** – hipertensiune arterială; – feocromocitom; – cu precauție la vârstnici. Reacțiile adverse – bradicardie; – dureri în locul administrării.

### Contraindicațiile și reacțiile adverse.

- hipertensiune arterială, feocromocitom, hipotiroidie.
- **RA:** bradicardie, somnolență, sedație, dureri la locul administrării, diminuarea funcției glandei tiroide.



### Angiotensina

**Str. chim.:** octapeptidă, biosintetizată din angiotensinogen, sub acțiunea enzimatică a reninei. Este inactivată de enzimele digestive — > administrare exclusiv injectabil i.v..

- acțiune vasoconstrictoare intensă (de 5-10 ori > decât adrenalina), dar de durată ultrascurtă (câteva minute, după perfuzie);
- arterioloconstricția diferă ca intensitate în diferite teritorii; este maximă la nivelul arterei mezenterice superioare;
- reduce fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, cutanat, coronarian;
- nu reduce fluxul sanguin la nivelul creierului și mușchilor striati;
- crește rezistența vasculară periferică;
- produce HTA;
- stimulează contractilitatea cardiacă (crește influxul de Ca<sup>+</sup>);

- crește consumul de oxigen al miocardului (prin stimularea contractilității și creșterea postsarcinii);
- posibilă bradicardia reflexă, cu scăderea debitului cardiac.

**Indicații:** colaps, șoc datorat tulburărilor vasomotorii hipotone, în cazurile ce nu răspund la aminele simpatomimetice.

Utilizare sub formă de angiotensinamidă (pulbere pentru sol. perfuzabilă i.v., 1 mg/l în ser fiziologic).

**Atenție! nu se amestecă cu sânge sau plasmă.**

**RA:**

- efecte secundare generate de supradozare, reduse (HTA periculoasă, dureri anginoase, bradicardie, aritmii ventriculare);
- nu produce necroză, prin vasoconstricție brutală (avantaj, față de noradrenalină).
- toleranță acută (tahifilaxie), la administrări frecvent repetate.

**CI: șocul din infarctul acut de miocard.**

**Vasopresina(=ADH)**

**Sin.: vasopresina = hormon antidiuretic (ADH).**

**Fdin.:**

- acțiune vasoconstrictoare, de durată scurtă (activarea receptorilor V1 din mușchii netezi vasculari);
- intensitatea acțiunii vasoconstrictoare diferă funcție de teritoriu; intensitate mare la nivel splanhnic;
- fluxul sanguin este redus intens în teritoriile splanhnic, cutanat, coronarian;
- scade fluxul sanguin și presiunea în circulația sistemului port hepatic;
- HTA moderată;
- acțiune antidiuretică (activarea receptorilor V2)

~ ● ~

~ ● ~

**Indicații**

ca hemostatic vasoconstrictor, în: sângerări gastrointestinale (din diverticulele colonului, gastrita hemoragică acută);

- sângerări esofagiene (varice esofagiene)
- în intervenții chirurgicale, la pacienți cu hipertensiune portală;

**Ca antidiuretic în diabet insipid.**

**Atenție! administrarea paravenoasă conduce la ischemie, cu evoluție posibilă până la gangrenă.**

**CI: cardiopatie ischemică.**

~ ● ~

~ ● ~

**VENOTROPE**

- **Bolile venoase** sunt foarte frecvente și afectează 30-50% din populația adultă.
- Manifestările clinice și gravitatea acestor boli este diferită: de la simpla

jena sau defect estetic pana la dureri intense, invaliditate sau chiar deces instantaneu.

**Bolile venelor** se produc la nivelul venelor tuturor tesuturilor si organelor, dar manifestarile patologice cele mai frecvente sunt la urmatoarele niveluri:

**1. Venele membrelor inferioare:**

- Boala varicoasa
- Boala tromboembolica
- Malformatiile venoase

**2. Venele membrului superior:**

- Tromboflebita membrului superior

**3. Venele pelviene:**

- Varice
- Tromboflebita

**4. Venele hemoroidale:**

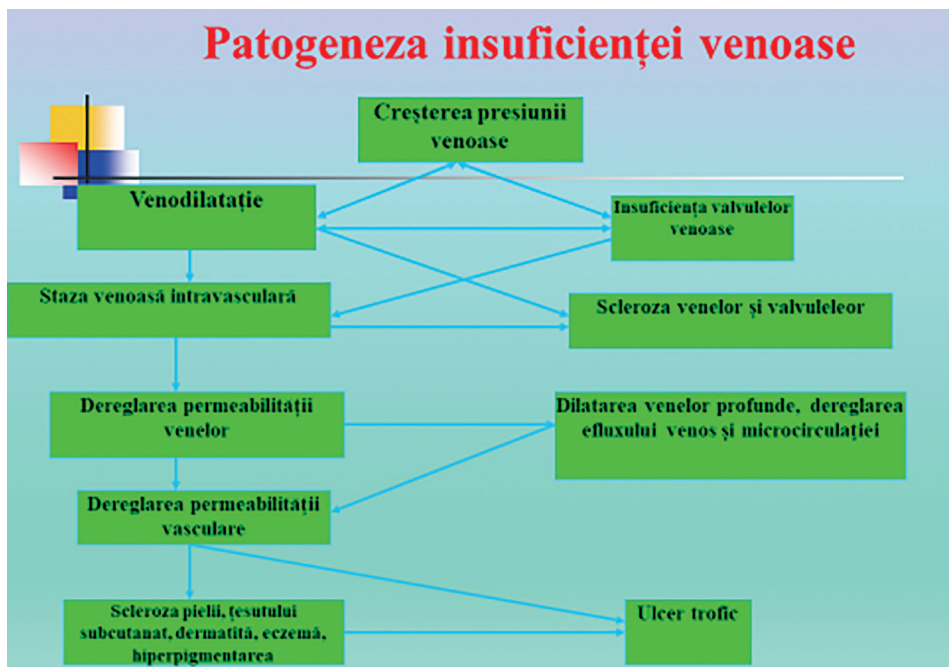
- Hemoroizi
- Tromboflebita hemoroidala
- Propalsul hemoroidal

**5. Sistemul venei porte:**

- Tromboza de vena porta
- Cavernomul
- Hipertensiunea portala

**6. Venele cerebrale:**

- Tromboflebita sinusului cavernos



### ***Factorii de risc și incidența lor***

- Sarcina și nașterile 97%
- Predispoziția genetică 46%
- Surplus ponderal 20.6%
- Constipații cronice 14.5%
- Contracepția hormonală 12.3%

### ***Hiperprogesteronemia***

- Micșorează tonusul musculaturii netede a venelor;
- Reduce excitabilitatea venelor;
- Dereglează metabolismul în peretele venos cu degradarea fibrelor de colagen și elastice
- *Deschiderea masivă a anastomozelor arterio-venoase;*
- *Creșterea presiunii în venele subcutanate și intracutanate a membrelor inferioare*
- Produce hipertrofia intimei interne și medii a venelor
- Produce descuamarea endoteliului;
- Crește fluxul arterial în arterele uterine

***Contribuie la majorarea efluxului venos în venele ileace interne ce produce obstacol funcțional la efluxul venos din venele iliace externe***

***Venele, ca și arterele, sunt inervate de sistemul adrenergic.***

În vene sunt alfa (1 și 2) și beta (2)-adrenoreceptori.

- Alfa-1-adrenoreceptorii se situează pe membrana postsinaptică a terminațiilor adrenergice și sint excitați de noradrenalina ce se elimină din membrana presinaptică.
- Alfa-2-adrenoreceptorii sunt postsinaptici, dar localizați extrasinaptic (lipsiți de inervația simpatică) și excitați de catecolaminele din sânge (eliberate din medulosuprarenale sau administrate ca preparate).
- Alfa-2-adrenoreceptorii sunt și presinaptici, iar la excitarea lor se inhibă eliberarea mediatorilor.
- Beta-2-adrenoreceptorii postsinaptici sunt localizați în intima vasculară și la excitarea lor de catecolaminele circulante are loc dilatarea venelor. În același timp beta-2-adrenoreceptorii pot fi și presinaptici cu micșorarea eliberării mediatorilor din membrana presinaptică.



### **Preparate venoactive aspecte fiziologice**

- În reglarea tonusului venelor participă și factorii humoralii.
  - Substanțele endogene cu efect vasoconstrictor: adrenalina, noradrenalina, angiotensina II, vasopresina, neuropeptida Y, prostaglandina F2alfa, tromboxanul, endotelinele.
  - Substanțe endogene cu efect vasodilatator: adrenomedulina, acetilcolina, bradichinina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), histamina, peptidele natriuretice (B și C), NO, PGI2, purinele (adenozina, ATP).
  - dopamina, serotonina, PGE2 și PGD2 pot provoca atât vasoconstricție, cât și vasodilatație.



## Clasificarea preparatelor venotrope sau venoactive.

### I. Preparatele ce dilată venele:

#### A. venodilatatoarele:

- *donatorii de NO* – nitroglicerina, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, molsidomina
- *alfa-1-adrenoblocantele* – prazosina, doxazosina, terazosina etc.
- *Simpatoliticele* – guanetidina

#### B. arterio-venodilatatoarele:

- *donatorii de NO* – nitroprusiat de sodiu
- *inhibitorii enzimei de conversie* – captopril, enalapril, lizinopril etc.
- *Blocantele receptorilor angiotensinici* – lozartan, valzartan, irbezartan etc.
- *Alfa-2-adrenomimeticele centrale* – clonidina, moxinidina, guanfacina etc.
- *Ganglioblocantele* – trepiriu, azametoniu, trimetafan etc.
- *Alfa-1și 2-adrenoblocantele* – fentolamina, tolazolina, fenoxibenzamina
- *Beta-adrenomimetice* – izoprenalina
- *Inhibitorii fosfodiesterazei (tip III)* – milrinona

~ ● ~

~ ● ~

### II. Preparatele cu acțiune venoconstrictoare (tonizantă) și protectoare asupra venelor.

#### A. venoconstrictoare (venotonizante):

- *alfa-adrenomimetice* – fenilefrina, etilefrina, midodrina etc.
- *Alcaloizii dihidrați ai secării cornute* – dihidroergotamina, dihidroergotoxina, dihidroergocriptina, vasobral (alfa-dihidroergocriptina+cafeina).

#### B. venoprotectoare:

- *rutozidele și derivații lor* – rutina, troxerutina, venoruton, ascorutina etc.
- *Preparatele din Gingo biloba* – extracte din frunze (bilobil, memoplant etc.) și combinate (gincor forte etc.)
- *Preparatele sintetice* – dobesilat de calciu

#### C. preparate cu acțiune mixtă (venotonică și venoprotectoare):

- *bioflavonoidele* – detralex, diosed-C, diovenor etc.
- *Preparate din fructele de caștan* – escina, escuzan, reparil, venoplant, anavenol etc.
- *Preparatele ce conțin ruscozide* – ciclo-3-fosfat
- *Extract din semințe de struguri* – endotelon
- *Preparate sintetice* – tribenozid

~ ● ~

~ ● ~

### III. Preparatele utilizate pentru sclerozarea venelor:

- decilat (trombovar), polidocanol (etoxiscleron)

#### IV. Preparatele utilizate pentru profilaxia și tratamentul trombozelor venoase:

##### a) anticoagulantele

- *directe* : heparina, nadroparina, enoxaparina, sulodexid etc.
- *indirecte*: warfarina, etilbiscumacetat, fenindiona etc.

##### b) fibrinoliticele – streptokinaza, alteplaza, urokinaza, nasaruplaza etc.

##### c) antiagregantele – acidul acetilsalicilic, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol etc.

##### d) preparatele ce ameliorează reologia – pentoxifilina etc.



#### Preparatele cu acțiune venotonică și venoprotectoare

**Biflavonoidele:** Conțin diosmină, hesperidină și acid ascorbic și exercită acțiune:

- venotonică (venoconstrictoare);
- venoprotectoare;
- angioprotectoare;
- antioxidantă;
- antiinflamatoare;
- regeneratoare;
- imunomodulatoare;
- de ameliorarea a proprietăților reologice.

#### 1. Acțiunea venotonică (venoconstrictoare) al biflavonoidelor se datorează:

- crește nivelul noradrenalinei în peretele vascular → ↑ capacității contractile a venelor (în primul rând de calibru mic) → ↑ efluxului venos. → ↓ stazei venoase și limfatice (crește peristaltismul vaselor limfatice care drenează limfa în sistemul venos);
- inhibă activitatea COMT (catecol-O-metiltransferaza), enzimă ce inactivează noradrenalina;
- ↑ conținutul de degenerare a peretelui venelor; proteinei contractile (actinei) în miocitele venelor, ce preîntâmpină și oprimă procesul
- majorează sensibilitatea proteinelor contractile ale venelor la ionii de calciu și intensifică contractilitatea miocitelor;
- potențează efectul vasoconstrictor al adrenalinei, noradrenalinei și serotoninei;
- diminuează moderat activitatea fosfodiesterazei.



#### 2. Acțiunea venoprotectoare se realizează prin:

- preîntâmpină și/sau înlătură afectarea endoteliului vascular de agresiunea neutrofilelor și eliberarea enzimelor lizozomale. În staza și hipertensiunea venoasă se activează neutrofilele și monocitele. Neutrofilele lezează endoteliul în rezultatul adeziunii și migrării prin peretele vascular în țesuturi.

- diosmina și hesperidina ↓ nivelul imunoglobulinelor → ↓ adeziunea leucocitelor la endoteliu și eliberarea citokinelor, leucotrienelor, radicalilor liberi, enzimelor proteolitice → la înlăturarea dereglărilor microcirculației și modificărilor trofice în țesuturi;
- Inhibă hialuronidaza (preponderent acidul ascorbic) → ↓ scidează acidul hialuronic → ↓ permeabilității vasculare și stabilizarea (protecția) vaselor,
- ↑ presiunea parțială a O<sub>2</sub> și o ↓ pe cea a CO<sub>2</sub> în țesuturi → ↓ hipoxiei tisulare, ponderii proceselor anaerobe și acumularea produselor intermediare ce produc acidoză.



### 3. Acțiunea antiinflamatoare se datorează:

- Inhibă COX-2 și sinteza prostaglandinelor (PGE2 etc.) și tromboxanilor (TrB2);
- ↓ eliberarea mediatorilor inflamației (PG, leucotriene);
- ↓ formarea leucotrienelor prin inhibarea lipooxidării;
- Blochează formarea histaminei, serotoninei;
- ↓ sinteza nitroxidsintetazei inductibile (iNOS) cu diminuarea nivelului NO;
- Manifestă activitate anticomplementară cu ↓ producerii factorilor ce cresc permeabilitatea vaselor și stimulează migrarea leucocitelor, factori implicați în stadiile precoce ale inflamației.



### 4. Acțiunea antioxidantă se datorează:

- ↓ formării radicalilor liberi cu diminuarea afectării peretelui vascular;
- Acidul ascorbic este un donator al protonilor în reacțiile de oxido-reducere și formează un sistem antioxidant endogen;
- Acidul ascorbic asigură activitatea altor antioxidanți în organism (tocoferolilor etc.).

### 5. Acțiunea angioprotectoare se datorează:

- ↑ sinteza colagenului și elastinei
- Inhibă hialuronidaza (preponderent acidul ascorbic), enzimă ce scidează acidul hialuronic, substanța ce cimentează peretele vascular;
- ↓ nivelul lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL) și-l crește pe cel anti-aterogene (HDL) cu diminuarea infiltrării lipidice a intimei vasculare.

### 6. Acțiunea imunomodulatoare se datorează:

- ↑ rezistenței nespecifice a organismului;
- Intensificării activității celulelor sistemului imun;
- ↑ eliberării interferonilor, sintezei anticorpilor.





### **Indicațiile preparatelor venoactive**

- Formele primare de insuficiență venoasă cronică (IVC neidentificată indiferent de clasa maladiei)
- Formele secundare de IVC – consecințele trombozei venoase suportate
- Patologia congenitală a venelor (malformații și displazii arterio-venoase, hipo-și aplazia venelor magistrale, inclusiv a venei cava inferior)
- Terapia alternativă sau complexă cu compresia elastică la care este contraindicat tratamentul chirurgical sau sclerozant
- Perioada pre-și postoperatorie tratamentul chirurgical al IVC
- Profilaxia și jugularea efectelor adverse ale scleroterapiei (hiperpigmentarea, flebita, inflamația țesuturilor moi)
- Terapia alternativă la pacienții la care este contraindicată terapia compresivă (neuropatie, insuficiența arterială cronică) sau aceasta nu poate fi suportată
- Profilaxia edemelor în cazul călătoriilor sau zborurilor de lungă durată
- Varicotromboflebita acută și cronică
- Sindromul premenstrual
- Sindromul algic în bazinul mic
- Acutizarea bolii varicoase la utilizarea anticoncepționalelor sau instalarea menstruației
- Jugularea simptomelor IVC în timpul gravidității (trimestrul 2 și 3)
- Formele topice sunt indicate în: simptomele varicotromboflebitei acute și cronice; hematome postoperatorii; celulita indurativă; dermatita, eczema; formele simptomatice ale IVC; profilaxia și tratamentul RA ale scleroterapiei



**Regimul de dozare** – poate varia de la țară la țară (dozele recomandate și numărul de prize).

- Durata curei – minim de 1 lună, standard – 3-4 luni. Curele se pot repeta la 3-4 luni (efectul după suspendarea tratamentului se menține câteva luni). În cazurile avansate, îndeosebi ulcere trofice – durata 6-12 luni (la durata peste 6 luni nu crește incidența RA).

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitatea individuală (deregări digestive, afecțiuni grave ale ficatului și rinichilor);
- Lactația și graviditatea (trimestrul 1)



#### **Clasificarea angioprotectoarelor**

- **Preparatele sintetice:** – Piricarbat, Dobesilat de calciu, Etamsilat
- **Preparatele de origine vegetală:** – Acid ascorbic, Rutosid, Cvercetina, Venoruton
- **Preparatele de origine animalieră:** – Sulodexid



**Efectele angioprotectoarele sintetice:** *angioprotector*; *hipocolesteremic moderat – piricarbatul*;

*antiagregant*, cu micșorarea vîscozității sîngelui și ameliorarea microcirculației – *piricarbatul, etamsilatul, dobesilatul de calciu*;

- *procoagulant*, prin stimularea formării tromboplastinei tisulare fără a influența nivelul fibrinogenului și indicele protrombinic – *etamsilatul*;



- **Indicațiile angioprotectoarelor sintetice**

- ateroscleroza vaselor cerebrale, coronariene, periferice;
- stările după ictus cerebral;
- angiopatiile diabetice;
- endarterita obliterantă, ulcerele trofice ale gambei;
- tromboza venelor retinei;
- insuficiența venoasă și consecințele ei.

**Angioprotectoarele de origine vegetală**

**Farmacodinamia**

- **Rutozidele:** în asociere cu acidul ascorbic, participă în reacțiile de oxido-reducere, inhibă acțiunea hialuronidazei cu stabilizarea cimentului intercelular.
- **Flavanoizii:** posedă efect antioxidant, antiinflamator și antiagregant cu ↑ plasticității eritrocitelor și ameliorarea microcirculației, pot potența efectele catecolaminelor.

**Indicațiile angioprotectoarelor vegetale**

- retinopatiile diabetice (tratamentul complex), hemoragii retiniene;
- insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare;
- maladii însoțite de creșterea permeabilității capilarelor;
- hipo- și avitaminoza P;
- ulcerele gambei și varice;
- diateze hemoragice;
- capilarotoxicoze;
- endocardită septică, reumatism;
- glomerulonefrită;
- boala actinică;
- tratamentul simptomatic în hemoroizi;
- boli infecțioase cu tulburări capilare;
- purpura trombocitopenică etc.

### 3.18. Remediile medicamentoase ce modifică funcția secretorie a organelor digestive. Gastroprotectoarele

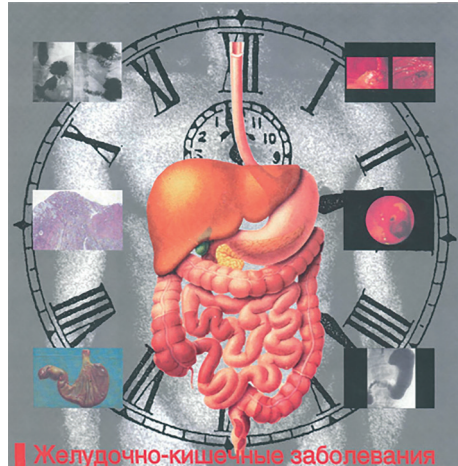
Aproximativ 24 de ore sunt necesare ca hrana (alimentele) ingerată să parcurgă cei circa 6 m ai tubului digestiv, unde ea (ele) este supusă unor procese de separare, digerare și transformare în energie.

Nu întotdeauna aceste procese decurg în continuu și fără modificări, deoarece sistemul digestiv este foarte sensibil.

Cunoaștem organele principale ale tractului gastro-intestinal și cele 2 funcții importante ale lui: secretorie și motorie.

Deregările activității secretorii și motorii ale tubului digestiv se întâlnesc în multe boli și stări patologice atât a TGI, cât și a altor organe și sisteme ale organismului.

Pentru normalizarea funcțiilor tractului gastro-intestinal se folosește un arsenal (număr) mare de medicamente, sistematizate în următoarele grupe:



#### REMEDIIILE MEDICAMENTOASE UTILIZATE PENTRU NORMALIZAREA FUNCȚIILOR TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

1. Remediile ce influențează apetitul.
2. Remediile cu influență asupra funcției secretoare a tractului gastro-intestinal.
3. Gastroduodenoprotectoarele (citoprotectoarele) și substanțele ce contribuie la regenerarea mucoasei stomacului și duodenului.
4. Remediile folosite în deregările funcției excretoare a pancreasului.
5. Remediile cu influență asupra motilității tractului gastro-intestinal.
6. Remediile hepatotrope.



1. Remediile ce influențează apetitul (sau ce reglează pofta de mâncare).  
Apetitul sau pofta de mâncare este reglat de un sistem neurohumoral destul de complicat. Sistemul include mecanisme periferice și centrale.

La mecanisme periferice condiționat pot fi atribuite:

- senzațiile gustative, olfactive, vizuale

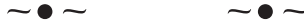
- semnalele din tubul digestiv
- metabolismul țesuturilor periferice
- influențele hormonale

În SNC apetitul este controlat de centrul foamei (nucleele laterale ale hipotalamusului) și centrul sațietății (nucleele ventro-mediale ale hipotalamusului). În hipotalamus sunt depistate neuropeptide care participă la controlul apetitului și echilibrului energetic.

Unele din ele măresc pofta de mâncare: acțiune orexigenă – neuropeptidul  $\gamma$ , grelina, hormonul stimulator al producției STH, antagonist al melanocortinei, endocannabioizii etc.

Altele inhibă pofta de mâncare – acțiune anorexigenă: hormonul  $\alpha$ -melanostimulator, peptide glucagonofore.

Într-o măsură mare apetitul depinde de starea funcțională a sistemului limbic și scoarței cerebrale (în deosebi a lobilor frontali).



Cât privește mecanismele mediatore, rolul principal în reglarea poftei de mâncare (apetitului) îl joacă și sistemele și receptorii respectivi:

- noradrenergic –  $\beta_1$  și  $\beta_2$  adrenoreceptori,  $\alpha_1$ -adrenoreceptori
- dopaminergic – D1-receptori
- serotoninergic – 5HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>2C</sub> – receptori

Din plasma sanguină s-a obținut  $\alpha 1$ -glicoproteina numită „sațietină” care deprimă senzația de foame. Este determinat și rolul altor substanțe endogene în reglarea apetitului, cum sunt: colicistokinina, insulina, glucagonul, hormonul ce stimulează eliberarea tiotropinei și corticotropinei.

Leptina – hormon produs de celulele țesutului adipos (adipocite), nimerind în sânge, apoi în hipotalamus, leptina semnalează despre starea resurselor energetice în țesutul adipos. Leptina – reduce apetitul, previne obezitatea. Ea înhibă producerea compușilor orexigeni în hipotalamus și stimulează producerea celor anorexigeni ce reduc pofta de mâncare.



Deslușim:

A. Medicamentele stimuloare ale apetitului. Ele se numesc – OREXIGENE (de la grec. orexis – apetit). Sunt indicate în lipsa sau scăderea poftei de mâncare – ANOREXIE

I. Clasificarea preparatelor orexigene: (după mecanismul de acțiune)

1) Cu acțiune reflectorie – excită receptorii mucoasei cavității bucale și reflector stimulează centrul foamei:

a) Substanțele amare sau amarele:

- Tinctura amară
- Specie amară
- Tinctură de pelin (glicozid-absintină)
- Tinctură de fierea pământului

Amarele nu măresc secreția sucului gastric. Hrana ingerată imediat după administrarea lor – sporește prima fază a secreției gastrice.

b) Condimentele:

- piper
- frunză de dafin
- scorțișoara
- muștar
- usturoi

c) Apele minerale (carbonate):

- “Esentuki”, “Borjomi”, “Soroca”, “Borsec”

~ ● ~

~ ● ~

2) Cu acțiune indirectă (nespecifică):

- vitaminele
- anabolizantele steroidiene
- insulina – provoacă senzația foamei în legătură cu scăderea concentrației glucozei în sânge. Se presupune că în centrul sațietății sunt “glicoreceptori” speciali, sensibili la diferența arterio-venoasă a concentrației glucozei. Glucagonul, care provoacă glicemie, acționează asupra apetitului în sens contrar.
- carnitină – substanță biogenă, extrasă din țesut muscular
- remedii psihotrope – clorpromazină, amitriptilină, carbonat de litiu
- remedii hipotensive (vasodilatatoare) neurotrope – clonidină (clofelină).

~ ● ~

~ ● ~

3) Cu acțiune centrală:

- ciproheptadină (peritol)
  - Acțiune antiserotoninică
  - H1-antihistaminică
  - Acțiune colinolică centrală
  - Activează structurile hipotalamice ce reglează apetitul

~ ● ~

~ ● ~

Indicațiile:

1) în anorexie (lipsa poftei de mâncare), în hipoaciditate funcțională la copii după 2 ani.

Cu 10-15 min pînă la mese:

- amare
- condimente
- ape minerale carbonatate

2) în hipotrofie la copii; în anorexie după :

- boli infecțioase

- intervenții chirurgicale grave
- maladii neurologice și oncologice
- în hipoaciditate gastrică cu atrofia mucoasei
- în distrofia miocardului, sclerodermie focală

Remedii cu acțiune îndirectă (nespecifică): vitaminele, anabolicele, insulină, carnitină, etc.

3) În slăbiciuni (constituțională, neurotică, hormonală):

- în cașexie canceroasă;
- reconvalescenților;
- în reacții alergice.

Se va administra ciproheptadina (peritol).



## II. Remediile ce inhibă apetitul-remediile anorexigene

Sunt indicate în :

- 1) poftă de mâncare mare
- 2) tratamentul obezității alimentare, care agravează evoluția multor boli, duce la dereglarea metabolismului și a sistemului cardiovascular
- 3) *Cea mai rațională cale de tratare a obezității alimentare este limitarea hranei ingerate.*
  - Ele înlătură senzația neplăcută și grea de foame la limitarea alimentației în tratamentul obezității



1) Remediile cu acțiune asupra sistemului catecolaminergic (stimulatoare ale SNC):

- a) derivații fenilalchilaminei (amfetaminele)
  - *Amfetamină (fenamină)* – are proprietăți adrenomimetice centrale și periferice.
  - Intensifică eliberarea noradrenalinei și dopaminei din terminațiunile nervoase și inhibă recaptarea lor.
  - Stimulează centrul sașietății (stimulează adrenoreceptorii centrali și receptorii dopaminici, ce duce la inhibiția centrului foamei).
  - Exerciță acțiune stimulatorie asupra scoarței cerebrale și deasemenea secundar inhibă centrul foamei .
  - Este folosită rar – posedă proprietăți psihostimulatoare și adrenomimetice periferice pronunțate, la utilizarea ei apar agitație, insomnie, tahicardie, crește tensiunea arterială, poate evolua dependența medicamentoasă, doping.



Preparatele	Mediatorii concentrația cărora în fanta sinaptică crește	Subtipuri de receptori, implicați în efectul anorexigen	Influență asupra SNC	Efect simpatomimetic (hipertensiune, tahicardie)	Dependența medicamentoasă fizică
Amfetamină (fenamină)	Noradrenalină (norepinefrină)	Adreno-receptori: $\beta_1$ -, $\beta_2$ -, $\alpha_{1A}$ -, $\alpha_{1B}$ -, $\alpha_{1C}$ -, $\alpha_{1D}$ -	Stimulare	+	+
Amfepramon (fepranon)	- // - // -	- // - // -	Stimulare	+	+

Analog al amfetaminei (fenaminei) – derivat al fenilalchilaminei – *Amfepramon (fepranonă)*

- cedează fenaminei după acțiunea anorexigenă
- acțiunea anorexigenă mai selectivă
- mai puțin stimulează SNC
- mai puține efecte adrenomimetice periferice.

NOTĂ: mecanismul același ca la amfetamină

Administrarea preparatelor necesită:

1. limitarea alimentației
2. pentru a nu dereglă somnul – în prima jumătate a zilei
3. supravegherea din partea medicului

NOTĂ: reacții adverse ca la amfetamină.

2) Remedii cu acțiune asupra sistemului serotoninergic (inhibitori ai SNC):

a) derivații fenilalchilaminei (analogi ai amfetaminei, fenaminei)

- fenfluramină – are acțiune sedativă, e lipsită de acțiune hipertensivă

Mecanismul de acțiune:

- provoacă eliminarea serotoninei
- inhibă recaptarea ei și intensifică metabolismul ei în encefal
- scade concentrația serotoninei în encefal
- deprimă și receptorii dopaminergici
- acționează direct asupra metabolismului:
  - intensifică asimilarea glucozei de către țesuturile periferice
  - oprimă absorbția trigliceridelor din tubul digestiv și le inhibă sinteza
  - mobilizează grăsimile din depozite și le intensifică metabolismul



Preparatele	Mediatorii concentrația cărora în fanta sinaptică crește	Subtipuri de receptori, implicați în efectul anorexigen	Influență asupra SNC	Efect simpatomimetic (hipertensiune, tahicardie)	Dependența medicamentoasă fizică
Amfetamină (fenamină)	Noradrenalină (norepinefrină)	Adrenoreceptori: $\beta_1$ -, $\beta_2$ -, $\alpha_{1A}$ -, $\alpha_{1B}$ -, $\alpha_{1C}$ -, $\alpha_{1D}$ -	Stimulare	+	+
Fenfluramină	Serotonină	Receptorii serotoninici: 5 – HT1B, 5 – HT2C	Sedativă	-	+/-



Reacțiile adverse: de rând cu euforie, uneori dependență medicamentoasă, somnolență, depresie – fenfluramina și dexfenfluramina (sinonimele fenfluraminei: ponderal, ponderax, catalin, pondimin etc; sinonimele dexfenfluraminei: izolipan, dafnegin) provoacă reacții adverse vitalpericuloase:

- Hipertensiune pulmonară;
- Boala valvulară (клапанная);
  - 1) Limitarea utilizării
  - 2) În SUA – retras din piața farmaceutică
  - 3) Comunitatea Europeană:
- Numai pentru pacienții cu obezitate pronunțată (indexul masei corporale 30 kg/m<sup>2</sup> și mai mult)
- Numai pacienților cu obezitate, care nu reacționează la tratamentul dietetic
- Nu mai mult de 3 luni
- Informarea medicilor și pacienților despre posibilitatea apariției complicațiilor vital periculoase
- Tratamentul cu preparatele în cauză se va efectua de medicii ce posedă experiență în tratamentul obezității



### 3) Medicamente cu acțiune asupra sistemelor catecolaminergice și serotoninergice

Sibutramină (meridia) – inhibă recaptarea neuronală a noradrenalinei, serotonininei și dopaminei:

- reduce concentrația acidului uric în sânge și favorabil influențează conținutul lipidelor;
- 77% se absoarbe din TGI;
- cea mai mare parte se metabolizează la primul pasaj hepatic cu formarea metaboliților, ce posedă activitate anorexigenă
- preparatul și metaboliții în mare măsură se leagă cu proteinele,
- se elimină prin rinichi.

Efecte adverse: acțiune vasopresorie, tahicardie, insomnie, cefalee, excitarea SNC, constipații.

Preparatele	Mediatorii concentrația cărora în fanta sinaptică crește	Subtipuri de receptori, implicați în efectul anorexigen	Influență asupra SNC	Efect simpatomimetic (hipertensiune, tahicardie)	Dependența medicamentoasă fizică
Amfetamină (fenamină)	Noradrenalină (norepinefrină)	Adreno-receptorii: $\beta$ 1-, $\beta$ 2-, $\alpha$ 1A-, $\alpha$ 1B-, $\alpha$ 1C-, $\alpha$ 1D-	Stimulare	+	+
Amfepramon (fepranon)	- // - // -	- // - // -	Stimulare	+	+
Fenfluramină	Serotonină	Receptorii serotoninici: 5 – HT1B, 5 – HT2C	Sedativă	-	+/-



Preparatele	Mediatorii concentrația cărora în fanta sinaptică crește	Subtipuri de receptori, implicați în efectul anorexigen	Influență asupra SNC	Efect simpatomimetic (hipertensiune, tahicardie)	Dependența medicamentoasă fizică
Sibutramină	Noradrenalină Serotonină Dopamină	$\beta 1-$ , $\beta 2-$ , $\alpha 1$ D1 -, D5 -, 5 - HT1B, 5 - HT2c	Stimulare	+/-	-

(+) – prezența efectului; (-) – lipsa efectului; (+/-) – efect neînsemnat.



## 2) Remediile cu influență asupra secreției glandelor tractului digestiv

### 1) Remedii utilizate în hiposecreție (intensifică secreția):

- glandelor salivare –M- colinomimetice și anticolinesterazice (pilocarpină, carbacolină, neostigmină (prozerină), galantamină, fizostigmină (ezerină) – în xerostomie (uscăciune în gură) – intensifică secreția salivei;
- glandelor stomacale (gastrice) –sunt utilizate substanțele stimulatoare sau substituențele secreției gastrice.

În dependență de scopul utilizării se subdivid:

### I. Remediile medicamentoase, care sporesc secreția sucului gastric (cu scop terapeutic):

- M-colinomimeticele și anticolinesterazicele (aceclidină, pilocarpină, neostigmină (prozerină), galantamină, ezerină (fizostigmină).
- Apele minerale carbonatate și sulfatate cu mineralizare 8-10g/l (Esentuchi, Borjomi, Soroca, Borsec).
  - Apa minerală se bea de 3-4 ori în zi cu 15-20 min până la mese. Se începe cu 80-100ml și în 2-3 zile ajung la 200-300ml, t°apei -20-25° C, se bea lent cu înghițituri nu mari. Apele minerale acționează segmentul piloric și măresc activitatea secretoare a stomacului.



### II. Substanțe diagnostice (cu scop diagnostic):

Se administrează gastrina, histamina, pentagastrina, cafeina, substanțe extractive.

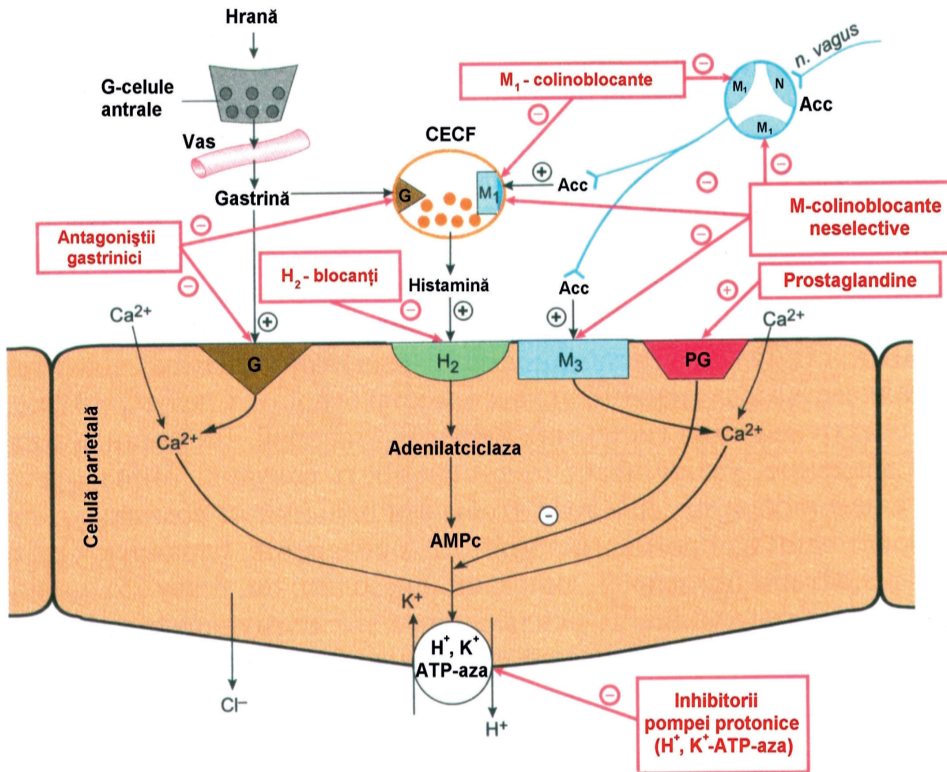
- Dacă cauza secreției reduse a stomacului sunt dereglările funcționale, substanțele menționate intensifică esențial secreția sucului gastric
- În leziunile organice ale mucoasei stomacului efectul lipsește.

Gastrina – remediu diagnostic. Se formează (se elimină) în partea antrală a stomacului (la înțingerea hranei) din celulele G-antrale ale glandelor stomacale, apoi se absorbe în sânge și se distribuie la glandele părții fundale, celulele parietale a stomacului, măbindule secreția. Ea cu mult depășește activitatea histaminei și acționează selectiv asupra glandelor gastrice – receptori gastrinici. Gastrina exercită acțiune stimulatorie și asupra celulelor paracrine de tipul celulelor enterocromafinofore sau mastocite, care eliberează din ele histamina.

Gastrina ca și histamina:

- 1) mărește secreția acidului clorhidric și
- 2) pepsinogenului,
- 3) mărește sinteza factorului intrinsec Castle;
- 4) stimulează secreția pancreatică și a bilei .

În practica medicală se folosește fragmentul sintetic al gastrinei, care constă din 5-aminoacizi – *pentagastrina*.



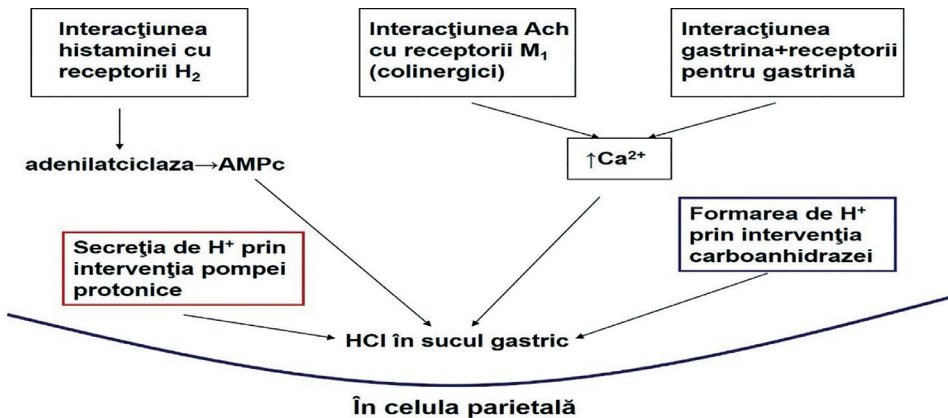
- Histamina – stimulând H<sub>2</sub> receptorii histaminergici ai glandelor stomacale, mărește esențial cantitatea sucului gastric și aciditatea lui. H<sub>2</sub>-receptorii legați de adenilatciclază – crește conținutul AMPc intracelular, care mărește secreția celulelor parietale.
- Histamina are un spectru larg de acțiune și la administrarea ei, în prealabil se folosesc preparatele antihistaminice, blocante ale H<sub>1</sub>-receptorilor – difenhidramină (dimedrol), diprazină, mebhidrolină (diazolină), cloropiramină (suprastin), clemastină (tavegil), pentru a evita micșorarea presiunii arteriale, mărirea permeabilității capilarelor, mărirea tonusului mușchilor bronhiilor și intestinului, etc.

III. Remediile substituente ale secreției gastrice – în insuficiența secreției glandelor stomacale, cu modificări organice și atroifice ale mucoasei gastrice – pentru terapia de substituție.

- 1) Achilie, gastrite hipo- și anacide, dispepsii: suc gastric natural și artificial, pepsină, pepsidil, acidin-pepsină, acid clorhidric diluat.
- 2) În combinarea insuficienței gastrice cu insuficiența altor glande digestive: gastrite acute, gastroenterite, gastroenterecolite, gastrite cronice cu hipoaciditate, enterocolite, colite cronice, insuficiență secretorie a stomacului și intestinului, pancreatite cronice, hepatite, dereglările funcției ficatului și vezicii biliare, se va administra:  
abomină, orază, panzinorm, festal, digestal, pancurmen;  
mexază, triferment, pancreatină.  
Panzinorm – extras mucoasa stomacală, ext. bilă, pancreatină + aminoacizi.  
Festal – lipaza, amilaza, proteaza, componentii bilei.  
Digestal – pancreatin, ext. de bilă, hemiceluloză.



- 2) Remediile folosite în hipersecreție (micșorează secreția glandelor )
  - a) - salivare – M – colinoblocantele – reduc secreția glandelor salivare – în hipersalivație observată în parkinsonism, helmintiaze, intoxicații cu metale grele (provoacă uscăciunea gurii – xerostomie).
    - grupa atropinei: scopolamină, platifilină.
  - b) –stomacale : în gastritele hiperacide, boala ulceroasă a stomacului și duodenului. Ulcerele în mucoasa stomacală și duodenală se formează în rezultatul predominării factorilor agresivi ( acidul clorhidric și pepsină ) asupra proprietăților protectorii ale mucoasei gastroduodenale.



Factorii care intervin în formarea și secreția acidului clorhidric  
Se împart în 2 grupe :

A. Remediile, ce inhibă secreția acidului clorhidric în stomac

Ele pot fi prezentate prin :

I. Remediile colinoblocante :

– M – colinoblocante cu acțiune neselectivă (atropină, izopropamidă).

– M<sub>1</sub> – colinoblocante selective :

pirenzepină clorhidrat sau gastrozepină – derivat al benzodiazepinei, blochează după unii în mod selectiv M<sub>1</sub> – colinoreceptorii celulelor enterocromafinofore și M<sub>1</sub> – colinoreceptorii ganglionilor parasimpatici stomacali. Nu penetrează bariera hematoencefalică, are efecte periferice

Inhibă secreția bazală spontană și cea provocată de stimulanți specifici a HCl și pepsinogenului. Reduce secreția gastrinei (ca răspuns la excitarea alimentară). Posedă și acțiune gastro- sau citoprotectoare – mărește rezistența mucoasei stomacale la lezare (agresiune).

Ganglioblocantele – pempidină (pirilenă), hexametoniu.

M – N – colinoblocantele – gastrixon.

~ ● ~                      ~ ● ~

II. Remediile ce blochează H<sub>2</sub> – receptorii histaminergici (H<sub>2</sub>-histaminoblocantele).

Generația I Cimetidină (tagamet, histodil)

Generația II Ranitidină (zantac, ranisan, aciran, pilorid ), Nizatidină

Generația III Famotidină (cvamatel, ulfamid, gastrosidin)

~ ● ~                      ~ ● ~

Antagoniști competitivi ai histaminei, derivații histaminei: partea imidazolică păstrată, modificată catena laterală:

– Cimetidină (tagamet, histodil )-generația I

– Ranitidină (zantac, ranisan, aciran, pilorid); Nizatidină – generația II

– Famotidină (cvamatel,ulfamid, gastrosidin) generația III

Blochează H<sub>2</sub> – histaminoreceptorii (inhibă adenilatciclaza, mai puțin AMP<sub>c</sub>) în celulele parietale și micșorează secreția acidului clorhidric, care de obicei se mărește sub influența histaminei, pentagastrinei, hranei, insulinei, cafeinei și la extinderea mecanică a stomacului.

Se reduce și secreția bazală a HCl.

Mai puțin e inhibată secreția pepsinogenului și factorului intrinsec Castle.

Volumul sucului gastric se micșorează:

Se folosesc blocantele histamino H<sub>2</sub> – receptorilor:

- în boala ulceroasă a stomacului și duodenului;
- în hipergastrinemie;
- în ezofagită peptică (reflux);
- în gastrită erozivă, duodenite.

~ ● ~                      ~ ● ~

I generație

Cimetidină cedează ranitidinei după activitate (5-10 ori). Efectul – 6 ore. T<sub>1/2</sub> – 2 ore.

Provoacă multe și serioase efecte adverse :

- a) acțiune antiandrogenică – blochează receptorii hormonilor androgeni: inclusiv crește nivelul prolactinei și testosteronului în sânge.
- b) ginecomastia (la bărbați) – mărirea glandelor mamare.
- c) dereglări sexuale – impotența
- d) e posibil efect hepatotoxic, care se manifestă prin reducerea circulației sângelui în ficat și creșterea nivelului transaminazelor în ficat.
- e) leucopenia.
- f) supresor – preparatul blochează sistema citocrom P – 450 în ficat, inhibă sistemul enzimelor microzomale hepatice, necesar pentru metabolismul multor medicamente. Potențează (intensifică) acțiunea altor medicamente, administrate concomitent.

### Aprecierea comparativă a H2-histaminoblocantelo

Preparatele	Activitatea relativă	T ½ în ore	Blocarea receptorilor androgenici	Inhibarea enzimelor microsomale
Cimetidină	1	2	+	+
Ranitidină	5-10	1,7-3	±	±
Famotidină	33	3-8	-	-



#### II generație

Ranitidină (zantac, ranisan):

Are acțiune relativ mai îndelungată. Doza unica de 150 mg, efectiv inhibă secreția HCl timp de 12 ore. Doza obișnuită pentru adult – 1 comp. (150 mg) 2 ori pe zi.

Cu determinarea patogenității *Helicobacter pylori* în boala ulceroasă – s-a elaborat un preparat care include: blocator al secreției și substanță activă față de *Helicobacter pylori*.

În 1988 a fost sintetizată Ranitidină – bismut citrat (pilorid) care posedă:

- a) activitate referitor la *Helicobacter pylori* (bactericid)
- b) inhibă secreția HCl în stomac
- c) sporește proprietățile protectoare ale mucoasei gastrice.

Acest preparat cu succes se combină și este efectiv cu Amoxicilină sau Claritromicină.

– Reacțiile adverse ale Ranitidinei: cefalee, uneori puternică, amețeli (vertij), erupții cutanate

Reacțiile averse ale „Ranitidinei + bismut citrat (pilorid)”: hipersensibilitate, cefalee, constipație sau diaree, greață, schimbarea culorii limbii și apariția „scaunului negru”, care dispar după suspendarea administrării



#### III generație

Famotidină (cvamatel, ulfamid, gastrozidin)

Blochează secreția gastrică :

- a) Este de 10 ori mai efectivă decât Ranitidina și de 50 ori – decât Cimetidina. Exerciță o acțiune mai îndelungată asupra secreției gastrice la o doză unică de 40 mg.
- b) Reacții adverse: sunt puțin pronunțate și rare.



Suspendarea bruscă a administrării blocat.  $H_2$  – receptorilor histaminici, după cicatrizarea ulcerului – poate apărea sindromul de suspendare cu acutizarea ulcerului.

Se recomandă o terapie de menținere în continuu cu Ranitidină sau Famotidină.

Nu se recomandă asocierea  $H_2$  – blocantelor cu: anticoagulante perorale, benzodeazepinele, fenitoina, beta-blocantele, teofilină, lidocaină, aminopirină, aluminiu și magneziu, antacide, nifedipină, ketoconazol.

Nizatidina analogul Ranitidinei.



### III. Medicația antigastrică

blochează receptorii gastrinici – proglumidă, împiedică fixarea gastrinei de receptorii specifici din celulele parietale și cele paracrine (enterocromafinofoare).

### III. Prostaglandinele și derivații lor sintetici

- mizoprostol (saitotec, tabl.) – inhibă adenilatciclaza și mai puțin AMPc.



### III. Inhibitorii pompei protonice

- ( $H^+$ ,  $K^+$  – ATP-aza celulelor parietale stomacale) – enzimei ce transferă ionii  $H^+$  din citoplasmă în mediul extracelular.
- omeprazol (losec, omez, zerocid, acid) – generația I
- pantoprazol – generația II
- lansoprazol (lanzap, lansofed)
- rabeprazol



Mecanismul de acțiune:

În mediul acid al canalelor secretorii a celulelor parietale omeprazolul se transformă într-un metabolit activ – sulfenamidă, care, ireversibil inhibă  $H^+$ ,  $K^+$  – ATP-aza membranară, comasându-se cu ea datorită punții disulfidice. Omeprazolul este o bază, la pH neutru nu este efectiv. Omeprazolul este un promedicaament – acțiune prin intermediul metabolitului – sulfenamidă (cation) care nu se absoarbe.

Inhibă secreția bazală și cea provocată de diferiți excitanți a acidului clorhidric. Reduce volumul total al secreției gastrice și inhibă eliminarea pepsinei. Sunt mai puternici decât  $H_2$ -blocanții. Are și efect gastroprotector. Se absoarbe repede, biotransformarea constituie 50-55%. Durata de acțiune este lungă (se ia odată pe zi). Se cupleză cu proteinele plasmatiche 95-96%.  $T_{1/2}$  – 1 oră, iar durata de acțiune 2-3 zile.

Indicații:

în boala ulceroasă stomacală și duodenală, în esofagită peptică ulceroasă, sindromul Zollinger-Ellison (asocierea ulcerelor gastrice și duodenale cu adenomul (gastrinomul) insulelor pancreatice).



Omeprazolul este cel mai activ și inhibă secreția HCl cu o durată mai lungă de acțiune. În doză 40 mg în zi ulcerul duodenal se tratează în 2-4 săptămâni în 100% cazuri, ulcerul stomacal în 6 săptămâni în 80-90% și mai multe cazuri.

Ulcerarea esofagiană tot se tratează cu omeprazol 20-40 mg în zi, și 20-80 mg în zi în sindromul Zollinger-Ellison.

Efecte adverse:

Tratamentul cu omeprazol în cură mică (până la 3 luni) nu are efecte adverse. Se suportă bine.

Pot apărea – cefalee, slăbiciuni, diaree, greață, colici intestinale. Frecvența și gradul de exprimare a lor nu se deosebește de aceleași la utilizarea H<sub>2</sub> – blocantelor. În caz de administrare i/v (rar în hemoragii ulceroase) – sunt posibile dereglări ale văzului și auzului.



A. Remediile ce neutralizează acidul clorhidric (ce micșorează excesul de aciditate a sucului gastric).

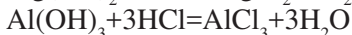
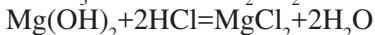
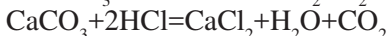


*ANTIACIDELE* – anti (grecesc) – contra, acidus (latin)-aciditate (acru). Ele prezintă baze, care intră în reacție chimică cu acidul clorhidric al sucului gastric și îl neutralizează. Antiacidele protejează suprafața ulceroasă a mucoasei gastrice și duodenale de acțiunea HCl în rezultatul neutralizării lui cu baze și de acțiune proteolitică a pepsinei, care își pierde activitatea sa la pH mai mult de 5.

Antiacidele se deslușesc printr-un șir de proprietăți:

- rapiditatea dezvoltării acțiunii
- eficacitate
- absorbție din intestin
- capacitatea acțiunii resorbtive
- formarea în stomac a CO<sub>2</sub> (bioxidului de carbon).

Eficacitatea terapeutică și efectele adverse depind de ionii de metal, ce sunt incluși în antiacide, în special se folosesc ionii de aluminiu, magneziu și sodiu.



Se împart în:

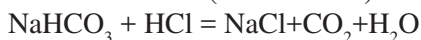
1. *resorbtive (sistemice)*

- hidrocarbonatul sau bicarbonatul de Na,

- hidrocarbonatul sau bicarbonatul de K,
- carbonatul de K,
- carbonatul de Ca precipitat sau creta preparată.

Se folosesc rar, deoarece acțiunea este de scurtă durată și provoacă efecte adverse (meteorism, eructație sau regurgitație, fenomenul „ricoșet”, apariția alcalozei, secreția secundară a sucului gastric).

Hidrocarbonatul (bicarbonatul) de sodiu



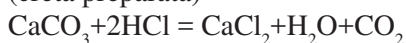
– antiacid cu acțiune rapidă, generează formarea  $\text{CO}_2$  în stomac, care duce la distensia (extinderea) stomacului, poate secundar stimula secreția acidului clorhidric, acționează timp scurt, e solubil în apă, ușor se absoarbe – provoacă alcaloză sistemică sau metabolică (la utilizarea îndelungată – cronică).

Nu este util pentru administrarea îndelungată. Datorită conținutului mare de Na este contraindicat în: insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, insuficiența renală. Posibilitatea de reținere a Na și apei, duce la creșterea TA și edeme.



Carbonatul de calciu precipitat

(creta preparată)



La interacțiunea lui cu acidul clorhidric din sucul gastric – se formează  $\text{CO}_2$  (bioxidul de carbon), acționează rapid, se absoarbe puțin și de obicei nu exercită acțiune sistemică, durată mai mare. În doze mari poate provoca hipercalemiemie și alcaloză sistemică. Uneori obstipație (constipație).

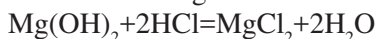


## 2. *neresorbitive (nesistemice)*

### a) Compuși de magneziu:

- oxid de magneziu
- hidroxid de magneziu
- carbonat bazic de magneziu
- trisilicat de magneziu
- peroxid de magneziu

Hidroxid de magneziu –



- acțiunea se dezvoltă mai lent, decât la bicarbonatul de Na.
- nu degajă  $\text{CO}_2$ . Se dizolvă greu în apă.
- nu sau puțin de tot se absoarbe în intestin
- nu exercită acțiune sistemică
- în patologia rinichilor poate fi hipermagnezemie
- are acțiune adsorbantă – trisilicatul de Mg
- administrate în cantități mari, provoacă acțiune purgativă – ionii de Mg în intestin acționează osmotice, atrăgând apa, măresc conținutul intestinului și cresc reflexul peristaltismului cu consecințe laxative.





b) Compușii de aluminiu – cu acțiune slabă și lentă, îndelungată:

- hidroxid de Al
- glicinat de Al
- fosfat de Al
- carbonat bazic de Al

Hidroxidul de Al –  $\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} = \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$

- proprietăți antiacide (neutralizante);
- proprietăți adsorbante;
- nu formează  $\text{CO}_2$ ;
- nu provoacă alcaloză sistemică;
- reține golirea stomacului (micșorează activitatea motorie a lui) și provoacă constipații;
- dereglează procesul de absorbție a altor medicamente administrate concomitent;
- formează un gel cu acțiune astringentă și mecanică protectoare;
- la administrarea îndelungată a hidroxidului de Al poate surveni carență fosfatică (legarea fosfaților în intestine și reducerea absorbției lor) – cu hipofosfatemie și hipofosfaturie – cu hipercalemiemie – osteoporoză.



Se conține în:

- 1) Almagel (hidroxid de Al+oxid de Mg+d-sorbit)
- 2) Almagel A (hidroxid de Al+oxid de Mg+anestezină)
- 3) Gastrolugel, fosfalugel (substanță activă de bază – fosfat de Al și nu provoacă aceste dereglări-constipații).
- 4) Maalox (hidroxid de Al+hidroxid de Mg) (comprimate, suspensii în flacoane și pachete). Posedă:
  - capacitate neutralizantă (antiacidă)
  - citoprotectoare
  - analgezică
  - mucilaginoasă
  - efect purgativ – conține hidroxid de Mg.

Contraindicații pentru compușii de Al:

insuficiența renală (duce la creșterea Al în sânge și acumularea lui în oase, mușchi cu encefalopatii).



Indicații pentru antiacide:

- Boala ulceroasă a stomacului și duodenului
- Gastrite hiperacide
- Procese inflamatoare a sistemului digestiv.

Actal, remagel, protab, gelosil, gelusil, etc.

După activitatea sa antiacidele pot fi aranjate în felul următor:

Oxidul de Mg>Hidroxidul de aluminiu> carbonatul de Ca> trisilicatul de Mg> hidrocarbonatul de Na (după capacitatea de a neutraliza anumite cantități de HCl).

Antiacidele neresorbitive, ce conțin hidroxidul de Al se folosesc destul de larg în boala ulceroasă. E rațional de administrat antiacidele în cantități nu mari, dar mai des. Dacă preparatul e folosit pe nemâncate acțiunea lui se termină peste 20-40 min., însă există forme tabletate cu acțiune îndelungată.

Se folosesc antiacidele peste 1-2 ore după mese și înainte de somn.

Caracteristica comparativă a antiacidelor

Preparatul	Efectul antiacid			Efecte suplimentare	Formarea de CO <sub>2</sub> în stomac	Posibilitatea alcalozei sistemice	Efectele adverse
	Intensitatea	Viteza de apariție	Durata				
Hidrocarbonat de sodiu (NaHCO <sub>3</sub> )	Mărcată	Rapidă	De scurtă durată		+	+	E posibilă retenția în țesuturi a ionilor de Na și apă (edeme)
Carbonat de calciu (CaCO <sub>3</sub> )	Mărcată	Rapidă	Durabil		+	Posibilă la doze mari	Hipercalcemia, hipercalciuria, sunt posibile constipații
Oxid de magneziu (MgO)	Mărcată	Lentă	Durabil				Efect purgativ marcat. Hipermagnemiemia
Trisilicat de magneziu (2MgO•3SiO <sub>2</sub> )	Moderată	Lentă	Durabil	Acțiune adsorbantă			Posibil hipermagnemic (mai puțin ca la MgO). Efect purgativ slab
Hidroxid de aluminiu (Al(OH) <sub>3</sub> )	Slabă	Lentă	Durabil	Acțiune adsorbantă și astringentă			Constipație. Fixarea în intestin a fosfaților (hipofosfatemie)

<sup>1</sup> Preponderent în insuficiența renală.

3. Gastroduodenoprotectoarele (citoprotectoarele) și substanțele ce contribuie la regenerarea mucoasei stomacale și duodenale

Include o grupă de substanțe cu acțiune directă asupra mucoasei gastrice, care reduc sau înlătură acțiunea traumatizantă (lezantă) asupra ei a factorilor nocivi: chimici sau fizici (acizi, baze, enzime, etc.).

Se folosesc gastroprotectoarele pentru menținerea structurii și funcțiilor de bază ale mucoasei și componentelor ei (îndeosebi endoteliului vaselor, care asigură microcirculația mucoasei).

Sunt destinate tratamentului bolii ulceroase a stomacului și duodenului.

S-au folosit

– astringente

- mucilaginoase
- adsorbante



Actualmente gastroprotectoarele sunt prezentate:

1) remediile care crează o protecție mecanică a mucoasei (suprafeței ulcerose)

a) sucralfat (alsucral, antepsin, venter, sucrat) (сукрафил) – prezintă o sare bazică de aluminiu și octasulfat saharoză – gel, care la pH – sub 4 (mediu acid) se polimerizează;

b) formează o substanță cleioasă, care acoperă suprafața ulcerului.

Preparatul este activ numai în mediu acid . De aceea remediile antiacide trebuie să fie primite cu 30' pînă la administrarea sucralfatului sau cu 30' după sucralfat. Nu se combină cu antiacidele și blocantele H<sub>2</sub> – histaminoreceptorilor.

În urma interacțiunii cu proteinele țesutului necrotizat al ulcerului, formează pe suprafața ulcerului un strat protector de acțiunea lezantă (traumatizantă) a pepsinei, HCl. Inhibă acțiunea pepsinei pînă la 30%. Durata protectoare de 6 ore.

Compr. 0,5 gr. Comprimate pentru mestecat, pulbere, granule.

Ef. adv. – constipații. Nu este compatibil cu tetraciclinele, deoarece împiedică absorbția lor.

Contraindicații: dereglări ale funcției rinichilor și graviditatea.

Administrarea: câte 0,5 – 1g de 3 – 4 ori pe zi/ cu o oră înainte de mese. Nictemiral – 2 – 4 g. Cura – 4 – 6 săptămâni și mai mult.

Se eliberează sub formă de comprimate „Venter” cu 0,5g de sucralfat.

Indicații: boala ulceroasă, reflux – esofagian, gastrite hiperacide



b) Compușii bismutului:

- nitrat bazic de bismut – o suspensie coloidă, sub influența HCl formează un precipitat alb, care acoperă suprafața ulceroasă;
- Bismut tripotasic dicitrat sau subcitrat de bismut coloidal (De-nol, Ventrisol).

O suspensie coloidală în mediul acid al conținutului gastric:

- se leagă cu proteinele – peliculă protectoare – compuși chelați (precipitat alb) acoperă craterul ulcerului, se păstrează mai multe ore;
- nu influențează secreția HCl;
- nu posedă acțiune antiacidă;
- mărește conținutul de prostaglandine în peretele stomacului;
- crește formarea mucusului gastric (bismofalc);
- inhibă și activitatea Helicobacterului pilori în mucoasa gastrică.
  - Ef. adv.: pentru a preveni efectul neurotoxic – să nu fie administrat timp îndelungat în doze mari, e posibil greață, vomă, colorarea fecalelor în negru.
  - Compușii bismutului se conțin în: Tab. „Vicair”, „Vicalin”; Tab. „Roter”, Tab. „Ventrisol”; Tab. „Pilorid”.



- 2) remediile care măresc funcția protectoare a mucusului și rezistența mucoasei la acțiunea factorilor traumatizanți (nocivi).
- carbenoxolonă (biogastron) – din rădăcina de Gliceriză (lemn dulce)
    - intensifică secreția mucusului – barieră protectoare
    - inhibă enzima ce inactivează prostaglandinele
  - mizoprostol (saitotec) – un derivat sintetic al  $\text{PGE}_1$  administrat enteral
    - inhibă secreția HCl. Pentru profilaxia afecțiunilor ulceroase ale mucoasei gastrice la utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Prostaglandinele  $\text{E}_2$  și  $\text{I}_2$  se sintetizează în mucoasa stomacală – măresc rezistența celulelor mucoasei față de acțiunile traumatizante, ameliorează microcirculația în mucoasă, contribuie la regenerarea mucoasei.

~ ● ~

~ ● ~

- 3) remediile pentru oprirea hemoragiilor din ulcerul peptic
- Somatostatina (sandostatina)
- 4) remediile ce contribuie la regenerarea mucoasei gastrice și duodenale.
- remedii anabolice
    - steroidiene
  - nandrolon fenilpropionat – nerobolil (fenobolin, turinabol, aurobolil)
  - nandrolon decanoat – retabolil
  - nandrolon undecilat (dinabolon)
    - nesteroidiene
  - orotat de potasiu
  - riboxină
  - pentoxil
  - metiluracil
  - vitaminele – U, E, P
    - vit.U (clorură de S-metilmationinsulfoni): – contribuie la metilarea histaminei și micșorează acțiunea ei asupra secreției gastrice;
  - normalizează secreția sporită de HCl și pepsină;
  - mărește formarea mucozității și activează procesele de regenerare a mucoasei gastrice, intestinale și vezicii biliare
  - este efectivă, însă efectul se dezvoltă lent.

~ ● ~

~ ● ~

c) remedii de origine vegetală:

- 1) Ulei de cătină (hipofee)
  - conține vit.A, E, acizi grași nesaturați, serotonină;
  - stimulează regenerarea;
  - acțiune antiinflamatoare.
- 2) Ulei din semințe de struguri „Regesan”
- 3) Din rădăcina de gliceriză (lemn dulce):
  - flacarbină
  - licviriton:
  - carbenoxolonă (biogastron)



~ ● ~

~ ● ~

Acidul glicirizinic are acțiune antiinflamatoare.  
 E caracteristic efectul spasmolitic și antiacid.  
 Contribuie la secreția de mucus bogat în glicoproteine protectoare.

Micșorează activitatea pepsinogenă a sucului gastric.

Mărește concentrația AMPc în celule, mărind consistența membranei lizozomilor, micșorând eliberarea enzimelor.

Menține raportul PG în mucoasa gastrică, prin inhibarea enzimelor ce inactivează prostaglandinele.

Carbenoxolona are structură steroidă și posedă activitate mineralocorticoidă bine conturată – reține apa în organism, ionii de Na, apar edeme, hipertensiune, hipokaliemie. Pot fi combătute de spironolactonă (diuretice).

alanton → rădăcina de Inulă helenium  
 caleflon



d) remedii sintetice:

- Levodopă – predecesor al dopaminei și contribuie la restabilirea fondului de catecolamine, AMPc, ATP, proteine în mucoasa gastrică și duodenală.
- DOXA (dezoxicorton acetat sau dezoxicorticosteron):
  1. remediu de substituție (deoarece în boala ulceroasă este micșorată secreția de mineralocorticoizi, care sunt necesari pentru asigurarea troficii mucoasei și inhibitori fiziologici ai secreției gastrice);
  2. stimulează mitoza epitelului (acțiune anabolică), stimulează regenerarea.
- Solcoseril – extract deproteinizat din sânge de vițel, stimulează sistemul reticuloendotelial, ameliorează asimilarea de oxigen și mărește regenerarea.
- Sulpirid (eglonil) – neuroleptic, reglează dereglările vegetative la nivelul hipotalamusului.
- Oxiferiscarbon de sodiu:
  1. remediu antiinflamator nesteroid;
  2. acțiune analgezică;
  3. normalizează secreția gastrică;
  4. ameliorează asigurarea cu O<sub>2</sub>;
  5. stimulează parțial secreția suprarenalelor.



e) Remedii antimicrobiene:

- 1) Antibiotice:
  - eritromicină;

- peniciline;
  - tetraciclina;
  - amoxicilină, oxacilină, claritromicină (clapid).
- 2) Antiprotozoice: – metronidazol, tinidazol, nitazol.
- 3) Preparatele bismutului: – De-Nol, Ventrisol, Pilorid.

Boala ulceroasă, care zeci de ani se considera ca boală determinată de aciditate, astăzi în mare măsură, este privită drept afecțiune infecțioasă. Această poziție a și cerut unele modificări esențiale în strategia terapeutică a ei.

Concomitent cu micșorarea secreției HCl e necesar de eliberat de bacteria *Helicobacter pylori* sub formă de spirală care se află pe mucoasa gastrică și duodenală (motivul principal al recidivelor bolii ulceroase), (boala ulceroasă cronică).



### Tratament de eradicare:

*(Se exclud remediile antiinflamatorii nesteroidiene)*

*Pentru combaterea Helicobacter pylori se propun:*

- I. Varianta „Clasică”(TRIPLĂ)**
- |  |   |             |
|--|---|-------------|
| Citrat bazic de bismut<br>Metronidazol<br>Tetraciclina | } | 2 săptămâni |
|--|---|-------------|
- 
- II. Varianta americană**
- |                                  |                                       |   |             |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|-------------|
| Omeprazol<br>+<br>Amoxicilină    | În caz de<br>alergie la<br>peniciline | } | 2 săptămâni |
| Omeprazol<br>+<br>Claritromicina |                                       |   |             |
- 
- III. Varianta italiană**
- |  |                |   |             |
|--|----------------|---|-------------|
| Omeprazol-20mg<br>Metronidazol-400mg<br>Claritromicină-250mg | 2 ori<br>2 ori | } | 1 săptămână |
|--|----------------|---|-------------|
- 
- IV. Varianta rusă (cvadră)**
- Omeprazol sau famotidină, ranitidină  
Subcitră de bismut(De-Nol)  
Metronidazol  
Tetraciclina

**Se utilizează și „Gastrostat”: subcitră de bismut – 108 mg, metronidazol – 200mg, tetraciclina – 250mg. Cite 3 comprimate de 5 ori/zi, 10 zile.**



### 4. Spasmoliticele musculotrope.

Spasmoliticele musculotrope (drotaverină (No-Spa), papaverină, plantaglucid).

Se folosesc în asocierea bolii ulceroase cu dischineziile hipermotorii ale vezicii biliare, în creșterea motilității gastrice și duodenale.

Spasmoliticele se recomandă de combinat cu remediile antisecretorii.



## REMEDIIILE ANTIULCEROASE

I. Remediile utilizate în hipersecreția gastrică, boala ulceroasă

I. Antihistaminice (H<sub>2</sub> – blocante)

- II. Colinoblocante
- III. Antigastrinice
- IV. Inhibitorii de carboanhidrază (acetazolamid sau diacarb)
- V. Inhibitorii pompei protonice
- VI. Antiacide
- VII. Prostaglandine
- II. Gastroprotectoarele (citoprotectoarele) și remediile contribuitoare la regenerarea mucoasei gastrice și duodenale
- III. Remedii antihelicobacteriene
- IV. Săpasmoliticele musculotrope



4. Remedii folosite în dereglările funcției excretoare a pancreasului.

Secreția pancreasului este stimulată de 2 hormoni intestinali:

- secretina (peptidă din 27 aminoacizi)
- colecistokinina (intr-o măsură mai mică)

Ambii hormoni sunt obținuți din mucoasa duodenului de porc și pe cale sintetică.

Se utilizează în scop diagnostic.

Se administrează i/venos.



a) *În insuficiența funcției excretoare a pancreasului pentru tratamentul de substituție se folosesc:*

- pancreatină
  - pulbere din pancreasul uscat de vite
  - un preparat enzimatic, care conține tripsină, amilază.
  - se administrează intern, înainte de mâncare, cu apă minerală alcalină-borjomi!!!

Preparate polienzimatic

Mezim-foarte, triferment, orază, panzinorm forte, festal, digestal, mexază, pancurmen, enzistal, somilază, solizim, pancitrat, plestal, creon etc.

Indicații:

- pancreatita cronică!!!
- gastrite
- enterocolite
- colite
- meteorizm
- dispepsii
- hepatite



b) *pentru a inhiba secreția pancreatică.*

În pancreatitele acute.

În condiții obișnuite în pancreas se formează tripsinogen neactiv, care se activează în duoden (enterochinaza duodenală) și se transformă în tripsină activă.

În pancreatita acută trecerea tripsinogenului în tripsină are loc în însăși glanda pancreatică (sub acțiunea citokinazei și altor factori). Formarea tripsinei duce la activarea altor enzime proteolitice ale pancreasului, care provoacă necroza țesuturilor pancreatice lezate.

Are loc „automistuirea” ei.

Are loc sub influența calicreinei formarea din bradikininogen a bradikininei cu dereglări vasculare -hipotensiune pronunțată.

~ ● ~                      ~ ● ~

Principiile de tratament în pancreatita acută:

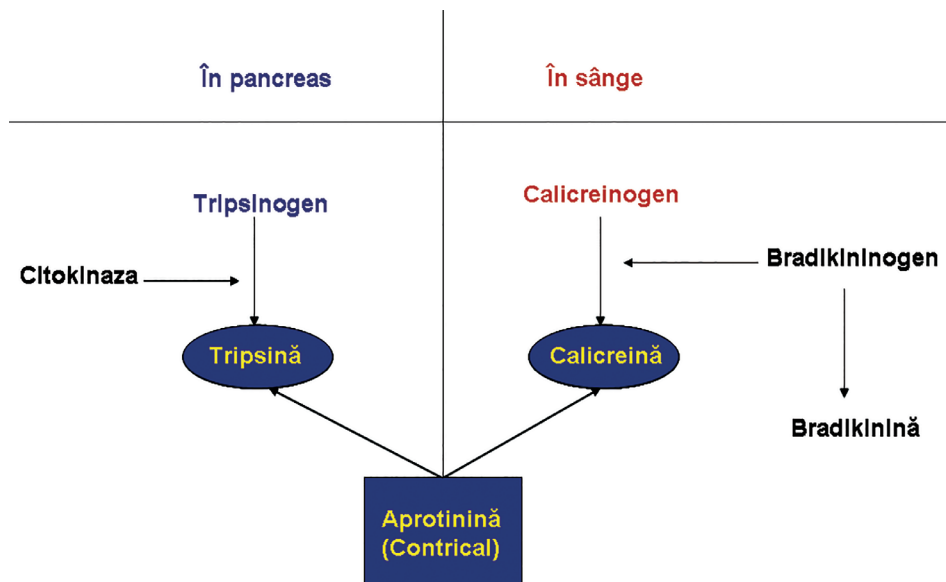
1. reducerea secreției excretore a pancreasului
2. inactivarea fermenților (enzimelor) proteolitici — tripsinei și calicreinei.

Se folosesc:

1. M-colinoblocantele-atropina și remediile înrudite (micșorează secreția pancreatică stimulată de nervul vag.)
2. Inhibitorii enzimelor proteolitice sau remediile antienzimaticice.
3. Aprotinină:
  - contrical ( din țesutul plămânilor de vită)
  - ingitril (din plămâni de vită)
  - hordox (din pancreasul de vită)
  - iniprol (din pancreasul de vită)
  - trasilol (din glanda parotidă)

Tratamentul pancreatitelor acute mai include:

- antibiotice
- antiacide
- substituenți ai plasmei
- electroliți și alte remedii





### 3.19. Preparatele ce influențează motilitatea tractului gastrointestinal. Remediile hepatotrope

Remediile ce influențează motilitatea tractului gastro – intestinal

A. Remediile stimulative a motilității tractului gastro – intestinal.

#### A. Remediile prokinetice

Ele acționează asupra inervației eferente și aferente, cât și direct asupra musculaturii netede.

E cunoscut, ca motilitatea stomacului și intestinului se intensifică la majorarea tonusului inervației colinergice, adică nervii motori de bază sunt nervii vagi. (parasimpatic) și pelvic.

#### 1. Colinomimeticele

- M-colinomimetice (aceclidină, betanecol – s/c 2,5 mg; oral-10-15 mg de 3 ori/zi, acționează mai îndelungat, rezistent la colinesteraze),
- anticolinesterazice (neostigmină (prozerină), fizostigmină (ezerină), galantamină).

Se indică: în atonia și hipotonia stomacală și intestinală



#### 2. Remedii antivomitice – ca prokinetice se folosesc

a) metoclopramidă (reglan, cerucal) – un derivat benzamidic.

- contribuie la eliberarea Ach în tractul gastrointestinal
- antagonist al receptorilor D<sub>2</sub>-ergici centrali și periferici.
- este și agonist a receptorilor 5-HT<sub>4</sub>-serotoninici.
- mărește motilitatea stomacului și intestinului subțire și accelerează eliberarea stomacului.
- asupra intestinului gros nu acționează.
- scade tonusul esofagului.
- tonusul sfincterului inferior al esofagului crește (mărește tonusul sfincterului) –și reduce refluxul.
- mărește presiunea în vezica și căile biliare, relaxează tonusul sfincterului Oddi.

Se utilizează:

- în reținerea evacuării hranei din stomac – în pareza diabetică a stomacului,
- atonii postoperatorii ale stomacului, (vagotomia),
- ulcer stomacal, gastrite.
- în refluxul gastro-ezofagian
- în farmaco-radiografia tractului gastrointestinal
- după rezecția gastrică.
- dispepsii, meteorism



- b) Domperidon (motilium) – antivomitiv, derivat al benzimidazolului asemănător metoclopramidei, blochează  $\alpha_1$ -adrenoreceptorii periferici și  $D_2$ -recep periferici. Se folosește ca și metoclopramida.
- c) Cizaprid – derivat benzamidic-mărește tonusul neuronilor colinergici periferici. Este și agonist al receptorilor 5-HT<sub>4</sub>-serotoninici.
- 3. Vazopresină, angiotenzinamidă – posedă acțiune stimuloare musculotropă. (↑TA)
- 4. Derivații izotioureici – izoturon, difetur (↑TA) – acțiune stimuloare musculotropă.
- 5. Agoniștii receptorilor motilini – eritromicină, oleandomicină. Motilina-peptidă gastro-intestinală, stimulează motilitatea TGI. Receptorii motilini – în partea antrală a stomacului și duoden.

~ ● ~

~ ● ~

**B. Remediile vomitive (emetice).** Voma este un act reflector complex de protecție, la declanșarea căruia participă multe grupe de mușchi (ai stomacului, intestinului subțire, diafragmei, peretelui abdominal ect.)

Remediile se subdivizează:

- a) Cu acțiune centrală – apomorfina clorhidrat. Excită receptorii dopaminergici ai zonei declanșatoare și reflector centrul vomei.

Această vomă centrală provocată de apomorfina apare la aplicarea ei pe zona declanșatoare. Mișcările vomitive apar la administrarea apomorfinei parenteral chiar în lipsa totală a TGI.

Voma centrală provoacă și :

- morfină clorhidrat
- preparatele digitaliene
- remed. antineoplazice (antitumorele-cloretilaminele)

- b) Cu acțiune reflectoare (reflexă)

- 1. Sulfat de cupru, Sulfat de zinc – excită mucoasa stomacului și reflector la centrul vomei.

La administrarea lor enterală – voma are loc chiar la distrugerea zonei declanșatoare (trigger)

- 2. Preparatele de termopsis și ipecă (substanțele active – termopsina și emetina) – la administrarea enterală- excită receptorii mucoasei gastrice și în doze mari reflector provoacă voma. Ele pot să se absoarbe și să exercite o acțiune excitantă directă asupra hemoreceptorilor zonei declanșatoare.

~ ● ~

~ ● ~

Remediile vomitive au o utilizare foarte redusă:

- intoxicațiile acute (dacă lavajul stomacului e greu de înfăptuit) – apomorfina – subcutan,
- în tratamentul alcoolismului (pentru formarea reflexului condiționat negativ la alcoolul etilic) – apomorfina.

Apomorfina e contraindicată:

- în arsurile stomacului cu acizi și baze puternice,
- în ulcerul gastric și duodenal,
- în bolile pulmonare cu hemoragii pulmonare,
- în bolile cardiace grave.
- în intoxicații cu substanțe, ce inhibă centrul vomei (remedii: anestezicele generale) – apomorfina rămâne inefficientă.

~ ● ~

~ ● ~

**C. Purgativele** (eliminarea scaunului lichid), laxativele (înmoae scaunul) – măresc activitatea contractilă a intestinului.

Clasificarea:

I. Substanțe neorganice (anorganice):

Purgativele osmotice (saline).

- Sulfat de magneziu (Mg).
- Hidroxid de Mg.
- Sulfat de sodiu (sarea glauber).
- Sarea carlovară artificială.

În tubul digestiv disociază în ioni ( $Mg^{2+}$ ,  $SO_4^{2-}$ ), care se absorb greu, are loc creșterea presiunii osmotice în lumenul intestinal, ceea ce împiedică absorbția lichidului chimusului și a sucurilor digestive. Volumul crescut al conținutului intestinal duce la excitarea mecanoreceptorilor și creșterea peristaltismului.

Exercită acțiune pe toată lungimea intestinului

Indicații:

- obstipații (acute, cronice)
- intoxicații cu substanțe chimice (se reține absorbția lor)
- toxicoinfecții.

Acțiunea purgativă apare peste 4-6 ore

Pentru accelerarea efectului se însoțesc cu 2-3 păhare de apă la administrare.

~ ● ~

~ ● ~

II. Preparate organice

1. Purgative (laxative) de volum:

Contribue la tranziția fecalelor și înmuerea lor.

a) cu efect purgativ mecanic sau substanțe emoliente.

- uleiurile minerale sau vegetale (de vazelină, de parafină, de măsline, de migdal) – Uleiuri lichide chimic inerte, supozitoare – cu glicerină -emolient și iritant
- balasturi – fibre vegetale nedigerabile

b) cu proprietăți tenzoactive. În intestin se măresc în volum, activează ganglionii intramurali și receptorii mucoasei și măresc motilitatea intestinului.

- varză de mare
- laminarid

Indic. Constipații cronice.

~ ● ~

~ ● ~

2. Purgative iritante-cu efect excitativ asupra receptorilor intestinului.

a) de origine vegetală. Uleiuri vegetale.

1. Ulei de ricin – din semințe de ricin.

Acționează pe tot traectul intestinului.

În duoden sub influența lipazei din uleiul de ricin se formează acidul ricinolic și glicerina. Acidul ricinolic:

- excită receptorii intestinului
- dereglează transportul ionilor
- reține absorbția apei
- mărește volum conținutului din intestin.

Toate acestea măresc motilitatea intestinului și grăbesc golirea lui.

Glicerina și uleiul de ricin neschimbat înmoaie fecalele și contribuie la eliminarea lor.

Efectul apare peste 2-6 ore.

Se utilizează : 10 capsule câte 1,0 în timp de o oră sau 1-2 lingurițe de ceai.

- în obstipațiile acute
- pentru pregătirea către investigațiile radiologice ale T.G.I.
- intoxicații (cu excepția substanțelor lipofile).

Contraindicat în intoxicațiile cu compuși liposolubili.



3. Remedii ce conțin antraglicozide (Purgativele antrachinonice)

- preparate din scoarță de frangulă
  - extract uscat,
  - extract fluid,
  - ramnil, etc.
- preparate din revent (Rhei)
  - pulbere,
  - comprimate din rădăcina de revent,
  - extract uscat.
- Preparare de Senă (Senna)
  - infuzie din frunze
  - comprimate din extract uscat din frunze,
  - Senade, antrasenin, senapur, senadexin,
  - tabl."Glaxena",
  - Cafiol și analogic „Regulax”.

La scindarea lor se eliberează antrachinone -

Compozenții activi – emodina, acidul crizofanic – se absorb parțial în intestinul subțire și se elimină în colon, parțial se formează direct în intestinul gros sub influența florei bacteriene.

Mecanismul : Stimulând receptorii intestinului gros, derivații antrachinonici intensifică peristaltismul lui.

Acționează:

- numai asupra intestinului gros.
- acțiunea apare peste 8-12 ore.

- se administrează înainte de somn, efectul apare a doua zi.

Indicații: Constipații cronice.



#### 4. preparatele sintetice:

- fenolftaleină (purgen)
- oxifenisatină (izafenină)
- comp. „izaman”
- bisacodil
- picosulfat de sodiu (gotalax)

Fenolftaleină (purgen) se absoarbe în intestinul subțire și apoi se elimină în colon:

- excită receptorii,
- stimulează musculatura netedă,
- inhibă Na-K-ATP-aza,
- reține reabsorbția apei și electroliților.

Efectul apare la 6-8 ore.

La administrarea îndelungată – poate cumula și influența negativ asupra rinichilor

Sunt posibile reacții alergice.

În mediul alcalin-colorează urina și fecalele în roșu.

Contribuie la formarea trombilor, modificări genetice, cancerigen și fetotoxic.

Indicații:

- Constipații cronice.
- Atonii intestinale.

Înainte de somn, efectul spre dimineața

Oxifenisatină (Izafenină) – în intestin eliberează dioxifenilisatina.

Analog fenolftaleinei

Mai puțin toxică. Afectează ficatul (hepatite severe și ciroze de patogeneză alergică.)



#### Bisacodil

- excită receptorii intestinali
- crește secreția mucoasei și
- lubrifică conținutul.

Indicații:

obstipații cronice, pregătirea către operații, control radiologic, rectoscopie, colecistografie, urografie,

Câte 1-2 draje înainte de somn sau cu 30' înainte de dejun.

Pentru control radiologic seara 2-4 drajeuri, dimineața un supozitor.

Picosulfat de sodiu (gotalax)

Nu se absoarbe din intestin. În intestinul gros se transformă în difenol – metabolit activ al preparatului:

- stimulează receptorii intestinului, intensifică peristaltismul,
- efect peste 6-12 ore.



Cu scop purgativ se mai folosesc: lactuloză, sorbitol (acțiune osmotică cu mărirea volumului conținutului intestinal). Supozitoare glicerinice: acțiune iritantă a mucoasei și stimularea constricției rectului. Efect la 15-30 minute.

General:

- 1) Se administrează timp îndelungat, uneori cu anii.
- 2) În așa cazuri are loc dereglarea digestiei și absorbției substanțelor nutritive
- 3) La administrarea îndelungată a purgativelor poate avea loc deprinderea (crește toleranța).
- 4) E necesară alternarea diferitor preparate.



## **Remedii inhibitoare ale tonusului și motilității tractului gastro-intestinal**

### **A. Antispasticele:**

1) Colinoblocantele:

- M-colinoblocantele (atropină, scopolamină, platifilină)
- gangloblocantele (pempidină (pirilenă), hexametoniu)
- preparate ce îmbină ambele tipuri de acțiune : Butilscopolamină bromid (buscopan), propantelină (probantin).

Se administrează în tonusul majorat (hipertonusul) și spasmele musculaturii stomacului și intestinului.

- 2) Spasmoliticele musculotrope: papaverină, drotaverină (no-șpa), bendazol (dibazol) etc.,
- 3) Adrenomimeticele – rar, inhibă motilitatea intestinală



### **B. Antivomitivale (antiemetice):**

- a) M-colinoblocante – scopolamină, aeron
- b) H<sub>1</sub>-antihistaminice – antihistaminice – difenhidramină (dimidrol), prometazină (diprazină), cloropiramină (suprastin), clemastină (taveghil), mebhidrolină (diazolin), quifenadină (fencarol).

Posedă acțiune sedativă, colinoblocantă.

Sunt efective în răul de mare și de avion – voma legată de excitarea aparatului vestibular (prin cerebel (în care sunt M-colinireceptori și H<sub>1</sub>-histaminoreceptori) impulsurile ajung la centrul vomei).

Cinetoze, intervenții chirurgicale și afecțiunile urechii interne, boala Ménière. Reacțiile adverse a acestor grupe:

Somnolenta, uscăciune în gură – xerostomie, dereglarea acomodării.

Indicațiile: voma în legănare (укачивание) cu 30-60' până la începutul călătoriei (avion, vapor)-Aeron.

Acțiunea durează până la 6 ore.



- c) Antipsihotice (neurolepticele) – perfenazină (etaperazină), trifluoperazină (triftazină), clorpromazină (aminazină), haloperidol.
- blochează receptorii dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei.

Eficace în voma de proveniență centrală, provocată de diferiți factori exogeni:

- remedii antitumorale
- glicozizi cardiaci (digitalieni)
- apomorfină
- radioprotectoare,
- morfină

precum și factorii endogeni

- azotemia
- boala actinică
- voma gravidelor (toxicoze)
- voma perioadei postoperatorii.
- radioterapie

În răul de mare nu sunt eficiente.



d) Diverse antivomitiv. (specifice)- acțiune centrală

Metoclopramida (reglan, cerucal) – derivat al procainamidei.

Blochează D<sub>2</sub>-receptorii din zona declanșatoare a centrului vomei. În doze mari blochează și receptorii 5-HT<sub>3</sub> serotoninici. Este mai activă decât clorpromazina, acționează și mai selectiv decât ea și nu provoacă depresie generală ca aminazina).

Se utilizează în:

- voma și grețurile legate de excitarea mucoasei tubului digestiv (boala ulceroasă, gastrite, colite, cancer al tractului gastro – duodenal),
- în boala actinică,
- uremie (azotemie) + Indicațiile prokinetice: mărește motilitatea stomacului și intestinului subțire și accelerează eliberarea stomacului. V.la prokinetice,
- în răul de mișcare nu este eficient.

Reacții adverse:

1. somnolență, uscăciune în gură, zgomot în urechi.
2. În doze mari provoacă simptome de parkinsonism.

Se administrează intern, i/v, i/m.

Domperidon – (motilium). Analog cu metoclopramida. Rău pătrunde bariera hemato-encefalică, provoacă hiperprolactinemie: Ca antivomitiv și prokinetic.

Tietilperazina (torecan). Derivat al fenotiazinei.

Blochează D<sub>2</sub>-receptorii zonei declanșatoare + acțiune inhibitoare directă asupra centrului vomitiv.

Este un preparat antivomitiv universal.

Nu provoacă acțiune sedativă și dereglări extrapiramidale (parkinsonism).

Efecte adverse : uscăciune în gură, somnolență, tahicardie, hipotensiune.

La adminis. îndelungată – parkinsonism.



e) Remedii antiemetiche eficiente sunt și inhibitorii (blocații) receptorilor 5HT<sub>3</sub> serotoninici (în SNC și periferici). Reprezentant – ondansetron (Zofran, Iatran).

Înlătură influența activantă a serotoninei asupra terminațiilor senzitive a n. vag în țesuturile periferice. Acțiunea centrală e legată de blocada receptorilor 5HT<sub>3</sub> ai zonei declanșatoare și celor presinaptici în terminațiile n.vag, care contactează cu centrul vămiei.

Este util pentru prevenirea și înlăturarea vămiei, motivată de chimioterapia tumorilor sau cu boala actinică.

Se administrează intern și i/v. Reacții adverse: cefalee, vertij, constipații.

Se deosebește de metoclopramida prin: Nu blochează dopaminoreceptorii și nu provoacă dereglări din partea sistemului extrapiramidal.

Din blocații al receptorilor 5HT<sub>3</sub> serotoninici face parte granisetron și tropisetron (navoban). Se absoarbe repede din TGI.

Acțiune îndelungată (24 ore). Se folosește în chimioterapia tumorilor. Se administrează odată în 24 ore (dimineața pe nemâncare). E suportat bine.

R. adv: cefalee, amețeli, dereglări dispeptice, posibilă hipertensiunea, halucinații vizuale.



f) În unele cazuri-diverse preparate: cu efecte antiemetiche:

- 1) anestezice locale
- 2) spasmolitice musculotrope
- 3) diuretice osmotice
- 4) analgezice
- 5) tranchilizante
- 6) glucocorticoizi (dexametazon) etc.



Antiemetiche se administrează în dependență de mecanismul de proveniență a vămiei.

Tipul vămiei	Remediile de profilaxie și tratament
1) Psihogenă – repulsie (aversiune) din cauza senzațiilor vizuale, auditive, olfactive și gustative.	1) A exclude excitantul. 2) Remedii sedative, tranchilizante
2) Centrală: <u>factori exogeni</u> – substanțe chimice, medicamentele: digitaliene, radioprotectoare, antitumorale (citostatice). <u>Factorii endogeni</u> – azotemia, boala actinică, voma gravidelor (toxicoza), voma perioadei postoperatorii. (Excitația hemoreceptorilor zonei declanșatoare (trigger-zonei) pe neuronii cărora se află D <sub>2</sub> -dopaminoreceptorii, serotoninici 5-HT <sub>3</sub> , M <sub>1</sub> -colinareceptorii. Pe fundul ventricolului IV al bulbului rahidian)	1) Neurolepticele (antipsihotice): perfenazină (etaperazină), meterazină, trifluoperazină (triftazină), clorpromazină (aminazină), haloperidol etc. 2) Antiemetiche specifice: tietilperazină, metoclopramidă; Inhibitorii 5-HT <sub>3</sub> -receptorilor serotoninici – ondansetron (zofran), tropisetron (navoban).



Tipul vomiei	Remediile de profilaxie și tratament
3) Excitația aparatului vestibular (cinetotozele, intervențiile chirurgicale și afecțiunile urechii interne), boala Ménière.	Antihistaminice, M-colinoblocante (scopolamină, Aeron), Tietilperazină.
4) Reflectoare. a) excitarea mucoasei stomacului. b) Extinderea organelor cavitate la dereglarea tranzitului	1. Anestezice locale. 2. Tietilperazină 3. Metoclopramidă 4. Analgezice (trimeperidină, fentanil)
Colică hepatică, renală, intestinală. c) Excitarea meningelui, hipertensiunea intracraniană: (meningită, traumă cerebrală).	5. Spasmolitice 1) Inlăturarea cauzelor. 2) Colinoblocante (atropină, platifilină) 3) Analgezice 4) Metoclopramidă 5) Spasmolitice 1. Tratament specific. 2. Terapie: deshidratarea. Diureticele osmotice, furosemid.



### Remediile antidiareice

#### Diarea

- de rând cu starea morală neplăcută,
- dereglează absorbția substanțelor nutritive, vitaminelor, sărurilor și apei.
- slăbește organismul și duce la dereglări grave a alimentației și echilibrului hidro-electrolitic.

#### Diarea:

- în insuficiența enzimelor digestive – se tratează cu preparate multienzimatice (pancreatină, orază etc.).
- în afecțiuni infecțioase – cu remedii antimicrobiene. Un preparat nou – diastopan (Nox-Tin) combinat din norfloxacina și tinidazol.

#### Pentru combaterea:

- diareei neurogene și alergice
- călătorului
- în disbacterioze
- în colite ulceroase
- în radioterapie
- la bătrâni.



Remediile antidiareice – remedii contra hiperactivității motorice a intestinului.

Preparate simptomatice și patogenetice

1. Preparate astringente, adsorbante și mucilaginoase

crește consistența scaunului, adsorb și protectoare efective în formele ușoare de diaree.

2. Colinoblocante – inhibă secreția și motilitatea-efecte antidiareice pronunțate, însă nu au acțiune selectivă și sunt utilizate rar:

Atropina, Butilscolamina (buscopan), Propantelina (probanin)

~ ● ~

~ ● ~

3. Analgezice opioide:

a) naturale efective, însă posedă un șir de efecte nedorite:

b) preparate de opiu, morfină, codeină, omnopon

c) sintetice:

- Difenoxilat (reasec) – atropină+difenoxilat (derivat piperidinic de tip.opioid) – influențează asupra ganglionilor intramurali ai intestinului subțire și asupra musculaturii netede a intestinului.
- reduce peristaltismul
- micșorează meteorismul
- reglează scaunul. Antidiareic cu acțiune puternică, cu spectru larg de acțiune. În diaree acută și cronică.

~ ● ~

~ ● ~

- Loperamid (imodium) – caps 2 mg., Pic.15 ml., sol.100 ml.
- Un derivat al fenilpiperidinei.
- După structură e apropiat cu fentanilul (analg. opioid) însă nu exercită acțiune analgezică (slabă).
- Se leagă cu receptorii  $\mu$ -opioizi ai intestinului și inhibă peristaltismul intestinal.
- Inhibă secreția lichidului și electroliților,
- Normalizează consistența conținutului intestinal.
- Mărește reabsorbția apei și electroliților.

4. Vegetale

a) Amibazina – acțiune analgezică analogică opioidelor. Drage 0,05; extr. din simarubă.

acțiune antidiareică :

- inhibă microflora
- micșorează secreția intestinală
- normalizează peristaltismul
- inhibă absorbția toxinelor
- contribuie la oprirea hemoragiilor, cicatrizarea ulcerelor intestinale.

a) Enterol 250 – micșorează secreția intestinală

~ ● ~

~ ● ~

5. Bacteriene – Probiotice cu scop: de inhibare a creșterii bacteriilor condiționat-patogene și eliminarea lor, majorarea nivelului lor inclusiv până la normalizarea bifido- și lactobacteriilor în intestinul bolnavilor, sanarea macroorganismului.

~ ● ~

~ ● ~

Inhibarea creșterii bacteriilor condiționat patogene și eliminarea acestora din urmă, creșterea nivelului de bifido- și lactobacili în intestinul pacienților până la normalizare, igienizarea macroorganismului.

În prezent, există mai multe grupe de preparate probiotice:

monocomponente, care conțin bacterii vii aparținând reprezentanților simbi-  
onților normali: bifidumbacterin, lactobacterin, colibacterin, enterol, bactisubtil,  
biosporin, sporobacterin;

policomponente: bifilong, bifacid, acipol, linex;

combinat: bifidumbakterinforte, bifilise, lysozyme;

recombinant: Subalin.



- Bificol (flac. de la 1-5 doze, comprimate câte o doză)
  - Normalizează microflora intestinală.
  - Indicații: În colite cronice cu disbacterioză ; stări de reconvalescență după infecții intestinale acute.
- Bactisubtil.
  - Caps. 1 mlrd. de Bacilis Subtilis în cultură pură uscată cu spori vegetativi.
  - Reglează flora saprofită. Din spori se eliberează: enzime ce contribuie la scindarea glucidelor, lipidelor, proteinelor și normalizează dereglările intestinale; enzime bacteriene ce lizează Proteus și alți microbi care provoacă diareea.
  - Indic.: Diareea, colită, superinfecții în terapia cu antibiotice de spectru larg.



### **Remediile antiflatulente (carminative)**

- Flatulența – formarea excesivă, nefiziologică a gazelor și eliminarea lor în continuu.
- *Antiflatulentele (carminativele)* – substanțe naturale sau sintetice care prin diverse mecanisme micșorează volumul excesiv de gaze în TGI; contribuie la eliminarea gazelor din stomac și intestin în meteorism.



Clasificarea (după mecanism de acțiune)

1. *Adsorbantele*-cărbunele medicinal, Medicas-E, Carbosem

2. *Substanțe tenzioactive* (modifică tensiunea superficială a bulelor de gaze)-*Simeticon* (espumisan)

3. *Carminative vegetale*:

- fructul de fenicul (Ulei de fenicul)
- specie antiflatulentă (carminativă)
- semințele mărarului mirositor, apa de mărar
- semințe de Chimen

4. *Parasimpatomimetice* (aceclidină, carbacol, neostigmină, galantamină).



Mecanismul:

Acțiunea carminativă – se datorește unei acțiuni iritante slabe la nivelul mucoasei, care provoacă o ușoară stimulare a motilității și relaxarea sfincterelor.

Indicațiile:

- 1) combaterea flatulenței și
- 2) distensiei gazoase postoperatorii,
- 3) în meteorisme,
- 4) în dispepsii.



**Remediile hepatotrope** – utilizate în tratamentul bolilor hepatice și căilor biliare:

Se subdivid în:

- remedii ce modifică secreția și excreția bilei.
- hepatoprotectoare
- remedii colelitolitice



**Remediile ce modifică secreția și excreția bilei**

Bila conține acizi biliari care emulsionează grăsimile în intestin și contribuie la absorbția lor și a vitaminelor liposolubile.

Insuficiența biliară poate fi legată de:

- dereglarea secreției bilei în celulele ficatului.
- dificultatea eliminării ei în duoden prin căile biliare.

Se subdivid în:

- remedii ce stimulează formarea bilei (coleretice sau colesecretice)
- remedii, ce contribuie la eliminarea bilei (colagoge sau colecinetice)



**Remediile ce stimulează formarea bilei (coleretice).**

Acizii biliari și sărurile lor: Acidul dehidrocolic (colagon), dehidrocolină.

Măresc secreția bilei de celulele hepatice. Mai puternic stimulează acizii biliari și colenzima la care se asociază și funcția remediilor substituente.

Preparatele bilei.

Alocol (compr.)

Comp. „Colenzima” (Conține bilă uscată, țesut pancreatic uscat, mucoasa uscată a intest. subțire de vite.)

Liobil (compr.)

Remedii de proveniența vegetală.

colosas –măcieșul, sirop

preparate de imortelă: flamina, extract, granule, specie colagogă

flacumină – planta „Scumpia,,

convavflavină – lăcrămioara

colagol (din mai multe plante)

matasa de popușoi (porumb),  
berberină bisulfat (alcaloid din planta Berberis)  
Remediile sintetice.  
osalmid (oxafenamidă)  
ciclovalon (cicvalon)  
nicodină  
contribuie la formarea bilei, posedă și acțiune spasmodică și purgativă, bacteriostatică.



**Remediile, ce contribuie la eliminarea bilei** (colecistokinetice, colekinetice)  
Relaxatoarele sfincterului Oddi.  
Colecistokineticele.  
colecistokinina (pancreozimin). (peptidă 33 aminoacizi).  
Obținută din mucoasa duodenală de porc și sintetic-provoacă constricția vezicii biliare. Se administ. i/v.  
Se folosește cu scop diagnostic – pentru a determina capacitățile contractile și conținutul vezicii biliare.  
manitol  
colagol – secretic și spasmodic (colekinetic)  
sulfat de magneziu – se introduce prin sondă în duoden, provoacă contracția reflexă a vezicii biliare și relaxează sfincterul Oddi.  
Uleiul vegetal (de măslina, floarea soarelui,trandafir – Rozanol spasmodic, bacteriostatic).  
Spasmodicele – relaxează sfincterul Oddi.  
colinoblocantele (atropină, platifilină)  
miotrope (papaverină, drotaverină (no-șpa), olimetină, bendazol (dibazol), benciclan fumarat (galidor), metociniu iodid (metacină), meteospasmil (mixt).



Colesecreticele și colekineticele se utilizează în:  
hepatita cronică  
colangite necalculoase  
colecistite  
colecistohepatite cronice  
perioada postoperatorie (asupra căilor biliare)  
aholie și hipoholie în hepatite  
ciroze  
colecistopatii  
calculi biliari-oxifenamida  
gastroenterita-nicodina  
dischinezii a căilor biliare  
Se administrează toate intern. Cu excepție colecistokinina-i/v



## Hepatoprotectoarele

ameliorează procesele metabolice în hepatocite  
măresc rezistența ficatului la influențe patogene (nocive)  
intensifică procesele regenerative (reparative) în ficat  
restitue funcțiile ficatului în diverse leziuni.  
stabilizează membrana hepatocitelor  
activează funcția detoxicantă a ficatului  
măresc pofta de mâncare și masa corporală (greutatea).



### Clasificarea

1. Preparatele cu structură flavonoidă  
Silibinină (legalon, silimarină, carsil, heparsil), Silibor, cianidanol (catergen)
2. De origine vegetală:  
Liv-52, valiliv, hepaliiv, octoliv, bilignină, rozanol, hepatofalc
3. Inductori ai sistemului enzimatic al ficatului:  
flumecinol (Zixorină)
4. Inhibitori ai oxidării peroxide a lipidelor:  
esențiale și esențiale – forte, (fosfolipide, vit B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, nicotinamidă, paton-  
tenat de sodiu); în „forte”-încă Vit B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, E.  
Fosfolipidele se înfiltrează în membrana hepatocitelor, stabilizînd-o se  
ameliorează funcțiile hepatice.
5. De origine animalieră – Hepatosan – din hepatocite uscate de porc.



### Remedii sintetice:

Ademetionină (heptal) –componentul activ este S-adenozil-L-metionin–  
Un substrat fiziologic a multor reacții biologice;  
un component al multor țesuturi și medii lichide ale organismului;  
participă la reacțiile de transmetilare – ca donator a grupei metilice;  
în leziunile ficatului are loc un deficit de ademetionină endogenă.

Ademetionina exogenă (heptal) ajută la prevenirea acumulării metaboliților  
toxici în hepatocite și contribuie la menținerea adeziunii (вязкость) normale a  
membranelor celulare, fără de care e imposibilă activitatea normală a enzimelor  
membranodependente.

Ademetionina mai e implicată în sinteza catecolaminelor (adr.) și restituie  
nivelul de neurotransmițători și sensibilitatea receptorilor (exemplu-noradrener-  
gici).

Ea mai sporește concentrația de serotonină în creier.

#### Indicații:

Un antidepresant, ce posedă concomitent acțiune timoleptică și somatotropă.  
Hepatoprotector puternic.

Contribuie la metabolismul și scindarea (hidroliza) alcoolului în organism –  
pentru șoferi. Dispare repede din farmacii.

Intensifică creșterea părului pe cap – au observat frizerii spitalelor unde pacienții au primit heptral.

*Forma de livrare:*

Tablete cu membrană ce se dizolvă în intestin N20.

Flacoane cu substanță liofilizată pentru injecții – 0,4g. + 5 ml solvent în fiole.



*Indicațiile de administrare pentru hepatoprotectoare:*

hepatite acute și cronice

ciroze

lezarea ficatului cu dereglarea funcțiilor (medicamentoase, intoxicații, radiație)

lezări toxico-metabolice (Silibinin (legalon, carsil, silimarin), Sirepar, Liv-52, Hepaliv).

hiperbilirubinemie funcțională și posthepatitică (Zixorina).

degenerarea lipofilă a ficatului

lezări hepatice în diverse maladii (diabet, alcoolism, radiație), (Esențiale).

boli hepatice cronice

bolile pancreasului și a vezicii biliare

gastrită hipoacidă cronică.



### **Colelitoliticele**

Colesterolul (colesterina) se dizolvă în bilă sub influența acizilor biliari și lecitinei, care împreună cu colesterolul formează micelle.

Dacă cantitatea de colesterol secretat cu bila depășește cantitatea de acizi biliari și lecitină, atunci e posibilă cristalizarea colesterolului și formarea calculilor biliari.

Unul din mecanismele de combatere a calculilor biliari constă în reducerea concentrației de colesterol.

Capacitate de a reduce nivelul de colesterol în bilă posedă acidul chenodezoxicolic (chenodiolul), care de obicei se sintetizează în organism.

În administrarea de lungă durată a chenodiolului e posibilă chiar și dizolvarea calculilor biliari deja formați.

Acidul urzodezoxicolic posedă capacități și mai pronunțate de a reduce nivelul colesterolului în bilă, decât chenodiolul (în concentrații mari se conține în fierea ursului).

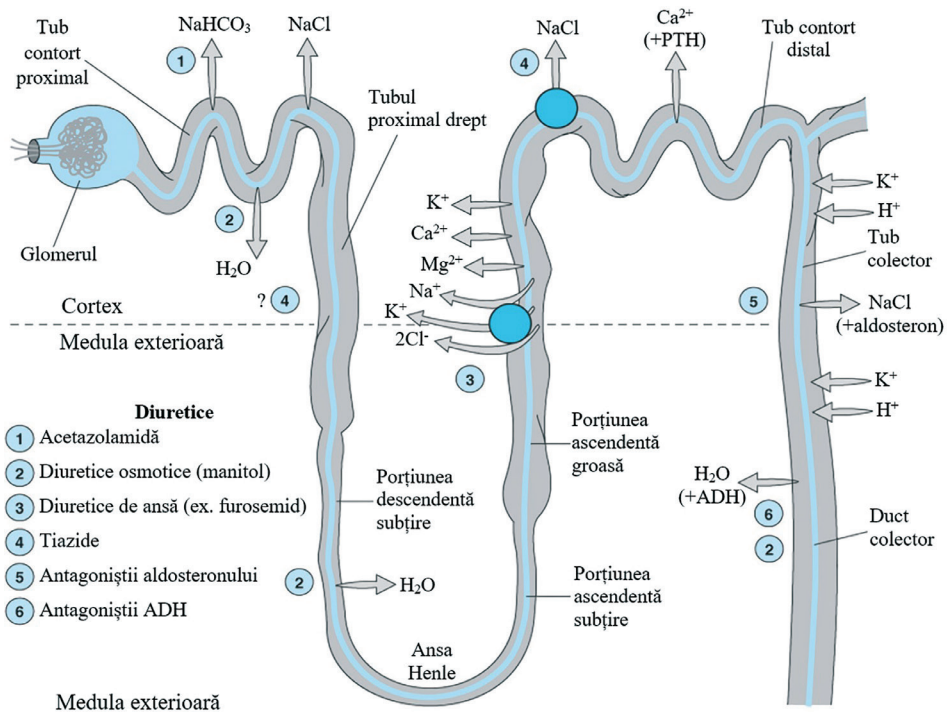
Colelitoliticele contribuie la dizolvarea calculilor biliari necalcificați colesterolici (conțin săruri de Ca mai puțin de 4%) cu dimensiuni mici – până la 20 mm.



### 3.20. Diuretice. Medicamentele antigutoase. Preparatele utilizate în nefrolitiază, substituenții de volum plasmatic și cu influență asupra echilibrului acido-bazic

#### Diureticele

preparatele care contribuie la eliminarea electroliților și apei în tubii renali cu creșterea vitezei și volumului diurezei cu micșorarea hidratării țesuturilor și înlăturarea edemelor

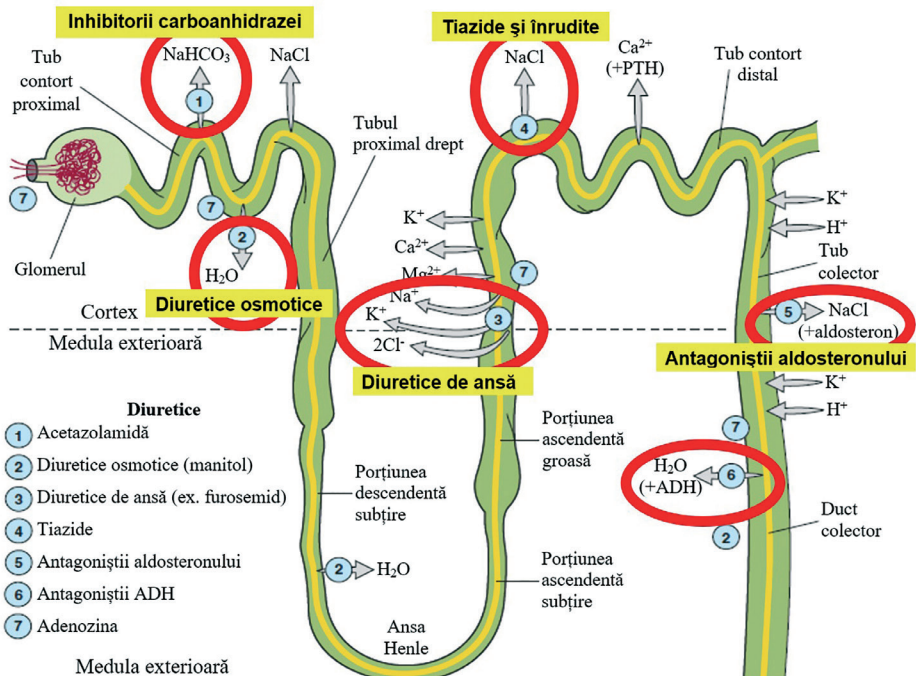


#### Clasificarea după locul acțiunii în nefron

- **la nivelul glomerulelor:** glicozidele cardiace, metilxantenele, vasodilatoarele;
- **la nivelul tubilor proximali:** acetazolamidă, sultiam;
- **la nivelul ansei Henle (segmentul ascendent):** furosemid, torasemid, acid etacrinic;
- **la nivelul segmentului cortical al ansei Henle și tubului distal:**
  - diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă, politiazidă ;
  - preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, indapamid, metolazon;



- la nivelul segmentului terminal al tubilor distali și tubii colectori: triamteren, amilorid, spironolactonă, canrenonă, eplerenonă;
- pe parcursul nefronului, dar preponderent tubii proximali: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit.



## Clasificarea după mecanismul de acțiune

### A. cu acțiune asupra proteinelor membranare (receptori) specifice ale epitelului tubilor renali:

- diureticele de ansă: furosemid, torasemid, acid etacrinic;
- diureticele tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazidă, politiazidă;
- preparatele înrudite cu tiazidele – clortalidon, indapamid, metolazon;
- antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului – triamteren, amilorid.

### B. ce măresc presiunea osmotică în tubii renali:

- diureticele osmotice: manitol, ureea (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.

## Clasificarea după viteza apariției și durata efectului

**A. cu acțiune rapidă și de scurtă durată:** debut minute – 1 oră; durata – 2-8 ore:

- diureticele osmotice: manitol, uree (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit;
- diureticele de ansă: furosemid, torasemid, acid etacrinic;

**B. cu acțiune și durată medie:** debut peste 1-3 ore; durata – 8-24 ore:

- diuretice tiazidice: hidroclorotiazidă, ciclotiazid;
- diureticele înrudite cu tiazidele: indapamid, metolazon;
- antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului: triamteren, amilorid;
- inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam.

**C. cu acțiune lentă și durată lungă:** debut 2-4 ore la 2-5 zile; durata – 2-7 zile:

- diureticele tiazidice: politiazidă;
- diureticele înrudite cu tiazidele: clortalidon;
- antagoniștii concurenți ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.



### Diureticele osmotice

#### Mecanismul de acțiune

- Diureticele osmotice cresc presiunea osmotică în sânge → atragrea lichidului în patul vascular → cresc VSC → intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară → ↑ presiunea osmotică în tubii proximali și segmentul descendent îngust al ansei Henle → ↑ fluxul urinei prin nefron → rețin reabsorbția primară a apei și secundară a Na → ↑ diureză apoasă.



#### Efectele

- efect diuretic, efect deshidratant, efect dezintoxicant.
- Manitolul și preparatele similare ↑ excreția practic a tuturor electroliților – Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> și fosfaților.
- Diureticele osmotice influențează și parametrii funcționali: ↑ fluxul renal prin diferite mecanisme cu o modificare variată a vitezei filtrației renale.



#### Indicațiile

- edem cerebral (nu în traume și procese inflamatorii);
- edem pulmonar de origine toxică;
- 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 inflamatoare.



### Contraindicațiile

- anurie, obstrucție mecanică urinară; afecțiuni renale grave;
- Insuficiență cardiacă acută și cronică;
- edem pulmonar de origine cardiovasculară;
- Ictus hemoragic, hemoragie subarahnoidiană;
- Hiponatriemie, hipokaliemi, hipocloremie;
- Insuficiența hepatică (ureea).
- cu precauție în insuficiența cardiovasculară nemanifestă

~ ● ~

~ ● ~

### Reacțiile adverse

- deshidratare, hiponatriemie; fenomenul rebound (ureea);
- cefalee, greață, vomă; flebite, tromboze;
- acutizarea sau manifestarea insuficienței cardiace, edemului pulmonar;
- insuficiență renală acută.

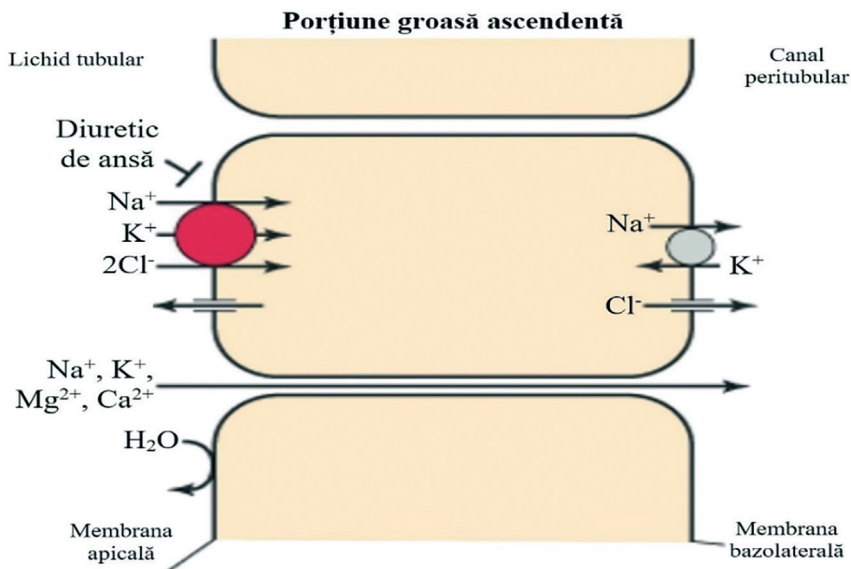
~ ● ~

~ ● ~

### Diureticele de ansă

#### Mecanismul de acțiune

- Blocada grupelor tiolice (SH) ale enzimelor celulelor epiteliale a părții ascendente a ansei Henle cu inhibarea proceselor energetice (fosforilării oxidative și glicolizei) → ↓ reabsorbția activă a ionilor de Na, Cl și parțial K;
- Relaxare musculaturii netede a vaselor cu ↑ sintezei prostaglandinelor ( $I_2$ ,  $E_2$ ) → ↑ fluxului renal și filtrației glomerulare;
- Inhibă carboanhidraza (mecanism secundar);
- Inhibă reabsorbția activă a Mg și ulterior a Ca.



~ ● ~

~ ● ~

## Efectele

- ↑ diurezei datorită intensificării eliminării Na (primar), K, Cl, Mg, Ca;
- Vasodilatație – ↓ tonusului vascular, îndeosebi a venelor, cu ↓ psarcinii;
- ↑ fluxului renal și filtrației glomerulare;
- Antihipertensiv – ↓ PA (acțiune natriuretică, ↓ volemiei, ↓ tonusului vascular)

## Indicațiile

- insuficiența cardiacă acută sau cronică refractară;
- insuficiența renală acută cu oligurie sau anurie, profilaxia 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;
- hipercalemie esențială și în hipercalemia indusă de hipervitaminoza D.



## Contraindicațiile

- hipokaliemie și hiponatriemie marcată;
- alcaloză;
- stare de deshidratare și hipovolemie;
- intoxicația cu digitalice;
- ciroză hepatică decompensată (stare de precomă sau comă);
- coma diabetică;
- glomerulonefrita acută;
- lactația (acidul etacrinic);
- copii până la 2 ani;
- hipersensibilitate la preparat.

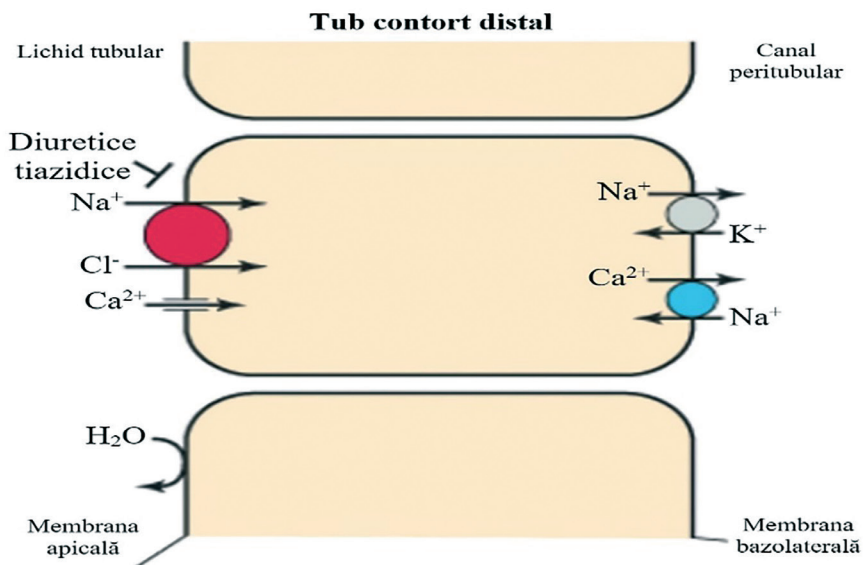
## Precauțiile pentru administrare

- insuficiența cardiacă gravă;
- la pacienții cu diabet, gută;
- primul trimestru al gravidității;
- la asocierea cu antiinflamatoriile nesteroidiene și steroidiene.
- la asocierea cu aminoglicozidele, cefalosporinele (crește pericolul oto- și nefrotoxicității, efectului miorelaxant);

## Reacțiile adverse

- hipokaliemia, hiponatriemia, hipocalciemia, hipomagnemia;
- deshidratare, alcaloză hipocloremică; hipercalemie;
- hiperuricemie, hiperazotemie, hiperglicemie;

- ototoxicitate (la utilizarea i/v și de doze mari);
- nefrotoxicitate, formare de calculi renali (fosfați și oxalați de calciu);
- reacții alergice;
- dereglări dispeptice;
- ↑ toxicității glicozidelor cardiace.



### Diuretice tiazidice și înrudite

#### Mecanismul de acțiune

Preparatele se secretă în tubii proximali, iar apoi:

- inhibă reabsorbția activă a Na și pasivă a Cl;
- dereglează procesele de producere și utilizare a energiei (glucozei);
- în doze mari inhibă carboanhidraza.

#### Efectele

- efect diuretic; neînsemnat ↓ viteza filtrației glomerulare și fluxului renal;
- ↓ concurrent excreția urașilor cu acutizarea gutei;
- ↑ reabsorbția Ca ce duce la hipercalemie, secundar ↑ excreția Mg;
- ↓ toleranța la glucoză, ↑ nivelul glucozei în sânge și agravarea diabetul zaharat;
- efect paradoxal în diabetul insipid și enureza nocturnă prin amplificarea acțiunii hormonului antidiuretic.
- efect antihipertensiv

Indapamid SR (nu are efecte metabolice) cardioprotector nefroprotector

#### Indicațiile

- insuficiența cardiacă cronică (monoterapie sau în asocieri);

- hipertensiunea arterială esențială și simptomatică;
- edeme de diferită origine (fără dereglările filtrației glomerulare).
- calciuria idiopatică, urolitiază (calculi oxalați în tubi);
- diabetul insipid (forma nefrogenă);
- enureza nocturnă; glaucom;

~ ● ~

~ ● ~

### Contraindicațiile

- graviditatea (îndeosebi I trimestru); alergie la preparate;
- guta, hiperuricemia; ciroza hepatică decompensată;
- diabet zaharat; insuficiența renală avansată;
- cu precauție în: insuficiență renală moderată, ciroza hepatică și insuficiența cardiacă (risc de aritmii), hipercreatinemie, dereglări electrolitice.

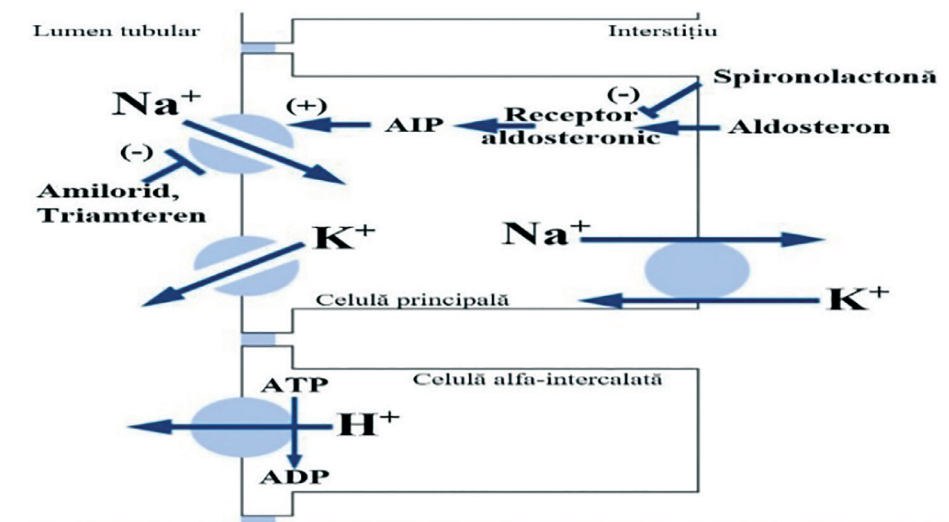
### Reacțiile adverse

- hiponatriemie, hipokaliemie, hipokaligistie; hipomagniemie, hipercalcemie;
- hiperglicemie, hiperlipidemie, glucozurie; hiperuricemie;
- alcaloză hipocloremică; alcaloză hipokaliemică metabolică;
- Dereglări dispeptice (greață, vomă); Fotosensibilizare, dermatite;
- Reacții alergice cutanate (erupții, prurit); Icter, pancreatită;
- Anemie hemolitică, trombocitopenie; Slăbiciune, oboseală, parestezii;
- Tromboze și emboli vasculare.

### Antagoniștii concurenți ai aldosteronului

#### Mecanismul de acțiune

Spironolactona + receptorii pentru aldosteron → preîntâmpină efectele mineralocorticoidului a reabsorbției de schimb între Na și K cauzate de transcripția genelor ce cresc activitatea canalelor membranei apicale și ATP-azei bazolaterale.



### Efectele.

- efect diuretic slab, efect antihipertensiv,
- efectul diuretic se caracterizează prin eliminarea Na și Cl cu un echivalent osmotic de apă. Scade excreția de K și H.
- efect anabolizant efect virilizant (similară cu cea a testosteronului).
- urina devine alcalină prin eliminarea HCO<sub>3</sub>.



### Indicațiile

- hiperaldosteronismul primar (boala Kron în cazul imposibilității intervenției chirurgicale);
- hiperaldosteronismul secundar în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă etc.;
- hipertensiunea arterială (în asocieri cu diureticele ce provoacă hipokaliemie);
- edeme la nou-născuți și copii în primele luni de viață.
- edeme refractare, în asocieri cu furosemid;
- hipokaliemie, profilaxie și tratament în cazuri refractare;
- situații ce necesită ↑ potasiului în organism (paralizie familială, miastenie gravă, aritmii ectopice cu hipokaliemie, ileus cu hipokaliemie).

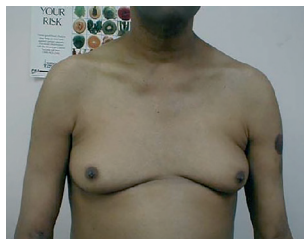


### Contraindicațiile și precauții

- Hiperkaliemie, hipercalcemie, hiponatriemie; insuficiență renală acută;
- insuficiență hepatică gravă; graviditatea (I trimestru), lactația;
- cu precauție în: insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asocieri cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie.

### Reacțiile adverse

- hiperkaliemie, hiponatriemie; acidoză metabolică;
- dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostomie);
- ginecomastie, impotență la bărbați; hirsutism la femei;
- somnolență, cefalee, erupții cutanate



### Antagoniștii neconcurenți ai aldosteronului

#### Mecanismul de acțiune

- triamterenul și amiloridul blochează canalele selective pentru Na dereglând transportul lor pasiv prin membrana apicală;
- posibil, influențează asupra proteinelor ce asigură transportul Na, iar reducerea secreției K este secundară.

### Indicațiile

- maladiile cardiovasculare cronice (hipertensiunea arterială etc.)
- insuficiența cardiacă cronică;
- în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie.



### Contraindicațiile

- hiperkaliemie, hiper calciemie, hiponatriemie; insuficiență renală acută;
- insuficiență hepatică gravă; graviditatea (I trimestru), lactația;

### Precauții în:

- insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie

### Reacțiile adverse

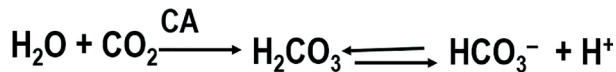
- hiperkaliemie, hiponatriemie; acidoză metabolică;
- dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostomie);
- **traimteren:** dureri musculare, anemie megaloblastică, hiperglicemie, hiperazotemie;
- **amilorid:** paretezii, colaps, dureri musculare, hiperglicemie



## Inhibitorii carboanhidrazei

### Mecanismul de acțiune

- inhibă carboanhidraza ce catalizează reacția de hidratarea și deshidratarea a acidului carbonic ( $H_2CO_3$ );
- nu are loc schimbul ionului de H cu Na;
- inhibă carboanhidraza în alte țesuturi (ochi, creier) cu ↓ secreției de bicarbonat în umoarea apoasă și licvorul cerebrospinal;
- se pierd cantități importante de  $HCO_3$  ce duc la o acidoză hipercloremică toxică cu ↑reabsorbției Na și Cl în alte segmente ale tubilor renali;
- efectul diuretic se micșorează la utilizarea continuie de câteva zile;
- inhibă carboanhidraza din focarul epileptic.

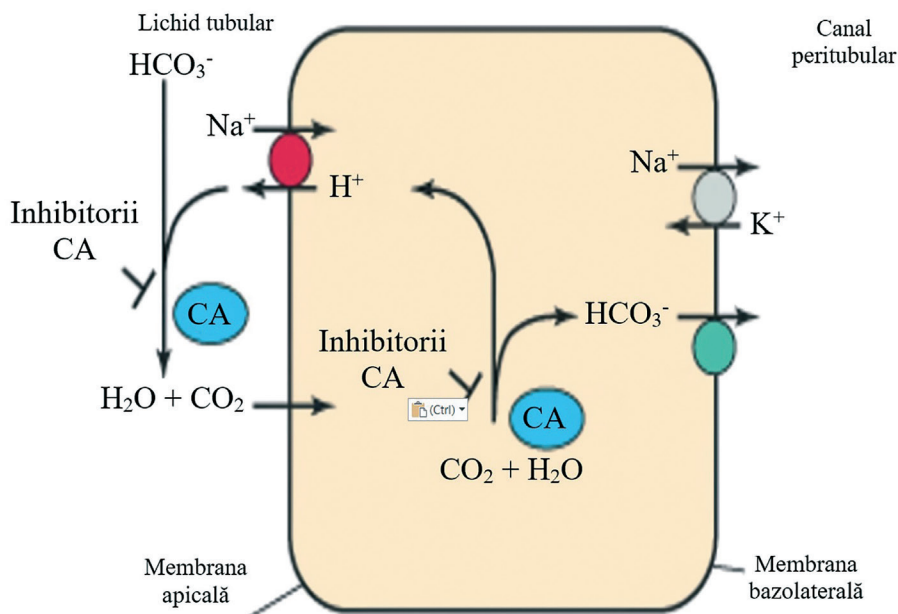


### Efectele.

- diuretic moderat de durată medie, care se ↓ la utilizarea timp de câteva zile (3-5 zile);
- antiglaucomatos; antisecretor gastric; antiepileptic.



## Tub proximal



### Indicațiile

- glaucom; alcalinizarea urinei;
- alcaloza metabolică; epilepsie;
- formele acute ale maladii alpieniștilor;
- unele forme de paralizie periferică hipocalciemică;
- hiperfosfatemie gravă (pentru excreția fosfaților)

### Contraindicațiile

- hipersensibilitate la sulfonamide, insuficiență hepatică gravă, ciroză hepatică;
- insuficiență renală; insuficiența suprarenalelor;
- precauții la bolnavii cu diabet zaharat, acidoză, graviditate, afecțiuni mdulare.

### Reacțiile adverse

- acidoză metabolică hipercloremică;
- fosfaturie și hipercalcemie cu formarea de calculi renali;
- hipokaliemie, hiponatriemie;
- somnolență și parestezii la doze mari;
- reacții alergice (febră, erupții, nefrită interstițială, mielosupresie).

## **Preparatele antigutoase preparate ce inhibă formarea sau contribuie la eliminarea acidului uric**

### **Clasificarea**

#### **A. Preparatele utilizate în criza gutoasă**

1. cu acțiune specifică: colchicină
2. cu acțiune nespecifică:
  - antiinflamatoare nesteroidiene: indometacină, fenilbutazonă, diclofenac, ibuprofen;
  - antiinflamatoare steroidiene: prednisolon, metilprednisolon, dexametazonă.

#### **B. Preparatele utilizate în profilaxia gutei**

1. Uricoinhibitori (uricostatice): alopurinol, acid orotic;
2. Uricozurice (uricoelimatorii): probenecid, sulfpirazonă, etebenicid, benzbramaronă;
3. Uricolitice: uratoxidază, hepatocatalază.



### **Colchicina**

**Mecanismul de acțiune:** colchicina + tubulina (proteină din microtubulii celulare) → inhibă activitatea polinuclearelor neutrofile (diapedeza, fagocitoza etc.)

#### **Efectele antiinflamatoare:**

- inhibă migrarea leucocitelor spre focarul inflamator;
- reduce fagocitoza cristalelor de acid uric;
- blochează metabolismul polinuclearelor din zona inflamată;
- împiedică eliberarea enzimelor lizozmale și a mediatorilor proinflamatori



#### **Indicațiile:**

- tratamentul crizei de gută; prevenirea crizelor de gută;
- alte: artrita acută la bolnavii cu sarcoidoză, sclerodermie, poliartrita reumatoidă.

#### **Contraindicațiile**

- insuficiență renală avansată;
- hemopatii maligne (supraveghere strictă în caz de tratament cu citostatice)
- sarcină și lactație; maladii hepatice avansate;



#### **Reacțiile adverse**

- dereglări digestive funcționale: greață, vomă, dureri abdominale intense, diaree;
- tulburări hematologice: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică;

- dereglări sexuale: azospermie, cicluri anovulatorii;
- reacții alergice: erupții cutanate; diverse: alopecie, necroză locală la injectarea paravenoasă.

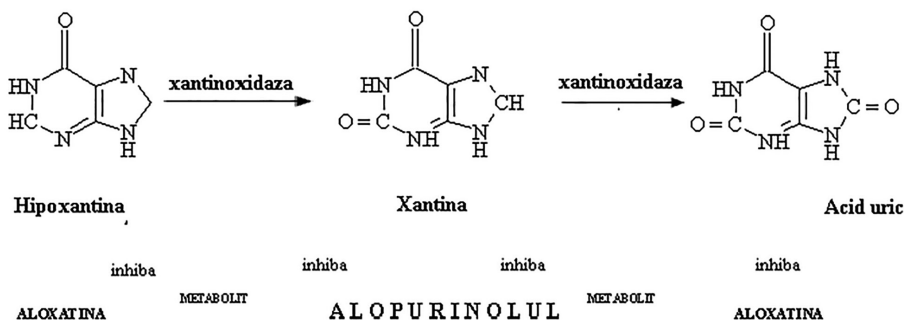
În caz de supradozare: simptome digestive marcate, deshidratare, stare de șoc, anurie, convulsii, deprimare respiratorie.



## Uricoinhibitorii

### Mecanismul de acțiune al alopurinolului

- blocarea formării metabolice a acidului uric prin inhibarea competitivă a xantinoxidazei și necompetitivă prin metabolitul alopurinolului – aloxantina, acțiunea căruia este mai slabă, dar de durată mai lungă;
- blocarea formării acidului uric determină scăderea uricemiei, favorizează dizolvarea cristalelor de urat din tofi gutoși;
- eliminarea urinară a uratului scade și apar hipoxantina și xantina.



### Indicațiile

- hiperuricemii primare sau secundare;
- guta cu tofi și artrită, în prezența nefropatiei și/ sau a calculozei uratice;
- stările de hiperuricemie, provocate de distrugerea celulară masivă în unele boli canceroase: leucemii, limfoame etc.;
- chimioterapie și radioterapie;
- psoriasis;
- terapia masivă cu glucocorticoizi etc.



### Contraindicațiile:

- criza acută de gută; sarcină și lactație;
- insuficiență hepatică și renală gravă; hipersensibilitate la preparat

### Reacțiile adverse:

- dereglări digestive: greață, epigastralgie (îndeosebi pe stomac gol), diaree;
- reacții alergice:

- erupții cutanate papuloeritematoase, pruriginoase;
- dermatită exfoliativă (cu fenomene de vasculită, febră),
- sindromul Stevens–Johnson;
- reacții de hipersensibilitate (febră, erupții cutanate, eozinofilie, adenopatii, artralgii);
- rar: cefalee, vertij, depresie medulară, alopecie, ginecomastie;
- creșterea tranzitorie a transaminazelor.



### Uricozuricele

**Mecanismul de acțiune:** probenecidul, sulfinpirazona și benzbromarona inhibă reabsorbția acidului uric la nivelul tubilor proximali cu facilitarea eliminării lui și ↓uricemiei.

#### Efectele farmacodinamice:

- ↑ eliminarea urinară a acidului uric (uricozuria);
- ↓ nivelul acidului uric în sânge (uricemia);
- mobilizează urații din țesuturi, cu ↑concentrației acidului uric (ce poate acutiza guta până la accese);
- potența uricozurică și durata efectului, în funcție de preparat, descrește astfel: benzbromaronă (24-48 ore) >sulfinpirazonă (12 ore)>probenecid (12 ore);
- inhibă secreția tubulară a benzilpenicilinei (probenecid);
- acțiune antiagregantă (sulfinpirazonă);



#### Indicațiile:

- tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală (probenecid, sulfinpirazonă);
- tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală și scăzută (benzbromaronă);
- tratamentul hiperuricemiei simptomatice (benzbromaronă, probenecid);
- endocardita streptococică (probenecidul ca adjuvant în tratamentul cu benzilpenicilină).



#### Contraindicațiile:

- criza de gută;
- sarcină (sulfinpirazonă, benzbromaronă);
- ulcer gastroduodenal evolutiv (probenecid, sulfinpirazonă);
- afecțiuni renale (probenecid, sulfinpirazonă);
- insuficiență hepatică (sulfinpirazonă);
- hiperuricemie în hemopatiile maligne (probenecid, benzbromaronă);
- deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (probenecid);

- hiperuricemie prin hiperproducție de acid uric (probenecid).



### Reacțiile adverse

#### Probenecid:

- fenomene dispeptice: greață (8 – 10%); erupții cutanate și alte reacții alergice;
- disfuncție renală și hepatică; sindrom nefrotic (rareori);
- anemie aplastică; excitația sistemului nervos.

#### Sulfinpirazona:

- tulburări digestive (rar);
- ulcer, hemoragii gastro-intestinale (foarte rar);
- erupții cutanate, febră;
- anemie, leucopenie; trombocitopenie, agranulocitoză;
- afectare toxică a ficatului și rinichilor.



### Uricoliticele

**Mecanismul de acțiune:** uratoxidaza – enzimă proteolitică care activează transformarea acidului uric în alantoină solubilă ce se elimină ușor prin urină. Efectul este rapid și durabil.

**Indicațiile.** Ca tratament de urgență al hiperuricemiei severe în:

- guta cronică severă tofacee;
- hemopatii maligne (în tratamentul cu citostatice);
- insuficiență renală la pacienții cu hemodializă (înaintea ședinței).

#### Contraindicațiile:

- sarcină;
- hipersensibilitate la preparat.

#### Reacțiile adverse:

- reacții alergice: erupții cutanate, bronhospasm, edem Quincke, șoc anafilactic;
- crize acute de gută (se asociază cu colchicina).



### Preparatele utilizate în urolitiază

#### Clasificarea

##### I. Preparatele ce modifică pH-ul urinei:

- Ce acidifică urina: amoniu clorid și citrat, arginină și calciu clorid
- Ce alcalinizează urina: hidrocarbonat de sodiu, magurlit, blemaren, soluran, uralit

##### II. Preparatele spasmolitice:

- Miotrope: drotaverina, papaverina, bendazol etc.
- M-colinoblocante: atropina, platifilina etc.

- Vegetale: cistenal, pinabina, avisan, urolesan, fitolizină etc

### III. Preparatele antimicrobiene:

- Antibioticele, Sulfamidele, Nutrofuranii, Chinolonele etc.



## Preparatele utilizate în dereglările echilibrului hidro-electrolitic

### Clasificarea

#### A. Soluțiile cristaloide

##### 1. Soluțiile saline:

- **izotone:**
  - simple- soluția 0,9% clorură de sodiu;
  - polielectrolitice – soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer–Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.
- **hipotone:**
  - simple – soluție clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;
  - polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.
- **hipertone** – clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%

##### 2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%

#### B. Sărurile minerale

- **Preparatele kaliului** – kaliu clorid, kaliu hidrocarbonat, asparcam, panangină;
- **Preparatele natriului** – natriu clorid, natriu hidrocarbonat, natriu acetat, natriu lactat, natriu citrat
- **Preparatele calciului** – calciu clorid, calciu gluconat, calciu carbonat, calciu levulinat etc.
- **Preparatele magneziului** – magneziu sulfat, magneziu clorid, asparcam, panangină



## Preparatele utilizate în deshidratarea izotonă

Soluția 0,9% clorură de sodiu (soluția salină izotonă, serul fiziologic).

### Proprietățile farmacologice.

- conține 154 mmol Na și 154 mmol Cl în 1000 ml soluție,
- constituenți normali ai lichidului extracelular
- esențiali pentru menținerea echilibrului electrolitic.
- menține presiunea osmotică a plasmei și lichidului extracelular.

### Indicațiile:

- în hipovolemie ca substituent al volumului sângelui circulant;
- în deshidratarea izotonă;
- ca solvent (dizolvarea și/sau diluarea) al preparatelor
- în alcaloză hipocloremică.



### **Contraindicațiile**

- stări de acidoză; deshidratarea hipertonă;
- hipernatriemie, hipoproteinemie, hipokaliemie; hipoglicemie;
- predispoziție la dem pulmonar, cerebral; insuficiența cardiacă congestivă;
- insuficiența renală.



### **Reacțiile adverse.**

- 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)



### **Preparatele utilizate în deshidratările hipotone**

Soluțiile hipertone clorură de natriu (5%;5,85%;10%;20%)

### **Proprietățile farmacologice.**

- substituent al ionilor de sodiu.
- efect de substituent plasmatic.
- manifestă efect deshidratant și antimicrobian.

### **Indicațiile:**

- hiponatriemie marcată (hipocloremie); deshidratare hipotonă;
- gargarisme în anginele catarale; tratamentul local al plăgilor în chirurgie.



### **Contraindicațiile:**

- hipervolemie, hipertensiunea arterială, edeme periferice și edem pulmonar;
- insuficiența cardiacă; insuficiența renală; toxicoza gravidelor.

### **Reacțiile adverse.**

- principală reacție adversă 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%) NaCl pe glucoză

- la 1000 ml – 31 mmol Na<sup>+</sup> și Cl, 33,8 g glucoză.
- se utilizează preponderent pentru restabilirea apei pierdute în deshidratările hipertone (deshidratarea intracelulară),
- glucoza este utilizată în metabolism ca resursă energetică



## Preparatele utilizate în tratamentul dereglărilor acido-bazice

### Clasificarea

#### Preparatele ce acidifică pH-ul

- amoniu clorid, natriu clorid, kaliu clorid,
- acid clorhidric, L-arginină, L-lizină, acid ascorbic,
- spironolactona.

#### Preparatele ce alcalinizează pH-ul

- hidrocarbont de Na, acetat de natriu, citrat de natriu, lactat de natriu;
- trometamol.



## Preparatele utilizate în stările de acidoză.

### Hidrocarbonatul de natriu. Proprietățile farmacologice.

- $\text{NaHCO}_3$  intră în reacții cu valențele acide ( $\text{H}^+$ ):  $\text{NaHCO}_3 + \text{H}^+ = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{Na}^+$
- acționează rapid, preponderent în spațiul intravascular și extracelular.
- $\text{NaHCO}_3$  de natriu se folosește în acidoza metabolică.
- Intravenos: 200-500 ml/zi 1,4% sau 200 ml/zi 4% sau 75-100 ml 8,4%.
- Oral se indică câte 8-10 g/zi.

### Contraindicațiile

- alcaloza metabolică; hipokaliemie, hiponatriemie;
- stări ce nu necesită supliment de natriu (insuficiența cardiacă, edem pulmonar, edeme generalizate, eclampsie etc.)

### Reacțiile adverse:

- alcaloză metabolică; edem pulmonar;
- încărcare hidrosodică și osmotică; agravarea insuficienței circulatorii;
- risc de aritmie în alcaloză; acidoză intracelulară.



## Trometamol (trisamina, tris, THAM)

- acționează ca bază aminată care după reacția cu apa:  
 $\text{THAM} + \text{H}_2\text{O} = \text{THAMH}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$
- 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  $\text{NaHCO}_3$ .
- avantaj – conținutul mic de natriu (29 mEq/l),
- dezavantajele: inhibiția respirației, inducerea unei hiperosmolarități prin  $\text{THAMH}^+$ .
- Preparatul se administrează intravenos în general 250-750 ml/zi





### **L-arginina clorhidrat.**

- Se livrează în fiole soluție molară (21,07%) 20 ml ce conține câte 1 mmol/ml clor și L-arginină.
- utilizată 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.
- este contraindicată în acidoze.

### **Soluția KCl 4%.**

- Indicațiile: hipokaliemie, alcaloză hipokaliemică, supliment la soluțiile infuzabile fără kalium.
- Contraindicațiile: 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.



## **Substituenții de volum plasmatic**

### **Clasificarea**

#### **A. Soluțiile cristaloidale**

##### **1. Soluțiile saline:**

###### **• izotone:**

- simple- soluția 0,9% clorură de sodiu;
- polielectrolitice – soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer-Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.

###### **• hipotone:**

- simple – soluție clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;
- polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.

###### **• hipertone – clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%**

##### **2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%**

### **Substituenții de volum plasmatic**

#### **B. Soluții coloidale**

##### **1. Dextranii:**

- cu masă moleculară mică – neopolividon, manitol, sorbitol;
- cu masă moleculară medie – dextran 40;
- cu masă moleculară mare – dextran 70.

##### **2. Amidonuri – hidroxietilamidon (volecam, poliver, venofundin, longasteril, refortan, stabizol etc.);**

##### **3. Polimerii polipeptidici – poligelina, oxipoligelatina, gelatină-polisucinat.**

##### **4. Preparatele sângelui – albumina umană, plasma.**



## Dextranii 40 și 70

### Efectele

- **efect de volum** – restabilesc VSC prin volumul de dextran administrat și lichidul atras din țesuturi;
- **efect hipertensiv** – ↑ presarcina, debitul cardiac, PA;
- **efect antitrombotic** – ↓ vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;
- **efect diuretic** – ↑ VSC și intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;
- **efect detoxicant** – ↑ VSC → produce hemodiluție cu ↓ concentrației relative a toxicului și ↑ eliminarea lui prin acțiunea diuretică).



### Indicațiile

- tratamentul și profilaxia șocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.);
- maladii cauzate de dereglări ale microcirculației;
- profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynoud, chirurgia vasculară și plastică, cardiochirurgie;
- tratamentul intoxicațiilor în combustii, peritonite etc.;
- hipotensiuni arteriale acute.



### Contraindicațiile.

- 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.

- 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

## Dextranii cu masă moleculară mică.

### Efectele

- **efect detoxicant** – prin adsorbția toxinelor și ↑ VSC → produce hemodiluție cu ↓ concentrației relative a toxicului și ↑ eliminarea lui prin acțiunea diuretică);
- **efect diuretic marcat** – ↑ VSC și intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;

- **efect de volum-** restabilesc VSC prin volumul de dextran administrat și lichidul atras din țesuturi;
- **efect hipertensiv** – ↑ PA, debitul cardiac, presarcina
- **efect antitrombotic** – ↓ vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;



### Indicațiile

- intoxicații în peritonite, combustii, boala actinică, postoperatorii, infecțiile gastrointestinale, septicemie, boala hemolitică și toxemiile nou-născuților;
- intoxicații cu medicamente și toxine dializabile;
- toxicoza gravidelor.

Eficacitatea este comparativ mai mică în:

- tratamentul și profilaxia șocul 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.
- Enteral se indică: în infecțiile gastrointestinale acute, toxico-infecțiile alimentare; insuficiența hepatică sau renală acută; toxicoza gravidelor etc.

### Contraindicațiile:

- insuficiența cardiacă avansată congestivă; alergii grave;
- hemoragii intracraniene; astmul bronșic;
- nefrita acută.

### Reacțiile adverse.

- La administrarea rapidă: hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee,
- la administrarea internă greață, vomă.
- Sunt descrise cazuri de dermatoză papuloasă difuză, hepatosplenomegalie



## Amidonurile

### Hidroxiethylamidon (refortan etc.)

#### Farmacodinamia.

- Este o amilopectină hidroxilată cu masa moleculară de 40000; 130000; 200000 și 450000
- Are proprietăți coloidale asemănătoare celor ale albuminei umane cu ↑VSC mai mult decât cantitatea introdusă.
- Efectul se menține 36 ore.

#### Indicațiile.

- tratamentul și profilaxia stărilor de hipovolemie și șoc: hemoragic, traumatic, septic, combustional;
- hemodiluție izovolemică.

## Polimerii polipeptidici.

**Indicațiile:** în șoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional etc.).

### **Contraindicațiile.**

- sensibilitate la preparat; insuficiența cardiacă avansată;
- asocierea cu sângele citrat.

### **Reacțiile adverse.**

- reacții alergice cu erupții urticariene, dispnee, hipotensiune, foarte rar șoc anafilactic;
- suprasolicitarea circulatorie cu insuficiență cardiacă etc.



## Preparatele sângelui

### **Albumina umană.**

- Soluția izotonă de 5% – ca substituent de plasmă în condiții de hipovolemie.
- Soluția hipertona de 10 și 20% – aport de proteină și reface volemia.

### **Indicațiile**

- ↑ VSC în șocul hemoragic, traumatic etc.;
- Hipoproteinemie – în combustii, după intervenții chirurgicale sau când se produc pierderi acute de sânge, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, pancreatita acută, procese supurative cornice, afecțiuni gastro-intestinale

### **Contraindicațiile:**

anemia gravă, insuficiența cardiacă severă, hipersensibilitate la preparat.

### **Precauțiile.**

- Bolnavii traumatizați (↑ PA cu hemoragii).
- În caz de deficit de pompă cardiacă sau hipertensiune arterială – risc de supraîncărcare circulatorie și edem pulmonar).

### **Reacții adverse.**

- Rareori provoacă salivație, greață, vomă, dureri lombare, urticarie, reacții febrile, șoc anafilactic.



### 3.21. Antitrombotice (anticoagulante, antiagregante, fibrinolitice)

#### Anticoagulante

Hemoragia și tromboza apare în urma dereglării sistemului de hemostază. Inhibarea hemostazei duce la apariția hemoragiilor spontane, iar stimularea – la formarea trombilor. Procesul de hemostază este îndeplinit de sistemul de trombo-geneză (agregarea trombocitelor, coagularea sângelui), care este legată funcțional cu sistemul trombolitic (fibrinolitic). În organism aceste 2 sisteme se găsesc într-un echilibru dinamic și în dependență de condiții concrete prevalează una sau alta. La dereglarea echilibrului între sistemul coagulant și anticoagulant poate să apară dereglări de tipul: hemoragii masive sau tromboză generalizată. Ambele sisteme necesită tratament medicamentos în dependență de ce fel de dereglări apar.



**Coagularea sângelui.** Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine activate secvențial în cadrul unor reacții înlănțuite în cascadă. Coagularea constă într-o cascadă de reacții proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă. Zimogenii proteazici, reprezentați de: protrombina (factorul II), factorii VII, IX, X, XI, XII, prekalicreina. Factorii II, VII, IX, X, sintetizați în ficat suferă aici și un proces de carboxilare, dependent de vitamina K, care îi face apti de acțiune. În anumite situații intervin de asemenea, cofactorii neenzimatici- factorii V, VIII, factorul tisular, kininogenul, ionii de Ca<sup>2+</sup>.

În I etapă a coagulării se formează un complex protombinazic, avînd drept element central factorul X activat.

Reacțiile implicate pot fi realizate pe 2 căi: 1) Exclusiv în plasmă- calea intrinsecă.

2) Cu participarea unor factori tisulari – calea extrinsecă.

Mecanismul extrinsec de inițiere a formării activatorului protrombinei începe cu peretele vascular traumatizat sau din țesuturile extravasculare și se desfășoară în trei etape fundamentale.

#### FACTORII DE COAGULARE A SÂNGELUI, SINONIMELE LOR ȘI PREPARATELE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA LOR

Factorul sau componentul sistemului de coagulare	Sinonimul utilizat în literatură	Preparatele care acționează factorul respectiv
Factorul I	Fibrinogenul	
Factorul II	Protrombina	Heparina (f.IIa), anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
Factorul III	Tromboplastina tisulară	
Factorul IV	Calciu	
Factorul V	Proaccelerina	
Factorul VII	Proconvertina	Heparina (f.VIIa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea

<b>Factorul VIII</b>	Factorul antihemofilic A (AHF)	Concentratul factorului VIII
<b>Factorul IX</b>	Factorul antihemofilic B (Factorul Christmas)	Heparina (f.IXa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
<b>Factorul X</b>	Factorul Stuart-Prower	Heparina (f.Xa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
<b>Factorul XI</b>	Precursorul tromboplastinei serice sau Plasma tromboplastin antecedent (PTA)	Heparina (f.XIa)
<b>Factorul XII</b>	Factorul Hageman (FH)	Heparina (f.XIIa)
<b>Factorul XIII</b>	Factorul de stabilizare a fibrinei (FSF)	
<b>Prekalicreina</b>	Factorul Fletcher	
<b>Kininogenul HMW</b>	Factorul Fitzgerald (High Molecular Weight Kininogen)	
<b>Proteinele C și S</b>		Anticoagulantele indirecte-sinteza
<b>Plasminogenul</b>		Enzimele trombolitice, acidul aminocaproic



### **Etapele căii intrinseci.**

- 1) Țesutul traumatizat eliberează un complex de mai mulți factorii denumiți tromboplastina tisulară. Aceasta include în special fosfolipide din membranele tisulare și un complex lipoproteic care conține o glicoproteină importantă ce funcționează ca o enzimă proteolitică.
- 2) Complexul lipoproteic al tromboplastinei tisulare se combină în continuare cu factorul VII și în prezența fosfolipidelor tisulare și a ionilor de  $Ca^{2+}$  acționează enzimatic asupra factorului X, transformându-l în factorul X activ.
- 3) Factorul X activat formează un complex cu fosfolipidele tisulare și de asemenea cu factorul V, pentru a forma un complex numit activatorul protrombinei. În câteva secunde acesta desface protrombina în trombină după care procesul coagulării continuă. Astfel, factorul X activat este proteaza propriu – zisă care determină scindarea protrombinei în trombină.



### **Etapele caili extrinseci.**

- 1) O afecțiune sanguină sau contactul sângelui cu colagenul din peretele vascular modifică doi factori de coagulare – factorul XII și trombocitele. Când factorul XII este afectat, el capătă o nouă configurație care-l convertește într-o enzimă proteolitică, numită „factorul XII activat”. Alterarea sângelui simultan este urmată de distrugerea trombocitelor fie din cauza aderării la colagen, fie de o suprafață umectabilă, ceea ce duce la eliberarea de către această de fosfolipidele plachetare, care conțin o lipoproteină, numită factorul III plachetar, care joacă un rol important în celelalte reacții ale cascadei coagulării.
- 2) Factorul XII activat acționează enzimatic asupra factorului XI pe care îl activează.
- 3) Factorul XI activat acționează enzimatic asupra factorului IX; pe care de asemenea îl activează.
- 4) Factorul IX activat, acționează împreună cu factorul VIII, cu fosfolipidele plachetare și cu factorul III eliberat din trombocitele lezate, activează factorul X. Deficitul factorului VIII, fie în trombocite va duce la dereglarea acestei trepte. Factorul VIII lipsește la persoanele cu hemofilia. Lipsa trombocitelor dezvoltă trombocitopenia – *boala hemoragică*.

- 5) Astfel factorul X activat se combină cu factorul V și fosfolipide tisulare sau plachetare pentru a forma complexul numit activatorul protrombinei. Activatorul protrombinei inițiază activarea protrombinei cu formarea trombinei, în felul acesta punând în mișcare procesul final de coagulare. Ioni de  $Ca^{2+}$  sunt necesari pentru promovarea tuturor reacțiilor cu excepția primelor două trepte a căii intrinseci. De aceea, în absența ionilor de  $Ca^{2+}$ , coagularea sângelui nu se produce.



## Clasificarea preparatelor cu acțiune anticuagulantă

### A. Cu acțiune directă

#### 1) Preparatele heparinei

- heparina standard (natriu, kaliu)
- HMMM (heparinele cu masă moleculară mică):  
nadroparină (fraxiparină), dalteparină  
Reviparină, enoxaparina

#### 2) Heparinoizii Sulodexid

#### 3) Antagoniști direcți ai trombinei

- Hirudina și analogi de hirudină (secret bucal al lipitorii)  
Lepirudin, bivaluridină, desulfatohirudină
- Preparate semisintetice și sintetice (*anticuagulante directe perorale*)  
argatroban, rivaroxoban (inh. fact. Xa , util.p/o)  
melagatran, ximelagatran, dabigatran (util. p/o; inhibă trombina )

#### 4) Preparatele At III – antitrombină III

#### 5) Remedii care fixează ionii de $Ca^{++}$ în sânge hidrocitratul de sodiu

#### 6) Diverse-Inhibitorii FXa – Antistazina; – r –FVIIa

#### 7) Pentazaharide – fondaparinux



### Cu acțiune indirectă

#### 1) Derivați cumarinici

- biscumacetatul de etil (neodicumarin)
- acenocumarol (sincumar)
- warfarina
- fepromarona

#### 2) Derivații indandionici

- fenindionă (fenilină)
- difenadionă



**Heparina** Structură: polizaharid acid din grupul glicozaminoglicani, format din variate unități de dizaharide sulfatate cu cea mai mare densitate de sarcini negative din toate moleculele biologice cunoscute.

Heparina în organism se formează în labrocite, o cantitate mare de heparină se conține în ficat și plămâni. După structura chimică este o mucopolizaharidă. Masa moleculară este egală cu 15000-20000 daltoni.

**Mecanismul de acțiune:** Heparina se consideră ca cofactor a antitrombinei III. În plasma ea activează antitrombina III (posibil și antitrombina II), stimulând acțiunea ei anticuagulantă. Datorită acestui fapt ea neutralizează un șir de factori a sistemului de coagulare (XIIa, kalicreina, XIa, Xa, XIIIa). Dereglează trecerea protrombinei în trombină. La fel inhibă trombina (IIa). Acest mecanism duce la aceea că se dereglează trecerea fibrinogenului în fibrină. Heparina se depozitează în endoteliul vaselor (concentrația ei atinge de 100 ori mai mult ca în sânge) stimulând sarcina negativă, de aceea preîntâmpină agregarea trombocitelor (acțiune antiagreganta).



### **Spectrul biologic (efectele) al heparinei**

- Inhibă plazmina, tripsina, kalicreina, hialuronidaza, pepsina, ribonucleaza, fosfataza- *efect antienzimatic*.
  - Fixează aminele biologice active (histamina, serotonina, adrenalina).
  - Activează macrofagii, dereglează cooperarea T și B limfocitelor, inhibă sistemul complementului – *acțiune antiinflamatoare imunodepresivă și slabă regeneratoare (cicatrizantă)*.
  - *Efect anticuagulant* (H+At III manifestă anti IIa și anti Xa în raport 1:1).
  - *Efect antiagregant* – Heparina se depozitează în endoteliul vaselor (concentrația ei atinge de 100 ori mai mult ca în sânge) stimulând sarcina negativă, de aceea preîntâmpină agregarea trombocitelor; micșorează eliberarea factorilor trombocitari.
  - *Acțiune antitoxică*– reduce toxicitatea la administrarea glicozidelor cardiace, unor antibiotice, în peritonite, sepsis, traume, arsuri.
  - *Efect hipolipemiant* – Reduce concentrația de lipide în plasmă (această se întâmplă datorită eliberării din țesuturi a lipoproteinlipazei tisulare cu hidroliza trigliceridele lipoproteice).
  - *Efect hipoglicemiant, analgezic, diuretic, vaso- și coronarodilatator*.
- Se dozează heparina în UA (1mg=130UA)*



### **Indicațiile heparinei standart**

#### **I. Cu scop de tratament**

- trombozele venoase profunde;
- tromboembolia arterei pulmonare;
- infarctul acut de miocard;
- angina pectorală instabilă;
- ictusul ischemic;
- trombozele arterelor periferice;
- coagulopatia intravasculară diseminată.

#### **II. Cu scop de profilaxie – trombozele venoase profunde;**

- tromboembolia arterei pulmonare;
- trombozele după intervenții chirurgicale, traume, nașteri, combustii etc.;
- trombozele în stări de șoc (septic, traumatic etc.), imobilizarea îndelungată;
- trombozele în proceduri diagnostice.





### **Contraindicații:**

1. Hipersensibilitate (alergie)
2. Hemoragii
3. Ulcer gastric și duodenal, colita ulceroasă.
4. Afecțiuni însoțite de o coagulabilitate sanguină diminuată:
5. Hemofilie
6. Diateze hemoragice
7. Trombocitopenie
8. Insuficiența factorilor de coagulare.
9. Hipertensiunea arterială (TA diastolică > 105mm colHg)
10. Accidente vasculare cerebrale hemoragice
11. Accidente vasculare cerebrale hemoragice
12. Traume cerebrale
13. Intervenții chirurgicale pe prostată, ficat, căile biliare.
14. Afecțiuni maligne.
15. Afecțiuni grave ale ficatului, rinichilor
16. Leucemie acută și cronică.
17. Anemii aplastice și hipoplastice.
18. Tuberculoza pulmonară.
19. Anevrism acut a cordului.
20. Diabet zaharat



**Regimul de dozare.** Se face în funcție de indicații și scop:

– în tratamentul emboliei pulmonare și a trombozei venoase profunde: se introduce intravenos, inițial – 5000 UI în bolus, urmat de 1200–1600UI /oră sau 30.000– 40.000 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 administrarea de doze mai mici – 5000- 10.000 UI fiecare 4-5 ore intravenos, sau subcutanat 8000- 10000UI fiecare 8 ore, după care se trece la un anticoagulant oral;

- tratamentul tromboemboliilor se poate face și cu heparină subcutanat în doze de 15.000-20.000 UI la fiecare 12 ore; – în scop profilactic se recomandă doze de 5.000–10.000 UI la fiecare 8-12 ore, subcutanat, uneori pot fi utile chiar doze de 3.500 UI la fiecare 6- 8 ore;

– pentru profilaxia trombozelor postoperatorii: se recomandă subcutanat 5.000 UI cu 2-3 ore până la operație, apoi timp de 7 zile, aceeași doză, administrată fiecare 8 ore. – heparina în doze mici de 5 UI/kg/oră, în perfuzie intravenoasă, poate fi folosită în stări de coagulare intravasculară diseminată.



### **Criteriile de eficacitate a tratamentului cu anticoagulante directe**

1. Tabloul clinic al maladiei
2. Determinarea concentrației heparinei în sânge
  - sub 0,1 UA/ml – inhibă F.Xa fără să modifice timpul de coagulare;

- 0,2 – 0,6 UA/ml – hipocoagulare măbind timpul de coagulare (timpul protrombinic) preîntâmpinând formarea trombusului;
  - 0,7-0,8 UA/ml – crește timpul protrombinic;
  - 1 UA/ml posedă efect antitrombinic și antiagregant;
3. Determinarea dozei individuale a heparinei
  4. Particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice la pacient
  5. Testele de laborator:
    - pentru dozele terapeutice – timpul de coagulare, APTT (timpul trombo-  
plastinic parțial activat), tromboelastograma.
    - pentru doze profilactice – coagulograma;
    - frecvența determinării testelor depinde de modul de administrare și  
necesitate (doză)



### **Criteriile de determinare a eficacității Heparinei (conform analizelor de laborator)**

- La utilizarea dozelor terapeutice (30 000-80 000 UA /24 ore) controlul de laborator se repetă înainte a fiecărei administrări (4-6 ori/24 ore).
- Eficacitatea se confirmă prin creșterea TC Li –Yait la 20-25 min (de 2-3 ori mai mult decât în normă-7-10 min).
- TTPA (indicele de tromboplastină parțial activat) 75-110 sec (de 1,5-2,5 ori m/mult decât în normă 22-36 s.)
- Concentrația fibrinogenului sub 1g/l (N 1,8-4,0 g/l)
- Numărul trombocitelor sub 100 000 (N 170 000 –350 000)
- Timp de protrombină (PT) Crescut 2-3 ori (N 11 –14 sec)
- Dozele profilactice (< 20 000 UA/ 24 ore) cuagulograma se repetă 1 dată /2-6 zile).



### **Reacțiile adverse:**

#### **1). Hemoragiile. Cauzele posibile ale hemoragiilor:**

- activitatea anti IIa
- inhibarea funcțiilor plachetare
- creșterea permeabilității vasculare
- dozele și modul de administrare
- particularitățile pacientului
- terapia concomitentă cu antiagregante, anticoagulante indirecte, AINS, dextransi

#### **2). Trombocitopenia**

##### **A. Benignă, tranzitorie, moderată, reversibilă**

- survine la a 2 – 4 zi;
- dispăre pe fondalul tratamentului;
- cauzată de activarea și agregarea plachetelor.

##### **B. Tardivă, severă**

- survine la 5 –15 zi de la inițierea tratamentului;

- origine imună (anticorpi din clasa IgG și M la Heparină+F IV plachetar)

**Trombocitopenia:** Conduita:

1. Oprirea heparinei
2. Administrarea unui alt anticoagulant (bivalirudin, fondaparinux, argatroban etc)
3. Nu se administrează transfuzii cu plachete
4. Nu se administrează warfarină până când trombocitele nu revin la normal
5. Evaluare atentă pentru depistarea eventualelor tromboze

**3). Osteoporoza cauzată de heparină**

Se poate manifesta după utilizarea îndelungată (peste 6 luni și mai mult)

Se poate exprima prin: – micșorarea masei corporale; – dureri lombare și în coloana vertebrală

- predispoziții la fracturi

Este determinată de:

- cuplarea  $Ca^{2+}$  de către heparină și acizii grași formați de lipoproteinelipază
- activarea parathormonului

*HGMM mai rar provoacă din care cauză sunt preferate în tratamentul și profilaxia trombozei venoase periferice (TVP) și tromboemboliei pulmonare (TEP) din cadrul:*

- sarcinii, – postmenopauzei, – vârsta înaintată



**4. Reacții de hipersensibilitate**

- febră; – urticarie; – erupții cutanate
- astm bronșic; – mialgie, artralgie; – reacții anafilactice

**5. Reacții locale**

- dureri în locul injectării; – hematoame

**6. Dereglări dispeptice**

- greață;-vomă;-anorexie;-diaree; creșterea activității transaminazelor

**7. Alopeție locală sau mai rar generalizată și/sau înălbirea părului**

**8. Diminuarea sintezei aldosteronului;**

**9. Hiperlipidemie**

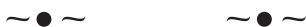
**10. Retromboze sau fenomenul Rebound**



**La supradozarea cu heparină se administrează** antagoniști ai heparinei ca protamina sulfat (obținută din sperma peștilor). Ea are proprietăți de bază (alcalină) și are pe suprafața sa sarcină pozitivă. Interacționează cu heparina, o inactivează, și o transformă într-un complex insolubil. Se administrează protamina sulfat i/v 1mg= neutralizează 100UA-heparină.



**Mecanismul de acțiune al HGMM:** Activarea antitrombinei; lanțurile sunt prea scurte pentru a lega trombina de antitrombină. Nadroparin (fraxiparin)- heparină cu masa moleculară mică (3000- 10000 daltoni). Posedă acțiune anticoagulantă și antiagregantă mai mare ca heparina. Micșorează coagulabilitatea sângelui datorită creșterii acțiunii inhibante a antitrombinei III asupra factorului Xa de coagulare. Factorul Xa- este necesar pentru trecerea protrombinei în trombină. Spre deosebire de heparină, nadroparina nu posedă acțiune inhibitoare asupra trombinei. Preparatul slab se leagă de proteinele plazmatice, deaceia biodisponibilitatea este mai mare decât a heparinei.



**Heparine cu greutate moleculară mică (HGMM).** Legare mai slabă de celulele endoteliale și macrofage (scade riscul de saturare prin supradozare). Clearance independent de doză, T<sub>1/2</sub> mai lung (aprox 4 ore). Eliminare renală (risc de acumulare în insuficiență renală)

**Monitorizare.** Nu este necesară (de rutină). Dacă e necesară, se indică determinarea nivelului anti FXa: 0,5-1,2 u/ml la administrarea terapeutică; 0,2-0,5 u/ml la administrarea profilactică

**Indicații** de monitorizare: Insuficiență renală, sarcină, pacienți cu risc crescut (valve mecanice cardiace).

**Doze:** Variază în funcție de preparat.

Profilactic: sc 4000-5000 u 1/zi sau 2500-3000 u x 2/zi

Tratamentul TEV (trombembolia venoasă): 150-200 u/kg 1/zi sau 100 u/kg x 2/zi

Angină instabilă: 100-200 u/kg x 2/zi sc

**Efecte secundare.** Sângerare (neutralizare parțială cu protamină)

Trombocitopenie (nu se adminstrează HGMM în trombopenia indusă de H căci poate apare reactivitate încrucișată). Osteoporoza



**Fondoparinux.** Analog sintetic al secvenței pentazaharidice de legare a antitrombinei

**Recomandari:** Tromboprofilaxie la pacienți cu risc înainte intervențiilor chirurgicale sau ortopedice. Alternativă la Heparina standart sau HGMM în TEV.

**Mecanismul de acțiune:** legare exclusiv de antitrombină → catalizează inhibiția FXa de către antitrombină.

**Indicații:** Profilaxia TEV (trombembolia venoasă): 2,5 mg 1/zi

Tratamentul TEV: 7,5 mg 1/zi (5 mg la < 50 kg sau 10 mg la > 100 kg)

**Sulodexid (angioflux)-** este heparinoid obținut din intestinul animalelor.

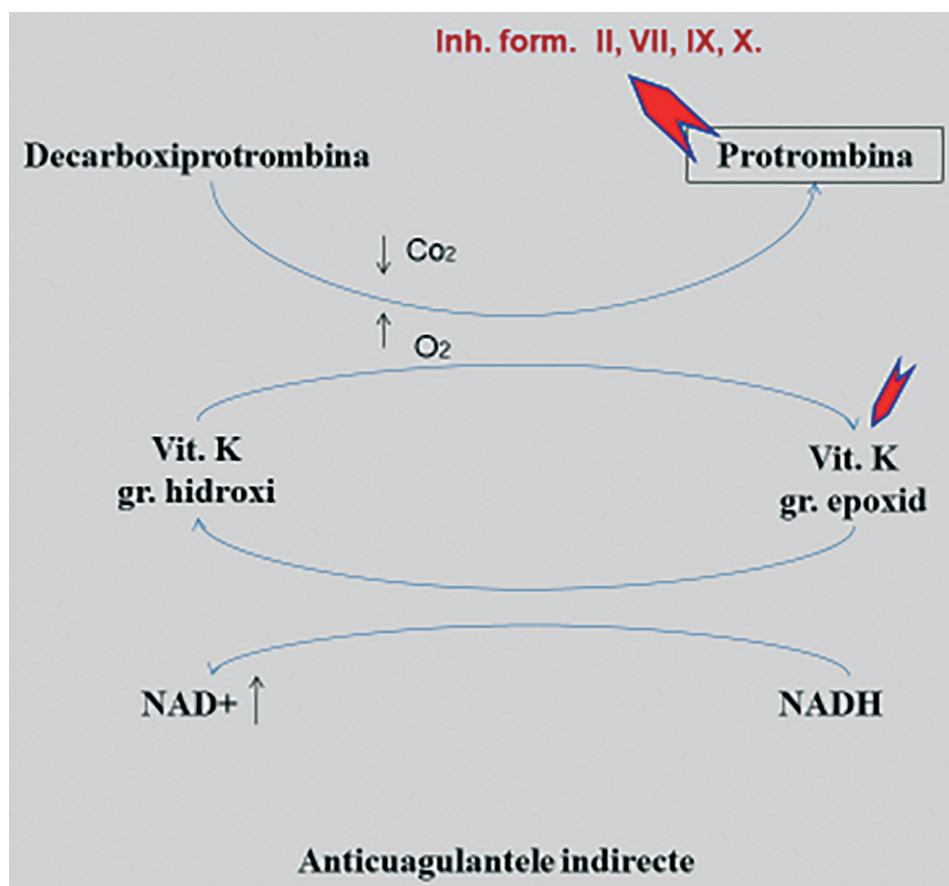
**Efectul anticoagulant** datorită stimulării antitrombinei II și blocării factorului Xa și trombinei. Sulodexid deasemenea stimulează prostociclina ce-i redă *proprietați antiagregante*.

**Acțiunea fibrinolitica** a preparatului este determinată de stimularea factorului tisular de activare a plasminogenului. Preparatul posedă și *proprietăți anigoprotectoare*, restabilește funcția epitelului vascular, sarcinii electronegative a porilor membranei bazale, scade viscozitatea sângelui și nivelul trigliceridelor.

# FONDAPARINUX

## Comparație între HGMM și fondaparinux

Aspecte	HGMM	Fondaparinux
Nr unități zaharidice	15-17	5
Stimularea inhibiției FXa	Da	Da
Stimularea inhibării trombinei	Da	Nu
Biodisponibilitate după adm sc (%)	90	100
T1/2 plasmatic	4	17
Excreție renală	Da	Nu
Induce eliberare de factor tisular inhibitor	Da	Nu
Neutralizat de sulfat de protamină	Parțial	Nu



**Este utilizat** ca anticoagulant și hipolipemiant, de asemenea în angiopatii cu risc crescut de tromboze, în micro- și macroangiopatii în diabet zaharat.

### **Contraindicații:**

1. Diateze hemoragice
2. Gravidge
3. Sensibilitate la preparat



**Hirudina** – este un anticoagulant, și se produce în organismul lipitorilor. Este un inhibitor foarte puternic al trombinei, independent de antitrombina III, cea ce poate inactiva fibrina legată de trombus. Hirudina preîntâmpină toate efectele trombinei (nu numai transformarea fibrinogenului în fibrină, dar și activarea factorilor de coagulare V, VIII, XIII).

**Antitrombina III** (cubernin P)- pulbere liofilizată în flacoane 500 și 1000 UA. Este un concentrat al proteinei respective din sângele uman.

**Indicații:** Pentru profilaxia și tratamentul trombemboliilor în caz de deficit congenital al antitrombinei III.

**Reacții adverse:** Reacții alergice. Pericol în vederea infectării cu SIDA, hepatita B, C etc.

**Hidrocitratul de sodiu** – fixează ionii de  $Ca^{2+}$  (formând citratul de calciu) – ionii de calciu sunt necesari pentru transformarea protrombinei în trombină și este utilizat pentru stabilizarea sângelui conservat.

### **Anticoagulante indirecte**

Anticoagulantele cumarinice posedă structura chimică asemănătoare cu vit.K de aceea condiționat sunt numite antagoniști ai vit. K.

**Mecanismul de acțiune.** Inhibă epoxid reductaza vitaminei K și preîntâmpină formarea  $K_1$ -epoxid în formă activă a vitaminei K (chinonică), aceasta duce la blocarea formării factorilor II, VII, IX, X. În așa mod anticoagulantele indirecte inhibă în ficat sinteza protrombinei care este dependentă de vitamina K, deasemenea inhibă proconvertina și alți factori ai coagulării.

Toate preparatele cu acțiune indirectă se caracterizează printr-o perioadă latentă cu creșterea eficacității. Micșorarea coagulabilității sângelui la administrarea lor apare peste 1- 2 zile și mai târziu, cu durata de latență de 2- 4 zile. Toate aceste remedii cumulează.

Derivații cumarinici inhibă activitatea factorului care menține elasticitatea peretelui vascular deaceea la administrarea îndelungată a preparatului sau la supra-dozare apare o fragilitate sporită a vaselor și creșterea permeabilității capilarelor.

*Preparatul ușor trece bariera placentară spre făt. În primul trimestru el poate deregla dezvoltarea normală a fătului și produce vicii de dezvoltare a scheletului, spre sfârșitul gravidității poate duce la hemoragii masive.*

**Interacțiuni:** acidul acetilsalicilic, sulfanilamidele, antidiabeticele orale, indometacină, piroxicamul, potențează efectele anticoagulant al cumarinelor. Anticoagulantele indirecte stimulează monooxidaza (fenobarbital, zixorin, rifampicin, teofilina) deaceea inhibă biotransformarea în ficat și scade eficacitatea lor.



### **Reacții adverse:**

- micro- și macrohematurie;

- hemoragii (gingivale, nazale, melena, metroragie, hematurie, etc.);
- hematome și alte manifestări ale diatezei hemoragice;
- necroza țesuturilor moi (fese, obraji, glande mamare, penis)- acesta este rezultatul trombozei capilarelor și venulelor. Apare necroza la a 4-10 zi de la începutul administrării preparatelor. Apariția lor este legată de diminuarea nivelului de proteine C și S (care au perioadă de înjumătățire de 6-7 ore) decât a factorilor II, IX, X ( $T_{1/2} = 24\text{ore}$ ). Pentru lichidarea acestor fenomene se administrează, sânge proaspăt conservat bogat în proteine C și S.
- retromboze – la suspendarea bruscă a preparatului, deaceia doza se micșorează treptat.
- dereglări dispeptice (greață, vomă, diaree;)
- reacții alergice
- dereglări toxice a ficatului și rinichilor,
- alopecie difuză,
- teratogenitate (malformații);



### **Indicații:**

- tratamentul trombozei venoase profunde, tromboflebitelor;
- profilaxia tromboemboliilor în trombozele venoase profunde;
- profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu fibrilație atrială;
- profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu valvulopatii și valvule – protetice;
- angina pectorală instabilă;
- infarctul acut de miocard;
- dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictusul ischemic;
- ateroscleroza vaselor periferice (membrelor inferioare);
- perioada postoperatorie (chirurgie, ginecologie, ortopedie etc.).



### **Contraindicații:**

#### **A. Absolute**

- hemoragii;
- graviditatea;
- intervenții oftalmologice și neurologice;
- lactația;
- afecțiuni cu grad înalt de hemoragii;
- perioada postpartum cu IT <35%;
- ulcer gastric sau duodenal în acutizare;
- insuficiența renală gravă ;
- insuficiența hepatică gravă;
- dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic.

#### **B. Relative sau precauții**

- intervenții chirurgicale;
- extracții dentare;

- punții seroase;
- injecții i/m;
- imposibilitatea controlului după coagulabilitatea sângelui;

~ ● ~

~ ● ~

- **asocieri cu medicamente** ce:

a) măresc efectul anticoagulantelor indirecte (salicilații, sulfamidele, metronidazolul, tetraciclinele, analgezicele, opioide, izoniazida, eritromicina, AINS, omeprazolul, acidul etacrinic, amiodarona).

b) micșorează efectul lor (antiacidele, rifampicina, colestiramina, barbituricele, grizeofulvina, carbamazepina, sucralfatul, neurolepticele, glicozidele cardiace, diureticele, tranchilizantele, glucocorticoizii, anticoncepționalele orale, antihistaminicele etc.)

~ ● ~

~ ● ~

**Warfarina** – se absoarbe ușor în TGI. Biodisponibilitatea aproximativ 100%. Pentru atingerea efectului maximal e necesar aproximativ 4 zile. În 97% se leagă cu proteinele sângelui. Se metabolizează în ficat, restabilirea coagulării după întreruperea tratamentului apare peste 4 zile. Indicații și reacții adverse aceleași.

~ ● ~

~ ● ~

## **Principiile de utilizare ale anticoagulantelor indirecte**

### **A. Dozarea anticoagulantelor**

*I. Doze de atac* timp de 2-3 zile urmate de dozele de întreținere

- acenocumarol – 4 mg 2 ori/zi 2 zile, apoi 1-2 mg/zi
- varfarina – 10-15 mg/zi primele 2 zile, apoi 2-15 mg/zi
- fenindiona – 300 mg I zi, 200 mg II zi, apoi 20-200 mg/zi

*II. Inițial cu doze de întreținere*

### **B. Durata tratamentului**

- nu mai puțin de 3-6 săptămâni până la 3-12 luni

### **C. Suspendarea tratamentului**

**I. Treptată** – timp de 10-14 zile prin micșorarea treptată a dozei și majorarea intervalului între ele (o dată pe zi sau peste o zi); cu utilizarea ulterioară timp de 7-10 zile a antiagregantelor (mai acceptabilă pentru anticoagulatele de scurtă durată )

**II. Brusă** – **îndeosebi pentru anticoagulatele cu durată lungă**

~ ● ~

~ ● ~

## **Criteriile de inofensivitate la utilizarea anticoagulantelor indirecte**

*1. Controlul după hemoragii*

Microhematuria (5 eritrocite în câmpul de vedere) – determinată odată în 2-3 zile

Macrohematuria (75 eritrocite în câmpul de vedere)

*2. Toleranța la heparină* *3. Timpul de recalcificare*

*4. Tipul de protrombină (care corelează cu ISI- International Sensitivity Index)*



### ISY TPT (sec)

1,0-1,5 13-17

1,7- 2,1 11-14

2,4- 2,8 11-13

#### 5. *Indicele protrombinic (IPT- N 70- 120%)*

– limitele optimale în tratament cu anticoagulante indirecte 40-60%

#### 6. *TTPA (indicele de tromboplastină parțial activat)* în tratamentul cu anticoagulante indirecte e necesar pentru determinarea dozei preparatului (optimal în cifrele 1,5 – 2,5) sau în cel concomitente cu heparina

#### 7. *INI (International Normalized Index). Valorile INI recomandate:*

2,0 -3,0 – tratamentul și profilaxia trombozei venoase, tromboemboliei arterei pulmonare, infarctul acut de miocard, valvulopatii, fibrilației atriale, emboliilor sistemice repetate

2,5- 3,5 în valvule mecanice protetice.

#### 8. *Controlul după reacțiile adverse*

a) Necroze a țesuturilor moi (gluteusul, glandelor mamare, obrajilor, etc), survin la 4-10 zi mai frecvent la femei (cauzate de micșorarea proteinelor anticoagulante C și S (T 0,5 6-7 ore)

b) Nefrotoxicitate (albuminurie, edeme masive)

c) Hepatotoxicitate (creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei



## Fibrinoliticele

### *Clasificarea fibrinoliticelor*

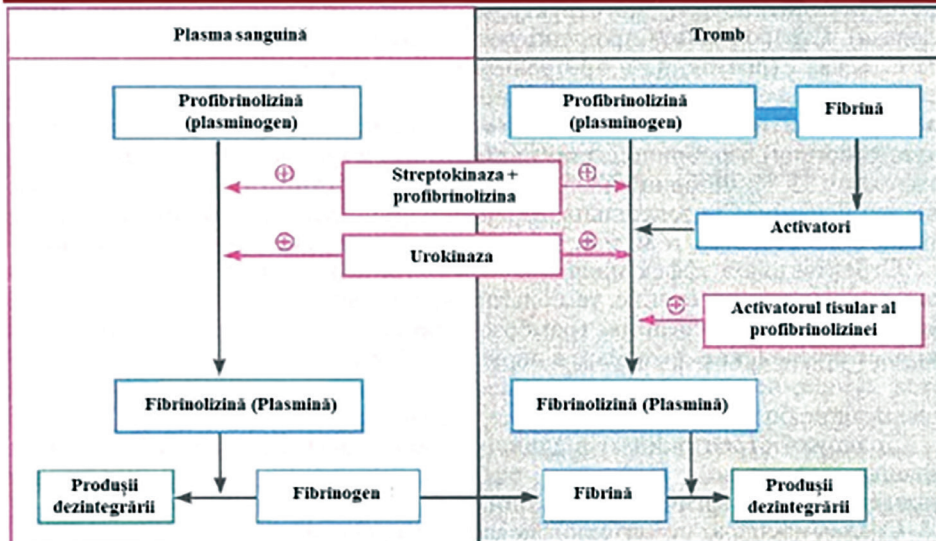
A. *cu acțiune directă – fibrinolizina; – tripsina.*

B. *cu acțiune indirectă*

- streptokinaza;
- streptodekaza;
- anistreplaza;
- t-AP (alteplaza);
- rt-AP (aktilize, reteplaza);
- urokinaza;
- prourokinaza;
- nasaruplaza;
- lanoteplaza;
- tenekteplaza;
- stafilokinaza

**Fibrinolizina (plazmina)** este un ferment protiolitic care este activat de plazminogen (profibrinolizina). El acționează asupra lizei trombului la suprafață. În afară de aceasta produsele de degradare a fibrinei care se formează la scindarea ei, preîntâmpină polimerizarea fibrinei și formarea tromboplastinei. Însă, fibrinolizina poate duce la activarea sistemului de coagulare și creșterii capacităților antifibrinolitice a sângelui, de aceea ea trebuie administrată cu heparină.

## Mecanismul de acțiune al substanțelor fibrinolitice umane.



**Farmacocinetica:** se administreaă în perfuzii cu soluție fiziologică sau glucoză 5%, cu precizie 100-160 UA fibrinolizină într-un 1ml. La soluție se adaugă heparină 100 000 UA la 20 000 UA fibrinolizină și se administreaă i/v cu viteza 10-15 picături minut apoi 20-30 picături/min. Durata tratamentului 10-14 zile. După aceasta se continuă cu administrarea numai a heparinei timp de 2-3 zile, apoi doza se micșorează și se trece la anticoagulante indirecte.

**Interacțiuni:** poate fi asociată cu heparina, biscumaceatul de etil, acidul acetic, acidul salicilic, dipiridamol, ticlopidină.

**Reacții adverse:** Hemoragii. Reacții alergice nespecifice (hiperemia feței, dureri de-a lungul venelor, frisoane, creșterea temperaturii corpului, urticarie).

### Indicații:

- Tromboze arteriale a vaselor periferice (infarct de miocard, ictus cerebral) numai în primele zile.
- Tromboze a venelor periferice (preparatul este efectiv timp de 5-7 zile de la momentul formării trombului).



**Streptokinaza** – este obținută din culturile streptococului β- hemolitic din grupa C. Este un fibrinolitic indirect. Streptokinaza stimulează proactivatorul în activator, factor care transformă plazminogenul în plasmină. Preparatul este efectiv în trombusul proaspăt format (aproximativ în primele 3 zile). Trombii venoși se lizează mai ușor ca arteriali. Produsele de degradare a trombului circulă

în sânge și duce la hipocoagulare, blochează agregarea eritrocitelor și trombocitelor, micșorează viscozitatea sângelui.

Se dozează streptokinaza în UA, se administrează i/v, în perfuzii.

**Reacții adverse:**

- Hemoragii
- Hipotensiune
- Creșterea temperaturii corpului
- Reacții alergice
- Nefrotoxicitate – datorită formării complexșilor imuni.



**Streptodekaza** – preparat prolongat al streptokinazei. Administrarea unimomentană asigură activitatea fibrinolitica în sânge timp de 48-72 ore.

**Antistreplaza** – un complex necovalent al streptokinazei cu profibrinolizina modificată. Este un promedicament. În organism se diacetilează și apoi duce la activarea profibrinolizinei ce stimulează transformarea profibrinolizinei în plazmin.



**Urokinaza** – se sintetizează în aparatul juxtaglomerular al rinichilor. În trecut urokinaza se obținea din urină. Astăzi preparatul se obține prin metoda de ingenerie genetică și se obține din celule embrionare a rinichiului uman.

**Mecanismul de acțiune:** activează plazminogenul și-l transformă în plazmină. Plazmina metabolizează mulți compuși proteici care se găsesc în plasmă, această duce la scăderea în plasmă a nivelului de fibrinogen,  $\alpha$  2-antiplazmină și un șir de factori ai coagulării (V, VIII).

*Efectul antitrombotic* apare mai rapid la streptokinaza. Urokinaza este capabilă să activeze fibrinoliza în interiorul trombului cât și la suprafața lui.



**Alteplaza (activatorul tisular al plazminogenului =tPA)** este obținută prin metoda de ingenerie genetică. Activatorul tisular al plazminogenului se formează în celulele endoteliale. În plasmă se găsește câteva minute (5-8), deoarece este inactivat de inhibitorii specifici (IAP-1, PAI-1) ai fibrinolizinei. Alteplaza – după administrare sistemică se găsește în plasmă în formă neactivă până la momentul de legare cu fibrină. După activarea preparatului el contribuie la trecerea plazminogenului în plazmină și duce la dizolvarea cheagului de fibrină, în așa fel el intensifică fibrinoliza numai în tromb. Preparatul posedă o activitate terapeutică înaltă și la utilizarea lui la timp duce la recanalizarea vaselor trombate.  $T_{1/2}=5\text{min}$ .

**Reacții adverse:**

1. Greață, vomă
2. Creșterea temperaturii corpului
3. Cefalee
4. Hemoragii



## Antiagregante

Tromboxan  $A_2$  ( $TXA_2$ )- crește agregarea trombocitelor și produce o vasoconstricție puternică și este sintetizat în trombocite.

Mecanismul acțiunii stimuloare a tromboxanului asupra agregării trombocitelor este legat de stimularea fosfolipazei C, legată pe receptorii tromboxanici, ce duce la creșterea formării inozitol 1, 4, 5 trifosfat și diacilglicerol. Această duce la creșterea în trombocite a concentrației de  $Ca^{2+}$ . De rând cu tromboxanul către numărul de stimulatori ai agreației trombocitelor se referă: colagenul peretelui vascular, trombina, ADP, serotoninina, prostaglandina E<sub>2</sub>, catecolaminele.

Un rol invers îl loacă prostaciclina. Ea preîntâmpină agregarea trombocitelor și produce vasodilatația. Prostaciclina se sintetizează în endoteliul vaselor. Acțiunea de bază constă în stimularea receptorilor prostaciclincici și legarea cu ei a adenilatciclazei și crește concentrația AMPc în trombocite și peretele vasului (aceasta scade concentrația ionilor de  $Ca^{2+}$ ). În afară de prostaciclina agregarea plachetară o scade prostaglandinele E și D, oxidul nitric (NO), heparina, AMP, adenzina, antagoniștii serotoninei.



### Clasificarea

#### ***I. Inhibitorii activității tromboxanului***

- 1) Inhibitorii sintezei tromboxanului
  - a) *Inhibitorii ciclooxigenazei*
    - acidul acetilsalicilic
    - nitroaspirină
    - indometacina
    - diclofenac
  - b) *Inhibitori selectivi ai tromboxansintetazei*
    - dazoxiben
- 2) Preparatele ce blochează receptorii tromboxanici  $A_2$ 
  - daltroban
- 3) Cu mecanism mixt de acțiune (inhibitor selectiv ai tromboxansintetazei, recept. tromboxanului  $A_2$ )
  - ridogrel

#### ***II. Remedii care măresc activitatea sistemului prostaciclincic***

Stimulatori ai receptorilor prostaciclincici și activatori ai prostaciclinsintetazei

- epoprostenol (prostaciclincic)
- carbaciclincic

#### ***III. Remedii, care inhibă legarea cu fibrinogenul și receptorii glicoproteici trombocitari (GP IIb/IIIa)***

- 1) Antagoniști ai receptorilor glicoproteici
  - tirofiban
  - abciximab
  - eptifibatid
  - lamifiban

- 2) Remedii ce blochează receptorii purinergici de pe trombocite și preîntâmpină acțiunea stimulantă a ADP
- ticlopidina (ticlid),
  - clopidogrel, prasugrel

#### **IV. Remedii cu acțiune antiagregantă diversă**

- dipiridamol
- sulfinpirazon (anturan)



#### **Inhibitorii cicloxigenazei.**

*Acidul acetilsalicilic* – este un inhibitor al COX și scade formarea în trombocite a tromboxanului A<sub>2</sub> (acest efect este foarte exprimat în doze mici de preparat).

În doze mari el inhibă de asemenea prostaciclina și alte prostaglandine anti-trombotice ca: (D<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, etc.) în celulele endoteliale ale peretelui vascular. Acidul acetilsalicilic este antagonist a vitamina K, deoarece în ficat dereglează activarea vitaminei K și factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (II, VII, IX, X).

**Nitrospirina**- donatoare în organism de monoxid de azot. Inhibarea agregării plachetare de către nitroasperina se desfășurează prin 2 mecanisme.

Inhibă cicloxigenaza, ce duce la scăderea biosintezei tromboxanului și producerii monoxidului de azot. În afară de aceasta, datorită NO preparatul posedă acțiune antihipertensivă.

**Dazoxiben** – inhibă tromboxansintetaza, adică scade sinteza tromboxanului. Însă monoterapia cu dazoxiben sa dovedit a fi ne eficace de aceea în practica medicală el este utilizat în asocierea cu acidul acetilsalicilic.

**Daltroban** – preparatul blochează receptorii tromboxanici.

**Ridogrel** – scade agregarea trombocitelor datorită blocării tromboxan sintetazei și receptorilor tromboxanici.

**Epoprostenol** (prostaciclina)- posedă efect antiagregant, provoacă vasodilație și scăderea presiunii arteriale. Din cauza instabilității (T<sub>½</sub> = 3 min. la 37C) sa încercat administrarea lui i/arterial sub formă de perfuzie în boli vasculare a membrilor inferioare.

**Carbaciclina** – un analog mai stabil a prostaciclinei, dar în medii biologice deasemenea este instabil. Epoprostenol și carbaciclină sunt puțin comode pentru practica medicală.

**Epoprostenol** și-a găsit utilizarea practică: în hemodializă (în loc de heparină). El scade adeziunea trombocitelor pe membrana dializatorului și nu provoacă hemoragii: se utilizează în hemosorbție și în circuit sanguin extracorporal, cât și în hipertensiune pulmonară.

**Abciximab**- un blocant neconcurent al receptorilor glicoproteici (IIb/IIIa) trombocitari: el preîntâmpină legarea cu fibrinogenul. Datorită acestui fapt micșorează agregarea trombocitelor și formarea trombului. Abciximab este un fragment special al anticorpilor monoclonali, posedă acțiune anticoagulantă. Se administrează unimomentan sub formă de perfuzii.

Legarea cu receptorii are loc timp de 5-30 min. efectul maximal se dezvoltă

peste 2-3ore. Efectul poare dura pînă la 24 ore, dar semnele de blocare a receptorilor glicoproteici se păstrează pînă la 10 zile și mai mult.

**Indicații:** în intervenții chirurgicale la vasele coronare, în stenocardie, infarct miocardic

**Reacții adverse:** hemoragii cu diverse localizare, reacții alergice, trombocitopenie, hipotenzie, bradicardie, dispepsie.



**Eptifibatid** – se leagă specific cu receptorii glicoproteici IIb/IIIa preîntîmpinînd interacțiunea cu fibrinogenul. Se administrează intravenos. Acționează rapid și mai de lungă durată ca abciximab. După perfuzie efectul trece peste 2-8 ore  $T_{1/2} = 1,5-2,5$ ore. Se metabolizează în ficat.

**Tirofiban și lamifiban** – mecanismele de micșorare a agregării trombocitelor și indicațiile de administrare sunt analogice ca a abciximab și eptifibatid.

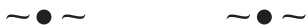


**Ticlopidina**- posedă acțiune antiagregantă exprimată. *Mecanism de acțiune* constă în aceea că preîntîmpină acțiunea stimulantă ADP asupra receptorilor purinici ( $P_{2y}$ ) trombocitari. Datorită acestui fapt, trombocitele și receptorii glicoproteici nu se activează, ce preîntîmpină interacțiunea cu fibrinogenul.

**Indicații:** În stenocardie instabilă, profilaxia infarctului acut de miocard, scăderea frecvenței complicațiilor după operații la inimă și vase, bolnavilor care nu suportă acidului acetilsalicilic.

**Reacții adverse:**

1. Greață, vomă, diaree.
2. Erupții cutanate
3. Creșterea în sânge a lipoproteinelor aterogene.
4. Leicopenie
5. Agranulocitoză
6. Hemoragii



**Clopidogrel**- este un promedicament. În ficat din el se formează un metabolit activ, care posedă acțiune antiagregantă. Preparatul selectiv și ireversibil blochează receptorii cu care interacționează ADP și înlătură activarea receptorilor glicoproteici (GP IIb/IIIa), ceea ce preîntîmpină agregarea trombocitelor.

**Reacții adverse:**

1. Erupții.
2. Hemoragii
3. Neutropenii
4. Hemoragii ale TGI
5. Melenă
6. Diaree.

**Sulfinpirazona** – este un remediu antipodagric, de asemenea inhibă adhezia trombocitelor ce posedă acțiune antiagregantă. **Mecanism de acțiune** e legat de inhibarea cicloxigenazei trombocitelor cît și scăderea eliberării ADP și serotoninei.

**Indicații:**

1. Infarct miocardic
2. Ateroscleroză obliterantă
3. Tromboză valvulelor inimii
4. Dereglări cerebro-vasculare

**Reacții adverse:**

1. Trombocitopenie
2. Granulocitopenie

**Preparatele utilizate în dereglările tromboembolice provocate de SARS COV-2****Anticoagulantele:**

- **Heparina nefracționată;**
- **HGMM:** enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina etc.;
- **Heparinoizi:** sulodexid (angioflux)
- **Pentazaharide:** fondaparinux;
- **Antagoniștii direcți ai trombinei:** dabigatran etc.
- **Antagoniști direcți ai Fxa:** rivaroxaban, apixaban, endoxaban
- **Antagoniștii vitaminei K:** warfarina, acenocumarol etc.;

**Antiagregantele:**

- **Inhibitorii ciclooxigenazai:** acidul acetilsalicilic etc.;
- **Inhibitorii fosfodiesterazei:** dipiridamol, pentoxifilina etc.;
- **Blocantele receptorilor GP Iib/IIIa:** abciximab, tirofiban etc.;
- **Blocantele receptorilor ADP (P2Y12) și expunerii receptorilor GP Iib/IIIa:** ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, prazugrel;

**Fibrinoliticele:** streptokinaza, anistreplaza, nasaruplaza etc.

**Efectul antiviral al heparinei și HGMM**

- heparinele concurează eficient cu sulfatul de heparan și prin aceasta atenuază atașamentul viral și infecția celulară;
- produce schimbări în domeniul de legare a S-subunității S1 SARS CoV-2 cu receptorul ECA2;
- inhibă proteoliza proteazelor celulare, serin proteaza transmembranară a suprafeței celulare (TMPRSS), catepsinele, factorul Xa, furina, tripsina, necesare pentru aderența subunității S2 și fuziunea în celulă;
- inhibă factorul Xa, care facilitează activarea intrării SARS-CoV în cellule;

**Efectul antiinflamator al heparinei și HMMM**

- blochează P-selectina,
- implicarea trombocitelor și neutrofilelor ,
- inhibă răspunsul neutrofilelor,
- reduc eliberarea de IL-1β, IL-6, E-selectină și ICAM-1.

Citokinele joacă un rol important în inflamație și au efect direct asupra moleculelor plasmatiche, eritrocitelor și a trombocitelor ⇒ hipercoagulabilitate și afectarea fibrinolizei sunt de obicei mărcile comerciale ale mai multor afecțiuni inflamatorii.

Potențialele mecanisme benefice ale heparinei/HMMM care stau la baza tratamentului pacienților cu COVID-19 (Buijsers B. et al., 2020).

1. Reducerea intrării virale. S-a demonstrat că sulfatul de heparan și heparina / HMMM interacționează cu glicoproteina S SARS-CoV-2.
2. Heparina /HGMM inhibă activitatea heparanazei, care este crescută în COVID-19 și asociată cu severitatea bolii.
3. Neutralizarea efectului biologic al chemokinelor și citokinelor. Heparina / HMMM interacționează cu chemokine și citokine, inclusiv cele produse în „furtuna de citokine” din COVID-19.
4. Interferența cu migrarea leucocitelor. Neutralizarea prin heparină/HMMM a chemokinelor și citokinelor poate avea impact asupra recrutării și migrării leucocitelor către locurile de inflamație, fie prin neutralizarea chemokinei și citokinelor, fie prin interacțiunea directă cu liganzii de suprafață a leucocitelor, adică selectinele și integrinele, pentru a preveni atașarea leucocitelor, și extravazare.
5. Heparina /HMMM manifestă efect anticoagulant prin legarea anti-trombinei III.
6. Neutralizarea histonelor citotoxice extracelulare. Heparina/HMMM acționează ca un compus neutralizant pentru histone prin interacțiuni ionice ale grupurilor chimice încărcate negativ cu histonele extracelulare încărcate pozitiv eliberate în timpul COVID-19.



**Antagoniștii direcți ai factorului Xa și infecția SARS CoV-2** (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban etc.). La pacienții cu COVID-19 s-a constatat o stare de hipercoagulabilitate manifestată prin nivelurile crescute de **D-dimer și fibrinogen, prelungirea timpului de protrombină**. S-a raportat că acești parametri ai hemostazei coincideau cu majorarea semnificativă în stadiul sever al bolii a markerilor inflamației: **proteina C reactivă, feritină, interleukine (IL-1β, IL-6), proteina chimiotratantă monocitară-1 (MCP-1), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), chemokina CXC ligandul-10 (CXCL-10), chemokina C-C ligandul 3 (CCL3), factor de necroză tumorală alfa (TNF-α) etc.**

În procesele de hipercoagulabilitate factorul Xa (FXa- serină protează) joacă un rol crucial prin inducerea formării trombinei și ulterior a trombusului. S-a raportat că FXa influențează procesele de inflamație și infecții virale.

În acest context inhibitorilor direcți ai FXa li se atribuie o serie de efecte farmacologice, precum **activitate anticoagulantă, antiinflamatoare și antivirală**, date ce pot avea un potențial terapeutic semnificativ pentru pacienții cu COVID-19, în special în stări critice





## Activitatea anticoagulantă a inhibitorilor direcți FXa.

### Inhibitorii direcți ai FXa:

- sunt inhibitori competitivi și foarte selectivi;
- spre deosebire de heparine, inhibă direct (fără antitrombină) atât FXa liber, cât și FXa legat de cheag;
- În comparație cu alte clase de anticoagulante (warfarina, heparine și inhibitori direcți ai trombinei) prezintă un risc relativ mai mic de hemoragie, desi există antidot – andexanet alfa.
- mai rar se asociază cu o hipercoagulare rebound, stare mai frecventă pentru heparine și inhibitori direcți ai trombinei.
- prezintă interes semnificativ în tratarea pacienților cu COVID-19 în stare critică datorită dezvoltării rezistenței la heparină.

*Acumularea dovezilor asupra eficacității și siguranței inhibitorilor FXa pot juca un rol major în tratarea coagulopatiilor → să atenueze manifestările bolii și să reducă rata mortalității pacienților cu COVID-19.*



## Activitatea antiinflamatoare și antivirală a inhibitorilor direcți ai FXa.

S-a constatat că FXa joacă un rol substantial în inflamație prin:

- funcționarea ca mediator al inflamației;
- stimularea producției de celulele endoteliale a citokinelor (IL-6, IL-8 și MCP-1);

## Interacțiunea preparatelor antitrombotice cu medicamentele utilizate în Covid-19

Preparatul	Favipiravir	Hidroxiclorochina	Tocilizumab, sarilumab	Baricitinib	Dexametazona	Azitromicina
Acenocumarol	↔	↔	↓	↔	↑	Nu sunt date
Apixaban	↔	↑	↓	↔	↓	Nu sunt date
Acid acetilsalicilic	↔	↔	↔	↔		↔
Clopidogrel	↔	↔*	↓	↔		↔
Dabigatran	↔	↑	↔	↔	↓	↑
Dipiridamol	↔	↔	↔	↔		Nu sunt date
Enoxaparina	↔	↔	↔	↔		↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔		↔
Heparina nefractionată	↔	↔	↔	↔		↑
Prezugrel	↔	↔	↓	↔		↔
Rivaroxaban	↔	↑	↓	↔	↓	↑
Streptochinaza	↔	↔	↔	↔		↔
Ticagrelor	↔	↔	↓	↔		↔
Warfarina	↔	↔	↓	↔	↑	↑

↑	Creste expozitia preparatului antitrombotic	Preparatele nu trebuie administrate concomitent
↓	Reduce expozitia preparatului antitrombotic	Preparatele pot potential interactiونا ce va necesita corectia dozelor și monitorizarea
↔	Nu influențează expozitia preparatului antitrombotic	Interacțiونا preparatelor e puțin posibilă
		Preparatele nu interacționează

- expresia moleculelor de adeziune (E-selectinei, moleculei de adeziune intercelulară -1 și molecule de adeziune a celulelor vasculare-1);

- creșterea aderenței leucocitelor la celulele endoteliale;
- amplificarea acțiunii trombinei de mobilizare de calciu și reacțiilor proinflamatorii ale celulelor endoteliale;
- stimularea răspunsurilor proinflamatorii și profibrotice.

Aceste date semnalizează că FXa este implicat în patogeneza mai multor maladii inflamatoare, bolile cardiovasculare, nefropatia diabetică și cancerul

Activitatea antivirală. Virusul SARS-CoV-2 prin subunitatea S2 asigură fuziunea virusului cu membrana celulei gazdă printr-o activare proteolitică mediată de proteazele gazdă (furina, proteaza transmembranară serina 2 (TMPRSS2), catepsi-nele lizozomale și alte, precum FXa), care rup legătura dintre subunitățile S1 și S2.



### **Inhibitorii direcți ai FXa:**

- Pot bloca intrarea virală a SARS-CoV în celulele gazdă prin prevenirea clivajului proteinei S în subunitățile S1 și S2, cu prevenirea intrării coronavirusului în celulele umane.
- pot fi ca potențiali inhibitori ai TMPRSS2.
- pot promova o activitate antivirală directă împotriva unei game de viruși ARN și ADN prin blocarea etapei de intrare virală și posibil prin alte mecanisme,

Aceste date ce oferă beneficii terapeutice suplimentare la pacienții cu COVID-19.



### **Antiagregantele în tratamentul Covid-19**

SARS-CoV-2 infectează celulele endoteliale utilizând receptorii ECA2, care sunt exprimate pe scară largă pe paturile vasculare ale diferitelor organe (rinichi, inimă, creier, intestin și ficat) ⇒ endoteliita limfocitară ⇒ inflamație și disfuncție endotelială ⇒ aderența și agregarea trombocitelor ⇒ proces tromboinflamator.

În infecțiile virale trombocitele activate eliberează molecule proinflamatorii (citokine, chemokine, grupul 1 cu mobilitate ridicată, metaloproteinaze și P-selectină) ⇒ rulara, aderența și recrutarea neutrofilelor ⇒ degradarea proteinelor matricei extracelulare și activarea ulterioară a endoteliului și generarea trombinei.

Prin urmare este rațională utilizarea unor terapii specifice pentru stabilizarea endoteliului și a trombocitelor în timpul replicării virale, în special cu terapia antiplachetară, precum și cu medicamente antiinflamatoare (GC) și anti-citokinice (tocilizumab, anakinra, reparixin, canakinumab, inhibitor de interleukină-1β și interferon-β1).

**Plasma** conține un amestec de anticorpi monoclonali (ACM), săruri anorganice, compuși organici, apă și mai mult de 1000 de proteine, inclusiv albumină, imunoglobuline, complement, factori de coagulare și antitrombotici.

Se presupune că plasma de la donatori sănătoși oferă efecte imunomodulatoare prin infuzia de citokine antiinflamatoare și anticorpi care blochează complementul, citokinele inflamatoare și autoanticorpii.

Acești factori pot influența efectul imunomodulator al plasmei convalescente la pacienții cu COVID-19

### 3.22. Hemostatice (coagulante, antifibrinolitice, agregante) și cu acțiune asupra organelor hematopoietice

#### Coagulante (Hemostatice)

##### *Baze fiziopatologice*

Hemostaza – proces fiziologic care intrevine în oprirea hemoragiilor

Spasm vascular (vasoconstricția vasului lezat-hemostaza primară)

Agregarea plachetelor cu formarea trombusului plachetar (cheag alb)

Coagularea propriu-zisă (hemostaza secundară) bazată pe:

- Formarea complexului tromboplastinic
- Protrombina activată este convertită în trombină
- Trombina catalizează transformarea fibrinogenului solubil în fibrina insolubilă



#### Clasificarea preparatelor hemostatice (cuagulante, antihemoragice)

##### 1) *Cu acțiune locală*

###### a) *Preparatele ce acționează ca factori de coagulare și materiale hemostatice*

- tromboplastina
- trombină
- fibrina umană
- spongia hemostatică
- gelatină

###### b) *Preparate vasoconstrictoare*

- Epinefrina, norepinefrina, olizin, izoturon, policrezulen

##### 2) *Cu acțiune sistemică*

###### a) *directă (factori ai coagulării)*

- fibrinogenul
- fosfolipide tromboplastinice (fibracel)
- concentratele factorilor VIII, IX, XII
- batroxobină (venostat- extract din veninul de șarpe)

###### b) *cu acțiune indirectă*

- fitomenadionă (vit. K<sub>1</sub>)
- menadionă (vit. K<sub>3</sub>, vicasol)



#### Tromboplastina

**Mecanismul de acțiune:** tromboplastina în prezența ionilor de Ca<sup>2+</sup>, factorului X-a și V-a contribuie la trecerea protrombinei în trombină și, ulterior a trecerii fibrinogenul în fibrină.

Se utilizează în hemoragii capilare după epistaxis, amigdalectomie, extracții dentare, plăgi sângerânde.



**Trombina** – transformă fibrinogenul → fibrină monomer → activează factorul XIII (fibrinstabilizator) → formarea fibrinei polimer → cheagul de fibrină.

*Indicațiile:*

hemoragii parenchimotoase capilare de suprafață; – epistaxis, hemotemeză; – amigdalectomii;

– boala Werlhof, – hemoptizii; – anemie aplastică și hipoplastică; – ca hemostatic local după intervențiile chirurgicale în O.R.L., în regiunea oro-maxilo-facială, – în chirurgia plastică, neurochirurgie; – după extracții dentare, pentru prelucrarea gingiilor.

**Regimul de dozare a trombinei:** – se administrează numai (!) local prin pudrare sau în soluție aseptică pregătită pe baza soluției izotonice de NaCl sau a apei distilate;

– este utilizată pentru îmbibarea tamponelor și bureților de fibrină, ce se aplică pe plăgile sângerânde;

– administrarea i/v, s/c și i/m este strict interzisă, din cauza apariției trombozelor difuze, cu multiple infarcte în organele de importantă vitală;

– în hemoragii esofagiene, gastroduodenale este rațională administrarea pe cale orală, după o neutralizare preventivă a sucului gastric (1-2 g de hidrocarnat de sodiu, cu 10 min. înainte de utilizarea preparatului);

– în amigdalectomie și epistaxis se aplică soluția sub formă de badijonări.

*Atenție!* Trombina i/m și i/v nu se administrează, deoarece se dezvoltă coagulare intravasculară generalizată.



**Fibrina** – se folosește sub formă de burete de fibrină umană (plăci de dimensiuni 2 x 2 x 1 sau 6 x 6 x 1 cm); – servește ca material hemostatic cu îmbibarea ulterioară a formelor figurate ale sângelui și formarea cheagului de sânge;

*Se utilizează:* în hemoragii capilare și parenchimotoase ale diferitor organe și țesuturi (postoperatorii, traumatice, combustii, defecte osoase etc.);

– pe suprafețele sângerânde când este imposibilă suturarea plăgii.

– poate fi folosită în plăgi și combustii (cu stimularea epitelizării);

– nu se recomandă în plăgi purulente, combustii profunde până la detașarea puroiului sau masele necrotice;

– se aplică local, sub formă uscată sau îmbibată cu soluție de trombină în ser fiziologic, pe porțiunea afectată în cantități necesare pentru acoperirea suprafeței sângerânde sau pentru plombarea cavitațiilor;

– buretele nu necesită a fi ulterior înlăturat deoarece se dizolvă în decurs de circa 2 luni;

– la necesitate, buretele se poate îmbiba cu soluție de un antiseptic sau antibiotic.



## **Gelatina**

### **Farmacodinamia:**

- gelatina manifestă proprietăți adsorbante;
- contribuie la formarea trombusului prin crearea unei matrice care menține cheagul;
- în realizarea efectului hemostatic are importanță eliberarea tromboplastinei (protrombina → în trombină → fibrinogenul în fibrină) la contactul trombocitelor cu celulele matricii.

### **Indicațiile și modul de administrare:**

- se indică în hemoragii capilare după intervenții chirurgicale sau pentru fixarea plăgilor;
- se aplică pe suprafețe sângerânde, singur sau îmbibat în soluție salină izotonă sterilă, în soluție de trombină sau soluție de antibiotic.

*Buretele de 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.

### **Contraindicațiile și precauțiile:**

- nu se recomandă a se aplica pe plăgi infectate sau inflamate;
- a se evita contactul cu umoarea vitroasă și apoasă, cu lichidul urechii interne;
- hemoragii postpartum, metroragii;
- tamponada plăgilor, defectelor sub formă de burete se folosește la oprirea hemoragiilor nazale, vaginale, rectale.



## **Preparatele cu acțiune sistemică directă**

**Fibrinogenul-** îndeplinește ultimul stadiu al procesului de coagulare – formarea fibrinei.

*Farmacodinamia:* – sub acțiunea ionilor de calciu și trombinei fibrinogenul → fibrină monomer → fibrină polimer (cu participarea factorului XIII) → cheagul stabil;

*Indicațiile:* Fibrinogenul se utilizează în stările de hipo- și afibrinogenemie:

- în fibrinoliză acută după intervenții chirurgicale sau traume ale pancreasului, tiroidei, plămânilor, prostatei;
- în obstetrică (avort criminal, rebus conflict, operații cezariene);
- în șoc traumatic și perfuzant, arsuri, infecție anaerobă;
- hemofilia A;
- în afecțiunile hepatice (cu hipofibrinogenemie);
- în hemoragii capilare de suprafață.

### **Modul de administrare:**

- soluția 1-2% se pregătește ex tempore și se administrează în decursul unei ore;

- se administrează i/v prin perfuzie lentă (30 pic/min.), de la 1 până la 15 g (în mediu 3-4 g) sub controlul fibrinogenemiei.

**Contraindicațiile:** – hipercoagulabilitate (tromboze, tromboflebite);

- stări pretrombotice, infarct miocardic, insuficiența cardiacă decompensată.

**Reacțiile adverse:** – reacții alergice



**Fosfolipide tromboplastinice (fibracel)** – sunt obținute din placenta, în sânge formează cu factorii Xa, Va și ionii de Ca<sup>2+</sup> un complex activator → protrombina în trombină → fibrinogenul în fibrină.

**Se indică** în profilaxia și tratamentul hemoragiilor din intervențiile chirurgicale (după amigdalectomie, în ginecologie etc.) și celor prin trombocitopenie sau trombocitopatie și alte coagulopatii.



**Factorul uman concentrat VIII** – factorul antihemolitic (hemofilia A) acest crioprecipitat este o fracție proteică plasmatică obținută din sângele proaspăt. Se utilizează pentru corecția deficitului factorului VIII în hemofilie și boala Wilebrand, cât și ca sursă de fibrinogen.

**Desmopresina (arginina+vasopresină)** crește activitatea factorului VIII la pacienți cu forme ușoare de hemofilie A și boala Wilebrand. Ea poate fi utilizată la pregătirea pacienților pentru operații mici de exemplu la extracții dentare.

**Concentratele plasmatiche de factori IX** (protrombina), **X** și cantități de factor VII, se utilizează în deficitul de factor IX (hemofilie tip B sau boala. Christmas).

Unele concentrate de factori IX, conțin factorii activi ai coagulării, și se utilizează la pacienții care au anticorpi față de factorii VIII, IX. Pentru acest scop se folosește **autoplex** (cu corecția activității față de factorul VII) și **feib** (cu activitate față de inhibitorii factorului VIII).



**Batroxobin** este un extract din veninul unor șerpi Bothrops atrax, B. Jararaca; are proprietăți enzimactice de tip trombinic

**Se indică** în tratamentul și profilaxia hemoragiilor în chirurgia plastică, ORL, după prostatectomie. Este ineficace în deficitul mare al factorilor de coagulare și activarea sistemului fibrinolitic; nu se recomandă a fi folosită în trombocitopenie, coagulopatia de consum, în risc de tromboembolii.



### Preparatele cu acțiune sistemică indirectă

**Vitamina K1- fitomenadiona** este un compus natural, care se găsește în produse de origine vegetală și este liposolubilă;

**Vitamina K2** – este sintetizată de bacteriile florei intestinale;

**Vitamina K3** – *menadiona* sodiu bisulfat (vicasol) este un derivat de sinteză, hidrosolubil.

Fitomenadion (vit.K)- acționează asupra protrombinei și factorilor VII, IX și X. Intoxicațiile grave a ficatului, insuficiență hepatică, duce la scăderea sintezei proteinelor și diatezei hemoragice, care nu reacționează la tratamentul cu vit. K.



**Preparatele vit. K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>**- posedă efect numai în organism, in vitro- nu acționează.

**Mecanismul de acțiune.** Vitamina K, în calitate de coenzimă al unui sistem enzimatic microzomal, 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 macromoleculelor glicoproteice (factorilor coagulării) → derivații carboxilici facilitează legarea ionilor de calciu, prin interacțiunea complexului rezultat cu fosfolipidele tisulare → favorizarea procesului de coagulare.

În afară de acțiunea hemostatică fitomenadionul posedă acțiune antihipoxantă, contribuie la transportul în lanțul respirator a H<sup>+</sup> de la NADH spre KoQ ocolind flavinoproteina I (NADH- dehidrogenaza). Datorită acestui fapt vit.K, ușurează sinteza ATP în mitocondrii.

Este cunoscut că sub acțiunea vitaminei K, crește sinteza albuminelor, proteinelor, factorului de elasticitate a vaselor, dar mecanismele acestui proces pînă ce nu sunt cunoscute.



### **Indicații:**

- supradozarea anticoagulantelor indirecte;
- în perioada pre- și postoperatorie pentru profilaxia hemoragiilor;
- hemoragii capilare și parenchimotoase;
- hemoragii gastrice, intestinale, pulmonare, în boala actinică;
- purpura trombocitopenică;
- pseudoemofilia (deficit congenital al factorului II și VII);
- la bolnavii cu tuberculoză, tireotoxicoză;
- insuficiență cardiacă cronică;
- boli hepatice;
- în timpul gravidității;
- la nou-născuți;
- la pacienții de vîrstă înaintată;
- la întrebuițarea de lungă durată a remediilor chimioterapice;
- rahitism carențial



### **Antifibrinoliticele**

#### **Clasificarea preparatelor antifibrinolitice**

##### **a) cu acțiune sistemică**

- acidul aminocapronic
- acidul aminometilbenzoic (amben, pamba)
- acidul tranexamic

### **b) de proveniență animalieră**

- aprotinină (contrical, trasilol)

**Acidul epsilon- aminocapronic-** este un preparat derivat din aminoacidul lizin. În molecula fibrinogenului și fibrinei se conține lizin și interacționează cu centrul activi ai plazminogenului și plasminei, contribuind apoi aceste proteine hidrolizei.

Acidul  $\epsilon$ -aminocapronic interacționează cu acești centri ai plazminogenului și plasminei, înlăturînd activitatea lor (inhibînd transformarea plazminogenului în plazmină).



#### **Indicații:**

- la supradozarea fibrinoliticelelor;
- traume și intervenții chirurgicale asupra organelor (plămâinii, prostata, pancreasul, glanda tiroidă etc.) bogate în activatori ai plasminogenului;
- hemoragii gastro-intestinale, pulmonare, subarahnoidale;
- transfuzii masive;
- sindromul coagulopatiei intravasculare diseminate (stadiul II și III);
- ruperea precoce a placentei, moartea intrauterină a fătului, sepsis.

#### **Reacții adverse:**

Reacții alergice, dereglări dispeptice

La administrarea i/v – amețeli, hipotensiune, bradicardie, bradicardie, acufenie, aritmie, tromboze, embolii.

Dozele mari provoacă diureză osmotică, uneori cu dezechilibru hidroelectrolitic;

– ocazional pot apărea greață, diaree, cefalee, amețeli, obstrucție nazală, fenomene de miopatie.

**Acidul tranexamic-** este un analog al acidului aminocapronic ce posedă aceleași efecte.



**Aprotinina** – inhibă nespecific plazmina. Se leagă cu centrul de lizare a plasminei, calicreinei, tripsinei și inhibă activitatea lor proteolitică, formează complexi neactivi cu fermenții proteolitici, plasmina, tripsina, chimotripsina, calicreina, mucopolizaharide (inclusiv și heparina). Blocarea plasminei duce la inhibarea primară a fibrinolizei, iar inhibarea plasminei, tripsinei și chimotripsinei duce la inhibarea secundară. Inhibarea calicreinei duce la blocarea primară a formării kininelor, inhibarea tripsinelor și kimotripsinelor duce la blocarea primară a activității ei, în glanda pancreatică și alte organe lezate. Blocarea heparinei duce la mărirea activității factorilor de coagulare a sângelui.

#### **Indicații:**

Intensificarea activității fermenților proteolitici:

- Pancreatita acută și cronică
- Pneumonia cu distrucție stafilococică



- Rinichi ișemizat
- Sindromul coagulării disiminate.

**Reacții adverse:** reacții alergice, uneori șoc anafilactic



*Aprotinina:* – se administrează i/v prin perfuzie – inițial 500 000 U K.I, apoi câte 200.000 U.K.I. la fiecare 4-6 ore. Regimul de dozare poate avea unele particularități în dependență de situația clinică. După injectarea intravenoasă se distribuie rapid în lichidul extracelular, cu diminuarea concentrației plasmatice; se depune în rinichi și în țesutul cartilajinos; nu trece bariera hematoencefalică și nu există date despre penetrarea placentară; – T<sub>0,5</sub> – 23-40 minute; se elimină prin rinichi timp de 48 de ore sub formă de metaboliți inactivi.



## Agregantele

### Clasificarea

- 1) **preparatele calciului** – calciu clorid, calciu gluconat, calciu glicerofosfat;
- 2) **preparatele serotoninei** – serotonină adipinat;
- 3) **derivatul adrenalinei** – carbazocromă (semicarbazona adenocromului).

**Calciu** participă la agregarea și adgezia trombocitelor, dar în afară de aceasta el activează trombina și fibrina în așa fel el stimulează formarea trombilor atât trombocitari și de fibrină.

**Mecanismul** – ionii de calciu inițiază mecanismul intrinsec și extrinsec de formare a tromboplastinei tisulare și plasmatice; contribuie la activarea factorului X; ionii de calciu cu factorii Xa și Va contribuie la trecerea protrombinei în trombină; ionii de calciu reprezintă factorul IV trombocitar; la influxul ionilor de calciu în trombocite are loc eliberarea factorilor trombocitari, cu stimularea agregării plachetare; stimulează contractilitatea musculaturii netede vasculare cu vasoconstricție.

Interacțiuni: nu se asociază cu glicozide cardiace, antihipertensive, cu tetracilinele, ftorchinolonele deoarece se micșorează biodisponibilitatea acestor preparate și a calciului.

### Indicații:

- hemoragiile gastro-intestinale, pulmonare etc.;
- hemoptizie, boala actinică;
- trombocitopenie;
- vasculita hemoragică;
- transfuzie masivă de sânge conserva
- trombocitopenii

**Reacții adverse:** iritarea mucoasei gastrice, scade presiunea arterială  
Administrarea i/m și i/v cu patrunderea sub piele duce la necroza țesutului



**Carbazocrom** – preparatul este un metabolit al adrenalinei. Carbazocrom interacționează cu  $\alpha$ -adrenoreceptorii de pe suprafața trombocitului apoi se leagă cu proteina specifică G activînd fosfolipaza C. Formarea produșilor în urma catabolizării (inozitoltrifosfat și diacilglicerol) crește concentrația calciului intracelular nelegat care activează următoarele procese:

- Proteazele care desfac actina din forma legată în formă neactivă
- Fosfolipaza A2, inducînd cascada acidului arahidonic cu formarea agreganților puternici (endoperoxizi, tromboxan A2).
- Formează factorii care activează trombocitele din fosfolipidele membrana-re
- Calciu formează cu calmodulina un complex care activează fosfochinaza și fosforilează miozina, după ce el se leagă cu actina.
- Actomiozina formată activează aparatul contractil și plăcuțelor trombocitare cu eliberarea din ele a factorilor agreganți (ADP, factor Wilibrant, tromboxan A2, serotonin, factor activator ai trombocitelor care își asigură interacțiunea trombocitelor una cu alta și cu celulele endoteliale).



**Serotonina** – preparat care activează receptorii serotoninici (SH2) de pe suprafața trombocitelor, ce duce la declanșarea efectelor descrise la carbazocrom. În afară de aceasta serotonina posedă vasoconstricția vaselor , crește permeabilitatea peretelui vascular.

**Indicații: ca la carbazocrom.**

**Reacții adverse:**

- Tromboflebite
- Bronhospazm
- Dureri în abdomen
- Greață, diaree
- Creșterea presiunii arteriale
- Cefalee
- Dureri de cord
- Micșorarea diurezei



### **Preparate cu influența asupra hematopoezei. Antianemice**

**Anemia**– stare patologică, un sindrom la baza căruia stau mai multe cauze care duc la scăderea cantității totale de hemoglobină din organism. Rezultă din dezechilibrul între producerea sau distrugerea eritrocitelor. Caracterizată prin diminuarea cu minimum 10% a numărului eritrocitelor și valorilor hemoglobinei și hematocritului.

**Clasificarea anemiilor:**

#### **A. Anemii datorate scăderii producției de eritrocite**

*Anemii prin insuficiență medulară asociată cu eritropoeză inefficientă.*

- Afectarea sintezei de hemoglobină (anemii hipocrome sau feriprive).
- Afectarea sintezei de ADN (anemii megaloblastice).

*Anemii prin insuficiență medulară asociată cu hipoproliferare.*

- Anemie aplastică.

## **B. Anemii datorate pierderii sau distrugerii crescute a eritrocitelor.**

*Anemii hemolitice*

*Anemii posthemoragice*

## **C. Stări patologice pot produce secundar anemie:**

- Infecții cronice, boli endocrine, intoxicații, insuficiență reală, ciroze hepatice

~ ● ~

~ ● ~

## **Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra eritropoeziei**

### **Remedii ce stimulează eritropoeza**

#### ***I. Preparate utilizate în anemiile hipocrome***

##### **1. Anemiile ferodificitare**

##### **I. Preparatele de fier**

##### **1) pentru administrare enterală:**

- sulfat feros
- gluconat feros
- glutamat feros
- fercoven
- fumarat feros
- succinat feros
- lactat feros
- clorură de fier

##### **2) pentru administrarea parenterală:**

- ferbitol
- ferumlek
- dextriferon
- dextrafer

##### **II. Preparatele de cobalt – coamid**

~ ● ~

~ ● ~

#### ***II. Preparate utilizate în anemiile hipercrome (megaloblastice)***

##### **1. Anemia B12 deficitară**

Preparatele vitaminei B12

- cianocobalamina – hidroxicobalamina – cobabamid – preparatele polivitaminice

##### **2. Anemia foliideficitară – acid folic – calciu folinat**

##### **3. Preparatele utilizate în anemiile hipo- și aplastice-** Preparatele eritropoietinei

Generația I – epoetina alfa – epoetina beta – epoetina delta

Generația II – darbopoetina alfa

~ ● ~

~ ● ~

**Anemia ferodificitară** – se produce prin afectarea sintezei de hemoglobină.

**Fdin:** *Fierul* are un rol fiziologic important intervenind în numeroase procese metabolice:

- intră în componența hemoglobinei, legarea și transportul tisular al oxigenului făcându-se prin legarea coordinativă la nivelul  $Fe^{+2}$  din molecula hemului;
- intervine în lanțul respirator, fiind un constituent al citocromilor;
- intervine în secreția gastrică (hiposideremia scade secreția gastrică);
- favorizează dezvoltarea și menținerea integrității țesuturilor epiteliale;
- intervine în apărarea antiinfecțioasă nespecifică, prin intermediul sistemului reticulo-endotelial;



Se preferă pentru administrarea orală a preparate cu fier precum sărurile feroase anorganice (sulfat feros) sau organice (glutamat, gluconat, lactat, succinat, fumarat) care se prezintă sub forma unor pulberi cu conținut diferit în fier în funcție de substanță.

Tratamentul trebuie să asigure corectarea anemiei și refacerea depozitelor tisulare de fier. Corectarea anemiei duce la regresia simptomatologiei cu diminuarea tulburărilor la nivelul nutriției epiteliale (glosite, defomații unghiale etc).

*Tratamentul parenteral* se face numai când administrarea orală nu este posibilă sau când sideremia și valorile hemoglobinei sunt foarte scăzute și se utilizează complecși coloidal ai fierului trivalent.

Fierul se poate administra profilactic în sarcină și alăptare, în perioada de creștere, la cei gastrectomizați.



#### **Preparate cu administrare orală:**

Glutamat feros (*Glubifer*), drajeuri de 100 mg (cu 21-22% Fe);

Sulfat feros (*Ferrogradumet*, *Tardyferon*), comprimate retard 105 mg (cu 20% Fe);

Gluconat feros (*Ferglurom*), fiole buvabile (cu 12, respectiv 24 mg fier /fiolă);

Fumarat feros (*Ferrum Hausmann*, *Ferronat*), sirop 50 mg Fe/5 ml;

Ferocolinat (*Fer-sol*), soluție de uz intern 200 mg Fe/ml: *Produse cu administrare parenterală:*

Dextriferon (*Fier polimaltozat*), fiole inj. 100 mg/2 ml;

Fier sorbitex (*Jectofer*), fiole inj. 100 mg Fe/2 ml

#### **Reacții adverse:**

- constipație (prin legarea hidrogenului sulfurat, cu un rol important în menținerea peristaltismului normal; prin formarea sulfurii de fier scaunul se colorează în negru – *falsă melenă*);
- diaree (prin lezarea epitelului intestinal, mai ales la doze mari);
- iritație gastrică, grețuri, epigastralgie;

- hemocromatoză (mai ales la administrare parenterală la doze mari) care poate evolua spre ciroză hepatică sau fibroză pancreatică;
- colorarea tegumentelor în brun (administrarea parenterală se face prin deplasarea pielii, administrare în formă de Z);
- alergii, flebită, tulburări vasomotorii, hipotensiune, convulsii, șoc anafilactic (la administrare parenterală);

**CI:** hemocromatoză, hemosideroză, anemie hemolitică, talasemie.



### **Interacțiuni medicamentoase:**

*Scad absorbția fierului:* antiacidele, cimetidina, cafeina, colestiramina, produse lactate, acidul citric;

*Cresc absorbția fierului:* acidul ascorbic, fructoza, cisteina, alcoolul. Fierul diminuează absorbția orală a tetraciclinelor.



**Anemiile hipercrome ( megaloblastice)** sunt afecțiuni datorate sintezei deficitare a ADN-ului. Deficitul de cobalamină (vitamina B<sub>12</sub>) și acid folie – factori de maturare a eritrocitelor – stă la baza majorității anemiilor megaloblastice, ducând la formarea megaloblaștilor. Carența vitaminei B<sub>12</sub> sau a acidului folic afectează în primul rând celulele cu un turnover rapid – precursorii hematopoetici și celulele epiteliale gastro-intestinale.

### **Baze fiziopatologice**

Deficitul de vitamină B<sub>12</sub> duce la o carență tisulară de folat, prin afectarea sintezei tetrahidrofolatului, împiedicând transferului grupelor metil. Această reacție biochimică este dependentă de cobalamină și conduce la diminuarea sintezei formei conjugate a acidului folic, forma conjugată a acidului folie având nucleul pteric substituit cu resturi de acid glutamic.

Interrelațiile biochimice între vitamina B<sub>12</sub> și acidul folic, precum și rolul acestora în metilarea uracilului (caracteristic moleculei de ARN) în timină (prezentă în molecula de ADN) este prezentată în figura VIII.2. Practic are loc conversia acidului dezoxiuridilic (dUMP) în acid dezoxitimidinic (dTMP). Acest proces biochimic este afectat în anemia megaloblastică și explică creșterea raportului între ARN și ADN.

O formă particulară a anemiei megaloblastice este anemia pernicioasă (anemia Biermer) care apare datorită atrofiei mucoasei gastrice devenite incapabilă să secrete factorul intrinsec (Castle) indispensabil pentru absorbția vitaminei. În apariția anemiei Biermer sunt incriminați factori genetici, iar afectarea mucoasei stomacale poate evolua spre cancer gastric.



**Carența de vitamină B<sub>12</sub>** poate avea următoarele cauze:

- aport insuficient (la indivizii cu regim vegetarian strict);
- tulburări de absorbție (formarea insuficientă sau anormală a factorului

intrinsec Castle, datorată unei suferințe gastrice, unei boli autoimune cu formare de anticorpi antifactor intrinsec, rezecții de stomac, cancer gastric, inflamații, pancreatită cronică cu apariția consecutivă a unei malabsorbții);

- consum crescut (sarcină, boli neoplazice, hipertiroidie, parazitoze intestinale, mai ales infestarea cu *Diphylbotrium latum*);
- administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADN (analogi ai bazelor purinice și pirimidinice), protoxidul de azot (care cauzează descompunerea cobalaminei).



**Farmacodinamia:** – vitamina B12 este esențială pentru replicarea ADN, mai ales în hematii și alte celule cu proliferare intensă.

– această acțiune se exercită prin intermediul folaților activi: cobalamina funcționează ca acceptor de metil cu formarea de metilcobalamina, în reacțiile de transformare a metiltetrahidrofolatului în tetrahidrofolat. Tetrahidrofolatul, în interacție cu 5-10-metilentetrohidrofolatul și dehidrofolatul, contribuie la sinteza timidilatului din dezoxiuridilat – reacție majoră în formarea ADN;

– o altă coenzimă activă – 5-dezoxiadenozilcobalamina catalizează transformarea L-metilmalonil CoA în succinil CoA, care permite utilizarea acidului propionic pentru sinteza lipidelor din teaca de mielină; – în insuficiența vitaminei B12 (rar întâlnită) eritropoieza decurge după tipul megaloblastic: eritroblast → megaloblast hiperchrom → megalocit. – contribuie la troficitatea mucoasei digestive (în carență survine atrofia gastrică, hipotrofia epitelului intestinal); – intervine în metabolismul proteic cu activarea proceselor de creștere și diferențiere celulară; – cobalamina contribuie la integritatea fibrelor mielinice.



**Farmacocinetica:** – în stomac, vitamina B12 (factorul extrinsec) se desface de proteinele alimentare sub acțiunea acidului clorhidric și se leagă de o glicoproteină (factorul intrinsec) secretată de mucoasa gastrică, cu care formează un complex. Complexul în ileon se absoarbe prin intervenția unui mecanism transportor; în sânge vitamina B12 este transportată de o beta-globulină – transcobalamina II, care o distribuie în țesuturi, mai ales – hepatocite

La nivel hepatic se constituie depozite de cobalamina, care asigură rezerve metabolice suficiente să acopere lipsa aportului timp de câțiva ani.



**Utilizare:** – administrarea preparatelor vit.B12 în anemia pernicioasă sau avitaminoză provoacă ameliorare clinică și biologică;

– din primele câteva zile starea mintală se ameliorează, crește apetitul, se atenuază uscăciunea gurii;

– transformarea normoblastică a măduvei debutează la 8 ore după prima injecție și este completă după 2 zile;

– sideremia scade datorită producerii de hemoglobină;

– după 2-3 zile crește numărul reticulocitelor, reticulocitoza fiind maximă la 4-12 zile;

– numărul hematiilor începe să se mărească după dezvoltarea reticulocitozei, ajungând la normă în 4-8 săptămâni;

– asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamina B12 este avantajoasă;

– tratamentul anemiilor megaloblastice exclusiv cu acid folic, este o greșeală, fiindcă tulburările hematologice sunt corectate, iar cele neurologice se mențin și uneori apar tulburări severe.

**Contraindicații:** antecedente de alergii la vitamina B<sub>12</sub>, tumori maligne, poliglobulii.

**Reacții adverse:** urticarie, exantem, foarte rar, șoc anafilactic (se testează în prealabil sensibilitatea).



## Acidul folic

### Deficitul de acid folie poate fi cauzat de:

- aport insuficient, datorat unui regim alimentar sărac în produse de origine vegetală;
- tulburări de absorbție;
- tulburări de utilizare: alcoolismul cronic (cu afectare hepatică până la ciroză);
- administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADM (analogi ai bazelor purinice și pirimidinice), antifolice (metotrexat, inhibitorii dihidrofolat reductazei), antiepileptice inductoare enzimatică (fenitoina, fenobarbitalul, primidona).



**Farmacodinamia:** – acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici, fiind esențial pentru sinteza ADN, multiplicarea și maturarea celulară; – în insuficiența acidului folic, care poate surveni ușor, se formează macrociți: eritroblast → macronormoblast hiperchrom → macrocit.



**Farmacocinetica:** – acidul folic sau pteroilglutamic se găsește sub formă de complexe poliglutamice, care se hidrolizează, rezultând acid folic disponibil pentru absorbție intestinală. – acidul folic este redus, apoi metilat în cadrul procesului de absorbție, cu formarea de metiltetrahidrofolat, ce se absoarbe în duoden și jejunul incipient;

– se transportă în țesuturi, donează gruparea metil către cobalamină, rezultând tetrahidrofolat, care servește drept acceptor de grupări de carbon și formează diferite coenzime importante pentru metabolism.



**Utilizarea:** – administrarea de acid folic corectează eritropoeza megaloblastică în decurs de 2 zile; – în continuare, începe să crească numărul de reticulocite (maxim la 5-7 zile); – hematocritul se mărește în a 2 săptămână, iar anemia este corectată și depozitele sunt completate în 4-5 săptămâni; – acidul folic se administrează oral în 2 prize, mai rar intramuscular (în cazuri grave sau la începutul tratamentului); – la necesitate, se asociază cu cianocobalamina sau preparatele de fier.

**Anemia aplastică** se produce prin afectarea celulei stem pluripotente, fiind caracterizată prin:

hipocelularitate și înlocuirea măduvei hematopoetice cu țesut gras; clereance întârziat al fierului plasmatic (având drept consecință *hipersideremia*); pancitopenie.

Este o afecțiune care apare cu o incidență redusă (cea 1/100 000 subiecți), în etiologia acesteia fiind incriminată o predispoziție genetică peste care se suprapun factori favorizanți:

- *agenți chimici* (hidrocarburi aromatice);
- *medicamente* (*AINS, citostatice, antitirodine, cloramfenicol, anticonvulsivante din clasa hidantoinelor*);
- *agenți biologici* (*bacterii de tipul micobacteriilor, Brucella; virusuri precum virusurile gripale, virusurile hepatitice B, C, D, citomegalovirusurile*);
- **agenți fizici (radiații ionizante);**
- *factori imunologici* (la cei cu predispoziție genetică).

#### **Tratamentul anemiei aplastice/hipoplastice**

- *simptomatic* (antibioterapie, transfuzii de sânge, eritropoetină);
- *imunosupresiv*;
- *mielostimulator* (corticosteroizii, androgenii de sinteză);
- *transplant medular* (în formele severe).



**Eritropoietina** este o glicoproteină produsă de celulele peritubulare renale care stimulează eritropoeza la nivel medular. Rata sintezei eritropoetinei este crescută în hipoxie, anumite situații patologice conducând la diminuarea sintezei de eritropoietina (insuficiența renală cronică) cu anemie consecutivă. De asemenea, eritropoietina poate fi utilizată în cazuri de anemie prin hipoproliferarea măduvei osoase.

În terapia umană se folosește eritropoietina recombinată obținută prin inginerie genetică, care

este o glicoproteină purificată, polipeptida componentă conținând 165 aminoacizi.



**Fcin.:** se administrează parenteral, intravenos sau subcutanat.

- la injectarea subcutanată acțiunea se instalează lent, cu un pic plasmatic la



14 h și o biodisponibilitate relativă față de calea intravenoasă de 5 ori mai redusă;

- timpul de înjumătățire după administrare intravenoasă este de cea. 5 ore;

**Fdin.:** Eritropoetina este un factor de creștere hematopoetic cu acțiune la nivel medular influențând în sens favorabil dezvoltarea și diferențierea seriei roșii.



**Mecanismul de acțiune constă în:**

- favorizarea diferențierii celulei stem pluripotente în favoarea formării proeritroblaștilor;
- creșterea ratei sintezei hemoglobinei necesitând depozite tisulare adecvate de fier;
- favorizarea eritropoezei manifestată prin reticulocitoză.

**Reacții adverse.** Eritropoetina poate produce reacții adverse grave, datorită eritropoezei intense, de aceea se monitorizează nivelul hemoglobinei:

- hipertensiune arterială, uneori gravă cu encefalopatie hipertensivă;
- convulsii;
- cefalee, tulburări vizuale, vomă;
- tromboză;
- frisoane, sindrom pseudogripal;
- reacții cutanate, edeme.

**CI.:** hipertensiune arterială;

**Indicații limitate, sub control strict medical în:**

- anemia consecutivă insuficienței renale cronice, mai ales la bolnavii dializați;
- anemia non-renală cu nivele scăzute ale eritropoetinei endogene;
- la bolnavii cu anemie centrală cu hipoplazia măduvei hematogene consecutivă tratamentului cu citostatice sau mielosupresive;
- în anemia cauzată de azidotimidină (AZT) la bolnavii cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA);



**Remedii ce influențează leucopoeza**

**1. care stimulează leucopoeza**

- nucleinat de sodiu
- leucogen
- metiluracil
- pentoxil
- batilol
- etaden
- filgrastim molgramostim (*leucomax- factor stimulant al coloniilor de macrofage sau GM CSF*)

- sargramostim – (*factor stimulant al coloniilor de granulocite sau G-CSF*)

## 2. care inhibă leucopoeza

- novambihin
- busulfan (mielosan)
- mercaptopurin
- tiotep (tiofosamid)
- dopan



## Preparatele care stimulează leucopoeza

Nucleinat de sodiu- pentru stimularea formării în măduva roșie a leucocitelor.

Pentoxil- stimulează leucopoeza, sporește regenerarea plăgilor, posedă efect antiinflamator.

Molgramostim- factor stimulant al coloniilor de macrofage sau GM-CSF. Se formează în T-limfocite, celule endoteliale, fibroblaști, macrofagi. Stimulează proliferarea, diferențierea și funcția granulocitelor și monocitelor/macrofage.

**Molgramostim-** stimulează proliferarea eozinofilelor și este ca cofactora eritropoetinei în reglarea eritropoezei.

### Indicații:

- La inhibarea leucopoezei
- Anemii aplastice
- Leucopenie
- La transplantarea măduvei roșii
- În tratamentul complex a terapiei cu SIDA.

**Reacții adverse:** greață, vomă, anorexie, diaree, hipertermie, reacții alergice, dureri musculare.

**Filgrastim-** factor stimulant al coloniilor de granulocite. Este produs de monocite, fibroblaști și celule endoteliale. Stimulează proliferarea și diferențierea predecesorilor granulocitelor și activitatea granulocitelor mature.

### Indicații: ca la molgramostim.

#### Reacții adverse:

- Dureri musculare
- Reacții alergice
- Dereglări a funcției ficatului
- Dizurie

### **3.23. Preparatele cu influență asupra metabolismului. Vitaminele, enzimele și antienzimele. Medicația utilizată în hiperlipidemie (antiaterosclerotice), obezitate, osteoporoză**

#### **I. Preparatele vitaminice**

##### **Clasificarea**

##### **A. Hidrosolubile**

- Vitamina B1 – tiamină, fosfotiamină, cocarboxilază
- Vitamina B2 – riboflavină, flavinat
- Vitamina B3 (PP) – acidul nicotinic, nicotinamidă
- Vitamina B5 – acidul pantotenic, pantotenatul de calciu
- Vitamina B6 – piridoxină, piridoxalfosfat
- Vitamina B12 –cianocobalamină, oxicobalamină, cobabamid
- Vitamina BC – 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 B4 – colină
- Vitamina B8 – inozitol
- Vitamina B13 – acidul orotic, orotatul de potasiu
- Vitamina B15 – pangamatul de calciu
- Vitamina N – acidul lipoic, lipamidă
- Vitamina U – metilmationinsulfoniu clorid
- Vitamina H1 – acidul paraaminobenzoic



#### **III. Preparatele vitaminice complexe**

- ce conțin preparate vitaminice hidrosolubile: ascorutin, tetravit, vitergin, neuromultivit, votabex, covit, beviplex, ș.a;
- ce conțin preparate vitaminice liposolubile: aevit, seven siz;

- ce conțin preparate vitaminice hidro- și liposolubile: vitacutrol, revit, multitabs E, vitanova, hepavit, lecovit, ș.a;
- preparate polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P): beviplex, beroca Ca+Mg, picovit, multibionta cu Ca și Mg, revitasport Mg, ș.a.
- preparate polivitaminice cu microelemente: multitabs LJ și LK, feniuls, triovit, vitrum laif, strestabs cu Fe, Zn, vitrum circus, vitrum superstres, ș.a;
- preparate polivitaminice cu macro- și microelemente: biovital, vitrum, vitrum plus, duovit, materna, megavite, nova vita, nutrisan, oligovit, ol-amin, pregnavit, centrum, iunicap M,T, ș.a.



### **Clasificarea preparatelor vitaminice după efectul profilactico-curativ**

- **Influențează reactivitatea organismului:** reglează starea funcțională a sistemului nervos central, metabolismul și trofica țesuturilor: vitaminele din grupul B; vitaminele C; PP și A.
- **Protejează mucoasele și țesuturile cutanate:** reglează metabolismul și trofica, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietățile protectoare ale epitelului : vitaminele B2; B6; PP; E; H (acidul paraaminobenzoic).
- **Vitaminele cu acțiune antitoxică și antiinfecțioasă :** măresc rezistența organismului la infecții, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, eliminarea toxinelor; înlătură hipoxia: vitaminele B1; B2; PP; B6; B12; Bc (aidul folic); B15; C și A.
- **Vitaminele ce influențează hematopoeza și coagulabilitatea sângelui:** vitaminele B6; B12; PP; P ; C și K.
- **Reglează văzul:** adaptarea în întuneric, mărește acuitatea văzului, lărgeste câmpul culorilor: vitaminele A; E; C și B2.
- **Influențează metabolismul țesutului osos și dentar :** contribuie la formarea matricei proteice și depozitarea Ca în oase și țesuturile dure ale dinților: vitaminele D; E; B1; B12; B5 și C.



### **Cauzele hipo și avitaminozelor**

#### **A. micșorarea aportului alimentar de vitamine:**

- nivelul scăzut de trai al populației (A, B1);
- nou-născuții și sugarii ce se află la alimentarea artificială (C, B6), sau la reducerea conținutului vitaminelor în laptele matern (B12, B6, acid folic.);
- diete cu predominarea hidrocarburilor, deficitul sau surplusul de proteine;
- grețurilor, vomei sau durerilor cauzate de administrarea hranei, diete restrictive, anorexie ș.a.

**B. Necesitate 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; efortul fizic excesiv ș.a

**C. Dereglarea sintezei vitaminelor endogene:**

- disbacterioză (antibioticoterapia);
- nou-născuții prematuri (insuficiența sintezei Vit.K);
- creșterea excesivă a bacteriilor în intestin (B12).

**D. Dereglarea farmacocineticii vitaminelor:**

**1. Dereglarea absorbției:**

- gastrectomie (B12); 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 – anti-concepționalele orale, anticonvulsivantele (folaților);

**2. Dereglarea distribuției:** dereglarea transportului vitaminelor în caz de hipoproteinemie (A) în maladiile hepatice;

**3. Dereglarea sau insuficiența metabolismului:**

- factorii genetici – enzimopatii (Vit B12-anemii megaloblastice la copii);
- insuficiența sistemelor enzimaticice ce transformă vitaminele în coenzime, mai ales la nou-născuți prematuri;
- insuficiența sistemelor enzimaticice 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, trime-toprinul – a folaților; anticonvulsivantele – a Vit.D).

**4. Accelerarea eliminării vitaminelor:**

- în diabet, tirotoxicoze (a vitaminelor hidrosolubile), efort fizic excesiv etc.



**Principiile de utilizare a preparatelor vitaminice**

**Cu scop profilactic:**

- în caz de aport insuficient alimentar,
- eliminare excesivă,
- sindromul de malabsorbție ș.a.

### **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:**

- Doze în limitele necesităților nictemirale în caz de insuficiența aportului alimentar de vitamine.
- Doze mai mari de 5-10 ori ca necesitatea nictemerală în caz de sindromul de malabsorbție, creșterea necesității sau a pierderilor.
- Dozele farmacologice, de regulă, de 20-60 ori sunt mai mari ca necesitățile nictemerale. Utilizarea lor depinde de farmacodinamia vitaminelor respective (folosirea acidului nicotinic ca vasodilatator sau hipolipemiant).



## **Preparatele utilizate în ateroscleroză**

### **Clasificarea**

#### **I. Remedii hipolipidemiante**

lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, rozuvastatina, colestiramina, colestipol; acid nicotinic, piridinolcarbinol, clofibrat, bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil; probucol, tocoferol, acid ascorbic;

#### **II. Remedii endoteliotrope (angioprotectoare)**

parmidina, piricarbat, etamsilat, dobesilat de Ca, acid ascorbic, rutozid

#### **III. Remedii lipotrope:**

colina, metionina, triptofan, inozitol, acid tioctic, cianocobalamina

#### **IV. Antioxidanții**

probucol, tocoferol, acid ascorbic;

## **Preparatele hipolipemiante**

Preparate care reduc către valorile normale nivelul crescut al lipoproteinelor și lipidelor din sânge

Clasificarea hipolipemiantelor

### **I. după apartenența de grupă**

1. **Fibrații:** clofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil;
2. **Statinele:** lovastatină, simvastatină, pravastatină, fluvastatină, atorvastatină, rozuvastatină, pitavastatină;
3. **Preparatele acidului nicotinic:** acid nicotinic, piridinolcarbinol, xantinel nicotinat, inozitolnicotinat;
4. **Rășinile anionice:** colestiramină, colestipol;
5. **Preparatele acizilor grași nesaturați** – untură de pește, linetol, arahiden
6. **Antioxidanții:** tocoferol, probucol, acid ascorbic;
7. **Diverse grupe:** beta-sitosterol, neomicină, dextrotiroxină, heparină, lipostabil, esențiale, preparate din usturoi, ezetimib.



## II. după mecanismul de acțiune

- **Inhibarea lipoproteinlipazei țesutului adipos** cu reducerea eliberării acizilor grași: fibrati; preparatele acidului nicotinic.
- **Stimularea lipoproteinlipazei din sânge** cu epurarea lipoproteinelor de densitate mică și foarte mică: fibratii; preparatele acidului nicotinic; heparina.
- **Inhibarea sintezei lipoproteinelor și colesterolului în ficat:** statinele; preparatele acidului nicotinic; probucol.
- **Diminuarea absorbției și accelerarea eliminării colesterolului prin intestin:** rășinile anionice; neomicina, ezetimib.
- **Activarea catabolismului și eliminării lipidelor și colesterolului din organism:** preparatele acizilor grași nesaturați; preparatele acidului nicotinic; heparina.
- **Cu mecanism complex:** lipostabil; pantetina; preparatele din usturoi; betaina.

### Statinele

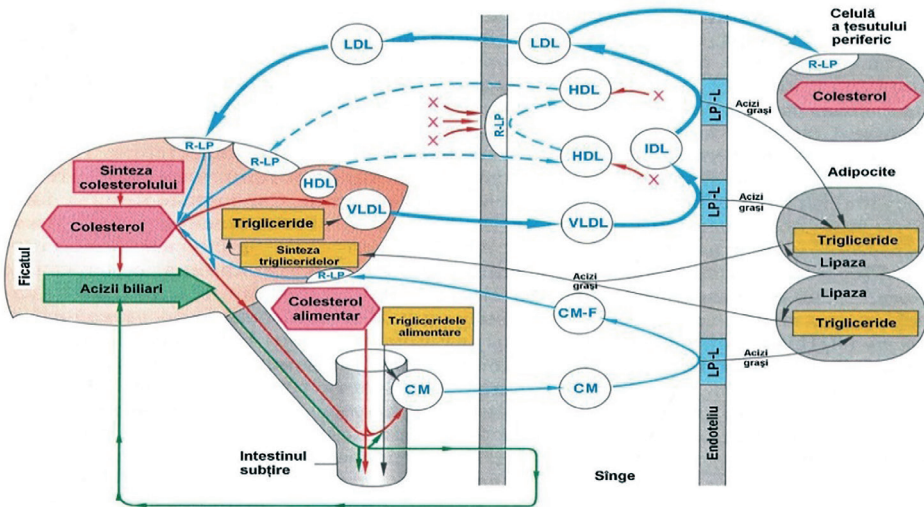
## Clasificarea

### I după proveniență

- compuși naturali – lovastatina;
- semisintetici – simvastatina, pravastatina;
- sintetice – fluvastatina, atorvastatina, rozuvastatina.

### II. după generații

- generația I – lovastatina, simvastatina, pravastatina;
- generația II – fluvastatina;
- generația III – atorvastatina;
- generația IV – rozuvastatina.



## Mecanismul de acțiune.

### Indicațiile.

Reprezintă medicația de ales pentru corectarea hiperlipoproteinemiei 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;
- profilaxia accidentelor cerebrovasculare.



### Efectele adverse

- Hepatotxicitate – cu creșterea transaminazelor hepatice și creșterea creatinfosfokinazei;
- dereglări digestive – dispepsie, constipație sau diaree, meteorism, greață, pancreatită;
- dereglări musculare – mialgii, miozită, miopatii dozodependente, care pot progresa în rabdmioliză, în cazul asocierii cu fibrăți, acid nicotinic, eritromicină și claritromicină;
- dereglări neurologice – cefalee, insomnie, convulsii;
- reacții alergice – urticarie, erupții, vasculită, edem angioneurotic, necroliza epidermală toxică;
- proteinurie;
- anemie, trombocitopenie.



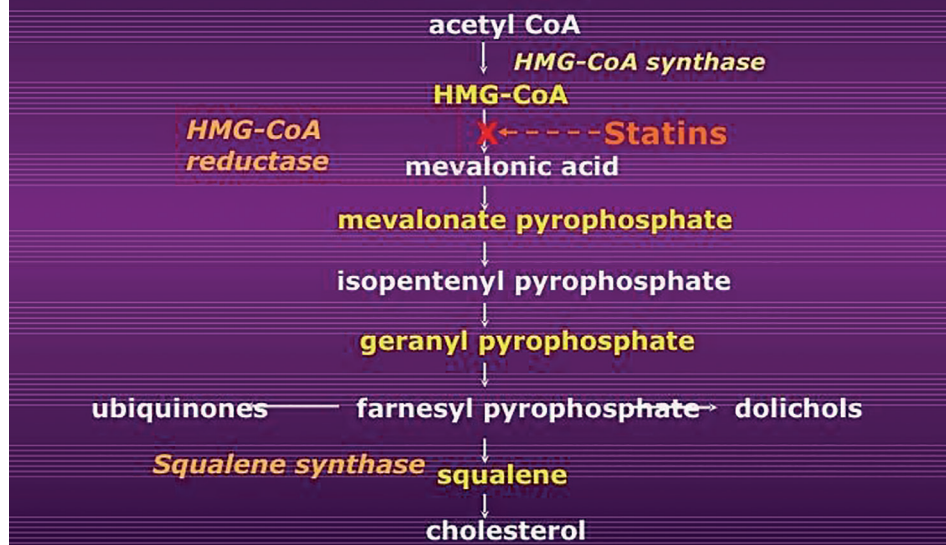
## Fibrații

### Mecanismul de acțiune

- stimularea activității lipoprotein lipazei, mai ales în mușchi, → hidroliza trigliceridelor din chilomicroni și VLDL → ↑ catabolismului trigliceridelor VLDL;
- Inhibă sinteza hepatică a VLDL și favorizează oxidarea acizilor grași în ficat → micșorarea nivelului trigliceridelor VLDL;
- biosinteza colesterolului nu este modificată.



# Mechanism of Action of Statins Cholesterol Synthesis Pathway



## Indicatiile

Sunt preparate de elecție în:

- Hiperlipoproteinemia de tip III (disbetalipoproteinemie);
- În hipertrigliceridemia severă, cu risc de pancreatită acută;
- În hipertrigliceridemia familială și poligenică

## Reacțiile adverse

- greață, diaree, creșterea în greutate;
- alopecie trecătoare;
- scăderea libidoului, ginecomastie;
- deprimarea măduvei hematopoetice.

## Rar:

- miopatie acută, crampe musculare, creșterea nivelului creatin fosfokinazei și a transaminazelor musculare;
- afectarea miocardului cu aritmii, favorizată de hipoalbuminemie (sindromul nefrotic) și de insuficiența renală;
- efect agravant la bolnavii cu angină pectorală;
- reacții alergice;
- tratamentul prelungit crește incidența litiazei biliare, a cancerului gastro-intestinal și altor neoplazii.

## Preparatele acidului nicotinic

### Mecanismul de acțiune

Acidul nicotinic (niacin): activează fosfodiesteraza → ↓ conținutul de AMPc → ↓ activitatea lipazei intracelulare → ↓ lipoliza în țesutul adipos → ↓ concentrația în sânge a acizilor grași liberi și ieșirea lor în ficat → ↓ biosinteza trigliceridelor și VLDL → ↓ conținutul de VLDL și LDL în plasmă.

### Indicațiile

- dislipemii severe, care nu pot fi rezolvate prin fibrați sau statine;
- hiperlipoproteinemia de tip multiplu;
- disbetalipoproteinemia;
- hipertrigliceridemia poligenică sau familială;
- hipercolesterolemia familială;
- alte forme de hipercolesterolemie;
- cazurile de hipertrigliceridemie marcată cu hiperchilomicronemie (hiperlipoproteinemie de tip V), rezistente la fibrați.



### Reacțiile adverse

- hiperemia pielii, bufeuri de căldură;
- prurit;
- vomă, diaree, ulcere gastrice peptice;
- disfuncție hepatică;
- hiperglicemie, hiperuricemie.
- Reacțiile adverse limitează utilizarea lui.

Pentru reducerea manifestărilor reacțiilor adverse ale acidului nicotinic s-au sintetizat: piridincarbinolul, colexamina.

Sunt utilizați derivați ai acidului nicotinic: xantinolul nicotinat, inozitol nicotinatul.



## Hipolipemianțele ce micșorează absorbția lipidelor din intestin

### Mecanismul de acțiune

#### Rășinile anionice

#### Colestiramina:

- sub formă de clorură schimbă ionii de clor pe diverși ioni acizi, fixând în special acizii biliari din intestin → sustrăși din circulația enterohepatică → eliminați prin scaun în cantitate sporită → ↓ acizilor biliari din intestin → ↓ absorbției colesterolului → ↑ eliminării de sterol neutru prin scaun.
- ↓ colesterolul necesar pentru activitatea metabolică a ficatului → ↑ compensatorie a numărului receptorilor LDL → ↑ captarea și catabolizarea LDL și o stimulare a sintezei colesterolului.

## **Ezetimib**

inhibă transportorul specific în enterocite cu diminuarea selectivă a absorbției colesterolului



## **Indicațiile**

### **Ezetimib**

- hipercolesterolemia primară – ca supliment la dietă și statine;
- sitosterolemia familială;
- în cazurile când statinele sunt contraindicate;
- doza zilnică constituie 10 mg.

### **Colestiramina**

- în hipercolesterolemia familială primară (hiperlipoproteinemia de tip II a și IIb), inclusiv în asociere cu acidul nicotinic și fibrații;
- în hipercolesterolemia poligenică;
- pentru combaterea pruritului în icterul mecanic cu obstrucția parțială a căilor biliare.



## **Probucolul**

### **Farmacodinamia.**

- ↑ epurarea LDL, fenomen independent de receptorii specifici, probabil preparatul diminuează sinteza de colesterol la etapa acetat-mevalonat;
- ↓ colesterolul plasmatic total cu 10-25%, pe seama colesterolului LDL, dar și a celui HDL (efect dezavantajos);
- manifestă efect antioxidant;
- blochează oxidarea acizilor grași din componența LDL → LDL nu mai poate fi încorporat în macrofage → macrofagele nu se mai pot transforma în celulele spumoase cu rol aterogen;
- efectul hipolipemiant este maxim după 1-3 luni de tratament;

### **Indicațiile**

- de elecție în hipercolesterolemia familială homozigotă;
- hipercolesterolemie (preparat de a 2-a linie);



## **Indicațiile hipolipemiantelor în hiperlipoproteinemii primare**

### **Tipul I**

Hiperchilomicronemia (chilomicronemia primară sau familială, hiperlipemia primară) – ↑ chilomicronii – **Dieta**

### **Tipul II- ↑ LDL**

Hiperbetalipoproteinemia (hipercolesterolemia primară sau familială)

II a homozigotă – **statine, rășini anionice, probucol, acid nicotinic;**

II b heterozigotă: **sechestrantii ac. biliari, statinele, acid nicotinic.**

### **Tipul III**

Dislipoproteinemia (disbetalipoproteinemia familială) – ↑ LDL, ↑ VLDL și fragmente de ↑ CM – **acid nicotinic, fibrații.**

**Tipul IV** – ↑ VLDL

Hiperbetalipoproteinemia (hipertrigliceridemia familială, hiperlipemia familială) – **acid nicotinic, fibrații.**

**Tipul V** – ↑ VLDL, ↑ LDL

Hiperhilomicronemia – **Ac. nicotinic, fibrații.**

Hiperbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia combinată familială, hiperlipemia familială esențială) – **acid nicotinic, statine, rășini anionice.**

↑ VLDL + LDL – **acid nicotinic, statine, fibrații.**



### **Clasificația enzimelor utilizate ca medicamente**

#### **După utilizarea clinică:**

- **Enzimele utilizate în procesele purulente și necrotice:** tripsina, chimotripsina, chimoral, chimopsina, deoxiribonucleaza, elastolitina, teriletina;
- **Enzimele fibrinolitice:** streptoliaza, urochinaza, streptodecaza, prourochinaza, alteplaza, nasaruplaza etc.;
- **Enzimele ce ameliorează procesele digestive:** pepsina, acidin-pepsina, sucul gastric natural și artificial, pancreatina, creon 10, creon 25, triferment, somilaza, mezim, panzinorm etc.;
- **Enzimele cu proprietăți bacteriene:** bactisubtil;
- **Diverse enzime:** hialuronidaza, citocrom C, lecozim, asparaginaza, penicilnaza etc.



### **Clasificația preparatelor utilizate ca antienzime**

**Inhibitorii proteolitici** – aprotinina

**Inhibitorii fibrinolizei** – acidul aminocaproic, acidul aminometilbenzoic, aprotinina;

#### **Remedii din diverse grupe ca antienzime:**

- remediile anticolinesterazice (neostigmina, galantamina, fizostigmina);
- inhibitorii monoaminoxidazei (nialamida);
- inhibitorii carboangidrazei (acetazolamida, brotizolamida, dorzolamida);
- AINS (salicilații, diclofenac, indometacina, meloxicam, celecoxib etc.);
- inhibitorii fosfodiesterazei (papaverina, drotaverina, aminofilina, amri- nona etc.);
- inhibitorii xantinoxidazei (alopurinol);
- inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei (teturam);
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril, lizi- nopril, perindopril, etc.)
- inhibitorii beta-lactamazelor (acidul clavulonic, sulbactam etc.);
- inhibitorii neuraminidazei (ozeltamivir, zanamivir);
- inhibitorii vasozeptidazei (omapatrilat) etc.



## Clasificarea preparatelor utilizate în osteoporoză

### A. după apartenența de grupă:

#### I. Preparatele hormonilor, analogii și derivații lor:

- preparatele hormonilor sexuali (estrogenii, estroprogestative, androgenii);
- modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici: raloxifen, tamoxifen, clomifen;
- calcitoninele: calcitonina porcină, calcitonina de somon, calcitonina de anghilă, calcitonina umană;

#### II. Metabololiții activi ai vitaminei D3: alfacalcidol, calcitriol, calcifediol;

#### III. Preparate de origine animalieră: oseina-hidroxiapatită;

#### IV. Preparatele sintetice:

1. bifosfonații: clodronat, alendronat, pamidronat, risedronat;
2. fluorurile: fluorura de sodiu, monofluorofosfat;
3. sărurile de calciu: calciu citrat, calciu carbonat etc.;
4. anabolizantele steroidiene: nandrolonă fenilpropionat și decanoat.



### B. După direcția de acțiune

#### 1. Preparatele ce inhibă rezorbția țesutului osos:

- estrogenii, estroprogestativele;
- modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici;
- calcitoninele, bifosfonații;

#### 2. Preparatele ce contribuie la formarea și mineralizarea țesutului osos:

- fluorurile;
- anabolizantele steroidiene

#### 3. Preparatele ce inhibă resorbția și contribuie la formarea și mineralizarea țesutului osos:

- oseina-hidroxiapatită,
- preparatele calciului,
- preparatele vitaminei D3



### Calcitonina

**Mecanismul de acțiune** – interacționează cu receptorii specifici pentru calcitonină la nivelul osteoclaștilor cu creșterea AMPc.

#### Efectele:

#### A. La nivelul oaselor – acțiune antiresorbțivă prin diminuarea rezorbției osoase prin inhibarea funcției osteoclastelor:

1. efect acut, de inhibare a osteolizei prin diminuarea mobilizării osteoclaștilor către suprafețele de rezorbție osoasă cu normalizarea turnover-ului osos;
2. efect cronic cu reducerea progresivă a numărului de osteoclaști.

## **B. Calcitonina poate determina:**

- stabilizarea conținutului mineral osos;
- ↑ masei osoase, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale; – ↓ riscul fracturilor (non-traumatice) vertebrale, – ameliorarea densității minerale osoase lombare (mai evident peste 6-8 luni).

## **C. efect analgesic:**

- cu ↓ durerii acute, de mișcare și de repaus în cazul unei fracturi recente.
- cu ↓ 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:**

- boala Paget;
- osteoporoza postmenopauză;
- osteoporoza senilă;
- osteoporoza după corticosteroizi;
- osteoporoza cu sindrom algic;
- stări de hipocalciemie (hiperparatiroidism, hipercalcemia în carcinomul mamar, pulmonar, rinichi, mielom);
- pancreatită acută (adjuvant);
- afecțiunii neurodistrofice (osteoporoza posttraumatică, distrofia reflexă, afecțiuni neurotrofe provocate de medicamente);



## **Preparatele vitaminei D**

**Mecanismul de acțiune:** calcitriol + receptorii nucleari (steroidieni) → fixarea de ADN și modulează transcripția genică → stimularea sintezei unor proteine transportoare specifice ale Ca.

### **Efectele asupra metabolismului Ca:**

- crește absorbția intestinală a Ca<sup>2+</sup> și P;
- mărește reabsorbția Ca<sup>2+</sup> din tubii renali;
- retenția de fosfați
- la doze mari vitamina D favorizează formarea osteoclaștilor
- la doze fiziologice vitamina D contribuie la mineralizarea oaselor;
- hipovitaminoza D se manifestă: la copii – prin rahitism; la adulți – prin osteomalacie.



## **Indicațiile:**

- hipocalciemie (inclusiv și în hiperparatiroidism),
- osteoporoză.

**Hipo- sau avitaminoza D** este provocată de:

- deficitului de vitaminei D din cauza expunerii insuficiente la soare;

- aportului scăzut sau absorbției digestive necorespunzătoare;
- inhibarea formării calcitriolului în rinichi în 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 datorează unor deficiențe genetice și în cazul administrării prelungite de antiepileptice (fenitoină, fenobarbital), glucocorticoizi.



### Hipervitaminoza D

- poate provoca intoxicație acută sau cronică (D-hipervitaminoză);
- se manifestă prin demineralizarea patologică a oaselor și depunerea calciului în rinichi, cord, plămâni, intestin → la dereglarea funcțiilor organelor;
- simptomele clinice sunt foarte variate – de la moleșeală și somnolență la neliniște și convulsii.

### Tratamentul hipervitaminozei-D constă în:

- suspendarea vitaminei D;
- administrarea glucocorticoizilor, vitaminei E, preparatelor de magneziu și calciu, acidului ascorbic, retinolului, tiaminei.



### Calcitriolul:

- **La nivel intestinal:** ↑absorbția intestinală a calciului și fosfatului → sinteza unor proteine – calbindine → ↑pasajul calciului prin citosolul celulei digestive. Inducerea sintezei de fosfataze alcaline la nivelul celulelor intestinale, permit transformarea polifosfaților neabsorbabili în fosfați absorbabili.
- **La nivel renal:** ↑reabsorbția calciului și fosfatului din tubii renali proximali.
- **La nivel osos:** participă la mineralizarea oaselor. La ↓calcemiei → stimularea resorbției osoase → ↑ liza matricei osoase și eliberarea calciului și fosfaților.
- **La nivelul paratiroidelor:** inhibă sinteza hormonului paratiroidian → ↑ calciemia.



### Preparatele calciului

calciu gluconate, calciu glicerofosfat, calciu hidroxid, calciu-D3, vitrum osteomag, vitrum mag, calciu sandoz, vitacalcin, calcopel

### Indicațiile:

- osteoporiza și osteomalacia;
- hipocalciemia de diferită geneză;
- stări cu necesitate crescută în Ca – copii, graviditate, lactație;

- reacții și maladii alergice (tratament de susținere);
- hemoragii;
- intoxicații acute cu magneziu, barbiturice, fluor;
- procese inflamatorii și exudative.



### **Contraindicațiile:**

- hipercalciemie, hipercalciurie; hipokaliemie;
- glicozide cardiace i/v; tromboze;
- aritmii, hipertensiune arterială gravă; ateroscleroză marcată;
- supradozarea vitaminei D; hipersensibilitate la calciu
- nefrolitiază, urolitiază, afecțiuni renale grave;

### **Reacțiile adverse**

- i/v, i/m – necroze;
- intern și i/v – greață, vomă, diaree sau constipație, dureri în epigastriu;
- i/v – bradicardie, rara fibrilație ventriculară;
- **supradozare** – slăbiciune generală, anorexie, greață, vomă, depresia S-T, ↓ Q-T, atonie intestinală, comă



## **Preparatele fluorului**

**Mecanismul de acțiune:** acțiune directă stimuloare asupra osteoblaștilor și formarea țesutului osos; --restabilirea deficitului fluorului cu stimularea osteoblaștilor.

### **Efectele:**

- stimularea osteoblastelor cu intensificarea proliferării lor;
- favorizează mineralizarea oaselor;
- formarea apatitelor stabile cu ↑ rezistenței la resorbția indusă de osteoclaști;
- cel mai esențial ↑ densitatea țesutului osos;
- stabilizează cristalele de hidroxiapatită;
- inhibă enzimele și respirația tisulară;
- inhibă glicoliza anaerobă;
- inhibă glicoliza în eritrocite;
- manifestă proprietăți anticoagulante;
- ↓ formarea lactatului și acizilor de microorganisme.



### **Indicațiile:**

- osteoporoza postmenopauză;
- osteoporoza senilă;
- osteoporoza steroidiană;
- osteoporoza în metastazele tumorale;
- profilaxia cariei dentare;
- paste dentare curativ-profilactice



## Contraindicațiile

### Osina

- insuficiența renală și hepatică; perioada de creștere; graviditatea, lactația

### Monofluorofosfatul disodic:

- insuficiența renală; graviditatea, lactația; copii;
- hipercalcemie, hiper calciurie.



## Reacțiile adverse

### A. la doze mari dereglarea patologică de formare a țesutului osos cu microfracturi;

- fluoroza (sclerozarea coloanei vertebrale, osteomalacie, dereglări neurologice);
- dereglări gastro-intestinale;
- sindrom osteo-articular;

### B. În cazul intoxicațiilor cu insecticide ce conțin fluor survin:

- iritarea mucoaselor cu greață, hipersalivație;
- simptome sistemice: iritabilitate; hipotensiune arterială (inhibă centrul vasomotor, cardiotoxicitate); hipoglicemie, hipocalcemie; stop respirator și cardiac.



## Bifosonații

### Clasificarea

Generația I – clodronat, etidronat

Generația II – pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat;

### Mecanismul de acțiune și efectul antiresorbtiv:

**La nivel molecular:** bifosonații + receptorul la nivelul membranei celulare sau i/celular → interacțiune cu enzimele implicate în metabolismul celular;

### La nivel celular:

- reduce numărului de osteoclaști, responsabile de osteoliză;
- efect antiosteoclastic – inhibarea activității osteoclaștilor implicați în pierderea osoasă;
- inducerea apoptozei osteoclaștilor prin:
- substituirea grupărilor fosfat ale ATP-lui cu formarea unui produs toxic;
- acționarea pe calea acidului mevalonic, inhibând prenilarea proteinilor implicate în procesele de semnalizare i/celulară (alendronat, risedronat, pamidronat);
- acțiune citotoxică directă.



### Acțiunea (antiosteoclastică) antiresorbtivă:

- inhibă osteoliza → încetinirea turnoverului osos;
- inhibă activitatea resorbtivă a osteoclaștilor;
- nu influențează osteoncogeneza;

### **Manifestările clinice:**

- păstrarea masei osoase → reducerea incidenței fracturilor osteoporotice la nivelul coloanei vertebrale, radiului, femurului; – prevenirea recidivelor acestor fracturi la pacienții cu osteoporoză severă;
- eficacitatea bifosfonaților se releva:
- cantitativ – împiedică diminuarea accelerată a masei osoase;
- calitativ – stopează deteriorarea microarhitecturii țesutului osos.

### **Indicațiile**

- prevenirea și tratamentul osteoporozei postmenopauză; • prevenirea și tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi
- tratamentul osteoporozei la bărbații peste 50ani; • tratamentul osteoporozei de involuție.
- boala Paget
- metastazele osoase în neoplazii (cancer tiroidian, mamar, pulmonar de prostată).

### **Contraindicațiile**

- sarcină, lactație; hipocalciemie;
- insuficiență renală severă; stenoză esofagiană;
- anomalii de evacuare esofago-gastrică.

### **Reacțiile adverse:**

- deraglări digestive – dureri abdominale; greață; diaree; meteorism; gust metalic; regurgități;
- afectarea esofagiană – deglutiție dureroasă; dureri retrosternare; pirozis; eroziuni esofagiene.
- inhibarea mineralizării osoase cu risc de osteomalacie iatrogenă (etidronat);



### **Farmacocinetica**

- absorbție și biodisponibilitate redusă (1-3%) la administrarea internă;
- alimentele, băuturile (apă minerală, sucurile, cafea) diminuează practic totalmente absorbția;
- se recomandă administrarea cu cel puțin 30 min înainte de masă cu apă;
- circa 60% se distribuie în osoase;
- nu se metabolizează;
- aproximativ 40 % se elimină sub formă neschimbată preponderent prin urina;
- T<sub>1/2</sub> în plasmă este de 4-6 ore;
- T<sub>1/2</sub> în oase de la câteva luni la câteva ani.



### **Preparatele utilizate în tratamentul obezității**

#### **Clasificarea**

##### **1. Anorexigene cu influență:**

- asupra sistemului catecolaminergic: fepramonă, fentermină, dietilpropion, fendimetrazină, tesofensină;

- asupra sistemului serotoninergic: lorcaserina.
  - asupra sistemului dopaminergic: metilfenidat
- 2. Preparatele ce stimulează lipoliza și termogeneza:**  
β3-adrenomimetice: mirabergon;
- 3. Preparatele de substituție a lipidelor:** olestra.
- 4. Preparatele ce diminuează absorbția lipidelor din intenstin:**
- inhibitorii lipazei – orlistat, cetilistat
  - Antidiabeticele:
  - Biguanidele – metformină;
  - Agoniștii GLP-1 – exenatidă, liraglutidă, semaglutidă;
  - Inhibitorii cotranspororului sodiu-glucoză-2: canagliflozină, dapagliflozină
  - Agoniștii amilinei – pramlipid;
  - Blocantele receptorilor canabinoizi (BRC-1) – rimonabant;
  - Substituții glucidelor – aspartam, zaharina;
  - Inhibitorii fosfodiesterazei 5 – sildenafil, tadalafil;

#### **Diverse grupe:**

- analogii leptinei(hormon al țesutului adipos ce scade apetitul): metreleptină;
- antagoniștii neuropeptidei Y;
- agoniștii melanocortinei – setmelanotida;
- antagoniștii colecistochininei;
- antagoniștii orexinei (orexina stimulează apetitul).

#### **Preparate combinate:**

- fentermina+topiramat; fentermina+canagliclozina; naltrexon+bupropion;
- bupropion+zonisamida; tesofensina+metoprolol; dapagliclozina+exenatid



### **Preparatele anorexigene**

#### **Fentermina și analogii -**

- ↑ eliberarea de norepinefrină, dar și de serotonină și dopamină în SNC;
- au fost aprobate numai pe termen scurt (<12 săptămâni);

#### **Lorcaserina**

a fost aprobată în SUA în 2012. EMA nu a aprobat lorcaserina din cauza efectelor secundare psihiatrice (depresie, idei suicidale, psihoză) și valvulopatie.

#### **Mecanism de acțiune**

- agonist selectiv al rec. 5HT-2C serotoninergici ai neuronilor hipotalamici ai proopiomelanocortinei (POMC);
- ↓ consumul caloric;
- ↓ activitatea sistemului limbic și a cortexului parietal și vizual ca reacție la alimente;
- poate fi mai eficientă în obezitatea asociată cu consumul emotional.



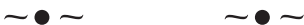
### Agoniștii GLP-1 – liraglutida

- **Mecanism de acțiune** – liraglutida este un analog GLP-1, hormon incretinic, secretat de celulele L ale ileonului distal, colonului proximal și nucleului vagal al tractului solitar după mese și are multiple efecte:
  - ↑ secreția de insulină de către celulele beta pancreatice și ↓ secreția de glucagon → reglează glucoza din sânge;
  - încetinește golirea gastrică și ↑ saturația și plinătatea postprandială;
  - ↓ apetitul și consumul de alimente prin acțiunea în sistemul hipotalamus, sistemul limbic și cortex



### Beta-3-adrenomimetice

- mirabegron – rolul în activarea țesutului adipos și a cheltuielilor de energie de repaus prin conversia energiei în căldură și prin homeostazia glucozei și lipidelor.
- receptorii beta-3 au fost localizați în zonele creierului (raphe pallidus, nucleul tractului solitar, nucleul accumbens și hipotalamus) – a scăzut aportul alimentar și ↑ secreția de insulină;
- ↑ rata metabolică în repaus;
- inducerea termogenezei.



### Orlistat

**Mecanismul de acțiune:** se leagă covalent și reversibil de lipazele gastro-intestinale → inhibă hidroliza trigliceridelor alimentare în acizi grași liberi și monogliceride → ↓ absorbției trigliceridelor → deficit caloric.

#### Efectele

- ↓ absorbția lipidelor cu 30%;
- ca efect adițional se constată ↓ absorbției lipidelor apolare;
- neînsemnat se dereglează și absorbția vitaminelor liposolubile;
- nu modifică absorbția hidraților de carbon, proteinelor, fosfolipidelor;
- hidroliza trigliceridelor se inhibă numai la nivelul tractului gastro – intestinal;
- pentru obținerea efectului, preparatul trebuie administrat în timpul meselor sau cel târziu 1 oră după ele;
- eficacitatea este invers proporțională cu conținutul de grăsimi ingerate;
- după întreruperea tratamentului absorbția trigliceridelor se normalizează rapid;
- reduce concomitent nivelul glicemiei, hemoglobinei glicozilate, necesitatea în antidiabetice orale și insulină.

#### Indicațiile

- tratamentul obezității (la un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) în asociere cu dieta hipocalorică;

## Reacțiile adverse

- sunt slab manifestate și depind de conținutul grăsimilor în alimente;
- se constată chemări imperative la defecație, dureri abdominale, diaree, greață, vomă;
- eliminări crescute de grăsimi cu fecalele; • survin în I fază a tratamentului;
- sunt ușoare și de scurtă durată.



## Preparatele anorexigene combinate

### Fentermină +topiramat

**Mecanism de acțiune:** fentermina ↑ eliberarea serotoninei, norepinefrinei și dopaminei, iar topiramatul – agonist GABA, antagonist al glutamatului și inhibitor al carbo anhidrazei → reglarea echilibrului energetic și apetitului.

**Indicațiile:** utilizarea este limitată în principal datorită lipsei datelor pe termen lung privind efectele cardiovasculare (aritmie, ischemie, hipertensiune pulmonară, valvulopatia) de fentermină și potențialul abuziv, psihiatric (anxietatea, depresia, tulburările de somn și suicidul) și efectele secundare ale topiramatului (dereglări de atenție, vorbire și comportament);

### Naltrexona + Bupropion

**Mecanism de acțiune:** naltrexona – un antagonist al receptorilor mu și kappa, bupropion – inhibitor slab al recaptării norepinefrinei și dopaminei, M-colinoblocant.

#### Ca anorexigene:

- bupropionul acționează asupra neuronilor din hipotalamus și ↑ secreția hormonului αmelanostimulant(α-MSH), care are acțiune anorexigenică prin ↓ consumului de alimente și ↑consumul de energie;
- naltrexona previne inhibarea α-MSH de către beta-endorfine, acționând sinergic cu bupropionul pentru a regla pofta de mâncare și ↓ greutatea corporală.

#### Efectul anorexigen:

- modificarea răspunsului hipotalamusului la hrana (controlul homeostatic);
- influența asupra regiunilor corticale și subcortice care reglează autocontrolul, conștientizarea internă și memoria.



### **3.24. Preparatele hormonale și antihormonale, partea I**

#### **Noțiunile**

- **Hormoni** – substanțe biologic active secretate de glandele endocrine ce își exercită acțiunea la distanță de locul sintezei.
- **Preparate hormonale** – substanțe obținute din glandele endocrine a animalelor sau derivații 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.



#### **Clasificarea după structură chimică**

##### **A. Proteice și polipeptidice**

- hormonii și preparatele hormonale ale hipotalamusului (statine și libेरine) 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 (glucocorticoizii și mineralocorticoizii);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale (androgenii, estrogenii, progestativele).

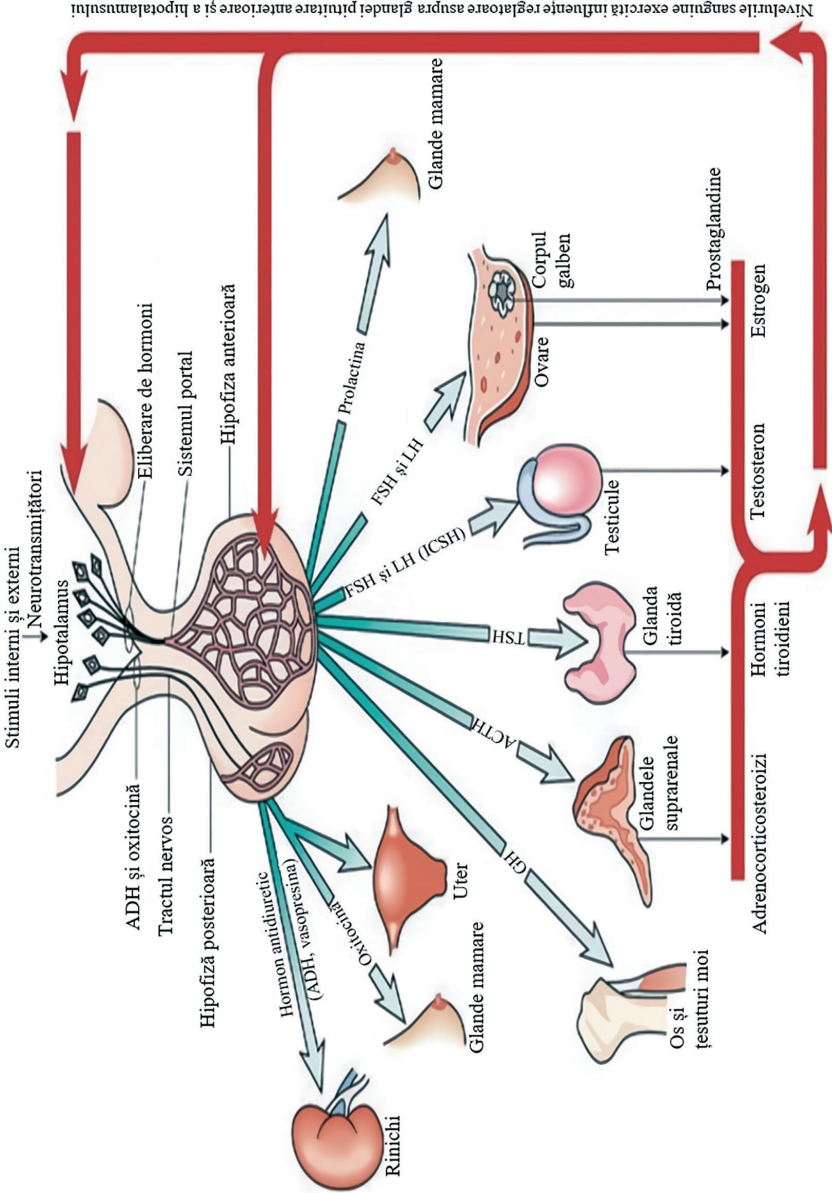
##### **C. Derivații aminoacizilor (tirozinei și metioninei)**

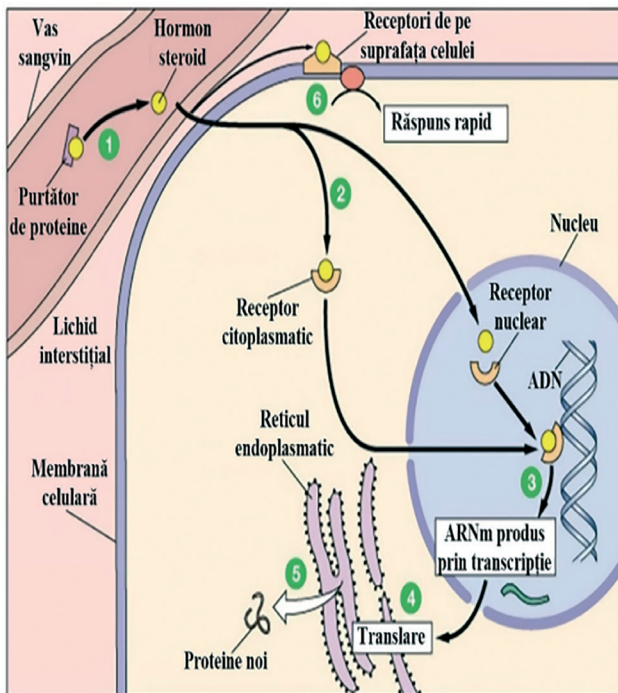
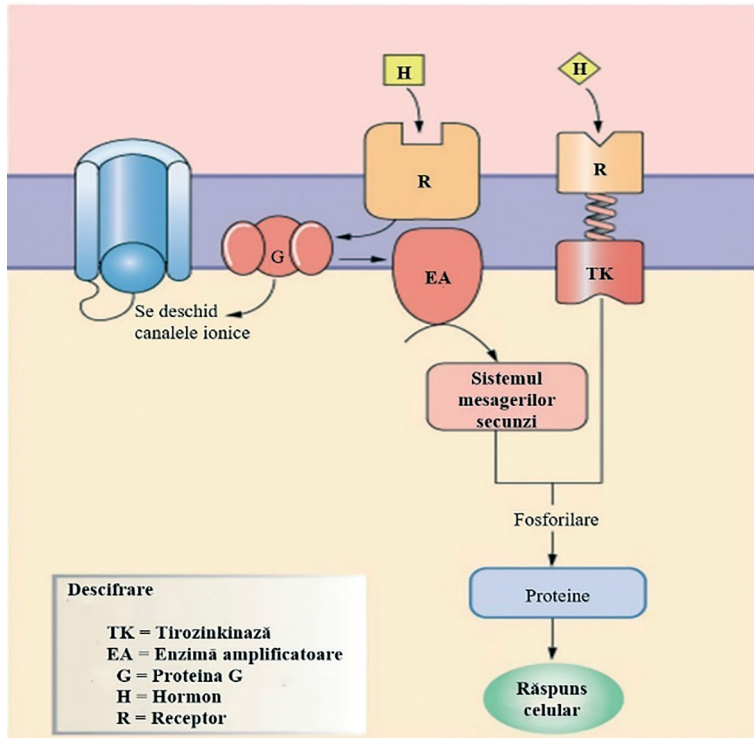
- hormonii și preparatele hormonale ale medulosuprarenalelor (adrenalina, noradrenalina);
- hormonii și preparatele hormonale ale glandei tiroide (levotiroxina și liotironina);
- hormonii și preparatele hormonale ale epifizei (melatonina).

#### **Clasificarea după mecanismul acțiunii**

- I. Ppreparatele polipeptide și catecolaminele – greu penetrează în celulă, interacționează cu receptorii de pe suprafața celulei, inițiind activarea diferitor enzime ce contribuie la formarea mediatorilor secundari (AMPc, GMPc), majorarea permeabilității membranei pentru ionii de Ca<sup>2+</sup> și alți metaboliți
- II. Preparatele steroidiene și parțial preparatele glandei tiroide derivați de aminoacizi – comparativ ușor penetrează în celulă, interacționează cu receptorii citoplasmatici, pătrund în nucleu, modificând sinteza acizilor nucleici și proteinelor cu transformări durabile ale metabolismului.

# Principiul de reglare a secreției hormonilor





- 1 Majoritatea steroidilor hidrofobi sunt legați de purtătorii de proteine plasmatic. Doar hormonii sub formă liberă pot difuza în celula țintă;
- 2 Receptorii hormonilor steroizi sunt localizați în citoplasmă sau nucleu;
- 3 Complexul hormon-receptor se leagă de ADN și activează sau reprimă una sau mai multe gene;
- 4 Genele activate formează ARNm nou, care se deplasează în citoplasmă;
- 5 Translarea produce noi proteine pentru procesele celulare;
- 6 Unii hormoni steroizi se leagă de receptori membranei care folosesc sistemele de mesageri secunzi pentru a crea răspunsuri celulare rapide;



## Preparatele hormonale ale hipotalamusului

### LIBERINE

- Analogii rilizing hormonului foliculostimulant și luteinizant. gonadorelina și analogii ei sintetici: buserelina, goserelina, nafarelina, leuprorelina;
- Analogii rilizing hormonului somatotrop – sermorelina;
- Analogii rilizing hormonului corticotrop – corticoliberina;
- Analogii rilizing hormonului tireotrop – protirelina;
- Analogii rilizing hormonului melanotrop – melanoliberina;
- Analogii rilizing hormonului lactotrop (prolactinei) – lactotropina.

### STATINE

- Analogii somatostatinei – somatostatina, octreotid, lanreotid;
- Analogii prolactostatinei: bromocriptină, lizurid, hinagolid, carbegolina;
- Analogii melanostatinei – melanostatina.



## Preparatele hormonale ale hipotalamusului.

### Mecanismul de acțiune.

- Gonadorelina și protirelina + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↑ influxul Ca<sup>2+</sup> → fosfatidilinozitol în inozitol trifosfat → ↑ Ca<sup>2+</sup> cu activarea calmodulinei și a proteinkinazei C → ↑ biosintezei gonadotropinelor (transcripția, translația, asamblarea subunităților, glicozilare) și sintezei și eliberării tiotropinei.
- Sermorelina și corticoliberina + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↑ activarea adenilatciclazei → ↑ AMPc și ionilor de Ca → ↑ biosintezei și secreției STH și ACTH
- Somatostatina + receptorii membranari cuplați cu proteina G → ↓ activarea adenilatciclazei → ↓ AMPc și ionilor de Ca → ↓ biosintezei și secreției STH



### Indicațiile

- **diagnosticul diferențial:**
  - al maladiilor glandei tiroide (hipotiroidismul primar și secundar), hipofizei și hipotalamusului (protirelina);
  - al insuficienței funcționale a hipotalamusului sau hipofizei la copii de statură mică (sermorelina);
  - între sindromul Cushing și sindromul ACTH – ectopic (corticoliberina)
- **Gonadorelina:**
  - diagnosticul hipogonadismului gonadotrop la adolescenți cu pubertate întârziată.
  - pentru inducerea fertilității la femeile cu insuficiența gonadotropinelor endogene.
- **leuprorelina, nafarelina etc.:**
  - cancerul de prostată, endometrioză,

- sindromul ovarului polichistic, miomul uterin,
- cancerul mamar hormonodependent, sterilitate,
- procese hiperplastice endometrice recidivante,
- forme atipice a sindromului postmenstrual.



## **Somatostatina**

### **Efectele.**

- inhibă secreția somatotropinei;
- ↓ eliberarea hormonului tireotrop și prolactinei;
- ↓ funcției exo-și endocrine a pancreasului;
- ↓ activității secretorii a tubului digestiv).
- vasoconstricție cu ↓ fluxului în rinichi, ficat, splină și mucoasă gastro-intestinală,
- ↓ motilitatea intestinală și absorbția substanțelor nutritive din tubul digestiv.

### **Indicațiile**

- tratamentul acromegaliei;
- adenoamele hipofizei
- diagnosticul adenomelor hipofizare și carcinoidelor;
- tratamentul tumorilor hormon secretoare ale sistemului gastro-entero-pancreatic;
- tratamentul diareei apoase și diabetice, diareea refractară la bolnavii cu SIDA;
- hemoragiile acute ale tractului gastro-intestinal;
- fistule pancreatice, biliare și intestinale;



## **Preparatele hormonale ale hipofizei**

### **A. Preparatele adenohipofizei**

- **Analogii gonadotropinelor:** hormonului foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH)

#### **1) Gonadotropina umană de menopauză**

- menotropina (hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 1 : 1)
- menotropina (hormonul foliculostimulant + hormonul luteinizant = 2 : 1)
- urofolitropina (ferilitina etc.), folitropina

#### **2) Gonadotropina corionică umană (pregnil, profazi etc)**

- Analogii corticotropinei (ACTH): – corticotropina; tetracosactid
- Analogii somatotropinei (STH): somatotropina; somatrem;
- Analogii tireotropinei (TTH): tirotropina;
- Analogii prolactinei: – prolactina;
- Analogii lipotropinei – lipotropina;

## B. Preparatele hormonale ale neurohipofizei

- **Analogii vasopresinei:**
  - vasopresina; desmopresina; terlipresina, felipresina.
- **Analogii oxitocinei:**
  - oxitocina; demoxitocina; metiloxitocina

## PREPARATELE HORMONALE ALE HIPOFIZEI

### Mecanismul de acțiune

Tirotrorfina, corticotropina, gonadotropinele + receptorii specifici cuplați prin proteina G + adenilatriclaza → ↑ nivelului AMPc cu:

- ↑ captării iodului, sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni.
- ↑ efectele ACTH-ului – se stimulează steroidogeneza în corticosuprarenale și preponderent secreția corticosteroidilor
- ↑ ce comandă anumite efecte biologice

Somatotropina, prolactina + receptorilor membranari din celulele – țintă cuplați cu moleculele de tirozinkinaze citoplasmatică (JAK2). → ↑ fosforilarea și activarea lor → ↑ fosforilarea rezidurilor tirozinei din proteinele citoplasmatică ce asigură transmisia semnalului ( factorul de transcripție STAT);



## Preparatele hormonale ale hipofizei

### Indicațiile.

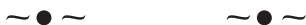
- **Tirotropina:**
  - diagnosticul diferențial al hipotiroidismului primar și secundar.
  - tratamentul unor cazuri selective de carcinom tiroidian cu metastaze
  - tratamentul hipotiroidismului secundar (hipofizar).
- **Corticotropina:**
  - evidențierea insuficienței corticosuprarenalelor (boala Addison);
  - diagnosticul diferențial al hiperplaziei congenitale a corticosuprarenalelor și hiperandrogenismului testicular;
  - elucidarea deficitului 21-hidroxilazei, 11-hidroxilazei.
  - cu scop curativ corticotropina se utilizează în aceleași cazuri ca și glucocorticoizii
  - preîntâmpinarea sindromului de lipsă a glucocorticoizilor, precum și în hidrocefalie, traume craniocerebrale, coree, parkinsonism, epilepsie
- **Somatotropina**
  - nanismul hipofizar, nanism pituitar
  - sindromul Șereșevski – Turner,
  - plăgi și fisuri cu regenerare lentă.



### Gonadotropinele se indică în:

- inducerea fertilității la femeile cu insuficiență a secreției de gonadotropine endogene (hipogonadism hipotalamic sau hipofizar);
- pregătirea femeilor cu sterilitate în vederea fertilizării în vitro;

- la paciente cu amenoree sau cicluri anovulatorii cu galactoree sau hirsutism;
- la bărbați pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism;
- diagnosticul diferențial al criptorhismului și pseudocriptorhismului;
- 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, oligospermie, azoospermie).



### Preparatele hormonale ale glandei tiroide

levotiroxina sodică; liotironina; tireoidina;

Preparatul	Latenta 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

### Efectele

- 1. Intensifică creșterea și dezvoltarea** prin influența asupra proceselor metabolice în țesuturi, formarea și eliberarea hormonilor de creștere.
- 2. Influența asupra SNC.** Hormonii tiroidieni sunt indispensabili:
  - pentru dezvoltarea capacității intelectuale
  - pentru sinteza mielinei prin influența la nivelul genelor.
  - în cerebel sunt necesari pentru formarea lamininei, proteina matricii extracelulare ce reglează migrarea neuronilor;
- 3. Influența asupra SCV.**
  - în cord ↑ consumul de oxigen,
  - efect inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitiv
  - ↑ debitului cardiac, volumului sistolic și presiunii arteriale.
  - În hipertiroidism se dezvoltă hipertrofia miocardului,
  - în hipotiroidism – miocardiodistrofia cu disfuncția diastolică a ventricolului stâng.
- 4. Influența asupra tubului digestiv.** Preparatele tiroidiene cresc secreția de acid clorhidric și pepsină, stimulează peristaltismul.
- 5. Influența asupra oaselor.** Hormonii tiroidieni stimulează creșterea oaselor și procesul de osteoliză.



### 6. Influența asupra metabolismului bazal. Hormonii tiroidieni:

- ↑ consumul de oxigen și metabolismul energetic al țesuturilor și organelor cu excepția creierului, retinei, splinei, plămânilor, gonadelor.

- ↑ metabolismul bazal (cu 60-100%) prin intensificarea fosforilării oxidative în celule și activității enzimelor microzomiale.
- amplifică termogeneza cu acțiune calorigenă.

#### **7. Metabolismul lipidic. Hormonii tiroidieni:**

- stimulează trecerea colesterolului în acizi biliari cu ↓ hipercolesterolemiei
- Are loc captarea LDL de hepatocite
- ↑ sensibilitatea țesutului adipos cu stimularea lipolizei cu ↑ în hipertiroidism a concentrației acizilor grași liberi în plasmă.
- posibil, reglează corelarea dintre beta-adrenoreceptori și adenilatciclază în adipocite cu ↑ nivelului AMPc.

#### **8. Metabolismul proteic.**

- La doze mici ↑ sinteza proteinelor sau enzimelor,
- la doze mari ↑ dezaminarea cu instalarea unei balanțe azotate negative.

#### **9. Metabolismul glucidic. Hormonii tiroidieni manifestă:**

- acțiune contrinsulară cu hiperglicemie prin mai multe mecanisme:
  - a) dereglări la nivel postrecepțional în ficat și țesuturile periferice;
  - b) creșterea absorbției glucozei din intestin (în tireotoxicoză);
  - c) instalarea insulinorezistenței (în hipertiroidism);
  - d) micșorarea rezervelor glicogenului în ficat și țesuturile periferice;
  - e) activarea gluconeogenezei;
  - f) dezvoltarea hieprinsulinemiei compensatorii.

La pacienți se poate manifesta diabetul zaharat nediagnosticat sau crește necesitate în insulină în diabet zaharat tip 1.



### **Indicațiile**

#### **A. pentru tratament de substituție în:**

- hipotiroidism (primar, secundar și terțiar);
- hipotiroidism congenital (cretinism);
- hipotiroidism nemanifest (ascuns – crește doar TTH);
- tireoidita autoimună (boala Hașimoto) cu hipotiroidism;
- coma în mixedem;
- tireoidectomia totală în carcinom;
- tireotoxicoză (în remisie, după sau în tratament cu tiamazol, pentru preîntâmpinarea efectului lui de gușă).

#### **B. Cu scop de supresie în:**

- tireoidectomia parțială în gușă nodulară toxică;
- gușă difuză netoxică; gușă endemică,
- carcinom tiroidian, noduli funcționali.



### **Farmacocinetica**

#### **Absorbția.**

- Preparatele tradiționale ale levotiroxinei se – absorbție diferită și limitată (35 – 65%), iar cele contemporane – până la 80% (în duoden și intestinul subțire).

- Alimentele ↓ biodisponibilitatea preparatelor.
- În mixedemul grav absorbția se ↓ marcat, de aceea, preparatele nu sunt efective la administrarea perorală și se administrează i/v.

### **Distribuția.**

#### • În sânge levotiroxina și liotironina se cuplează cu:

- o globulină specifică (99 %), care are o afinitate mai mare și mai stabilă pentru tiroxină.
  - o prealbumină transtiretina ce fixează doar  $T_4$  și are o concentrație mai mare ca globulina specifică.
  - albuminele, ce posedă o afinitate redusă,
  - apoproteinele lipoproteidelor cu densitatea mare (HDL).
  - Frația cuplată apără hormonii tiroidieni sau preparatele de metabolizare cu  $\uparrow T_{0,5}$ .
  - Concentrația  $T_4$  în sânge – 5-11  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , iar liberă – 1-2  $\text{ng}/100\text{ml}$  (0,03%);
- pentru  $T_3$  constituie 95-190  $\text{ng}/100\text{ ml}$ ; iar liberă – 1,5  $\text{ng}/100\text{ ml}$  (0,3%).



### **Metabolismul.**

- Levotiroxina și liotironina se metabolizează preponderent în ficat prin deiodare, dezaminare oxidativă și conjugare.
- Levotiroxina 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 5I – deiodinazei tip I ( ficat, rinichi, glanda tiroidă ), II (creier, hipofiză, mușchii scheletici, miocard) și III (placentă, piele, creier – inactivează  $T_3$ ).

### **Eliminarea.**

- Se elimină prin bilă (În intestin conjugată 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.

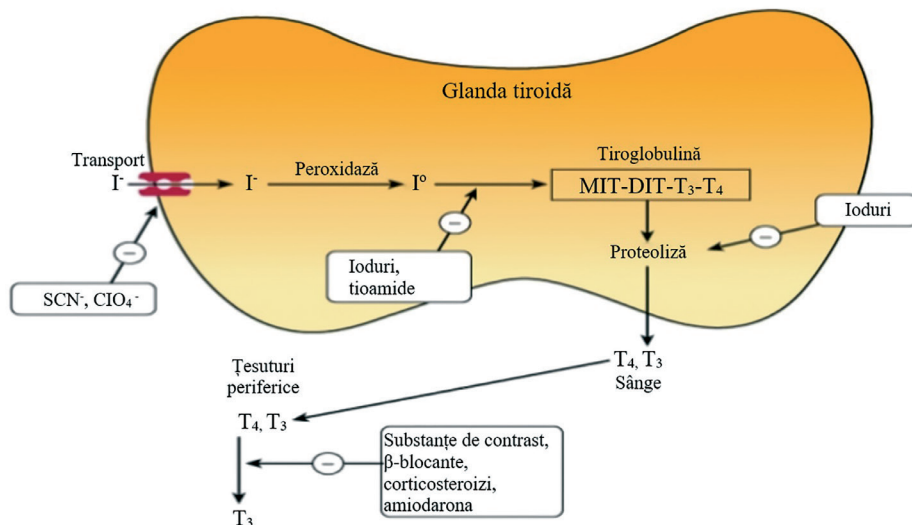
### **Preparatele antitiroidiene.**

#### **Clasificarea**

- **Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele)**
  - metiltiouracil, propiltiouracil, tiamazol, carbimazol
- **Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă**
  - percloratul de potasiu.
- **Preparatele care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni:** iodura de natriu și kaliu, soluția Lugol.
- **Preparatele care micșorează eliberarea hormonilor din glandă tiroidă și transformarea  $T_4$  în  $T_3$ :** Litiul carbonat, beta-adrenoblocații (propranolol).
- **Preparatele care distrug foliculii glandei tiroide:** Iodul radioactiv.
- **Preparatele cu mecanisme variate:**
  - beta-adrenoblocații (propranolol etc). Diltiazem



## *Mecanismul de acțiune a medicamentelor antitiroidiene*



### **Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroi- dieni (tioamidele)**

**Indicațiile.** Preparatele antitiroidiene din grupa tioami-  
delor sunt indicate în:

- gușa toxică difuză (boala Graves – Basedow);
- pregătirea pentru intervenție chirurgicală în caz de tireotxicoză;
- pregătirea pentru tratamentul cu preparatele iodului;
- ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului prin tiroidectomie sau prin iod radioactiv.



### **Reacțiile adverse**

#### **Agranulocitoza:**

- Cea mai gravă reacție adversă, care la tiamazol este dozodependentă,
- în primele săptămâni sau luni de tratament, dar poate surveni și mai târziu.
- dureri în gât și febră – primele simptome ale agranulocitozei
- O neutropenie ușoară simptom al agranulocitozei incipiente,
- Suspendarea preparatelor contribuie la dispariția agranulocitozei.

#### **Erupția urtiformă, uneori hemoragică:**

- Cea mai frecventă reacție adversă
- poate dispărea fără a suspenda tratamentul, iar uneori va fi necesară utili-  
zarea H1-antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituția antitiroidie-  
nelor,

### 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, hipotiroidismul,



### Farmacocinetica Tioamidele:

- absorbție rapidă și bună din intestin (20-30 min.)
- o cumulare selectivă în glanda tiroidă.
- penetrează placentă și epiteliul glandei mamare.
- Propiltiouracilul se cuplează intens cu proteinele plasmatiche, deaceia penetrarea lui prin bariere este limitată, ceea ce permite utilizarea la gravide și în timpul lactației.
- $T_{0,5}$  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 care inhibă procesele de iodare și eliberare a hormonilor tiroidieni.

#### Mecanismul de acțiune.

Iodura de natriu și kaliu, soluția Lugol la doze peste 6 mg/zi pot bloca:

- a) captarea iodului,
- b) sinteza iodtirozinelor,
- c) procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni
- d) trecerea  $T_4$  în  $T_3$ .

**Indicațiile.** Iodurile se folosesc în:

- formele ușoare ale tireotoxicozei, suplimentar la tiamazol;
- cazurile grave pentru pregătirea către tiroidectomie;
- asociere cu antitirodiencele și propranololul în crizele tireotoxice;
- protecția glandei de afectarea cu iod radioactiv după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide;
- radiație excesivă.



### Beta – adrenoblocantele

- inițial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea ↓ simptomele cardiovasculare (SNS).
- Actualmente se consideră că propranololul și analogii lui inhibă trecerea  $T_4$  în  $T_3$  la periferie, posibil, prin blocarea  $5^1$ -deiodinazei cu ↓ formării  $T_3$ .
- 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 și nu alte blocante ale canalelor de calciu.



## Antidiabeticele

### I. După mecanism

- 1. preparatele de substituție: – *preparatele insulinei***
- 2. preparatele ce contribuie la eliberarea insulinei (secretagoge)**
  - derivații sulfonilureei : glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona,
  - meglitinidele : repaglinida, nateglinida
  - Incretinele:
    - agoniștii GLP-1 – exenatid, liraglutid
    - inhibitorii DPP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina
- 3. preparatele ce contribuie la utilizarea glucozei:**
  - biguanidele: metformina, metformina retard
  - Analogii amilinei – pramlintid
- 4. preparatele ce inhibă absorbția glucozei din intestin :**
  - tetrazaharidele: acarboza, miglitol
- 5. preparatele ce cresc sensibilitatea celulelor țintă la insulină (sensitizatoare):**
  - tiazolidindionele: pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon, roziglitazon
- 6. preparatele ce inhibă metabolismul glucozei:**
  - tolrestat, epalrestat
- 7. inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză**
  - gliflozinele: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.;
- 8. Preparate combinate:**
  - Glibomed și glucovance(glibenclamidă+metformină);
  - Avandamet (metformină+roziglitazonă)
  - Avandaril (roziglitazon+glimeperidă)
  - metformina+glibenclamida (glibomet); metformina+sitagliptina (janumet);
  - metformina+vidagliptina (galvusmet).



## Insulinele umane

1. ultrarapidă și foarte scurtă (începutul – 5-15min; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):
  - insulină lispro (humalog etc.) – insulină aspart (novorapid etc.)
2. rapidă și scurtă (începutul -15-30min; 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 -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)
  - insulina injectabilă neutră (actrapid, berlinsulin etc.)
2. intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)
  - insulina zinc suspensie amorfă (insulina semilente sau semilong)
  - insulina protofan (protopan, 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 (insulină ultralente, ultralong)



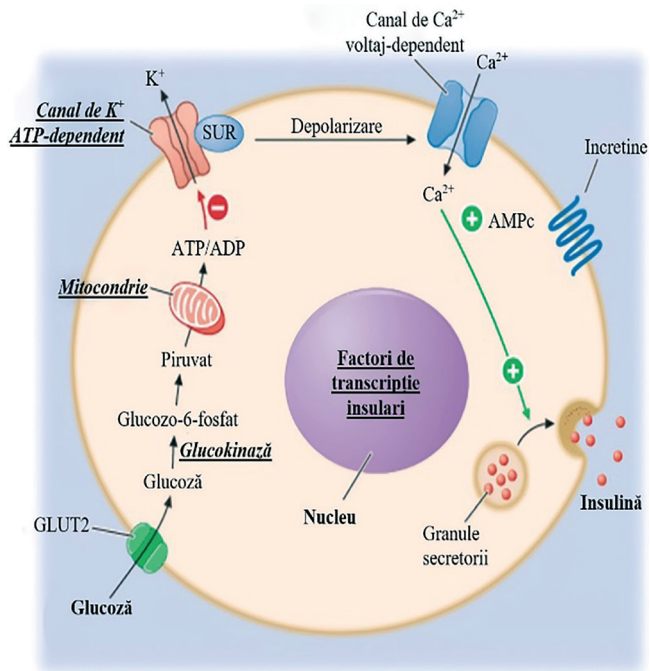
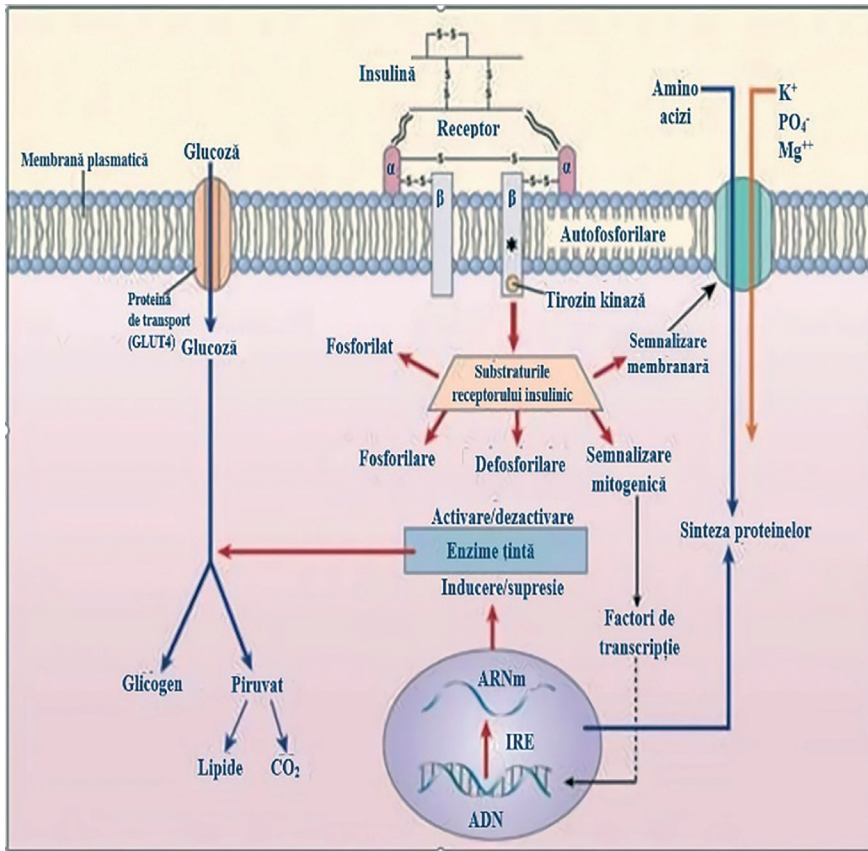
### **Mecanismul de acțiune al insulinei**

La nivelul membranei

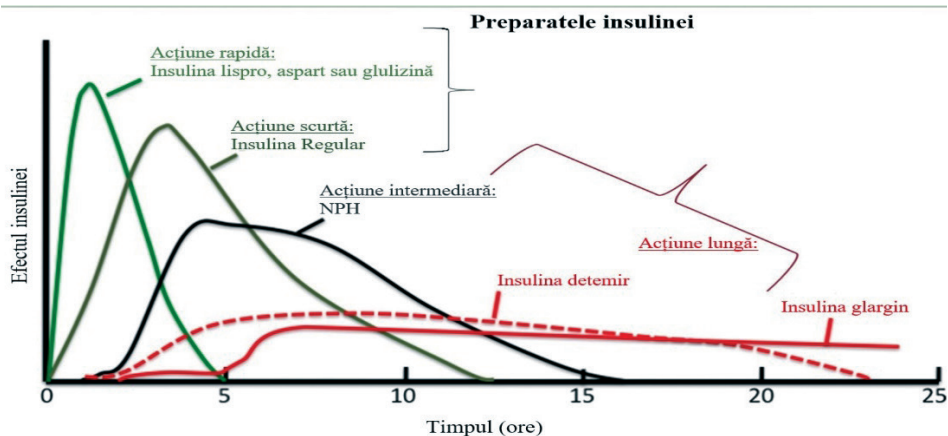
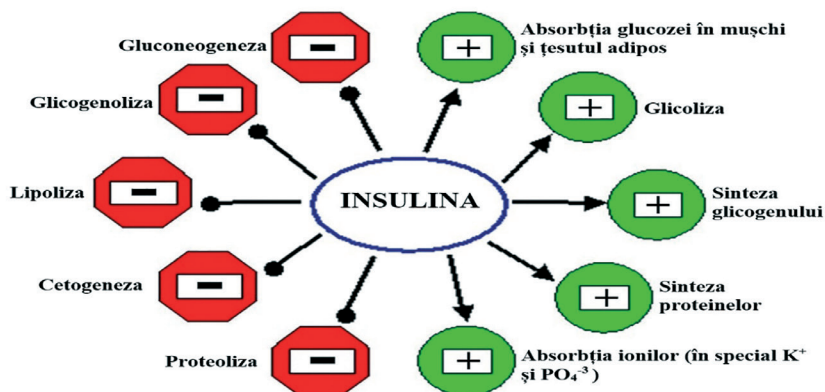
Insulina + receptorii membranari specifici (din ficat, mușchi, țesutul adipos și alte organe) → autofosforilarea resturilor de tirozină → activarea tirozinkinazei. → efectele intracelulare se realizează prin diferite substrate-mesageri (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS etc.) → activarea multor enzime intracelulare (GTP-aze, proteinkinaze, kinazele lipidelor etc.) și realizarea acțiunilor metabolice.

Intracelular

Complexul insulină+receptor → în celulă prin endocitoză → 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.



# Acțiunea Insulinei



## Indicațiile insulinelor.

- **Absolute:**
  - Diabet zaharat tip 1 (insulinodependent);
  - Stări de precomă și comă;
  - Diabet zaharat în perioada de graviditate și lactație;
  - În caz de contraindicații pentru antidiabeticele orale.
- **Relative:**
  - Diabet zaharat tip 2 insulinondependent 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.

## Insulinele umane

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.

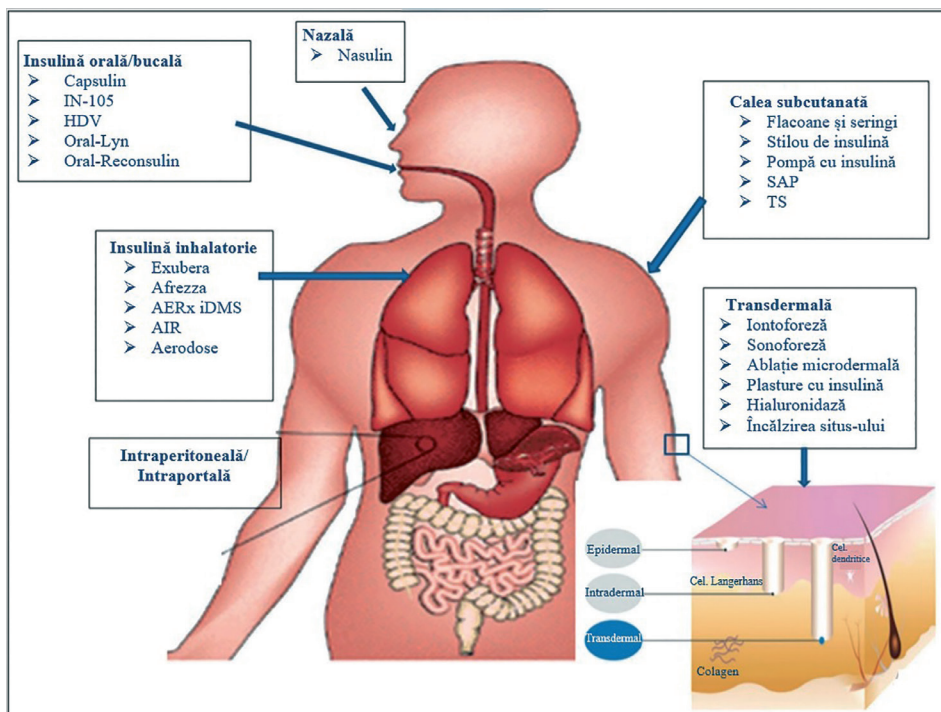


### Reacțiile adverse ale insulinei

- Reacții hipoglicemice: paliditate, amplificarea sudorației, palpitații etc.
- Fenomene neuroglicopenice: senzație de rău, oboseală, teamă, iritație, vertij; apoi apar: greață, gastralgii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tahicardie, hipertensiune, sudorație, tremor, paloare → comă.
- Lipoidodistrofie insulinică: lipoatrofie; lipohipertrofie.
- Anticorpogeneza antiinsulinică;
- Reacții alergice locale și generalizate:
  - prurit, indurație, eritem;
  - urticarie, angioedem, bronhospasm, detresa respiratorie secundară, edem laringian, colaps vascular, artralгии, șoc anafilactic (rar).
- Edem insulinic;
- Abcese sau flegmoane;
- Efectul Somogy.



### Căile de administrare a insulinei



## Der. Sulfonilureici

- Generația I: tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetoexamidă;
- Generația II
  - glibenclamida, glipizida, glibornurida, gliclazida, gliquidona, glimepiride

~ ● ~

~ ● ~

## Mecanismul de acțiune

### A. Mecanism pancreatic:

- Stimularea secreției insulinei;
- Creșterea eliberării somatostatinei;
- Micșorarea secreției glucagonului.

### B. Mecanism extrapancreatic:

- Creșterea densității receptorilor insulinei
- Stimularea sintezei transportorilor glucozei;
- Inhibarea gluconeogenezei;
- Majorarea sensibilității celuleor-țintă la insulină

~ ● ~

~ ● ~

## Efectul hipoglicemiant

- SU pot ↓ hiperglicemia și provoca o hipoglicemie.
- Efect benefic dacă este păstrată funcția pancreasului;
  - Mai efective la pacienții cu masă corporală normală;
  - Mai evident în hiperglicemie mică sau moderată;
  - Dacă necesitatea în insulină este sub 40 UA/zi;
  - Se obține o reducere a glicemiei cu 20-30% a jejun;
  - 5-10% din bolnavi fiecare an ulterior nu mai răspund suficient la sulfonilureice;
  - Necesară controlul sistematic al glicemiei.

~ ● ~

~ ● ~

## Alte efecte ale der. Sulfonilureei

- Antiagregant (gliclazida, glipizida, glimeperida, glibenclamida);
- Fibrinolitik (glipizida, glibenclamida)
- Antioxidant (glimeperida, gliclazida):
  - diminuarea stresului oxidativ;
  - micșorarea proceselor de peroxidare a lipidelor;
  - creșterea activității enzimelor antioxidante.

~ ● ~

~ ● ~

## Indicațiile der.sulfonilureici

- Diabet zaharat tip II :
  - Pacienții peste 35-40 ani;
  - Formele ușoare și moderate fără cetoacidoză;
  - Preponderent cu masă corporală normală;
  - Nu poate fi controlat prin dietă, exerciții fizice;
  - Asociere cu biguanidele;
  - Asociere cu acarboza și alte antidiabetice orale;
  - Asociere cu insulina (doze ei depășește 100 UA/zi)

~ ● ~

~ ● ~

## Biguanidele

### Mecanismul de acțiune

#### A. Acțiune extrapancreatică.

##### I. Sensibilizarea țesuturilor periferice la insulină:

- Potențarea acțiunii insulinei;
- Creșterea afinității și numărului receptorilor la insulină;
- Stimularea expresiei și activității transportorilor glucozei (GLUT4);
- Stimularea activității tirozinkinazice a receptorilor insulinici;

##### II. Reducerea formării glucozei în ficat prin:

- Creșterea sensibilității hepatocitelor la insulină;
- Diminuarea gluconeogenezei;
- Inhibarea glicogenolizei;
- Normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate.

##### III. La nivelul intestinului:

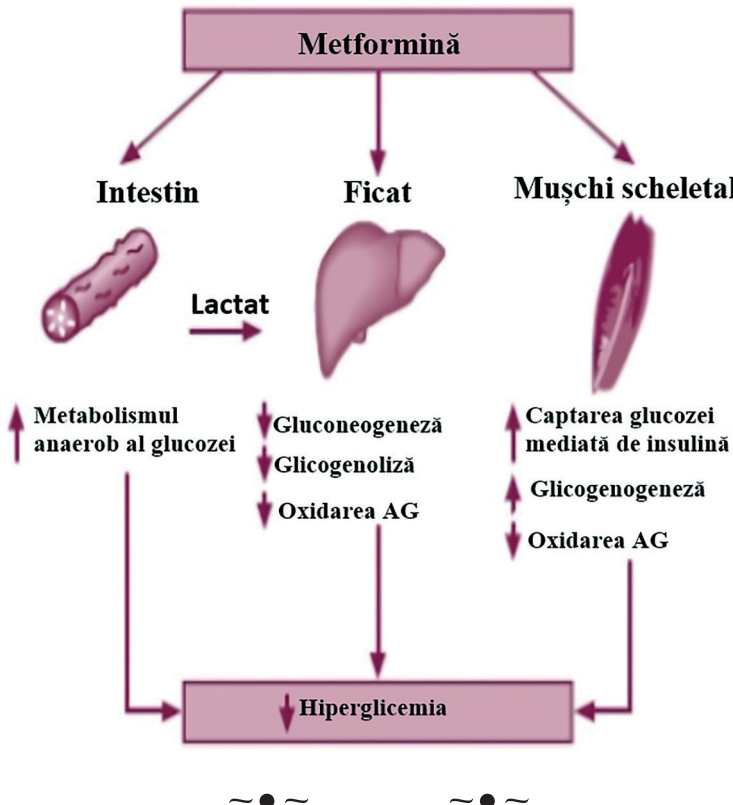
- ↓ absorbției glucidelor ;
- Favorizarea trecerii glucozei în lăcatat în mucoasa intestinală și absorbția în sânge cu utilizarea în ficat;

##### IV. În mușchi:

- Captarea glucozei cu oxidarea ei și sinteza glicogenului

##### V. Metabolismul lipidic:

- Intensificarea esterificării acizilor grași;
- Inhibarea lipolizei în țesutul adipos.



## Efectul hipoglicemiant

- Diminuie hiperglicemia;
- Nu modifică practic glicemia normală;
- Reduce hiperinsulinemia;
- Efectivă când glicemia nu depășește 200mg%;
- Efectul este proporțional dozei (0,5-2,5 g/zi);
- Pot reduce excesul ponderal;
- Pot preîntâmpina dezvoltarea DZ tip II la pacienții cu toleranță la glucoză.



## Alte efecte ale biguanidelor

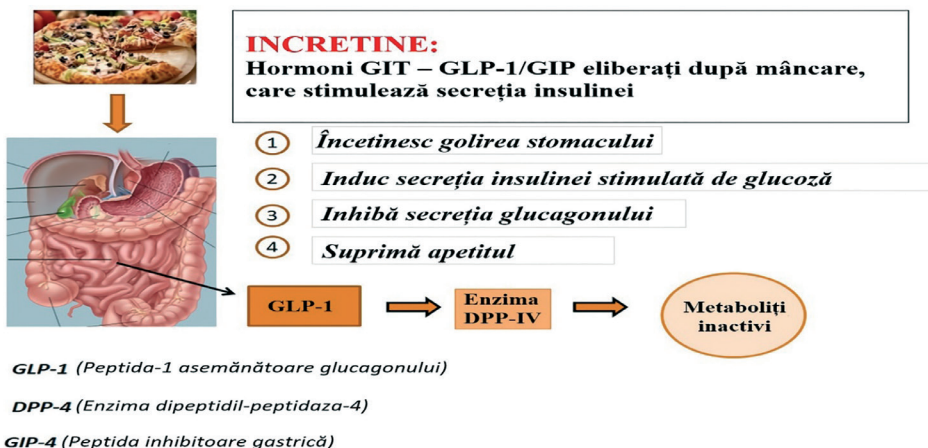
- Acțiune benefică asupra metabolismului lipidic: reducerea trigliceridelor, micșorarea sintezei în ficat VLDL, LDL, acizilor grași liberi, majorarea sintezei HDL, inhibarea lipolizei în mușchi și țesutul adipos
- Efect anorexigen (micșorarea obezității și a insulinoresistenței);
- Efect fibrinolitic, antiagregant
- Efect cardioprotector
- Efect antioxidant (reduce formarea și/sau intensifică captarea radicalilor liberi)

## Indicațiile biguanidelor

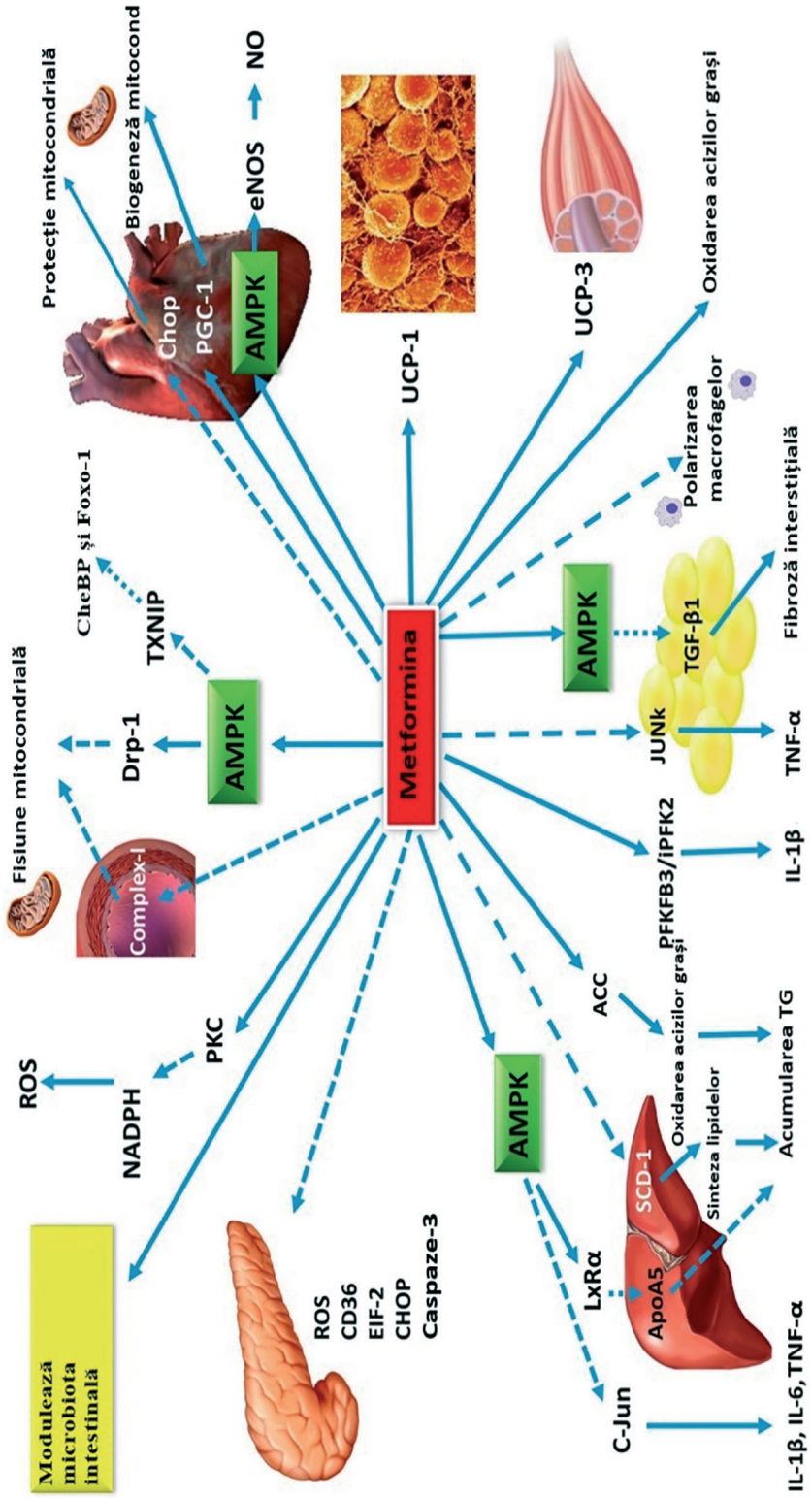
- DZ cu obezitate;
- DZ insuficient controlat cu sulfonilureice;
- DZ instabil, asociat la insulină;
- Sindromul X (prezența insulinoresistenței, alterarea toleranței la glucoză, simptome de DZ tip 2, hiperinsulinemie, hipertrigliceridemie, majorarea VLDL, LDL, hipertensiune arterială).



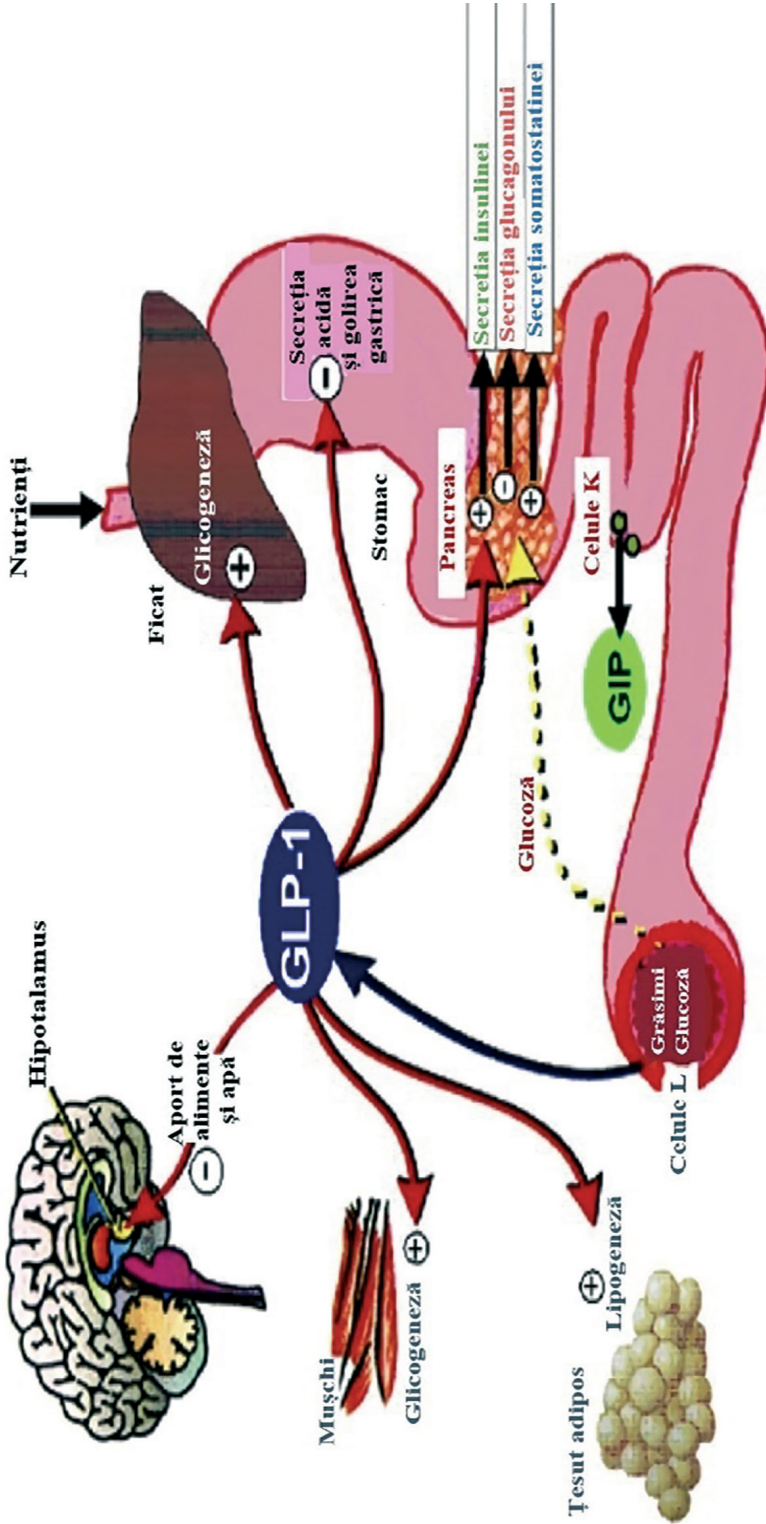
## Incretinomimeticele







Efectele agoniștilor GLP-1 receptorilor (*lixisenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida*)



### **Efectul hipoglicemiant:**

- restabilirea mecanismelor fiziologice de reglare a nivelului glucozei.
- ↓ HbA1c și glicemia în asociere cu o reducere dozodependentă a masei corporale și un risc mic al hipoglicemiei;
- ↓ masei corporale și nivelului glicemiei a jejun, sunt mai evidente la combinarea incretinomimeticului cu biguanidele și sulfonilureicele;
- ↓ HbA1c, inclusiv la asocierea cu alte antidiabetice;
- la asocierea cu metformina ↓ nivelul colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) și ↑ celor cu densitate mare (HDL)



### **Indicațiile**

- tratamentul bolnavilor cu DZ tip 2 cu un control nesatisfăcător al glicemiei cu antidiabeticele orale, inclusiv terapia combinată, ca o etapă ce precedă insulinoterapia;



### **Inhibitorii DPP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina**

- **Mecanismul de acțiune** – prin blocarea DPP-IV, prezentă în majoritatea țesuturilor (forma membranară) și lichidelor (salivă, sânge, urină, lichidul sinovial – forma solubilă circulantă), ↑ durata de acțiune a incretinelor endogene (GIP și GLP-1) → prin influența asupra receptorilor membranari → la formarea AMPc → ↑ sintezei insulinei și secreției ei de celulele-beta pancreatice la majorarea nivelului glicemiei cauzat de administrarea hranei.

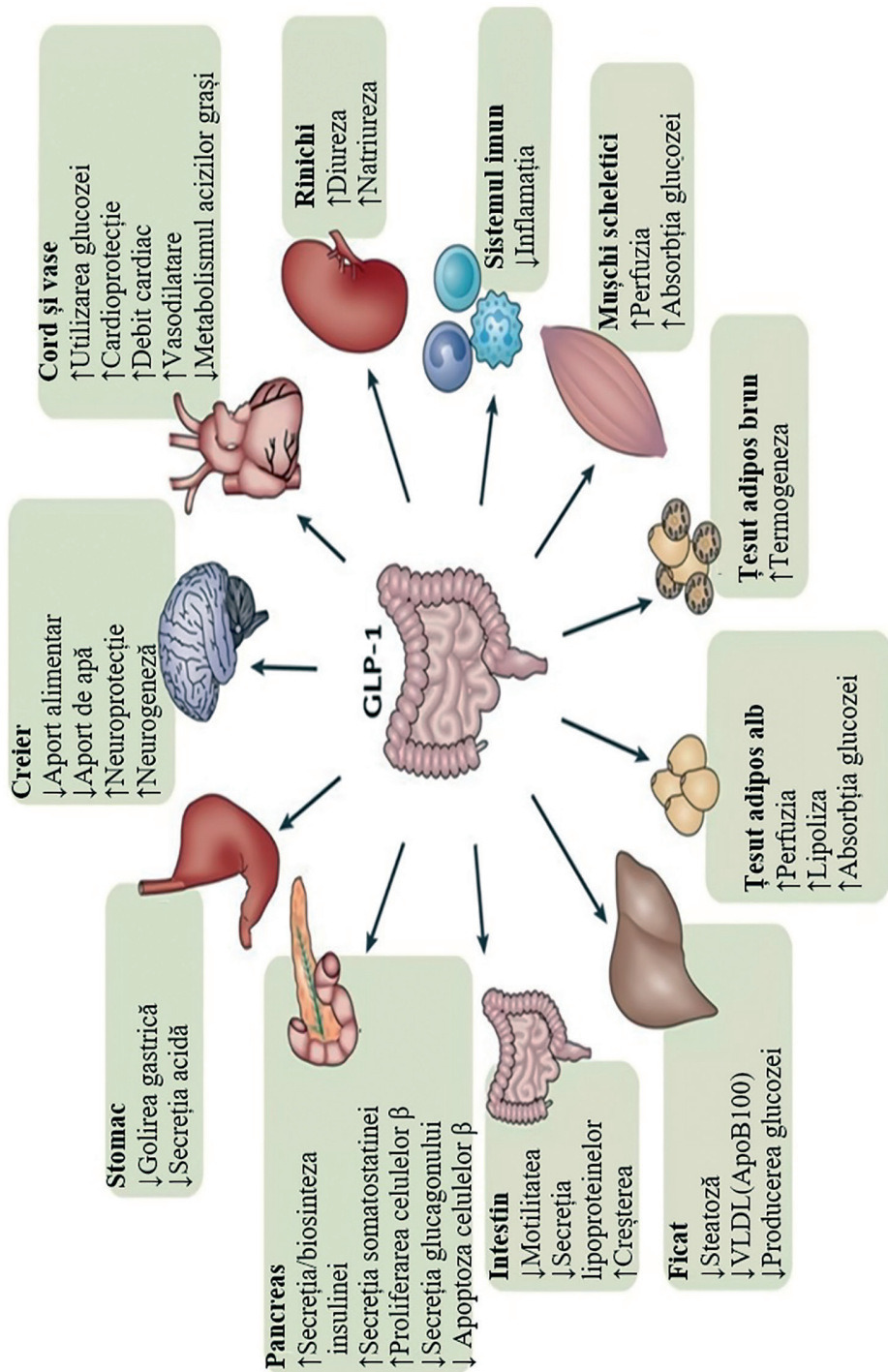
### **Efectul hipoglicemiant:**

- ↑ concentrația plasmatică a GIP și GLP-1 – incretine fiziologice;
- ↑ secreția glucozodependentă a insulinei și o blochează pe cea a glucagonului, → ↓ glucozei a jejun și după mese, a HbA1c;
- influențează asupra tuturor verigelor patogenetice ale DZ tip 2 – insulinorezistența, insuficiența secreției insulinei și hiperproducerea glucozei de către ficat.

### **Indicațiile**

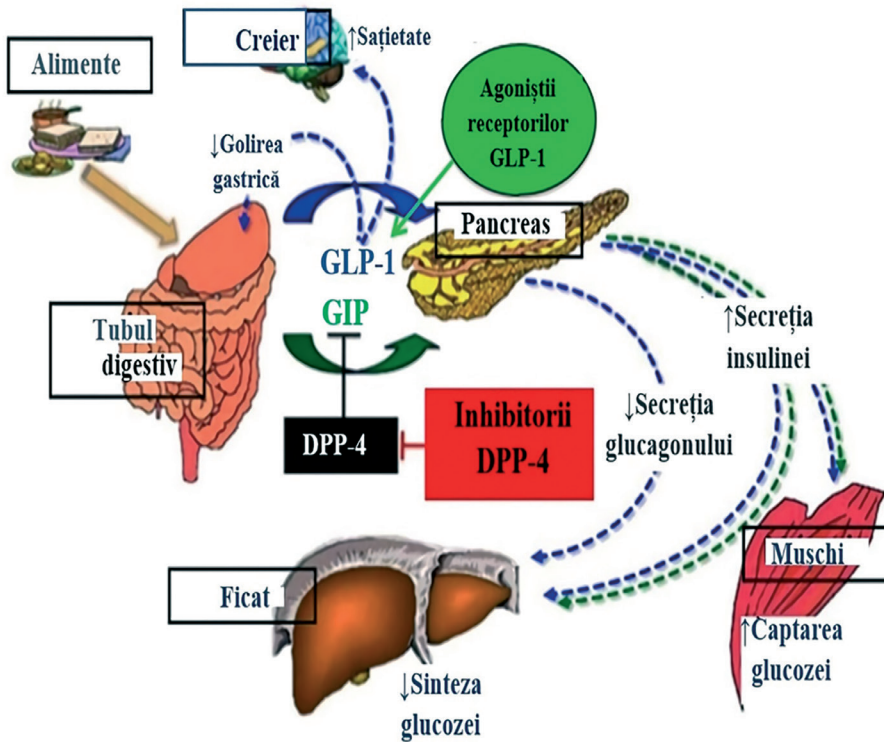
- tratamentul DZ tip 2 – monoterapie ca supliment la dietă și efortul fizic;
- tratamentul combinat în asociere cu metformină, sulfonilureice și tiazolidindione dacă utilizarea acestora ca monoterapie nu asigură un control adecvat al glicemiei;





## Incretin mimeticele

### Mecanism de acțiune



**Meglitinidele:** repaglinida, nateglinida

- **Mecanismul de acțiune.**

- Blochează canalele K-ATP – dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-țintă → la depolarizarea β-celulelor și deschiderea canalelor de calciu → un influx abundent de Ca<sup>++</sup> stimulează secreția insulinei de către celulele-beta → are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu picul glucozei în sânge.
- antidiabetice noi cu acțiune rapidă.
- Scad nivelul glicemiei prin stimularea eliberării insulinei de către pancreas.
- efect dependent de funcționalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatice

### Efectul hipoglicemic

- provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei;
- permite modelarea modelului fiziologic – la administrarea hranei;
- după ↓ concentrației glucozei preparatului își încetează acțiunea;

- nivelului insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus.;
- repaglinida ↓ conținutul Hb glicozilate și glucozei;
- riscul hipoglicemiilor este de circa 2,5 ori mai mic;
- ↓ glicemia postrandială și ↓ riscul complicațiilor cardio-vasculare;
- ameliorează calitatea vieții;
- pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).



### indicațiile

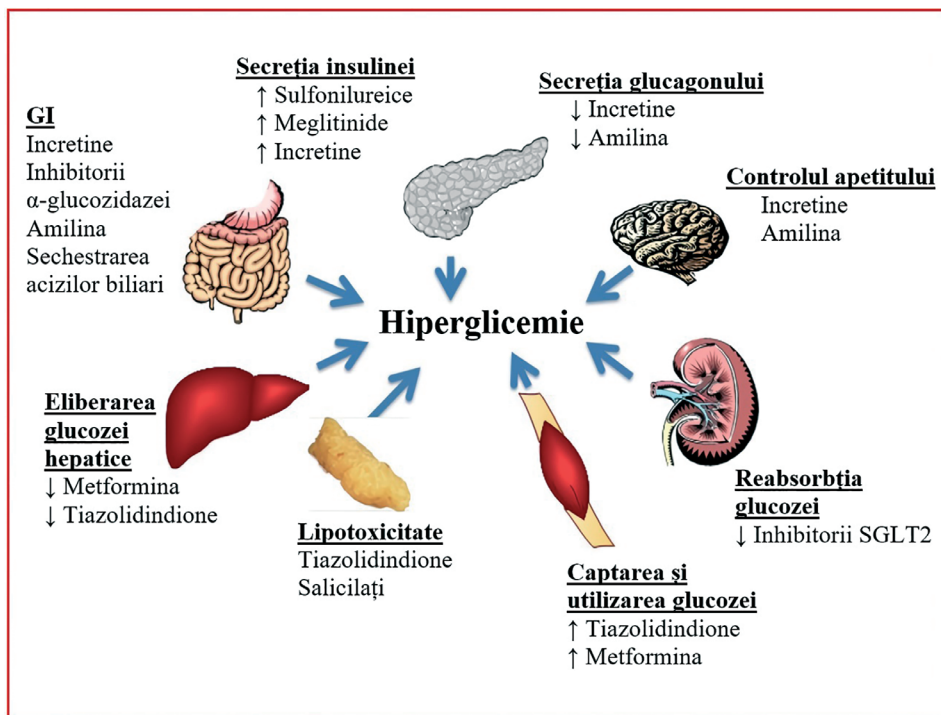
- diabet zaharat de tip 2:
  - ca supliment la dietă și exerciții fizice;
  - în asociere cu Metformina, când ultima nu controlează nivelul glicemiei.



### Tiazolidindionele

#### Mecanismul de acțiune

- Agoniști selectivi ai receptorilor activării de proliferare a peroxizomului (PPAR $\gamma$ ) din mușchi, țesutul adipos, ficat și miocard. Aceștea se leagă cu ADN și modulează transcripția mai multor gene cu modificarea răspunsului insulinic (formării GLUT4, lipoprotein lipazei, enzimelor etc.)



### **Efectul hipoglicemic**

- ↑ sensibilității ficatului, mușchilor și țesutului adipos la insulină;
- ↑ acțiunea insulinei endogene,
- Diminuarea insulinorezistenței;
- Nu modifică nivelul insulinei în sânge;
- Reducerea eliberării glucozei din ficat;
- ↑ captării glucozei de mușchi;
- Reduce nivelul HbA1c;
- Efectul maxim lent – peste 1-2 luni;

### **Alte efecte:**

- Micșorează nivelul trigliceridelor;
- Majorează nivelul HDL, fără să modifice cel al LDL și colesterolului total;
- Reduce conținutul acizilor grași liberi.

~ ● ~

~ ● ~

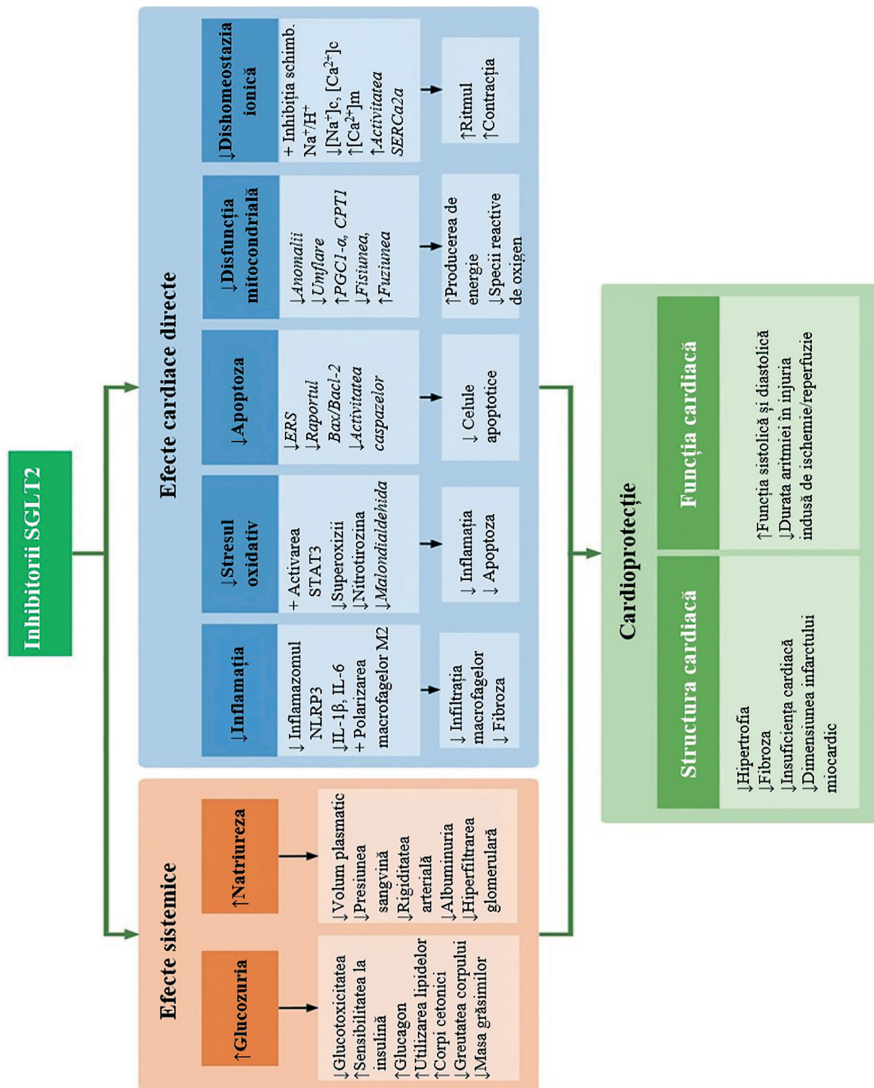
### **Indicațiile**

- DZ tip II:
  - Adjuvant la dietă și exerciții fizice;
  - Monoterapie la ineficacitatea dietei și exercițiilor fizice;
  - Asociat la sulfonilureice, biguanide sau insulină;
  - Terapie triplă cu sulfonilureice și biguanide.

~ ● ~

~ ● ~

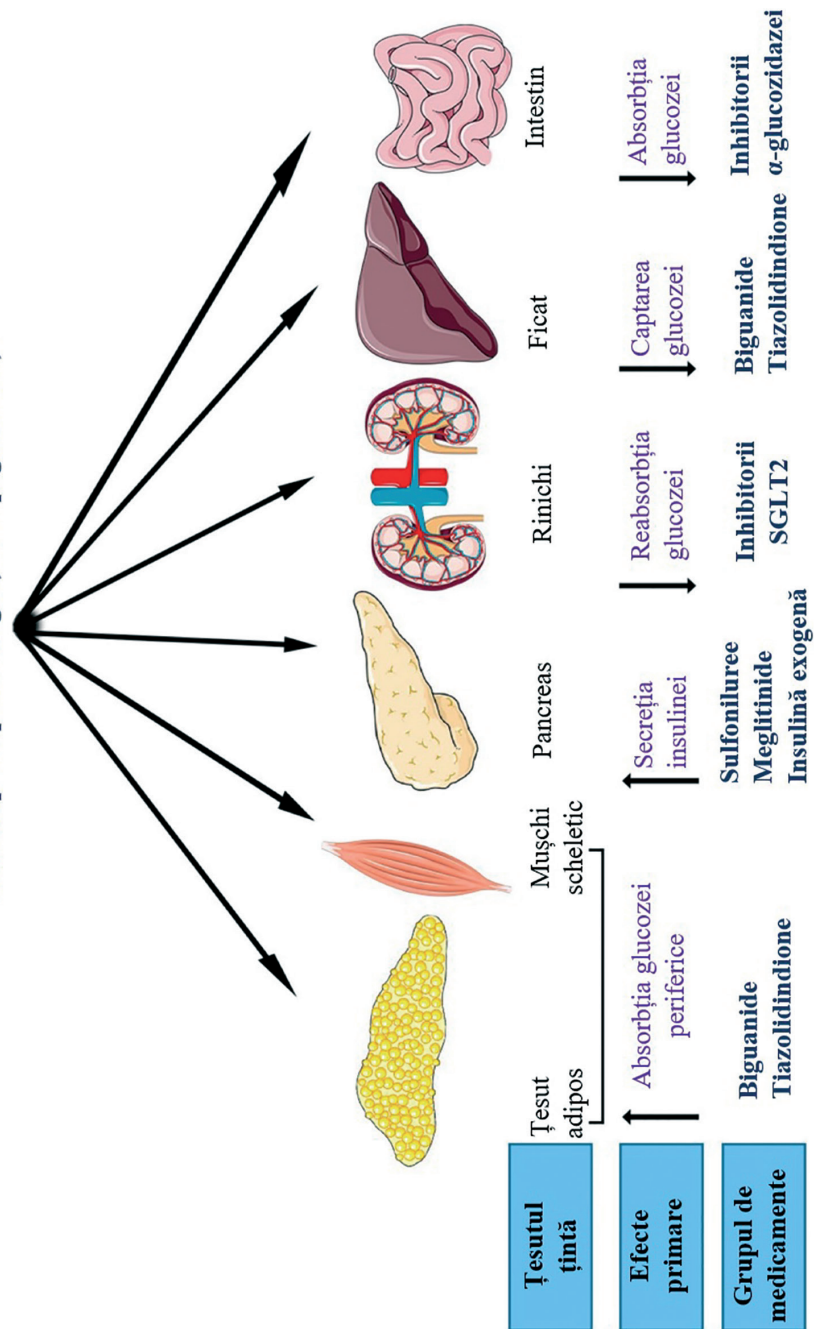
## Inhibitorii selectivi ai transportului sodiu glucoză 2 (SGLT2). Efectele





## Efectele și țintele antidiabeticelor orale

### Efectele principale ale agenților hipoglicemianți



### **3.25. Preparatele hormonale și antihormonale, partea II**

#### **Mecanismele de acțiune ale hormonilor steroidieni**

##### **Mecanismele genomice ale estrogenilor:**

- direct: estrogenul penetrează în celulă unde se leagă de receptorii estrogenici alfa/beta ( $ER\alpha/\beta$ ), iar complexul se dimerizează și se translocă în nucleu cu modificări transcripționale în genele care răspund la estrogen cu sau fără elemente de răspuns la estrogen (ERE);
- indirect:
  - receptorul legat de membrană induce evenimente citoplasmice, precum modularea canalelor ionice pe membrană, cascadele de mesager secundar și factorii de transcripție;
  - estrogenul exercită efecte antioxidante într-o manieră independentă de ER;
  - evenimente genomice independente de ligand.



##### **Medcanismele non-genomice ale estrogenilor.**

Estrogenii implică activarea mecanismelor de transducție a semnalului cu producerea ulterioară de mesageri secundari intracelulari, reglarea AMPc și activarea protein-kinazei a cascadelor de semnalizare care duc la modificări indirecte ale expresiei genelor.

1) Cascadele protein-kinaze pot fi subdivizate în:

- calea fosfolipazei C (PLC)/protein kinazei C (PKCs);
- cascada Ras/Raf/MAPK;
- cascada fosfatidil inozitol 3 kinazei (PI3K)/Akt kinazei;
- calea de semnalizare cAMP/protein kinaza A (PKA).

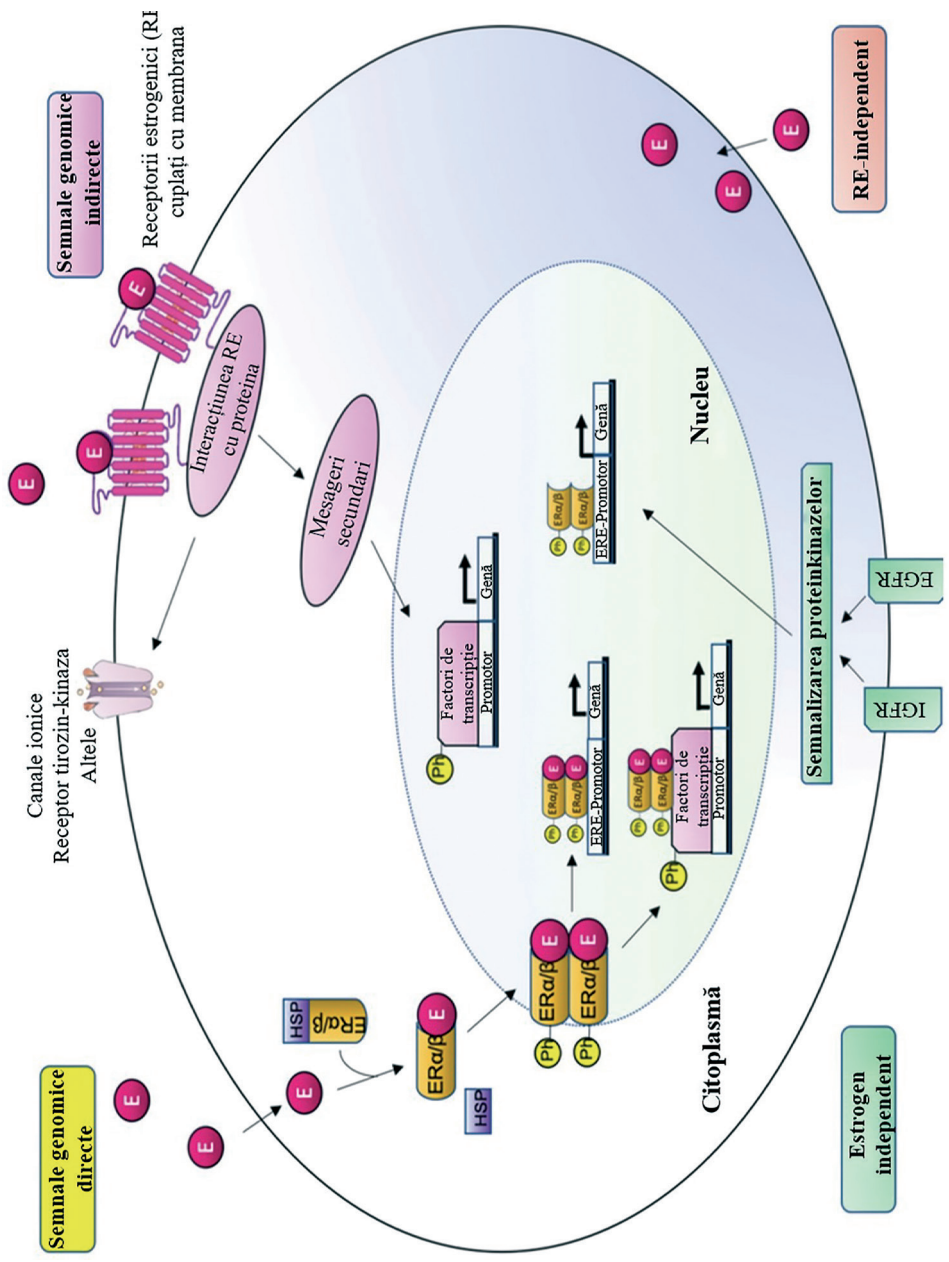
2) activarea dependentă de estrogen a adenililciclazei și a receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR).

##### **Mecanism de activare a receptorului de estrogen independent de ligand:**

fosforilarea pe reziduuri specifice (serină și tirozină) în receptorii înșuși sau asocierea lor cu coreglatori care necesită acțiunea moleculelor de reglare necesare pentru fosforilare:

- protein kinaza A (PKA) și protein kinaza C (PKC),
- componentele cascadei de fosforilare MAPK,
- citokinele inflamatorii (interleukina-2),
- moleculele de adeziune celulară (heregulina),
- reglatorii ciclului celular (ciclina A și D1 activatoare ale proteinei RAS p21)
- factori de creștere a peptide (insulina, factorul insulenic de creștere -IGF1, factorul de creștere transformator beta ( $TGF\beta$ ) etc.).

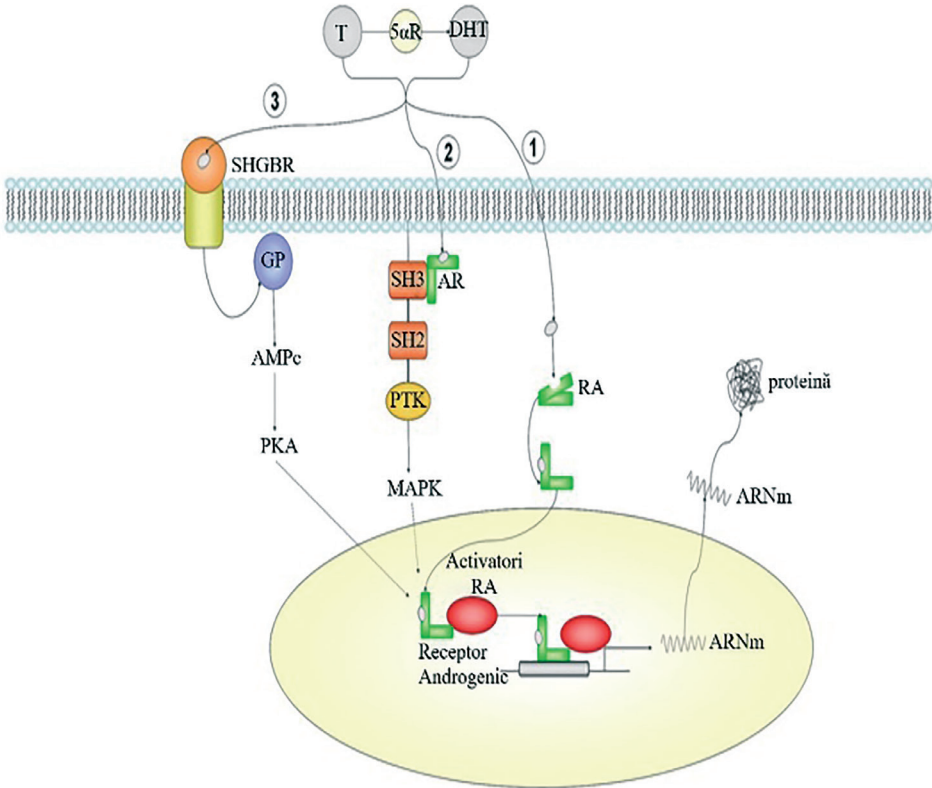


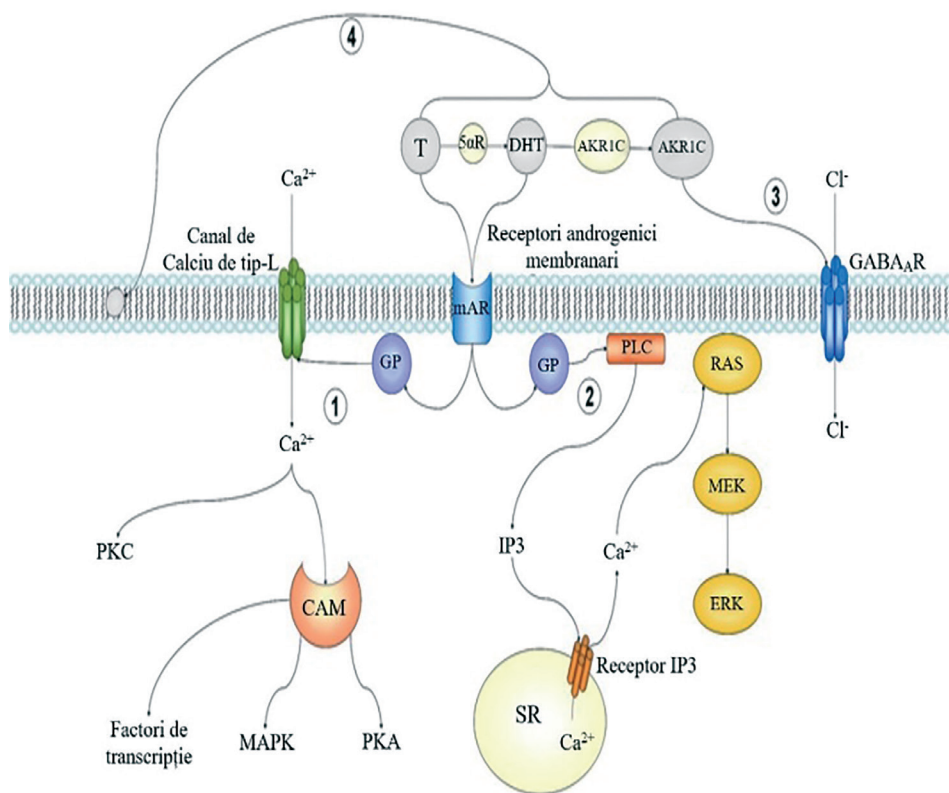


## Mecanismul genomic al androgenilor

Testosteronul (T) sau dihidrotestosteron (DHT), transformat de  $5\alpha$ -reductază ( $5\alpha R$ ) poate acționa prin:

- 1) calea clasică – T sau DHT trec liber prin stratul bilipidic al membranei și se leagă de receptorul androgen citoplasmatic (AR), iar complexul se translocă la nucleu, se leagă de un element de răspuns ADN pe un promotor al unei gene sensibile la androgeni și stimulează transcripția;
- 2) Complexul T sau DHT cu AR interacționează cu domeniul SH3 al tirozin kinazei C pentru a activa calea protein kinaza activată de mitogen (MAPK) și a influența transcripția mediată de AR prin fosforilarea complexelor coactivator/receptor;
- 3) T sau DHT legat de globulina de legare a hormonilor steroizi (SHBG) poate activa receptorul SHBG (SHBGR) și poate duce la o creștere a activității proteinkinazei A (PKA), care poate influența transcripția mediată de AR prin modificarea stării de fosforilare a AR și coregulatorilor AR.





## Mecanismul non-genomic al androgenilor

Se poate realiza prin:

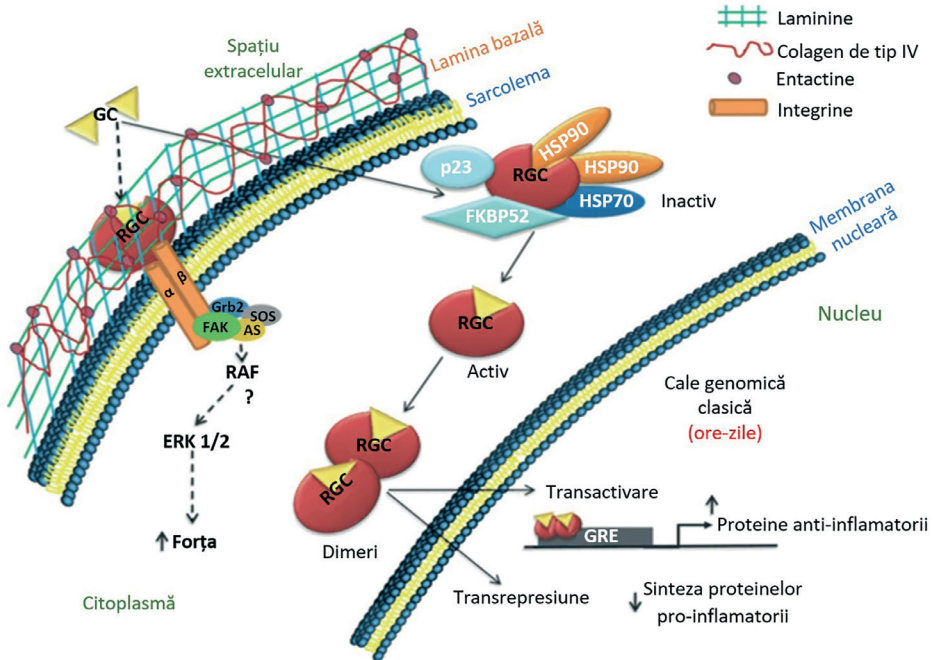
- 1) Androgenii interacționează cu un receptor de androgen asociat membranei (mAR), care prin intermediul proteinei G inhibitoare (GP) determină activarea canalelor de Ca tip L cu creșterea Ca intracelular cu:
  - a) activarea proteinkinazei C (PKC)
  - b) prin intermediul calmodulinei (CAM) activează căile proteinkinazei A (PKA) și protein kinaza activată de mitogen (MAPK);
  - c) transcripția genelor prin fosforilare;
- 2) Androgenii interacționează cu un receptor de androgen asociat membranei (mAR) cu modularea activității proteinei G și activarea ulterioară a fosfolipazei C (PLC), care determină formarea inozitol trifosfatului (IP3) cu eliberarea Ca din reticulul sarcoplasmatic (SR) și, în consecință, la activarea căii RAS/MEK/ERK.
- 3) Metabolitul dihidrotestosteronului (DHT) 3 $\alpha$ -Diol poate interacționa cu receptorul GABA-A cu creșterea Ca intracelular și a potențialului membranal;
- 4) Testosteronul și metabolii săi pot interacționa cu fosfolipidele din stratul bilipidic al membranei pentru a modifica flexibilitatea membranei și, ulterior, a modifica funcția Na/K-ATPazei și Ca-ATPazei.



## Mecanismele genomice ale glucocorticoizilor

GC, ca molecule lipofile, traversează membranele celulare și se leagă de complexul multiproteic și receptorul glucocorticoid citoplasmatic intracelular (cGR), iar complexul GC-cGR se translocă în nucleu și se leagă de situsurile de legare ADN numite de elemente de răspuns la glucocorticoizi (GRE) ce determină:

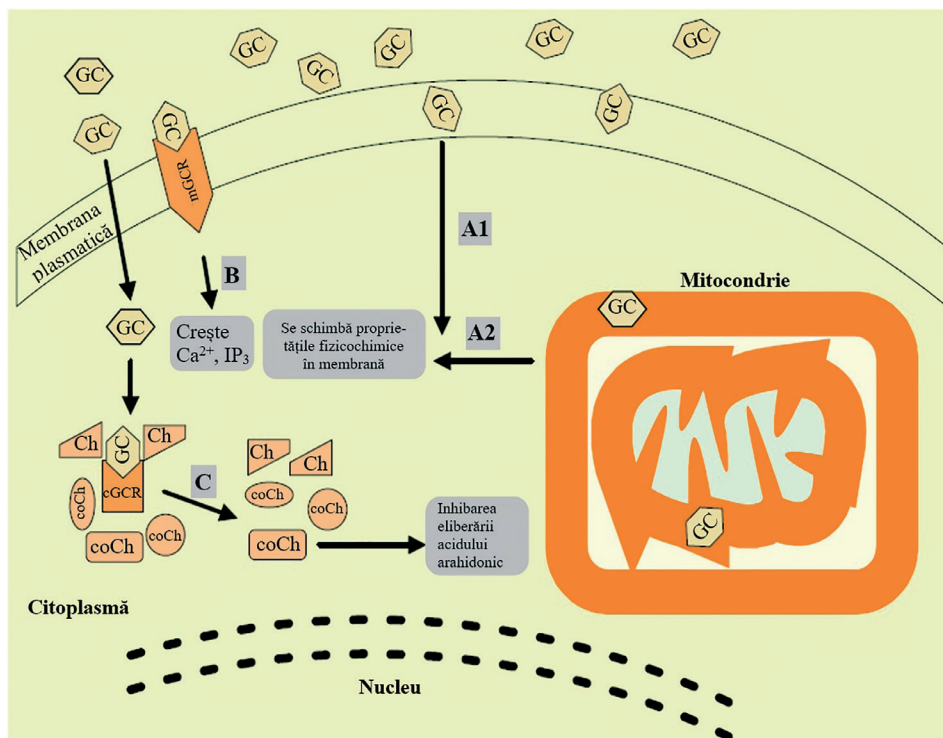
- o transreprezie a genelor care codifică citokine inflamatorii (interleukina-6, interleukina-8, TNF-alfa);
- o transactivare a genelor antiinflamatorii (interleukina-10, lipocortina);
- influențează procese metabolice importante în celulă.



## Mecanismele non-genomice ale glucocorticoizilor

GC pot acționa:

- nespecific la nivelul membranei plasmatică sau mitocondriale (interferând cu transportul protonilor și al cationilor) (A1 și A2);
- specific prin legarea de un receptor membranar urmată de creșterea concentrației inozitol trifosfatului ( $IP_3$ ) și a  $Ca^{2+}$  intracelular (B);
- prin inhibarea producției de acid arahidonic și a prostaglandinelor prin intermediul unor co-chaperoane desprinse din complexul proteic după legarea hormonilor de receptorii citosolici (C).



## Clasificarea glucocorticoizilor după modul de administrare

### I. pentru administrarea enterală –

- cortizon acetat, hidrocortizon acetat,
- prednison, prednisolon, metilprednisolon,
- triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă;

### II. Pentru administrarea parenterală

#### A. Intravenoasă

- hidrocortizon hemisuccinat, prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,
- metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,
- dexametazonă sodiu fosfat, betametazonă sodiu fosfat;

#### B. intramusculară

- hidrocortizon acetat, prednisolon acetat,
- metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat,
- triamcinolonă acetonid,
- plus cele pentru administrarea intravenoasă

### III. pentru utilizarea topică (în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

- hidrocortizon, prednisolon,
- flumetazonă, fluocortolon,

- fluocinolonă acetonid, mometazonă,
- budesonidă, beclometazonă,
- fluticazonă maziPredon,
- clobetazol, galometazonă;

#### IV. pentru administrarea inhalatorie

- beclometazonă, budesonidă,
- flunisolidă, fluticazonă.



**Clasificarea glucocorticoizilor sistemici după efectele de bază** (antiinflamator și mineralocorticoid).

- **posedă efect antiinflamator și mineralocorticoid (1:1)** – cortizon, hidro-cortizon;
- **efect antiinflamator marcat și mineralocorticoid slab (3-5:1)**  
– prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- **efect antiinflamator puternic, mineralocorticoid practic lipsește (30:1)**  
– triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.



#### Mecanismele genomice și non-genomice ale GC

- Genomice cresc de la doze mici până la 100 mg apoi devin stabile (până la 30 mg efectele practic sunt genomice);
- Non-genomice încep să se manifeste de la 30 mg și ↑ rapid cu ↑dozelor (la 100 mg sunt egale cu cele genomice), iar peste 250 mg (puls-terapia) non-genomice sunt predominante;
- Raportul genomice/non-genomice depinde de doză și preparat:
- Genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (5); dexa- și betametazona (25);
- Non-genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (13,3); dexametazona (20); betametazona (sub 2,7)



#### Mecanismele acțiunii antiinflamatoare ale GC

Genomice

- ↑ sinteza lipocortinei cu inhibarea Fosfolipazei A2 cu inhibarea cascadei acidului arachidonic și sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor, formarea speciilor reactive ale oxigenului
- ↑sinteza proteinelor reglatoare ce ↓sinteza COX-2, nitric oxid sintazei inductibile;
- inhibă transcripția genelor citokinelor proinflamatoare;
- ↓ sinteza enzimelor proinflamatoare (colagenaza, elastaza, activ.plasminogenului);



- Blocada factorului nuclear de transcripție ( NF-kB) cu inhibarea sintezei IL-1 și IL-6, TNF-alfa, metaloproteinazelor,
- blocarea NOS inductibile și declanșarea stresului oxidativ și reacțiilor inflamatorii sistemice.
- GC, prin modularea complexă a interleukinelor și moleculelor de adeziune, precum și implicarea în procesele de proliferare și sinteză a proteinelor blochează hiperactivarea verigilor celulare a răspunsului imunoinflamator, inclusiv macrofage, monocite, cellule endoteliale, bazofile, fibroblaști și limfocite.

Non-genomice:

- stabilizarea membranelor celulare și a organelor, diminuarea permeabilității endoteliului capilarelor, protecția celulelor de acțiunea citotoxică;
- inhibarea activității fagocitare a mononuclearelor;
- diminuarea migrării leucoicitelor în focarul inflamator;
- reducerea activității funcționale a endoteliocitelor, monocitelor, macrofagelor, granulocitelor neutrofile și fibroblaștilor.

Influențează asupra tuturor fazelor inflamației: alterație, exudație, proliferare



### Acțiune antialergică

- inhibă manifestările reacțiilor alergice de tip imediat și întârziat.
- În reacțiile alergice de tip imediat sunt anatagoniști funcționali
- preîntâmpină eliberarea mediatorilor alergiei și lezarea țesuturilor.
- acțiune deprimantă asupra sistemului imun prin:
  - a) inhibarea eliberării IL-2 de către T-limfocitele activate și acțiunii acestora asupra T-limfocitelor activate și limfocitelor citotoxice;
  - b) blocarea eliberării IL-1 și TNFalfa de către monocitele activate prin antigen;
  - c) împiedicarea proceselor de amplificare a răspunsului imun;
  - d) micșorarea producerii de anticorpi la doze mari.
  - e) combaterea efectului antiinflamator nespecific a reacției alergice.



### Acțiunea antișoc

- acțiunii pozitive asupra sistemului cardio-vascular (efect inotrop-pozitiv în doze mari, mărește minut-volumul și volumul sistolic fără tahicardie, reacție adecvată la catecolamine etc.);
- prin mecanism permisiv cresc sensibilitatea vaselor la adrenalină și angiotensina II;
- 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 lizozomiale;
- inhibării hialuronidazei;
- stabilizării permeabilității barierei hemato-encefalice și histohematice etc.;
- inhibării sintezei toxinelor;
- micșorării eliberării histaminei și a altor mediatori.



## **GC – Efectele metabolice**

### **Metabolismul glucidic:**

- Efect antiinsulinic – majorarea concentrației glucozei în sânge (hiperglicemia);
- stimulează în ficat gluconeogeneza și sinteza glicogenului
- în țesuturile periferice (mușchi, țesutul adipos, piele, fibroblaști, neutrofile și timocite) micșorează utilizarea glucozei,
- menține glicemia fiziologică ce asigură aprovizionarea cu glucoză a țesuturilor glucozo-dependente (creier, miocard etc.) și protecția lor față de foame.
- efectul hiperglicemiant benefic în situații critice (stress etc. )

### **Metabolismul proteic:**

- Stimulează catabolismul proteinelor la nivelul mușchilor scheletici, pielii, țesutului limfoid, țesutului conjunctiv și oaselor;
- Bilanță azotată negativă;
- Intensificarea proceselor catabolice ce se soldează cu atrofia pielii, țesutului limfoid și micșorarea masei musculare ;
- În ficat ca excepție se intensifică captarea aminoacizilor, crește sinteza proteinelor.
- Aminoacizii pot fi utilizați și în procesele de gluconeogenează.



### **Metabolismul lipidic**

- la nivelul adipocitelor amplifică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, hormonului de creștere, hormonilor tiroidieni ;
- crește nivelul acizilor grași liberi în plasmă.
- dozele mari pe o durată îndelungată – redistribuirea țesutului adipos pe față (facies luna) și trunchi cu pierderea lui pe membre.

### **Metabolismul hidro-electrolitic**

- efecte de tip mineralocorticoid retenția apei și natriului cu eliminarea urinară a ionilor de kaliu și hidrogen.
- În concentrații fiziologice acțiune permisivă asupra funcției renale normale cu menținerea filtrației renale și funcției tubilor renali,

- în hipercorticism produc hipervolemie și creșterea presiunii arteriale.
- hipocalciemie prin reducerea absorbției intestinale și accelerarea eliminării renale,
- la utilizarea de durată duce la osteoporoză.



## Indicațiile Glucocorticoizilor

### Cu scop de substituție în:

- insuficiența corticosuprarenală acută (primară și/sau secundară)
- insuficiența corticosuprarenală cronică;

### Cu scop de supresie în:

- disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor;

### Cu scop diagnostic:

- diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cușing.

## Cu scop farmacodinamic

### A. maladiile reumatice

#### 1. Maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv (colagenoze):

- lupusul eritematos disseminat; 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, metangiocapilară);
- sindrom nefrotic; glomeruloscleroza focală;

### C. Maladiile hepatice și digestive

- hepatita cronică activă, necroza hepatică subsacută;
- hepatita alcoolică (formele grave); ciroza hepatică (cazuri selecționate);
- colita ulceroasă nespecifică; boala Crohn (ileita);

### D. Afecțiunile oftalmice

- iridociclite; nevrita nervului oculomotor; irite, conjunctivite;

### E. Bolile alergice

- șocul anafilactic; edemul Quincke;
- status astmatic și forme grave de astmă bronșic;
- reacții alergice la medicamente;
- dermatite și dermatoze alergice (formele grave);
- rinita alergică (formele grave);

### F. Tumori

- limfocitoza acută (leucemia acută la copii);
- limfome maligne;

## G. Alte afecțiuni

- dermatite de diferită origine edem cerebral; stări de șoc-colaps,
- trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.);
- anemia hemolitică imună; traume ale măduvii spinării;
- sarcoidoza; nașterea prematură; – transplant de organe
- Infecția SARS CoV-2.



## Farmacocinetica glucocorticoizilor.

### Absorbția.

- se absorb bine din tubul digestiv
- Alimentele reduc viteza de absorbție dar nu gradul ei.
- penetrează prin orice mucoase și bariere histohematice, inclusiv BHE și placentară
- Concentrația maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore.
- eterii succinat, hemisuccinat – intravenos cu un efect rapid și scurt.
- Dacă aceste preparate se injectează intramuscular efectul survine peste 1-2 ore.
- Acetatele și acetonidele i/m – efectul survine peste 24-48 ore, maxim peste 4-8 zile cu o durată de 4 săptămâni.
- Glucocorticoizii utilizați topic (pe piele, în sacul conjunctival, inhalator) 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, 80% – cu transcortina, 10% – cu albuminele care au o afinitate mică, dar o capacitate mare.
- Nivelul transcortinei este crescut în graviditate, administrarea estrogenilor, hipertireoză, dar diminuată în hipotireoză, hipoproteinemie, defecte genetice.
- Glucocorticoizii sintetici se cuplează cu proteinele 60% și practic numai cu albuminele, Frația liberă – 40 %
- Glucocorticoizii sintetici se mențin mai durabil în sânge și țesuturi, inhibând după principiul feed back negativ sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale.
- Penetrarea prin placentă depinde de enzima 11-betahidrogenaza, care transformă forma activă a glucocorticoizilor în cea neactivă:
  - hidrocortizonul se transformă circa 67%,
  - prednisolonul – 51%,
  - dexa- și betametazona – 2-3 %.



## **Metabolismul.**

- metabolizează în ficat și alte organe prin hidrogenare, reducere și conjugare
- cortizon, prednison – promedicamente și se activează în hidrocortizon și prednisolon.
- glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali.
- Frecvența administrării:
  - de 4 ori pe zi pentru hidrocortizon,
  - 2-3 ori/zi pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon,
  - odată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă și betametazonă.

## **Eliminarea.**

Glucocorticoizii se elimină prin urină sub formă de metaboliți.



## **Dozele glucocorticoizilor**

Dozele GC (după echivalentul prednisolonului administrat intern):

- Mici – până la 7,5 mg/zi (0,1-0,25 mg/kg/zi) – doze care ocupă sub 50% din receptorii GC (RGC) și sunt utilizate pentru terapia de întreținere în maladiile reumatice, provoacă un număr minim de RA ;
- Medii – 7,5-30 mg/zi (0,5 mg/kg/zi în mediu) – ocupă de la 50% până la 100% RGC, sunt efective în maladiile reumatice primar-cronice; la utilizarea de durată determină RA severe (osteoporoză etc.);
- Mari – 31-≤100 mg/zi (1-3 mg/kg/zi) – ocupă 100% RGC și determină manifestarea deplină a efectelor genomice, se indică în tratamentul maladiilor reumatice subacute (evoluția subacută a lupusului eritematos), acutizări, nedeterminate de pericol vital; nu pot fi utilizate timp îndelungat din cauza RA grave;
- Foarte mari – peste 100 mg/zi (15-30 mg/kg/zi) – are loc ocuparea a 100%RGC, iar la majorarea dozelor se pot fi obținute efecte terapeutice suplimentare, cauzate de efectele non-genomice benefice în acutizări periculoase pentru viață; utilizarea de durată este contraindicată din cauza dezvoltării RA dramatice;
- Puls-terapia – peste 250 mg/zi – megadoze pe un timp foarte scurt 1 dată/zi timp de 1-5 zile; se bazează pe efectele non-genomice cu o frecvență relativ mică a RA



## **Principiile de dozare a GC**

### **Terapia farmacodinamică**

#### **I. Terapia intensivă**

- A. Stări de urgență – șocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave;
- se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: inițial în doze de 5 mg/kg/zi cu creșterea la necesitatea fiecare 2-4 ore până la 500-4000

mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i / v timpul de 1-2 zile, maxim 3 zile.

- Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu impune careva 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 peste 4-6 ore). Suspendarea se face timp de câteva ore sau zile.

## II. Terapia limitată

- 1) 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.
- 2) Acutizarea maladiilor cronice: artritei reumatoide, astmului bronșic, etc.
  - inițial se indică doze medii 20-100 mg prednisolon până la remisie,
  - apoi se trece treptat la dozele de întreținere.

## III. Terapia de durată

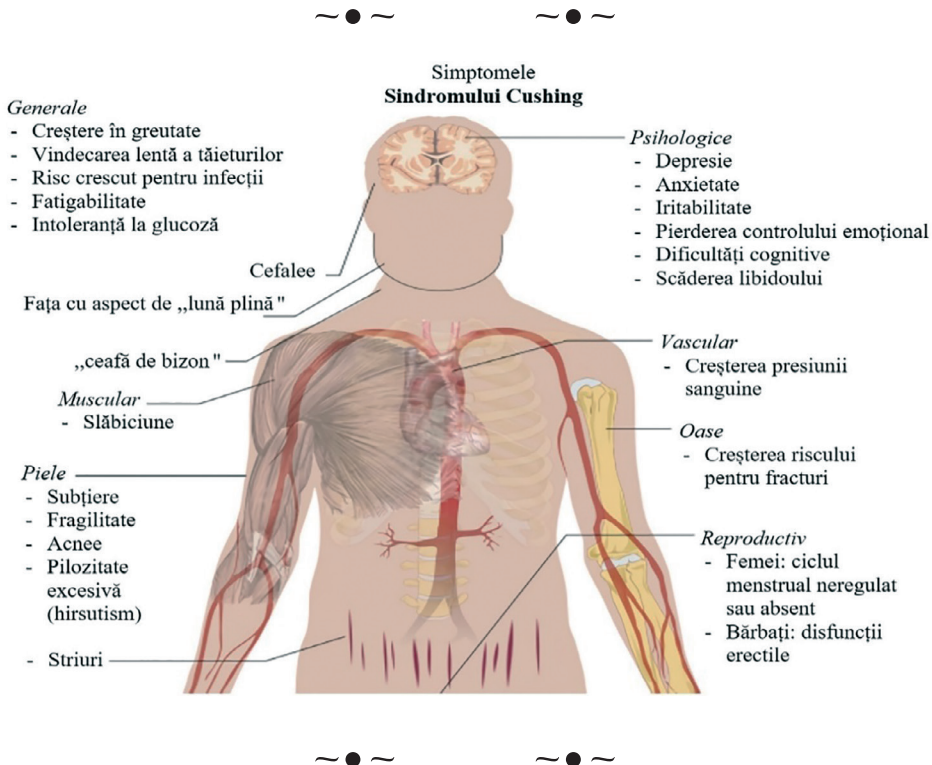
- Se indică doze de întreținere 2,5-10 mg prednisolon, dar mai frecvent 5-15 mg. Se pot folosi schemele:
  - a) clasică – administrarea zilnică a dozei de întreținere sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineața și 1/3 din doză ziua;
  - b) alternantă – doza dublă sau triplă de întreținere se administrează 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 mediu se recomandă de scăzut cu 2,5-5 mg pe săptămână, uneori dozele se pot reduce cu 1 mg în lună.



## Reacțiile adverse ale glucocorticoizilor

- edeme (retenția apei și sărurilor, majorarea VSC);
- hipokaliemie; hiperglicemie (diabet steroid);
- osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);
- necroze aseptice a vaselor;
- vasculite; miopatii;
- generalizarea sau acutizarea infecțiilor cronice;

- sindrom rebound (hipocorticism acut);
- sindromul de lipsă;
- ulcer gastric și duodenal;
- atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- depresie, anxietate, excitație, iritabilitate, insomnie, dereglări cognitive ;
- glaucom cortizonic; cataractă steroidică;
- sindrom Cușing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față);
- diminuarea libido, dereglări ale ciclului menstrual și funcției erectile

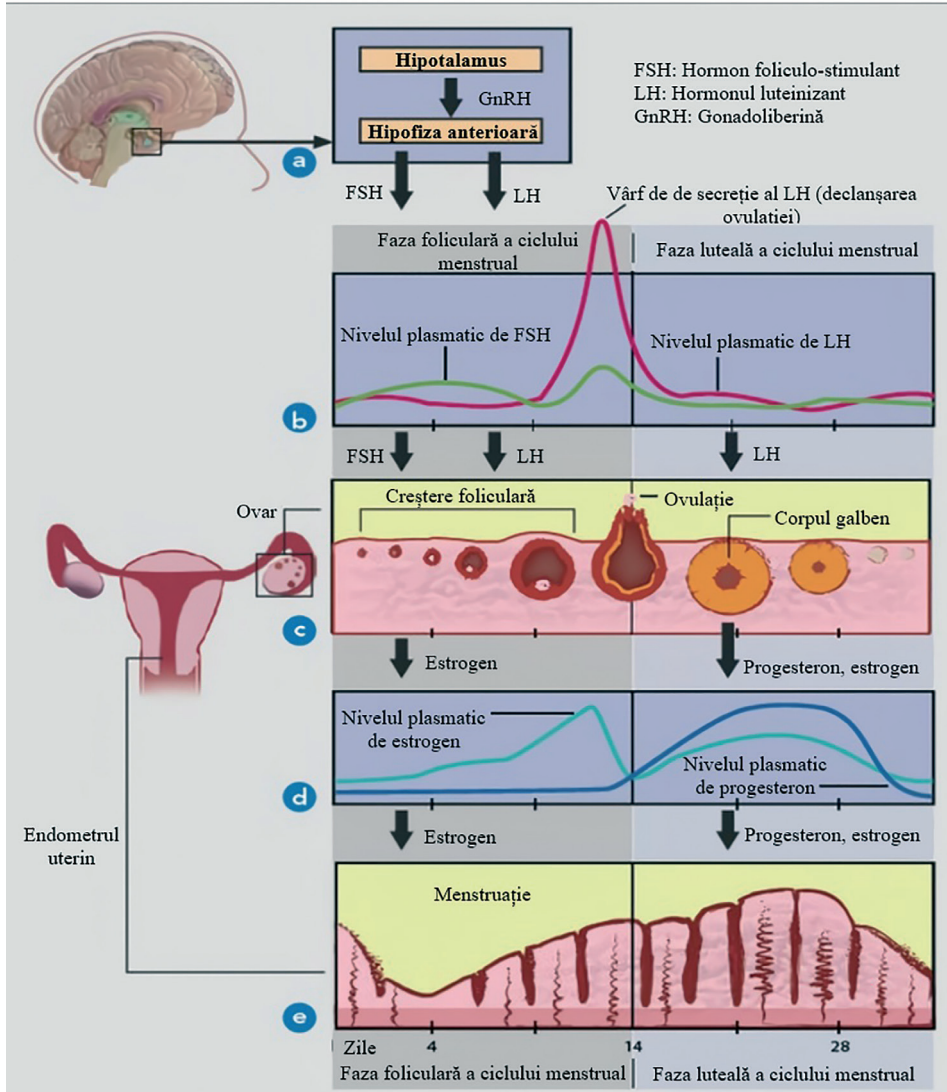


### **Clasificarea preparatelor estrogenilor**

- **Naturali:** estron, estriol, estradiol și eterii săi (dipropionat, benzoat, undecilat, valerat);
- **Steroizi semisintetici:** etinilestradiol, mestranol
- **Nesteroidieni sintetici:** hexestrol, dietilstilbestrol, benzestrol, megestrol.
- **preparate combinate:**
  - ciclo-proghinova (estradiol valerat+norgestrel);
  - climen (estradiol valerat + ciproteron acetat);
  - ginodian-depo (estradiol valerat + prasteron enantat);
  - divina și divitren (estradiol valerat + medroxiprogesteron acetat)

~ ● ~                      ~ ● ~

## Corelația dintre FSH/LH și secreția estrogeni/progestative



### Estrogenii

#### Efectele specifice.

#### Influență asupra dezvoltării sexuale la femei.

- stimulează proliferarea și dezvoltarea uterului, vaginului și glandelor mamare
- declanșează și susțin proliferarea mucoasei uterine
- provoacă o secreție apoasă abundentă a glandelor endocervicale
- determină maturarea epiteliului vaginal
- estrogenii împreună cu progesteronele contribuie la descumarea epiteliului endometriului și declanșarea menstruației (hemoragiilor normale)



- sunt responsabili de dezvoltarea stromei și ducturilor glandelor mamare
- în asociere cu progesteronul modifică tractul genital și glandele mamare în vederea sarcinii.

### **Hormonii feminini sunt responsabili de:**

- maturarea organelor sexuale
- dezvoltarea caracterelor secundare
- determină comportamentul sexual feminin și caracteristicile sexului feminin
- repartizarea de tip feminin a țesutului adipos
- creșterea părului în regiune axilare și simfizei pubiene.
- asigurarea pigmentării pielii (regiunea mameloanelor și organelor genitale).
- accelerarea creșterii și închiderii epifizelor oaselor tubulare.
- reglarea secreției gonadorelinei hipotamusului și eliberarea FSH adenohipofizar.
- inducerea sintezei receptorilor progesteronului și influențează libidoul.



## **Efecte nespecifice**

### **I. Efecte metabolice.**

- stimularea sintezei enzimelor și factorilor de creștere,
- exercită influența asupra producției și activității multor proteine din organism.
- în ficat ↑ concentrația transcortinei, globulinei ce fixează tiroxina și hormonii sexuali, transferinei.
- ↑ cantității circulante de tiroxină, estrogeni, testosteroni transportați
- majorarea sideremiei, cantității fierului și cuprului, angiotensinogenului
- ↑ cantitatea de HDL și trigliceride,
- ↓ concentrația LDL și colesterolului.
- expansia lichidului intravascular în cel extracelular cu favorizarea edemelor.
- retenția compensatorie a apei și natriului de rinichi.



## **Indicațiile estrogenilor**

### **A. cu scop de substituție în insuficiența ovariană prin:**

- hipogonadism primar – hipopituitarism și sindromul Turner
- perioada postamenopauză – oligo – și amenoree
- osteoporoză

### **B. cu scop de supresie în:**

- hipertrofia și cancerul de prostată, inclusiv cu metastaze;
- amenorele și hirsutizm prin secreție excesivă de androgeni;

- suprimare lactației postpartium;
- dismenoree de geneză necunoscută;
- sângerări uterine disfuncționale;

### C. Cu scop de contracepție: ca anticoncepționale

#### Reacțiile adverse ale estrogenilor

- **dereglări digestive** – greață, anorexie sau creștere în greutate, diaree;
- **dereglări hepato-biliare** – majorarea tranzitorie a transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei, formarea de calculi biliari, icter colestatic,
- **tulburări cardiovasculare** – creșterea presiunii arteriale, edeme.
- **complicații tromboembolice** – tromboflebite, tromboembolii inclusiv tromboembolia pulmonală, accidente cerebrovasculare și coronariene.
- **deriglări neurologice** – cefalee, iritabilitate, depresie, deriglări de somn, apatie, adinamie.
- **dereglări sexuale** –
- la femei: sângerări uterine periodice sau interminstruale neregulate, tensiune mamară, modificarea libidoului, candidoză vaginală, hiperplazie anormală a endometriului, carcinom endometrial.
- la bărbați: ginecomastie, scăderea libidoului, atrofie testiculară.
- **efecte teratogene** – melformații cardiace și ale membrilor.



#### Preparatele progestativelor

##### Clasificarea

##### 1. Naturale: progesteron

##### 2. Semisintetice:

##### A) analogii progesteronului (*derivați de pregnan*)

- Hidroxiprogesteron, medroxiprogesteron, megestrol

##### B) analogii testosteronului (*derivați de estran*)

- Etisteron, desogestrel, noretisteron, noretinodrel, levonorgestrel, alilestradiol



#### Efectele

##### A. specifice (hormonale)

##### Efectele de tip progestativ.

- transformarea endometriului din faza proliferativă în cea secretorie.
- intensifică activitatea secretorie a tubilor cu formarea unui secret bogat în glicogen.
- crează condiții pentru implantarea.
- îngroașă și se rarefiază glera cervicală
- favorizează nidarea oului prin formarea celulelor deciduale.
- menținerea sarcinei

- împiedică efectul oxitocinei de stimulare a contracțiilor uterine.
- produce dezvoltarea celulelor alveolare, lobulilor și acinilor glandei mamale.

#### **Alte efecte.**

##### **acțiune antiestrogenică prin:**

- împiedicarea stimulării estrogenice a proliferării celulare
- diminuarea promovării diferențierii celulare.
- micșorarea proliferării endometriului și secreției glandelor endocervicale,
- reducerea transformării epitelului vaginal.
- inhibă creșterea foliculilor și ovulația.
- acțiune androgenică (experimental).



#### **B. nespecifice(nehormonale) – efecte metabolice**

- creșterea nivelului bazal al insulinei
- crește răspunsul insulenic asupra conținutului glucozei în sânge
- nu influențează semnificativ toleranța la glucide.
- contribuie la activarea acțiunii insulinei de depozitare a glucozei în ficat
- stimularea lipoproteinlipazei cu depunerea grășimilor
- o diminuare a nivelului HDL.
- pot micșora concentrația în sânge a mai multor aminoacizi
- crește excreția azotului prin urină.
- reduce absorbția natriului prin antagonism cu aldosteronul la nivelul tubilor renali (distali și coleotori) (de exemplu, în graviditate).
- cresc sensibilitatea centrului respiraor la bioxidul de carbon



#### **Indicațiile**

##### **A. cu scop de substituție:**

- menometroragii funcționale (sângerări uterine disfuncționale)
- iminența de avort sau avort habitual;
- terapia de substituție postmenopauză (asociați cu estrogenii);
- sterilitate; amenoree

##### **B. cu scop de supresie:**

- cancer endometrial; cancer de sân;
- cancer renal; endometrioze; dismenoree.

##### **C. Cu scop de contracepție:** ca anticoncepționale orale.

##### **D. Cu scop diagnostic:** testarea secreției estrogenilor.



#### **Reacțiile adverse ale progestativelor**

depind de geneză progestativelor.

##### **1. progesteronul natural poate produce:**

- retenție hidrosalină cu edeme,

- virilizarea feteului feminin,
  - fibromatoză multiplă
- 2. Progestativele de sinteză provoacă cu o frecvență variată:**
- deriglări digestive: greață, vomă, epigastralgie, icter colestatic;
  - tulburări neurologice: cefalee, iritabilitate, stări depresive;
  - Simptome androgenice și anabolizante: virilizarea feteului feminin și mulformații genitale (la utilizarea în timpul sarcinii), creșterea ponderală;
  - Deriglări ale hemostazei: flebite și tromboembolii cu dereglări ale circulației regionale (coronariene, cerebrale etc. );
  - Tulburări metabolice: hipercolesterolemie (prin micșorarea HDL);
  - Simptome cardiovasculare: hipertensiune arterială
  - Diverse: seboree, acne, cloasmă, sângerări uterine, amenoree.



### Preparatele androgenilor

#### Clasificarea

- **Naturali** : testosteron, dihidrotestosteron
- **Semisintetici**:
  - a) testosteronul sub formă de eteri: acetat, propionat, enantat, decanoat, undecilat,
  - b) pentru administrarea perorală: metiltestosteron, mesteroloc
  - c) preparate combinate: testenat, sustanon-250,



#### Efectele

##### A. Efecte specifice.

- maturarea organelor genitale, creșterea organelor genitale externe și a prostatei
- dezvoltarea caracterelor sexuale secundare
- comportamentul sexual al bărbaților, dezvoltarea musculaturii de tip masculin,
- creșterea și distribuția părului, îngroșarea vocii
- creșterea oaselor în lungime cu închiderea ulterioară a epifizelor
- intensificarea activității secretorii a glandelor sebacee (apariția acnee).

##### B. Efectul anabolizant.

- anabolism proteic cu retenția azotului și diminuarea scindării aminoacizilor.
- retenție a potasiului și fosfatului
- intensificarea anabolismului proteic (la nivelul musculaturii striate și oaselor)
- creșterea masei musculare, îndeosebi la asocierea cu exercițiul fizic
- intensificarea sintezei matricei proteice → depozitarea calciului în oase

- reducerea sensibilității la hormonul parotidian
- închiderea ulterioară a zonelor epifizare de creșterea a oaselor.
- stimularea hematopoiezei, îndeosebi a eritroieziei (formarea eritropoietinei)
- depunerea glicogenului în mușchi, crește toleranța pentru glucide la diabetici,
- stimulează secreția glandelor sebacee,
- produce retenție hidrosalină, reabsorbția calciului în intestin.



### Indicațiile

- Hipogonadismul (prepubertar, secundar);
- Terapia de substituție în bolile endocrine (Addison, Ițenco-Cușing, diabetul zaharat);
- Sângerări uterine funcționale la femei după 45 ani, fără tumoare;
- Dereglări climacterice (când sunt contraindicați estrogenii);
- Tumori maligne a ovarelor și glandelor mamare hormono-dependente;
- Osteoporoza; Anemii aplastice, hemolitice;
- Endometrioza (simptomatic); Ca anabolizante.



### Reacțiile adverse

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 fete 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,
- 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,
- hipercalcemie, hiperbilirubinemie și inter colestatic,
- tumorii hepatice.



## Preparatele anticoncepționale

### Clasificarea

#### I. Anticoncepționale ce conțin estrogen-progestative:

- **A. Monofazice**
  - minulen, femulen (etinilestradiol+gestoden);
  - microginon, ovidon, rigevidon, minisiston (etinilestradiol + levonorgestrel);
  - nonovlon (etinilestradiol+ noretisteron);
  - lofemenal (etiniestradiol + norgestrel).
- **B. Bifazice:**
  - anteovin (etinilestradiol + levonorgestrel)
  - neo-eunormin (etinilestradiol + clomadinon)
- **C. Trifazice:**
  - tricvilar, triziston, triregol (etinilestradiol + levonorgestrel)
  - trinovum, sinfazic (etinilestradiol + noretisteron)

#### II. Anticoncepționale ce conțin estrogeni

etinilestradiol, dietilstilbestrol, estrogeni conjugați

#### III. Anticoncepționale ce conțin progestative

- **Anticoncepționale orale:** linestrenol, norgestrel;
- **Anticoncepționale –depo:** medroxiprogesteron;
- **Anticoncepționale postcoitale:** levonogestrel;
- **Anticoncepționale –implante subcutanate:** levonogestrel;
- **Anticoncepționale intrauterine:** levonogestrel (mirena)

#### IV. Anticoncepționale vaginale: benzalconiu clorid; nonoxinol.



### Mecanismul de acțiune.

- Anticoncepționalele estroprogestative inhibarea funcției hipofizei cu ↓ picurilor hormonale (secreției de gonadotropine) de la jumătatea ciclului ce asigură suprimarea ovulației (preponderent prin componentul estrogenic și mai puțin a celui progestativ).
- conținutul de estrogen și progestativ modifică endometriul → preîntâmpină implantarea ovulului fecundat.
- Progestativul → 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.
- Anticoncepționalele ce conțin exclusiv estrogeni asigură exfolierea rapidă a endometriului 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 endometriului cu împiedicarea implantării ovulului fecundat.



## **Anticoncepționalele estrogen-progestative**

### **Preparatele monofazice:**

- conțin doze fixe de estrogen (etinilestradiol) și progestativ (levonorgestrel, desogestrel, gestoden).
- Efectul contraceptiv este asigurat de ambii componenți prin:
  - inhibarea funcției ovarului (dezvoltarea foliculului și corpului galben);
  - hipertrofia cervixului uterin cu îngroșarea și micșorarea cantității mucusului cervical.

### **Anticoncepționalele bifazice:**

- conțin doze fixe de estrogeni și doze variate de progestativ.
- 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.

### **Anticoncepționalele trifazice:**

- conțin trei tipuri de comprimate cu doze egale sau aproape egale de estrogen și doze variate de progestativ,
- se asigură o doză mai mică de hormoni și un raport mai adecvat al estrogenilor și progestativelor în timpul ciclului, inclusiv doze mai mari în faza luteală.



## **Anticoncepționalele ce conțin exclusiv estrogeni**

- conțin mai frecvent doze mari de etinilestradiol (2,5 mg/zi), dietilstilbestrol (50 mg/zi) sau estrogeni conjugați (30 mg/zi) care sunt administrate la timp scurt după actul sexual.
- preîntâmpină implantarea ovulului fecundat prin exfolierea rapidă a endometrilului.
- Eficacitatea este înaltă dacă administrarea se face în primele 3 zile de la contact pe o durată de 5 zile.

## **Anticoncepționalele ce conțin exclusiv progestative.**

- Principalele progestative utilizate cu acest scop sunt: linestrenol, levonorgestrel, noretisteron în doze mici.
- sunt o alternativă a anticoncepționalelor combinate când acestea sunt contraindicate (accidente tromboembolice, hipertensiune arterială, lactație, dereglări metabolice).
- sunt administrate:
  - oral (minipils-ca anticoncepționale postcoitale),
  - injectabil (formele retard pe termen scurt sau lung),
  - implante subcutanate (asigură o eliberare constantă și mică de progestativ pe o durată până la câțiva ani)
  - implante untrauterine (eliberează lent progestativ).



## **Contraindicațiile**

### **absolute:**

- graviditatea;
- tumori maligne estrogen dependente (glandele mamare, endometriul etc.) ;
- boli tromboembolice ; maladii cardiovasculare ;
- sângerări uterine nedagnosticate ; afecțiuni hepatice grave.

### **relative:**

- dereglări ale metabolismului lipidic; diabetul zaharat; obezitate;
- tumori benigne de sân și uter; litiaza biliară;
- insuficiența renală; insuficiența hepatică moderată;
- la femei după 30 ani cu maladii cardiovasculare



## **Reacțiile adverse**

### **Componentul estrogenic:**

- gastralgii, greață, vomă, hipertensiune arterială (retenția Na<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O),
- tromboflebite și tromboembolii, cefalee,
- dereglări hepatice și colestază, adenoame hepatice,
- tensiunea sânilor, edeme, sângerări uterine, alopecie, fotosensibilizare,
- amenoree după medicație prelungită.

### **Componentul progestativ:**

- cefalee, greață, vomă, sângerări menstruale,
- tensiunea sânilor; creștere ponderală,
- depresie, scăderea libidoului, acnee.



## **Preparatele antihormonale**

### **Antiestrogenii:**

- clomifen, tamoxifen, toremifen, raloxifen, aminoglutetimida;
- anastrozol, letrozol, vorozol, formestan, exemestan;

### **Antiprogestativele:**

- mifepriston, onapriston;

### **Antiandrogenii:**

- ciproteron acetat, flutamid, nilutamid,
- finasterid, diane – 35, serenoa repens;

### **Anticorticoizii:**

- metiraponă, aminoglutetimidă, mitotan;

### **Antitirodiencele:**

- tiamazol, propiltiouracil, preparatele iodului, perchloratul de potasiu etc.

### **Inhibitorii secreției prolactinei:**

- bromocriptină, lizurid, hinagolid, cabergolida, pergolid;

### **Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant (LH):**

- megestrol, buserelină;

### **Inhiborii hormonului foliculostimulant, și hormonului luteinizant (FSH și LH):**

- danazol



### **Analogii somatostatinei:**

- octreotid, lanreotid, somatostatina.

### **Antagoniștii aldosteronului:**

- spironolactonă, eplerenonă



## **Anticorticoizii**

### **Clasificarea**

- 1. Inhibitorii neselectivi ai sintezei corticosteroidelor** (gluco- și mineralocorticoizilor) – metirapona, aminoglutetimida, ketoconazol, trilastan., mitotan
- 2. Blocantele receptorilor corticosteroidelor:**  
glucocorticoizilor – mifepriston;  
mineralocorticoizilor – spironolactona
- 3. Preparatele cu acțiune toxică asupra corticosuprarenalelor** – mitotan.



### **Mecanismul de acțiune**

**A. Inhibiția sintezei corticosteroidelor** → inhibă diferite hidroxilaze (izoenzime ale citocromului P-450) ce participă la sinteza corticosteroidelor;

### **B. acțiune citotoxică.**

Mitotanul (diclordifenildicloracetat) exercită o toxicitate selectivă asupra celulelor normale și tumorale ale corticosuprarenalelor → ↓ concentrației glucocorticoizilor și metaboliților lor în sânge și urină.

### **C. Blocarea receptorilor**

- Mifepristonul în doze mari blochează receptorii glucocorticoizilor → preîntâmpinarea inhibării reglării după tip feed back negativ a axului hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale, → ↑ secundară a secreției endogene de ACTH și cortizol.
- spironolactona, eplerenona blochează receptorii mineralocorticosteroidelor → antagonizarea efectului aldosteronului



### **Indicațiile**

- Cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropină (metirapon);
- Sindromul Cushing cu hiperkorticism prin neoplasm suprarenal sau tumori care secretă ACTH-ectopic (metirapon, aminoglutetimida, mitotan, mifepriston, trilastan);
- Boala Cushing (aminoglutetimida, ketoconazol);
- Cancer mamar la femei după menopauză (aminoglutetimida);
- Tratatamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze (aminoglutetimida);
- Tumori ce conțin receptori pentru glucocorticoizi;
- Hiperaldosteronismul primar și secundar (spironolactona).



## Antiestrogenii

### Clasificarea

#### A. modulatori ai receptorilor estrogenici:

- **antagoniștii „puri” ai receptorilor:** clomifen;
- **modulatori selectivi:** tamoxifen, toremifen, raloxifen;

#### B. inhibitori ai sintezei estrogenilor:

- **Neselectivi:** aminoglutetimida;
- **Selectivi:**
  - steroizi: exemestan, formestan;
  - nesteroidi: anastrozol, vorozol, letrozol.



### Indicațiile

- cancer mamar la femei după menopauză (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);
- cancerul endometriului (tamoxifen);
- cancerul prostatei cu rezistență la alte preparate (tamoxifen);
- melanomul ce conține receptori estrogenici (tamoxifen);
- sterilitate anovulatorie (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen);
- metroragii disfuncționale (clomifen);
- amenoree disgonadotropă, amenoree secundară sau oligomenoreea marcată (clomifen);
- oligospermie (clomifen);
- galactoree (clomifen);
- sindromul ovarelor sclerozate (Ștein-Levental) (clomifen);
- diagnosticul funcției gonadotrope a hipofizei (clomifen);
- osteoporoză (raloxifen, tamoxifen);
- diagnosticul funcției sistemului hipotalamohipofizar la bărbați ;
- insuficiența androgenică și oligospermia la bărbați (clomifen);
- ca protector în afecțiunile cardio-vasculare (reduce nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate mică (LDL)).



## Antiprogestativele

### Efectele

- deciduală ce duce la desprinderea ovulului fecundat.
- ↑ sintezei prostaglandinelor în miometriu și sensibilizarea lui la acțiunile stimulative ale contracției.
- relaxează de asemenea colul uterin ce facilitează expulsia ovulului fecundat.
- întârzierea maturării foliculilor, iar ovulația va avea loc mai tardiv.
- folosirea periodică (săptămânal) sau permanentă inhibă ovulația în majoritatea cazurilor.

- dereglează transformarea secretorie a miometrului și provoacă menstruația peste câteva zile cu o durată de 1-2 săptămâni.
- blochează și receptorii glucocorticoizilor (crește ACTH și corticosteroidii în sânge) și androgenilor.



### Indicațiile

- Întreruperea sarcinii la începutul ei sau provocarea avortului:

**Alte indicații** (legate de antagonizarea progesteronului și GC):

- endometrioză, miomul uterin,
- moartea fetei în trimestrul III, sindromul Cușing.
- cancerul de sân și alte cancere ce conțin receptori pentru progesteron și corticoidi,
- Anticoncepționale postcoital (mifepriston)



### Antiandrogenii

#### Clasificarea

- Antagoniștii fiziologici: estrogenii, progestativele;
- Antagoniștii competitivi cu androgenii pentru receptori (blocantele receptorilor): ciproteron acetat, serenoa reperens, flutamid, nilutamid, bicalutamid, diane-35, spironolactona;
- Antagoniștii ce interferează sinteza testosteronului și altor androgeni (inhibitorii 5-alfa-reductazei): finasterid, serenoa reperens;
- Inhibitorii gonadelor (analogii gonadoliberinei)
  - goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina.



#### Indicațiile.

- Combaterea deviațiilor sexuale cu hipersexualitate;
- combaterea sexualității psihopatică 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.



## Preparatele cu influență asupra miometrului

Parametrii	Estrogenii	Progestativele
activitatea contractilă a miometrului	↑	↓
numărul receptorilor pentru oxitocină	↑	↓
activitatea $\alpha$ -adrenoreceptorilor	↑	↓
activitatea $\beta$ -adrenoreceptorilor	↓	↑
sinteza prostaglandinelor	↑	↓



### Clasificarea

#### Ocitocice:

- Preparatele oxitocinei: oxitocina; demoxitocina; carbetoxina; sintometrina;
- Alcaloizii din ergot: ergometrina; metilergometrina
- Preparatele prostaglandinelor: dinoprost, dinoproston, carboprost, misoprostol
- Diverse: chinina, alcool, ulei de ricin, emetina, etacridina etc.

#### TOCOLITICE:

- Beta-2-AM: terbutalina, ritodrina, izoxuprina, fenoterol
- BCC: nifedipina, nicardipina, verapamil;
- Inhibitorii sintezei prostaglandinelor: AINS: indometacina, inbuprofen, diclofenac etc.
- M-colinoblocantele: platifilina, atropina etc.
- Preparatele magneziului: magneziu sulfat;
- Donatorii NO: nitroglicerina;
- Anestezicele generale inhalatorii: halotan etc.
- Antagoniștii receptorilor oxitocinei: atosiban, **Barusiban**



### Preparatele oxitocinei

**Mecanism de acțiune:** interacțiunea oxitocinei cu receptorul membranei celulare miometriale favorizează afluxul de  $Ca^{++}$  din lichidul extracelular și din reticulul endoplasmatic **în celulă** cu creștere a  $Ca^{++}$  citoplasmatic stimulează contracția uterului.



#### Efectele: uter

- Sensibilitatea maximă în ultima lună de sarcină și în travaliu

- Stimulează atât frecvența, cât și forța contractilității uterine.
- Aceste contracții seamănă cu contracțiile fiziologice normale ale uterului (contracții urmate de relaxare) Uterul imatur este rezistent la oxitocină.
- Contractați mușchiul neted uterin doar la termen.
- Clinic oxitocina se administrează numai când colul uterin este moale și dilatat.

**Glandele mamare:** contractă celulele mioepiteliale din jurul alveolelor mamare cu creșterea secreției laptelui.



### **Indicațiile:**

Preparate sintetice de oxitocină (sintocinona).

1. Inducerea și creșterea travaliului (perfuzie I/V lentă) în:
  - Preeclampsie ușoară aproape de termen
  - Inerția uterină
  - Avortul incomplet
  - Diabetul matern
2. Hemoragie uterină postpartum (perfuzie I/V)
3. Stimularea lactației (aerosol un puf în fiecare nară cu 2-3 minute înainte de alăptare)

### **Contraindicațiile:**

- Hipersensibilitate • Prematuritate
- Poziție anormală a fătului • Dovezi de suferință fetală
- Disproporție cefalopelvină • Colul uterin incomplet dilatat

### **Precauțiile:**

sarcini multiple; operația cezariană precedentă, HTA

### **Reacțiile adverse:**

- Moartea maternă din cauza hipertensiunii arteriale; Ruptura uterină
- Moartea fetală (ischemie)
- Suprasolicitare hidrică dacă se administrează intravenos cu volume relativ mari de lichid fără electroliți



## **Alcaloizii din ergot**

### **Preparate:**

- **Naturale** – ergometrina,
- **Sintetice** – metilergometrina
- **Combinat** – sintometrina (ergometrina+oxitocina)

### **Efectele:**

- induce CONTRACȚIA TETANICĂ a uterului fără relaxare între ele (nu sunt contracțiile fiziologice normale)
- Determină contracții ale uterului în ansamblu, adică fundul și colul uterin (tind să comprime mai degrabă decât să expulzeze fătul)

**Indicațiile:** hemorațiile postpartum (faza 3)



**Contraindicațiile:**

- Inducerea travaliului: în 1 și 2 fază; patologia vasculară;
- afecțiuni hepatice și renale grave; HTA severă

**Reacțiile adverse:**

- greață, vomă, diaree;
- Hipertensiune arterială; vasoconstricție periferică; gangrenă

**Prostaglandinele****Preparatele:**

- PGE2 – dinoprost
- PGF2alfa – dinoproston, carboprost
- PGE1 – misoprostol (sintetic)

**Efectele:**

PG spre deosebire de oxitocină:

- contractează mușchiul neted al uterului nu numai la termen (ca oxitocina), dar pe tot parcursul sarcinii;
- relaxează colul uterin;
- au o durată de acțiune mai mare decât oxitocina.

**Indicațiile:**

- Inducerea avortului Inducerea travaliului (moartea intrauterină a fătului)
- Hemoragii postpartum

**RA:** greață, vomă, diaree; dureri abdominale; bronhospasm (PGF2 $\alpha$ )

**Contraindicațiile:**

- Obstrucție mecanică; Suferință fetală; Predispoziție la ruptură a uterului

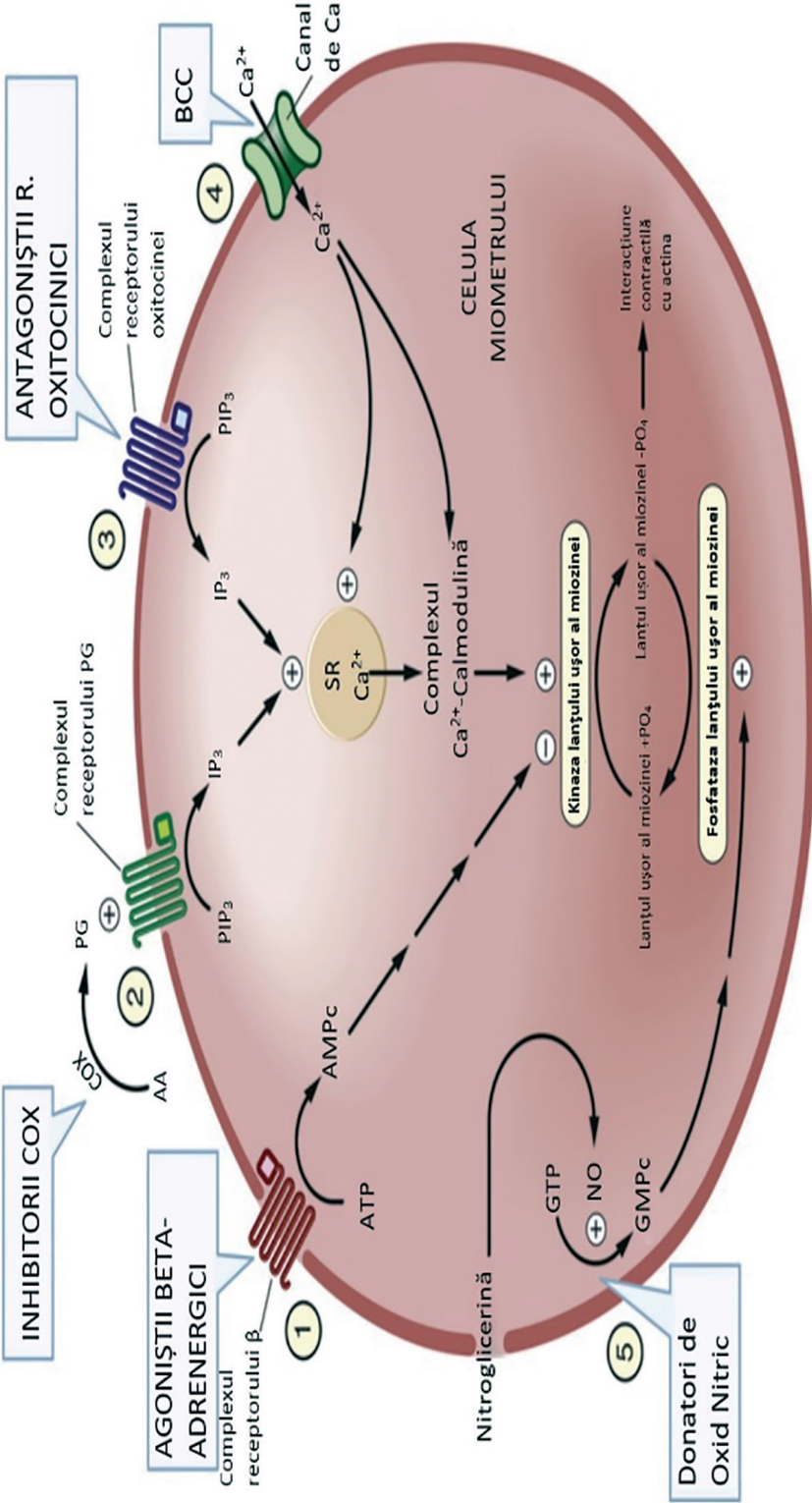
**Precauțiile:** Astm; Sarcina multiplă; Glaucom; Ruptura uterină

**Tocoliticele****Clasificarea:**

- Beta-2-AM: terbutalina, ritodrina, izoxuprina, fenoterol
- BCC: nifedipina, nicardipina, verapamil;
- Inhibitorii sintezei prostaglandinelor:
- AINS: indometacina, ibuprofen, diclofenac etc.
- Preparatele magneziului: magneziu sulfat;
- Donatorii NO: nitroglicerina;
- Anestezicele generale inhalatorii: halotan etc.
- Antagoniștii receptorilor oxitocinei: atosiban



Mecanismele de acțiune ale tocoliticelor



**Blocantele canalelor calciului:** nifedipina, nicardipina, verapamil

**Efectele:**

- relaxează miometrul;
- Mai marcat reduce contracțiile spontane și induse de oxitocină;

**Reacțiile adverse:**

- cefalee, amețeli, hipotensiune arterială
- Constipație, edeme maleolare
- Tuse, tahicardie



**Antagoniștii oxitocinei** – atosiban, barusiban

- Atosiban – derivat de oxitocină este un inhibitor competitiv al OTR, precum și al receptorului vasopresină (V1a);
- Barusiban – are o afinitate mai mare pentru receptorii oxitocinei și o potență mai mare decât Atosiban și nu are efecte secundare ale antagonismului receptorilor de vasopresină.
- se leagă de receptorii oxitocinei prevenind efectele oxitocinei, îndeosebi la femeile cu patofiziologia travaliului prematur cu travaliu prematur cu o sensibilitate mai mare la oxitocină și o concentrație mai mare de receptori;

**Indicațiile:** inhibarea travaliului prematur



**Preparatele magneziului**

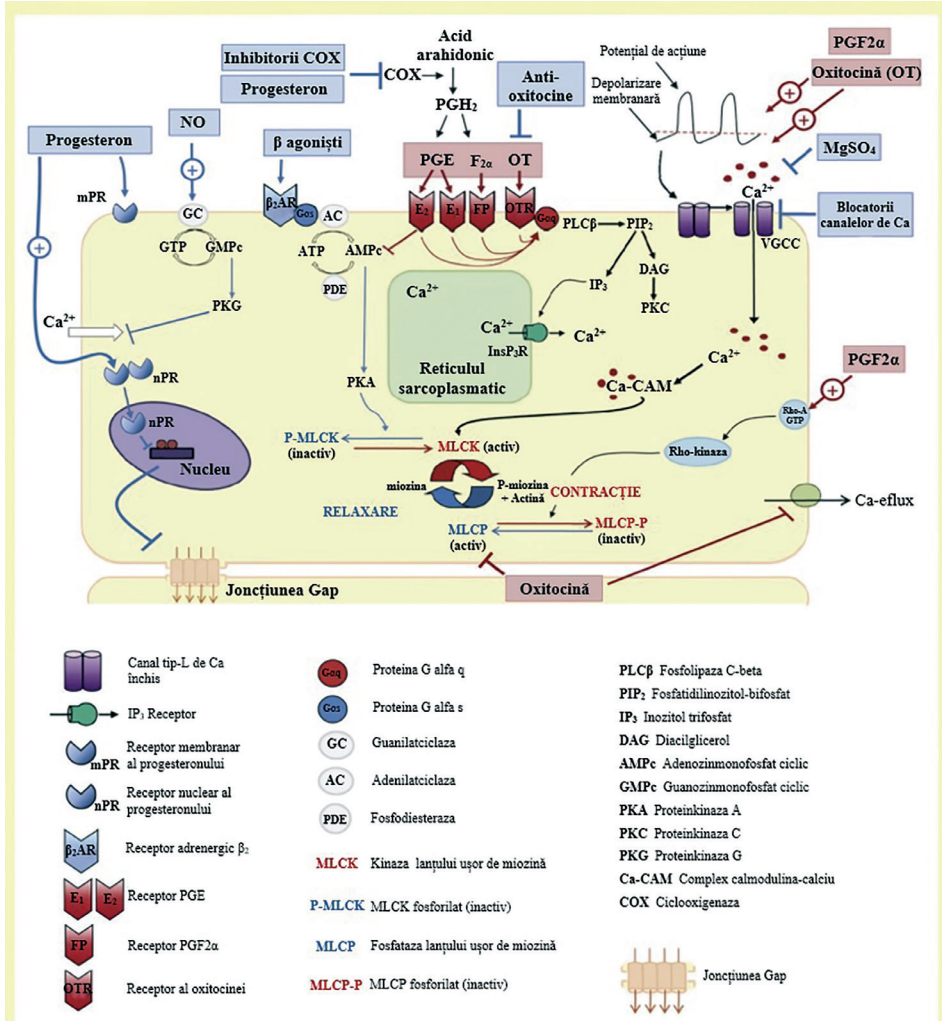
- antagonist al Ca – scade influxul Ca și eventual eliberarea din reticulul endoplasmatic al Ca cu afectarea mai multor **căi intracelulare**.
- poate scădea activitatea fosfolipazei-C și diminuarea de IP3 și poate stimula translocarea PKC din citosol în membrana celulară.
- induce o scădere dependentă de doză a [Ca]<sub>i</sub> și forță în miometrul gravid care se contractă spontan și indus de oxitocină.

**Indicații:**

- prevenirea travaliului și nașterii premature (dovezi imnsuficiente).
- magneziul oferă neuro-protecție copilului prematur, posibil datorită vasodilatației și perfuziei placentare crescute, precum și antagonismului NMDA.
- prevenirea pre-eclampsiei sau ca anticonvulsivant la la femeile cu risc ridicat.



# Oxitocicele și tocoliticele



### 3.26. Preparate antiinflamatoare nesteroidiene. Antireumatice

*Inflamația* – proces patologic complex, prezent în diferite afecțiuni și în patologia cărui intervin diverse substanțe endogene.

Medicația antiinflamatoare include mai multe grupe de preparate cu mecanisme de acțiune diferite, care într-un fel sau altul influențează procesul inflamator sau manifestările acestuia.

#### **Infamația poate fi împărțită în trei faze:**

- 1) Inflamația acută: este răspunsul inițial la agresiunea tisulară. Este mediată prin eliberarea de auto-coizi (ex. histamina, serotonina, bradikinină, prostaglandinele, leucotriene etc) și de obicei precede declanșarea răspunsului imun;
- 2) Răspunsul imun: se produce atunci când celulele imunocompetente sunt activate ca răspuns la microorganisme sau antigene eliberate în timpul răspunsului inflamator acut sau cronic. Rezultatul răspunsului poate fi benefic organismului de ex, ducând la fagocitoză și neutralizarea microorganismelor invadatoare, sau poate fi nefavorabil dacă duce la o inflamație cronică;
- 3) Inflamația cronică: implică eliberarea unui număr mare de mediatori care nu se remarcă în răspunsul acut cum sunt interleukinele 1,2 și 3, interferonii, factorul tumor necrotic (TNF-alfa), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage (GM-CSF) etc



#### **Clasificarea**

##### **I. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):**

**A. Neselective** (acționează prin intermediul ciclooxigenazei I și ciclooxigenazei II):

**Derivații acidului acetilsalicilic** (salicilații):

acidul acetilsalicilic salicilatul de metil, (Na)

acetilsalicilatul de lizină salicilamida

**Derivații de pirazonă și pirazolidină:**

- fenazona
- fenilbutazona
- aminofenazona
- oxifenbutazona
- propifenazona
- kebuzonă

**Derivații a acidului indolacetic și analogii lor:**

- indometacina

- sulindacul
- ketorolacul

**Derivații acidului arilacetic (der.ac.fenilacetic):**

- diclofenacul sodic
- alclofenacul
- lonazolacul

**Derivații acidului fenil-propionic sau aril propionic:**

- ibuprofenul
- flurbiprofenul
- ketoprofenul
- fenoprofenul
- naproxenul
- dexketoprofen

**Fenamații:**

- acidul flufenamic
- acidul mefenamic
- acidul meclofenamic
- acidul niflumic, ac. tolfenamic

**Oxicamii**

- piroxicam
- tenoxicam
- lornoxicam

**B. Cu acțiune selectivă (inhibă COX-2)**

**a) blocante selective**

- nimesulida
- eloxicamul (oxicami)
- nabumetona (der. arilacetic sau fenilacetic)
- etodolac ( der. indolacetic)

**b) blocante specifice**

- celecoxibul
- rofecoxib- *nou, scos de pe piata*
- etoricoxib
- parecoxib

~ ● ~

~ ● ~

**II. Antiinflamatoare steroidiene (glucocorticoizii)**

- hidrocortizon
- triamcinalonă
- prednison
- parametazonă
- prednisolon
- dexametazonă
- metilprednisolon
- betametazonă

~ ● ~

~ ● ~

### III. Antiinflamatoare cu acțiune lentă, (de lungă durată, antireumatice specifice, medicamente de bază):

#### 1. Compușii de aur:

- aurotiomalatul de sodiu
- arotiosulfatul de sodiu
- aurotioglucoza
- aurotioprolul
- auranofinul

#### 2. Derivații 4-aminochinolinici:

- cloroquina
- hidrohicloroquina

#### 3. Derivații tiolici

- penicilamină

#### 4. Azo-compuși

- sulfasalazine
- salazopiridazin

#### 5. Citotoxicele

- metotrexat
- azatioprină
- ciclofosamidă
- clorambucil, etc

#### 6. Preparatele anti TNF $\alpha$ (anti tumor necrosis factor $\alpha$ ):

- infliximab
- etanercept



### I. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):

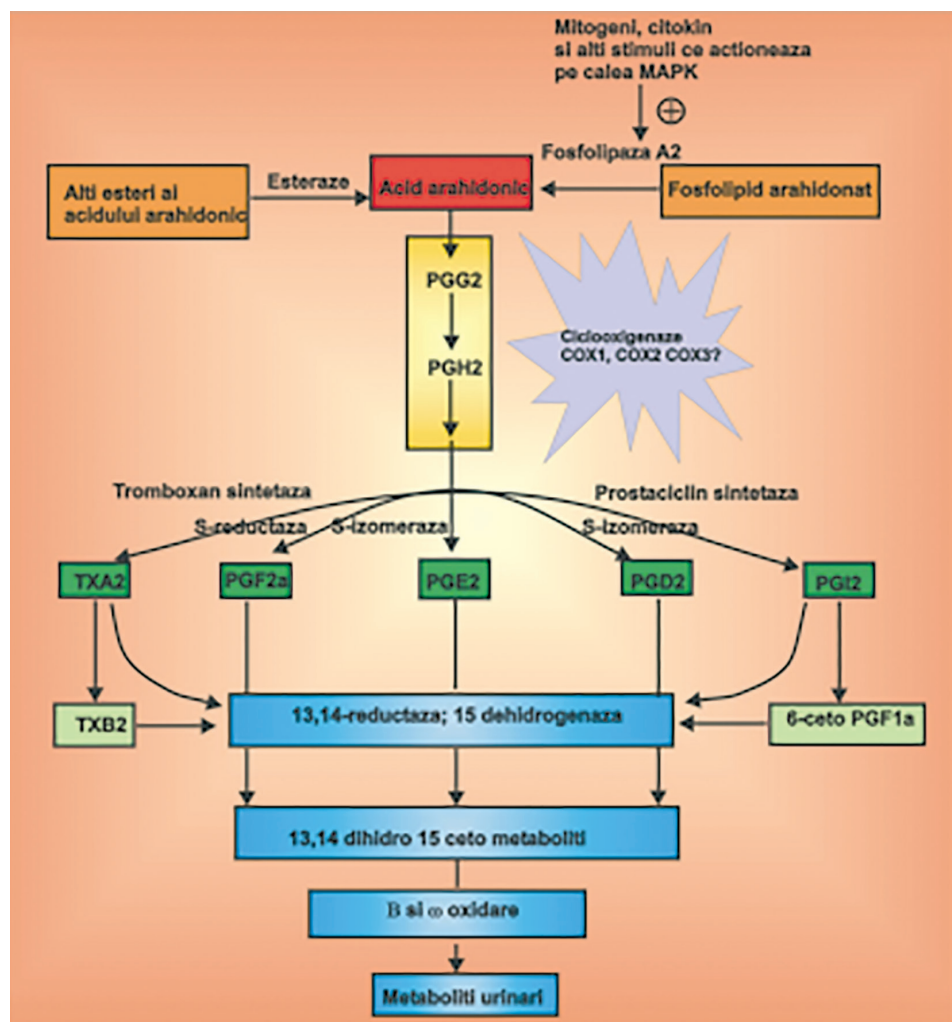
#### Mecanismul de acțiune a AINS

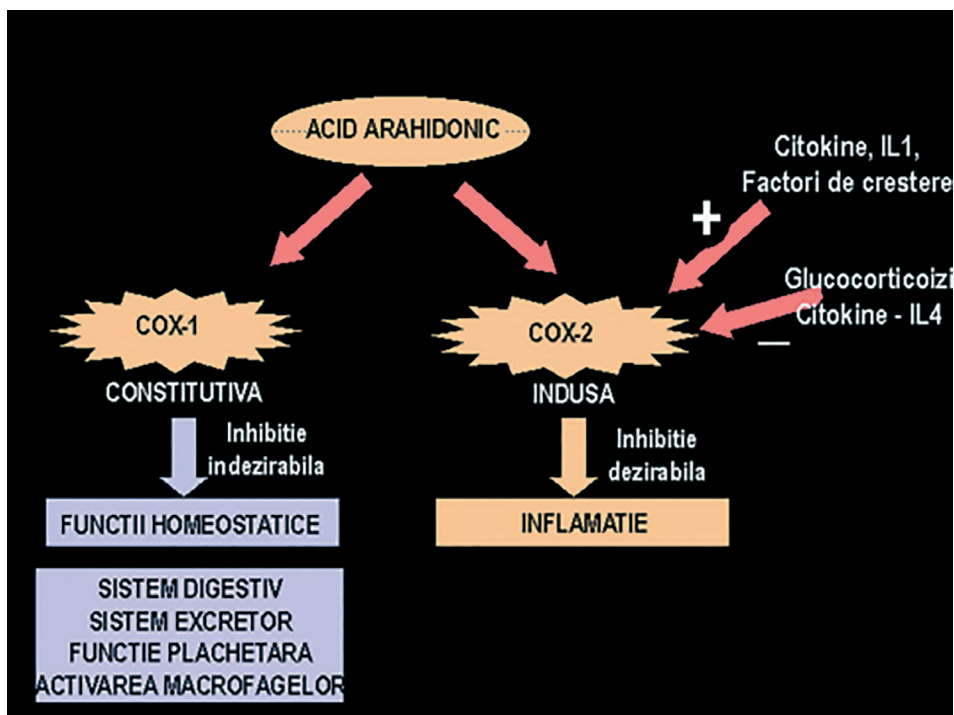
- Este inhibată enzima ciclooxygenaza, care catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor, prostacilinei, tromboxanilor.
- Sunt cunoscute trei izoenzime a ciclooxygenazei – ciclooxygenaza-1 (COX1), ciclooxygenaza-2 (COX2) și ciclooxygenaza-3 (COX3)-prezentă în SNC.
- Ciclooxygenaza-1 este prezentă în diverse țesuturi din organism unde contribuie la anumite procese fiziologice (PGE, PC, TAX2).
- Ciclooxygenaza-2 practic nu se găsește în țesuturile normale. Ea este prezentă în țesuturile unde se declanșază proces inflamator, durere, febra etc).



#### Efectele farmacologice ale AINS

1. **Efectul antiinflamator:** inhibarea sintezei prostaglandinelor; blocarea activării neutrofilelor datorită interacțiunii cu proteina G (la concentrații mari a preparatelor).





**2. Efectul analgezic:** prostaglandinele, îndeosebi  $PGE_2$  și prostaciclinele ( $PGI_2$ ) intervin activ în procesul de generare a durerii. Ele stimulează terminațiunile senzitive și favorizează efectul algogen al bradikininei, serotoninei, histaminei.

Cefaleea, posibil deasemenea se datorează unui exces local de prostaglandine în SNC.

*Efectul analgezic se datorează inhibării sintezei prostaglandinelor în focarul de inflamație cu diminuarea acțiunii algogene a bradikininei.*

*Toate AINS și fiecare din ele au diferită potență analgezică.*



**3. Efectul antipiretic:** Patogenia febrei implică formarea crescută de prostaglandine, mai ales  $PG E_1$  și  $PGE_2$  la nivelul hipotalamusului.

*Antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibând ciclooxigenaza diminuează respectiv și sinteza locală a prostaglandinelor în hipotalamus, fapt ce permite normalizarea temperaturii crescute.*

*(Salicilații, diclofenacul, efect antipiretic mai pronunțat, paracetamolul – efect antipiretic, dar lipsit de efecte pericerice, ca efectul antiinflamator, datorită blocării COX-3 în SNC).*



**4. Acțiunea antiagregantă:** se datorează împiedicării sintezei de tromboxan  $A_2$ , compus de tip prostaglandinic care declanșează faza a II-a a agregării plachetelor.

**5. Acțiunea desensibilizantă (unele AINS):** Inhibarea sintezei PgE în focarul de inflamație, în leucocite, diminuarea hemotaxisului monocitelor. Diminuarea sintezei acidului hidroheptanotrienic cu diminuarea hemotaxisului T-limfocitelor, eozinofilelor, neutrofilelor în focarul de inflamație. Inhibarea blasttransformării limfocitelor în urma blocării sintezei prostaglandine.

Unele AINS posedă și mecanisme adiționale ca:

- inhibarea activării celulelor inflamatorii (cum ar fi neutrofilele polimorfonucleare) cu diminuarea formării de endoperoxizi și radicali liberi;
- inhibarea chemotaxiei celulelor inflamatorii;
- reglarea “down” a producerii de interleukină-1 (IL-1); Interferarea unor fenomene celulare mediate de calciu;
- inhibarea lipooxigenazei (indometacina, diclofenac, ketoprofen)



#### **Alte efecte farmacologice atribuite AINS:**

- **Efectul protector** față de arsurile solare și prin raze ultraviolete – se explică prin inhibarea sintezei locale în piele a PgE<sub>2</sub> cu stoparea apariției eritemului și edemului dureros.
- **Efectul antidiareic** – se datorează micșorării cantității de prostaglandine E și F în peretele intestinal cu micșorarea motilității intestinale și diminuarea difuziei apei și electroliților către lumenul intestinal.
- **Efectul tocolitic** – se explică prin micșorarea sintezei prostaglandinelor E și F, care au proprietăți ocitocice, intervenind în spasmele uterine în dismenoree și stimulând activitatea fazică a uterului în timpul nașterii.



**Farmacocinetica AINS:** absorbție și o biodisponibilitate înaltă după administrarea orală.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare (90-99%) (excepție acidul acetilsalicilic).

Se metabolizează de regulă în ficat, metaboliții se elimină cu urina.

Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) plasmatică la majoritatea preparatelor este scurt (2 – 4 ore) cu unele excepții:

- oxifenbutazona – 27-64 ore,
- fenilbutazona – 50-100 ore,
- piroxicamul – 31-57 ore,
- tenoxicamul – 60-75 ore,
- indometacina – 5-10 ore,
- acidul flufenamic – 9 ore,
- naproxenul – 12-15 ore,



### **Indicațiile de elecție a AINS**

- Artrită reumatoidă
- Reumatism, inclusiv și nearticular.
- Osteoartrită.
- Osteoartroză deformantă.
- Colagenoze.
- Spondilită anchilozantă.
- Lumbago.
- Afecțiuni inflamatorii a nervilor periferici.
- Afecțiuni periarticulare acute (bursite, tendinite, sinovite etc.).
- Afecțiuni inflamatorii a țesutului conjunctiv, a mușchilor.
- Sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralгии, mialgii, neuralgii, dismenoree).
- Sindromul algic și inflamator în infecții, după intervenții chirurgicale și traume.
- Dismenoree primară.
- Gută.
- Stări febrile.
- Profilaxia trombozelor.
- Elecția preparatelor se face ținând cont de diagnostic, potența antiinflamatorie, analgezică, antifebrilă și toxicitatea preparatelor.



### **Contraindicații:**

- Ulcerul gastric sau duodenal în evoluție.
- Hipersensibilitate și alergie specifică la preparatele antiinflamatoare nesteroide.
- Hemopatii și diateze hemoragice.
- Insuficiența renală gravă.
- Timpul sarcinii și la copii (fenilbutazona, indometacina – și la vârstnici).
- Prudență la administrarea AINS în antecedente ulceroase, hemoragii digestive antecedente, boli renale preexistente, cardiopatii decompensate, la astmatici, în insuficiență hepatică, renală, tulburări psihice, parkinsonism.



### **Reacțiile adverse.**

- Acțiunea ulcerigenă prin – diminuarea sintezei unor prostaglandine, în special de tip E, care contribuie la protecția mucoasei prin stimularea secreției de mucus și inhibarea secreției clorhidropeptice.
- Acțiunea nefrototoxică – formarea unui deficit de prostaglandine în parenchimul renal și lipsa efectului vasodilatator al acestora.
- Acțiunea hepatotoxică – un mecanism imuno-alergic, toxic sau mixt.
- Manifestările cutanate 10-15% – erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare.



- Dereglările din partea SNC apar la 1-6 %
- Dereglările hematopoezei rar – se pot manifesta prin anemie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză (la administrarea derivaților pirazolidinici, indometacinei, acidului acetilsalicilic).



O evoluție mai gravă are afectarea neutrofililor. 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.

- Diminuarea fertilitatii masculine, în special la bărbații cu fertilitate la limită (prostaglandinele sunt importante pentru funcționalitatea spermatozoizilor).
- Favorizează închiderea canalului arterial la noi născuți (indometacina).
- Provoca întârzierea travaliului la utilizarea preparatelor în preajma nașterii, deasemenea pot declanșa hemoragii postpartum.



### Derivații acidului acetilsalicilic

**Acid acetilsalicilic** (AAS) și derivații (acetilsalicilat de lizină, diflunisal etc).

**Farmacodinamie:** *analgezic moderat* (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biosintezei de PGEi, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente, la acțiunea algogenă a histaminei și bradikininei);

*antipiretic moderat* (mecanism hipotalamic); *antiinflamator*, *antireumatic*, *puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatoare, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inductibile tip COX-2); *antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA<sub>2</sub> proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1); *uricozuric*, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cea 2 g / zi); *hipocolesterolemiant*; *hipoglicemiant*.



**Farmacocinetica:** **Absorbție** p.o. relativ bună, prim pasaj intestinal și hepatic redus, cu o biodisponibilitate peste medie (cea. 68%) **Biodisponibilitatea** p.o. este în funcție de forma fizică și forma farmaceutică: – *forme polimorfe*: forma I (cristalizată din etanol) realizează Cp duble față de forma II (cristalizată din n-hexan); **Biotransformarea** prin hidroliza funcției ester, la acid acetic și acid salicilic, este catalizată de către esterazele intestinale, hepatice și sanguine. În timpul primului pasaj intestinal și hepatic, AAS este hidrolizat puțin. În sânge este repede hidrolizat. Tl/2 al AAS la salicilat este foarte scurt (Tl/2 cea. 15 min.).



**Contraindicații:**

- ulcer gastro-duodenal;
- astm bronșic;
- diateză hemoragică;
- sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);
- alergii la salicilați;
- înainte de o intervenție chirurgicală (cu min. o săptămână).

**Indicații:**

- alții moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);
- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute)
- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);
- afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

*Atenție!* Se exclude infecțiile virale, la copii sub 4 ani;

**Efecte adverse:****Aparat digestiv:**

- *efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGI<sub>2</sub> și respectiv PGE<sub>2</sub> citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroși;
- *microhemoragii gastrice* (la 1 – 3 g / zi);

**Sânge:**

*hipocoagulare* (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;

*hiperagregare plachetară*, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI<sub>2</sub> antiagregante, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.



**Aparat respirator:** *bronhoconstricție*, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

**Aparat renal:** *reducerea filtrării glomerulare* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE<sub>2</sub> vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină*;

**SNC și analizatori:**

- euforie;
- excitație SNC
- tulburări de echilibru și auditive;
- acufene (zgomote în urechi);

**Reacții alergice** mai frecvente pe teren alergic: *erupții cutanate* (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie; *edem angioneurotic* și laringian; șoc anafilactic.

*Atenție!* Sensibilizare încrucișată, în grupa AINS.

**Sindrom Reye** (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită, etc).

#### **Intoxicația acută:**

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație);
- ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO<sub>2</sub>);
- convulsii, delir;
- deces la copil (la 10 g AAS).



## **II. Antiinflamatoare stereoide ( Glucocorticoizii)**

Posedă efecte : **1. Efect antiinflamator. 2.Efecte antialergice și imunodepresive. 3. Acțiunea “antișoc”.**

### **Efectul antiinflamator**

- Stabilizează membrana celulară, ce duce la micșorarea enzimelor lizosomale și se reduce ieșirea lichidului, leucocitelor, macrofagilor din vase.
- Inhibă activitatea și migrarea celulelor, fagocitoza, sinteza enzimelor hidrolitice și mediatorilor inflamatorii.
- Inhibă activitatea și diferențierea fibroblaștilor, sintezei precolagenului și stabilizarea lui, inhibă faza reparativă.

### **Efecte farmacologice specifice**

- inhibară producerea unor factori celulari (macrofagi, limfocite, bazofile, fibroblaști, celule endoteliale etc) implicați în răspunsul inflamator.
- acționează inhibitor asupra macrofagelor diminuând răspunsul precoce (primar) și tardiv (secundar) al macrofagului la stimuli inflamatori prin blocarea activării componentei C 3 a complementului, eliberării hidrolazelor acide din lizosomi, producerii de radicali liberi de prostaglandine și leucotriene.
- - modifică numărul și activitatea limfocitelor, producerea și eliberarea de citokine (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, factorul granulocitar/monocitar colonial stimulator, interferonului gama).
- inhibă eliberarea histaminei și leucotrienelor (LTC4), mediată de IgE din bazofilele.
- - în fibroblaști micșorează producerea metaboliților acidului arahidonic, factorului de creștere și proliferarea a fibroblaștilor.
- - inhibarea eliberării unor molecule intracelulare de adeziune a celulelor endoteliale (ELAM-1, ICAM-1), activării componentei C3 a complementului, producerii și eliberării de citokine.



### **Efectul antialergic și imunodepresiv**

Glucocorticoizii inhibă reacțiile de tip imediat și întârziat: -antagonizează efectele mediatorilor alergici.

Sunt antagoniști ai hormonilor imunostimulatori ca: estrogenii, STT și al.

Inhibă migrația T și B limfocitelor.

Posedă acțiune citotoxică datorită blocării sintezei ARN și ADN, proteinelor.

Inhibă sinteza anticorpilor.

Micșorează capacitatea B-limfocitelor de a produce imunoglobuline responsabile de reacțiile de tip imediat.

Inhibă sinteza histaminei.

Glucocorticoizii mai posedă efecte asupra:

Metabolismului lipidic, proteic, glucidic, hidrosalin (vezi capitolul HORMONII)



### **Indicații:**

- reumatism (formele active);
- colagenozele (lupusul eritematos, diseminat, poliserozita lupică, nefrita lupică, polimiozita, poliartrita nodoasă etc.);
- poliartrita reumatoidă;
- monoartrite de diversă genă;
- Cancer (leucemie acută, limfogranulomatoză, alte forme de cancer).
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componență inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis.
- după transplantele de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).
- se administrează în 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 și de tip întârziat;



### **Farmacocinetica**

- Absorbția bună – p/o, i/m, i/v
- Distribuția- legarea cu proteinele
- Metabolizarea în ficat
- Excreția cu rinichii

### **Reacții adverse:**

- ulcere gastrice sau duodenale;
- osteoporoza;
- diminuarea capacității de apărare a organismului față de infecții;
- acțiunea inhibitoare asupra sistemului hipotalamohipofizar cu fenomene de hipocorticism endogen și corticodependență;
- diabet steroidic;
- retenție hidro-salină cu creșterea presiunii arteriale;
- stimularea SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.
- Glaucom cortizonic;
- Cataracta steroidică;
- Sindrom Cușing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față-fata în luna plină);
- Sindrom rebound (hipocorticism acut);
- Atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- Sindromul de lipsă.
- Hipokaliemia;
- Necroze aseptice a vaselor;
- Miopatii;
- Vasculite.



### **III. Antiinflamatoare cu acțiune lentă, (de lungă durată, antireumatice specifice, medicamente de bază):**

#### **1. Compuși de aur**

- Aurul este preluat de sistemul reticulo-endotelial și se concentrează în ganglionii limfatici și în macrofage, rămâne timp îndelungat în sinoviale
- diminuarea activității fagocitare
- inhibarea funcției limfocitelor T și B
- inhibarea producerii imunoglobulinelor
- inhibarea complementului;
- inhibarea eliberării de  $PgE_2$  din sinovite și de leucotriene ( $B_4$ ,  $C_2$ ) din leucocitele polimorfonucleare;
- inhibarea activității enzimelor lizozomale;
- modificarea colagenului prin creșterea numărului de legături încruciate.



#### **Proprietăți farmacocinetice**

- Se administrează parenteral, per os
- Trece rău bariera placentară

- Se elimină foarte lent din organism – 20-50% dintr-o doză unică persistă în organism până la 6 luni de la administrare.
- Timpul de înjumătățire plasmatic este de 5,5 zile pentru doza de 50 mg.
- Eliminarea se face în proporție de 70% (60-90%) prin urină și 30% (10-40%) prin scaun.



### **Indicații pentru administrare.**

- 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 psoriatică.

### **Reacții adverse:**

- manifestările cutanate (10-15%)
- colorare brună a pielii și mucoaselor,
- fotosensibilizare,
- alopecie,
- proteinurie apare la 8-10% din pacienți (cedează repede la întreruperea tratamentului).
- hematurie cu dezvoltarea posibilă în continuare a sindromului nefrotic.
- trombocitopenie imună, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și chiar aplazie medulară (accident rar, cu o mortalitate de peste 50%).

Rar: : stomatită, gust metalic, enterocolită, hepatită colestatică, encefalită, neurită periferică, infiltrate pulmonare, depozitarea aurului în cornee.



## **2. Derivații 4-aminochinolinici**

### **Farmacodinamie:**

- împiedică reacția limfocitelor T la mitogene,
- deprimă chemotaxia leucocitelor,
- stabilizează membranele lizozomale,
- inhibă sinteza acizilor nucleici.
- inhibă eliberarea interleukinei-1 din monocite, preparatele limitează eliminarea PGE<sub>2</sub> și a collagenazei din celulele sinoviale.
- diminuează eliminarea limfochininelor, 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



### **Indicații pentru administrare**

1. Poliartrita reumatoidă, în caz de ineficiență a antiinflamatoarelor nesteroidiene.
2. Forme ușoare de lupus eritematos diseminat și alte colagenoze.

3. Urticăria solară.
4. Porfirie cutanată tardivă.
5. Malaria.
6. Amebiaza hepatică.

**Reacții adverse:**

- tulburări digestive,
- prurit,
- erupții cutanate,
- pigmentarea cărămizie a unghiilor și mucoaselor,
- decolorarea părului.
- retinopatie cu tulburări de vedere-acomodare dificilă,
- diplopie,
- îngustarea periferică a câmpului vizual,
- deficit de vedere central.
- leucopenie,
- trombocitopenie,
- anemie hemolitică.

*Administrarea îndelungată, risc sporit de reacții adverse datorită acumulării în organism a preparatului.*



### 3. Compușii tiolici. Penicilamina

**Farmacodinamie:** Mecanismul de acțiune nu este cunoscut definitiv.

Inhibă sinteza imunoglobulinelor de către limfocitele B. După perioada de latență (3-4 luni) și după efectul antiinflamator, penicilamina este asemănătoare compușilor de aur. Penicilamina are și proprietăți chelatoare importante, pentru care este utilizată în tratamentul cu unele metale grele. Concentrația maximă în plasmă se determină peste 4 ore.

**Indicații pentru administrare**

- formele severe, evolutive, vechi de poliartrită reumatoidă, care nu cedează la tratamentul obișnuit și cu compușii de aur.
- unele forme de sclerodermie.
- unele forme de poliartrită reumatoidă juvenilă.
- intoxicațiile cu unele metale grele.
- boala Wilson.

**Reacții adverse.**

- erupții eritematoase pruriginoase,
- stomatite,
- aproximativ la 20% din pacienți apare proteinurie, la 4-6% – nefrită,
- trombocitopenie,
- leucopenie,
- agranulocitoză,
- anemie aplastică,
- rareori, arată tulburări imunologice grave
- pierderea capacității gustative sau gust metalic în gură,

- anorexie, grețuri, vomă,
- hiperplazia glandei mamare,
- alopecie,
- dereglări psihice.



#### **4. Azo-compuşii s-au sulfamidele (sulfasalazina, salazopiridazina)**

##### **Indicații:**

- poliartrita reumatoidă;
- spondiloartrita anchilozantă,
- artritele reactive asociate, inclusiv sindromul Reiter asociat cu infecția HIV (SIDA),
- artrita psoriatică.



#### **5. Citotoxicele**

##### **Indicații:**

##### ***Ciclofosfamida***

- lupusul eritematos diseminat,
- nefrita lupică,
- trombocitopenie,
- pneumonită,
- vasculită cerebrală,
- miozită;
- vasculite sistemice: granulomatoza Veghener, periarteriita nodoasă, maladia Takaiasy, vasculita hemoragică, vasculita reumatoidă;
- poliartrita reumatoidă;
- polimiozita,
- dermatomiozita;
- sclerodermia.

##### ***Azatioprina***

- poliartrita reumatoidă;
- lupusul eritematos diseminat;
- polimiozita / dermatomiozita.

##### ***Metotrexatul***

- poliartrita reumatoidă,
- sindromul Felty,
- artrita psoriatică,
- sindromul Reiter,
- poliartrita reumatoidă juvenilă,
- polimiozita
- dermatomiozita
- sclerodermia sistemică,
- vasculitele sistemice;



- alte afecțiuni imunopatologice și proliferative:  
holangita sclerozantă,  
ciroza biliară primară a ficatului, afecțiunile inflamatorii ale intestinului,  
psoriazul, sarcoidoza, astmul bronșic.

*Citotoxicul* cel mai convenabil în poliartrită reumatoidă este metotrexatul, ale cărui reacții adverse, deși frecvente, sunt de regulă minore. Alte citotoxice, care sunt suportate mai greu – azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul – pot fi încercate în formele severe, rebele ale bolii. Ciclosporina este rezervată cazurilor refractare la alte tratamente din cauza nefrotoxicității.



### 3.27. Preparatele antialergice și cu influență asupra proceselor imune

În apariția reacțiilor alergice participă ambele sisteme 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* (apar peste câteva minute sau ore după contactul repetat cu antigenul). Are loc eliberarea din mastocite și bazofile a astfel de substanțe biologice active ca histamina, bradikina, serotonina, prostaglandinele, factorul de activare a plachetelor etc.

Ex. urticaria, conjunctivita alergică, rinitele alergice, spasmul bronșic, boala serului, șocul anafilactic, fenomenul Artius etc. În *reacțiile de tip întârziat*, care apar peste 2-3 zile și mai mult, participă imunitatea celulară. Aceste reacții sunt dependente de persistența T-limfocitelor sensibilizate. Printre reacțiile alergice de tip întârziat se pot menționa:

- dermatita de contact,
- reacția la tuberculină,
- reacția de detașare a transplantului
- unele afecțiuni autoimune etc.



**Histamina** Unul dintre cei mai importanți mediatori ai alergiei și inflamației, având și funcție de neuromediator. Este o amină biogenă prezentă într-o varietate de țesuturi animale și vegetale (“histos”=țesut). Această moleculă hidrofilă este larg răspândită în regnul animal, virusuri, bacterii, plante (urzica).

H1-localizare	H2-localizare	H3-localizare
<ul style="list-style-type: none"> <li>•SNC</li> <li>•Endoteliu vascular</li> <li>•Creier</li> <li>•Retina</li> <li>•Ficat</li> <li>•Limfocite</li> <li>•Muschi netezi</li> <li>•mastocite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Mucoasa gastrica</li> <li>•Miocard</li> <li>•Creier</li> <li>•Adipocite</li> <li>•Bazofile</li> <li>•Musculatura neteda vasculara</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•SNC</li> <li>•Tract gastrointestinal</li> <li>•Sistemul respirator</li> <li>•Sistemul cardiovascular</li> </ul>
H1 (activitati mediate)	H2 (activitati mediate)	H3 (activitati mediate)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efect sedativ</li> <li>•Contractia musculaturii netede</li> <li>•cresterea permeabilitatii vasculare</li> <li>•prurit</li> <li>•generarea de PG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•cresterea secretiei gastrice acide</li> <li>•cresterea secretiei de mucus in caile aeriene</li> <li>•inhibarea eliberarii de histamina din bazofile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•inhibarea sintezei de histamina</li> <li>•inhibarea neurotransmisiei sinaptice (modularea NA, DA)</li> </ul>

## Localizarea $H_1$ receptorilor și efectele la stimularea lor

Localizarea receptorilor	Efectul ce apare la acțiunea histaminei
Cord	Efect inotrop pozitiv, tahicardie, (încetinirea) diminuarea conducerii AV, creșterea fluxului coronarian.
SNC	Efect sedativ, vomă de origine centrală.
Hipofiza	Creșterea secreției vasopresinei, hormonului adrenocorticotrop, hormonului luteinizant.
Arterele mari	creșterea TA, Creșterea tonusului.
Arterele mici	Diminuarea tonusului.
Bronhii	Diminuarea lumenului (bronhospasmi).
Stomacul	Contractia musculaturii netede.
Vezica urinară	Contractia.
Ileonul	Contractia.
Pancreasul	Creșterea secreției polipeptidului pancreatic.

*Sinteza, depozitare, metabolizare.* Histamina se sintetizeaza prin decarboxilarea aminoacidului histidina, sub influenta enzimei histidindecarboxilaza (enzima dependenta de piridoxal fosfat). Cea mai mare cantitate de histamina se afla sub forma legata, biologic inactiva, preformata si depozitata în granulele citoplasmice ale mastocitelor în tesuturi si ale bazofilelor în sange.



Eliberarea continutului granulelor din mastocit poate fi indusa de o varietate mare de stimuli, prin cresterea  $Ca^{2+}$  intracelular:

histamina intervine si in raspunsul inflamator acut, unde în tesutul inflammat produce vasodilatatie locala si extravazarea de plasma ce contine mediatori ai inflamatiei acute (complementul, proteina C- reactiva), anticorpi si celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite si limfocite)

- Efectele complexe ale histaminei sunt mediate de receptori histaminici cu trei subtipuri:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ :

### Șocul histaminic

- apare la administrarea de doze mari de histamina:
- scaderea presiunii arteriale (progresiva si profunda),
- tahicardie,
- bronhoconstrictie,
- tulburari gastro-intestinale (cobaiul este foarte sensibil)



## Clasificarea medicației reacțiilor alergice

### Antialergice de tip imediat include:

#### A. Preparate care îmi edică eliberarea mediatorilor alergiei (mastocite și bazofile)

##### 1. *Glucocorticoizii:*

hidrocortizon  
beclometazona  
prednizon  
dexametazona  
betametazona etc.

##### 2. *Inhibitori a degranulării mastocitelor*

- cromoglicatul de sodiu
- nedocromil
- ketotifen și alte.



#### B. Preparate care împiedică interacțiunea între histamina liberă și receptorii tisulari sensibili la histamină.

##### 1. *Antagoniștii competitivi ai mediatorilor alergiei*

H<sub>1</sub> –antihistaminice (difenhidramina, clemastina, prometazina, cloropiramina etc.)

#### C. Antagoniști funcționali ai mediatorilor alergiei

- a) alfa, beta și beta adrenomimetice  
epinefrina, efedrina, fenoterol, orciprenalina, salbutamol
- b) M –colinoblocante  
atropina, platifilina, oxitropiu, ipratropiu
- c) metilxantine  
aminofilina, teofilina,
- d) spazmolitice miotrope  
papaverina, drotaverina
- e) glucocorticoizii

#### D. Preparatele care diminuează afectarea țesuturilor

– glucocorticoizii și antiinflamatoriile nesteroidiene



## Medicația reacțiilor alergice de tip întârziat

1. Imunodepresivele (în special care deprimă imunitatea celulară).

### Majore

- a) glucocorticoizii (prednisolon, metilprednisolon, dexametazon etc.)
- b) citotoxinele (azatioprina, metotrexatul, mercaptopurina, ciclosporina, globulinele antilimfocitare)

### Minore

- a) preparatele aurului – auranofină, aurotioprol, aurotiomalat,

- b) derivații 4-aminochinolinici – clorochină, hidroxiclорochină,
- c) penicilamină
- d) preparatele care diminuează reacțiile citotoxice și afectarea țesuturilor – AINS

## Caracteristica preparatelor H1 antihistaminice

### Clasificarea antihistaminicelor (după structura chimică)

#### *etilendiamine:*

- Cloropiramină
- Histapiridină
- Mepiramină
- Tripelenamină

#### *etanolamine:*

- Carbinoxamină
- Clorfenaxamină
- Difenhidramină
- Clemastină
- Setasină

#### *imidazoline:*

- Antazolină

#### *hinuclidine:*

- Quifenamidă

#### *fenotiazine:*

- Alimemazină
- Prometazină
- Mequitazină (gen II)

#### *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 al H1 antihistaminicelor*

Blochează competitiv receptorii H1-histaminergici de pe membrana post-sinaptică la periferie și SNC. Efectul competitiv se manifestă mai marcat dacă H1-antihistaminicele se indică înainte de acțiunea alergenului și eliberarea histaminei. H1-receptorii sunt cuplați prin proteinele G (Gq) cu fosfolipaza C, la acti-

varea căreia din fosfolipidele membranare se formează inozitoltrifosfatul (IP3) și diacilglicerolul (DAG). IP3 contribuie la eliberarea  $Ca^{++}$  din reticulul endoplasmatic cu creșterea  $Ca^{++}$  ionizat în celule. DAG și  $Ca^{++}$  activează proteinkinaza C – calmodulin dependentă cu activarea fosfolipazei A2 și inițierea metabolismului acidului arahidonic cu formarea prostaglandinelor (Pg) și leucotrienelor (LT). În musculatura netedă a bronhiilor, intestinului, vaselor de calibru mare, stimularea H1- receptorilor va contribui la formarea IP3, creșterea  $Ca^{++}$  cu activarea miozinkinazei, fosforilarea miozinei și contracția musculaturii netede. Efectul vasodilatator la nivelul microcirculației a histaminei se realizează prin H1 și H2- receptorii (H1 – în celulele endoteliale, H2 – musculatura netedă). Stimularea H1 duce la creșterea  $Ca^{++}$ , care activează fosfolipaza A2 cu majorarea locală a factorului endotelial relaxant endogen (FER) sau oxidului de azot (NO).

NO – difuzează în musculatura netedă cu activarea guanilatciclazei și creșterea GMPc, care prin intermediul unei proteinkinaze GMPc-dependente micșorează nivelul  $Ca^{++}$  cu relaxare. La stimularea fosfolipazei A2 are loc formarea PgI2 cu efect de vasodilație. Efectul de vasodilație prin receptorii H2-histaminergici din musculatura netedă este cauzat de activarea adenilatciclazei cu creșterea AMPc și micșorarea  $Ca^{++}$ . Un șir de efecte AMPc-dependente asupra miocardului, mastocitelor, bazofilelor și altor țesuturi, posibil, sunt mediate prin H2-receptori, iar ulterior prin  $\beta$ -receptori sau alți receptori ce activează adenilatciclaza

***Mecanisme secundare:***

- 1) creșterea cuplării histaminei în mastocite și plasmă cu proteinele (histaminopexia);
- 2) amplificarea inactivării histaminei prin stimularea diaminoxidazei (histaminazei) – quifenadina;
- 3) inhibarea degranulării mastocitelor și micșorarea eliberării histaminei și altor mediatori ai alergiei și inflamației – ketotifen, mequitazina, loratadina, terfenadina;
- 4) acțiune antiserotonergică – ciproheptadina, setastina, dimebon.



***Efectele*** Antihistaminicele  $H_1$  au doua tipuri de efecte:

- **Efecte corelate cu blocarea receptorilor  $H_1$**
- **Efecte necorelate cu blocarea receptorilor  $H_1$  (efecte proprii).**

**a. Efecte corelate cu blocarea receptorilor  $H_1$**

**Efect antialergic** apare numai în condițiile existenței în organism a unei cantități de histamina libera care produce efectele ei evidente. Antihistaminicele  $H_1$  inhiba intens acțiunea histaminei asupra muschilor netezi viscerali împiedicând spasmul bronsic, intestinal, uterin.

Efectul antihistaminic are drept consecința protecția parțială sau totală față de unele simptome ale reacțiilor alergice de tip anafilactic de tip I, care implică eliberarea de histamina

**b. Efecte necorelate cu blocarea receptorilor  $H_1$**

- *Acțiunea sedativa si hipnotica*
- *Acțiune anticolinergica (colinoblocanta)*

- *Antivomitiv*
- *Anestezica locala*
- *Acțiunea antiparchinsoniană*
- *Efect antitusiv*
- *Acțiunea  $\alpha$ -adrenoblocantă*
- *Antiserotoninică*
- *Hipotermic*
- *Orexigen*
- *Toleranta*



**Acțiunea sedativă și hipnotică.** 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. Datorită efectului sedativ, face ca unele anti-histaminice generația I (*difenhidramina, prometazina*) să fie utilizate pentru favorizarea apariției somnului, fiind numite și antihistaminice de noapte.

**Sedarea:** De asemenea ele potențiază efectul deprimant central al băuturilor alcoolice, tranchilizantelor. Uneori la administrarea preparatelor poate apărea o excitație psihomotorie (mai frecvent la administrarea dozelor medii terapeutice la copii și a dozelor toxice la maturi).

**Atenție!** Nu se recomanda utilizarea lor în timpul zilei, la șoferi sau care manevreaza masini, utilaje.



**Efectele anticolinergice periferice.** Pentru etanolamine și etilendiamine (*difenhidramina, clorpomazina, clemastina* etc) xerostomie, dereglări de micțiune, constipații, tahicardie, dereglări de vedere. Crește viscozitatea sputei, agravând obstrucția bronșică în astmul bronșic. Creșterea presiunii intraoculare cu agravarea glaucomului, în adenom de prostată – retenție urinară. *Actiunea anticolinergică* ar explica eficacitatea unor antagonisti  $H_1$  în suprimarea simptomelor parkinsoniene, datorate unor medicamente antipsihotice.

**Efect antivomitiv** . Se explică datorită acțiunii anticolinergice, centrale care este caracteristic pentru unele preparate din I- generație – (*difenhidramina, prometazina, meclozina*). Acest efect dă posibilitatea de fi utilizat în combaterea „răului de mișcare”, în tratamentul maladiei Menier etc.



**Efect anestezic local.** Cauzat de blocarea participării histaminei în perceperea durerii și pruritului la nivelul terminațiilor nervoase. Unii antagonisti  $H_1$  au efect anestezic local, stabilizand membranele excitabile neuronale prin blocarea canalelor de sodiu ca și procaina si lidocaina. *Difenhidramina și prometazina*, posedă acțiune anestezică locală mai marcată decât procaina. Sunt și cu efect analgezic, sugerand astfel implicarea cailor centrale histaminergice în nociceptie

**Efect antiparchinsonian**, se datorează de asemenea blocării M-colinoreceptorilor din SNC.

**Efect antitusiv** – pentru difenhidramină, cauzat de inhibarea directă a centrului tusei.



**Efect  $\alpha$ -adrenoblocant** ce determină vasodilatația și scăderea tranzitorie a tensiunii arteriale. Caracteristic pentru derivații fenotiazinici prin blocarea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor, îndeosebi la administrarea i/v.

**Efect ganglioblocant**. Se manifestă prin blocada ganglionilor vegetativi, tipic pentru difenhidramină și manifestat prin diminuarea tonusului organelor cu musculatură netedă.

**Efect antiserotoninic**. Mai evident la *ciproheptadină*, fapt ce permite utilizarea acestui preparat în tratamentul migrenei.

**Efect hipotermic**- posibil de origine centrală

**Efect orexigen**- efect central antihistaminic

**Toleranță**, ce se manifestă prin diminuarea efectului în tratamentul de durată și impune trecerea la un alt preparat fiecare 2-3 săptămâni.



**Farmacocinetica** Particularitățile farmacocinetice ale antihistaminicelor de generația I se deosebesc esențial de cele a preparatelor de generația II. Majoritatea antihistaminicelor din generație I au o absorbție bună din tubul digestiv. Efectul începe în mediu peste 30 minute, efectul este maximal peste 1-2 ore, durata efectului – 4-12 ore. Preparatele penetrează bine bariera hematoencefalică și placentară, trec în laptele matern. Majoritatea antihistaminicelor se metabolizează în ficat (70-90% din doza administrată). Metaboliții se elimină pe parcursul a 24 ore.

*Preparatele de generația II și a III*

Afinitate și selectivitate înaltă față de receptorii  $H_1$  – histaminici, fără a influența receptorii M – colinergici și serotoninergici. Practic lipsește efectul sedativ. Nu se dezvoltă toleranță la administrarea îndelungată a preparatelor. Proprietăți farmacocinetice favorabile: începutul efectului survine repede (peste 30-60 minute) acțiunea este de lungă durată (24-48 ore).

*Preparatele de generația II 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** – *ketokonazol, itraconazol*; **macrolidele** – *eritromicină, claritromicină*; **antidepressivele** – *fluoxetina, paroxetina*.*



**Indicații pentru administrare:**

*Ca antialergice în reacțiile alergice de tip imediat*

– edem angioneurotic – formele ușoare și de gravitate medie, iar în cele



- grave ca adjuvante;
- urticarie, prurit cutanat;
- dermatite alergice, atopice și de contact;
- neurodermită;
- rinite și conjunctivite alergice;
- reacții alergice sistemice acute (șoc anafilactic, astm bronșic etc) – eficacitate redusă datorită rolului mic al histaminei în patogenia acestora;
- reacții alergice la medicamente:- pentru înlăturarea reacțiilor cutanate ca efecte adverse ale medicamentelor;
- pentru preîntâmpinarea efectelor histaminei eliberate la utilizarea unor preparate (morfină, tubocurarina etc);
- reacții alergice cutanate la înțepăturile insectelor sau la contactul cu unele plante (urzica etc);
- în afecțiunile pielii și țesuturilor moi (traume, combustii etc) pentru înlăturarea efectelor histaminei



***Indicații pentru administrare:***

*Cu alte scopuri*

**ca antivomitiv:**

- profilaxia cinetozelor;
- boala Menier;
- amețeli de origine vasculară;
- voma gravidelor;
- voma produsă de medicamente (analgezicele opioide și anestezicele generale);
- în asociere cu dopaminoblocantele pentru micșorarea efectelor adverse.

**ca sedative și hipnotice:**

- dereglările somnului, îndeosebi-a instalării somnului (adormirii);
- premedicație pre- și intraoperatorie;
- potențarea preparatelor cu efect inhibitor asupra SNC
- febră și hipertermie.

**ca orexigene:**

- pentru stimularea apetitului



***Contraindicații:*** persoanelor cu activitate profesională a căroră necesită reacții psihomotorii rapide și de precizie (conducerea vehiculelor, manevrarea mecanismelor, mașinilor etc.).

***În afecțiunile hepatice și renale.*** Nu se recomandă administrarea îndelungată a preparatelor din generația I datorită posibilității hipersensibilizării și fotosensibilizării organismului.



### **Reacții adverse:**

I generație – **sedare și somnolență** cu diminuarea performanțelor, **senzația de oboseală, potențează efectul deprimant al băuturilor alcoolice.**

La unele persoane – **nelinește, nervozitate, insomnie, tremor.**

La administrarea dozelor mari generația I la copii – **convulsii, iritabilitate.**

În intoxicația acută cu antihistaminice – **excitație centrală, tulburări psihotice, convulsii.**

**Relativ frecvent** (mai ales la administrarea etilendiaminelor) pot fi tulburări digestive – **grețuri, constipații, dureri abdominale, uscăciunea gurii.**

**Mai pot fi:** creșterea **vâscozității secrețiilor traheobronșice, cefalee.**

La supradozarea **terfenadinei și astemizolului** – **aritmii ventriculare !! 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 – ketokonazol, itraconazol; macrolidele – eritromicină, claritromicină; antidepressivele – fluoxetina, paroxetina.**



### **Inhibitorii degranulării mastocitelor**

Cromoglicatul sodic – sare a acidului cromoglicic.

Nedocromilul – derivat de acid cromoglicic.

Ketotifenul – derivat de benzocicloheptatiolen.

**Mecanismul de acțiune** Cromoglicatul sodic stabilizează mastocitele, împiedicând degranularea lor. Împiedică eliberarea de histamină din mastocite și formarea excesivă de leucotriene de către mastocite, leucocite și epitelii traheal, declanșate de Ig E în astmul alergic și alte reacții alergice. Inhibă unele acțiuni ale factorului de agregare a plachetelor – cum ar fi acumularea eozinofilelor în plămâni, hiperreactivitatea căilor respiratorii și bronhospasmul.

**Nedocromilul** împiedică eliberarea histaminei, leucotrienei C4, PgD2 și a altor substanțe biologice active nu numai din mastocite ci și din eozinofile, neutrofile, macrofagi, trombocite, limfocite care participă în reacția inflamatoare din bronhii.

**Ketotifenul**, în plus, provoacă și o blocare prelungită a receptorilor histaminergici de tip H1.



**Indicații pentru administrare:** profilaxia crizelor de astm alergic. 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).

### **Reacții adverse:**

*Efectele adverse ale preparatelor sunt minore. Incidența reacțiilor adverse este doar de 0,1%.*

- Poate fi bronhospasm trecător,
- tuse, disfonie,
- grețuri, gust neplăcut,
- artralгии, urticarie,
- infiltrație pulmonară cu eozinofile.

*Tusea se cupează prin administrarea unui pahar cu apă îndată după inhalare.*



**Nedocromilul** de asemenea se suportă bine. Au fost semnalate cefalee, gust amar, grețuri, discomfort abdominal cu caracter trecător.

**Ketotifenul** poate provoca mai frecvent la începutul tratamentului unele efecte nedorite: sedare și somnolență, uscăciunea gurii, grețuri, anorexie, epigastralгии, constipații, diminuarea secreției bronșice.

**Contraindicații:** **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 I trimestru al sarcinii.



### Antileucotrienele

#### **Inhibitorii 5 –lipooxygenazei :**

- Zileuton

#### **Antagonistii receptorilor LTD4:**

- Zafirlucast
- Montelukast
- Tomelukast

**Farmacodinamie:** Impiedica brinhoconstrictia in faza imediata cât si tardiva Micsoreaza mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronsic cu migrarea euzinofilelor inclusiv cu micsorarea acestora in sange

Micsoreaza hipertrofia glandelor bronsice cu micsorarea secretiei de mucus viscos

**Indicatiile antileucotrienelor.** Pacienti cu astm bronsic care na raspuns la Inhibitori ai degranularii mastocitelor si corticosteroizi inhalatori. Astmul indus de acid acetilsalicilic sau de AINS.



### Preparatele steroidiene (glucocorticoizii)

#### **Actiunea antialergică și imunodepresivă a glucocorticoizilor**

**1. Antagonism cu hormonii imunostimulatori ai timusului, STH, androgenii.**

**2. Influența asupra reacțiilor adverse de tip imediat, se manifestă prin:**

- a) antagonism funcțional față de mediatorii alergiei;
- b) inhibarea degranulării mastocitelor și eliberarea mediatorilor alergiei și inflamației;

- c) stabilizarea membranelor celulare;
- d) diminuarea capacității B-limfocitelor de a produce imunoglobuline;
- e) influența asupra macrofagilor cu blocarea:
  - activării sistemului complementului (C3);
  - eliberării enzimelor lizozomale (hidrolazelor acide);
  - formării radicalilor liberi, prostaglandinelor și leucotrienelor;
- f) influența asupra interacțiunii: antigen – macrofagi – T-limfocite – B-limfocite;
- g) micșorarea sintezei anticorpilor (în doze mari)



### Actiunea antialergică și imunodepresivă a glucocorticoizilor

#### 3. *Influența asupra reacțiilor adverse de tip întârziat (imunității celulare) se manifestă prin:*

- a) blocarea eliberării citokinelor, îndeosebi interleukinelor 1,2,3,6; factorului necrotizant al tumorilor,  $\gamma$ -interferonului limfocitar;
- b) micșorarea eliberării din celulele endoteliale a factorilor adeziunii, complementului (C3), citokinelor;
- c) inhibiția funcțiilor bazofilelor, limfocitelor, fibroblaștilor, celulelor endoteliale;
- d) acțiune citotoxică selectivă prin oprimarea sintezei ADN, ARN, proteinelor și multiplicării celulare;
- e) inhibarea migrării T- și B-limfocitelor;
- f) acțiune antiinflamatoare marcată



#### Indicații ca antialergice

- se administrează în 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 și de tip întârziat;
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componență inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis etc.;
- după transplantele de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).



### **Reacții adverse:**

- ulcere gastrice sau duodenale;
- osteoporoza;
- diminuarea capacității de apărare a organismului față de infecții;
- acțiunea inhibitoare asupra sistemului hipotalamohipofizar cu fenomene de hipocorticism endogen și corticodependență;
- diabet steroidic;
- retenție hidro-salină cu creșterea presiunii arteriale;
- stimularea SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.
- Glaucom cortizonic;
- Cataracta steroidică;
- Sindrom Cușing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față-fata în luna plină);
- Sindrom rebound (hipocorticism acut);
- Atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- Sindromul de lipsă.
- Hipokaliemia;
- Necroze aseptice a vaselor;
- Miopatii;
- Vasculite.
- CNC- psihoze, suicid
- Hidro-electrolitic – retine Na
- edem, HTA
- GI – iritare, ulceratii
- Skelet-Muschi – osteoporosa,
- atrofii musculare
- Hiperglicemia
- Sistem imun- infectii
- Cardiovascular-HTA



**Imunomodulatoarele** preparate de origine biologică și chimică cu activitate imunotropă (capabile să interacționeze cu celulele sistemului imun) care în doze terapeutice restabilesc sau modulează (inhibă sau stimulează) funcția sistemului imun dereglat (protecția imună efectivă). Ele vor influența asupra celulelor imunocompetente, proceselor de maturare, migrare, cooperare, precum și de interacțiune a acestora și produselor lor (citochine) cu țintele respective. Din imunomodulatoare trebuie să facă parte doar preparatele care în doze terapeutice restabilesc răspunsul imun dereglat și se folosesc doar cu acest scop.



**Imunocorectoarele** preparatele și metodele (inclusiv medicamentoase) cu acțiune imunotropă capabile să normalizeze o dereglare concretă a verigii sistemului imun (componentele sau subcomponentele imunității celulare, umorale, sistemului complementului, fagocitozei etc.).

Astfel de preparate sunt numite și imunomodulatoare cu acțiune țintită și se consideră că actualmente acestea în practica medicală nu există.

**Imunostimulatoarele** substanțele de diferită origine (medicamente, vitamine, suplimentele alimentare etc., influențe fizice), capabile să intensifice, să stimuleze sistemul imun.

Indicație pentru imunostimulatoare este prezența maladiilor respective (parazitare, helmintice, digestive, metabolice etc.). Eficacitatea în cazul insuficienței imune secundare fie că lipsește, fie că este îndoielnică, deoarece au alte mecanisme de acțiune

**Imunodepresivele** substanțe biologice sau chimice, ce inhibă procesele imune. Se utilizează preponderent în oncologie, reumatologie, hematologie etc.



## Clasificarea imunomodulatoarelor

### I. Preparate de origine endogenă:

#### 1. Peptide imunoreglatoare:

a) **peptidele timusului** (hormonii naturali – timozine, timopoetine, timulina):

I generație (tactivin, timalin, timoptin, timactid, timurovac, viuilozen),

II generație (timogen, bestim)

III generație (timopentin, imunofan);

b) **peptidele hemopoietice**, obținute din măduva osoasă: naturale (mielopid) și sintetice (bivalen, seramil).



#### 2. Citochine:

a) **interleukinele:**

– naturale (leichinferon, superlimf)

– recombinante (roncoleuchin, betaleuchin, leicomax, neipogen, molgramostin);

b) **interferonii:**

– naturali (interferon, interferon alfa, interferon alfa-n1, interferon-beta, interferon uman leucocitar)

– recombinanți (interferon beta-1b, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b);

c) **inductorii interferonilor:**

– naturali (aloxin  $\alpha$ , megosin, ridostin)

- semisintetici sau sintetici (amixin, arbidol, cicloferon, neovir, poludan, cagocel etc.).
- de origine entomologică (imupurin, imuheptin etc.)



## II. Preparate de origine exogenă:

### 1. microbiene:

#### a) Naturale (lizate bacteriene):

- I generație (vaccina BCJ, pirogenal, prodighiozan)
- II generație (ismigen, bronhovaxom, imudon, ribomunil, IRS-19, bronhomunal etc.);

#### b) semisintetice: III generație (licopid, romurtid).

### 2. analogii acizilor nucleici:

#### a) naturali: nucleinat de sodiu, zimozan;

#### b) sintetici: derinat, poludan, ridostin, isopronozin.

### 3. preparate de origine sintetică:

#### a) cu greutate moleculară mică: levamizol, galavit, glutoxim, aloferon, diucifon, isoprinozin, imunomax, ghepon, aloferon;

#### b) cu greutate moleculară mare: polioxidoni.



## Imunomodulatoare de origine bacteriană

**Ribomunilul** conține ribozomi bacterieni și proteoglicani din membrana celulară a klebsiелеlor, bacilului hemolitic, pneumococilor și streptococului piogen gr. A;

ismigen reprezintă un lizat de bacterii (streptococi, pneumococi, bacilul hemolitic, stafilococi, branhamelle, clebsiele); prodighiozanul este un complex lipopolizaharidic din Bac. prodigosum:pirogenanul – lipopolizaharid din Ps. aeruginosae. muramil-dipeptidul – glicopeptide din membrana nocardiiilor, corinebacteriilor, micobacteriilor, streptococilor.



## Acțiunea imunomodulatoare:

Cresc rezistența nespecifică și specifică a organismului cu influențare asupra imunității umorale și celulare prin:

- creșterea activității fagocitare, conținutului lizocimului, titrului complementului;
- intensificarea formării interferonilor endogeni;
- creșterea activității B-limfocitelor și sintezei anticorpilor (IgA, IgG, IgM);
- stimularea T-limfocitelor;
- majorarea funcției corticosuprarenalelor.



### **Imunomodulatele de origine entomologică**

**Imupurin-** Obținut dintr-o pupă de insecte din specia Lepidoptere: Este o lipoproteina cu conținut bogat de proteine, lipide, trigliceride, antioxidanți și aminoacizi esențiali și neesențiali. **FD:** Poseda acțiune imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antiproliferativă și antivirală.

#### **Acțiunea imunomodulatoare este determinată prin :**

- creșterea rezistenței nespecifice a organismului
- stimularea fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor
- normalizează raportul dintre celulele T-helperi T-supresor; T și B limfocite
- intensifică formarea interferonilor
- stimulează producerea anticorpilor

**Indicații:** stări imunodeficientare secundare; maladii infecțioase cu imunitatea scăzută; stări de micșorare a rezistenței organismului. Complicații infecțioase după intervenții chirurgicale, traume însoțite de procese inflamatorii.

Se indică 1 capsulă 150mg de 2 ori pe zi după masă timp de o lună.





### 3.28. Antisepticele și dezinfectantele. Chimioterapicele antibacteriene cu structură chimică diversă

#### Antisepticele și dezinfectantele

- Antisepticele – substanțe ce exercită acțiune bactericidă (omoară) și/sau bacteriostatică (inhibă creșterea) asupra microorganismelor aflate pe un țesut viu (piele, mucoase, cavități naturale, plăgi)
- Dezinfectantele – substanțe ce distrug agenții patogeni din mediul extern (diferite obiecte și instrumente, pansamente, îmbrăcăminte, mobilă, pereți, excrete).

#### Clasificarea

- **alcooli** – alcool etilic, alcool izopropilic, cloroform etc.
- **aldehide** – aldehida formică, paraformaldehidă, glutaraldehidă, metenamină etc.
- **coloranți** – acridină, etacridină, violet de Gențiană, metiltionină, verde de brilliant, hexatidină etc.
- **preparatele metalelor grele** – nitratul (azotatul) de argint, colargol, protargol, sulfat de cupru și zinc, diclorură de mercur, oxicianură de mercur etc.
- **acizi** – acid boric, acid benzoic, acid salicilic, acid undecilenic, acid lactic etc.
- **halogeni** – hipoclorit de sodiu și calciu, cloramină, halazonă, dicloramină, iod, iodonat, iodinol, iodoform, polividon-iod, iodasept, nucină etc.
- **fenoli** – fenol, triclorosan, crezol, rezorcină, policrezulen, timol etc.
- **oxidanți** – peroxid de hidrogen, peroxid de uree, peroxizi metalici, perborati, permanganat de sodiu;
- **nitrofurani** – nitrofurantoină, furazidină;
- **derivați de tiosemicarbazonă și preparatele similare** – ambazonă, pronilid;
- **bisguanide** – clorhexidină;
- **baze** – soluția de amoniac, hidroxid de sodiu, potasiu, calciu, bicarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu;
- **uleiuri eterice** – ulei de tim, cuișoare, scorțișoară, mentă, eucalipt;
- **der. de naftochinonă** – nucina (juglona)
- **detergenții** –
  - a) **anionici** – săpunurile propriu-zise (laurilsulfonatul de sodiu, ricinoleatul de sodiu);
  - b) **cationici** – benzalconiu clorid, cetilpiridiniu bromid, cetrimidină, decalinu etc.

- c) *neionici* – polisorbantii (de tip Tweene)
- d) *anfoteri* – acid triazoeicosanocarbonic (compuși de tip Tego)
- **diverse** – natriu usinat, novoimanină, tinctură de calendulă, sangviritină, clorofilpt, lizocim, romazulan, fitosept etc.



### Mecanismele de acțiune ale antisepticelor

- A. acțiune la nivelul peretelui celular sau membranei externe** prin influența asupra componentilor acestora (peptidoglicanilor, lipopolizaharidelor, proteinelor etc.) cu diminuarea rezistenței lor – glutaraldehida etc.
- B. acțiune la nivelul membranei celulare prin modificarea funcțiilor sau lezarea ei** – fenolii, acizii organici, coloranții acridinici, detergenții, clorhexidina etc.
- C. acțiunea la nivelul acizilor nucleici prin:**
  - intercalarea în structura acizilor nucleici (coloranții acridinici);
  - alchilarea componentilor acizilor nucleici (aldehidele);
  - ruperea catenei de AND și/sau ARN prin radicali liberi (oxidanții);
  - agregarea materialului nuclear (argintul azotat);
- D. acțiunea asupra proteinelor celulare prin:**
  - denaturarea proteinelor (alcooolii, fenolii);
  - alchilarea proteinelor (aldehidele);
  - coagularea proteinelor din citoplasmă (compușii halogenați);
  - denaturarea proteinelor enzimatice (oxidanții, preparatele metalelor grele, coloranții etc.).



### Factorii ce influențează activitatea antisepticelor

- concentrația antisepticului la locul de acțiune, ce determină efectul bacteriostatic sau bactericid;
- substratul organic existent la locul de acțiune (ser, sânge, puroi, țesuturi necrotizate etc.), care, de regulă, micșorează eficacitatea preparatelor;
- flora microbiană prezentă – sensibilitatea descrește după cum urmează – cocii gram pozitiv > cocii gram negativ > bacilii gram pozitiv > bacilii gram negativ > micobacteriile > formele sporulate, virusurile, fungii;
- mărirea populației microbiene – cu cât ea este mai mare cu atât efectul este mai mic;
- acțiunea concomitentă a altor agenți antimicrobieni cu elemente de sinergism sau antagonism;
- forma farmaceutică sub care se folosește antisepticul;
- factorii de mediu – pH-ul, umiditatea relativă a aerului, duritatea apei;
- factorii locali – mecanici sau chimici.



## Oxidantii

### Peroxidul de hidrogen

#### Mecanismul de acțiune:

- sub influența peroxidazei (catalazei) se discompune cu eliberarea de O<sub>2</sub> ce posedă proprietăți oxidante asupra componentelor structurale ale m/o
- O<sub>2</sub> acționează și asupra grupelor SH ale proteinelor m/o cu consecințe cide asupra lor.
- O<sub>2</sub> pătrunde în anfractuozitățile plăgilor prin formarea unei spume albicioase ce mecanic îndepărtează detrisurile și celulele bacteriene.

#### Efectele:

- bactericid față de m/o gram + și gram -, inclusiv anaerobi, sporidic.
- antiseptic rapid, de scurtă durată (se menține atât timp cât se degajă O<sub>2</sub>).
- efect deodorant, decolorant, hemostatic și cauterizant.

#### Indicațiile (apa oxigenată)

- prelucrarea plăgilor;
- spălături ale cavității bucale ca deodorant;
- tratamentul gingivitei ulcerative;
- tratamentul “limba păroasă” ca reacție adversă la utilizarea cloramfenicolului;
- pentru irigarea canalelor după debridare;
- în gingivita hipertrofică.
- soluția concentrată de peroxid de hidrogen se folosește ca hemostatic și decolorant.



### Permanganatul de potasiu.

- **Mecanismul de acțiune:** preparatul interacționează cu apa după cum urmează:



- oxigen atomar care are o acțiune oxidantă mai puternică ca a celui molecular.
- oxigenul blochează grupele tiolice (SH) ale proteinelor cu inhibarea activității microorganismelor.
- **Efectele:**
  - antimicrobian,
  - antiseptic,
  - deodorant,
  - astringent (datorită oxidului de mangan ce se formează),
  - iritant și cauterizant (la concentrații mari).
- **Indicațiile:**
  - stomatite și gingivite ulcero-necrotice;
  - prelucrarea aseptică a plăgilor;
  - prelucrarea ulcerelor superficiale;

- halitoza din cavitatea bucală;
- tratamentul combustivilor;
- în urologie și ginecologie pentru irigații ale cavităților;
- în intoxicațiile cu morfină, alcaloizi, fosfor (spălături gastrice).



### Detergenții anionici

#### Clasificarea:

- a) săpunuri tari – săruri de sodiu al acizilor grași saturați – stearat și palmitat;
- b) săpunuri moi – săruri de potasiu al acizilor grași nesaturați – laureat, linoleat, oleat;
- c) metalice – sărurile metalelor bivalente.
- d) organice – trietanolamina stearat.

#### Sulfații și sulfonații

- laurilsulfat de natriu, laurilsulfonat de natriu;
- trietanolamina laurilsulfat; dodecilsulfonat de natriu.

**Mecanismul de acțiune** – se acumulează la interfața dintre mediul lipidic (membrana bacteriană) și mediul hidric cu modificarea tensiunii superficiale și dereglarea permeabilității membranei celulare și osmolarității cu liza germenilor;

#### Efectele:

- antiseptic și dezinfectant; detergent și de emulgare; iritant;cheratolitic.

#### Indicațiile:

- prelucrarea tegumentelor;
- seboree grasă;
- dermatita seboreică;acnee;
- ca cheratolitic în psoriaz, eczema descuamativă, ictioză etc.;
- punji pioreice sau postextracție (sol.1-4% recinoleat de natriu);
- component a pastelor dentare curativ- profilactice (ricinoleat și laurilsulfonat de natriu).



### Detergenți cationici

**Preparatele:** benzalconiu clorid; cetrimidina; cetilpiridiniu; decualiniu; etoniu; preparate combinate: septolet, laripront, hexaliz etc.

#### Mecanismul de acțiune:

- a) se acumulează la interfața dintre mediul lipidic (membrana bacteriană) și mediul hidric cu modificarea tensiunii superficiale și dereglarea permeabilității membranei celulare și osmolarității cu liza germenilor;
- b) inhibarea unor sisteme enzimatice prin adsorbție sau sarcinilor electrice (conc. mici);
- c) precipitarea proteinelor (conc. mari);

**Efectele:**

- a) antimicrobian (bacteriile gram+ și “-”, virusuri lipidice (herpetic, gripal), fungi, dar nu afectează micobacteriile, bacilul piocianic, sporii);
- b) emulgare;
- c) de curățare

**Indicațiile:**

- sterilizarea materialelor instrumentelor, aparatelor;
- prelucrarea mâinilor, câmpului operator;
- prelucrarea plăgilor, combustiilor, ulcerelor trofice, tisulare etc.
- spălături în chirurgie, ORL, ginecologie, dermatologie;
- spălături ale cavității bucale în procesele inflamatoare;
- prelucrarea cavităților carioase și canalelor radiculare;
- tratamentul unor infecții buco-faringiene (stomatite, gingivite ulceroase, angina Vincent, candidoza bucală);
- profilaxia infecțiilor după extracții dentare,
- halitoză – maladiile cu miros neplăcut din gură (septolet, laripront, hexaliz);
- în paste pentru plombarea canalelor dentare (etoni);

**Biguanidele – clorhexidina**

**Mecanismul de acțiune:** interacțiunea nespecifică cu fosfolipidele membranare acide cu afectarea: activității enzimelor membranare; transportul ionilor, aminoacizilor și nucleotidelor;

**Efectele:**

antiseptic activ față de gram+ și “-”, iar fungii, micobacteriile, sporii și virusurile variat sensibile;  
nu modifică flora locală și nu se dezvoltă rezistența;  
efectul se micșorează în prezența puroiului, sângelui etc., detergenților cationici;

**Indicațiile:**

- prelucrarea mâinilor și câmpului operator (sol. 2-4%);
- păstrarea instrumentarului (sol.0,5%);
- uretrite, irigații ale vezicii urinare;
- prelucrarea plăgilor, combustiilor în dermatologie, otorinolaringologie;
- în oftalmologie ca conservant pentru colire;
- gingivite, stomatite, carii dentare;
- preîntâmpinarea sedimentului dentar (sol. 0.06%);
- prelucrarea canalelor radiculare în periodontite (sol. 0,5%);
- gargarisme zilnice pentru reducerea plăcii bacteriene pe suprafața dinților (sol. 0,2-1%);
- lavajul canalelor (sol. 1,5% cu cetrimida);
- pentru diminuarea plăcii bacteriene și incidenței gingivitei (pasta 1%).



## **Halogenii**

### **Preparatele clorului**

**Mecanismul de acțiune:** eliberează clorul activ, care, posibil, formează acid hipocloric, ce:

- manifestă proprietăți oxidante prin influențarea grupelor tiolice (SH) ale enzimelor și proteinelor;
- contribuie la halogenarea amino (NH<sub>2</sub>) grupelor ale proteinelor din citoplasmă.

#### **Efectele:**

- antiseptic și dezinfectant asupra bacteriilor gram „+” și gram „-” (în concentrații mici), protozoarelor, virusurilor;
- deodorant;
- decolorant;
- detoxifiant.

#### **Indicațiile:**

- dezinfecția apei de băut și apelor infectate din spitale;
- dezinfecția instrumentelor, lenjeriei, sputei, puroiului, urinei, sângelui, fecalelor, încăperilor;
- Prelucrarea antiseptică a tegumentelor, plăgilor, mucoasei vaginale;
- ca decolorant, deodorant și detoxifiant.



### **Preparatele iodului**

#### **Clasificarea:**

- Iod elementar – sol. alcoolică, glicerinoasă și propilenglicol de iod, soluția Lugol;
- Ioduri neorganice – iodura de zinc și potasiu;
- Iodoform;
- Iodofori – iodinol, iodonat, polividon-iod, iodasept;

**Mecanismul de acțiune:** manifestă acțiune bactericidă, sporocidă și fungicidă, mai puțin virucidă prin eliberarea iodului molecular care contribuie la: oxidarea substratelor (SH etc.); denaturarea proteinelor (la conc.mari)

#### **Efectele:**

- antiseptic (antimicrobian, amebicid, antimicotic); revulsiv (conc.5-7%);
- iritant; expectorant; deodorant; cauterizant

#### **Indicațiile:**

- **Tinctura (sol.alcoolică) de iod se indică:** prelucrarea câmpului operator; prelucrarea canalelor dentare, diagnosticarea plăcii bacteriene și a dentinei cariante; local în actinomicoze;

- **Soluția Lugol:** prelucrarea mucoaselor laringelui și faringelui în procesele inflamatorii, tratamentul stomatitelor, pulpitelor; periodontitelor; artritei temporo-mandibulare (prin electroforeză).

### Iodoformul

- efect antiseptic și anestezie local slab;
- topic se folosește în plăgi și ulcere infectate;
- în stomatologie – tratarea buzunarelor septice (sol. în apă și glicerină), tratamentul alveolitelor (pastă 5-7%).



### Iodoforii

**Farmacodinamia:** complexe ale iodului cu transportori (agenți activi de suprafață) care eliberează lent iodul la contactul cu țesuturile;

#### Indicațiile:

- prelucrarea mâinilor, tegumentelor și mucoaselor (cu excepția conjunctivei) înainte de manipulații și intervenții chirurgicale;
- spălături ale plăgilor infectate, combustii, băi locale, îmbinarea meșelor și compreselor;
- afecțiuni și candidoze ale cavității bucale;
- dezinfectarea obiectelor, mebelierului, aparatelor, sălilor operatorii;
- infecții oto-rino-laringiene (iodasept);
- afecțiuni ginecologice provocate de bacterii fungi, chlamidii, protozoare (iodasept);
- podermite, provocate de stafilococi, streptococi, virusul herpesului (iodasept);
- deodorarea cavității bucale, parodontite, irigarea șanțului gingival (polividon-iod).



### Derivații de naftochinonă – nucina

- Derivat asemănător cu principiul activ de origine vegetală din nucul grecesc;
- Proprietăți antibacteriene și antifungice (gram+ și “-”, fungi);
- Efect keratoplastic, regenerativ;

#### Indicațiile:

- tratamentul și profilaxia afecțiunilor bacteriene și fungice ale cavității bucale;
- Tratamentul și profilaxia amigdalitelor bacteriene;
- Prelucrarea mâinilor și câmpului operator;
- Lavajul vaginului și uterului în afecțiuni bacteriene și fungice.



## **Aldehidele (aldehida formică, noxitolina, metenamina)**

### **Mecanismul de acțiune:**

- aldehida formică substanță reductoare foarte puternică ce interacționează cu sărurile de amoniu, amidele, aminoacizii, precipitează multe metale.
- alcoolul metilic blochează NH<sub>2</sub> –grupele cu formarea unor compuși ireversibili cu proteinele, acizii nucleici și enzimele.
- inactivează toxinele microbiene cu pierderea proprietăților toxice.

### **Proprietățile farmacologice**

- acțiune bactericidă sau statică față de bacterii, fungi, virusuri, protozoare
- acțiune: antiseptică și dezinfectantă; deodorantă; astringentă și tanantă.

### **Indicațiile**

- prelucrarea mâinilor – soluții, unguente, aerosol 0,5-1%;
- irigarea cavităților- soluții diluate în proporția 1:2000-1:3000;
- dezinfectarea instrumentelor chirurgicale, încăperilor;
- hiperhidroză plantară – local soluții 2-10%;
- conservarea pieselor anatomice;
- prepararea anatoxinelor.



## **Coloranții**

etacridina, cristal violet, verdele de brilliant, albastru de metilen (metiltionină).  
hexatidină

**Mecanismul de acțiune** – acțiune bacteriostatică sau bactericidă, fungicidă, amebicidă și antihelmintică prin:

- competiția cu enzimele pentru ionii de hidrogen;
- dereglarea schimbului de ioni în celula microorganismului;
- alterarea proteinelor celulare.

### **Etacridina:**

- plăgi proaspete și infectate – soluție 0,05-0,2%;
- spălături ale cavităților pleurale, abdominale (pleurite și peritonite cu puroi), articulațiilor și vezicii urinare (artrite și cistite cu puroi) – soluție 0,05-0,1%;
- furuncule, carbuncule, abcese – soluție 0,1-0,2%;
- conjunctivite – soluție 0,1%;
- spălături ale uterului în perioada postnatală – soluție 0,1%;
- dermatologie – unguent 1%; pastă 5-10%; pudră 2,5%.

### **Cristal violet (violet de gețiană):**

- plăgi infectate; escare, ulcere;
- dermatite, dermatomiozite;
- stomatite, infecții streptococice sau fungice ale mucoasei bucale;
- buzunarele septice și tratamentul gingivitei ulcero-membranoase.

**Albastru de metilen (metiltionina):** soluții alcoolice 1-3% pentru:

- profilaxia infectării traumelor mici ale pielii;



- tratamentul afecțiunilor purulente și inflamatorii ale pielii (piodermii, furuncule);
- combustii;
- spălături ale vezicii urinare (cistite, uretrite) – soluții apoase 0,02%;
- intern în cistite, uretrite, methemoglobinemie.

**Verdele de briliant:** extern, sub forma de soluții alcoolice sau apoase 1-2% pentru:

- profilaxia infectării traumelor mici ale pielii;
- tratamentul formelor ușoare ale maladiilor purulente ale pielii ( piodermii, furuncule etc.);
- acțiunea antiseptică este mai pronunțată la soluțiile alcoolice.

### **Hexatidina**

- maladii inflamatorii ale cavității bucale (stomatite, afte, gingivită, paradontoză, paradontopatii etc) și faringelui (tonsilită, faringită etc.);
- candidoze ale cavității bucale și faringelui;
- hemoragii gingivale; igiena cavității bucale (în halitoză – maladii cu miros neplăcut).



### **Preparatele metalelor grele**

**Mecanismul de acțiune:** blocarea SH-grupelor enzimelor microbiene;denaturarea proteinelor cu formarea de albuminate.

**Efectele:** antiseptic și dezinfectant, astringent; antiinflamator; iritant; cauterizant.

### **Compuși de argint**

- conjunctivite, blefarite; trachom;
- irigarea plăgilor, vezicii urinare;
- erozii, ulcere, granulații excesive (sol.concentrate);
- stoparea evoluției cariei dentare;
- sterilizarea dentinei;
- antisepsia cavității bucale;
- badijonarea aftelor bucale;
- cauterizarea polipilor gingivali mici, aftelor,;
- diminuarea sensibilității țesuturilor dentare dure;
- impregnarea diverticulelor corneale la tratamentul periodontitelor.

### **Compuși de zinc și cupru**

- trachom; conjunctivite, laringite, vaginite
- irigarea vezicii urinare și ureterelor;
- tratamentul ulcerelor aftoase
- cauterizarea leziunilor mici;

- ca ape de gură;
- obtudent pentru dentina sensibilă;
- adjuvant pentru prepararea pastelor dentare și materialelor pentru plombare (oxidul de zinc).



### **Preparatele nitrofuranului: nitrofurul (furacilina), furazidina**

#### **Mecanismul de acțiune:**

- reducerea nitrogrupeii cu formarea unor substanțe toxice ce afectează perețele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs și alte procese biochimice cu dereglarea funcției membranei citoplasmatică;
- formarea de complexe cu acizii nucleici ce diminuează sinteza proteinelor.

#### **Indicațiile:**

- prelucrarea plăgilor, combustiilor, fistulelor pielii, mucoaselor;
- pansamente ale plăgilor, ulcerelor;
- conjunctivite; angine, otite etc.
- spălături ale sinusurilor, cavităților;
- irigarea cavităților seroase și articulațiilor, în osteomielite;
- prelucrarea cavității bucale în procesele inflamatorii și purulente (stomatite, gingivite);
- spălături ale cavității bucale în manipulații stomatologice;



**Preparatele alcoolilor:** alcool etilic; izopropanol, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol, cloroform.

#### **Mecanismul de acțiune:**

- denaturarea proteinelor cu formarea albuminatelor, iar la m/o cu transformarea lor în spori;
- deshidratarea celulei microbiene.

#### **Efectele**

- antiseptic și dezinfectant (Gram „+” și Gram „-”, micobacterii, fungi, virusuri);
- astringent; iritant; revulsiv; anestezic local.
- ameliorare a troficii țesuturilor;
- antihidrotic (diminuează transpirația);

#### **Indicațiile:**

- prelucrarea câmpului operator și mâinilor,
- dezinfectarea instrumentelor și aparatelor;
- antisepsia cavității bucale (izopropanol, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol);
- îndepărtarea rezidurilor din cavități și canale (cloroform);
- sterilizarea cavităților (sol.50% cloroform, sol.alcool/camofor 3/1);

- diminuarea durerii pulpei expuse (alcool);
- prelucrarea țesuturilor dentare dure (alcool).



## Derivații tiosemicarbazonei

### Ambazona

- acțiune bacteriostatică față de streptococul hemolitic și viridans, pneumococ.;
- se indică în infecțiile acute ale cavității bucale și faringelui (faringite, angine, tonsilite, stomatite) cu scop de profilaxie și tratament.;
- reacțiile adverse: se pot constata reacții alergice sub formă de erupții cutanate.

### Pronilid

- 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; înlăturarea mirosului neplăcut din gură.

**Preparatele asemănătoare:** fitosept, cameton, camfomen, septolete, laripront.

*În majoritatea din ele componentul activ este un antiseptic din grupa detergenților cationici.*

Preparatele pot exercita următoarele acțiuni:

- anestezică locală (hexaliz);
- antitusivă (septolete);
- antiseptică (fitosept, cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz);
- deodorantă (fitosept, septolete, laripront, hexaliz);
- antiinflamatoare (cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz);
- regeneratoare (fitosept); – antivirală (laripront);
- hemostatică (laripront, fitosept)

### Indicațiile:

- afecțiunile inflamatorii și infecțioase ale cavității bucale, laringelui și faringelui;
- infecții respiratorii acute însoțite de modificarea tembrului vocii (septolete, fitosept);
- halitoza – miros neplăcut din gură (septolete, laripront, hexaliz, fitosept);
- rinite (cameton, canefomen);
- paradontoză (fitosept);
- combustii, ulcerații ale mucoasei cavității bucale (fitosept);
- tusea iritantă, neproductivă (septolete);
- pregătirea pentru investigații instrumentale în cavitatea bucală.



## Chimioterapice sintetice cu structură chimică diversă.

### Sulfamidele

#### Clasificarea

##### A. Sulfamidele cu acțiune sistemică:

###### I de scurtă durată T 0,5 < 8 ore

sulfanilamida; sulfafiazol; sulfadimidina; sulfaetidol; sulfacetamida; sulfacarbamida.

###### II de durată medie T 0,5 = 8-24 ore

sulfametoxazol; sulfafenazol; sulfadiazina.

**Preparatele combinate:** co-trimoxazol; co-trimazina; antrima.

###### III de durată lungă T 0,5 = 24-48 ore

sulfametoxipiridazina; sulfamonometoxina; sulfadimetoxina; sulfametoxidiazina

**Preparatele combinate:** sulfaton

###### IV de durată ultralungă T 0,5 = 60-120 ore

sulfalen; sulfadoxina.

##### B. Sulfamidele cu acțiune intestinală

ftalilsulfafiazol; ftalilfapiridazina; sulfaguanidina; disulformina; succinilsulfafiazol

##### Azo-compuși

salazosulfapiridina; salazosulfapiridazina; salazodimetoxina.

##### C. Sulfamidele cu acțiune topică

sulfacetamida; sulfadiazina argentică; mafenid

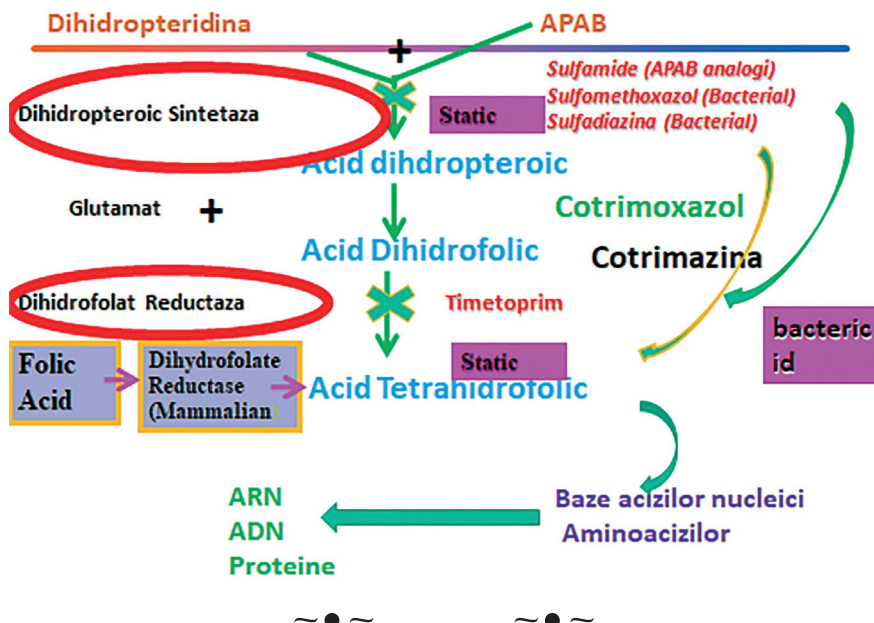


#### Spectrul de acțiune

- bacterii gram-pozitive (streptococi, unele tulpini de stafilococi, pneumococi, bacilul antraxului)
- bacterii gram-negative (gonococi, meningococi, colibacili, salmonele, shigelle, bacilul influenței etc.);
- vibrionii cholerei,
- virușii mari (agenții trachomei, psitacozei, ornitozei, limfogranulematozei),
- protozoare (toxoplasme, plasmodiul malariei);
- fungi patogeni;
- actinomicete;
- histoplasme; chlamidii; nocardii; legionele;
- pneumociștii.
- O sensibilitate moderată prezintă: enterococii, streptococii viridans, klebsiелеle, proteus, clostridiile, brucela, micobacteriile leprei.



## Sulfamide – mecanism de actiune



### Indicațiile:

#### SA cu acțiune sistemică sunt utilizate în:

- tonsilite, faringite, otite, bronșite, bronșiectazii (SA de scurtă durată sau combinate);
- pneumonia pneumocistică (preparatele combinate);
- infecțiile căilor biliare (sulfalen, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina);
- infecțiile urinare (sulfacarbamida, SA de durată lungă și ultralungă);
- urosepsis (preparatele combinate);
- infecțiile provocate de chlamidii, toxoplasme, nocardii, plasmodiul malariei (SA combinate, sulfamonometoxina, sulfametoxipiridazina);

#### SA cu acțiune intestinală se indică în:

- enterite, colenterite, colite (ftalilsulfatiazolul, ftalilfapiridazina, sulfagu-anidina, disulformina, succinilsulfatiazolul);
- colita ulcerosă nespecifică, boala Khron (azo-compușii).

#### SA cu acțiune topică se utilizează în oftalmologie în:

- conjunctivite, blefarite, blenoree etc
- spălături ale plăgilor, combustiilor, cavităților

### Reacțiile adverse:

#### 1. Alergice (relativ frecvente):

- febră; erupții cutanate; edem angioneurotic;
- fotosensibilizare; sindrom de tipul boala serului;
- vasculite alergice; eritem exudativ (sindrom Stevens-Djonson, Layella)

#### 2. Hematologice (rar sau f.rar)

- anemie hemolitică (idiosincrazică în caz de deficit de glucozo – 6 – fosfatdehidrogenază);

- anemie aplastică (datorită acțiunii toxice);
  - agranulocitoză, trombocitopenie (alergică sau toxică).
- 3. Digestive (relativ frecvente):** anorexie, greață, vomă.
  - 4. Hepatice:** hepatită cu necroză difuză.
  - 5. Renale:**
    - cristalurie; colici, obstrucție renală cu oligo sau anurie;
    - hematuria; necroză tubulară și angeită renală necrotizantă (toxice sau alergice);
  - 6. Diverse (rar.sau f.rar)**
    - hipotiroidism sau boala Basedow; polinervite; convulsii;
    - depresie, zgomot în urechi, ataxie; dereglări psihice (uneori acute);
    - icter nuclear (hiperbilirubinemie prin competiție în procesul de conjugare și deplasarea de pe proteine).

~ ● ~                      ~ ● ~

### Derivații nitrofuranilor

#### Clasificarea:

- cu acțiune resorbtivă:** nitrofurantoina; nitrofurural; furazidina; nifuratel; nifurtoinol.
- cu acțiune intestinală:** nifuroxazida; furazolidona.
- cu acțiune topică:** nitrofurural; furazidina.

~ ● ~                      ~ ● ~

#### Spectrul de acțiune

- Bacteriile Gram “+” și Gram “-“:** stafilococi, streptococi, enterococi, pneumococi, meningococi, colibacilul, salmonelle, sighele, klebsiiele, aerobacter, bacilul antrax, protei, v. holerei, anaerobi.
- Protozoare:** trichomonade, lamblii.
- Fungi:** candida.

~ ● ~                      ~ ● ~

#### Mecanismul de acțiune

- în microorganisme reductazele reduc grupa nitro cu formarea de substanțe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs și alte procese biochimice cu dereglarea funcției membranei citoplasmatică și efect bactericid.
- nitrofuranii, precum și metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, ce duce la inhibiția sintezei proteinelor și respectiv la efect bacteriostatic.
- dereglează procesele respirației tisulare fiind acceptori ai oxigenului.
- pot inhiba un șir de enzime, inclusiv acetilcoenzima A, glutationreductaza, piruvatoxidaza, aldehydhidrogenaza.
- ar putea activa procesele de peroxidare a lipidelor în microorganisme cu afectarea lor.

~ ● ~                      ~ ● ~

#### Indicațiile:

- Infecțiile urinare (preparate de linia II, preponderent pentru profilaxia infecțiilor urinare recidivante)

- Nifurtoinol, Nifuratel, Furazidina, Nitrofurantoina
- B. Infecțiile intestinale (enterite, enterocolite, toxicoinfecții alimentare, giardoză, tricomoniază, diare acută bacteriană etc.)
  - Furazolidona Nifuroxazida
- C. Infecțiile locale (plăgi purulente, ulcere, combustii gr. II-III, osteomielită, empiemul pleurei, artrită purulentă, infecția anaerobă a plăgii superficiale, furunculul urechii externe, empiemul cavităților nazale, spălături a cavităților în peritonite, spălături cu soluții apoase și pansament îmbibat cu preparat, gargarisme ale cavității bucale în intervențiile stomatologice) – Nitrofurulul, Furazidina

~ ● ~

~ ● ~

### **Contraindicațiile:**

- insuficiență renală; copii sub 1 an;
- deficiența de glucozo-6 fosfatdehidrogenază; sarcină (ultimul trimestru);
- alergii la nitrofurani; asocierea cu acid nalidixic.

### **Reacțiile adverse:**

- digestive: greață, vomă, colici, diaree, icter colestatic;
- alergice: erupții cutanate, prurit, edem angioneurotic, sindrom pulmonar acut (tuse, febră, eozinofilie) sau cronic (fibroză interstițială);
- SNC: cefalee, amețeli, nistagmus, ataxie, parestezii;
- anemie hemolitică și megaloblastică, sindrom lupoid.

~ ● ~

~ ● ~

## **Derivații chinolonei**

### **Clasificarea**

#### **1. Chinolonele nefluorate – I generație**

I generație: acidul nalidixic.

II generație: acidul oxolinic, acidul pipemidic, rosoxacina.

#### **2. fluorochinolonele – II generație**

A. Monofluorochinolonele:

I generație – ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina.

II generație: moxifloxacina, levofloxacina.

B. Difluorochinolonele: lomefloxacina, difloxacina, sparfloxacina.

C. Trifluorochinolonele: fleroxacina, tosufloxacina, temafloxacina.

~ ● ~

~ ● ~

### **Spectrul antimicrobian:**

**Chinolonele nefluorate:** bacili gram negativi aerobi;

**Fluorochinolonele:**

**II generație:**

- bacili și coci gram negativi aerobi; coci și bacili gram pozitivi;

**III generație:**

- cocii și bacilii gram-pozitivi;
- atipice: chlamidii, micoplasme, legionela;
- ureaplasma, rickettsii

**IV generație**

- bacterii anaerobe;
- unele micobacterii (levofloxacina, moxifloxacina)

CLASIFICARE	Generația I	Generația a II-a	Generația a III-a	Generația a IV-a
SPECTRU ANTIMICROBIAN	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
		Unii agenți patogeni atipici;	Agenti patogeni atipici	Agenti patogeni atipici
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (doar ciprofloxacina)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-rezistenți	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ;
		Unele microorganisme Gram-pozitive (inclusiv <i>Streptococcus pneumoniae</i> )		<i>Streptococi</i>
				<i>Staphylococcus aureus</i> metiliclin-sensibil
				Agenti patogeni anaerobi
CHINOLONE	Acid nalidixic	Norfloxacina	Levofloxacina	Trovafloxacina
	Cinoxacina	Lomefloxacina	Sparfloxacina	Cinafloxacina
	Flumechina	Enoxacina	Gatifloxacina	Gemifloxacin
	Acid oxolinic	Ofloxacina	Moxifloxacina	Staifloxacina
	Acid piroimidic	Ciprofloxacina	Balofloxacina	Prulifloxacina
	Acid pipemidic	Fleroxacina	Grepafloxacina	Garenoxacina
	Rosoxacina	Nadifloxacina	Pazufloxacina	Ecinofloxacina
		Pefloxacina	Temafloxacina	Delafloxacina
		Rufloxacina	Tosufloxacina	





### **Mecanismul de acțiune**

Fluorochinolonele blochează ADN-giraza și AND-topoizomeraza IV a bacteriilor cu dereglarea transcripției și replicării ADN și respectiv a sintezei ARN, proteinelor. Aceasta se manifestă prin inhibarea creșterii și multiplicării bacteriilor.

### **Particularitățile farmacocinetice ale fluorochinolonei:**

- Penetrează bine în celulele bacteriene;
- biodisponibilitate înaltă după administrarea internă;
- volum aparent de distribuție mare;
- concentrații tisulare înalte; penetrarea bună în lichidele extravasculare; penetrarea înaltă în macrofagi și celulele polinucleare;
- eliminarea lentă din organism;
- nu cumulează la utilizarea îndelungată.

Fluorochinolonele penetrează în țesuturi, în pulmoni depășește din sânge de 25 ori cu concentrații de 12 ori depășește CMI Str.pneumoniae



### **Indicațiile:**

- infecții urinare necomplicate și complicate; prostatită bacteriană;
- infecții gonoreice (uretrită, proctită, faringită, cervicită);
- infecții gastrointestinale (diareea călătorilor, gastroenterită, dizenteria bacteriană, febra tifoidă);
- infecții pulmonare (epizoade acute ale bronșitei cronice, pneumonii nozocomiale etc.);
- osteomielită cronică;
- infecții ale pielii cu bacili gram negativi;
- prevenirea infecției cu bacili gram negativi la neutropenici
- tuberculoza pulmonară (ofloxacină, ciprofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina);
- infecții atipice (chlamidii, micoplasme, ureaplasma).



### **Contraindicații:**

- sarcina (I trimestru); lactație;
- copii până la pubertate; epilepsie;
- deficiența de glucozo-6 fosfatdehidrogenază; expunerea la soare;
- insuficiența renală și hepatică avansată.

### **Reacțiile adverse:**

- TGI – greață, vomă, rar colită pseudomembranoasă;
- SNC – convulsii, delir, halucinații;
- Sânge – leucopenie, eozinofilie;
- Alergice – erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare, edem angioneurotic, sindrom Stuvens-Djonson, reacții anafilactice, vasculită;
- Oase – leziuni și eroziuni la nivelul cartilajelor;
- Metabolice – hipo- sau hiperglicemie;
- Alte – cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută.



## Derivații nitroimidazolului:

### Clasificarea:

#### Preparatele monocomponente

**A cu acțiune sistemică:** metronidazol; nimorazol; tinidazol; ornidazol; secnidazol.

**B. pentru uz topic:** aminitrozol, metronidazol .

#### Preparatele combinate – pentru uz topic și sistemic

- helicocina (metronidazol + amoxicilină);
- ginalgina (metronidazol + clorchinaldol);
- clion-D (metronidazol + miconazol);
- terjinan (metronidazol + nistatin + neomicină + prednisolon);
- trichomicon (metronidazol + cloramfenicol + nistatină + lactază)
- metrogil denta (metronidazol+clorhexidina);
- medozol (metronidazol + clotrimazol + neomicină + hexestrol + azulena);



### Spectrul de acțiune

#### Protozoare:

- Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis,
- Balantidium coli, Gardnerella vaginalis, Blastocystis hominis, Leishmania spp.

#### Bacteriile anaerobe:

**gram-pozitive:** Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium (Cl.difficile);

**gram-negativ:** Bacteroides spp (B.fragiles), Fusobacterium, Eubacterium, H. Pylori, (Campilobacter pylori).



### Mecanismul de acțiune

- captarea selectivă de agenții anaerobi cu împiedicarea producerii de hidrogen, lipsirea anaerobilor de echivalenții reductori, cu blocarea anumitor procese metabolice.
- în agenții anaerobi are loc reducerea nitrogrupeii cu participarea feredoxinei. Produsele rezultate interacționează cu diferite macromolecule intracelulare și afectarea lor, inclusiv lezarea lanțului de ADN. S-a constatat o deosebită sensibilitate a timinei, o bază componentă a ADN, față de derivații nitromidazolului.



### Indicațiile:

- trichomonază, giardioză (lamblioza), balantidiază, gardenereloză;
- amebiază toate formele, inclusiv dizenteria amebiană, amebiaza 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,
- infecții 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;
- **în practica stomatologică:** în infecțiile anaerobe ale cavității bucale – gingivită acută și cronică, gingivită acută ulcero-necrotică Vensan, stomatită aftoasă, cheilită, alveolită postextractivă, parodontită acută și cronică, parodontita cu gingivită, maladii inflamatoare ale cavității bucale cauzate de proteze, periodontită și abces periodontal (în tratamentul complex).



### Contraindicațiile

- afecțiuni cerebrale organice; afecțiuni hepatice grave;
- sarcină cu prudență (evitat în I trimestru și naștere); lactație;
- asocierea cu disulfiram; hipersensibilitate la preparate.

### Reacțiile adverse:

- **deregări digestive:** anorexie, greață, gust amar și metalic, vomă, diaree, dureri abdominale, creșterea tranzitorie a transaminazelor și bilirubinei;
- **neurologice:** cefalee, amețeli, excitabilitate, slăbiciune, nevrită, paretezii, vertij, ataxie, insomnie, depresie, encefalopatie, convulsii, crize epileptiforme;
- **reacții alergice:** prurit, urticarie, erupții cutanate grave;
- **ocazional:** neutropenie;
- **reacții de tip disulfiram** (la asocierea cu alcoolul);
- **reacții mutagene și cancerigene** (la animalele experimentale);
- **I/v** – flebite, iritare locală;
- **din partea cavității bucale** se pot constata glosită, stomatită, de regulă, cauzate de dezvoltarea candidozei.



### Farmacocinetica:

- absorbția și biodisponibilitatea (rapidă, bună și completă, 90%, hrana nu influențează);
- distribuția (lichidul cefalorahidian, creier, bilă, abcese, placentă, lapte, urină);
- cuplarea cu proteine – mică (5-20%);

- C max peste 1-3 ore;
- $T_{0,5}$  – 6-14 ore;
- Se metabolizează intens cu formarea de mai mulți metaboliți prin oxidare, apoi se poate conjuga cu acidul glucuronic. O parte din metaboliți sunt activi (cei cu caracter acid și alcoolici) și constituie circa 50-30% din cea a preparatului inițial. În 24 ore se elimină prin urină și/sau bilă sub formă de metaboliți sau neschimbată (tinidazol).



**Derivații chinoxalinei:** chinoxidina, dioxidina.

**Spectrul de acțiune :**

Proteus, P.aeruginosa, Klebsiella, Bac.Fridlender, E.coli, Salmonella, Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium antracis

**Indicațiile :** procese purulente abdominale, pielite, pielocistite, colecistite, colangite, abces pulmonar, empiem pulmonar, septicemie gram „-“

**Reacțiile adverse:** dereglări dispeptice, cefalee, amețeli, frisoane, fibrilații musculare.

**Particularitățile de utilizare:**

Chinoxidina se indică câte 0,25 de 3-4 ori/zi după masă.

Dioxidina este mai puțin toxică: i/v în caz de sepsis (îndeosebi de stafilococi și bacilul piocianic);

Soluția 1% numai la adulți pentru spălăturile vezicii urinare după cateterizare.



**Derivații 8 – oxichinolinei**

**Clasificarea și spectrul de acțiune:**

**A. Cu acțiune intestinală:** clorchinaldol, cliochinol, diiodoxochinolină. bacilii gram negativi; protozoare, *ameba*, fungi.

**B. cu acțiune resorbțivă:** nitroxolina. bacteriile gram „+” (coci, bacili) și gram „-”, trichomonada, fungi.

**C. Cu acțiune topică:** clorchinaldol. bacteriile gram „+” și gram „-” ameba, giardia, fungi.

**Mecanismul de acțiune**

- inhibă sinteza ADN bacterian, posibil ARN, și ca urmare a proteinelor (efect bacteriostatic);
- complexarea cu ionii metalelor, ce sunt strict necesari pentru activitatea enzimelor microorganismelor (efect bactericid).



## **Nitroxolina**

### **Indicațiile:**

- infecțiile urinare acute și cronice (uretrite, cistite, pielite, pielonefrite, prostatite);
- profilaxia complicațiilor infecțioase după proceduri diagnostice și curative (catefrizarea, cistoscopia), perioada postoperatorie asupra ureterilor și căilor urinare

### **Contraindicațiile:**

- afecțiuni renale cu oligo- sau anurie; maladii grave ale ficatului; .
- cataracta; neurite, polineurite.; graviditatea (semestrului III);
- deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; sensibilitatea la chinoline.

### **Reacțiile adverse:**

- uneori survine greață, vomă, micșorarea apetitului;
- foarte rar se constată erupții cutanate;
- ocazional: paretezii, 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, ci se elimină sub formă neschimbată prin urină.
- concentrații bacteriostatice minime după o singură priză se mențin timp de 3 ore, iar după 0,4g – 7 ore.



## **Clorchinaldol, cliochinol**

### **Indicațiile:**

- infecții intestinale bacteriene, amebiene, și micotice, dizenterie amebiană;
- plăgi infectate,
- plăgi de decubit și în micoze cutanate (clorchinaldol);
- în afecțiunile vaginale cauzate de germenii sensibili (clorchinaldol).

### **Contraindicațiile:**

- sensibilitate la preparat; afecțiunile glandei tiroide.

### **Reacțiile adverse**

- disconfort gastric, greață, vomă, diaree, cefalee;
- fenomene de iodism, ocazional o creștere ușoară a glandei tiroide
- f.rar: sindrom de „neuropatie mielopică” cu tulburări neurologice, vegetative, psihice, de vedere;
- senzație de usturime și prurit în vagin.



**Oxazolidindionele:** linesolid, eperesolid, tedesolid

### **Mecanismul de acțiune.**

- preparatele din această grupă sunt inhibitori selectivi ai sintezei proteinelor prin cuplarea cu subunitățile 30S și 50S ale ribosomilor celulelor microbiene, prin blocarea includerii ARN-t, preîntâmpină formarea complexului inițiator al subunității 70S, 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 streptolizinei și ADN-azei de *Str.pyogenes*.



### **Spectrul de acțiune**

#### **flora aerobă gram-pozitivă:**

- **stafilococi:** *S.aureus*, *S.epidermidis* și *S.spp.*) meticilinsensibili, meticilin-rezistenți și vancomicinrezistenți;
- **streptococi:** *Str.pyogenes*, *Str.pneumoniae*, *Str.viridans*, inclusiv rezistenți la antibiotice;
- **enterococi** (*E.faecalis*, *E,faecium*), inclusiv vancomicinrezistenți;
- **corinebacterii** (*Corynebacterium spp.*),
- **bacilli** (*Bacillus spp.*);
- **listerii** (*Listeria monocytogenes*) și **nocardii** (*Nocardia spp.*);

#### **flora anaerobă:**

- **clostridii** (*Cl.perfringens*, *Cl.difficile*);
- **peptostreptococi** (*Peptostreptococcus spp.*);
- **fuzobacterii** (*Fusobacterium meningosepticum*),
- **prevotele** (*Prevotella spp.*);
- **bacteroizi** (*Bac.fragilis*).

**Micobacteriile** – *M.tuberculosis*



### **Indicațiile:**

Oxazolidindionele sunt utilizate preponderent în infecțiile provocate de flora gram-pozitivă aerobă și anaerobă de diferită localizare (respiratorii, urinare, ale pielii și țesuturilor moi, oaselor, endocardite, sepsis etc.).

- infecțiile stafilococice (cu polirezistență),
- infecțiile enterococice (cu polirezistență),
- infecțiile streptococice (cu polirezistență), de regulă nozocomiale, confirmate bacteriologic.
- La prezența infecției gram-negative, confirmate sau presupuse, se pot asocia cu antimicrobienele active față de acești germeni.
- Tuberculoza pulmonară.



### **Contraindicațiile și precauțiile.**

- la pacienții cu anemie și trombocitopenie,
- în timpul gravidității și lactației (după indicații stricte)
- în caz de alergii la preparat.

### **Reacțiile adverse.**

La administrarea linesolidului reacțiile adverse sunt rare și minore, nu necesită suspendarea tratamentului. Se pot constata:

- geață, vomă și diaree;
- modificarea culorii limbii; candidoza bucală;
- dureri în locul injectării;
- enterocolită pseudomembranoasă provocată de *Cl.difficile*;
- trombocitopenie;
- cefalee, insomnie, amețeli;
- erupții cutanate.



### **Farmacocinetica. Linesolidul:**

- se absoarbe rapid cu o biodisponibilitate de 100%;
- C<sub>max</sub>. peste 1-2 ore;
- cuplarea cu proteinele plasmatice 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.
- 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 scaun, 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.

### **3.29. Antibioticele.**

Antibioticele sunt produși naturali ai fungilor, actinomicetelor și al bacteriilor sau derivați semisintetici/sintetici ce selectiv și în diluții mari omoară sau inhibă creșterea microbilor.

#### **Clasificarea după apartenența de grup**

##### **I. Antibiotice beta-lactamice**

###### **A. Penicilinele**

###### **Peniciline biosintetice:**

Benzilpenicilina, Fenoximetilpenicilina

Benzatin benzilpenicilina, Procain benzilpenicilina

###### **Penicilinele semisintetice:**

izoxazolilpeniciline (antistafilococice): oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina etc.

aminopeniciline: ampicilină, amoxicilină

carboxipeniciline: carbenicilina, carfecilina, carindacilina, ticarcilina

ureidopeniciline: mezlocilina, azlocilina, piperacilina

amidinopeniciline: mecilinam, pivmecilinam, temocilina

###### **B. Cefalosporinele**

###### **Cefalosporinele I generație:**

parenterale: cefazolina

enterale: cefalexina, cefadroxil

###### **Cefalosporinele II generație**

parenterale: cefaclor, cefuroxim, cefamandol, cefotetan, cefoxitina

enterale: cefaclor, cefuroxim axetil

###### **Cefalosporinele III generație**

parenterale: ceftriaxon, cefotaxim, ceftazidim, cefoperazona, cefsulodina etc.

enterale: cefixim, ceftibuten, cefpodoxim proxetil

###### **Cefalosporinele IV generație:** cefepim, cefpirom

###### **Cefalosporinele V generație:** ceftobiprol, ceftarolina, ceftolozan, cefditoren

###### **C. Carbapenemii:**

imipenem, meropenem, biapenem, ertapenem, faropenem, doripenem, razupenem

###### **D. Monobactami:** aztreonam, carumonam, tigemonam

###### **E. Asocierile de beta-lactamice cu inhibitori de beta-lactamaze:**

- Amoxicilină+acid clavulanic: augmentin, clavomed, amoxiclav, flemoclav
- Ampicilină + sulbactam- sultamicilină
- Ticarcilină + acid clavulanic – timentin



- Cefoperazonă+sulbactam – sulperazon
- Piperacilină + tazobactam;
- Ceftazidim+avibactam – avicaz
- Ceftolozan+tazobactam – zebraxa
- Meropenem+vaborbactam – vabomer

## II. Macrolidele

### Cu 14 inele:

- **naturale:** eritromicina;
- **semisintetice:** claritromicina, roxitromicina, fluritromicina, davercina.

### Cu 15 inele (azalide) : azitromicina.

### Cu 16 inele:

- **naturale:** spiramicina, josamicina,
- **semisintetice:** midecamicina, rochitamicina

### Ketolidele: telitromicina

## III. Aminoglicozidele:

**generația I:** streptomicina, neomicina, kanamicina

**generația II:** gentamicina, tobramicina, sisomicina

**generația III:** amikacina, netilmicina, isepamicina

## IV. Lincosamidele: clindamicina, lincomicina

## V. Amfenicolii: cloramfenicol, cloramfenicol hemisuccinat, tiamfenicol

## VI. Polimixinele: polimixina M, colistina

## VII. Tetraciclinele:

**generația I:** tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina

**generația II:** doxiciclina, metaciclina, minociclina

## VIII. Ansamicinele: rifampicina, rifaximina, rifamicina, rifabutina.

## IX. Glicopeptidele: vancomicina, ristomicina, teicoplanina

## X. Lipoglicopeptidice: dalbavancina, oritavancina, telavancina, daptomicina

## XI Glicilciclice: tigeciclina

## XII. Macrocilice: fidaxomicina (Cl.dificile)

## XIII. Poliene (antimicotice): nistatina, levorina, amfotericina B, grizeofulvina, natamicina

## XIV. Diverse antibiotice: cicloserina, capreomicina, fosfomicina, fuzafungina, bacitracina, mupirocina, gramicidina, acid fuzidic.



## II. Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune

**I gr. acțiune asupra peretelui celular (inhibarea sintezei peptoglicanului care este un component esențial al peretelui bacterian):**

- beta-lactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii);
- glicopeptidele;

**II gr. acțiune asupra membranei citoplasmatică (modifică bariera osmotică a membranei bacteriilor, care pierde constituenți citoplasmatici și mor) :**

- polimixinele; polienele;

- aminoglicozidele;

### **III gr. inhibarea sintezei proteinelor sau funcției ribozomilor prin legarea de subunitățile:**

- 30S : tetracicline;
- 50S : cloranfenicol, macrolide, lincosamide;
- interferența dintre subunitățile 30S și 50S: aminoglicozide

### **IV gr. acțiune la nivelul aparatului nuclear prin :**

- inhibarea ARN polimerazei ADN-dependență și blocarea sintezei ARN-mesager urmată de scăderea sintezei proteinelor ribozomale: ansamicinele (rifampicina;etc.)



### **III. Clasificarea antibioticelor după modul de acțiune**

**I gr – antibioticele cu efect bactericid** – intoxicarea ireversibilă a germenilor microbieni la CMI. Acțiunea bactericidă poate fi:

- **Absolută** – afectează germeni atît în stare de repaus cât și în faza de multiplicare:
  - polimixinele;
  - aminoglicozidele
  - ansamicinele
- **Degenerativă** – afectează germeni numai în faza de multiplicare:
- beta-lactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii),
- glicopeptidele;

**II gr – Antibioticele cu efect bacteriostatic** – inhibarea multiplicării germe- nilor cu liza in vivo prin mecanismelor de apărare ale organismului (fagocitoza etc.):

- tetraciclinele;
- amfenicolii;
- macrolidele,;
- lincosamidele.



### **IV. Clasificarea antibioticelor după spectrul de acțiune**

**I gr. – cu influență preponderentă asupra florei gram-pozitive:**

- Penicilinele biosintetice; – izoxazolilpenicilinele;
- macrolidele; – azalidele; – lincosamidele;
- glicopeptidele; – fuzidina; – cefalosporinele I gen.;

#### **Spectrul:**

**Cocii gram+:** stafilococi; streptococi; enterococi; peptostreptococi; pepto- coci.

**Cocii gram-:** neiseria (gonococi; meningococi), moraxella

**Bacilii gram+:** Bac.antracis; Clostridium perfringens, Clostridium tetani; Clostridium difficile; Corinebacterium diphtheriae; Listeria monocytogenes; Erysipelotrix;

**Spirochete** : treponema palidum; leptospira

**Actinomicete** : actinomyces israeli

**Atipici** (Mycoplasma, legionele, chlamidia) – macrolide, azalide.

**II gr. – cu influență preponderentă asupra florei gram-negative:**

- polimixinele; aminoglicozidele;
- amino-și carboxipenicilinele; cefalosporinele II gen.

**Spectrul:**

**Bacilii gram-** E.coli, H.influenzae, Pr.vulgaris și mirabilis, Salmonella spp., Shighella; Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa (bac. piocianic), , Enterobacter; Setația, Citrobacter. Acinetobacter, Bac. fragilis

**cocii gram- cocii gram+;**

**Aminoglicozidele:** Brucella; Yersinia pestis; Francisella tularensis; Micobacterium tuberculosis; Micobacterium avum

**III gr. – Cu spectru larg de acțiune**

- tetraciclinele;
- cloramfenicolul;
- ansamicinele.

**Spectrul:**

- cocii gram+; cocii gram-; bacilii gram+; bacilii gram-;
- ricketsiile; chlamidiile; ureaplasma; vibriunii; micoplasma; protozoare;

**IV gr. – Cu spectru “ultralarg”**

- ureidopenicilinele;
- monobactamii;
- cefalosporinele gen.III,IV, V;
- carbapenemii;
- asocieri beta-lactamine +inhibitori beta-lactamaze

**Spectrul:**

- agenți cu polirezistență;
- agenți intraspitalicești (nozocomiali)



## Indicațiile

### Penicilinele naturale

A. de elecție: (monoterapie)

- Infecții streptococice;
- erizipel;
- pneumonia pneumococică extraspitalicească;
- scarlatină;
- antrax, difterie, gangrena gazoasă;
- sifilis, leptospiroză;
- listerioză, boala Lyme (borelioză);
- actinomicoză.

B. în doze mari ca monoterapie:

- meningita meningococică și pneumococică;
  - sepsis str.pneumoniae.
- C. în asociere cu aminoglicozidele:
- septicemiile și endocarditele cu streptococi sensibili.
- D. profilaxia antitetanică în traumatologie și infecțiile plăgilor prin mușcături de animale.
- E. profilaxia reumatismului.

## **Penicilinele semisintetice**

### **1. Grupa oxacilinei –**

- infecții cu stafilococi (sigure sau presupuse) rezistenți la benzilpenicilină;
- infecții grave cu stafilococi penicilinazorezistenți (septicemie, endocardite) în asociere cu aminoglicozide

### **2. Aminopenicilinele**

- infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (otita medie acută, sinusită, acutizarea bronșitei cronice, pneumoniile extraspitalicești);
- infecții urinare extraspitalicești (cistita acută, pielonefrită);
- meningita cu H.influenzae sau L. monocitogenes (ampicilină);
- endocardita (ampicilină+streptomicină sau gentamicină);
- infecții intestinale: salmoneloză, șigeloză (ampicilina);
- ulcer gastric și duodenal (amoxicilina);
- profilaxia endocarditei.

### **3. Carboxipenicilinele**

- Carbenicilina și ticarcilina în infecțiile nosocomiale cu Ps.aeruginosa în asociere cu aminoglicozidele de generația II-III, fluorochinolonele.
- Ticarcilina/clavulanat în infecțiile grave, preponderent nosocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare; – infecțiile urinare complicate;
  - infecțiile intraabdominale; – infecțiile bazinului mic;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi; – infecțiile oaselor și articulațiilor;
  - sepsis.

### **4. Ureidopenicilinele :**

- Infecțiile cu Ps.aeruginosa (în asociere cu aminoglicozidele).
- Piperacilina/tazobactam în infecțiile grave, preponderent nozocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi, inclusiv – piciorul diabetic;
  - infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile bazinului mic și complicațiile septicopurulente după naștere;
  - infecțiile biliare, peritonita biliară, abces hepatic;
  - infecțiile urinare (complicate, pe fondal de cateter permanent);
  - infecțiile pe fundal de neutropenie și stări imunodeficitare.



## **Reacțiile adverse ale penicinelor**

### **Reacțiile alergice**

- 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 (se întâlnesc rar);
- **șocul anafilactic**

### **Reacțiile cauzate de acțiunea antibacteriană**

- superinfecția cu agenți rezistenți la peniciline (Pseudomonas, E.coli, Proteus, B.fragilis) sau candidoze;
- reacția de bacterioliză (acutizare, Herkheimer)
- Dereglările dispeptice – greață, vomă, diaree, enterite, disbacterioză intestinală.

### **Reacțiile la administrarea parenterală:**

- i/m – dureri, afectarea nervilor periferici (pareze, paralizii), necroză aseptică;
- la administrarea endolumbală –hiperreflexie, vomă, rigiditate musculară și convulsii;
- i/v – flebite și tromboze.

### **Alte efecte nedorite**

- Benzilpenicilina în doze mari pot avea acțiune iritantă asupra SNC;
- Carboxipenicilinele pot provoca dereglări electrolitice (hipernatriemie, hipopotasiemie), creșterea transaminazelor, nefrite interstițiale, convulsii la doze mari;
- anemie, leucopenie (mai des la preparatele semisintetice).



## **Cefalosporinele: indicațiile**

### **I generație**

#### **Cefazolina**

- profilaxia perioperatorie în chirurgie;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- infecțiile respiratorii și urinare (actualmente nu se consideră argumentată, datorită răspândirii tulpinilor rezistente);

#### **Cefalexina**

- tonsilite și faringite streptococice (ca preparat de alternativă);

- infecțiile pielii și țesuturilor moi extraspitalicești de gravitate ușoară și medie.

## **II generație**

### **Parenterale:**

- pneumonia extraspitalicească ce necesită spitalizare;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi extraspitalicești;
- infecțiile urinare (pielonefrită de gravitate medie și gravă);
- profilaxia perioperatorie în chirurgie.

### **Perorale:**

- infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (otita medie acută, sinusita acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonia extraspitalicească);
- infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate ușoară și medie, pielonefrita la gravide și femeile care alăptează, cistita acută și pielonefrita la copii).

## **III generație**

### **Cefotaxim, ceftriaxon**

- infecțiile extraspitalicești (gonoree, otita medie acută- ceftriaxon);
- infecțiile grave extraspitalicești și nosocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi;
  - infecțiile oaselor și articulațiilor; – infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile bazinului mic; – salmoneloza generalizată;
  - meningita; – sepsis.

### **Ceftazidim, cefoperazona**

- infecțiile grave extraspitalicești și nozocomiale de diferită localizare cu Pseudomonas sau Acinetobacter;
- infecțiile pe fundalul neutropeniei și imunodeficienței.

### **Cefixim, ceftibuten**

- infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate ușoară și medie, pielonefrita la gravide și femeile care alăptează, cistita acută și pielonefrita la copii);
- etapa perorală a terapiei în trepte, în diferite infecții grave extraspitalicești și nosocomiale cu bacterii gram-negativ după atingerea efectului stabil de la utilizarea preparatelor parenterale;
- infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (nu se recomandă ceftibutenul în cele de etiologie pneumococică).

### **Cefoperazonă+sulbactam**

- infecțiile grave preponderent nosocomiale provocate de germenii cu poli-rezistență sau infecții mixte:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare; – infecțiile intraabdominale;

- infecțiile bazinului mic; – infecțiile urinare complicate; – sepsis.
- b) infecțiile pe fundalul neutropeniei și imunodeficienței.

#### **IV –V generație: cefepim, cefpirom**

- infecțiile grave, preponderent nosocomiale, provocate de germenii cu poli-rezistență:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia, abcesul pulmonar, empiemul pleurei);
  - infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile urinare complicate;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi;
  - infecțiile oaselor și articulațiilor;
  - sepsis.
- infecțiile pe fundalul neutropeniei și imunodeficienței.



#### **Reacțiile adverse ale cefalosporinelor**

##### **Reacții alergice:**

- de tip anafilactic;
- febră, hiperemie, edem;
- erupții cutanate însoțite de prurit;
- sindromul Stevens-Johnson (vezicule, descuamarea epitelului).

##### **Dereglări hematologice**

- anemia hemolitică autoimună;
- hipoprotrombinemie cu hemoragii (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxef).

**Nefrotoxicitatea cefalosporinelor** este mică, dar poate fi potențată la asocieră cu alte preparate nefrotoxice (aminoglicozide, polimixine, furosemid etc.)

##### **Dereglări digestive**

- stază biliară (dureri în hipocondriul drept, în regiunea epigastrică, grețuri, vomă, anorexie – ceftriaxon);
- colită pseudomembranoasă (prin superinfecția cu *Clostridium difficile*).

##### **Disbacterioză și suprainfecție**

- superinfecția cu bacteriile gram-pozitive (în primul rând enterococi, stafilococi).

##### **Reacții locale**

- dureri și infiltrate la administrarea i/m;
- flebite la administrarea i/v.



## **Carbapenemii**

**Indicațiile – Infecții grave, preponderent nosocomiale, provocate de germenii cu polirezistență și mixte:**

- pneumonie, abscese pulmonare, empiemul pleurei;
- infecții urinare cu complicații;
- infecții intraabdominale;
- infecții ale bazinului mic;- sepsis;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- infecțiile oaselor și articulațiilor (numai imipenem);
- endocardită (numai imipenem);
- infecțiile bacteriene la pacienții cu neutropenie; meningită (numai mero-penem).

### **Reacțiile adverse:**

- grețuri, vomă, diaree, creșterea enzimelor hepatice (incidența până la 5%), diaree;
- erupții cutanate (1-1,5%); reacțiile alergice pot fi încrucișate cu penicilinele;
- la bolnavii cu insuficiență renală administrarea dozelor mari de imipenem poate provoca convulsii (imipenem);



## **Macrolidele**

### **Indicațiile**

- infecțiile căilor respiratorii superioare (faringita, tonsilita, sinusita acută, otita medie acută);
- infecțiile căilor respiratorii inferioare (bronșite cronice, BPCO, pneumonia extrasplalicească, inclusiv atipică);
- difteria (îndeosebi la purtători); tusea convulsivă, eritrasma; antraxul,
- infecțiile cavității bucale (periodontita, periostita);
- infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- gastroenterita cu campilobacter (eritromicina);
- ulcer gastric și duodenal (claritromicina);
- infecțiile urinare sexual transmisibile (clamidioza, sifilis limfogranuloma etc.);
- toxoplasmoza (spiramicina, josamicina, azitromicina);
- criptosporidoza (spiramicina, roxitromicina);
- boala Lyme (azitromicina);
- listerioza, actinomicoza;
- infecțiile cu micobacterii (*M.avium*) la bolnavii cu SIDA (claritromicina, azitromicina);
- infecțiile cu *Propionibacterium acnes* (eritromicina, azitromicina);
- profilaxia endocarditei bacteriene, inclusiv în stomatologie (azitromicina, claritromicina);



- profilaxia tusei convulsive la persoanele ce au contactat cu bolnavii (eritromicina);
- profilaxia reumatismului (eritromicina în alergie la peniciline);
- sanarea purtătorilor de meningococ (spiramicina);
- decontaminarea intestinului înainte de intervenții pe intestinul gros (eritromicina+kanamicina).



### Reacțiile adverse

- dereglări dispeptice – epigastralgie, anorexie, grețuri, vomă, diaree, meteorism;
- au fost semnalate cazuri de acțiune hepatotoxică cu hepatită colestatică și creșterea enzimelor hepatice.
- rar – colită provocată de Clostridium difficile.
- rareori – reacții alergice: erupții cutanate, edem Quincke.



### Lincosamidele

#### Indicațiile

- tonsilite, faringite streptococice;
- infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia prin aspirație, abcesul pulmonar, empiemul pleurei);
- infecțiile pielii și țesuturilor moi, inclusiv piciorul diabetic;
- infecțiile oaselor și articulațiilor;
- infecțiile intraabdominale (peritonită, abces);
- infecțiile bazinului mic (endometrită, anexită, salpingooforită, abces negonoreic al tubilor și ovarelor, pelviocelulită, infecții vaginale anaerobe postoperatorii);
- toxoplasmoză (clindamicina în asociere cu pirimetamina);
- vaginoza bacteriană (topic);
- acnee vulgare (topic);
- malaria tropicală rezistentă la clorochină (clindamicina).

#### Reacții adverse:

- dereglări dispeptice (dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree);
- colita pseudomembranoasă;
- reacții alergice: erupții cutanate, însoțite de eritem, prurit;
- rar poate apărea neutropenie, trombocitopenie.



## Aminoglicozidele

### Indicațiile

Tratament empiric (cel mai frecvent în asociații):

- infecțiile grave cu bacili gram- negativ sensibili;
- artrită septică;
- meningită și osteomielită posttraumatică și postoperatorie;
- infecții grave cu bac.piocianic (cu peniciline, cefalosporine, inclusiv la bolnavii febrili, leucopenici, cu rezistență micșorată);
- infecții cu enterococ (cu benzilpenicilină, ampicilină, vancomicină);
- infecții stafilococice penicilinorezistente (cu oxacilină și similare);
- sepsis de etiologie necunoscută;
- profilaxia și tratamentul infecțiilor abdominale și pelvine în asociate cu antibioticele active împotriva Bac.fragilis;
- pielonefrite;
- pneumoniile nozocomiale (cu o cefalosporină);
- picior diabetic;
- tratamentul și profilaxia infecțiilor oftalmice (kanamicina);
- Streptomicina – tuberculoză, tularemie; bruceloză; pestă; endocardită enterococică (în asociere cu peniciline).
- decontaminarea intestinului în intervențiile planice pe intestinul gros (neomicina, kanamicina cu eritromicina)



### Reacțiile adverse

#### Ototoxicitate – leziuni cohleare și vestibulare.

- aminoglicozidele cumulează în perilimfa urechii interne, cu acțiune toxică asupra epiteliului nervos cohlear și vestibular;
- kanamicina și amikacina provoacă îndeosebi tulburări cohleare;
- streptomicina și gentamicina – vestibulare;
- tobramicina – tulburări cohleare și vestibulare în raport egal;

#### Nefrotoxicitate – incidența 2-10%.

- antibioticele diminuează filtrarea glomerulară și afectează celulele tubulare proximale, datorită inhibării fosfolipazei necesare pentru formarea prostaglandinelor
- riscul crește odată cu prezența leziunilor renale preexistente, vârsta înaintată, asocierea cu alte remedii nefrotoxice (vanconicina, cefalosporine, amfotericina B, polimixină);

#### Bloc neuromuscular

- blocul neuromuscular este cauzat de inhibiția eliberării acetilcolinei din terminațiile presinaptice și reducerii reactivității postsinaptice;
- miastenia gravis, hipocalciemia marcată, asocierea miorelaxantelor cresc riscul blocului. Calciul este antagonist în acest caz.

SNC – cefalee, somnolență, parestezii, convulsii, fibrilații musculare

**Reacții alergice** – erupții cutanate, febră, eozinofilie



## **Tetraciclinele**

### **Indicațiile**

- infecțiile cu clamidii (tracom, psitacoza, uretrite, prostatite, cervicite);
- infecții cu micoplasme;
- boala Lyme, tifosul recurent;
- riketsioze;
- zoonoze bacteriene (bruceloză, leptospiroză, antrax, tularemie, pestă);
- infecțiile căilor respiratorii inferioare (acutizarea bronșitei cronice, pneumonia extrahospitalicească, inclusiv atipică);
- infecții intestinale (holera, iersinioză);
- infecții ginecologice (anexita, salpingooforita etc.);
- acnee vulgară și rozacee;
- infecția plăgilor după mușcătura animalelor;
- infecții oftalmice;
- infecțiile urinare sexual transmisibile (sifilis, la alergia la peniciline);
- actinomicoză;
- ulcer gastric și duodenal;
- profilaxia malariei tropice.



### **Reacțiile adverse**

#### **tubului digestiv, pot fi:**

- fenomene de iritație gastrică și intestinală – pirozis, greață, vomă, dureri epigastrice, diaree;
- fenomene de disbacterioză intestinală și infecții enterice cu *Pseudomonas*, *Proteus*, stafilococi, *Candida* și alte bacterii rezistente la tetracicline;
- din cauza iritării mucoasei bucale – stomatite ulceroase;
- pot favoriza carența de vitamine.

#### **Acțiunea hepatotoxică (pe fundal de afecțiuni preexistente).**

- dozele mari, steatoză hepatică;
- cazuri de necroză hepatică

#### **Acțiunea nefrotoxică este mai frecventă la tetraciclinele naturale:**

- tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie și aminoacidurie, glucozurie, acidoză, grețuri și vomă;
- asocierea tetraciclinelor cu diureticele poate duce la retenția azotului;
- 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 fenomene toxice, inclusiv afectarea toxică a rinichiului cu degenerescența grasă a celulelor tubulare;
- la gravide fenomene de insuficiență hepato-renală cu icter, acidoză, retenție azotată și șoc.

### **Oasele și dinții.**

- cumulează 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 bombarea fontanelor. Din aceste motive tetraciclinele sunt contraindicate la femeile însărcinate și copiii mai mici de 8, chiar 12 ani.

### **Fotosensibilizarea.**

- provoca fenomene de fotosensibilizare la razele solare și ultraviolete mai ales la persoanele blonde;
- reacțiile fototoxice sunt însoțite uneori de febră mare.

### **Deregările vestibulare.**

- dereglări vestibulare însoțite de vertijuri, greață, vomă

### **Acțiunea toxică locală asupra țesuturilor.**

- administrarea intravenoasă – tromboze venoase;
- injectarea intramusculară provoacă acțiune iritantă locală dureroasă.

### **Diverse:**

- suprainfecții (candidomicoze, enterite stafilococe și pseudomembranoase);
- efect antianabolic;
- leucocitoză, trombocitopenie (tratament îndelungat);
- reacții alergice (dermatite, edem Quincke, febră, reacții anafilactoide).



## **Amfenicolii**

### **Indicațiile**

Cloramfenicolul trebuie utilizat ca antibiotic de rezervă în tratamentul unor infecții grave, când preparatele antibacteriene mai puțin toxice sunt inefficiente sau contraindicate:

- abcese cerebrale provocate de *Bacteroides fragillis* și alte microorganisme sensibile;

- tratamentul de urgență al febrei tifoide provocate de Salmonella typhi (nu este avantajos la purtătorii de Salmonella typhi);
- meningite provocate de H. influenzae, Neisseria meningitidis, Str.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 tetraciline în cazurile când tetraciclinele sunt contraindicate).



## **Reacțiile adverse**

### **Acțiunea toxică asupra hematopoezei**

- deprimarea reversibilă a măduvei osoase cu anemie, leucopenie și trombocitopenie.
- deprimarea hematopoezei cu pancitopenie – anemie aplastică, leucopenie sau agranulocitoză, trombocitopenie;
- anemie hemolitică – în prezența deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

### **Deregări digestive**

- dispeptice – grețuri, vomă, diaree; disbacterioză cu candidoza mucoaselor (în special a cavității bucale și a vaginului);
- rectocolita pseudomembranoasă survine foarte rar.

### **Deregări neurologice**

- complicații neuropsihice de ordin toxic prin nevrită optică, polinevrite, mai rar – confuzie mintală, delir.

### **La nou-născuți – “sindromul cenușiu”**

- simptomele clinice ale “sindromului cenușiu”: vomă, anorexie, hipotermie, tahipnee, cianoză cu culoarea cenușie a pielii, letargie;

### **Cauzate de acțiune antibacteriană:**

- reacția de bacterioliză (Hercsheimer)

## **Ansamicinele**

### **Spectrul antibacterian include:**

- Micobacterii – Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri,
- coci gram-pozitiv – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi,

- coci gram-negativ – meningococi, gonococi,
- Bacili gram pozitiv : Clostridium spp., Bacillus anthracis.
- Brucella spp.,
- M/O atipice -Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila,
- Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gram-negativ.



### Indicațiile

- 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).



### Reacțiile adverse

- afectarea toxică a ficatului cu creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie;
- dereglări dispeptice – grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale;
- reacții alergice – urticarie, edem Quincke, artralgi, febră;
- din partea SNC – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie;
- din partea rinichilor – nefrită interstițială;
- reacții imunoalergice – trombocitopenie, anemie hemolitică.



### Glicopeptidele

#### Indicațiile

- infecțiile provocate de S.aurens OSSA și ORSA;
- infecțiile stafilococice în alergii la β-lactamine;
- infecțiile grave cu Enterococcus spp., B.cerreus, F. meningosepticum;
- endocardita infecțioasă, provocată de Str.bovis în alergii la β-lactamine;
- endocardita infecțioasă, produsă de E. faecalis (în asociere cu gentamicina);
- meningita provocată de Strp. pneumoniae, rezistentă la peniciline;

#### Tratamentul empiric al infecțiilor grave de etiologie stafilococică presupusă:

- endocardita infecțioasă a valvei tricuspide sau protezate (în asociere cu gentamicină);
- sepsis asociat cateterului; meningita posttraumatică sau postoperatorie (în asociere cu cefalosporinele gen. III sau fluorochinolonele);

- peritonită în dializa peritoneală;
- febra neutropenică (la insuficiența terapiei inițiale).
- intern în colita pseudomembranoasă cu Cl.dificile;
- profilaxia infecției plăgilor în intervenții ortopedice și cardiocirurgicale (în pericol de ORSA)
- profilaxia endocarditei la pacienții cu risc major.

~ ● ~

~ ● ~

### Reacțiile adverse:

- tromboflebite (flebite locale);
- reacții alergice (eritematoase și urticariene, febră, frison, sindrom Stivens-Djonson, șoc anafilactic);
- oto- și nefrotoxicitate;
- leucopenie, neutropenie (agranulocitoză), anemie, trombocitopenie, eozinofilie;
- Sindromul “omului roșu”

~ ● ~

~ ● ~

## Polimixinele

### Indicațiile

#### Polimixina M topic-

Topic:

- otita externă;
- ulcere corneene și alte infecții oculare superficiale (în deosebi, provocate de bac. piocianic);
- profilaxia și tratamentul infecțiilor pielii cu germeni sensibili;
- **înainte, în timpul și după intervențiile chirurgicale – reduce infectarea plăgii.**
- aerosol: infecții traheo-bronșice cu germeni gram-negativ;
- intrarahidian – în meningita cu bac.piocianic;
- oral: – dispepsiile colibacilare la sugari și copii;- dizenteria baciliară acută și cronică.

#### Polimixina B

- parenteral –infecții grave cu bacilii gram-negativ sensibili (rezistenți la aminoglicozide, fluorchinolone, cefalosporine,).

#### Colistina

- pneumoniile provocate de Ps.aeruginosa la copii cu mucoviccidoză
- maladii provocate de bacilii gram- cu polirezistență la alte antibiotice.

~ ● ~

~ ● ~

## Reacțiile adverse

foarte toxice mai ales la utilizarea sistemică

- **nefrotoxicitate** – proteinurie, cilindrurie și hematurie, apoi (cu mărirea dozei) scade filtrarea glomerulară și crește azotemia. hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie
- **neurotoxicitate** – parestezii periorale, vertij, tulburări de vedere, instabilitate vasomotorie, stare confuzivă;
- **paralizia musculaturii striate** cu oprirea respirației datorită blocării plăcii terminale motorii;
- **acțiune iritantă locală, reacții meningiale** la introducerea intrarahidiană;
- rar reacții alergice.



## Fuzidina

### Indicațiile

- procese provocate de agenți microbieni gram-pozitiv, 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 asocieri cu glucocorticoizi) în dermatoze infectate.

### Reacțiile adverse

- incidența 10-20%;
- tubul digestiv intensitate ușoară sau medie: grețuri, vome, dureri abdominale, diaree, creșterea tranzitorie a transaminazelor, stază biliară, icter;
- reacții alergice, eozinofilie,
- Rar – trombocitopenie;
- i/v. – flebite, tromboflebite



## Rezistența microbială

### Naturală și dobândită;

- De tip streptomycinic „sau brusc step” – se caracterizează prin mutații după una sau două contacte cu antibioticul și nu depinde de doza lui (e caracteristică pentru streptomycină, rifampicină, novobiocină., macrolide, fuzidină);
- De tip penicilinic lent, „multiple step” – se caracterizează prin mutații multiple cu majorarea dozei (e caracteristică pentru peniciline, cefalosporine, tetraciline, cloramfenicol, polimixine, vancomycină);
- Cromozomială – transferul materialului genetic încadrat în cromozomi prin intermediul mutațiilor spontane sau depresiei genelor ce controlează sinteza de enzime;



- Extracromozomială – informația despre rezistență se conține în plasmide-elemente de ADN, care cuprind factori S, responsabili de rezistență. Se transmite între aceleași tulpini de germeni sau la tulpini diferite, dar limitat între germenii, aparținând la specii sau genuri diferite.



### **Mecanismele biochimice**

- Microorganismele produc enzime care inactivează antibioticul:
  - beta-lactamazele inactivează penicilinele și cefalosporinele;
  - acetilazele, adenilazele, fosforilazele – aminoglicozidele;
  - macrolidfosfotransferaza -macrolide
- M/o modifică permeabilitatea prin sisteme transportoare. (glicopeptidele);
- La m/o se produce alterarea locului de acțiune pentru antibiotic (macrolide, aminoglicozide, tetraciclina, ansamicine).
- La m/o se formează căi metabolice modificate ce le permite a evita reacțiile inhibate de antibiotic.
- M/o produc enzima modificată capabilă să îndeplinească funcția metabolică proprie, care este puțin afectată de antibiotic.
- M/o dezvoltă pompe de eflux ce expulzează antibioticul din celula bacteriană (macrolidele, tetraciclina).



### **Mecanismele genetice ale rezistenței**

- Conjugarea – proces sexual de transmitere a materialului genetic la contactul direct prin intermediul punților plasmatiche. Rezistența apare repede și poate fi chiar polirezistență;
- transformarea – procesul de transmitere a materialului, ce conține ADN de la celulele lezate de recipienti. In acest caz pot fi transmise molecule întregi de ADN sau fragmente;
- traducerea – transmisia materialului genetic, ce determină rezistența, (fragmente mici ale genomului) prin intermediul bacteriofagilor.

### **Căile de combatere a rezistenței**

- sinteza și utilizarea de antibiotice noi rezistente la enzime (peniciline și cefalosporine de gen. III și IV, aminoglicozide semisintetice);
- sinteza de substanțe care inactivează enzimele microbiene, relevând efectul antibioticului (acidul clavulonic, sulbactamul etc.);
- Sinteza de noi clase de antibiotice;
- utilizarea de doze majore;
- excluderea antibioticelor din administrare pentru o anumită perioadă de timp (6-12 luni);
- interzicerea administrării locale neargumentate a antibioticelor.



## **OMS agenții patogenici cu rezistență periculoasă**

### **I gr. – cu un grad foarte mare de rezistență**

- *Acinetobacter baumannii* – rezistent la carbapenemi
- *Pseudomonas aeruginosa* – rezistent la carbapenemi
- *Enterobacteriaceae* – rezistent la carbapenemi, ce produc beta-lactamaze cu spectru larg

### **II gr.- cu un grad mare de rezistență**

- *Enterococcus faecium* – rezistent la vancomicină
- *Staphylococcus aureus* – rezistent la meticilină, moderat rezistent la vancomicină
- *Helicobacter pylori* – rezistent la claritromicină
- *Campylobacter* spp. – rezistent la fluorochinolone
- *Salmonellae* – rezistent la fluorochinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, – rezistent la cefalosporine, fluorochinolone

### **III gr. – cu un grad moderat de rezistență**

- *Streptococcus pneumoniae* – nesensibil la penicilină
- *Haemophilus influenzae* – rezistent la ampicilină
- *Shigella* spp. – rezistent la fluorochinolone



## **Antibioticele antistafilococice**

### **• Staphylococcus aureus**

#### **sensibil la meticilină:**

- I linie: oxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, cefazolină
- De rezervă: Vancomicină, cefalosporine gen.III-IV, clindamicină, eritromicină

#### **rezistent la meticilină:**

- I linie: Vancomicină
- De rezervă: teicoplanină, fluorochinolone (levofloxacină, moxifloxacină) rifampicină, linesolid

#### **Rezistenți la vancomicina**

- Linesolid, eperesolid



## **Antibioticele efective în infecții gram-negative**

### **Pseudomonas aeruginosa**

- I linie: Peniciline antipseudomonas, cefalosporine III-IV gen. (+aminoglicozidă în infecții grave,, ciprofloxacina (infecții urinare)
- De rezervă: Aztreonam sau imipenem (+aminoglicozidă în infecții grave), ceftazidimă + aminoglicozidă, ciprofloxacina + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecții grave);

## **Haemophyllus influenzae**

- I linie: Ceftriaxon sau cefotaxim, cloramfenicol, amoxicilină-clavulanat
- De rezervă: Doxiciclină, cefuroxim axetil, ciprofloxacină, aztreonam, azitromicină

## **Enterobacter spp**

- I linie: Aminoglicozide, imipenem Penicilină cu spectru lărgit,
- De rezervă: fluorochinolone, cefalosporine IV și V generație;

## **Proteus mirabilis și vulgaris**

- I linie: aminoglicozide, cefalosporine gen.III
- De rezervă: Amoxicilină-clavulanat, aztreonam, imipenem, fluorochinolone;

## **Serratia**

- I linie: Imipenem, cefoxitină, cefotetan sau cefalosporină gen.III, penicilină cu spectru lărgit + aminoglicozidă
- De rezervă: ampicilină, cloramfenicol aztreonam, penicilină antipseudomonas+inhibitori beta-lactamaze



## **Asocierea antibioticelor**

### **Criteriile de asociere:**

**Spectrul de acțiune** (acțiunea sinergică pe un agent concret sau lărgirea agenților ce pot fi curinși de asociere);

### **Mecanismul de acțiune și efectul antibacterian;**

**Reacțiile adverse posibile** (neadecvate asocierile cu efecte adverse similare sau potențial toxic major).



## **Indicațiile asocierii antibioticelor**

### **1. Tratamentul empiric (agentul nu este cunoscut)**

- infecțiile grave – inițial până la izolarea, identificarea și stabilirea sensibilității

### **2. Infecțiile multimicrobiene:**

- Peritonita prin perforație intestinală;
- Endometrita; – Infecții posthisterectomice (agenți gram- și anaerobi);
- Bolnavi cu neutropenie (prin citotoxice anticanceroase) – infecții cu bacterii endogene (E.coli,Klebsiella, Pr.mirabilis, Ps.aeruginosa, Staph. aureus).

### **3. Potențarea efectului antibacterian față de un anumit agent:**

- Endocardita enterococică și cu Str.viridans;

- Tuberculoza; – inf. Grave cu Ps.aeruginosa;
- Inf. Cu Staph. Aureus și Staph. Epidermidis

#### 4. Preîntâmpinarea rezistenței bacteriene:

- tuberculoza; – inf. Cu H.pylori; – inf cu stafilococi



### Asocierile antibioticelor

#### Cele mai efective și recomandate:

- beta-lactaminele + aminoglicozidele;

#### Permise (pentru lărgirea spectrului):

- Beta-lactamine + macrolide, lincosamide;
- Aminoglicozide+ fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Macrolide, lincosamide+ fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Tetraciline,cloramfenicol + macrolide, lincosamide;
- Tetraciline,cloramfenicol + fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Aminoglicozide + tetraciline, cloramfenicol;
- Beta-lactamine + fluorchinolone;
- **Între beta-lactamine.**

#### Asocieri antagoniste,nerecomandabile:

- Beta-lactamine + tetraciline, cloramfenicol;

#### Asocieri interzise:

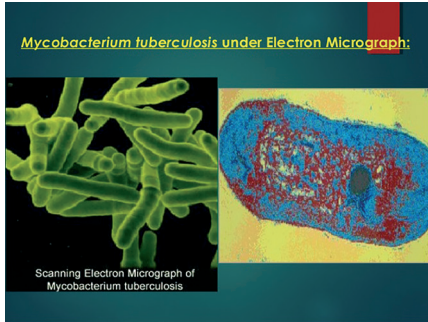
- Aminoglicozode + polimixine;
- Tetraciline + cloramfenicol;
- Macrolide +lincosamide;



### Reacțiile adverse ale antibioticelor

1. **Intoleranță la locul administrării** (oral, i/m; i/v; intrarahidian; intraperitoneal);
2. **Toxice** (nefrotoxicitate; hepatotoxicitate; ototoxicitate; neurotoxicitate; medulotoxicitate etc.);
3. **Alergice** (generale; cutaneo-mucoase; pulmonare; renale; nematologice; șoc anafilactic etc.);
4. **Biologice** (dismicrobisme; suprainfecții);
5. **Bacteriologice** (fenomenul Herxheimer; șoc endotoxic);
6. **Metabolice** (dismetabolisme; hipo- și avitaminoze);
7. **Embriotoxicitate, teratogenitate, fetotoxice;**
8. **La nou-născuți și sugari;**
9. **Interferența imunității postinfecțioase** (recăderi; reinfecții; cronicizare);
10. **Interferențe medicamentoase** (cu solvenții; cu alte antibiotice, cu alte medicamente).

### 3.30. Preparatele antituberculoase, antileproase, antiprotozoice și antihelmintice



<u>Clasificare științifică</u>	
Regn:	<u>Bacteria</u>
Încrângătură:	<u>Actinobacteria</u>
Clasă:	<u>Actinobacteria</u>
Ordin:	<u>Actinomycetales</u>
Subordin:	<u>Corynebacterineae</u>
Familie:	<u>Mycobacteriaceae</u>
Gen:	<u>Mycobacterium</u>
Specie:	<u>M. tuberculosis</u>



#### Preparatele antituberculoase

##### I. Clasificarea după apartenența de grup :

###### A. Antibiotice:

1. **Ansamicinele:** rifampicină, rifabutină, rifaximină;
2. **Aminoglicozidele:** streptomycină, kanamicină, amikacină;
3. **Macrolidele:** claritromicina etc.;
4. **Beta-lactaminele:** amoxicilină/clavulanat, meropenem, imipenem;
5. **Diverse:** cicloserina, viomicina, capreomicina;

###### B. Preparate chimioterapice sintetice:

1. **Fluorochinolonele:** levofloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină;
2. **Oxazolidinionele:** linezolid, sutezolid, delpazolid, contezolid etc.;



###### C. Preparate sintetice:

1. **Derivații hidrazidei acidului izonicotinic:** isoniazidă, ftivazida, metazida;
2. **Derivații butanolului:** etambutol;
3. **Derivații nicotinamidei:** pirazinamida, etionamida;
4. **Diarilchinoline:** – bedacvilina;
5. **Derivații de nitroimidazol:** delamanida, pretonamida;
6. **Riminofenazine:** clofazimina;
7. **Diverse:** acidul aminosalicilic, tioacetazona.

###### D. Preparate combinate:

- Rifampicina+isoniazida (rimactazid, rifinag)
- Rifampicina+isoniazida + piridoxina (rifacomb)
- Rifampicina+isoniazida + etambutol (mairin, act 3, etc.)

- Rifampicina+isoniazida + pirazinamida (rifacomb plus, macox ZH, zucox, etc.)
- Rifampicina+isoniazida + pirazinamida +etambutol (mairin P, rucox 4, act 4, etc.)
- Rifampicina+isoniazida+pirazinamida+etambutol+piridoxina (repin B6, etc.)



## Clasificarea preparatelor antituberculoase după mecanismul de acțiune

### A. Inhibitorii sintezei peretelui celular:

- **Inhibitorii sintezei acizilor micolici:** isoniazida, etionamida, pretonamida, delamanida, pirazinamida, tioacetazona;
- **Inhibitorii sintezei arabinogalactanului:** etambutol,
- **Inhibitorii sintezei peptidoglicanului:** meropenem, imipenem, amoxicilină/clavulanat, cicloserina, capuramicina.

### B. Inhibitorii sintezei proteinelor:

- **Aminoglicozidele:** streptomicina, kanamicina, ampicacina;
- **Macrolidele:** claritromicina etc.;
- **Oxazolidinonele:** linezolid, sutezolid, delpazolid, contezolid etc.;
- **Analogii pirazinamidei** – pirazinamida;

### C. Inhibitorii sintezei ARN și ADN:

- **Inhibitorii ADN-girazei și topoizomerazei: fluorchinolonele:** levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina;
- **Inhibitorii ARN-polimerazei: ansamicinele:** rifampicina, rifapentina, rifabutina;
- **Inhibitorii sintezei ADN: riminofenazine:** clofazimina;
- **Inhibitorii folaților, predecesorilor acizilor nucleici:** acidul paraaminosalicilic

### D. Inhibitorii metabolismului energetic:

- **Inhibitorii ATP-sintazei: Diarilchinoline** – bedacvilina;
- **Inhibă sisteme enzimatice:** pirazinamida.



## Clasificarea OMS

### A. preparatele utilizate în tratamentul TBC sensibile:

isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida;

### B. Preparatele utilizate în tratamentul TBC rezistente:

**Group A:** Fluorochinolone: levofloxacina, Moxifloxacina, gatifloxacina;

**Group B:** bedacvilina, delamanida, etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolid, clofazimina;

**Group C:** amikacina, capreomicina, kanamicina, meropenem, meropenem/clavulanat;

**Group D:** doze mari isoniazidă, acid aminosalicilic, rifabutina, amoxicilina-clavulanat.



## Ansamicinele

### Spectrul antibacterian include:

- Micobacterii – Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri,
- coci gram-pozitiv – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi,
- coci gram-negativ – meningococi, gonococi,
- Bacili gram pozitiv : Clostridium spp., Bacillus anthracis.
- Brucella spp.,
- M/O atipice -Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila,
- Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gram-negativ.



### Indicațiile

- 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).



### Reacțiile adverse

- Hepatotxicitate: ↑transaminazelor, hiperbilirubinemie;
- Inducția enzimelor microzomiale hepatice
- dereglări dispeptice – grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale;
- reacții alergice – urticarie, edem Quincke, artralgi, febră;
- din partea SNC – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie;
- din partea rinichilor – nefrită interstițială;
- colorarea urinei, sudorației, lacromelor în culoare roșie-portocalie
- reacții imunoalergice– trombocitopenie, anemie hemolitică



### Izoniazida

- Activitatea bactericida cea mai intensă
- Actionează în special pe populațiile cu multiplicare rapidă și extracelulare

### Indicațiile:

- Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (în combinații);
- Profilaxia tuberculozei.

### Reacțiile adverse

- 1) Hepatotxicitate;

- 2) SNC și SNP: nevrită periferică cu o frecvență de 15%, care este redusă la asocierea vit. B<sub>6</sub>:
  - nevrită optică; amețeli, ataxie; euforie, agitație,
  - ischemie, diminuarea memoriei; fenomene psihice; convulsii.
- 3) din partea tubului digestiv:
  - uscăciunea în gură; constipație; iritarea gastrică.
- 4) reacții alergice:
  - febră; erupții cutanate; limfadenită; hepatită; vasculită; sindrom reumatoid; sindrom lupoid.
- 5) afectarea hemopoezei: anemie; trombocitopenie; agranulocitoză; anemie hemolitică la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.



### **Etambutol**

Efect bacteriostatic modest. Nu are efect sterilizant

#### **Reacțiile adverse**

- 1) **Dereglări oftalmice:** nevrită optică (scăderea acuității vizuale, îngustarea câmpurilor vizuale periferice, discromatopsie pentru verde și roșu etc.) cu frecvența de 1-5% în dependență de doză;
- 2) **reacții alergice (sub 1%):** erupții cutanate; febră; artralгии; leucopenie, reacții anafilactice
- 3) **din partea tubului digestiv:** anorexie; diverse tulburări digestive, dureri în abdomen.
- 4) **neurologice:** cefalee; amețeli; confuzie; parestezie, halucinații.
- 5) **hiperuricemie**



### **Pirazinamida**

- Acțiune bactericidă moderată asupra micobacteriilor intracelulare, la pH acid
- Efect sterilizant potent în asociere
- Se utilizează numai în terapia combinată a tuberculozei, îndeosebi sensibile

#### **Reacțiile adverse:**

- hepatotoxicitate (cel mai toxic),
- hiperuricemie, accese de gută,
- dereglări digestive, greață, vomă, anorexie
- reacții alergice, micțiuni dificile, confuzie

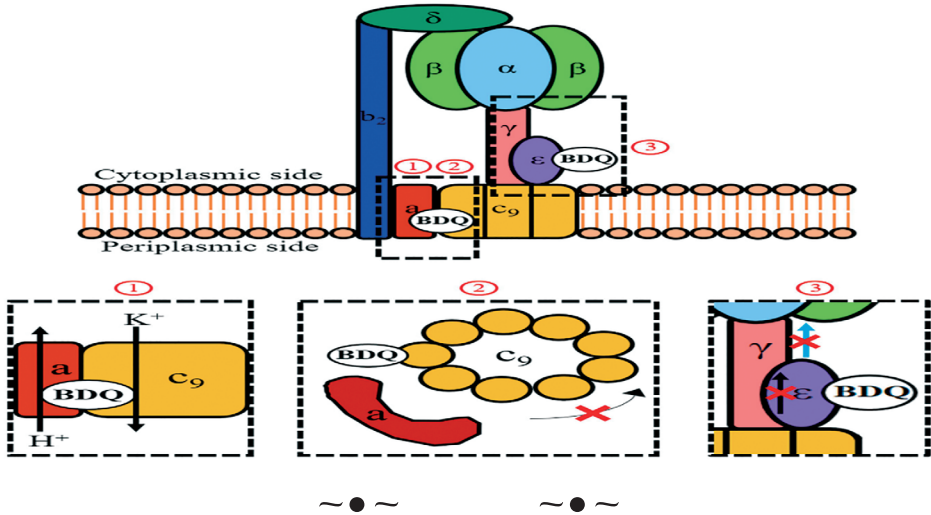


### **Bedacvilina**

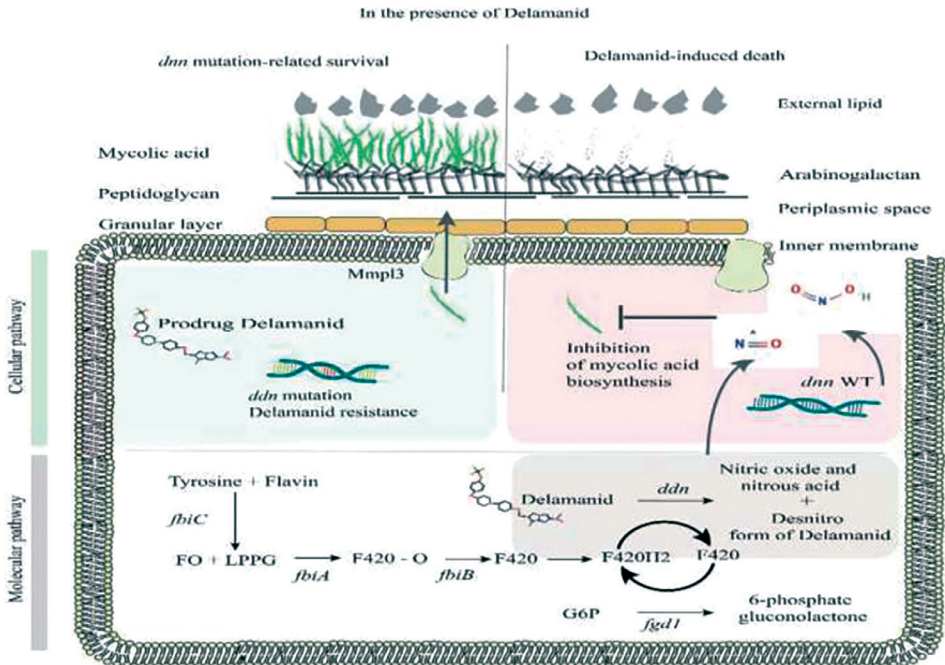
- Micobacteriile rezistente la medicamente sau cele în stare latentă utilizează în calitate de energie ATP, produsă de ATP-sintază pentru a menține o stare energizată.



- Bedacvilina manifestă acțiune selectivă și inhibă specific activitatea ATP-sintazei, prin influențarea subunitățile c și ε, esențiale în micobacteriile care se multiplică și cele în stare latentă.
- Bedacvilina, datorită acestui mecanism de acțiune, distinct de cel al rifamicinei și izoniazidei, este considerat un component eficient în cazul micobacteriilor cu polirezistență.
- Preparatul se utilizează în TBC cauzată de tulpinile rezistente la medicamente



## Nitroimidazolii



Delamanida și Pretomanida sunt promedicamente care sunt activate prin reducere de sistem enzimatic în NO și desnitrodelamanidă care inhibă biosinteza acizilor metoxi și ceto-micolici din componența peretelui celular micobacterian. Delamanida a fost aprobată pentru tratamentul tuberculozei polirezistente la adulți atunci când un alt regim de tratament nu poate fi utilizat din motive de rezistență sau tolerabilitate.



## Preparate antileproase

### Clasificarea

#### I. Preparatele de I linie

1. **Sulfonii** – difenilsulfona (dapsona – DDS), solasulfona, diucifona.
2. **Fenazine** – clofazimina.
3. **Ansamicine** – rifampicina.

#### II. Preparatele II linie

1. **Fluorochinolone** – ofloxacina, pefloxacina.
2. **Tetraciline** – minociclina.
3. **Macrolide**– claritromicina, azitromicina.

Dapsona, rifampicina și clofazimina- tratament polichimioterapic îndelungat – 2 ani!



### Mecanismele de acțiune

1. **Inhibarea sintezei acidului folic prin antagonism cu acidul paraaminobenzoic:** Sulfonii
2. **Inhibarea ADN-ului prin fixarea cu acesta:** Clofazimina
3. **Inhibarea sintezei ARN prin inhibarea ARN-polimerazei:** Rifampicina
4. **Inhibarea ADN-girazei și topoizomerazei IV:** Fluorochinolonele
5. **Inhibarea sintezei proteinelor :** macrolidele, tetracilinele.



### Dapsona

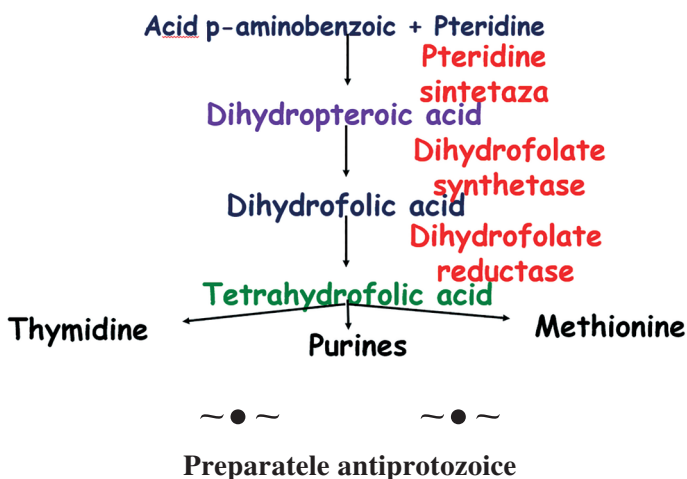
#### Mecanismul de acțiune:

- similar sulfamidelor bacteriostatic în doze obișnuite, bactericid – mari.
- Interferă procesul de sinteză a acidului folic datorită asemănări structurale cu acidul **p-aminobenzoic** cu blocarea **dihidropteroat sintetazei și inhibarea** încorporării **ac. paraaminobenzoic** în **acid dihidropteroic**, precursorul **ac. folic**.

**Indicațiile:** Datorită toxicității relativ mari este utilizat exclusiv în tratamentul leprei, unde e de I alegere.

#### Reacțiile adverse:

**Doze mari** – hemoliză, methemoglobinemie, anemii, SNC- nervozitate, psihoze, polinevrită, dereglări din partea TGI, hepatită, reacții alergice etc.



### Clasificarea

#### Preparatele utilizate în profilaxia și tratamentul malariei

- der.chinolinici: chinină, clorochină, meflochină, primachină, pirimetamină;
- sulfamide și sulfone – sulfadoxină;
- antibiotice: doxiciclină, clindamicină, azitromicină;
- analogii artemisinei: artesunat;
- preparate combinate: fansidar (pirimetamină + sulfadoxină).

#### Preparatele utilizate în tratamentul amebiazei

- Metronidazol clorochină emetină, chiniofon tetraciline

#### Preparatele utilizate în tratamentul lambliozei (giardiozei)

- Metronidazol furazolidonă mepacrină

#### Preparate utilizate în tratamentul tricomonazei

- Metronidazol, tinidazol, tricomonacidă, furazolidonă

#### Preparate utilizate în tratamentul toxoplasmozei

- pirimetamină, sulfadimidină macrolidele

#### Preparatele utilizate în tratamentul balantidiazeei

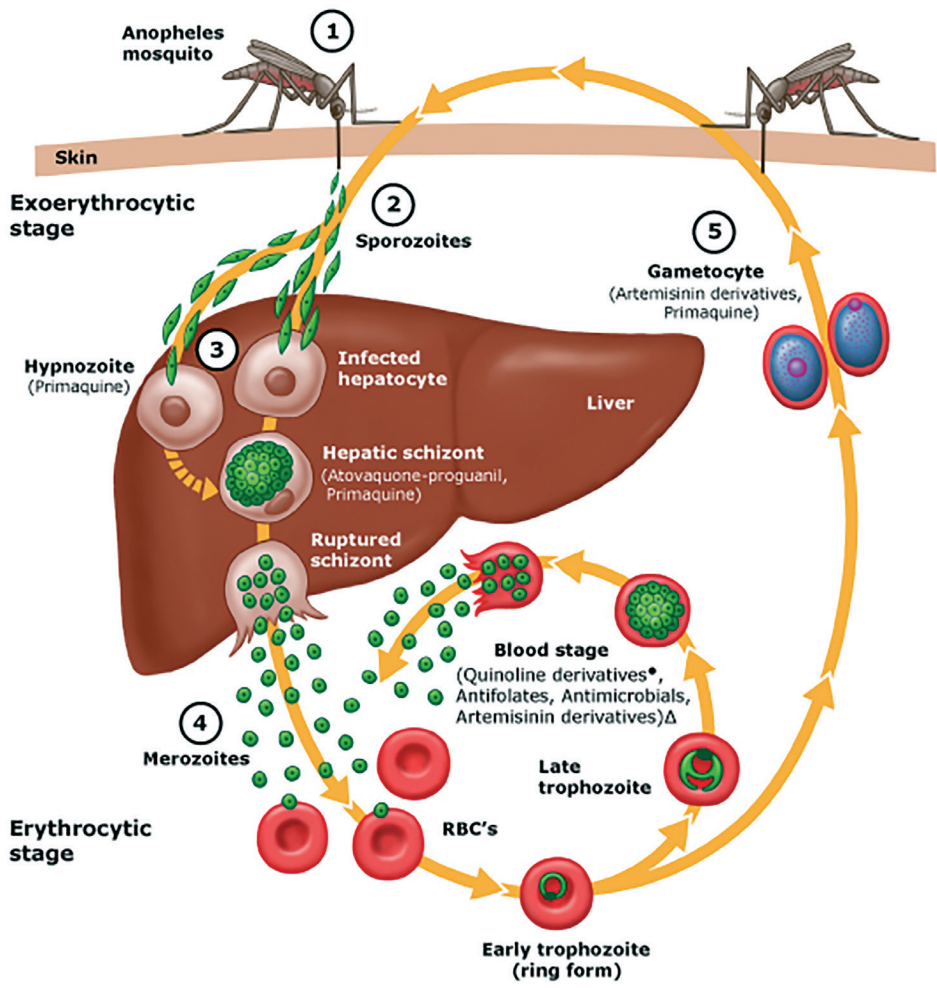
- Metronidazol, Tetraciline, monomicină, chiniofon

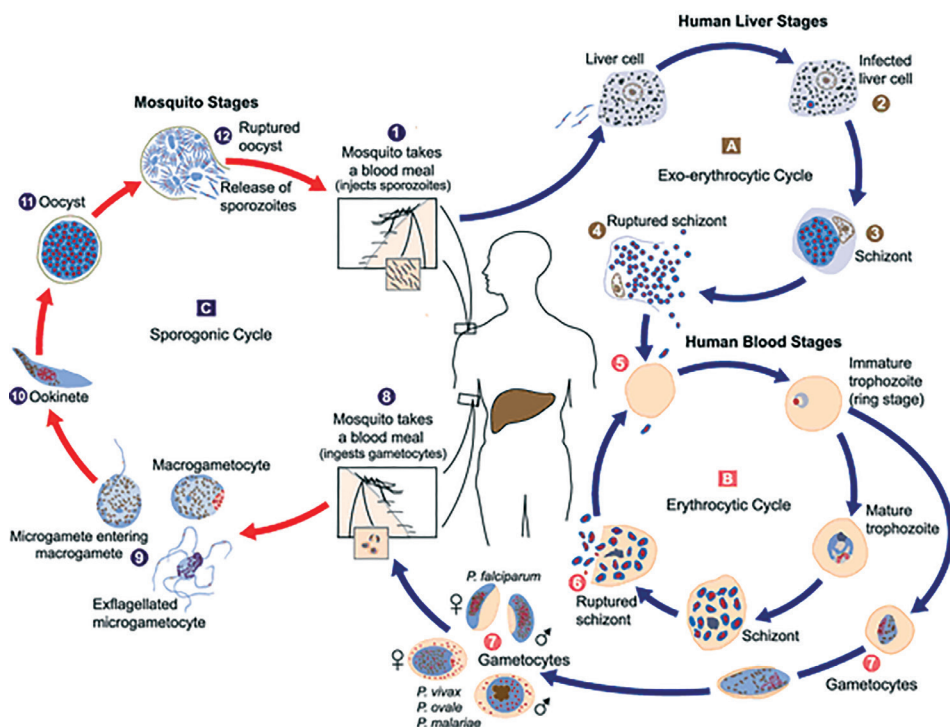
#### Preparate utilizate în tratamentul leishmaniozei

- Solusurmină, stibogluconatul de sodiu metronidazol

#### Preparatele utilizate în tratamentul pneumocistozei

- Co-tromoxazol, Pentamidină, atovacvon





## Ciclurile de dezvoltare a plasmodiilor

### Clasificarea

#### A. Hematoșizotrope (Schizontocide hematice)

- **cu acțiune rapidă:** clorochină, chinină, hidroxiclorochină, amodiachină, meflochină, halofantrină, artemisinină, artemeter;
- **cu acțiune lentă:** pirimetamină, proguanil, sulfamidele, tetracilinele, mepacrină, dapsonă;
- **combinat** – maloprim, fansidar, fansime.

#### B. Histoșizotrope (Schizontocide tisulare):

1. tisulare primare (preeritrocitare) – pirimetamină, primachină, proguanil, doxiciclină;
2. tisulare secundare (paraeritrocitare) – primachina, pirimetamina, proguanil;

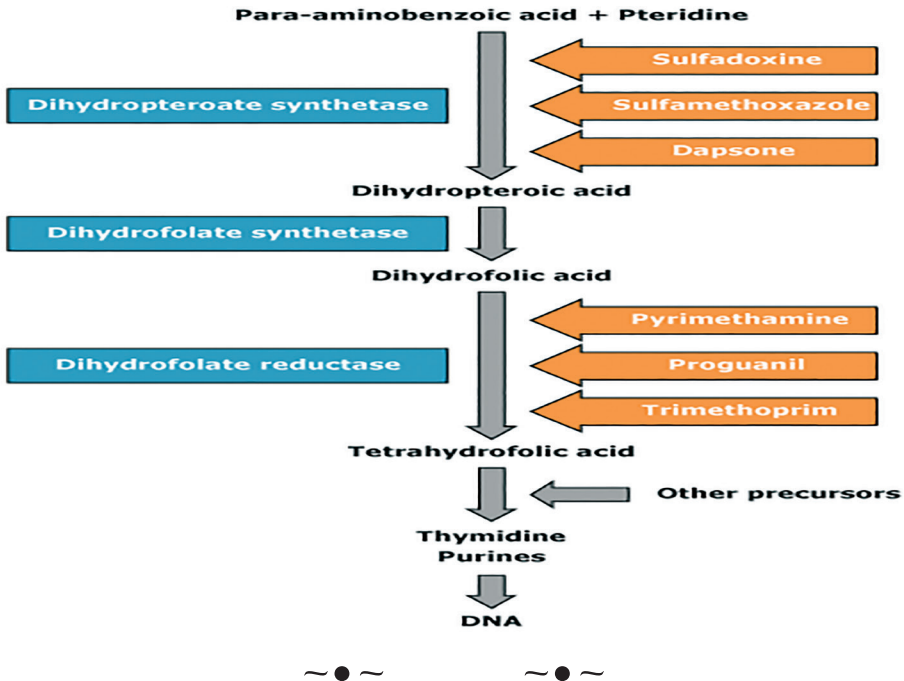
#### C. Gametotrope:

1. **gametocide sau gametostatice** – primachină, pirimetamină, clorochină, proguanil, artesunat
2. **sporontocide**- pirimetamină, proguanil

### Mecanismul de acțiune

- #### A. Cuplarea cu ADN și ARN cu inhibarea sintezei ulterioare a acizilor nucleici și proteinelor:
- clorochină, amodiachină, hidroxiclorochină, primachină, Chinină, meflochină;

- B. Blocarea metabolismului acidului folic (inhibarea dihidropterat sintetazei și/sau dihidrofolat reductazei: pirimetamină, sulfadoxina, proguanil, co-trimoxazol;**
- C. legarea fierului, descompunerea punțile de peroxid → generarea de radicali liberi → afectează proteinele parazitare: artesunat.**



## Der.chinolinici

### Mecanism de acțiune

#### Clorochina:

- Se leagă și inhibă ADN și ARN polimeraza;
- interferează cu metabolizarea și utilizarea hemoglobinei de către paraziți;
- inhibă efectele prostaglandinelor;
- clorochină se concentrează în veziculele acide ale parazitului și ↑ pH-ul intern → inhibarea creșterii parazitului;
- pot agrega ferriprotoporfirina care acționează ca receptori de clorochină → leziuni ale membranei;
- Poate să interfereze cu sinteza nucleoproteinelor.
- acumularea în vacuolele parazitului și formarea un complex cu heme care previne cristalizarea în vacuolul alimentar plasmodium.
- inhibă heme polimeraza → acumularea de hemă liberă citotoxică.

#### Chinina, chinidina:

- Deprimă captrea de oxigen și metabolismul carbohidraților;
- Se intercalează în ADN, perturbând replicarea și transcripția parazitului.

~ ● ~

~ ● ~

## Indicațiile

### 1. **Tratamentul acceselor de malarie, provocate de toți agenții**

- schizontocidele cu acțiune rapidă: clorochină – în formele sensibile provocate de *Pl.falciparum*, iar în formele rezistente – meflochina, chinina, pirimetamina, proguanil, doxiciclina etc.;

### 2. **Eradicarea malariei (tratamentul definitiv):**

- malaria provocată de *Pl.falciparum* și *Pl.malariae*: schizontocide hematice cu acțiune rapidă și/sau lentă;
- malaria provocată de *Pl.vivax* și *Pl.ovale*: schizontocide hematice (clorochina etc.) în asociere cu schizontocide tisulare secundare (primachina).

### 3. **Tratamentul acceselor grave sau comei malarice:**

clorochină clorhidrat, chinină clorhidrat sau chinidină gluconat.

**În cazul infecției cu *Pl.vivax* și *Pl.ovale*, după posibilitate, cât mai rapid se inițiază administrarea enterală a clorochinei și primachinei.**

### 4. **Profilaxia individuală (supresivă) a malariei:**

- schizontocide tisulare (pirimetamina);
- schizontocide hematice (clorochina, meflochina etc.)

### 5. **Profilaxia socială (colectivă, epidemiologică) a malariei**

- gametocide (primachina)

### 6. **Profilaxia antirecidivantă (intersezonieră, preepidemică)**

- schizontocide tisulare secundare (primachina etc.)



## Preparatele utilizate în amebiază

### Clasificarea

**A. Amibicide efective în orice localizare a infecției:** metronidazol, tinidazol etc.;

**B. Amibicide efective în localizarea infecției în intestin:** iodochinol, diloxanida, cliochinol, teclozan, -paromomicină, etofamid, eritromicină, iatren;

**C. Amibicide efective la localizarea infecției în lumenul și peretele intestinal:** tetraciclinele

**D. Amibicide efective la localizarea în peretele intestinal și ficat:** emetina, dihidroemetină

**E. Amibicide efective la localizarea infecției în ficat:** clorochina.

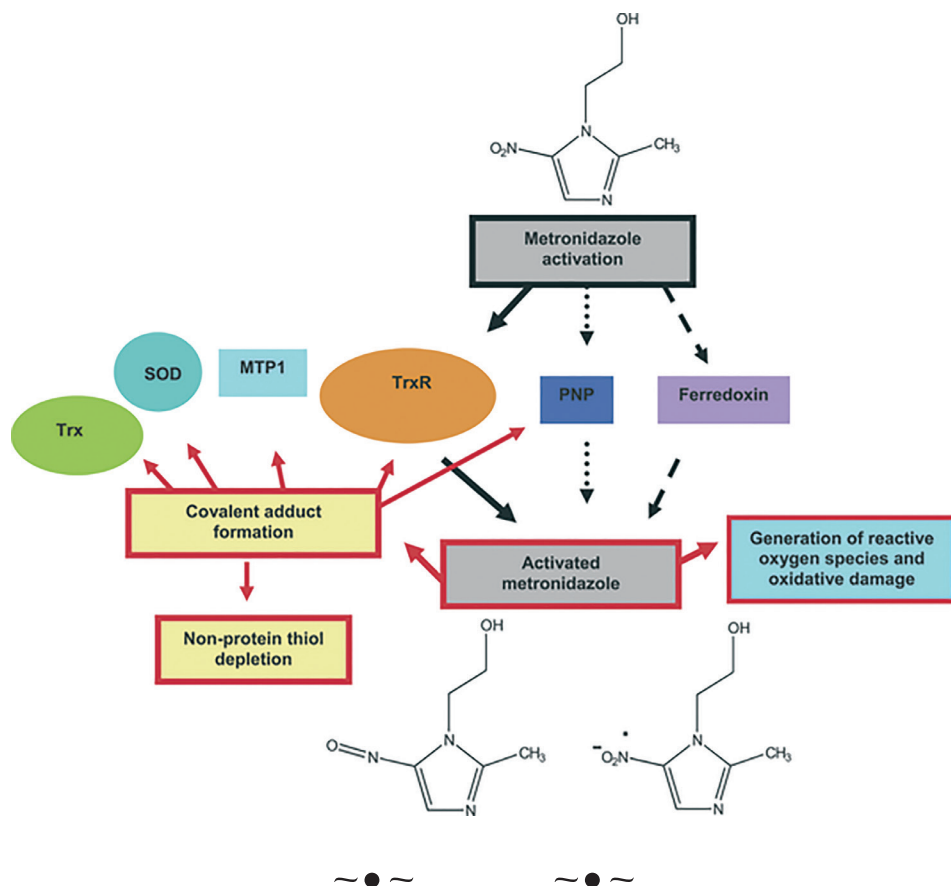
Model de activare a Metronidazolului și acțiunea asupra *E. histolytica*

**Metronidazolul este redus de:**

- tioredoxin reductaza
- purin nucleozid fosforilază
- ferredoxină (metronidazol în *T. vaginalis* și *G. intestinalis*).

**După activare, metronidazolul poate dezvolta toxicitatea într-un mod dublu:**

- ca anion nitroradical  $\rightarrow$  reduce  $O_2 \rightarrow$  generează specii reactive de oxigen, foarte dăunătoare pentru E. histolytica.
- redus ulterior, ca nitrosoimidazol reactiv  $\rightarrow$  formează aducte cu SH și/sau proteine neproteice,  $\rightarrow$  epuizarea tiolilor neproteici și la modificarea tioredoxin reductazei (TrxR), tioredoxinei (Trx), superoxid dismutazei (SOD) proteina țintă de metronidazol 1 (Mtp1) și purin nucleozid fosforilaza (PNP)  $\rightarrow$  proteine implicate în apărarea antioxidantă E. histolytica  $\rightarrow$  mai vulnerabile la stresul oxidativ



## Caracterizarea preparatelor

### Metronidazol

- acționează asupra trofozoizilor, dar nu asupra cistelor E. histolytica;
- este preponderent un amebicid tisular;
- în cazul infecției din lumenul intestinal eficacitatea este deplină numai la asocierea cu amebicidele intestinale;



### **Clorochina (chingamina, delaghil)**

- se folosește numai când infecția este în ficat (abces hepatic);
- nu acționează asupra altor localizări ale amebelor;
- se asociază în alte forme de amebiază pentru preîntâmpinarea afectării ficatului;

### **Tetraciclina**

- efect indirect asupra amebelor, prin inhibarea florei intestinale aerobe ce folosește oxigenul → se acumulează oxigenul ce afectează E.histolitica deoarece ea este un anaerob;
- se poate indica ca alternativă în colitele nedizenterice și dizenteria amebiazică



### **Diloxanida**

- efect amebicid direct numai asupra paraziților localizați în lumenul intestinal
- monoterapie în amebiaza asimptomatică, formele ușoare asociat cu alte preparate;
- formele moderate și grave (mai puțin eficient) în combinație;
- în abcese hepatice, pentru nimicirea infecției intestinale.

### **Iodochinol**

- acționează asupra trofozoizilor numai din lumenul
- preparat de alternativă în amebiaza asimptomatică, formele ușoare și moderate;
- amebiaza intestinală gravă (pentru nimicirea ulterioară a infecției);
- abcesul hepatic și alte forme extraintestinale pentru combaterea infecției intestinale concomitente.

### **Emetina și dihidroemetina**

- acționează asupra trofozoizilor Entamoeba histolytica din ficat, peretele intestinal;
- inhibă ireversibil sinteza proteinelor datorită blocării funcției ADN-ului.
- dizenteria amebiană (formele grave, pentru cuparea simptomelor grave).
- Abces hepatic și infecție extraintestinală:



### **Preparatele utilizate în lamblioza (giardoza)**

- **derivații de nitroimidazol:** metronidazol, tinidazol, nimorazol, tenonitrozol;
- **derivații nitrofuranelor:** furazolidonă;
- **derivații acridinici:** mepacrină.



### Preparatele utilizate în trichomonadoză

- **derivații de nitroimidazol:** metronidazol, tinidazol, nimorazol, tenonitrozol;
- **derivații nitrofuranului:** furazolidonă;
- **derivații de chinolină:** trichomonacidă.



### Preparatele utilizate în toxoplasmoză

#### Clasificarea

- **Diaminopirimidinele:** pirimetamină;
- **Sulfamidele:** co-trimoxazol, sulfadiazină;
- **Macrolidele:** claritromicină, azitromicină, spiramicină;
- **Diamidele:** pentamidină.



#### Mecanismele de acțiune

1. cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor: pentamidina;
2. dereglarea sintezei proteinelor: macrolidele;
3. antagonismul cu acidul paraaminobenzoic, blocarea dihidropteroat sintetatei și dihidrofolat reductazei cu dereglarea sintezei acidului folic și ulterior a bazelor purinice, pirimidinice și a acizilor nucleici, proteinelor: sulfamidele, pirimetamina.



#### Indicațiile

- **formele benigne ale toxoplasmozei dobândite:** macrolidele, co-trimoxazol;
- **toxoplasmoza gravidelor:** macrolidele (și în primul rând azitromicina);
- **forme grave de toxoplasmoză ereditară și dobândită:** pirimetamina + sulfadiazina
- **toxoplasmoza la pacienții cu imunodificență:**
  - pirimetamina+sulfadiazina+claritromicina sau co-trimoxazol + macrolidele.



### Preparatele utilizate în tripanosomoză

- A. Tripanosomiaza africană (boala somnului)**
  - suramină, pentamidină, melarsoprol;
- B. Tripanosomiaza americană (boala Ciagas)**
  - nifurtimox, primachină, eflornitină, puromicină.



## Preparatele utilizate în tripanosomoză

### Mecanismele de acțiune

1. inhibarea unor sisteme enzimatice și afectarea membranelor organelor intracelulare: suramina, eflornitina;
2. interacțiunea cu grupele tiolice și inhibarea activității enzimelor: melarsoprol;
3. interacțiunea cu acizii nucleici (ADN) cu dereglarea sintezei lor și proteinelor: pentamidina, primachina;
4. formarea de radicali liberi, inclusiv H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, cu acțiune agresivă asupra paraziților: nifurtimox.



## Preparatele utilizate în balantidiază

- **derivații de nitroimidazol**
  - metronidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol, tenonitrozol;
- **antibioticele**
  - tetraciclinele, ampicilină, monomicină, paromomicină;
- **diverse:** cliochinol, chiniofon.



## PREPARATELE UTILIZATE IN LEIȘMANIOZĂ

### Clasificarea

- **leishmanioza viscerală:** stibiogluconat de natriu, meglumină, solusurmină, pentamidină amfotericina B;
- **leishmanioza cutanată:** mepacrină, metronidazol, solusurmină, stibiogluconat de natriu, paromomicină, meglumină.

### Mecanismele de acțiune

- A. interacțiunea cu grupele tiolice (SH) și dereglarea sintezei ATP: solusurmina, stibiogluconatul de natriu;
- B. cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor: pentamidina der. nitroimidazolului;
- C. cuplarea cu ergosterolul membranei citoplasmatică și dereglarea permeabilității ei: amfotericina B;
- D. dereglarea sintezei proteinelor: monomicina paramomicina;
- E. inhibarea activității enzimelor cheie și antagonismul cu riboflavina: mepacrina.



## Preparatele utilizate în pneumocistoză (Pneumocistis juclei)

### Clasificarea

- sulfamidele combinate: co-trimoxazol

- diamidinele: pentamidină
- hidroxinaftochinonele: atovacvon

### **Mecanismele de acțiune**

1. cuplarea cu ADN și dereglarea sintezei acizilor nucleici și proteinelor: pentamidina
2. antagonismul cu acidul paraaminobenzoic, blocarea dihidropteroat sintetatei și dihidrofolat reductazei cu dereglarea sintezei acidului folic și ulterior a bazelor purinice, pirimidinice și a acizilor nucleici, proteinelor: co-trimoxazol
3. blocada concurentă a transportului electronilor în mitocondrii cz diminuarea formării ATP și intervenția în sinteza pirimidinelor: atovacvon

~ ● ~

~ ● ~

### **Indicațiile**

- **tratamentul pneumoniilor provocate de Pneumocistis carinii (Pneumocistis jucleoveri)**
  - co-trimoxazol (de elecție)
  - atovacvon (în formele ușoare și moderate)
  - pentamidina (ca alternativă la co-trimoxazol)
- **profilaxia infecției cu Pneumocistis carinii la bolnavii cu SIDA**
  - pentamidina (inhalator) – atovacvon

~ ● ~

~ ● ~

## **Preparatele antihelmintice**

### **Clasificarea**

#### **I. Preparatele utilizate în helmintozele intestinale**

##### **A. Preparatele utilizate în nematodoze**

1. ascaridoză – mebendazol, albendazol, pirantel, levamizol, piperazina, pirvinium
2. Enterobioză – mebendazol, albendazol, pirantel, pirvinium
3. Tricocefaliză – mebendazol, albendazol
4. Anchilostomoză – mebendazol, albendazol, pirantel, levamizol
5. Stonghiloidoză – albendazol, mebendazol, ivermectina, tiabendazol
6. Trichineloză – mebendazol, albendazol

##### **B. Preparatele utilizate în cestodoze**

1. Botriocefaloză – prazicvantel, niclosamidă
2. Tenioză – prazicvantel, niclosamidă, triclorofen, mebendazol
3. Teniarincoză – prazicvantel, niclosamidă
4. Himenolepidoză – prazicvantel, niclosamidă, triclorofen

##### **C. Preparatele utilizate în trematodoze**

1. Metagonimoză – tetracloretlenă

~ ● ~

~ ● ~

## II. Preparatele utilizate în helmintozele extraintestinale (tisulare)

### A. Nematodozele tisulare:

1. Filarioză – ivermectină, dietilcarbamină
2. Trichineloză – mebendazol

### B. Cestodoze tisulare:

1. Cisticercoză – prazicvantel, albendazol, mebendazol
2. Echinococoză – albendazol, mebendazol

### C. Trematodoze tisulare:

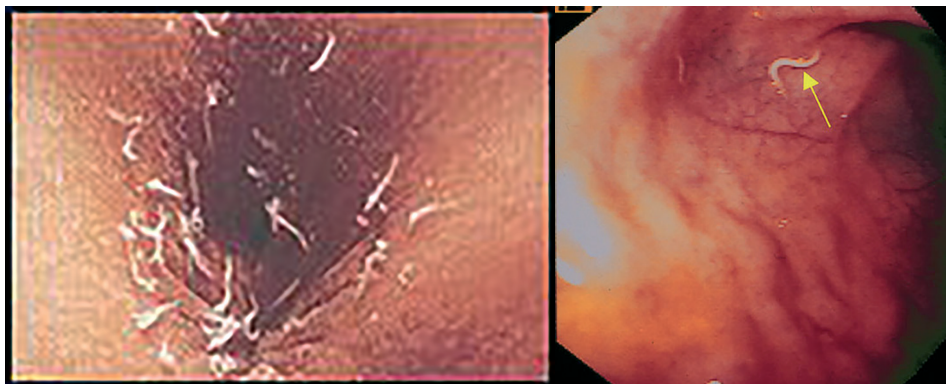
1. Fascioloză – bitionol, cloxil, emetină
2. Schistosomiază – prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, niridazol
3. Opistorcoză – prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, cloxil
4. Clonorcoză – prazicvantel, antamonil tartrat de sodiu, cloxil, albendazol
5. Paragonimoză – prazicvantel, cloxil, bitionol, emetină



## Nematodoze intestinale

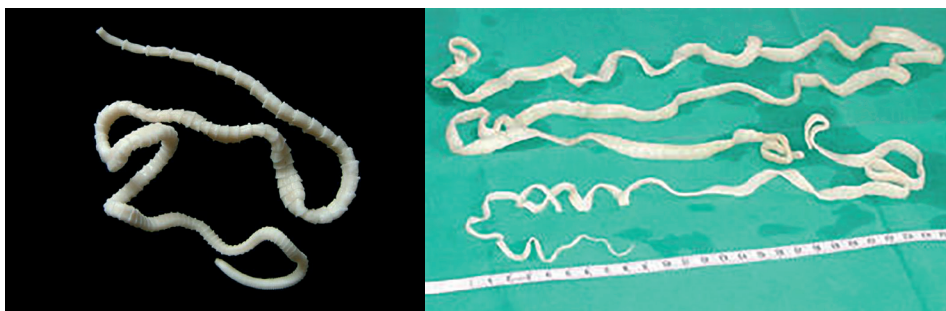


*Ascaris lumbricoides*



*Enterobius vermicularis* Oxiurul la colonoscopie

### Cestodoze intestinale



### Taenia



*Diphyllobothrium latum* Cisticercoză cerebrală (*T. solium*)

**Nematodoze tisulare**  
**Trichineloza**



Trichinella spiralis Stadiul intestinal

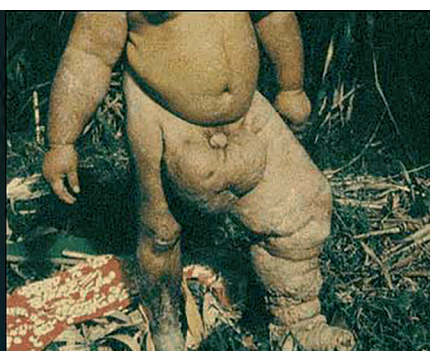


Trichinella în mușchiul striat

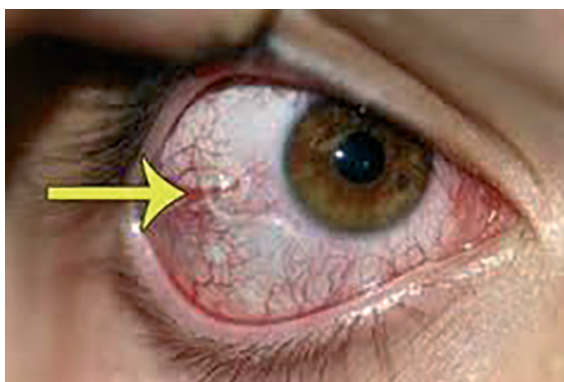
**Filarioze**



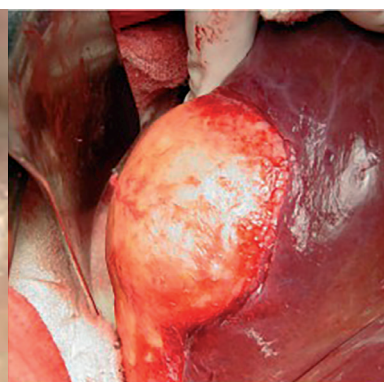
Onchoceroza



Elefantiaza



Loiaza



Echinococoză hepatică (chist hidatic)



Cisticercoză cerebrală (*T. solium*)

### Trematodoze tisulare



hepatobiliare (*Fasciola*)

Schistosomiaze (*Bilharzioze*)



### Antihelminticele utilizate în nematodozele intestinale

#### Mecanismele de acțiune

#### A. preparatele ce influențează asupra musculaturii nematodelor

1. stimularea musculaturii helminților cu dezvoltarea contracturii și ulterior a paraliziei spastice, urmată de eliminarea paraziților: levamizol, piperazina, bfeniu;
2. blocarea colinesterazei nematodelor cu blocada transmisiei neuromusculare de tipul miorelaxatelor depolarizante : pirantel;
3. influența asupra sistemelor GABA-ergice ale nematodelor cu hiperpolarizarea membranei: piperazina, ivermectina;

#### B. dereglarea proceselor metabolice ale nematodelor

1. dereglarea utilizării glucozei, formării ATP, glicogenului: mebendazol, albendazol, pirviniu
2. modificarea activității unor sisteme enzimaticice (fumarat reductazei etc.): levamizol, tiabendazol;

#### C. inhibarea sintezei și polimerizării tubulinei helminților: mebendazol, albendazol





### **Contraindicații**

- Gravitate lactație
- hipersensibilitate la preparat
- retinopatie (albendazol, mebendazol)
- copii sub 2 ani (mebendazol, albendazol)

### **Precauții**

- dereglări ale hemopoezei
- afecțiuni hepatice
- afecțiuni ale TD



### **Reacțiile adverse**

De regulă, la utilizarea de scurtă durată ele sunt rare și puțin manifestate. Se pot constata:

- cefalee
- dereglări dispeptice (greață, diaree, anorexie)
- dureri abdominale
- erupții cutanate
- dereglări neurologice și hematologice (la utilizarea de lungă durată).



### **Farmacocinetica**

- după gradul de absorbție:
  - sub 10% – mebendazol, bfeniu
  - sub 50% – pirantel, albendazol, ivermectina
  - bună – levamizol, piperazina
- majoritatea fracției absorbite se cuplează intens cu proteinele;
- se supun metabolismului în ficat, iar unele pot forma metaboliți activi (albendazol);
- se elimină metaboliții și preparatele preponderent prin:
  - scaun – mebendazol, albendazol, pirantel, bfeniu
  - urină – levamizol, piperazina, albendazol
- T<sub>0,5</sub> variază de la 2 la 15 ore.



## **Antihelminticele utilizate în cestodozele intestinale**

### **Mecanismele de acțiune**

- A. Paraliza muscularii helminților prin inhibarea fosforilării oxidative -niclosamida**
- B. Dereglarea metabolismului Ca cu contractura muscularii și apoi paralizia ei – prazicvantel**

**C. Diminuarea rezistenței helminșilor la acțiunea enzimelor proteolitice – niclosamida**

**D. Dereglarea captării glucozei, sintezei ATP, glicogenului – mebendazol**



### **Contraindicații și precauții**

- graviditate, lactație
- hipersensibilitate la preparat
- anemie (niclosamida)
- ulcer gastric și duodenal (niclosamida)
- afecțiuni hepatice (prazicvantel)
- maladii ale SNC (prazicvantel)
- copii sub 4 ani (prazicvantel)
- cisticercroza ochiului (prazicvantel)



### **Reacțiile adverse**

Preparatele de regulă se suportă bine, reacțiile adverse fiind rare și temporare.

Se pot constata dereglări:

- **digestive** (discomfort în abdomen, greață, vomă, diaree)
- **alergice** (prurit, urticarie, febră)
- **neurologice** (cefalee, amețeli, somnolență, dezorientare, convulsii, – prazicvantel)
- **oftalmice** (fotofobie – niclosamida, creșterea presiunii intraoculare-prazicvantel)



### **Farmacocinetica**

- niclosamida practic nu se absoarbe și se elimină prin scaun;
- prazicvantelul:
  - se absoarbe bine indiferent de masă;
  - C max peste 1-3 ore;
  - 80% se cuplează cu proteinele;
  - se distribuie în multe organe și țesuturi, inclusiv BHE, lapte;
  - se metabolizează intens în ficat;
  - se elimină 99% metaboliți prin urină, T<sub>0,5</sub> 1-1,5 ore.



### **Antihelminticele utilizate în helmintozele extraintestinale (tisulare)**

#### **Mecanismele de acțiune**

**A. dereglarea funcției sistemului neuro-muscular al nematodelor (filariilor) prin influențarea asupra sistemelor GABA-ergice cu hiperpolarizarea membranei – dietilcarbamazina, ivermectina;**

- B. dereglarea metabolismului Ca trematodelor extraintestinale cu contractura musculaturii și apoi paralizia ei – prazicvantel;**
- C. afectarea gonadelor trematodelor (șistosomelor) cu diminuarea depunerii oulelor – niridazol;**
- D. dereglarea proceselor metabolice ale trematodelor cu diminuarea utilizării glucozei – stibiotartratul de natriu.**



### **Contraindicații și precauții**

- graviditatea, lactația
- hipersensibilitate la preparat
- copii sub 6 ani
- afecțiuni cardiovasculare decompensate (dietilcarbamazina, cloxil, stibiotartrat)
- afecțiuni hepatice (ivermectina, cloxil, stibiotartrat)
- afecțiuni neurologice (ivermectina)



### **Reacțiile adverse**

- **digestive** (greașă, vomă, diaree, discomfort în abdomen);
- **alergice** (prurit, erupții, chiar anafilaxie stibiotartratul);
- **neurologice** (cefalee, amețeli, somnolență, slăbiciune, tremor, ebrietate)
- **encefalită, comă** (dietilcarbamazina);
- **hepatice** (hepatomegalie, sindrom algic – cloxil);
- **oftalmice** (derglări ale văzului până la orbire – dietilcarbamazina);
- **Diverse:**  
 dietilcarbamazina: tusea, limfadenopatie, infiltrat eozinofilic;  
 ivermectina: bronhospam, hipotensiune



### **Farmacocinetica**

- **absorbția:**
  - bună – dietilcarbamazina;
  - variată – ivermectina, cloxil, niridazol, albendazol, bitionol;
  - slabă – mebendazol.
- **se administrează parenteral** – stibiotartratul de natriu, emetina;
- **se distribuie în multe organe și țesuturi;**
- **se metabolizează variat în ficat;**
- **se elimină prin urină** (dietilcarbamazina) **și scaun** (ivermectina, prazicvantel)



### 3.31. Medicamente antivirolice, antimicotice, antispirochetoase

**Remedii antivirolice** – o grupă de chimioterapice care acționează prin inhibarea absorbției și pătrunderii virușilor prin membrana celulară sau prin blocarea sintezei specifice a proteinelor și acizilor nucleici virali.

**Virus** este un agent patogen inframicrobian, invizibil la microscopul optic, care nu are capacitatea de autoreproducere, ci este multiplicat de celula parazitată (de exemplu umana). Virusurile provoacă diverse boli infecțioase numite viroze.

Virusurile reprezintă cea mai simplă formă de viață acelulară. Virusurile nu sunt considerate ființe vii, dar cu toate acestea dispun de material genetic, aflându-se la intersecția dintre viu și neviu. Spre deosebire de celelalte forme de viață, nu consumă hrană și nu produc energie.



Ca structură, virusul este o particulă submicroscopică, alcătuită dintr-o parte centrală numită genom viral, format din material genetic, care poate fi ADN sau ARN, și o teacă sau înveliș protector de natură proteică, numită capsidă. Capsida și genomul viral alcătuiesc *nucleocapsida*. La virusurile mai complexe mai apare un înveliș exterior de natură proteică numit **pericapsidă**, *peplos* sau anvelopă virală. Din punct de vedere al prezenței învelișului pericapsidal, virusurile se împart în două categorii: nude și învelite în peplos.

Reproducerea virusurilor este posibilă numai în interiorul celulelor vii, în organisme sau în medii de cultură care conțin astfel de celule.



#### Clasificarea remediilor antivirolice

##### A. Clasificarea după origine:

###### I. Sintetice:

###### 1. Analogii nucleozidelor:

- Zidovudina
- Aciclovir
- Vidarabina
- Ganciclovir
- Trifluridin
- Idoxuridina

###### 2. Derivații peptidelor:

- Sacvinavir

###### 3. Derivații adamantanei:

- Midantan
- Remantadină

**4. Derivații acidului indolcarbonic:**

- Arbinol

**5. Derivații acidului fosfonoformic:**

- Foscamet

**6. Derivații tiosemicarbonazei:**

- Metisazon

~ ● ~

~ ● ~

**II. Biologice (produse de celulele organismului):**

**Interferonii:**

- -alfa (leucocitari: INF-alfa)
- -beta (fibroblastic:INF-beta)
- -gama (“interferonul imun”, produs de limocitele T: INF- gama)

~ ● ~

~ ● ~

**B. După spectrul terapeutic:**

**I. Antiviroticile active față de Virusul Gripal (orthomyxovirusuri)  
(sau active fata de virusurile ARN):**

**a) Tipul A:**

- Amantadina (Midantan)
- Rimantadina

**b) Tipul A și B:**

- Arbidol
- Amixin
- Oseltamivir (Tamflu)
- Remdesevir
- Zanamivir
- Ribavirin

**II. a) Antiviroticile active față de Virusul Herpetic (Herpes simplex tip I și II; Varicelo-Zosterian) (sau active fata de virusurile ADN):**

Aciclovir; Vidarabina; Idoxuridina; Famciclovir; Trifluridina; Ganciclovir; Foscarnet; Valaciclovir; Penciclovir; Interferonii

**b) Antivirotice active în infecțiile citomegalovirotice (activ fata de ADN)**

Ganciclovir; Foscarnet sodic; Valganciclovir; Vitraven;  
Lobucavir, Cidofovir,  
Fomivursen, Interferonii

~ ● ~

~ ● ~

**III. Antiviroticile active față de virusul imunodeficienței umane (retrovirusi) (active fata de virusurile ARN):**

- Zidovudina
- Stavudina
- Zalcitabina
- Didanozina
- Lamivudina

- Saquinavir
- Abacavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Delavirdin
- Emtricitabina
- Lopinavir
- Amdoxovir
- Nevirapin
- Amprenavir
- Enfuvitrida



#### **IV. Agenți antiviral hepatic B (hepadnavirusuri) (activ fata de virusurile ADN)**

- Interferon  $\alpha 2b$
- PEG interferon  $\alpha 2b$
- Lamivudina
- Entecavir
- Adefovir
- Dipivoxil
- Interferon  $\alpha 2a$
- PEG interferon  $\alpha 2a$
- Ribavirina
- Emtricitabina
- Clevudină
- Entecavir



#### **V. Agenți anti virus hepatic C (flavivirusuri) (activ fata de virusurile ARN)**

- Interferon  $\alpha 2b$
- PEG interferon  $\alpha 2b$
- Ribavirina
- Interferon  $\alpha 2a$
- PEG interferon  $\alpha 2a$  Levovirina



#### **VI. Antivirolice active în infecțiile cu pircornavirusi (rinovirusi), antienterovirusi (active fata de virusurile ARN):**

- Pleconaril

#### **VII. Antivirolice active în virusul sincitial respirator –VSR (paramyxovirusuri) ( active fata de virusurile ARN):**

- Palivizumab
- Ribavirin
- IG anti VSR

### VIII. Antivirotice cu spectrul larg de acțiune (active fata de virusurile ARN și ADN):

- Interferonii: (VHB; VHC; Virusul Citomegalic, Papilomavirusi, Herpesvirusi)
- Ribavirina : ( VSR, Virusurile gripale, Herpesvirusi, Adenovirusi, Poxvirusi)

### IX. Alte preparate antivirotice

- Arbidol
- Oxolina
- Metisazon



#### *Antivirotice active față de virusul gripal.*

*Amantadina și Rimantadina*- sunt (inhibitori ai proteazei  $M_2$ ) antivirale ce inhibă specific replicarea virusului gripal. Rimantadina este de 4-10 ori mai activă.

**Mec. de acțiune:** Blochează proteina matricială virală  $M_2$ - care funcționează ca un canal ionic ce permite influxul  $H^+$  din citoplazma celulei gazdă în virus, deasemenea acest canal este necesar pentru difuziunea dintre membrana virală cu membrana celulară care în final formează endozomul. Blocarea acestei proteine împiedică transferul materialului genetic viral în nucleu.

**Indicații:** gripa cu virusul A

#### **Reacții adverse:**

- Tulburări neuropsihice
- Anxietate
- Dificultate în concentrare
- Amețeli
- Insomnii
- Anorexie
- Grețuri
- Constipații



*Osetamivir (Tamiflu)* – un tranzitor al acidului sialic

*Zanamivir*- un analog a acidului sialic

**Mecanismul de acțiune:** Inhibă specific neuroaminidaza virusului gripal A și B.

**Indicații:** Virusul gripal tip A și B.

#### **Reacții adverse:**

- Tulburări neuropsihice
- Anxietate
- Dificultate în concentrare
- Amețeli
- Insomnii
- Anorexie

- Grețuri
- Constipații
- Greață, vomă, diaree
- Tusa

**Contraindicații:** în insuficiență renală.



### ***Antivirotice active față de virusul herpetic***

Aciclovirul și valaciclovir- un analog nucleozid aciclic al guanezinei.

#### **Mecanism de acțiune:**

*Aciclovirul* este captat în celulă infectată, apoi se fosforilează de timidin-chinaza virală. Aceasta enzima celulară transformă aciclovirul monofosfat în aciclovir trifosfat.

Analogul nucleozidic format *inhibă ADN polimerază virală*

competiționînd cu dezoxiguanozintrifosfat (dGTF). Fragmentul de ADN terminal care conține aciclovir se leagă de enzima pe care o inhibă ireversibil. Incorporat în ADNul viral are loc de „codon- stop” împiedicînd alungirea lanțului de ADN prin adăugarea de nucleotide. Are efect numai pe virusurile cu replicare rapidă și nu influențează pe cele latente.



### **Antivirotice active în infecțiile citomegalovirotice.**

**Ganciclovir-** analog aciclic al guanozinei.

#### **Mecanism de acțiune:**

Ca și aciclovirul, ganciclovirul este activat prin conversia la nucleozidul trifosfat de către enzimele virale și celulare, calea depinzînd de virus. Virusul citomegalic nu posedă timidin kinază și în consecință formează trifosfatul pe altă cale.

Nucleotidul *inhibă competitiv ADN- polimerază virală și poate fi încorporat în ADN pentru a reduce rata de sinteza a lanțului ADN.*

#### **Indicații:**

- Retinita cu CMV (citomegalovirus).
- Prevenirea infecției CMV în transplant de organ.
- Keratita cu CMV.
- Hepatita cu virus hepatic B.

#### **Reacții adverse:**

- Mielosupresie manifestată prin neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie.
- Neurotoxicitate- cefalee, confuzie, delir, tulburări de comportament, convulsii, comă.
- Rar insuficiență hepato-renală.
- Febră, flebită, greață, vomă, dureri abdominale.





**Foscarnetul – compus pirofosfat anorganic, nu este analog nucleozidic.**

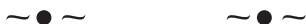
**Mecanismul de acțiune:** Inhibă sinteza acizilor nucleici (ADN și ARN virali) interacționând direct cu AND polimeraza herpes virusurilor și revers transcriptaza HIV prin blocarea reversibilă. Inhibă reversibil ADN- polimeraza și ARN-polimerazei virale, împiedicând astfel sintezei ADN și ARNviral).

**Indicații:** retinită cu CMV, HIV, herpes zoster, herpes simplex.

**Reacții adverse:** are toxicitate ridicată, nefrotoxicitate , hipokaliemie, hipo/hipercalcemie, hipomagnezemie, hipofosfatemie, tulburări hematologice, anemie, leucopenie, trombocitopenie, neurotoxicitate: cefalee, tremor, iritabilitate, convulsii, halucinații.

**Antiviroticile active față de virusul imunodeficienței umane (agenți antiretrovirusuri)**

Cele mai multe persoane care trăiesc cu HIV au fost înregistrate în iulie 2018 în Africa (25.700.000 cazuri, prevalență 4,1%), iar cele mai puține în Regiunea Est Mediteraneană (350.000 cazuri, prevalență 0,1%). În Republica Moldova pînă în 2015 au fost înregistrate 10 213 de cazuri persoane infectate HIV, iar neînregistrați numărul lor ar fi de 10 ori mai mare.



**Analogii nucleozidici inhibitori ai revers-transcriptazei.**

**Zidovudina (AZT) Mecanismul de acțiune:** Este fosforilată de enzimele celulare =>

zidovudină 5 trifosfat, aceasta blochează revers transcriptaza retrovirusurilor. Zidovudina trifosfat prin competiție cu timidina trifosfat se încorporează în ADN-ul viral- blocînd elongarea ADN-ului.

**Indicații:** tratarea infecțiilor HIV la adulți și copiii, se asociază cu alți inhibitori ai revers transcriptazei. Zidovudina+lamivudina, un inhibitor de protează și un analog nucleozidic + un inhibitor non-nucleozidic.

**Reacții adverse:**

- toxicitate mare;
- astenie, greață, vomă, cefalee, agitație, insomnie, febră, erupții cutanate,
- anemie, neutropenie, trombocitopenie.
- hepatotoxicitate, miopatie, acidoză lactică.
- **Nu se asociază** cu sulfamide, antiinflamatoare nesteroidiene => toxicitate mare;



**Didanozina (al II medicament aprobat pentru tratarea HIV) Mecanismul de acțiune:**

La intrarea în celula gazdă este transformat în dideoxiadenazină 5 trifosfat (ddATP), apoi este încorporat în lanțul ADN-lui determinînd întreruperea sintezei ADNului viral.

**Indicații:** HIV copii și adulți mai ales în boala avansată, în combinație cu alți inhibitori ai RT.

**Reacții adverse :**

- neuropatii periferice;
- rar pancreatită acută dar potențial fatală
- acidoză lactică, hepatomegalie
- greață, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, insomnii, mialgii, erupții cutanate, uneori trombocitopenie;
- retinita și nevrită optică;

**Interacțiuni :** se evită asocierea cu substanțe ce produc pancreatită (etambutol) sau neuropatie (etambutol, izoniazidă, vincristină).



*Compuși non-nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei. (delavirdin, nevirapin)*

**Delavirdin**

**Mecanismul de acțiune:** După intrarea în celulă infectată se leagă de un buzunar al subunității pGb a RT (revers transcriptazei), provocând o modificare stabilă, nefuncțională a enzimei, împiedicând astfel replicarea HIV.

**Indicații:** HIV adulți și copii.

**Reacții adverse:**

- Cefalee, greață, diaree,
- Uneori dereglarea țesutului hepatic sau neutropenie;
- Rar dermatite severe.



*Inhibitori ai proteazei virale. (nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir)*

**Sanquinavir**

**Mecanism de acțiune:** Blochează proteaza virală (HIV) cu împiedicarea desfacerii polipeptidelor virale precursore, consecutiv nu se mai pot forma proteine virale funcționale.

**Indicații:** HIV cu evoluție, se asociază cu analogi nucleozidici în bi- și triterapie.

**Reacții adverse:** greață, vomă, discomfort abdominal.

**Interacțiuni:** Nu se asociază cu alcaloizii din ergot, cizaprid (risc de aritmii); cu triazolam, midazolam (somnolență ridicată); rifampicina, fenobarbital- reduc concentrația plazmatică;

*Inhibitori ai fusului virus-celulă țintă.*

**Enfuvitrida**

**Meanism de acțiune-** blochează acțiunea glicoproteinei virale GP 41 de ancorare în membrana celulei țintă și de inițierea a fuziunii celor două învelișuri lipidice (viral și membrana celulară)

**Indicații:** în HIV cu tulpini multirezistente.

**Reacții adverse:** Local: durere, eritem, noduli. Sistemic: vomă, greață, diaree, eozinofilie, chisturi. Nu se cunosc efecte adverse pe termen lung.



### **Agenți antivirși a hepatitei B și C**

**Interferoni (IFN)**- sunt citokine active care posedă acțiune antivirală, imunomodulătoare și antiproliferative.

Interferonii se clasifică în 3 familii:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ;

**Mec. de acțiune:** IFN se cuplează cu un receptor membranar specific și activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT (tirozin kinaza din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT- signal traducer and activators of transcription). Tirozinkinazele JAK au rol central în căile de semnalizare inițiate de citokine ca IFN- $\alpha$ . STAT sunt factori latenți care pot activa expresia unor gene. După activare STAT se mută în nucleu, se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la IFN și le dereprează.

#### **Efectele antivirale a IFN sunt realizate prin:**

- Inhibiția penetrării virusului și decapsidării;
- Inhibiția sintezei de ARNm viral;
- Inhibiția translației proteinelor virale și/sau asamblării și eliberării virusului

Inhibiția sintezei proteinelor- este acțiunea principală inhibitoare a IFN în cazul

multor viruși. Interferonii induc enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translației ARNm-ului în proteine.

**Indicații:** hepatite cronice cu virusul B și C , infecții cu papilomovirus (candiloma acuminatum), sarcom Kaposi, pacienți infectați cu virusul HIV, boli maligne.

#### **Reacții adverse:**

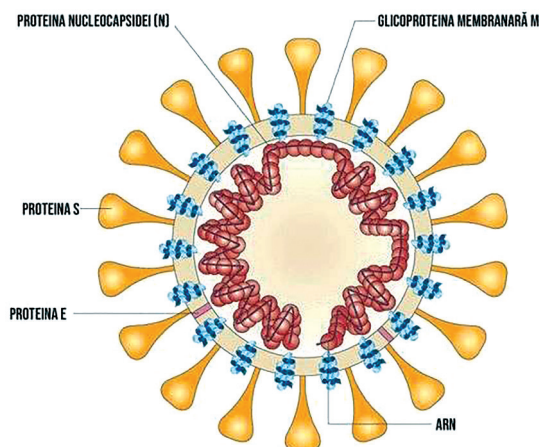
- Astenie, febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, artralгии, greață, vomă, diaree.
- Neurotoxicitate (somnolență, confuzii, tulburări de comportament).
- Mielosupresie
- Tiroidită autoimună
- Insuficiență cardiacă
- Retinopatii
- Fibroză pulmonară;

### **Preparate medicamentoase utilizate în SARS- CoV 2**

Pentru a obține tratamente care inhibă în mod țintit interacțiunea dintre virus și celulele corpului uman este important să înțelegem mai exact mecanismele infecției.

Datorită secvențierii rapide a SARS-CoV-2, a cunoștințelor acumulate în domeniul *coronaviridae* (care infectează frecvent animale și includ cunoscutele virusuri SARS și MERS) și existenței de antivirale pentru alte infecții, dezvoltarea de medicamente contra SARS-CoV-2 este deja într-o fază avansată, mai mult de 80 de studii clinice fiind în desfășurare. SARS-CoV-2 este un  $\beta$ -coronavirus cu anvelopă și informația genetică sub forma ARN. Proteinele non-structurale ale SARS-CoV-2 sunt *polimeraza ARN, helicaza și proteazele similare 3- chemotripsinei și papainei*, și ar putea constitui ținte terapeutice pentru antiviralele studiate.

În jurul moleculei de ARN se află proteinele structurale virale, dintre care cea mai importantă este *proteina S*, care are funcția de legare de enzima de conversie a angiotensinogenului II (ECA2), cu rol de receptor în cazul virusurilor SARS-CoV-2 și SARS. În plus, proteina S este modificată de către TMPRSS2 (proteinaza transmembranară-serină 2), modificare care facilitează intrarea particulelor virale în celulă.



### Proteinele structurale ale SARS-CoV-2

Proteinele structurale ale coronavirusului care formează particula virală sunt glicoproteina de suprafață (S), proteina de înveliș (E), **proteina membrana (M)** și **proteina nucleocapsidă (N)**.

Proteina (S)- are un rol important în patogeneza virusului și în tropismul de organe, fiind responsabilă de intrarea virală prin recunoașterea receptorilor și fuziunea membranelor.

Proteina (E) – cea mai mică dintre proteinele structurale cu rol crucial în asamblare, înmugurire, formarea învelișului și virulență.

Proteina (M) – funcția principală de a promova asamblarea virală datorită proprietăților sale de îndoire a membranei care împachetează genomul ARN viral într-un complex ribonucleoproteic numit nucleocapsidă pentru a proteja genomul.

Proteina (N) – proteină multifuncțională de legare a ARN, transcriere și replicare a ARN-ului viral. Conține: domeniu de legare a ARN-N-terminal și domeniu de dimerizare C-terminal, împreună cu un linker central bogat în Ser/Arg. Domeniul N-terminal este responsabil pentru legarea ARN, C-terminal pentru oligomerizare și linkerul bogat în Ser/Arg pentru fosforilarea primară.



Proteinele virale de suprafață (S), membrană (M) și înveliș (E) sunt încorporate într-un strat strat lipidic, în timp ce ARN-ul viral cu sens pozitiv monocatenar (SS-ARN) este asociat cu proteina nucleocapsidică (N). Proteinele spike (S) conțin subunități S1 și S2 și locurile de scindare pentru furină și TMPRSS2. Proteinele S mediază atașamentul viral la celulele gazdă după activarea de către enzima TMPRSS2. SP-peptid semnal; NTD-domeniul N-terminal; RBD- domeniul de legare a receptorilor, conține motiv de legare a nucleului în subdomeniul extern; FP- peptidă de fuziune; HR-heptad repetă 1 și heptad repetă 2; TM-domeniul transmembranar; CP-domeniul citoplasmei.



## Fiziopatologia COVID-19 (Gupta, A.et al., 2020)

SARS-CoV-2 intră în celulele gazdă prin interacțiunea proteinei sale spike cu receptorul de intrare ECA2 în prezența TMPRSS2 (extrem stânga). Mecanismele propuse pentru COVID-19 includ:

1. leziuni directe celulare mediate de virus;
2. dereglarea SRAA ca o consecință a reglării descendente a ECA2 legată de intrarea virală, ceea ce duce la scăderea scindării angiotensinei I și angiotensinei II;
3. afectarea celulelor endoteliale cu formarea de trombi și inflamație;
4. dereglarea răspunsului imun și hiperinflamația cauzată de inhibarea semnalizării interferonului de către virus, limfopenie T și producerea de citokine proinflamatorii, în special IL-6 și TNF $\alpha$ .



## Tratamentul infecției COVID-19

- I. Etiologic antiviral nespecific (inhibitorii penetrării, inhibitorii fuziunii membranare, replicării și asamblării);
- II. Tratamentul patogenetic (corecția dereglărilor imune, proceselor inflamatorii și tromboembolice, neutralizarea virusului etc.);
- III. Tratamentul simptomatic (tratament suportiv în caz de sindrom de detresă respiratorie acută, sepsis, șoc etc.);



Evaluarea dovezilor pentru tratamentele legate de COVID-19 (actualizat 19.11.2020) ASHP COVID-19 Resource Center

## Preparate antivirale:

**Strategii majore în infecția SARS CoV-2 - COVID-19**  
(Nitulescu G. M.et al.,2020).



- Baloxavir
- Favipravir
- Inhibitorii HIV proteazei
- Clorochina
- Anticorpi monoclonali specifici SARS-CoV-2
- Hidroxiclorochina
- Inhibitorii neuraminidazei
- Remedesevir
- Umifenovir (Arbidol®)



### **Preparate patogenetice**

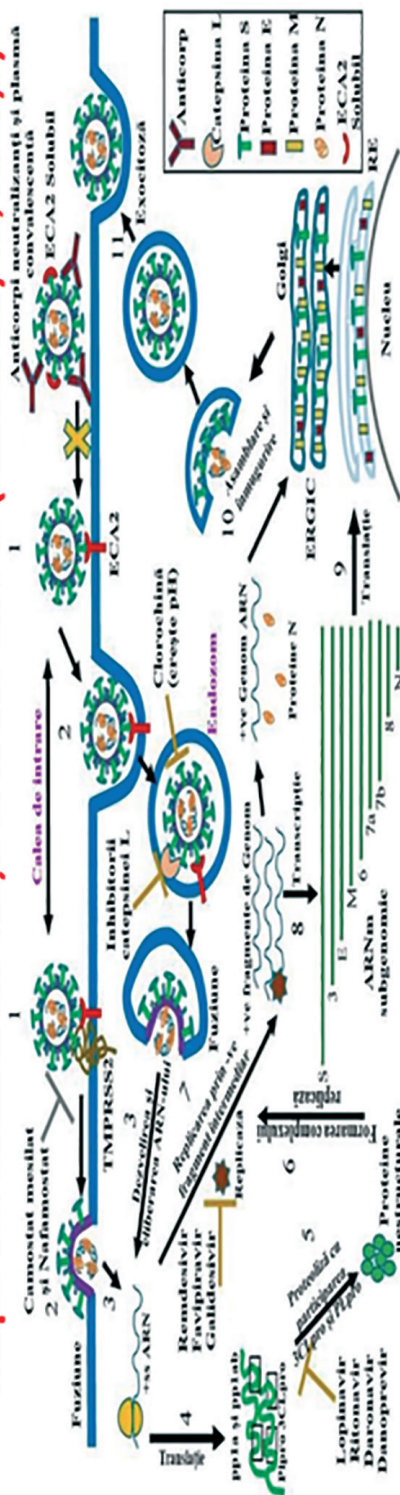
- Anakinra (Kineret®)
- Azitromicina
- Baricitinib
- Colchicina
- Corticosteroizii (sistemici)
- Corticosteroizii (inhalatori)
- Prostaciclinale inhalatorii
- interferonii
- Oxid nitric (inhalator)
- Ruxolitinib
- Sarilumab
- Siltuximab
- Sirolimus
- Tocilizumab
- Acid ascorbic
- Vitamina D
- Zinc

### **Alte preparate**

- IECA, BRA
- Anticoagulante
- Plasmă convalescentă COVID-19
- Famotidină
- Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine)
- Imunoglobuline
- Ivermectina
- Niclosamida
- Nitazoxanida
- AINS
- Fibrinolitice (t-PA -alteplasa, tenecteplasa)
- Preparate inhalatoare



## Ținte terapeutice antivirale potențiale care vizează diferite etape ale ciclului de viață al SARS-CoV-2 (Elishabrawy H., 2020).



### Etapile ciclului de viață al SARS-CoV-2:

- (1) atașarea la enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) pe celulele țintă,
- (2) intrarea în celulă prin endocitoză (scindarea proteinei S de catepsina L) sau prin membrana plasmatică (scindarea proteinei S mediată de TMPRSS2),
- (3) dezvelirea și eliberarea ARN-ului viral,
- (4) traducerea ARN-ului viral la capătul 5' (ORF1a și ORF1b),
- (5) proteoliza pp1a și pp1ab de 3CLpro și PLpro în proteine nestructurale,
- (6) formarea complexului de replicază,
- (7) replicarea ARN-ului viral,
- (8) transcrierea genomului viral în ARNm subgenomici,
- (9) traducerea ARNm subgenomici în proteine structurale și nestructurale,
- (10) asamblare și înmuguire de noi particule virale prin intermediul aparatului Golgi
- (11) exocitoză și ieșire de noi particule virale din celulă.

### Antivirale împotriva SARS-CoV-2 Includ:

- > **inhibitori de penetrare:**plasma convalescentă și anticorpi monoclonali (de exemplu, 47D11, HA001, B38, H4 și CR3022);
  - > **Inhibitorii endocitozei:** clorochină, camostat, nafamostat, inhibitori ai catepsinei L, ACE2 solubili;
  - > **Inhibitorii 3CLpro:** inhibitorii proteazei HIV (lopinavir, ritonavir, darunavir) și inhibitorul proteazei virusului hepatitei C (VHC) danoprevir;
  - > **inhibitori ai ARN polimerazei:** remdesivir, favipiravir și galidesivir.
- ER; reticul endoplasmatic, ERGIC; reticul endoplasmatic – compartiment intermediar Golgi și ORF; cadru de lectură deschis.

*Descoperirea unui tratament eficient contra SAR-CoV-2 poate urma uneia dintre următoarele strategii:*

1. Inhibarea enzimelor sau proteinelor funcționale, esențiale în supraviețuirea virusului;
2. Inhibarea proteinelor structurale virale, împiedicând interacțiunea cu celulele umane sau formarea de virioni;
3. Stimularea imunității gazdei umane;
4. Inhibarea proteinelor umane care acționează drept receptori pentru virus.

*Actualmente nu există un tratament aprobat împotriva infecției cu SARS-CoV-2.*

Remdesevir a trecut studiile clinice, dar nu cunoaștem eficacitatea absolută a acestui medicament. Deaceia au fost puse în aplicare zeci de scheme de tratament în tratamentul acestei boli.



### **Preparate care au fost aplicate clinic împotriva infecției cu SARS- CoV-2.**

**Lopinavir/ritonavir** acționează prin inhibiția proteazei similare 3-chemotripsinei, din structura SARS, MERS și SARS-Cov-2. În afară de combinația cu IFN, cei doi inhibitori de protează sunt administrați în cadrul studiilor și alături de **ribavirină** (analog de guanozină și inhibitor al sintezei ARN, care în cadrul COVID-19 ar putea inhiba proteinaza similară papainei), **emtricitabină/tenofovir** (alte terapii aprobate contra HIV, care inhibă enzima revers transcriptază) sau alături de **umifenovir** (inhibitor al fuziunii virale de membranele celulare umane) și alte preparate (vezi tabelul)



### **Antimicotice**

Sunt preparate utilizate în tratamentul micozelor. Micoza este o patologie provocată de ciuperci patogene sau condiționat patogene din clasa (Candina, Asspergillus).

### **Clasificarea remediilor antimicotice (Antifungice).**

#### **I. Preparate utilizate în tratamentul patologiilor provocate de fungii patogeni.**

##### **1. În micoze sistemice sau profunde (coccidiomicoza, paracoccidiomicoza, histoplazmoză, criptococoză, blastomicoză)**

- Antibiotice- amfotericină B, ac. undecilenic
- Derivați de imidazol- miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol.
- Derivații de triazol- itraconazol, fluconazol
- Derivați de 5- fluoro-citozină -fluocitosin.
- Alilamine: terbinafină

##### **2. În epidermomicoze (dermatomicoze), pentru uz local**

- Antibiotice- Grisiolfulvină, nistatina, levorina
- Derivații de triazol- itraconazol, fluconazol, terconazol
- Alilamine (derivății de N-metilnaftalină)- terbinafină (lamizil)



- Derivații de nitrofenol- nitrofungină
- Alte antifungice- ciclopirox, tolnaftat, canesten ( compusii activi: bufonazol 1% si harnistoff 40%)- in onicomicoze.
- Preparate combinate: poliginax, pimafucin, micofit, pimafucort etc



## II. Preparate , utilizate în tratamentul patologiilor provocate de fungii condiționat patogeni

- Antibiotice- mepartricină, natamicină, nistatină, levorină, amfotericina B
- Săruri bicuaternare de amoniu- decvaliniu clorid (decamin)

### Amfotericina B

**Spectrul de acțiune:** Candida albicans, Cryptococcus, Hystoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus fumigatus, Mucor etc.

Acțiune limitată față de unele protozoare: Leishmania brasiliensis și Naegleria fowleri și relativ inactivă față de Candida lusitaniae. Posedă efect fungicid și fungistatic.

**Mecanismul de acțiune:** Se leagă, ireversibil de membrana lipidică a pereților fungilor (mai ales de structurile ergosterolice sau sterolice a membranei), care duce la dezorganizarea permeabilității și formează pori și canalele prin care iese  $K^+$  și alte componente celulare necesare pentru viața celule, celula moare. Rezistența se formează lent și se întâlnește rar.



**Indicații:** În micoze sistemice grave: blastomicoze, criptococoze, histoplazmoze,

candidoză diseminată; Meningite fungice; Candidoze cutaneo-mucoase, vaginale.

### Reacții adverse:

- Nefrotoxicitate (dacă depășesc 3g/ cure de tratament)
- Hematurie,
- Cilindurie,
- Hipomagnezemie,
- Hipokaliemie cu acidoză (modificări pe ECG),
- Slăbiciune musculară
- Tromboflebite
- Creșterea presiunii arteriale,
- Febră, frisoane
- Artralгии
- Anemii hipocromă normocitară (probabil din cauza unui deficit de eritropoetină)
- Rar leucopenie și trombocitopenie
- Dureri lombare și în membrele inferioare parestezii

- Reacții alergice.

**Containdicatii:**

- Boli a rinichilor, ficatului
- A sistemului hematopoietic
- Diabet zaharat
- Sensibilitatea la preparat.

~ ● ~

~ ● ~

**Nistatină** – antibiotic polienic.

**Mecanismul de acțiune** asemanător cu cel al amfotericinei B.

**Farmacocinetica:** Administrat oral se absoarbe în cantități mici. Se elimină prin fecale de obicei nemetabolizat.

**Spectrul de acțiune:** (îngust) cuprinde levuri și fungii imperfecti: Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Hystoplasma capsulatum, Microsporium, Epidermophiton, Tricophiton.

**Indicații:**

- Candidoze cutaneo- mucoase:
- Bucofaringiene
- Vulvo-vaginale
- Digestive
- Tricofitie
- Pitiriasis
- În profilaxia candidomicozelor la tratamentul îndelungat cu peniciline.

**Reacții adverse:** greață, vomă, diaree, reacții alergice

~ ● ~

~ ● ~

**Derivați de imidazol (miconazol, ketokonazol) Ketokonazol**

**Spectru larg de acțiune:** fungicid sau fungistatic: Candida albicans, C. Tropicalis, C. Neoformans, Blastomyces dermatidis, Hystoplasma capsulatum, Coccidoides, Paracoccidoides, Microsporium furfur, Corinebacterium.

**Mecanismul de acțiune:** inhibă C-14 $\alpha$ -steroldemetilaza (o enzimă a citocromului P450).

Astfel blocheaza transformarea lanosterolului în ergosterol (steroid esențial al membranei fungice), cosecutiv această inhibiție dereglează funcția membranei și creșterea permeabilitatea membranei fungice.

**Indicații:** Micoze sistemice și de organ

- Blastomicoze
- Histopeazmoze
- Coccidioidoze
- Paracoccidioidoze.



- Candidoze (cutaneo mucoase, orale, vaginale)
- Micoze ale pielii, părului și mucoaselor rezistente la tratament local.

**Reacții adverse:** tuburări gastro-intestinale: greață, vomă, dureri abdominale, diaree

- Tulburări endocrine (inhibă sinteza steroizilor corticosuprarenali)
- Ginicomastie, micșorarea libidoului, oligospermie, tulburari menstruale.
- Hepatotoxicitate
- Rar alergie, cefalee, somnolență, amețeli.

**Contraindicații:** sarcină (acțiune teratogenă), femei care alăptează (se elimină parțial prin lapte), asocierea cu amfotericina B (antagonism antifungic).



**Derivații de tiazol. Fluconazol** *Spectru de acțiune*- este medicamentul de elecție în infecția cu *Cryptococcus neoformans*, în candidemie, coccidioidomicoză, blastomicoză histoplasmei.

**Rezistența** – rar, dar se întâlnește (la bolnavi cu HIV).

**Mecanismul de acțiune**- inhibă sinteza ergosterolului din membrana fungică ca și ketoconazolul.

**Indicații:**

- Candidoza digestivă superioară
- Candidoza vaginală acută (150 mg/ doze unice)
- Candidoza severă (oral 400mg inițial, apoi 200 mg/zi-4 săptămâni)
- Meningită criptococică
- Histoplazmoze, blastomicoze, sporotricoze.

**Reacții adverse:**

- Greață, vomă, diaree, dureri abdominale
- Cefalee, erupții cutanate
- Crește transaminazele hepatice, dar nu posedă hepatotoxicitate sporită
- Alopeție
- Nu inhibă citocromul P450 (implicat în sinteza adrogenilor) și nu are efecte adverse endocrine ale ketoconazolului.

**Contraindicații:**

- Asocierea cu rifampicină, fenitoină.



**Alte antimicotice. Flucitozina**- spectru îngust de acțiune fungistatic.

Mecanismul de acțiune se desfășoară pe etape:

**I etapă pătrunderea flucitozinei în celula fungilor cu ajutorul unei permeaze citozinsensibile**

**II etapă în celulă are loc dezaminarea flucitozinei la 5-fluorouracil (5-FU) care acționează apoi ca antimetabolit**

**III etapă, 5 FU este metabolizat la nucleotidul 5-fluorouracil-riboză-monofosfat numit și acid 5-fluorouridilic (5-FUMP) care apoi parcurge două căi diferite:**

- a. **O parte este încorporată în ADN-ul fungic** (trecînd prin 2 intermediari: 5-FUDP și 5-FUTP), unde probabil are un efect toxic **inhibînd sinteza proteică a fungilor**;
- b. Altă parte este transformată în deoxinucleotidul 5-fluorodioxiuridin monofosfat, numit și acid 5-fluorodioxiuridilic (5-FdUMP). 5-FdUMP este un fals deoxinucleotid, este un puternic inhibitor al timidilatsintetazei, enzima care transformă deoxiuridinmonofosfat (dUMP) în deoxitimidin monofosfat (dTMP), numit și acid timidilic un component esențial al ADN-ului.



**Dermatomicoze** – afecțiuni a pielii și componentele ei (părul, unghiile) provocate de fungi (trihofiția, onicomicoza)

**Griziofulvina**- extras din mediile de cultură de penicillium grizeofulvum. Fungistatic cu stectrul îngust.

**Mecanismul de acțiune:** Pătrunde în celulele fungilor sensibili printr-un proces dependent de energie, apoi le inhibă mitoza prin perturbarea fusului ca urmare a interacțiunii cu microtubuli polimerizați (mecanism asemănător cu toxicele fusului)

**Indicații:**

- Polimicoze (microsporie, tricoftiție, sicosis)
- Epidermofiți (tinea cruris, tinea pedis, tinea manum)
- Onicomicoze

**Reacții adverse:**

- **SNC**- cefalee, nevrite periferice, oboseală, stări confuze, tulburări de vedere, letargie.
- **TGI**- uscăciunea gurii, pirosis, greață, vomă, diaree, flatulență, stomatite, hepatotoxicitate.
- **Hematologice**- leucopenie, neutropenie, bazofilie, monocitoză.
- **Renale**- albuminurie, cilindrurie
- **Cutanate**- fotosensibilizare, reacții alergice.
- **Rar**- reacții de tip estrogenic.

**Contraindicații:**

- Sarcină (acțiune teratogenă la animale)
- Porfirie
- Alergie specifică



**Derivați de N-metilnaftalină: Terbinafina**- antifungic alilaminic cu spectru relativ larg.

**Spectru**- activ față de dermatofiți, mai puțin activ față de Candidă.

**Mecanism de acțiune:** inhibă selectiv scualen 2,3 epoxidaza fungică cu blocarea consecutivă a biosintezei ergosterolului

**Indicații:**

Dermatofiți (250mg/zi timp de câteva săptămîni)  
În onicomicoze (250mg/zi timp de câteva luni)

- Topic în:
  - Ptirosis verzicolar
  - Candidoze cutanate
  - Dermatofiți superficiali

**Reacții adverse:**

- Greață, vomă, cefalee, erupții cutanate
- Artralgi, mialgi
- Hepatotxicitate,
- Neutropenie severă
- Sindromul Stivens- Jouson
- Necroza toxică epidermică



**Antispirochetoaze (a-sifilitice, a-luetice)**

**Sifilisul:** patologie provocată de treponema palidă descoperită în 1905. Ea se înmulțește pe calea divizării la fiecare 30-33 ore.

**Definiție:** Antispirochetoaze sunt substanțe capabile să acționeze bactericid sau static asupra treponemei palide cu medicația ulterioară a sifilisului. În tratament locul de bază îl ocupă: benzilpenicilinele (atât cele cu durată scurtă cât și cele cu durată lungă).



**Clasificarea antispirochetoazelor:**

**1. Penicilinele:**

*a. De scurtă durată:*

- Benzilpenicilina de Na
- Benzilpenicilina de K

*b. De lungă durată:*

- Procain benzilpenicilina
- Benzatil benzilpenicilina (Retarpen, Bicilina I)
- Biciline

**2. Preparate de bismut:**

- Biochinol
- Bismoverol (Pentabismol)

**3. Preparate ce conțin iod:**

- Iodură de potasiu
- Iodură de sodiu



**Benzilpenicilinele.** Produc efect treponemocid rapid și pronunțat.

**Mecanismul de acțiune (benzatinbenzilpenicilina).** Constă în inhibiția peptidoglicansintetazei, stoparea sintezei de peptidoglican și liza bacteriilor aflate în faza de creștere. Dezvoltarea rezistenței la treponema nu a fost semnalată.

### ***Farmacocinetica:***

Are acțiune retard datorită insolubilității. În locul injectării se hidrolizează și eliberează lent benzilpenicilina. După o administrare intramusculară a 300000 UI concentrația activă a benzilpenicilinei în sânge se menține 4-5 zile. Cu dublarea dozei se dublează și durata de acțiune a preparatului. T  $\frac{1}{2}$  depășește 24 ore.

### ***Indicații:***

În toate stadiile sifilisului  
Gonoree  
Antraxul  
Infecții streptococice și stafilococice

### ***Reacții adverse:***

Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie;  
Nefropatii  
Neuropatii  
Reacții alergice și anafilactice  
Aritmii cardiace și stop cardiac

*NB! În hipersensibilitate la aceste preparate, se pot înlocui cu:*

Tetraciclină;  
Eritromicină  
Azitromicină  
Ceftriaxon.



## **Preparatele de bismut.**

### **Biiochinol**

***Mec. de acțiune:*** Inhibă enzimele tiolice necesare pentru existența spirochetelor și au efect treponemostatic.

***Farmacocinetica:*** Efectul se dezvoltă lent. Din TGI nu se absoarbe. Se administrează i/m. Se excretă aproape exclusiv cu urina, mici cantități prin intestin și sudorație.

***Indicații:*** în toate formele de sifilis.

***Reacții adverse:*** Lizereu brun ( lizereu bismutic) pe marginea gingiei îndeosebi la nivelul dinților cariati.

- Gingivită
- Stomatită
- Hepatită, icter (mai rar).
- Cefalee
- Polineurite
- Colită
- Diaree
- Dermatită
- Leziuni renale



**Preparate de iod.** În stadii avansate ale bolii (în cazul afectării SNC, organele interne, oase), pentru a mări viteza de rezorbție a gomelor sifilitice se indică legăturile de iod.

**Iodura de potasiu. Mecanismul de acțiune:** constă în denaturarea proteinelor microbiene. În combinație cu macrolidele (alcool) are acțiune fină și îndelungată/

**Farmacocinatica:** Aplicarea pentru uz extern

**Indicații:**

- Dezinfecția pielii
- Ulcere trofice
- Otită purulentă
- Tonzilită cronică

**Reacții adverse:**

- Iritarea pielii
- Efect cauterizan

### 3.32. Medicamente antineoplazice, radioprotectoare și radioopace

**Preparatele antineoplazice** (antiblastomice) – sunt substanțe medicamentoase, ce rețin dezvoltarea tumorilor veritabile. Au scop de a:

- distruge celulele canceroase
- opri proliferarea acestora

Tratamentul maladiilor canceroase cu preparate antineoplazice se numește „chimioterapie”

**Chimioterapia** este utilizată pentru diminuarea probabilităților de metastazare a tumorilor, de asemenea și pentru tratamentul maladiilor oncologice, inaccesibile pentru intervenția chirurgicală. Baza terapiei medicamentoase a cancerului o constituie medicamentele citotoxice și citostatice.



#### Tumora malignă

este o populație celulară heterogenă formată din 3 tipuri de celule:

- celule în faza de diviziune celulară influențate de citostatice;
- celule în repaus (G<sub>0</sub>) rezistente la citostatice;
- celule care și-au pierdut capacitatea de diviziune – rezistente la citostatice.

~ ● ~

~ ● ~

#### Ciclul celular este divizat în 4 faze

G<sub>1</sub> = interfaza, se produce sinteza componentilor celulari, necesari pentru sinteza ADN

S = sinteza de ADN (replicarea genomului)

G<sub>2</sub> = sinteza componentilor celulari necesari pentru mitoza

M = mitoza (diferențiere)

G<sub>0</sub> = celule aflate în repaus

~ ● ~

~ ● ~

În funcție de acțiunea citostatică în cursul ciclului celular distingem:

a) Citostatice fazo-dependente (acționează într-o anumită fază a ciclului celular):

- Antimetaboliții → faza “S”
- Vincristina → faza “M”



- Bleomicina → faza “G”
- b) Citostatice ciclo-dependente (acționează pe tot parcursul ciclului celular)
- Agenții alchilanți



### Mecanismul de acțiune

- a) alterarea moleculei de ADN preformate cu oprirea procesului de transcripție
- b) interferarea biosintezei de ADN, ARN și a proteinelor;
- c) alterarea tubulinei – proteină din compoziția aparatului mitotic celular.  
=► opresc celula din proliferare și eventual o distrug.

Este necesar de menționat că aceste mecanisme nu asigură selectivitatea veridică a acțiunii antitumorale, deoarece sunt vulnerabile la acțiune citostaticelor nu numai celulele tumorale dar și *celulele normale din organism care au un ritm rapid de regenerare*: celulele hematopoetice, epiteliul bucal și digestive, foliculul pilos, gonadele, ceea ce formează baza dezvoltării complicațiilor postchimioterapice.



### Toxicitatea anticanceroaselor

- a) Efecte imediate:
- **Toxicitatea hematologică** – este produsă de toate citostaticele  
Afectează cele 3 linii: leucopenie, trombocitopenie, anemie și se instalează din a 8 -a zi de tratament.
  - **Toxicitatea digestivă** (greață, vomă): - cel mai emetizant citostatic (Cisplatina); tratament profilactic cu antiserotoninice – ondansetron, tropisetron, metoclopramidă  
**Alopecia**: frecventă, reversibilă; survine după a 10-a zi de tratament.
  - Afectarea **gametogenezei**: – hipospermie, amenoree, hipofertilitate
- b) Efecte tardive: – unele ireversibile
- hepatotoxicitate
  - cardiotoxicitate
  - nefrotoxicitate
  - teratogenitate
  - toxicitate pulmonară – fibroză pulmonară



### Clasificarea preparatelor anticanceroase

#### 1. Alchilante

- a) **cloretilaminele (Azotiperitele)**: Clormetină, Ciclofosfamidă, Uramustină, Clorambucil, Melfalan, Dopan, Ifosfamidă, Tiofosfamida
- b) **derivații de etilenimine (Aziridinele)**: Tiotepa, Triazicon, Tretamina, Altretamină,

- c) **derivații acidului metansulfonic** (Sulfonoxizii): Busulfan, Puposulfan, Citostop,
- d) **derivații de nitrozouree** (Nitrozureele) : Carmustină, Streptozocină, Lomustină, Nimustină, Semustină, Bofumustină
- e) **derivații de triazenă** (Triazenele): Dacarbazină
- f) **derivații ai metilhidrazinei**: Procarbazină
- g) **compușii metalici**: Cisplatină, Carboplatină, Iproplatină, Tetraplatină
- h) **diverse substanțe**: Amsacrină, Mitoxantronă

~ ● ~

~ ● ~

## 2. Antimetaboliții

- a) **antimetaboliții acidului folic**: Metotrexat
- b) **antagoniștii (analogii) purinelor** : Mercaptopurină, Fludarabină, Azatioprină,
- c) **antagoniștii (analogii) pirimidinelor** : Fluoruracil, Tegafur, Citarabină, Azacitidină
- d) **Hidroxiureele** : Hidrocarbamidă

## 3. Alte substanțe de sinteză:

Uretan, Hidroxicarbamidă, Mitotan

## 4. Antibioticele anticanceroase

- a) **actinomicinele** – Dactinomicină
- b) **antraciclinele** – Doxorubicină, Idarubicină, Pirarubicină, Zorubicină
- c) **bleomicinele** – Bleomicină
- d) **mitomicinele** – Mitomicină

~ ● ~

~ ● ~

## 5. Alcoaloizii vegetali

- a) **alcoaloizii din Vinca** – Vinblastină, Vinzolidină, Vinorelbină, Vincristină, Vindesină
- b) **derivații de podofilotoxină** (epipodofilotoxinele): Etopozidă, Tenipozidă
- c) **taxoidele** (alcoaloizii din Taxus) – Paclitaxel, Docetaxel

## 6. Enzimele – Asparaginază

## 7. Hormonii și substanțele antihormonale

- a) **glucocorticoizii** – Hidrocortizon, Prednisolon, Dexametazonă
- b) **androgenii** – Metiltestosteron, Testosteron fenilpronionat, Testosteron, Fluoximesteron
- c) **estrogenii** – Dietilstilbestrol, Etinilestradiol, Stilbostat, Fosfestrol
- d) **progestativele** – Megestrol, Hidroxiprogesteron, Medroxiprogesteron, Medroxiprogesteron depo
- e) **antiestrogenii** – Raloxifen, Toremifen, Clomifen, Tamoxifen
- f) **antiandrogenii** – Flutamidă, Finasteridă, Bicalutamidă, Ciproteron
- g) **anticorticoesteroizii** – Aminoglutetimidă, Metirapon, Mitotan
- h) **substanțele ce diminuează metastazele** – Modipamol
- i) **antiprogestativele** – Mifepristonă
- l) **analogii gonadorelinei** – Leuprolină, Gozerelină, Nafarelină, Busere-lină

## 8. Ciclosporina

## 9. Preparatele antivirale cu acțiune anticanceroasă și imunomodulatoare

– Interferon alfa, alfa-2a, alfa-2b, alfa-n, beta, gama

## 10. Anticorpi monoclonali – transtuzumab (gherceptină), rituximab, bevacizumab

## 11. Inhibitorii tirozinkinazelor – imatinib, gifetinib (iressa), erlotinib

~ ● ~

~ ● ~

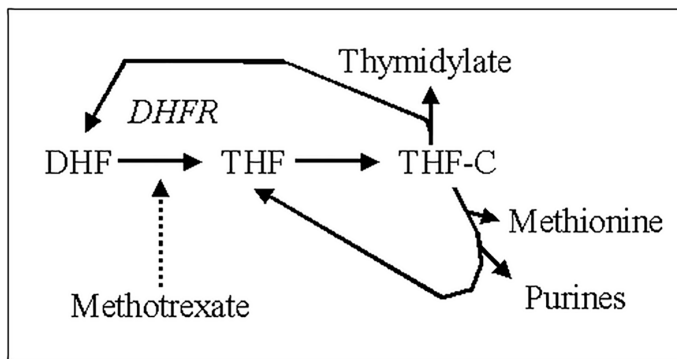
**Compușii alchilanți** – sunt denumiți în așa mod, din cauza posibilității radicalilor alchilici din componența lor de a forma legături covalente cu atomii heterociclici a purinelor și pirimidinelor din structura ADN-ului. Alchilarea moleculelor de ADN, duce la dereglarea funcțiilor matriciale a lui în procesul de replicare și transcriere, în final sunt blocate fazele mitotice și survine decesul celulelor tumorale. Toate preparatele alchilizante nu posedă acțiune specifică asupra anumitor faze ciclice de multiplicare a celulelor, ele sunt capabile să afecteze celulele tumorale în diverse faze a ciclului vital a lor. Majoritatea substanțelor alchilante bine se absorb din tubul digestiv, dar din cauza acțiunii lor iritante puternice locale, multe din ele se administrează intravenos.

~ ● ~

~ ● ~

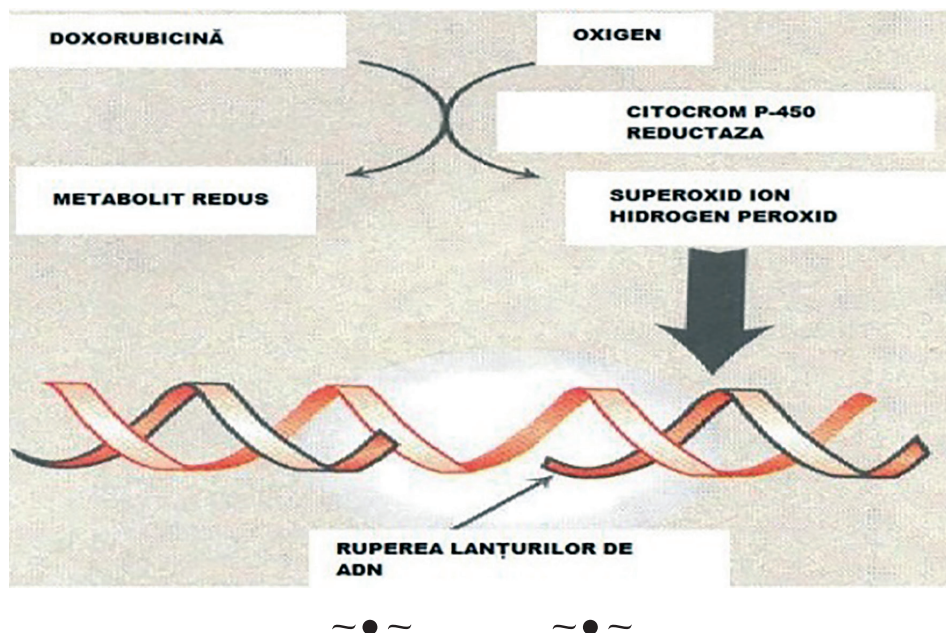
**Antimetaboliții** Mecanismul de acțiune: aceste preparate conțin varietățile modificate ale compușilor purinici, pirimidinici și acidului folic care concurează cu metabolizii normali, substituindu-i în reacțiile biochimice, dar să îndeplinească funcțiile lor nu sunt capabili. Ca rezultat sunt blocate procesele de sinteză a bazelor purinice și pirimidinice a acizilor nucleici (ADN și ARN). Necâtând la mecanismul de acțiune comun, majoritatea preparatelor din această grupă se deosebesc între ele prin spectrul de acțiune antitumorală.

*Capecitabina (Xeloda) este o fluoropiridină-carbamate orală, ce este convertită în celulă la 5-FU. Capecitabina este o fluoropirimidină orală care imită farmacocinetica perfuziei continue de 5-FU și este convertită activ în metabolitul 5-FU de către enzima timidilat fosforilază crescută în țesutul tumoral comparativ cu activitatea timidilat fosforilazei în țesutul normal. Asocierea RT preoperatorii cu capecitabina determină efecte antitumorale crescute comparativ cu RT sau chimioterapia singură.*



IN: În cancerul de colon (rate de răspuns de 24%) și în cancerele mamare după tratamentul cu taxani.

RA. Toxicitatea principală este hematologică (mielosupresie ușoară), sindrom mână-picior, stomatită și diaree.



*Fludarabina (Fludara®)* este un analog de nucleotid fluorinat ce interferează cu sinteza ADN prin inhibarea ribonucleotid-reductazei.

IN: leucemiei limfatice cronice (la pacienții care au primit inițial un tratament alkilant) și al limfoamelor non-hodgkiniene de malignitate joasă.

RA: mielosupresia cumulativă la 60% din cei tratați, cu un timp de recuperare de 4 săptămâni, alături de imunosupresia marcată și riscul de infecții herpetice și fungice.

Mercaptopurina (6-MP, Purinetol) este un analog chimic al bazei purinice hipoxantina. Acumularea activă a precursorului determină un fals feedback negativ de inhibiție a sintezei purinice.

IN: 6-MP este utilizat în tratamentul LAL la copii și adulți.

RA: Mielosupresia alături de grețuri, vărsături și colestază

~ ● ~

~ ● ~

### Antibiotice antitumorale

Mecanismul citotoxic de acțiune a antibioticelor include un șir de componente:

În primul rând, moleculele de antibiotic se intercalează în structurile ADN-ului, între perechile de baze vecine, cu prevenirea despiralizării lanțurilor de ADN, cu dereglarea ulterioară a proceselor de replicare și transcriere a lor.

În al doilea rând, antibioticele (grupa antraciclinelor) generează radicali de oxigen toxici, care afectează macromoleculele și membranele celulelor tumorale

și normale a organismului (inclusiv și celulele miocardice, cu dezvoltarea acțiunii cardiotoxice).

Ca și antimetaboliții, antibioticele posedă un anumit tropism față de anumite tipuri de tumori.

Preparatul medicamentos	Tipul cancerului
<b>Dactinomycină</b>	Corionepiteliom uterin, tumoarea Wilms la copii, limfogranulomatoză
<b>Doxorubicină</b>	Cancer mamar, sarcoame osteogene, limfogranulomatoză, leucemie acută la copii.

În al treilea rând, unele antibiotice (în special, bleomicina) inhibă sinteza ADN – ului, provocând dezmembrarea lui în fragmente unice.

Majoritatea antibioticelor antitumorale sunt preparate ciclospecifice.

Ca și antimetaboliții, antibioticele posedă un anumit tropism față de anumite tipuri de tumori.

**Preparate de proveniență vegetală** – medicamente obținute din diverse surse vegetale.

Mecanismul acțiunii citostatice al alcaloizilor din *Vinca Rosea L* constă în denaturarea tubulinei (proteină microtubulară), ca rezultat este stopată mitoza celulară.

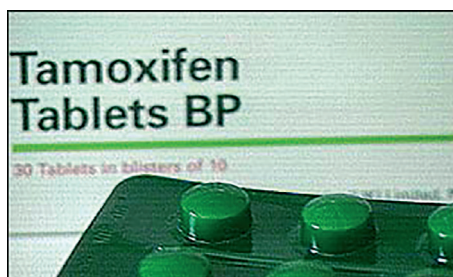
Acțiunea toxică a vinblastinei se caracterizează printr-o mielosupresie, iar a vincristinei prin dereglări neurotoxice și afectarea rinichilor. Vinblastina se indică în limfogranulomatoză, reticulosarcom, corionepiteliomă uterină. Vincristina se indică tratamentul combinat al hemoblastozelor.



**Hormonii și antagoniștii lor** Apariția și dezvoltarea unui șir de formațiuni tumorale este legată de dereglarea echilibrului fiziologic hormonal al organismului, în legătură cu care utilizarea hormonilor, iar în unele cazuri antagoniștii lor, este capabilă să modifice creșterea unor tumori hormon dependente.

**Preparatele hormonale androgene și analogii sintetici a lor.**

Androgenii sunt utilizați în cancerul mamar la femei cu ciclul menstrual pastrat și în cazurile când menopauza nu depășește perioada de 5 ani. Efectul terapeutic al androgenilor în aceste cazuri este legat de acțiunea lor inhibitoare asupra producerii estrogenilor.

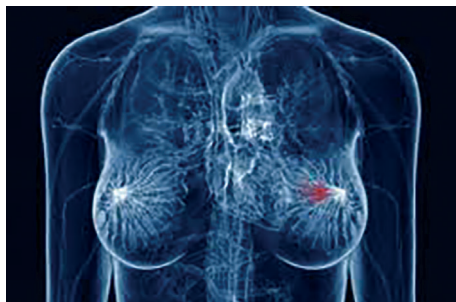


În cazul utilizării androgenilor la femei pot apărea fenomene de virilism, vertij, greață și alte efecte adverse.



### **Estrogenii și preparatele înrudite semisintetice.**

Estrogenii, prin capacitatea lor de a inhiba producerea de androgeni naturali sunt utilizați în tumorile hormon – dependente ale prostatei. Ei de asemenea sunt utilizați și în caz de cancer mamar la femei cu o perioadă de menopauză ce depășește 5 ani.



În cazul dat efectul estrogenilor este legat de acțiunea lor inhibantă asupra hormonilor hipofizari gonadotropi, care stimulează creșterea tumorii.

Pentru micșorarea riscului de apariție a complicațiilor în rezultatul utilizării estrogenilor (ginecomastia, apariția edemelor, vomă, trombozelor și tromboemboliilor), sunt recomandate preparatele cu „funcții transportatoare”, ce transportă substanța activă direct în țesutul tumoral.



### **Preparatele antihormonale**

**Antiandrogenii** (ciproteron acetat, flutamid) – sunt compuși steroizi sau nesteroidi, capabili să diminueze activitatea fiziologică a androgenilor endogeni. Mecanismul lor de acțiune este legat de blocarea concurentă a receptorilor specifici tisulari ai androgenilor. În general ei sunt utilizați în cancerul de prostată.



La utilizarea îndelungată a lor este posibilă dezvoltarea ginecomastiei și dereglarea funcțiilor hepatice.

**Antiestrogenii** (tamoxifen citrat) – sunt substanțe capabile specific să se lege cu receptorii estrogenici (cancerului glandei mamare) cu înlăturarea acțiunii stimulante a estrogenilor endogeni.

Antiestrogenii sunt utilizați în tumorile glandei mamare estrogendependente la femeile în perioada de menopauză.

RA a tamoxifenului= posibil dereglări din partea tubului digestiv, vertij, erupții cutanate.

**Analogii gonadolibrinelor** (goserelină, leuprolid). La crearea concentrațiilor plasmatiche stabile a acestor preparate se diminuează secreția hormonilor gonadotropi hipofizari, ceea ce duce la micșorarea eliberării estrogenilor și androgenilor.

Ind:cancer de prostată, cancer mamar la femeile în perioada reproductivă și în cancerul uterin.

### **Antagoniștii h. corticosuprarenalelor** (aminoglutetimid).

În perioada postmenopauzală esrogenii se formează din androgeni, fiind sintetizați în corticosuprarenale și alte țesuturi.



### **Preparatele antivirale cu acțiune anticanceroasă și imunomodulatoare**

**(Citochinele)** – sunt produse de diverse celule, în primul rând celulele sistemului imun și sunt componenți naturali ai proceselor de reparare și protecție a organismului. Un șir de citochine sunt utilizate în tratamentul formațiunilor tumorale.

Efectul antitumoral al majorității citochinelor este legat de activarea celulelor citotoxice T-kileri, kilerilor naturali și eliminarea mediatorilor reacțiilor imune (interleucinei – 2,  $\gamma$  – interferonului e.t.c.).



### **Preparatele enzimatic (asparaginaza).**

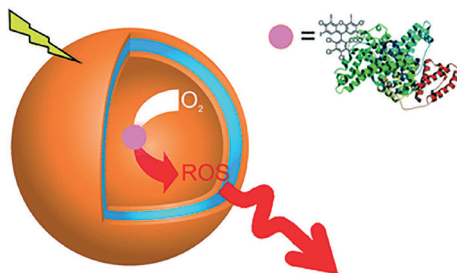
Un șir de celule tumorale nu sunt capabile să sintetizeze L–asparagina și obțin acest aminoacid din mediile și lichidele organismului. Introducerea L-asparaginazei permite de a diminua pătrunderea în celulele tumorale a L – asparaginei. Acest preparat se utilizează în tratamentul leucozei limfoblastice acute. Din efectele adverse se constată dereglarea funcțiilor hepatice și reacțiile alergice.



**Anticorpi monoclonali** (trastuzumab, rituximab, bevacizumab). Aceste preparate sunt obținute prin metoda ingineriei genetice. Sunt recomandate în tratamentul combinat cu alte preparate antiblastomatoase.

Trastuzumabul inhibă receptorii HER2 la nivelul celulelor tumorale a glandei mamare. Se utilizează în tratamentul cancerului mamar.

Rituximabul – acționează împreună cu antigenul CD20 localizat pe membrana celulelor B-limfocitare ceea ce stabilește indicațiile acestui preparat.



**Inhibitorii tirozinkinazelor** (imatinib). Imatinibul inhibă proteintirozinkinaza ca rezultat selectiv inhibă proliferarea și provoacă apoptoza celulelor tinere leucocice. În afară de aceasta inhibă receptorii tirozinkinazei pentru factorul de

creștere a trombocitelor și factorului celulelor stem, de asemenea inhibă reacțiile celulare induse de factorii denumiți anterior.

Se indică în mieloleucoza cronică în faza de acutizare a crizei blastice, tratamentul afecțiunilor maligne inoperabile a tubului digestiv.



### **Preparate radioprotectoare, radiopace și de contrast**

Preparate care măresc rezistența organismului față de acțiunea razelor ionizante și sunt folosite în profilaxia bolii actinice.

#### **I. Compușii aminotiolici**

- cisteamină ( $\beta$ -mercaptoehlamină)
- cistamină dihidroclorid (cistiamină)
- cistafox
- aminopropil-aminoetil-tiofosfat
- $\beta$ -mercaptopropil-amină

#### **II. Compușii indolaminici**

- serotonină
- mexamină (5-tetoxitriptamină clorhidrat)

#### **III. Cianurile**

- cianura de sodiu
- malonitil
- amidalil

#### **IV. Polizaharidele bacteriene**

- dextranii
- prodigiozan
- bacteriofag T-2

#### **V. Preparatele cu conținut de iod**

- iodură de potasiu

Preparatele radioprotectoare sunt administrate până la iradiere cu radiație ionizantă (unde  $\gamma$  sau raze X, fluxuri protonice și neutronice). Ele doar vor micșora doza efectivă a radiației.

Prođușii chimici, utilizați după iradiere, nu se referă la radioprotectoare, ei sunt denumiți ca preparate pentru tratamentul bolii actinice.



### **Compușii aminotiolici**

posedă acțiune radioprotectoare, măresc rezistența organismului la acțiunea radiației ionizante.

MA: micșorează cantitatea radicalilor ce se formează în țesuturi în cazul ionizării.



Acțiunea se manifestă mai evident în cazul administrării lor cu 10 – 30 minute înainte de iradiere.

Efectul protector după administrarea unică durează aproximativ 5 ore.

**Cistamina** se utilizează pentru micșorarea manifestărilor bolii actinice (slăbiciune generală, grețuri, vomă). Se administrează cu 1 oră înainte de iradiere.



### **Preparate radioopace (utilizate cu scop diagnostic)**

#### **Medii de contrast pentru razele X**

- **diatrizoat sodic** (penru evidențierea modificărilor la nivelul tubului digestiv)
- **iodamid** (pentru efectuarea flebografiei, aortografiei, angiografiei)
- **acid ioxitalamic** (arteriografiei cerebrale, flebografiei, urografiei)
- **iopromid** (tomografie computerizată, urografie, fistulografie)
- **iotrolan** (mielografie lombară, radiculografie)
- **iopamidol** (pentru evidențierea modificărilor la nivelul tubului digestiv)
- **sulfat de bariu** (pentru evidențierea modificărilor la nivelul tubului digestiv)



### **Preparate de contrast pentru imagini de rezonanță magnetică nucleară**

- **acidul gadopentetic** (imagini RMN la nivel cranian și medular, tumori)
- **gadodiamidă** (leziuni a SNC)
- **ferucarbotran** (imagini RMN, leziuni hepatice)
- **Preparate de contrast pentru ultrasunete**
- **levovist** (ecografia Dopler, uni sau bidimensională)
- **Radiofarmaceutice p/u diagnostic**



### Compuși de tehnéțiu Tc – 99m examerazim

- Tc – 99m MDP (kit) – explorarea cu izotopi a scheletului
- Tc – 99 MDP (kit) – imagistica rinichilor și creierului
- Tc – CaNP (kit) – imagistica ficatului și splinei



### Factorii ce determină mecanismul de acțiune al radioprotectoarelor

- I. Posedă proprietatea de a micșora prin diferite căi concentrația oxigenului liber în țesuturi și în același timp să scadă posibilitatea formării radicalilor agresivi (HO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
- II. Au proprietatea de a forma complexe reversibile cu macromoleculele radiosensibile (proteinele, acizii nucleici) și astfel de a le proteja de acțiunea directă (oxidarea grupelor SH, ruperea legăturilor) a radiațiilor ionizante și radicalilor liberi.
- III. Pot interacționa nemijlocit cu radicalii liberi și au proprietatea de ai inactiva.
- IV. Absorbția nemijlocită de către preparate a energiei ionizante, astfel micșorând doza de iradiere.



### Preparatele cu acțiune antioxidantă

**Mecanismul de acțiune** – datorită prezenței grupei libere-SH ei posedă acțiune antioxidantă și leagă radicalii liberi: – aminotiolii din conținutul grupelor sale SH pot forma legături disulfidice cu macromoleculele organismului și astfel să provoace efect de ecranare; – la administrarea preparatelor crește concentrația grupelor tiolice endogene libere care interacționează cu unele grupe de fermenți ceea ce micșorează radiosensibilitatea.

**Efectele** – preparatele aminotiolice scad concentrația de oxigen în țesuturi;

- scad utilizarea oxigenului în țesuturi → hipoxie;
- inhibă respirația tisulară.

**Indicații** – profilaxia și diminuarea semnelor clinice ale bolii actinice (slăbiciune generală, amețeli, vomă);

- restabilirea funcției măduvei osoase după acțiunea radiației ionizante;
- se utilizează în combinație cu preparatele ce stimulează leucopoieză în leucopenie.

**Contraindicații** – scleroza vaselor inimii și a creierului;

- insuficiența cardiovasculară;
- astm bronșic;
- disfuncția rinichilor;
- sarcina

**Reacții adverse** – greață; – vomă; – cefalee; – dureri în regiunea epigastrică.



## **Preparatele care stimulează sistemele protectoare ale organismului**

**Mecanismul de acțiune.** Polizaharidele bacteriene intră în componența capsulei, citoplasmei și reprezintă substanțe compuse ce conțin lanțuri glucidice în complex cu proteine și lipide. Aceste substanțe stimulează sistemele protectoare ale organismului:

- stimulează funcția hematopoietică a măduvei osoase;
- stimulează procesele imune și reparatorii;
- batilolul – stimulează eritropoieza și leucopoieza;
- împiedică scăderea a numărului de leucocite și nivelului hemoglobinei.

**Indicații** – profilaxia bolii actinice în radioterapie;

- tratamentul bolii actinice cronice;

**Atentie!** Pentru a facilita absorbția se administrează cu unt sau ulei vegetal.

**Contraindicații** – hiper- și hipotensiunea arterială; – afecțiuni acute ale tractului gastrointestinal; – insuficiența acută a sistemului cardiovascular; – disfuncția ficatului.

**Reacții adverse** – pirozis; – greață, vomă; – dureri în epigastru; – cefalee, frisoane; – hipotensiune; – colaps.



### 3.33. Interacțiunea medicamentoasă

#### 1. Unele aspecte de administrare asociată a medicamentelor

Situația e de așa natură, că în ultimul timp medicii destul de des (frecvent) și pe larg recurg la administrarea concomitentă a mai multor remedii medicamentoase:

Statistica demonstrează:

**în tratamentul unui pacient mediu după starea sănătății și complicații – în staționar** (spitalizat) se folosesc de la 5 – 6 până la 15 – 20, uneori și mai multe diferite medicamente.



**Numărul substanțelor prescrise în cursul spitalizării variază cu profilul clinicilor și cu țara.** Un studiu efectuat în 2 clinici din Chișinău – una internistică, alta chirurgicală – arată un consum mediu de 9 – 10 medicamente pentru un bolnav, dar în unele cazuri individuale numărul este mult mai mare. Pentru internistică, neurologie este mai mare.

Pentru alte țări cifra medie se urcă până la 4-5.

Diferite studii arată că bolnavilor în ambulator li se recomandă de către medic, în medie 5 – 6 medicamente, la care se adaugă altele luate fără prescripție.

Concluzie: Medicii prescriu multe rețete, multe preparate, printre care sunt nu puține preparate farmaceutice deja tot compuse, produse de industria farmaceutică și asociază mai multe medicamente.



#### ***Cu ce scop medicul utilizează (prescrie) asocieri de medicamente?***

- prezența la pacient a mai multor boli
- eficacitatea insuficientă și/sau asigurarea inofensivității monoterapiei (necesitatea de corecție a RAN a preparatului monoterapiei).

Cu regret la o astfel de activitate a medicului s-a acomodat (deprins) și pacientul de astăzi (cel citit și uneori cunoaște boala sa mai bine decât unii medici), pacientul care nu-și poate închipui medicul care tratează, prescriind 1 – 2 preparate.

**În conștiința pacientului – Cu adevărat e medic acela care prescrie mai multe (10 – 15) medicamente**

Poate astăzi cu sărăcia și nevoile pe care le avem, prețurile mari la medicamente – poate ceva s-a schimbat, dar nu cu mult.



**În legătură cu cele expuse mai sus, uneori polipragmazia (politerapia), nu este alt ceva decât** numai o relatare (demonstrare) a incompetenței (necunoașterii) medicale sau a unei atârănări neglijente (nepăsătoare) față de obligațiunile sale, și anume la procesul de prescriere și utilizare a medicamentelor.

O astfel de atârănare, urmată de numărul mare de medicamente administrate simultan, provoacă o daună sănătății pacientului, determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse, contribuie la apariția „bolii medicamentoase”, grevează în mod inutil costul tratamentului, duce la mari cheltuieli financiare, atât a pacientului, cât și a instituției curative.



DAR, UNEORI ADMINISTRAREA CONCOMITENȚĂ A MEDICAMENTELOR ESTE NECESARĂ ȘI RAȚIONALĂ.

- Existența la pacient a mai multor boli.
- Infecții mixte, provocate de microbi pentru tratarea cărora nu există un singur chimiopreparat efektiv.
- Afecțiuni bacteriologice nediate diagnosticate, periculoase pentru viață.
- Posibilitatea de a apărea în caz de o chimioterapie îndelungată a tulpinilor rezistente (tetraciclină + nistatină).
- Se asociază medicamentele cu efecte adverse pronunțate (sinergism potențat). Același sau chiar un efect mai pronunțat se obține la administrarea a 2 sau mai multe preparate în doze mai mici.
- Se combină preparatele sinergice cu diferite mecanisme de acțiune (atac din toate pozițiile).
- Se combină preparatele care înlătură unul sau altul efectele secundare.
- Se combină preparatele care creează unul pentru altul condiții pentru acțiune (pepsină + HCl; Tripsină, pancreatină + borjomi).
- Remediile de bază în terapia bolii + tratament de reabilitare și întărire a organismului.
- Terapia intensivă – reanimarea.



SCOPURILE TERAPIEI MEDICAMENTOASE ASOCIATE:

- Intensificarea sau îmbinarea și lărgirea efectelor favorabile (terapeutice).
- Obținerea aceluiași efect, folosind doze mai mici ale preparatelor asociate, cu reducerea efectelor adverse (Ex.: substanțe psihotrope + analgezice opioide).
- Micșorarea pericolului de apariție a tulpinelor rezistente.
- Corijarea efectelor nedorite a medicamentelor de bază în tratamentul pacientului respectiv. Ex.: asocierea (hidralazină + propranolol + diuretic) – larg folosită în tratamentul hipertensiunii arteriale. Hidralazina provoacă scăderea TA prin vasodilatație directă, dar apare o reacție simpatică cu tahicardie și creșterea secreției de renină, reținere de sare și apă. Aceste efecte nedorite țin să anuleze efectul antihipertensiv. Propranololul și diure-

ticele adaugă efectul hipotensiv propriu și combate tahicardia, hiperreninemia și retenția hidrosalină.

#### PENTRU A ATINGE SCOPURILE E NECESAR:

- Toți componenții terapiei asociate să fie activi față de patologia respectivă.
- Preparatele nu trebuie să fie antagoniste.
- Preparatele trebuie să posede diverse mecanisme de acțiune și să fie sinergice.
- Preparatele trebuie să posede proprietăți farmacocinetice analogice.



### Interacțiune medicamentoasă

E bine cunoscut faptul că în practica medicală deseori se folosesc concomitent (simultan) câteva substanțe medicamentoase, care se administrează bolnavului fie separat, fie cuprinse în aceeași forma farmaceutică.

Ele pot interacționa între ele.

*Interacțiune medicamentoasă* – modificarea eficacității și inofensivității unui medicament la administrarea lui concomitentă sau consecutivă cu alt medicament. Eficacitatea și inofensivitatea SM poate să se modifice și în rezultatul interacțiunii cu produsele alimentare (hrana), alcoolul, componentele fumului de tutun, fitopreparate.

Au fost descrise numeroase interacțiuni, unele cu consecințe pozitive, altele dăunătoare, adică modificând gradul de expresie și caracterul efectului de bază, durata lui, de asemenea mărinđ sau micșorând acțiunile secundare și toxice.

Problema interacțiunilor medicamentoase este destul de actuală, complicată și puțin studiată.

Prin aceasta se explică acel mare număr de insuccese terapeutice, legate de administrarea concomitentă (simultană) a mai multor medicamente.



## ***Cum medicul poate evita IMN?***

### **Regulile de bază sunt:**

- la prescrierea mai multor medicamente este necesar (obligatoriu) de a face cunoștință cu compartimentul „interacțiunea” din instrucțiunea pentru utilizarea medicamentelor, luând în considerare această informare la selectarea SM sau prin intermediu programelor computerizate;
- la selectarea medicamentelor este necesar de ținut cont de medicamentele deja prescrise pacientului;
- de coordonat prescrierea medicamentului cu diferiți specialiști;
- de atras atenție problemelor interacțiunii medicamentelor în procesul de instruire a medicilor și pacienților (compliance);
- de ținut cont de alimentele, băuturile, ABA, fitopreparatele și deprinderile dăunătoare ale pacientului (fumat, alcool etc.).



### ***Ajutorul acordat medicilor practicieni.***

1. *tabele, scheme;*

2. *Aparate – mecanice, electrice, calculatoare*

3. *Manuale;*

4. ***producerea preparatelor farmaceutice combinate, care asociază mai multe substanțe în proporție fixă.***

Asemenea produse sunt avantajoase, atunci când asocierea este bine studiată și rațională. Ele ușurează cooperarea (compliance) bolnavului în respectarea schemei de tratament. De multe ori însă asocierile nu realizează beneficii terapeutice (pacienții sunt diferiți), crește riscul reacțiilor adverse și nu permit ajustarea dozei.



**Deseori medicii sunt nevoiți de sine stătător sa recurgă (caute) la cele mai favorabile** combinații (asocieri) de medicamente, reieșind din starea sănătății a pacientului respectiv și scopurile trasate.

Dacă în rezultatul interacțiunii SM, administrate simultan (concomitent) se obține un efect curativ pozitiv (dorit, favorabil), fără complicații se spune că asocierea este compatibilă.

Totodată în combinarea substanțelor (administrarea concomitentă a mai multor medicamente) pot apărea (evalua) și interacțiuni (fizice, chimice și farmacologice) nefavorabile. În așa caz *se vorbește despre incompatibilitatea substanțelor medicamentoase.*

Incompatibilitatea se manifestă prin:

1. diminuarea;
2. dispariția totală sau
3. modificarea efectului farmacoterapeutic;
4. intensificarea acțiunii secundare și toxice.

Interacțiunile pot apărea **înaintea pătrunderii medicamentului în organism** (la prepararea și păstrarea medicamentelor combinate), ca urmare a unor fenomene de ordin fizico-chimic, sau după pătrundere, ca urmare a unor interferențe de ordin farmacocinetic sau farmacodinamic.



## INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE SE POT CLASIFICA:

### I. După localizare

1. **interacțiuni în afara organismului (în vitro)** – *Interacțiuni sau incompatibilități farmaceutice;*
2. **în organismul uman** – *Interacțiuni sau incompatibilități farmacologice.*

### II. După mecanism

1. interacțiuni farmaceutice:
  - a) fizice
  - b) chimice
  - c) fizico-chimice
2. interacțiuni farmacologice:
  - a) de ordin farmacocinetic – bazată pe modificările farmacocineticii SM
  - b) de ordin farmacodinamic – bazată pe modificările farmacodinamicii SM
  - c) de ordin chimic și fizico-chimic bazată pe interacțiunea chimică și fizico-chimică a SM în mediul organismului
  - d) După importanța clinică
3. cu efect pozitiv:
  - a) cu amplificarea efectului terapeutic sau
  - b) reducerea efectelor negative
4. cu efect negativ:
  - a) amplificarea reacțiilor adverse
  - b) diminuarea efectului terapeutic
  - c) complicațiile tratamentului medicamentos.



### Interacțiunile pot fi:

- raționale
- iraționale
- asocieri potențial periculoase – în rezultatul interacțiunii cărora crește riscul de dezvoltare (apariție) a RA.

Aceasta constituie o problemă clinic serioasă, precum și economic, deoarece cheltuielile pentru tratamentul acestor complicații constituie o jumătate din cheltuielile tratamentului tuturor complicațiilor medicamentoase.

Interacțiunile SM apărute în urma asocierilor iraționale și potențial periculoase se numesc interacțiuni medicamentoase nedorite (IMN). Cea mai frecventă cauză (motiv) a IMN se socoate polipragmazia – utilizarea neargumentată la un singur pacient a mai multor (un număr mare) de SM (ca regulă mai mult de 5).





## Interacțiunea farmaceutică

**Interacțiunile sau incompatibilitățile în vitro, apar înaintea pătrunderii medicamentelor în organism (la prepararea și păstrarea SM) și se datorează unor fenomene de ordin chimic, fizic și fizico-chimic al substanțelor:**

- precipitare
- complexare
- hidroliză
- lichefiere
- efervescentă
- modificarea culori etc.

Incompatibilitățile farmaceutice apar:

1. la întocmirea (compunerea) formei medicamentoase sau prescrierii (rețetei) din mai multe substanțe medicamentoase.

În prescripția incorectă în rețete – în rezultatul interacțiunii chimice a substanțelor câteodată se formează precipitat sau se schimbă culoarea, gustul, mirosul și consistența formei medicamentoase.

2. în procesul preparării medicamentelor și/sau păstrării lor. Astfel de incompatibilitate mai detaliat se studiază la chimia și tehnologia SM – de colegii farmaciști.

Mai frecvent sunt când farmacistul prepară asociații medicamentoase complexe, prescrise magistral, în urma cărora se determină modificarea proprietăților terapeutice (inactivarea sau apariția de produși toxici) sau realizarea unor forme farmaceutice necorespunzătoare (necalitative).



## Consecința la 1 și 2

**Vinovați ambii: medicul care prescria ingrediente incompatibile și farmacistul, care prepară și eliberează astfel de forme medicamentoase  
Suferă pacientul!!!**

Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice s-a lărgit considerabil sfera preparatelor industriale, incompatibilitățile fiind practic rezolvate înainte ca medicamentele să ajungă în farmacie și la pacient.

3. actualmente interacțiuni frecvente sunt caracteristice pentru soluțiile injectabile, la amestecarea câtorva soluții într-o seringă și mai ales atunci când se prepară perfuzii i/v (bomba medicamentoasă), conținând glucoză, electroliți, hidrolizate proteice, vitamine, antibiotice și alte medicamente.

Are loc interacțiunea componentelor amestecului – pot surveni complexări, precipitări, oxidări și alte reacții fizico-chimice, producându-se schimbări, care au uneori drept rezultat inactivarea uneia sau mai multor componente, în rezultatul cărora preparatul devine inutilizabil. Activitatea farmacoterapeutică, de care dispuneau componentii inițiali, scade sau dispare. În unele cazuri apar proprietăți noi câteodată – nefavorabile (toxice).

Sunt rare cazuri, când în urma interacțiunii se păstrează activitatea:

Ex.: penicilină + procaină – sarea procain-benzilpenicilină se poate administra i/m.

**În cazul când preparatele se adaugă la transfuzia de sânge sau plasmă, ce se efectuează bolnavului, astfel de reacții rămân vizual neobservate, însă aceasta nu înseamnă ca ele sunt mai puțin periculoase. Aceste incompatibilități, puțin cunoscute, impun limitarea – în măsura posibilului – a amestecului medicamentelor în seringă și în flaconul de perfuzie.**



### **Incompatibile:**

#### **a) interrelații chimice a sărurilor acide și bazice**

1. soluția de difenhidramină clorhidrat + barbital sodiu = precipitat
2. aminofilină + papaverină clorhidrat într-o seringă = precipitat de papaverină bazică
3. bendazol + papaverina = precipitat papaverină
4. bendazol (dibazol) + sulfat de magneziu + aminofilină (eufilină) = precipitat
5. gluconat de calciu + ATF = precipitat
6. tetraciclină + soluția Ringher = precipitat.



#### **b) inactivarea chimică a unei substanțe pe alta fără semne vizuale exterioare**

1. glucoza posedă proprietăți oxidative și nu e rațional aflarea în ea timp îndelungat a morfinei, epinefrinei, norepinefrinei, glicozidelor cardiace și nu de combinat aceste SM cu soluția de glucoză la perfuzia îndelungată
2. inelul lactonic a glicozidelor cardiace se distruge sub influența glucozei, aminofilinei, cocarboxilazei
3. glicozidele cardiotonice sunt incompatibile cu acizii, bazele, I<sub>2</sub>, sărurile metalelor grele, substanțele astringente etc.
4. meticilina + canamicina într-o soluție se inactivează una pe alta
5. insulina incompatibilă cu aminofilina și cocarboxilaza
6. **într-o seringă incompatibilă este vit. B<sub>12</sub>** cu toate celelalte vitamine (ionii de Co distrug celelalte vitamine și intensifică reacțiile alergice ale vit. B<sub>1</sub>).

Pentru vitamine e caracteristic antagonismul uni- și bilateral. Surplusul unor vitamine provoacă dereglări ale metabolismului altor vitamine.

Preparate polivitamine – care conțin A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C etc. – nejustificat. E de dorit după grupe – „B-complex” etc.

Preparate polivitamine – 13 vitamine + 20 microelemente + 20 aminoacizi = nejustificat (suplimentar)

4. la administrarea concomitentă a mai multor preparate medicamentoase gata (fabricate) într-o singură mixtura sau a câtorva comprimate a diferitor medicamente.

Incompatibilitatea farmaceutică poate fi condiționată de:

- insolubilitatea completă sau parțială a SM în solvent sau a condițiilor care reduc solubilitatea lor.
- coagularea sistemelor coloidale și a soluțiilor compușilor macromoleculari.
- fenomene absorbante (absorbția nedorită a substanțelor active).
- stratificarea emulsiei.
- umezirea și topirea pulberilor higroscopice.
- formare de precipitat.
- modificarea culorii medicamentului.
- modificarea mirosului medicamentului și eliminare de gaze.



### **Inteacțiunea farmacologică (IF)**

IF e condiționată de faptul că o substanța modifică farmacocinetica sau/și farmacodinamia altui compus administrat concomitent.

Deslușim:

#### **1. interacțiunile medicamentoase de ordin farmacocinetic**

Medicamentele asociate pot modifica farmacocinetica la nivelul proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție.

Ca consecință poate fi dereglarea absorbției, biotransformării, transportului, depozitării și eliminării uneia din substanțe.

Aceasta poate avea consecințe importante pentru

- efectele farmacologice
- respectiv pentru eficacitatea terapeutică

sau

- pentru reacțiile adverse, cunoscând că modificările farmacocinetice influențează disponibilul de substanță la locul de acțiune.



#### **2. IM de ordin farmacodinamic este rezultatul interacțiunii directe a substanțelor la nivelul receptorilor, celulelor, enzimelor, organelor sau sistemelor fiziologice.**

În acest caz efectul principal se poate schimba cantitativ (crește sau scade) sau calitativ.

3. E posibil și tipul de interacțiune chimică și fizico-chimică a substanțelor în administrarea lor concomitentă în mediul organismului.



#### **I. Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacocinetic**

La administrarea concomitentă a 2 sau mai multe substanțe medicamentoase în urma interacțiunii lor se modifică soarta lor în organism din cauza modificării proceselor de absorbție, distribuție, transportare, metabolizare și excreție.

Ce mecanisme determină interacțiunile medicamentoase farmacocinetice?



### **Interacțiuni farmacocinetice la nivelul procesului de absorbție**

IM pot determina modificări ale:

- cantității de substanță absorbită sau ale
- vitezei de absorbție.

Modificarea cantității, sau mai exact a fracției (F) absorbite din doza totală (D) semnifică modificarea biodisponibilității.

Creșterea cantității absorbite are drept consecință mărirea efectului, dar și a riscului de reacții toxice. Acesta poate prezenta importanță clinică pentru medicamentele cu indicele terapeutic mic, cum sunt anticoagulantele orale sau digoxină (glicozide cardiace).

Scăderea cantității absorbite poate duce la diminuarea sau anularea eficacității terapeutice.

Modificarea vitezei de absorbție – timpul de realizare a concentrației maxime și valoarea acesteia sunt modificate, ceea ce determină modificarea timpului de instalare și a intensității efectului.

Scăderea vitezei de absorbție, respectiv întârzierea efectului poate avea semnificație clinică atunci când se urmărește un efect rapid – de exemplu în cazul substanțelor analgezice.

Reducerea fluctuațiilor poate fi dezavantajoasă, de exemplu pentru unele antibiotice sau citotoxice a căror eficacitate implică vârfuri înalte ale concentrației plasmatice.



**Cauzele modificării procesului de absorbție a unui medicament de către alt medicament sunt diferite și se pot datora:**

- inactivării
- formării de complexe neabsorbabile în intestin
- modificării motilității gastrointestinale
- interferării procesului de epurare în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic etc.



**În tubul digestiv e posibilă:**

a) *legarea substanțelor de către:*

1. remediile absorbante (cărbunele activ, caolinul) substanțele alcaloide + substanțele astringente – complex insolubil, reduce absorbția și acțiunile
2. cu rășina schimbătoare de ioni (remediul hipolipidemic – colestiramina, care poate lega digitoxina, anticoagulantele indirecte, diureticele tiazidice, hormonii tiroidieni etc.)

3. sucralfatul diminuează absorbția intestinală a ciprofloxacinei, tetracinei, digoxinei – scade biodisponibilitatea acestor medicamente, atribuită legării lor de către moleculele de sucralfat.
4. trisilicatul de magneziu absoarbe digoxina împiedicându-i dizolvarea și diminuându-i biodisponibilitatea



*b) formarea compușilor chelați neactivi sau insolubili sau a complexonilor, perechi de ion mai ușor sau mai greu absorbabile:*

1. interacțiunea cu ionii de Fe, Ca, Al, Mg a antibioticelor grupei tetracinei, levomicetinei (cloramfenicolului), antipirinei, glicozide. Corespunzător, absorbția este diminuată când aceste preparate se administrează concomitent cu antiacide ce conțin Ca, Mg, Al sau cu preparatele de Fe. Fenomenul poate fi semnificativ clinic când intervalul între administrarea medicamentelor din cele 2 grupe este mai mic de 2 – 3 ore.
2. hidroxidul de Mg + furosemid un complex neabsorbabil
3. hidroxidul de Mg + dicumarolul un complex bine solubil și mărește absorbția anticoagulantului.

Toate variantele aceste de IM împiedică (în majoritatea cazurilor) absorbția SM și respectiv micșorează efectele lor farmacoterapeutice.

*c) O importanța esențială pentru absorbția unor SM din tubul digestiv are modificarea pH-ului mediului (sucurilor gastric și intestinal).*

Modificarea de pH care favorizează ionizarea – pH-ul acid pentru medicamentele slab bazice, cel alcalin pentru medicamentele slab acide – scad absorbția, deoarece forma ionizată este neliposolubilă și trece greu prin membrane. La micșorarea gradului de ionizare crește liposolubilitatea SM, ceea ce favorizează absorbția lor.

Prin modificarea reacției sucurilor gastrice se poate influența în mod esențial viteza și plenitudinea absorbției compușilor acizi și bazelor slabe.

1. substanțele ce micșorează pH sucului gastric (îl fac mai acid) vor contribui la absorbția substanțelor cu proprietăți acide, iar alcalinizarea pH-ului gastric va micșora absorbția lor. Antiacidele vor spori absorbția substanțelor alcaline și vor reține absorbția celor acide.
2. în mediul alcalin al intestinului mai ușor se vor absoarbe alcaliile, și mai greu acizii.



*d) Modificarea motilității gastrointestinale de asemenea are implicații asupra absorbției substanțelor.*

Modificarea tranzitului prin tubul digestiv, produsă de unele medicamente, influențează absorbția și biodisponibilitatea altor medicamente.

1. reținerea golirii stomacului va micșora absorbția (medicamentele ajung în intestin timp mai lung de unde se absorb), concentrația plasmatică maximă se obține mai târziu (întârzierea absorbției paracetamolului la asocierea cu

parasimpatolitice sau analgezice opioide). Unele antacide (hidroxidul de aluminiu) – prelungesc timpul de golire a stomacului, întârzie absorbția fenobarbitalului și izoniazidei.

2. grăbirea golirii stomacului duce la accelerarea absorbției (metoclopramida (cerucal) face ca alcoolul etilic, acidul acetilsalicilic, paracetamolul, tetraciclinele să realizeze mai repede concentrația sanguină maximă.)
3. mărirea peristaltismului intestinal *de colinomimetice* reduce absorbția digoxinei. Astfel acționează: laxativele, neostigmină, metoclopramida, substanțe iritante pentru mucoasa intestinală.
4. atropina – colinoblocantele micșorează motilitatea, favorizează absorbția digoxinei.

Astfel acționează și antiparkinsoniene, anticolinergice, unele antihistaminice, antidepresive triciclice, neuroleptice fenotiazinice – favorizează absorbția substanțelor puțin solubile sau a celor cu disponibilitate farmaceutică redusă – rețin mai mult medicamentele în intestin.



e) *Interacțiunea SM la nivelul transportului activ al lor prin membrana mucoasei intestinale*

1. barbituricele micșorează absorbția grizeofulvinei (antimicotic)
2. fenilalanina intră în competiție cu levodopa pentru mecanismul transportor, ceea ce explică, diminuarea eficacității antiparkinsonianului atunci când dieta este foarte bogată în proteine.



3. Absorbția substanțelor este reglată de asemenea de P-glicoproteină – un transportor membranar specific. Ea contribuie la eliminarea substanțelor în lumenul intestinal și preîntâmpină absorbția lor.

Funcția de baza a P-transportorului glicoproteic – expulzarea din celule a medicamentelor și a altor xenobiotice (efflux transporter).

El se formează în intestinul subțire, ficat, rinichi, în bariera hematoencefalică, placentă, testicule, în celulele tumorale.

**În funcție de localizare, acest transportor** limitează absorbția substanțelor din intestinul subțire, contribuie la eliminarea substanțelor în bilă și urină, protejează celulele creierului, testiculelor, ficatului de influența nocivă a xenobioticilor.

Trebuie de avut în vedere că expresia P-glicoproteinei de către țesuturi se reglează de o genă specială și la diferiți indivizi variază, fapt ce se reflectă asupra distribuirii substanțelor.



- Glicoproteina – P – un produs al genei MDR1, prezintă o pompă ATP – dependentă, localizată pe membrana citoplasmatică a diverselor celule și exercită aruncarea în spațiul extracelular a diferitor xenobiotice, inclusiv și a SM.
- Glicoproteina – P este depistată în enterocite, hepatocite, celulele tubilor

renali proximali, endoteliocitele barierelor histohematice (hematoencefalice, hematoovariene, hematotesticulare, hematoplacentare).

- În intestin glicoproteina P execută rolul unui fel de pompă, care „pompează” SM din celulă în lumenul intestinal; fiind localizată în hepatocite – elimină xenobiotice în bilă; din tubii renali în urină, fiind în endoteliocitele barierelor histohematice – preîntâmpină penetrarea xenobioticelor în SNC, ovar, testicul, prin placentă. Așadar funcția de bază a glicoproteinei P este de a împiedica absorbția xenobioticelor, iar la pătrunderea lor în organism eliminarea mai rapidă.



Substrate ale glicoproteinei P sunt: glicozidii cardiaci, blocantele canalelor de Ca, statinele, blocantele H<sub>1</sub>-histaminoreceptorilor, macrolidele, unele citostatice, preparatele antiretrovirale și al.

Substrate, inhibitorii și inductori ai glicoproteinei P (după Marzolini și al., 2004)

Medicamentul	Substrat	Inhibitor	Inductor
Domperidonă, Amitriptilină, Digoxină, Diltiazem, Cortizol, Levofloxacină, Lozartan, Lovastatină, Loperamidă, Metilprednisolon, Ondansetron, Paroxetină, Ranitidină, Sparfloxacină, Talinolol, Telmisartan, Terfenadină, Tetracilină, Fescofenadină, Fenitoină, Fenobarbital, Celiprolol, Cimetidină	+	-	-
Amiodaronă, Ketoconazol, Sertrapină, Bromocriptină, Dipiridomol, Claritromicină, Metadonă, Nicardipină, Pentazocină, Progesteron, Propafenonă, Reserpină, Spironolactonă, Fluoxetină, Clorpromazină, Carvedilol	-	+	-
Fenotiazină, sunătoare (Hyperforin), acid retinoic, Rifampicină	-	-	+
Dexametazonă, Morfină, Rifampicină.	+	-	+
Atorvastatină, Verapamil, Intraconazol, Tacrolimus, Chinidină, Ciclosporină, Eritromicină	+	+	-



Modificările farmacocineticii SM-substrate ale glicoproteinei P are loc în organismul uman la utilizarea asociată a lor cu medicamentele, care sunt inhibitoare (verapamil, itraconazol, ciclosporina A, chinidină, chetoconazol, spironolactonă, carvedilol și al.). În această situație se constată creșterea concentrației SM – substrate a glicoproteinei P (datorită unei absorbții mai complete și diminuarea eliminării) și prin urmare, crește și riscul de dezvoltare a reacțiilor medicamentoase nedorite.

Ex.:

1. chinidina mărește concentrația digoxinei în plasmă – crește riscul intoxicației digitale din motivul reducerii activității glicoproteinei P.

2. glicoproteina P mărește permeabilitatea barierei hematoencefalice pentru unele SM:

chinidina sporește penetrarea loperamidei (substrat al glicoproteina P) în SNC și provoacă acțiune morfinoforă necaracteristică ei.

Inductorii glicoproteinei P măresc activitatea și duc la reducerea concentrației SM – substrat a glicoproteinei P în serul sanguin (datorită inhibiției absorbției și intensificării eliminării) și, ca urmare, și insuficiența eficacității SM (vezi tabelul).

Interacțiuni farmacocinetice ale glicoproteinei P pot avea loc și cu plantele medicinale:

- Pojarniță (sunătoare) – un inductor puternic al glicoproteinei P
- Armurariu – mărește activitatea proteinei

~ ● ~

~ ● ~

*f) inhibiția activității enzimelor*

Ex.: remediul antiepileptic fenitoina (difenina) inhibă folatdeconjugaza și împiedică absorbția acidului folic din produsele alimentare (urmare – insuficiența acidului folic – anemia)

g) *neomicina, acidul aminosalicilic, colchicina* – administrate cronic, afectează toxic mucoasa intestinală și pot provoca sindroame de malabsorbție, interferând absorbția fierului, cianocobalaminei, acidului folic și posibil a altor medicamente.

h) o serie de medicamente sunt metabolizate în măsură mare în mucoasa gastrointestinală sau de flora microbiană din intestin.

Ex.: salazopirina este activată prin desfacerea moleculei sub influența florei intestinale. Antibioticele orale, administrate concomitent, îi micșorează eficacitatea, deoarece diminuează numărul bacteriilor din intestin.

*i) formarea unui strat subțire la suprafața mucoasei tubului digestiv (almagel, ulei de vaselină) și complică absorbția SM.*

~ ● ~

~ ● ~

**Interacțiunile medicamentoase pot modifica absorbția SM administrate și pe alte căi, decât cea orală:**

1. vasodilatatoarele favorizează absorbția M. injectate sub piele sau în mușchi
2. vasoconstrictoarele o rețin – epinefrina + procaina (novocaina) – întârzie absorbția anestezicului și prelungeste efectul local
3. hialuronidaza favorizează difuzia substanțelor injectate s/c și le grăbește absorbția
4. benzilpenicilina + procaina – formează un compus greu solubil, care cristalizează – ceea ce stă la baza preparării unei forme „retard” de penicilină, care se absoarbe lent de la locul de injectare – cu acțiune prelungită.

~ ● ~

~ ● ~



## **A. Interacțiunile la nivelul distribuiri (transportării) medicamentelor**

### **Se datorează:**

a) *Modificării distribuției regionale a fluxului sanguin* (mai ales celui hepatic) poate avea consecințe asupra biodisponibilității unor substanțe metabolizate intensiv de către ficat.

Ex.:

1. propranololul reduce marcat fluxul sanguin hepatic și micșorează inactivarea lidocainei și procainamidei și consecutiv crește concentrația plasmatică și posibil riscul de a provoca reacții toxice.
2. norepinefrina în perfuzie intravenoasă scade clearance-ul hepatic al lidocainei, măbind concentrația în platou a acesteia.
3. izoprenalina și glucagonul cresc circulația hepatică, micșorând concentrația lidocainei în sânge.

Interacțiunile de acest fel trebuie avute în vedere mai ales la bolnavii sub terapie intensivă, cărora li se administrează i/v medicamente ce acționează în domeniul cardiovascular.



b) *Deplasarea de pe proteinele plasmatic.*

**Deplasarea depinde de afinitățile relative ale celor 2 medicamente pentru locurile de legare (fixare) și de concentrațiile lor plasmatic.**

În acest caz o substanță substituie pe alta de pe locurile de cuplare cu albuminele plasmatic.

Pentru ca interacțiunea să fie semnificativă clinic:

- Medicamentul (care este deplasat) trebuie să fie legat în proporție mare (peste 90%) de proteinele plasmatic din concentrația terapeutică.
- Deplasarea să sporească evident concentrația plasmatică a moleculelor libere active.
- Medicamentul care deplasează trebuie să ocupe 50% sau mai mult din locurile de legare, la concentrațiile terapeutice.

Riscul reacțiilor adverse sporește considerabil atunci când indicele terapeutic al substanței deplasate este mic (de exemplu al anticoagulantelor orale sau sulfamidelor antidiabetice).

Ex.:

1. preparatele antiinflamatoare (indometacina, salicilații, butadionul), clofibratul, sulfamidele antibacteriene, eliberează anticoagulantele cu acțiune indirectă (grupa cumarinei) din complexul cu proteinele plasmei sângelui.

Consecința: se mărește concentrația anticoagulantelor libere și poate provoca hemoragii.

2. după același principiu: anticoagulantele indirecte, sulfamidele antibacteriene, AINS (butadionul și salicilații) – deplasează de pe proteine și măresc concentrația remediilor hipoglicemice libere (de tipul butamidei – antidiabetice sulfamide) și pot provoca coma hipoglicemică.

Unele SM intensifică cuplarea altor M. cu proteinele: pempidina (pirilena) – mărește legarea clortiazidei; tetraciclinele – măresc legarea promazinei și clorpromazinei.

3. deplasarea de pe locurile de legare la nivelul țesuturilor, intervenite în urma unor IM-oase.

Chinidina, verapamilul, nifedipina și amiodarona pot deplasa digoxina, mărindu-i concentrația plasmatică, duce la creșterea reacțiilor adverse.

**În cazul interacțiunii chinidina-digoxina riscul este mare, cu atât mai mult cu cât se adaugă diminuarea procesului de epurarea a glicozidelor cardiace. De aceea, administrarea de chinidină în timpul tratamentului tonicardiac impune:**

- a) supravegherea bolnavului
- b) eventual reducerea dozei de digoxină



### **C. IM la nivelul biotransformării sau metabolizării substanțelor**

***IM la nivelul procesului de metabolizare se datorează:***

- a) **inducției enzimaticе sau**
- b) **inhibiției enzimaticе.**

a) Interacțiunile prin inducția enzimatică

Un număr relativ mare de medicamente: barbituricele (fenobarbitalul), fenitoina, grizeofulvina, testosteronul, amidopirina, butadionul, meprostanul, fenilbutazona, rifampicina, alcoolul etilic etc., ca și alte chimicale (DDT), aditivii alimentari, benzopirenul din fumul de tutun etc. – au proprietăți inductoare (de a spori, inducetează) asupra activității enzimelor hepatice metabolizante ale medicamentelor, mai ales asupra oxidazelor hepatice.

Aceste substanțe se numesc – inductori, iar fenomenul de inducție.

Pe fondalul acțiunii acestora – biotransformarea altor substanțe decurge mai intensiv, ceea ce diminuează manifestarea și durata efectului lor (inclusiv și a înșăși inductorilor enzimatici – autoinducția).

Inducția provoacă creșterea clearance-ului hepatic și micșorarea concentrației plasmaticе a M-lor, care în mod normal sunt biotransformate sub acțiunea enzimelor respective.

Inactivarea SM crește datorită amplificării sintezei sau activității enzimelor hepatice.

Consecința: efectele terapeutice pot fi diminuate sau dispărute (nule).



### **Concluzia:**

**E de ținut cont când e necesar de explicat cazurile de lipsă a efectelor SM la persoanele ce contactează cu DDT, fumători, utilizatori de alcool și adăosuri alimentare etc.**

Ex.: administrarea fenobarbitalului, meprostanului concomitent cu anticoagulante indirecte cer administrarea dozelor mai mari de anticoagulant, deoarece este metabolizat mai rapid. În suspendarea fenobarbitalului apare hemoragie, deoarece inductorul e suspendat și concentrația anticoagulantului în sânge a crescut (doze mari). E necesar de corectat doza anticoagulantelor.

Măsuri:

1. de întrerupt contactul cu inductori
2. de suspendat SM inductoare
3. pentru obținerea aceluiași efect – de mărit doza și ritmicitatea atât timp cât se administrează inductorul, cu corecția respectivă a dozelor după suspendarea inductorului.

În cazul când biotransformarea determină apariția de metaboliți mai activi, efectul poate fi crescut, eventual apar reacții toxice.



### ***Fenobarbitalul (și alte barbiturice):***

- este un inductor enzimatic activ
- crește activitatea enzimelor microzomale oxidative, a glucuroniltransferazei, a unor enzime nemicrozomale (aldehiddehidrogenaza)
- efectul inductor începe după 2 – 3 zile de tratament
- este maxim după o săptămână sau mai mult
- efectul se menține câteva zile sau săptămâni după suspendarea administrării
- stimulează metabolizarea: anticoagulantelor orale, chinidinei, vit. K și D, glucocorticosteroidelor, antidepressivelor triciclice, ciclofosfamidei, doxiciclinei, metotrexatului, a hormonilor steroidieni, colesterolului, sărurilor biliare
- toleranța la barbiturice se datorează în parte, stimulării proprii lor metabolizări
- inducția sintezei glucuroniltransferazei și a unor proteine importante pentru transportul hepatic al bilirubinei explică eficacitatea fenobarbitalului în hiperbilirubinemia și icterul nuclear la nou-născut, în icterul hemolitic și unele cazuri de coleastăz.

Ca rezultat al IM – semnificativ clinic fenobarbitalul scade nivelul sanguin, respectiv eficacitatea anticoagulantelor orale (care sunt inactivate prin metabolizare) și crește riscul reacțiilor toxice la ciclofosamidă (care este activată prin metabolizare).



### ***Rifampicină:***

- un alt inductor enzimatic activ
- stimulează metabolizarea și scade eficacitatea anticoagulantelor orale, antidiabeticelor orale, a glucocorticoizilor, estrogenilor și contraceptivelor hormonale orale, fiind cauza de eșec terapeutic când se asociază aceste medicamente.



### **b) Interacțiunea prin inhibiție enzimatică**

- acțiune inhibitoare a SM asupra enzimelor microzomale hepatice, mai ales cele oxidative

- supresia enzimelor (sintezei și/sau activității lor)

Supresori – cimetidina, sulfpirazona, unele sulfamide, eritromicina, cloramfenicolul, izoniazida, dicumarolul, norriptilina, miscleronul, alcoolul etilic.

Micșorează procesul de metabolizare oxidativă a fenitoinii, anticoagulantelor orale, teofilinei, unor benzodiazepine – a altor medicamente administrate concomitent, inactivarea lor se micșorează, consecutiv pot crește durata și intensitatea efectelor farmacologice și riscurile toxice, ceea ce obligă la ajustarea dozelor.

Motivul – reducerea clearance-ului hepatic și creșterea concentrației plasmatice a substanțelor care în mod obișnuit se transformă sub acțiunea acestor enzime. Inhibiția se datorează competiției pentru locurile de legare ale substratului pe enzimă. Sunt mai susceptibile enzimele de felul citocromului P450, care pot fixa multe substraturi și au locurile de legare aproape saturate la dozele terapeutice.

Supresorul: inhibitorii MAO (iprazidul, nialamida) – se reduce metabolizarea catecolaminelor, tiraminei, serotoninei. Se interzice administrarea inhibitorilor MAO concomitent cu antidepresivele triciclice (imizină, amitriptilină, azafen) și cu utilizarea în hrană a cașcavalului, berei, ficatului de păsări, care conțin tiramină.

Concluzie: la inhibiția enzimelor – de folosit SM în doze reduse.



**În afara interacțiunilor datorate inhibării enzimelor microzomale oxidative, au fost descrise interacțiuni datorate inhibării altor sisteme enzimatice metabolizante.**

**Ex.:**

- Inactivarea suxametonului (ditilină) prin hidroliză de către colinesteraze este diminuată de către propanidid, procaină, unele anticolinesteraze, care pot crește consecutiv efectul curarizant.
- Alopurinol – inhibă epurarea prin metabolizare a mercaptopurinei și azatioprinei. Alopurinolul – preparat antigutos, asupra xantinoxidazei, care sporește toxicitatea mercaptopurinei (preparat anticanceros) – se intensifică acțiunea lui inhibitoare asupra hematopoezei. Pentru a evita reacțiile toxice este necesar ca doza acestora să fie redusă la 1/4-1/3.
- Teturamul, care se administrează în tratamentul alcoolismului, inhibă aldehiddehidrogenaza și dereglând metabolismul alcoolului etilic, mărește efectele lui toxice.



#### **D. Eliminarea (excreția) SM**

de asemenea se modifică în administrarea asociată a substanțelor.

##### **a) reabsorbția compușilor acizi și alcalini slabi în tubii renali depinde de valoarea pH-ului urinei primare**

Modificându-i reacția, putem mări sau micșora gradul de ionizare a SM:

1. cu cât gradul de ionizare al substanței e mai mic, cu atât liposolubilitatea ei e mai mare și cu atât reabsorbția ei din tubii renali este mai intensă

2. substanțele mai ionizate se reabsorb greu și se elimină cu urina într-o cantitate mai mare.

Alcalinizarea urinei va contribui la eliminarea remediilor cu proprietăți acide (barbituricelor, salicilaților, penicilinelor etc.), datorită disocierii (ionizării) lor și reducerii reabsorbției. Pentru „alcalinizarea” urinei se utilizează bicarbonatul de sodiu. În cazul medicamentelor cu moleculă slab bazică, alcalinizarea urinei prin doze mari de bicarbonat, crește proporția formei neionizate, măbind reabsorbția tubulară.

Ex.: Bolnavii cu dependență la amfetamină sau la opioide, care cunosc acest fenomen, își alcalinizează urina pentru a prelungi efectul toxic (euforizant).

**Invers, în tratamentul intoxicației cu opioide, atropină, amfetamină, chinină se acidifică** urina cu doze mari de acid ascorbic, acid citric sau clorură de amoniu, creșterea proporției formei ionizate în urina acidă, măbind eliminarea. Acidifierea urinei contribuie la eliminarea alcaliilor. Pentru „acidifierea” se folosește clorura de amoniu etc.

Medicamentele slab acide se elimină urinar mai puțin când urina este acidă. De aceea, de exemplu, bolnavii reumatici care primesc doze mari de salicilați, dar bine suportate, pot prezenta fenomene toxice, de salicilism când urina este acidifiată.



#### **b) Concurența prin secreția activă (aceleași mecanisme active).**

**În administrarea asociată a SM se poate deregla secreția lor în tubii renali – secreția tubulară**

Astfel, probenecidul inhibă secreția penicilinelor, fenilbutazonei și salicilaților în tubii renali și în așa mod le prelungesc acțiunea antibacteriană:

- când se necesită doze mari
- când se injectează în doză unică la tratarea bolilor venerice
- pentru penicilinele foarte costisitoare.



#### **E. Este posibilă IM când farmacocinetica lor se poate modifica concomitent la câteva etape (de exemplu, barbituricele modifică absorbția, transportul și biotransformarea neodicumarolului)**



## **II. Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacodinamic**

Prezintă o IM, care se află în funcție de particularitățile farmacodinamiei lor, adică de localizarea și mecanismul de acțiune, precum și de principalele efecte.

IM poate să se realizeze la nivelul:

- 1) molecular, cu implicarea diferitor tipuri de receptori
- 2) celular, tisular, organelor, diferitor sisteme fiziologice complexe, cu implicarea organismului integru.

Se implică în fond agoniștii și antagoniștii diferitor tipuri de receptori.

Consecința: Un compus poate intensifica, diminua sau anula complet acțiunea altuia.

Interacțiunile sunt:

- de tip sinergic, atunci când medicamentele acționează în același sens
- de tip antagonic, când acționează în sens contrar.



**În cazul sinergismului (acțiune împreună) – IM se manifestă prin creșterea efectului final.**

Sinergismul SM poate să se manifeste prin sumarea sau potențare efectelor.

Efectul:

- Infraaditiv – mai mic de sumar, dar mai mare decât parțial
- Sumar (aditiv) – înseamnă simpla sumare a efectelor ambilor componenți (substanțele anestezice)
- Potențare – în administrarea a doua substanțe efectul global depășește suma efectelor ambelor substanțe (neurolepticele potențează acțiunea anestezi-celor generale)

Sinergismul poate fi direct (ambii compuși acționează cu același substrat) sau indirect (în localizarea diferită a acțiunii lor).



***Interacțiuni de tip sinergic cu majorarea activității (cu efect pozitiv):***

- neuroleptic + analgezice opioide, anestezice generale, hipnotice – potențarea acțiunii deprimante a substanțelor asociate
- adrenomimetice cu acțiune  $\beta$ -adrenomimetică (izoprenalina, salbutamolul etc.) + spasmolitice musculotrope – amplificarea bronhodilatației datorită creșterii concentrației AMP<sub>c</sub>
- asocierile diferitor grupe de remedii antihipertensive, ce măresc efectul hipotensiv

Ex.: apresina + anaprilina + diuretic (diclotiazidă) sau utilizarea preparatele combinate – adelfan + ezidrex, brinerdin, normotenzin, viscaldix, trazidrex.



***Interacțiuni de tip sinergic cu majorarea reacțiilor adverse (cu efect negativ)***

- aminoglicozide (antibiotice) + miorelaxante – crește efectul miorelaxant și durata de acțiune a ultimilor
- aminoglicozide + polimixine sau cefalosporine sau acid etacrinic – amplificarea nefrotoxicității
- $\beta$ -adrenoblocante + verapamil – bradicardie marcată sau chiar insuficiență cardiacă
- verapamil + digoxină – bloc atrio-ventricular
- inhibitorii MAO + fenamina sau simpatomimetice – crește efectul hipertensiv.



**În cazul antagonismului – capacitatea unei substanțe de a micșora într-o măsură sau alta sau anularea completă a efectului altei substanțe.**

Consecință:

- diminuarea efectului curativ dorit al medicamentului sau
- lipsă totală a efectului

Antagonismul poate fi:

1. direct
  - competitiv – concurează după aceleași structuri
  - necompetitiv – interacțiune cu bioreceptori în afara centrului activ
  - independent – diferite structuri ⇒
2. indirect
3. parțial, când sunt suprimate o parte din efecte
4. total, atunci când efectul global este nul
5. unilateral ( $A \rightarrow B$ )
6. bilateral ( $A \leftrightarrow B$ )
7. fizic, chimic, funcțional.

~ ● ~

~ ● ~

### ***I. Antagonism în interacțiunile medicamentoase cu efect pozitiv***

- *interacțiuni dintre medicamentele antidot (în intoxicații medicamentoase):*

*M-colinomimetice – M-colinoblocante*

*hipnotice – psihostimulatoare etc.*

- *triamteren + hidroclorotiazidă (diclotiazida) - reduce hipokaliemia*
- *glicozide cardiace + preparatele potasiului – micșorarea efectului toxic al GC prin înlăturarea hipokaliemiei*
- *$\beta$ -adrenomimetice + anticolinesterazice – prevenirea bradicardiei și blocului atrio-ventricular*

~ ● ~

~ ● ~

### ***II. Interacțiuni de tip antagonist cu efect negativ***

- *diuretice + glicozide cardiace – potențarea efectului cardiotoxic al GC*
- *glucocorticoizii + antidiabeticele orale – micșorarea efectului hipoglicemiant*
- *glucocorticoizii + digitalice – crește riscul aritmiilor cardiace.*

~ ● ~

~ ● ~

### ***Se vorbește de incompatibilitatea SM***

IM este rezultatul influenței în direcții contrare (opuse) a câtorva medicamente administrate concomitent asupra celulelor, țesuturilor, organelor, sistemelor funcționale și organism.

Se deslușește:

Incompatibilitate farmacodinamică a SM:

- a) *absolută*

- remediile hipnotice + remediile stimulative ale SNC
  - M-colinomimetice + M-colinoblocante (în intoxicații)
  - preparatele valerianei + GC (efectul ultimelor scade de 2 ori)
  - sulfamidele + derivații APAB (procaina)
  - streptomycină + neomicină – mărește efectele toxice
  - bromurile (mixtura Pavlov) + cafeina
  - antidepressive inhibitorii MAO + anestezice generale – reduc efectul anestezic, intensifică colapsul și oprirea inimii
- b) relativă – la utilizarea substanțelor sinergiste în doze mari (depășirea posibilităților de lucru a organului sau sistemelor – nu rezistă) – strofantina în doze standard pe fondalul tratamentului cu digitalice – oprirea sistolică a cordului.

Concluzia: sinergicele de utilizat în doze reduse.



**Sinergo-antagonism** – când unele efecte ale substanțelor asociate se intensifică, iar altele se diminuează.

Ex.: Pe fondatul acțiunii  $\alpha$ -adrenoblocante acțiunea stimulantă a epinefrinei asupra  $\alpha$ -adrenoreceptorilor scade, iar asupra  $\beta$ -adrenoreceptorilor devine mai pronunțată.

**În practica medicală se folosește antagonismul parțial pentru corecția efectelor adverse nedorite cu păstrarea efectelor de bază a SM**

Ex.: stenocardia (angina pectorală), șocul, colică puternică se administrează morfină. Pentru înlăturarea acțiunii negative asupra centrului respirator, spasmul sfincterelor intestinale, acțiunii vomitive se administrează concomitent atropină.



### III. Interacțiunea chimică și fizico-chimică

a SM în mediile organismului. Administrarea concomitentă a comprimatelor câtorva medicamente (2 de un fel, 2 de altele).

Deseori se folosește în supradozarea sau intoxicația acută cu SM:

1. substanțele absorbante – absorb alte substanțe și împiedică absorbția SM din tubul digestiv
2. în supradozarea heparinei, substanță anticoagulantă, se administrează antagonistul ei – protamină sulfat, care inactivează heparina datorită interacțiunii electrostatice cu ea.
3. formarea complexonilor:
  - ionii de  $\text{Ca}^{2+}$  se leagă de sarea disodică a acidului etilendiamintetraacetic (trilon B,  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ),
  - ionii de plumb, mercur, cadmiu, cobalt, uran – de tetacin-calciu ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ),
  - ionii de cupru, mercur, plumb, fier,  $\text{Ca}^{2+}$  – de penicilamină.





### **Ca consecință a incompatibilității farmacologice poate fi:**

- lipsa totală a efectului
- diminuarea efectului
- apariția reacțiilor adverse

*În acest caz se vorbește de incompatibilități farmacoterapeutice*

Concluzii generale:

- de administrat SM i/v mai rațional cu ser fiziologic (0,9% NaCl) sau apă injectabilă, nu cu glucoză
- administrarea medicamentelor separat, la anumite intervale de timp
- de folosit asociații de medicamente elaborate de industria farmaceutică și aprobate de practică
- permanent de ținut cont de posibilele variante de incompatibilitate farmacologică.



**Importanța: în SUA în ultimii 10 ani au fost spitalizați din cauza reacțiilor adverse la SM și complicațiilor tratamentului medicamentos – 15 mln. de oameni. Majoritatea din aceste complicații sunt datorate administrării concomitente a mai multor medicamente și sunt rezultatul acțiunii lor directe sau interacțiunilor lor.**

Utilizarea largă a SM și combinațiilor lor au contribuit și în țara noastră la majorarea numărului de persoane cu reacții adverse la SM, ceea ce a contribuit la separarea unei noi forme nosologice (patologice) – boală medicamentoasă.

**Întrebarea** – care este medicamentul în boala medicamentoasă?

Răspuns – cultura și atenția, respectarea cerințelor în conlucrarea cu medicamentul.



**Toate acestea ne cer nouă, farmacologilor, mai mult să conlucrăm și să lămurim medicilor, iar de la medic – de a conlucra cu pacienții.**

1. Toate cele spuse nu ne permit de a prea mări (hiperboliza) riscul tratamentului medicamentos.
2. De a fi atent și precaut nu înseamnă de a te dezice de la prescrierea unor SM.
3. Însă a face abuz de ele nu se permite.
4. Medicul trebuie să memorizeze ferm, că orice prescriere a remediilor trebuie să fie strict argumentată.
5. Cu farmacomania și polipragmazia trebuie de luptat.
6. Tratamentul nu trebuie să fie mai periculos decât boala însăși.
7. E necesar de memorizat, că neprescrierea (nedarea) pacientului medicamentele necesare este de asemenea o altă extremitate tot nedorită – dictată de economie sau de teama tratamentului medicamentos.
8. Fiecare combinație de medicamente trebuie să fie argumentată cu date științifice și experiența clinică.

9. Mai avantajoase sunt asocierile ce conțin medicamente cu diverse mecanisme de acțiune, cu diverse locuri de aplicare a acțiunii, însă cu efect final analogic, cu efecte adverse minime.



### **INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR CU ALIMENTE, BĂUTURI, FITOPREPARATE ȘI COMPONENTELE FUMULUI DE TUTUN. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR ÎN DEPENDENȚĂ DE TIMPUL ALIMENTĂRII (MESELOR).**

**E știut, că efectul terapeutic optim al remediilor medicamentoase depinde de mai mulți factori, printre care:**

- prescrierea argumentată,
- timpul de administrare (cronobiologie) a medicamentului,
- caracterul alimentației,
- starea bolnavului,
- prezența pasiunii față de fumat, alcool, cafea.

Caracterul alimentației, hrana, componentele ei pot manifesta influențe semnificative asupra farmacocineticii, farmacodinamiei, precum și asupra proprietăților toxice posibile ale medicamentului.



#### **1. Influența hranei asupra farmacocineticii**

La administrarea enterală poate avea loc încetinirea, intensificarea și dereglarea absorbției medicamentelor în TGI.

Influența hranei asupra absorbției unor medicamente din TGI

<b>Intensifică</b>	<b>Diminuează</b>	<b>Dereglează</b>	<b>Nu influențează</b>
Amitriptilin	Digoxină	Ampicilină	Metronidazol
Propranolol	Diclofenac	Digoxină	Nitrazepam
Hidralazină	Preparatele potasiului	Doxiciclină	Prednisolon
Grizeofulvină	Paracetamol	Ibuprofen	Teofilină
Hidroclortiazid	Sulfamide	Izoniazid	Clorpropamid
Fenitoină	Fenobarbital	Acid acetilsalicilic	
Carbamazepină	Furosemid	Canamicină	
Neodicumarină	Chinidină	Cloramfenicol	
Diazepam	Cimetidină	Lincomicină clorhidrat	
Spironolacton		Rifampicină	
Nitrofurantoin		Tetraciclina	
Furazolidon		Cloramбуцил	
Clorochin		Ciclogerină	



**La absorbția medicamentelor o importanță semnificativă are timpul meselor și caracterul hranei ingerate.**

Solubilitatea substanțelor medicamentoase depinde de pH-ul sucurilor digestive, deoarece sub influența alimentelor se modifică esențial valoarea pH-ului mediilor TGI.

E necesar de conștientizat, că majoritatea substanțelor medicamentoase influențează absorbția componentelor nutritive, interacționând direct cu ele, sau cu sucii gastric și intestinal, modificând în așa fel posibilitățile de absorbție ale TGI, ce este deosebit de important în condițiile terapiei îndelungate.

Ex:

- Neomicina, paraaminosalicilatul de sodiu, colchicina – dereglează absorbția acidului folic și fierului – contribuie la anemie
- Difenina (fenitoina) – inhibă activitatea folatconjugazei intestinale – dereglează asimilarea acidului folic din intestin și provoacă anemie



**Totodată, alimentele, componentele acestora și starea (fiziologică și mai ales patologică) funcțională (motorie și secretorie) a organelor digestive influențează esențial procesul de absorbție a medicamentelor și farmacodinamia lor ulterioară.**

Ex:

- Alimentele ce conțin lipide sau stimulatorii secreției biliare – sulfanilamidele, grizeofulvina, fenitoina, carbamazepina, ketoconazolul, flumebendazolul – se absorb repede;
- Calciul din lapte – tetraciclină, ergocalciferol – brusc (cu 20%) scade absorbția și proprietățile lor curative. Nu se recomandă de a administra tetraciclina cu lapte și produsele lactate;
- Alimentele din produse bogate în tiramină\* – inhibitorii MAO, ce inhibă catabolismul catecolaminelor din motivul reducerii activității MAO intestinale și hepatice. Tiramina – predecesorul aminelor biogene, ce intensifică efectul vasoconstrictor și hipertensiv al acestor compuși – dezvoltarea crizelor hipertensive. Excluderea produselor bogate în tiramină din rația alimentară\*



**Așa dar, administrarea concomitentă a alimentelor și medicamentelor influențează esențial absorbția ultimelor. Viteza de absorbție a medicamentelor și conținutul lor în plasmă depinde de:**

- modificarea pH-ului, funcției motorii și secretorii a TGI;
- nivelul adsorbției directe a medicamentelor de substanțele alimentare sau formarea compușilor complecși chelatofori, ce rețin mecanic propulsarea alimentelor din stomac în intestin;
- influența alimentelor asupra intensității circulației sanguine în organele interne;
- stimularea secreției biliare;

- inducția sau inhibiția enzimelor, ce participă în procesele de detoxicare;
- interacțiunea directă a medicamentelor cu componenții alimentari, sucurile digestive și enzimele;
- micșorarea mărimii pH-ului conținutului gastric de către sucurile și băuturile (ce au gust acru), folosite cu țel de corecție a gustului neplăcut al medicamentelor, facilitarea procesului de administrare a formelor medicamentoase solide în practica pediatrică.



## 2. Interacțiuni farmacodinamice ale medicamentelor cu hrana

Acestea pot fi directe și indirecte.

### Interacțiune directă

- la nivelul moleculelor – țintă specifice
  - **în tratamentul cu anticoagulante indirecte** (acțiunea cărora constă în inhibiția producerii vitaminei K) și folosirea legumelor ce conțin cantități mari de această vitamină (exemplu, varză, ridiche, spanac, salată, sparanghel). În consecință eficacitatea anticoagulantelor indirecte se micșorează.
- la nivelul sistemelor de mediatori transportori
  - administrarea antidepresantelor – inhibitori ai MAO, concomitent cu produsele ce conțin tiramină (cașcaval, sos de soia, carne afumată, ficat de găină, varza murată, banane, avocado, stafide, bere etc.) și contribuie la eliminarea din terminațiunile nervoase simpatice a noradrenalinei, care se cumulează în ele din cauza inactivării MAO, ceea ce poate provoca apariția crizei hipertensive.

Interacțiunea indirectă

Exemplu:

- utilizarea produselor ce conțin cantități mari de NaCl (salamuri, șuncă, conserve de carne și pește, pește sărat și afumat) și substanțele antihipertensive contribuie la micșorarea eficacității ultimelor.
- Produsele ce conțin potasiu (exemplu, fructele uscate, caise, banane, portocale) contribuie la apariția hiperkaliemiei la utilizarea spironolactonei, IECA, antagoniștilor receptorilor angiotenzinici.



**Greața și voma sunt simptomele cele mai frecvente ale acțiunii locale a medicamentelor asupra stomacului.** Rareori greața și voma constituie un rezultat al acțiunii centrale (antitumorale, morfină). Aceste simptome semnificativ influențează absorbția produselor alimentare cu consecințele respective. Acțiunea nedorită a medicamentelor asupra stomacului este atenuată la administrarea lor în timpul mesei, îndeosebi la folosirea laptelui ce constituie un protector.

Medicamentele ce posedă acțiune antivomitivă trebuie administrate **în afara mesei.**

Modificări semnificative pot avea loc și în urma interacțiunilor dintre medica-

mentele purgative (laxative) și produsele alimentare. Ultimele, ce posedă astfel de acțiuni, pot influența absorbția M administrate enteral.



**Produsele alimentare cu conținut înalt de histamină și tiramină, se recomandă de a fi excluse din dietă la administrarea următoarelor medicamente: IMAO, izoniazidă (rimifon), procarbazină (natulan), amfetamină și derivații ei.**

Produsele alimentare cu conținut înalt de histamină:

cașcavalurile (mai ales cel elvețian), mezelurile, peștele (mai ales speciile exotice), sosurile și condimentele (mai ales exotice).

Produsele alimentare cu conținut înalt de tiramină:

cașcavalurile (mai ales elvețian, emental, camamber, ciader, rocfor, bri), cașcavalurile fermentative (iaurt și produsele acide), carnea, peștele, deșeurile de abator (ficat de vită sau găină), sosurile picante, scrumbie în sos picant, icrele, conservele din carne și pește, citrusele, bobii, curmale, banane, avocado, poamă, coacăza (neagră, roșie), ananași, vin roșu (quianti), heres, risling, bere, cafea, ciocolată.

Bananele nu sunt recomandate celor ce suferă de afecțiuni cardiace.



### **3. Influența băuturilor asupra farmacocineticii, activității și toxicității medicamentelor**

#### **a) Apa**

- Contribuie la propulsarea rapidă a medicamentelor în duoden, intensifică descompunerea formei galenice și dizolvarea principiului activ.
- Administrarea orală a medicamentelor trebuie însoțită cu folosirea lichidelor în cantități suficiente (apei).
- Durata aflării formei galenice în esofag trebuie să fie nu mai mult de 5 secunde la administrarea a 60 ml de apă. Aflarea îndelungată a preparatului în esofag modifică farmacocinetica lui și contribuie la apariția ulcerățiilor locale (potasiu, fier, doxiciclină, lincomicină, antiinflamatoarele nesteroidiene, teofilină).



#### **b) Laptele**

- Prezența cazeinatului de calciu în lapte împiedică absorbția principiului activ în urma formării chelaților.
- La prescrierea antibioticelor nu se recomandă de a le asocia cu produse lactate.  $Ca^{2+}$ , care se conține în ele, leagă o mare parte a medicamentului, în rezultat acesta trece prin tractul gastrointestinal ne absorbindu-se.
- Laptele, datorită pH-ului relativ înalt, sporește suportarea medicamentelor cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice. Însă la administrare cu lapte

- există pericolul de dizolvare precoce a membranei protectorii a medicamentelor, locul acțiunii cărora este în intestin (bisacodil, sărurile de calciu).
- Medicamentele, destinate sugarilor, deseori se amestecă cu lapte în sticlucă cu biberon – adsorbția principiului activ al medicamentului pe biberon sau pereții sticlucii.



### c) Sucul de grapefruct

- Pe primul loc în lista produselor care prezintă un mare pericol:
  - crește gradul de asimilare a medicamentelor în organism și contribuie la supradozarea medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor cardiace și hipertensiunii arteriale, antibioticelor, hormonilor și multor altor preparate, sporind esențial absorbția acestora din intestin.
  - flavonoizii sucului de grapefruit inhibă izoenzima citocrom P-450 3A4. Un pahar de acest suc micșorează clearance-ul nifedipinei de 2 ori, ceea ce poate contribui la o hipotensiune arterială pronunțată și tahicardie.



### d) Cafeaua, ceaiul

**În cafea se conține aproximativ 60 mg de cafeină la 100 ml de cafea, în ceai – 50 mg de cafeină la 100 ml de ceai.**

Ceaiul conține tanine – formează în organism cu medicamentele care conțin azot (papaverină, codeină, eufilină, glicozide cardiotonice și al.) compuși neasimilați de organism – cel mai bine este de a utiliza medicamentele cu apă fiartă caldă.

Cafeina modifică absorbția principiului activ a unor medicamente:

- Neurolepticele clorpromazina și haloperidolul, amestecându-se cu cafea sau ceai – pot precipita (se modifică esențial intensitatea absorbției acestor medicamente).

Cafeaua contribuie la eliminarea rapidă a medicamentelor cu urina.

Cafeina posedă proprietăți excitante, potențează activitatea unor analgezice (acidul acetilsalicilic, paracetamol).



### e) Alcoolul

**Alcoolul poate iniția cu substanțele medicamentoase interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice.**

Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul are câteva niveluri și provoacă reacții adverse grave.

La nivelul absorbției:

- dozele mari de alcool provoacă spasmul pilorului și încetinesc evacuarea conținutului gastric – scade viteza absorbției și biodisponibilitatea multor medicamente (diazepam, penicilină, vitamine).

- biodisponibilitatea unor medicamente crește pe contul îmbunătățirii solubilității sau intensificării debitului în sânge (unele benzodiazepine).

La nivelul metabolismului medicamentelor:

- la administrarea unimomentană și îndelungată, este posibilă atât modificarea metabolismului alcoolului sub influența substanțelor medicamentose, cât și influența medicamentelor asupra metabolismului alcoolului.

### **Administrare de o singură dată (unimomentană)**

– **provoacă micșorarea vitezei de inactivare a medicamentelor în ficat prin inhibiția nespecifică a izoenzimei citocrom P450 și majorarea efectelor lor:**

- **inhibantele (deprimantele) SNC (analgezicele opioide, antidepresantele triciclice, blocantele H1-histaminoreceptorilor, benzodiazepinele, barbituricele, fenotiazinele).**
  - administrarea concomitentă a alcoolului și amitriptilinei pot evolua dereglări extrapiramidale.
- preparatele cu influență asupra SNC intensifică acțiunea alcoolului.
- majorează efectul antidiabeticelor orale și anticoagulantelor indirecte.
- potențează acțiunea hipotensivă a clonidinei, nifedipinei,  $\beta$ -adrenoblocanților, nitraților, acțiunea antiagregantă a acidului acetilsalicilic, ticlopidinei, clopidogrelului, (provocă complicații hemoragice).

### **Administrarea repetată a alcoolului (alcoolism cronic)**

- **Contribuie la inversarea inducției enzimatice cu accelerarea metabolismului** barbituricelor, remediilor antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), meprobamatului, warfarinei, tolbutamidei.
- Administrarea **îndelungată a alcoolului** determină adaptarea organismului și mărirea conținutului de citocrom P450 intramicrosomal ( are loc inducția izoenzimei P450 2E1), care participă atât în catabolismul alcoolului, cât și în metabolismul medicamentelor.
- **În ficat are loc majorarea activității enzimelor oxidative, participante la biotransformarea medicamentelor** cu micșorarea concentrației în sânge (warfarinei, androgenilor, anabolicilor, fenitoini). Eficacitatea acestora se micșorează, cea ce necesită majorarea dozelor lor.



**Foarte periculoasă este asocierea băuturilor alcoolice cu analgezicul paracetamol, folosit deseori pentru înlăturarea cefaleei post-alcoolice (mahmureală).**

Apariția insuficienței hepatocelulare (uneori letală) în urma administrării paracetamolului la bolnavi cu alcoolism cronic este legată de accelerarea formării metaboliților înalt toxici ai paracetamolului.

La persoanele sănătoase metaboliții paracetamolului rapid se inactivează în urma legării cu glutatationul.

La pacienții cu alcoolism procesul de conjugare a metaboliților cu glutat ionul este brusc scăzut.



**Astfel, alcoolul, modificând farmacocinetica sau activitatea medicamentelor, este factorul care contribuie la apariția reacțiilor adverse a acestora.**

**În același timp medicamentul poate modifica farmacocinetica alcoolului. Multe medicamente (de exemplu: metronidazol, cefalosporinele, furazolidon, cloramfenicol, grizeofulvina, clotrimazol, ketokonazol), posedă efect asemănător antabusului (inhibă activitatea acetaldehiddehidrogenazei).**

Administrarea a astfel de preparate este însoțită la alcoolici de sindromul acetaldehidei cu cefalee, palpitație, greață și poate contribui la dereglări grave ale ritmului cardiac și micșorarea PA, hiperemia feței, senzația de căldură etc.

**În farmacoterapia cu medicamentele enumerate e necesar de a preveni pacientul despre inadmisibilitatea administrării băuturilor și formelor medicamentoase ce conțin alcool pe parcursul perioadei de tratament și următoarele 3 zile după terminarea lui.**

Așa dar, medicamentele și alcoolul sunt incompatibile!



**Deseori se prezintă întrebarea:**

**ce de folosit la început – medicamentele sau alimentele?**

Cu regret, indicațiile medicului referitor la consecutivitatea administrării medicamentelor și alimentelor, ca regulă, nu se respectă.

Sunt anumite recomandări (pe nemâncate, după mese, în timpul mesei, etc.).

(vezi manualul și instrucțiunile “Administrarea medicamentelor în dependență de timpul alimentării (meselor)”) )

Așa dar, prescrierea corectă a medicamentelor, respectarea dietei corespunzătoare cu luarea în considerație a timpului de administrare a preparatului contribuie la sporirea eficacității medicamentului și evitarea acțiunii adverse (nedorite) ce se observă uneori, lipsa totală a ei sau un efect deosebit de exprimat a preparatului farmacologic.

Concluzii:

1. pentru medicamentele hidrosolubile mai rațional este de administrat cu 30' până la masă
2. preparatele trebuie să fie administrate unul după altul cu intervale de 30 min.
3. preparatele liposolubile se administrează după masă.



***Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparate***

**La efectuarea tratamentului medicamentos medicul trebuie să țină cont de posibilitatea utilizării de către pacient și a fitopreparatelor.**

**Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele poate fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic și evolua la diverse niveluri.**



Exemple:

- Sunătoare
  - Digoxină – farmacocinetică, la nivel de absorbție – Inducția glicoproteinei-P – Reducerea concentrației maxime a diogoxinei în sânge
  - Contraceptive perorale – farmacocinetică – Inducția CYP-3A4 – Hemoragii intermenstruale spontane
  - Ciclosporină – farmacocinetică – Inducția CYP-3A4 – Micșorarea concentrației de ciclosporină în sânge
  - Indinavir – farmacocinetică, la nivel de absorbție – Inducția glicoproteinei-P – Reducerea concentrației indinavirului în sânge
  - Sertalină – farmacodinamică, la nivelul sistemelor mediatore – Inhibiția MAO? – Sindromul „serotoninic”
- Gingo-Biloba
  - Anticoagulante indirecte – farmacodinamică – Inhibiția FAT – Sindrom hemoragic, hematom subdural
  - Acid acetilsalicilic – farmacodinamică – Inhibiția FAT – Sindrom hemoragic
- Usturoi
  - Anticoagulante indirecte – farmacocinetică – Sindrom hemoragic
  - Paracetamol – farmacocinetică – Reducerea concentrației paracetamolului în sânge



**E de menționat, că majoritatea fitopreparatelor, îndeosebi „comprimate pentru slăbire”, conțin plante medicinale purgative (sena, sabur, crușin, verigar), de aceea la administrarea lor, din cauza intensificării peristaltismului intestinal e posibilă micșorarea absorbției multor substanțe medicamentoase și în consecință – diminuarea eficacității farmacoterapiei.**



#### *Interacțiunea substanțelor medicamentoase cu componentele fumului de tutun*

**Fumatul este foarte răspândit în Moldova și constituie pentru populația masculină – 63%, iar cea feminină 9%. Fumul de tutun conține mai mult de o sută de diferite componente chimice, capabile de a modifica farmacocinetica și farmacodinamia unor substanțe medicamentoase, ceea ce este necesar de ținut cont în realizarea farmacoterapiei la pacienții care fumează:**

- hidrocarburile aromatice policiclice ale fumului de tutun sunt inductori ai izoenzimelor citocromului P450 1A1 (în plămâni) și 1A2 (în ficat), intensifică metabolismul substraturilor acestei izoenzime – teofilinei, cafeinei, propranololului, estradiolului, unor preparate psihotrope cu reducerea concentrației lor în sânge și, respectiv, diminuarea acțiunii lor.
- nicotina micșorează acțiunea hipotensivă și antianginoasă a  $\beta$ -adrenoblocantelor în rezultatul stimulării N-colinoreceptorilor stratului medular al suprarenalelor și eliminării adrenalinei.
- benzopirina – inductor enzimatic.



**La ce pacienți mai frecvent se desfășoară reacțiile interacțiunilor medicamentoase?**

**Riscul apariției interacțiunilor medicamentoase periculoase depinde de mai mulți factori:**

- Vârsta pacientului – la bătrâni și nou-născuți –

Se datorează particularităților farmacocinetice ale medicamentelor la aceste grupe de vârstă (imperfecțiunea proceselor de absorbție, metabolizare, distribuire și eliminare a substanțelor medicamentoase la nou-născuți și modificările de vârstă ale funcțiilor TGI, ficatului, rinichilor la senili).

La cei vârstnici, de regulă, sunt mai multe boli intercurente și, respectiv, lor li se prescriu un număr mai mare de medicamente (polipragmazia).



- **Afecțiunile recurente (concomitente);**

**Într-un șir de afecțiuni (insuficiența cardiacă cronică, afecțiunile ficatului, rinichilor, TGI) se modifică farmacocinetica substanțelor medicamentoase (ex.: în rezultatul tulburării circulației sanguine a organelor și țesuturilor, lezarea mucoasei intestinului, reducerea sintezei proteinelor plasmei sanguine, dereglarea funcției ficatului, rinichilor).**

**În bolile cronice** (epilepsia, diabetul zaharat, afecțiunile sistemice ale țesutului conjunctiv, schizofrenia, tuberculoza) pacienții administrează timp îndelungat substanțe medicamentoase care cel mai frecvent provoacă interacțiuni farmacocinetice (exemplu: inductorii și supresorii enzimelor metabolismului).

Polipragmazia majorează riscul de dezvoltare a interacțiunilor periculoase ale medicamentelor, de exemplu, la prescrierea concomitentă a varfarinei (se metabolizează de izoenzima citocrom P450 1A2 și 2C9), ciprofloxacinei (inhibitor al izoenzimei citocrom P450 1A2) și cimitidinei (inhibitor al izoenzimei citocrom P450 2C9) crește concentrația varfarinei și considerabil se intensifică acțiunea ei, ceea ce poate provoca complicații hemoragice grave.



- **Polipragmazia (administrarea concomitentă neargumentată a mai multor preparate);**

- **Marja terapeutică mică (diapazonul terapeutic mic) a SM utilizate:**

- Se referă antibioticele aminoglicozidice, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace, preparatele antiepileptice, antidepresantele triciclice, sărurile litiului, unele medicamente antiaritmice, teofilina.
- Chiar o mică sporire a concentrației din sânge a unuia din medicamente sub influența altuia pot provoca reacții adverse medicamentoase serioase, până la intoxicații.
- Destul de frecvent acestea apar la administrarea medicamentelor cu diapazon terapeutic mic în doze terapeutice maxime.

Pentru a mări inofensivitatea farmacoterapiei substanțelor medicamentoase cu diapazon terapeutic mic – controlul (monitoringul) în continuu al concentrației lor în plasma sanguină ( $C_{ss}$ ).



***Factorii farmacogenetici.***

- **Deosebirile individuale în răspunsurile farmacologice la unele medicamente pot fi datorate polimorfizmului genetic al metabolismului medicamentelor.** Purtătorii alelei „lente” ale izoenzimei citocrom P450, 2D6, 2C9, 2C19 sunt „metabolizanți lenți” ai medicamentelor – substrate ale izoenzimelor respective, la utilizarea cărora la acești pacienți este înalt riscul apariției reacțiilor adverse (nedorite) medicamentoase la interacțiunea cu alte preparate.

Așadar, cunoașterea mecanismelor de bază ale interacțiunilor substanțelor medicamentoase, evidența factorilor riscului interacțiunilor medicamentoase în efectuarea farmacoterapiei, precum și o sistemă clar aranjată de informare despre interacțiunile medicamentoase clinic importante contribuie la majorarea eficacității și inofensivității farmacoterapiei efectuate.



**Mai frecvent IMN (interacțiuni medicamentoase nedorite) sunt caracteristice pentru următoarele grupe de medicamente:**

- anticoagulantele orale
- glicozizii cardiaci
- aminofilină/teofilină
- citostatice
- antidepresante
- neuroleptice



## IV. ANEXE

### 4.1. Substanțele medicamentoase antimicrobiene (antibacteriene)

#### 1. Antibioticele $\beta$ -lactamice

Antibioticele  $\beta$ -lactamice (în primul rând penicilinele și cefalosporinele) constituie baza chimioterapiei contemporane. Efectul bactericid este determinat prin dereglarea formării peretelui celular. Mecanismul cel mai răspândit de formare a rezistenței constă în – elaborarea (producerea) de către microorganisme a  $\beta$ -lactamazelor (enzimelor distrugătoare/dezregatoare a inelului  $\beta$ -lactamic). Principalele reacții adverse sunt – reacțiile alergice, care pot avea caracter încrucișat cu alte  $\beta$ -lactamine. Pot fi combinate cu aminoglicozidele și fluorchinolonele în aspect sinergic referitor la flora gram(-). Totodată, acestea nu pot fi folosite în amestece într-o seringă sau sistem de infuzii (incompatibilitate fizico-chimică).

#### 1.1. Penicilinele

Penicilinele pătrund bine în țesuturile și fluidele corporale, cu excepția lichidului cefalorahidian, a mediului intern al ochiului și glandei prostatice. În caz de inflamare a meningelor și administrare în doze mari, se creează concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian. Acestea sunt excretate în principal prin urină. Cea mai semnificativă reacție adversă este hipersensibilitatea de tip imediat, care are o varietate de manifestări clinice – de la erupții cutanate până la șocul anafilactic (deseori interferează cu alte  $\beta$ -lactamine, în special cu cefalosporinele de prima generație). Pot provoca (mai des ampicilina și cefalosporinele) diaree asociată antibioticelor. Din cauza riscului de reacții neurotoxice severe, nu trebuie administrat endolombal (cu excepția sării de sodiu de benzilpenicilină, care este administrată extrem de prudent în funcție de indicațiile vitale). Atunci când se prescrie pacienților cu insuficiență renală, trebuie luat în considerare conținutul de potasiu și sodiu din preparate.

#### Clasificarea penicinelor

Naturale	Benzilpenicilină Fenoximetilpenicilină Benzatinbenzilpenicilină Benzilpenicilină procaină*
Antistafilococice	Oxacilină
Spectru larg de acțiune (aminopenicilinele)	Ampicilină Amoxicilină

<b>Active împotriva P. aerogenosa:</b> Carboxipeniciline Ureidopeniciline	Ticarcilină* Piperacilină*
Combinat cu inhibitori de β-lactamaze (protejate de inhibitorii β -lactamazelor)	Amoxicilină/Clavulanat Ampicilină/ Sulbactam Ticarcilină/Clavulonol Piperacilină/ Tazobactam

\* Înregistrat în prezent în Moldova doar ca parte a medicamentelor combinate

## Peniciline naturale

### Benzilpenicilină și derivații săi

Benzilpenicilina este un medicament alternativ pentru tratamentul infecțiilor cauzate de streptococi, inclusiv pneumococ și streptococul β-hemolitic, meningococ, spirochete. Se utilizează pentru tratamentul difteriei, gangrenei gazoase, leptospirozei. Gonococii sunt, de obicei, rezistenți. Se administrează doar parenteral (i/v, i/m). Alți derivați (fenoximetilpenicilină, benzatin benzilpenicilină) au același spectru AB, dar sunt mai puțin activi. Caracteristicile farmacocineticii permit administrarea lor *p/o* (fenoximetilpenicilină) sau pot oferi un efect prelungit când sunt administrate intramuscular (benzatin benzilpenicilina).

Procain benzilpenicilina sub formă de medicament de sine stătător în Moldova nu este accesibil, dar face parte din preparatele combinate.

### Benzilpenicilină

**Indicații:** Streptococice (faringită, erizipel, scarlatină, endocardită, fasciită necrozată), pneumococice (pneumonie extraspitalicească, meningită) și infecții meningococice, difterie, gangrenă gazoasă, leptospiroză, sifilis, antrax, actinomicoză.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la peniciline și alte β-lactamine.

**Reacții adverse:** Reacții alergice (erupție cutanată, urticarie, edemul angio-neurotic, anemie hemolitică, neutropenie, trombocitopenie, șoc anafilactic etc.), neurotoxicitate (atunci când este injectată în doze mari sau în caz de insuficiență renală) etc.

**Precauții:** Alergia la medicamente, insuficiență renală.

**Doze și aplicare:** I/m, i/v: adulți 4-12 mln UA/zi în 4-6 injecții, în caz de Pneumonie extraspitalicească – 8-12 mln. UA/zi în 4-6 injecții. În meningită, endocardită, gangrenă gazoasă: i/v 18-24 mln UA/zi în 6 injecții. Copiilor: nou-născuți – 50 mii UA/kg/zi în 2-3 injecții, 1 lună – 12 ani – 50-200 mii UA/kg/zi, mai mari de 12 ani – 500 mii–2 milioane de UA/zi în 2-3 injecții. În caz de sepsis, endocardită septică, meningită, fasciită necrozantă sau gangrenă gazoasă: i/v până la 500 mii– 1 milion de UA/kg/zi în 2-4 injecții. Sifilis congenital: 100-150 mii UA/kg/ zi 7 zile (inclusiv copii fără simptome a căror mame nu au fost tratate). Copii > 1 lună cu simptome de sifilis: 200- 300 mii UA/kg/zi 2 zile de benzilpenicilină, ulterior 3 injecții a câte 50 mii UA/kg benzatin benzilpenicilină cu un interval de 2 săptămâni.

## **Fenoximetilpenicilină** (fenoxymethylpenicilin)

**Indicații:** Tonsilofaringita streptococică, erizipel. Prevenirea secundară a febrei reumatice acute, a recidivelor meningitei pneumococice după trauma cranio-cerebrală, infecții pneumococice la copii după splenectomie sau hipogamaglobulinemie.

**Contraindicații, reacții nedorite:** v. „Benzilpenicilina și derivații săi”.

**Doze și administrare:** Adulți și copii cu vârstă peste 12 ani: *p/o* 0,5–1 g de 3 ori/zi (în 1 mg – 1619 UI) cu 1 oră înainte de masă. Copii: până la 1 an – 50 mg/kg/zi, 1-6 ani – 30 mg/kg/zi, 6-12 ani – 20- 30 mg/kg/zi; profilaxia secundară a febrei reumatismale: 500 mg – 1-2 ori/zi; tratament > 3 zile după dispariția simptomelor bolii, în caz de infecție streptococică > 10 zile; până la 3 ani de preferință sub formă de soluție sau suspensie.

## **Preparate de penicilină cu acțiune prelungită**

Preparatele cu acțiune prelungită sau depo-penicilină (benzatină benzilpenicilină) și preparatele combinate create pe baza lor sunt suspensii, care pot fi administrate doar numai *i/m*. Acestea se absorb lent, nu creează Cl *i/m* mari, penetrează rău prin bariera hematoencefalică. Benzatin benzilpenicilina are un t<sub>1/2</sub> lung, acțiunea sa durează 3-4 săptămâni.

**Indicații:** Tratamentul și prevenirea infecțiilor, cauzate de streptococul β-hemolitic (faringită, erizipel, scarlatină), prevenirea febrei reumatismale, sifilis (cu excepția neurosifilisului și sifilisului congenital).

**Contraindicații, reacții adverse:** v. „Benzilpenicilina și derivații săi”.

**Precauții:** Administrare strict *i/m* (!) în cadranul exterior superior al feselor. Înainte de a-l injecta, verificați dacă acul nu a nimerit în vase. Dacă acul a nimerit în vase, este posibilă dezvoltarea emboliei și ischemiei.

## **Benzatin benzilpenicilină**

**Doze și administrare:** *i/m*: adulți cu faringită și erizipel – 1,2 -2,4 mln. UA o dată. În caz de sifilis: 2,4 mln. UA la fiecare 5-7 zile (2-3 injectări). Pentru profilaxia reumatismului și erizipelului recurent: 1,2-2,4 milioane de unități de acțiune o dată / lună. Copii: *i/ m* 5-10 mii UA/ kg (până la 600 mii UA) o dată / săptămână sau 20 mii UA/ kg (până la 1,2 milioane UA) o dată / 2 săptămâni.

**Benzatin benzilpenicilină+procain benzilpenicilină+benzilpenicilină** (benzathin benzylpenicillin + benzylpenicilin procaine + benzylpenicillin)

**Doze și administrare:** *i/m* 1,2 mln. UA o singură dată. Pentru profilaxia reumatismului: 1,5 mln UA o dată / lună.

## **Peniciline antistafilococice**

Majoritatea stafilococilor produc β-lactamaze și sunt rezistenți la benzilpenicilină. Medicamentul principal cu efect antistafilococic este oxacilina, activ împotriva *S. aureus* rezistent la penicilină. Oxacilina se absoarbe slab când este administrată *p/o* și este utilizată în special *parenteral*. Tulpinile *S. aureus* nosocomiale și extraspitalicești, rezistente la oxacilină și meticilină (MRSA)

sunt rezistente la toate celelalte  $\beta$ -lactame (cu excepția cefemelor anti-MRSA – cefeme-ceftobiprol, medocaril), precum și, deseori, la macrolide, tetraciline, lincosamide, aminoglicozide, fluorochinolone. Medicamentele de selecție pentru infecțiile cauzate de MRSA sunt vancomicina sau linezolidul.

### **Oxacilina**

**Indicații:** Infecții stafilococice (pneumonie, endocardită, meningită, sepsis, infecții ale pielii, țesuturilor moi, oaselor, articulațiilor).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la antibioticele  $\beta$ -lactamice.

**Reacții nedorite:** Reacții adverse (v. Benzilpenicilina și derivații săi), fenomene dispeptice, creșterea activității ALT, AST, febră, eozinofilie, anemie, neutropenie, hematurie tranzitorie la copii.

**Atenționări:** Alergie la medicamente. Nu poate fi asociat cu aminoglicozide!

**Doze și administrări:** *P/o* 2-4g/zi în 4 doze cu 1-1,5 ore înainte de masă (în prezent, utilizarea *p/o* a oxacilinei este considerată nerezonabilă, datorită concentrației sale insuficiente în ser și țesuturi), *i/m* sau *i/v*: 4-12 g/zi în 4-6 injecții. Nou-născuți: *i/m* sau *i/v* 50-75 mg/kg/zi în 2 injecții; pentru copii 100-150 (până la 200) mg/kg/zi în 2-4 injecții.

### **Peniciline cu spectru larg**

Spre deosebire de penicilină și oxacilină, aminopenicilinele semisintetice **ampicilina** și **amoxicilina** acționează asupra bacteriilor gram(-): *H. influenzae*, multe tulpini de *M. catarrhalis* și unele tulpini ale reprezentanților familiei *Enterobacteriaceae* (*E. coli*). Posedă o activitate mai mare împotriva pneumococilor și enterococilor. La fel ca penicilina, sunt distruse de  $\beta$ -lactamaze. Ampicilina, în comparație cu amoxicilina, penetrează mai bine în celulele eucariote și, prin urmare, poate fi utilizată pentru listerioză și shigeloză. Amoxicilina este stabilă în acid, are o disponibilitate de 2-2,5 ori mai mare la administrarea *p/o*, decât ampicilina; mai bine suportabilă, provoacă diaree mai rar. În prezent, ampicilina este utilizată, de regulă, parenteral. O caracteristică nedorită a efectului aminopenicinelor este dezvoltarea erupției maculopapulare („de ampicilină”) de origine nealergică, care dispare fără ca medicamentul să fie anulat. Factorul de risc – Mononucleoza infecțioasă. Pot provoca fenomene dispeptice.

### **Ampicilina**

**Indicații:** Otită medie acută, sinuzită acută, exacerbarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară, shigeloză, meningită (listerioză), endocardită bacteriană, cauzată de streptococi și enterococi (în combinație cu gentamicina), sepsis HP (în combinație cu aminoglicozide).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la  $\beta$ -lactamice, mononucleoza infecțioasă.

**Reacții nedorite:** Reacții adverse (v. Benzilpenicilina și derivații săi), erupții maculare și papulare, greață, diaree.

**Avertismente:** Nu amestecați cu aminoglicozide și când se administrează!

**Doze și aplicare:** *P/o* 0,5 g 4 ori pe/zi cu 1 oră înainte de masă. *i/v* și *i/m*:

2-6 g/zi în 4 injecții, în caz de sepsis, meningită, endocardită – 8-12 g/zi în 4-6 injecții. Copii: 100-400 mg/kg/zi.

### **Amoxicilină**

**Indicații:** Otită medie acută, sinusită acută, exacerbarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară, shigeloză, prevenirea endocarditei bacteriene, eradicarea *H.pylori*, borrelioza transmisă de căpușe.

**Contraindicații, avertismente, reacții nedorite:** v „Ampicilina”.

**Doze și administrare:** Adulți: *p/o* 1,5-3 g/zi în 3 prize, pentru prevenirea endocarditei bacteriene 3 g. o singură priză. Copii: *p/o* 45 mg/kg/zi; în caz de risc de rezistență la pneumococ (tratament cu antibiotice, vizită la creșă, instituții, regim cu un nivel ridicat de rezistență) – 80-100 mg/kg/zi. Durata tratamentului este de 5-12 zile.

### **Peniciline protejate cu inhibitori de $\beta$ -lactamaze**

Reprezintă o combinație dintre o penicilină și un inhibitor de  $\beta$ -lactamaze (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam). Inhibitorul de  $\beta$ -lactamaze mărește activitatea penicilinei în raport cu microorganismele care produc aceste enzime: *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., anaerobi, în special, *B. fragilis*. Ticarcilina/clavulanat posedă activitate antiopiocianică și este eficientă în raport cu *S. malthophilia*. Sulbactamul are o activitate AB proprie, importantă din punct de vedere clinic față de *Neisseriaceae* și *Acinetobacter*, precum și față de unii anaerobi. Penicilinele protejate cu inhibitori de  $\beta$ -lactamaze se utilizează în tratamentul infecțiilor cu localizare diferită și pentru profilaxia preoperatorie în chirurgia abdominală.

### **Amoxicilină/clavulanat**

**Indicații:** Infecții provocate de tulpini de microorganisme sensibile: infecții ale căilor respiratorii

superioare și organelor ORL (sinuzită acută și cronică și otită medie, abces retrofaringian, tonsilită, faringită); infecții ale căilor respiratorii inferioare (acutizarea bronșitei acute, pneumonie comunitară, pleurită, abces pulmonar); infecții stomatologice, infecții ale căilor urinare (ICU); infecții în ginecologie, infecții ale pielii și țesuturilor moi; infecții ale țesutului osos și conjunctiv; infecții ale căilor biliare (colecistită, colangită); infecții odontogene; infecții postoperatorii. Profilaxia infecțiilor în intervențiile chirurgicale.

**Contraindicații, reacții adverse:** v. „Amoxicilină”.

Este contraindicată în caz de hipersensibilitate (inclusiv la cefalosporine și alte  $\beta$ -lactamaze, la acidul clavulanic), pacienților la care a provocat anterior icter colestatic și/sau dereglarea funcției hepatice, în mononucleoză infecțioasă și leucemie limfoidă cronică. Reacțiile adverse (cel mai frecvent, fenomene dispeptice) în majoritatea cazurilor sunt slabe și tranzitorii. Se administrează cu prudență în perioada de sarcină, alăptare, în insuficiență hepatică severă, boli ale TGI (inclusiv colită în anamneză legată de administrarea penicinelor), insufici-



ență renală cronică. Este inadmisibilă amestecarea aminoglicozidelor în sistemul infuzional!

**Doze și administrare:** La adulți *p/o* câte 0,625 g de 3 ori/zi sau câte 1 g de 2 ori/zi ori câte 2,125 g (2 comprimate cu eliberare controlată) de 2 ori/zi (de preferat, în timpul meselor); în ICU ale segmentelor inferioare – câte 0,375-0,625 mg de 3 ori/zi. La copii *p/o*: sub 12 ani – 45 mg/kg/zi; la necesitate doza se crește până la 80-100 mg/kg/zi, folosind preparate cu un raport de amoxicilină și clavulanat de 1:7, 1:14 (augmentină ES) sau de 1:16 (augmentină SR – la adulți). *I/v* (dar nu *i/m!*): la nou-născuți – 60 mg/kg/zi în 2 prize, la copii de la o lună–12 ani – 40-60 (până la 90-120) mg/kg/zi, mai mari de 12 ani și adulți – 3-4 (până la 6 g) în 3-4 prize.

### **Ampicilină/sulbactam**

**Indicații:** v. „Amoxicilină/clavulanat”.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Ampicilină”.

**Doze și administrare:** La adulți și copii cu vârste de peste 12 ani: *i/v* 3-6 g/zi în 3-4 administrări, în infecții severe – până la 12 g/zi. La copii sub 12 ani: 150 mg/kg/zi (100 mg/kg de ampicilină și 50 mg/kg de sulbactam) în 3-4 prize.

### **Piperacilină/tazobactam**

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, infecții intraabdominale și pelvine, ICU complicate, infecții ale oaselor și articulațiilor, febră neutropenică, sepsis.

**Contraindicații, atenționări:** Hipersensibilitate la  $\beta$ -lactamaze, vârsta sub 2 ani. Cu prudență – în hemoragie severă (inclusiv în anamneză), mucoviscidoză, insuficiență renală cronică, sarcină, alăptare.

**Doze și administrare:** La adulți și copii cu vârste de peste 12 ani: *i/v* câte 2,25 g (2 g de piperacilină și 0,25 g de tazobactam) la fiecare 6 ore sau câte 4,5 g (4 g de piperacilină și 0,5 g de tazobactam) la fiecare 8 ore. La copii cu masa < 40 kg – 320 mg/kg/zi.

### **Ticarcilină/clavulanat**

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (inclusiv, piciorul diabetic), infecții intraabdominale și pelvine, ICU complicate, infecții ale oaselor și articulațiilor, febră neutropenică, sepsis.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Amoxicilină/clavulanat”. Provoacă dereglări electrolitice (hipernatriemie, hipokaliemie, mai ales, la pacienții cu insuficiență cardiacă), reduce agregarea trombocitelor.

**Doze și administrare:** La adulți *i/v* câte 3,1 g la fiecare 4-8 ore. La copii: mai mari de 3 luni cu MC < 60 kg – 200-300 mg/kg/zi în 4-6 prize.; cu MC > 60 kg – ca și la adulți.

## **1.2. Cefalosporinele**

În funcție de particularitățile spectrului antimicrobian, se evidențiază 5 generații de cefalosporine

## Clasificarea cefalosporinelor

<b>Cefalosporine de generația I</b> <i>Parenterale</i> <i>P/o</i>	Cefazolină Cefalexină
<b>Cefalosporine de generația II</b> <i>Parenterale</i> <i>P/o</i>	Cefuroxi Cefuroxim axetil Cefaclor
<b>Cefalosporine de generația III</b> <i>Parenterale</i> <i>P/o</i>	Cefotaxim Ceftriaxon Cefoperazonă Cefoperazonă/sulbactam Cefprozidim Ceftidoren Cefixim Cefpodoxim Cefibuten
<b>Cefalosporine de generația IV</b> <i>Parenterale</i>	Cefepim Cefpirom
<b>Cefalosporine de generația V</b> <b>(anti-MRSA-cefeme) Parenterale</b>	Ceftarolină Ceftobiprol*

*Cefalosporinele I* posedă activitate preponderent împotriva stafilococilor și streptococilor gram(+). Bacteriile gram(-) sunt rezistente, excepție fac unele tulpini comunitare de *E. coli* și *P. mirabilis*. Se utilizează în infecțiile pielii și țesuturilor moi, ale oaselor și articulațiilor, pentru profilaxia preoperatorie. În calitate de preparate alternative se folosesc în endocardită și sepsis, provocate de stafilococi sensibili la meticilină și streptococi alfa-hemolitici. Cefazolina penetrează rău bariera hematoencefalică (BHE). Se excretă preponderent cu urina,  $t_{1/2} = 2$  ore, se administrează de 2-3 ori pe zi. Cefalexina are o biodisponibilitate înaltă atunci când este administrată *p/o*. Indicațiile principale pentru administrarea cefalexinei sunt faringita streptococică, infecțiile streptococice și stafilococice comunitare necomplicate ale pielii și țesuturilor moi.

*Cefalosporinele II* posedă o activitate similară cu cea a cefalosporinelor I în raport cu cocci gram(+), sunt superioare prin acțiunea asupra bacteriilor gram(-), în primul rând, *H. influenzae*. Se distribuie bine (cu excepția SNC), se excretă preponderent prin rinichi, au un  $t_{1/2}$  circa 1 oră. Se utilizează pentru tratamentul infecțiilor extraspitalicești, pentru profilaxia preoperatorie.

*Cefalosporinele II parenterale* au o activitate naturală înaltă față de bacteriile gram(-) (familia *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *N. gonorhoeae*, *N. meningitidis*), nu sunt inactivate de multe  $\beta$ -lactamaze. Se distrug de către  $\beta$ -lactamaze cu spectru larg de acțiune și  $\beta$ -lactamaze de clasa C (ampicilină). Ceftazidimul și cefoperazona sunt active împotriva *P. aeruginosa*. După activitatea față de stafilococi cedează mult în fața medicamentelor de generațiile I și II, dar în raport cu streptococii și pneumococii cefotaxim și ceftriaxon sunt superioare altor cefalosporine și acționează asupra multor tulpini rezistente la peniciline. Ceftazidimul este, practic, inactiv în raport cu bacteriile gram(+). Toate medicamentele din această grupă se distribuie bine în organism, penetrează (cu excepția cefoperazonei) BHE și pot fi utilizate pentru tratamentul infecțiilor SNC. Cefotaximul și ceftazidimul se excretă prin rinichi, cefoperazona și ceftriaxonul – prin rinichi și ficat. Toate cefalosporinele II au un  $t_{1/2}$  similar (1,2- 2 ore), cu excepția ceftriaxonului (circa 7 h). Se utilizează pentru tratamentul infecțiilor comunitare și noso-

comiale severe, provocate de microorganisme gram (-). Cefoperazona/sulbactam este o combinație dintre o cefalosporină II și inhibitorul de  $\beta$ -lactamaze sulbactam. Comparativ cu cefalosporinele, posedă un spectru larg de acțiune, inclusiv anaerobii și multe tulpini de bacterii nosocomiale, inclusiv majoritatea tulpinilor care produc  $\beta$ -lactamaze cu spectru larg de acțiune.

*Cefalosporinele p/o de generația III* cefixim și cefibuten sunt active în raport cu enterobacteriile și bacilul hemofil, dar în raport cu microorganismele gram(+), inclusiv pneumococii, streptococii și stafilococii, activitatea acestora este mică; astfel, acestea nu trebuie utilizate în infecții gram(+), mai ales, în pneumonie. Cefditorenul, spre deosebire de cefixim și cefibuten, posedă o activitate înaltă împotriva stafilococilor și streptococilor (inclusiv pneumococilor), de aceea nu are restricțiile menționate.

*Cefalosporinele IV* se caracterizează printr-o activitate înaltă în raport cu bacteriile gram(-), inclusiv *P. aeruginosa*, și o activitate sporită, comparativ cu preparatele III (ceftazidim) în raport cu flora gram(+). Sunt active împotriva unor tulpini nosocomiale de *Enterobacteriaceae*, rezistente la cefalosporinele III. Sunt distruse de  $\beta$ -lactamaze cu spectru larg de acțiune, dar rezistente la acțiunea  $\beta$ -lactamazelor de clasa C. Se utilizează pentru tratamentul infecțiilor nosocomiale severe, inclusiv în secția de terapie intensivă și la pacienții cu neutropenie. Cefpiromul cedează în fața cefepimului după activitatea în raport cu majoritatea agenților patogeni.

*Cefalosporinele de generația V (anti-MRSA-cefemele)* includ doar preparate pentru administrare *parenterală* – ceftarolina și ceftobipolul. Particularitatea distinctivă principală a cefalosporinelor de generația V este activitatea cea mai înaltă între beta-lactame *in vitro* față de bacteriile gram(+), inclusiv majoritatea tulpinilor MRSA. Activitatea ceftarolinei și a ceftobipolului împotriva bacteriilor gram(+) în ansamblu este echivalentă cu activitatea cefotaximului și a ceftriaxonului.

**Reacțiile adverse** cele mai frecvente sunt reacțiile alergice. Aproximativ la 10% dintre bolnavii cu hipersensibilitate la penicilină apar reacții alergice încrușate la cefalosporine de generația I. Cefoperazona poate provoca hipoprotrombinemie și efect de tip disulfiram.

### **Cefazolină**

**Indicații:** Infecții ale pielii și țesuturilor moi, ale oaselor și articulațiilor, anti-bioprolaxia cu antibiotice.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, vârsta sub 1 lună.

**Reacții adverse:** Anorexie, grețuri, diaree, creșterea tranzitorie a activității ALT, AST, rar: diaree asociată cu antibiotice, flebită, reacții alergice, leucopenie, hiperuricemie, dureri la administrarea *i/m*.

**Atenționări:** Hipersensibilitate (inclusiv la penicilină), insuficiență hepatică, porfirie, vârsta sub 1 an.

**Doze și administrare:** *I/m, i/v:* în infecții nesevere – 2 g pe zi în 2 injecții, în infecții severe – 4-6 g/zi în 2-3 inj.; cu scop profilactic – 1-2 g cu 0,5-1 oră înainte de intervenția chirurgicală, o dată. La copii: *i/m* sau *i/v* 50 (până la 100-150) mg/kg/zi în 2-4 administrări.

## Cefalexină

**Indicații:** Infecții ale pielii și țesuturilor moi, tonsilofaringită streptococică.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefazolină”.

**Doze și administrare:** *P/o* 1-4 g/zi în 4 prize cu 1 h înainte de mese. La copii cu MC < 40 kg: 25-50 mg/kg/zi, în infecțiile pielii și țesuturilor moi – 100 mg/kg/zi; dozele nictemerale pentru copii de 1 an – 0,5 g, de 1-6 ani – 0,5-1 g, de 6-10 ani – 1 g, de 10-14 ani – 1-2 g, în 2-3 prize *p/o*.

## Cefalosporine de generația II

### Cefuroxim

*Parenteral* se utilizează sarea sodică, *p/o* – cefuroxim axetil.

**Indicații:** Otită medie acută, sinuzită acută, epiglotită, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară, pielonefrită, infecții ale pielii și țesuturilor moi, ale oaselor și articulațiilor, profilaxie preoperatorie.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefazolină”. Se va prescrie cu precauție la nou-născuți, copii născuți prematur, în insuficiență renală cronică, hemoragie și boli ale TGI (inclusiv în anamneză, colită ulceroasă nespecifică), pacienților slăbiți și epuizați, în sarcină, alăptare.

**Doze și administrare:** *I/m, i/v:* 1,5-4,5 g/zi în 3 prize, cu scop profilactic 1,5 g cu 0,5-1 oră înainte de intervenția chirurgicală și, dacă este necesar, repetat peste 4 ore. *P/o* 1 g/zi în 2 prize în timpul meselor. La copii: *i/m, i/v* 60 mg/kg/zi, posibil, până la 100 mg/kg/zi în 2-3 prize; la nou-născuți și copii până la 3 luni – 30 mg/kg/zi în 2-3 prize; *p/o* până la 50 mg/kg/zi la copii mai mari de 12 ani – 100 mg/zi în 2 prize.

### Cefaclor

**Indicații:** Otită medie acută, sinuzită acută, pielonefrită, infecții ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefuroxim”.

**Doze și administrare:** *P/o* 1,0-1,5 g/zi în 3 prize. La copii: 1-3 luni – 6,7-13,4 mg/kg la fiecare 8 ore sau câte 10-20 mg/kg/zi la fiecare 12 ore. Doza nictemerală maximă (DNM) constituie 40 mg/kg, dar < 1-1,5 g/zi; mai mari de 3 luni – 30-50 mg/kg/zi (125-750 mg/zi); mai mari de 12 ani – 1000 mg/zi în 2 prize.

## Cefalosporine de generația III

### Cefotaxim

**Indicații:** Pneumonie, inclusiv nosocomială, epiglotită, infecții complicate ale căilor urinare, infecții ale pielii, țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor, infecții intraabdominale, sepsis, meningită bacteriană, endocardită.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefazolină”. Este contraindicată în perioada sarcinii, la vârsta copilăriei (administrare *i/v* – până la 2,5 ani). Cu prudență – la nou-născuți, în caz de alăptare, insuficiență renală cronică, colită ulceroasă nespecifică (inclusiv în anamneză).

**Doze și administrare:** *i/v, i/m:* 3-6 g/zi în 3 inj., în meningită – 12 g/zi în 4 inj. La nou-născuți *i/v* 100-150 mg/kg/zi în 2-3 prize. La copii cu MC < 50 kg: 50-100

mg/kg/zi în 2-3 prize, *i/m* sau *i/v* (până la 2,5 ani – doar *i/v*), în infecții severe sau meningită – 200 mg/kg/zi în 3-4 admin, *i/v*; cu MC>50 kg: 2-6 (până la 8) g/zi în 3 admin. *i/m* sau *i/v*, în infecții severe sau meningită – 8-12 (până la 16) g/zi în 4-6 admin. *i/v*.

### **Ceftriaxon**

**Indicații:** Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare, precum și pneumonie, inclusiv, nosocomială, infecții în otolaringologie, endocardită, meningită bacteriană, infecții ale organelor abdominale, infecții ale căilor urinare, infecții ale căilor genitale (gonoree acută), infecții ale oaselor, articulațiilor, țesuturilor moi, pielii, febră tifoidă, salmoneloză invazivă, shigeloză, boala Lyme, febră neutropenică.

**Contraindicații, atenționări:** v. „Cefazolină”. Cu prudență la nou-născuți, mai ales, născuți prematur, în perioada de sarcină, alăptare, în insuficiență renală și/sau hepatică, colită ulceroasă nespecifică, enterită sau colită legată de administrarea AB. Este inadmisibilă prescrierea concomitentă cu soluții care conțin calciu.

**Reacții adverse:** v. „Cefazolină”, pseudocolelitiază etc.

**Doze și administrare:** *i/v* și *i/m* 1-2 g 1 dată/zi, în meningită – până la 4 g/zi în 1-2 inj., în gonoree acută – *i/m* 0,25 g o dată. La nou-născuți (până la 2 săpt.): 25-75 mg/kg 1 dată/zi *i/v* prin picurare (inf.). La copii sub 12 ani: 50-80 mg/kg/zi în 1 admin., în meningită – 100 mg/kg/zi în 2 admin. *i/v* prin inf., mai mari de 12 ani: 1-2 g/zi în 1 admin., în meningită – 2-4 g/zi în 2 admin. profund *i/m*, *i/v*. La copii sugari – *i/v* inf. pe parcursul a 60 min.

### **Ceftazidim**

**Indicații:** Infecții în care agentul patogen probabil este *P. aeruginosa* (pneumonie nosocomială, ICU necomplicate, infecții ale țesuturilor moi, oaselor, articulațiilor), infecții intraabdominale; sepsis, meningită provocată de floră gram(-), febră neutropenică.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefazolină”. Se prescrie cu prudență la nou-născuți, în sarcină (trimestrul I), insuficiență renală cronică, colită în anamneză, sindrom de malabsorbție.

**Doze și administrare:** *i/v* 3-6 g/zi în 3 admin., în infecție piocianică – 6 g/zi în 3 admin. La copii de până la 2 luni: 100-150 mg/kg/zi; mai mari de 2 luni – 50-100 mg/kg/zi în 2-3 admin., în infecție piocianică severă, imunosupresie, mucoviscidoză sau meningită – 130-200 mg/kg (se recomandă *i/v*).

### **Cefoperazonă**

**Indicații:** Pneumonie, inclusiv nosocomială, ICU, infecții ale căilor biliare, ale pielii, țesuturilor moi, oaselor, articulațiilor, infecții intraabdominale.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la alte antibiotice beta-lactamice).

**Reacții adverse:** v. „Cefazolină”, efect de tip disulfiram, hipoprotrombinemie.

**Atenționări:** v. „Cefazolină”. Insuficiență renală, hepatică, sarcină, alăptare, colită în anamneză. În perioada tratamentului nu se consumă alcool.

**Doze și administrare:** *i/v*, *i/m*. La copii *i/v* lent 50-100 (până la 200-300) mg/kg/zi (<6 g), la adulți – 2-4 (până la 6-12) g/zi în 2-4 admin. Concentrația soluțiilor <100 mg/ml.

### **Cefoperazonă/sulbactam**

Combinăția dintre cefoperazonă și inhibitorul de  $\beta$ -lactamaze sulbactam în raportul de 1:1 este singura cefalosporină protejată cu inhibitor de  $\beta$ -lactamaze. Comparativ cu cefoperazona este mult mai activă împotriva microorganismelor care formează  $\beta$ -lactamaze, inclusiv cu spectru larg de acțiune – bacteriilor gram(-) din familia Enterobacteriaceae, acinetobacterului. Spre deosebire de alte cefalosporine, acționează bine asupra *B.fragilis* ș.a. anaerobi, motiv pentru care în infecțiile cavității abdominale, pelvine și infecții de etiologie mixtă poate fi utilizată sub formă de monoterapie.

**Indicații, contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefoperazonă”.

**Doze și administrare:** *i/v* 2-4 g/zi în 2 admin., în cazuri severe – până la 8 g/zi. La copii: *i/v* lent până la 100 mg/kg/zi în 2 administrări; concentrația soluțiilor <100 mg/ml.

### **Cefditoren**

Comparativ cu cefalosporinele II *p/o* este mai activ împotriva florei gram(-) – *H. influenzae*, *M. catarrhalis* și reprezentanților familiei Enterobacteriaceae. Activitatea împotriva streptococilor și pneumococilor este comparabilă cu cea a ceftriaxonului.

**Indicații:** Tonsilofaringită streptococică; sinuzită acută; acutizarea bronșitei cronice; pneumonie

comunitară; infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (la  $\beta$ -lactame, inclusiv la peniciline, cazeină), insuficiență renală și/sau hepatică severă, insuficiență primară de carnitină, utilizarea  $H_2$  histaminoblocantelor.

**Reacții adverse:** v. „Cefazolină”, cefalee, diaree.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare, colită în anamneză, utilizarea diureticelor.

**Doze și administrare:** La adulți și copii mai mari de 12 ani: *p/o* câte 0,2 g de 2 ori/zi, în cazuri severe – 0,4 g de 2 ori/zi.

### **Cefixim**

Comparativ cu cefditorenele este semnificativ mai puțin activ împotriva microorganismelor gram(+).

**Indicații:** Acutizarea bronșitei cronice, provocată de *H. influenzae* sau *M. catarrhalis*; ICU; shigeloză, gonoree; etapa *p/o* în terapia graduală a infecțiilor gram(-) după utilizarea *parenterală* a cefalosporinelor III-IV.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la peniciline, penicilamină), vârsta sub 6 luni, sarcină, alăptare.

**Reacții adverse:** v. „Cefazolină”.

**Atenționări:** Vârsta înaintată, insuficiență renală, colită în anamneză.

**Doze și administrare:** *P/o* câte 0,4 g 1 dată/zi. La copii de 6 luni-12 ani cu MC<50 kg: *p/o* 8 (7-12) mg/kg/zi în 2-3 prize; mai mari de 12 ani cu MC>50 kg: 400 mg/zi în 1-2 prize.

### **Cefpodoxim**

La fel ca și cefditorenul este activ în raport cu microflora gram(-) de streptococi și pneumococi sensibili la penicilină.

**Indicații:** Tonsilofaringită streptococică, sinuzită acută, acutizarea bronșitei cronice; infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (la β-lactame, inclusiv la peniciline, cazeină), insuficiență renală și/sau hepatică severă, insuficiență primară de carnitină, utilizarea H<sub>2</sub> histaminoblocantelor.

**Reacții adverse:** v. „Cefazolina”, cefalee, diaree.

**Doze și administrare:** La adulți și copii mai mari de 12 ani: *p/o* câte 0,1-0,2 g de 2 ori/zi, în cazuri severe – 0,4 g 2 ori/zi.

### **Ceftibuten**

Spectrul de acțiune este similar celui al cefiximului.

**Indicații, contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Cefixim”.

**Doze și administrare:** La copii cu MC>45 kg: *p/o* 400 mg/zi, cu MC<45 kg – 9 mg/kg/zi. În ICU necomplicată – 1 dată/zi, în forme complicate și infecție intestinală – de 2 ori/zi câte 4,5 mg/kg, durata tratamentului constituie 5-10 zile.

### **Cefalosporine de generația IV**

#### **Cefepim**

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, infecții complicate ale căilor urinare, pielii, țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor, infecții intraabdominale, sepsis, meningită, febră neutropenică, infecții provocate de *P. aeruginosa* și *Enterobacter spp.*

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la alte antibiotice β-lactamice).

**Reacții adverse:** v. „Cefazolină”, anemie etc.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare, vârsta infantilă (până la 2 luni), boli ale TGI (inclusiv în anamneză), insuficiență renală cronică severă.

**Doze și administrare:** *I/v* 2-6 g/zi în 2-3 prize. Nou-născuți – 60 mg/kg/zi în 2 prize; la copii mai mari de 2 luni – câte 100-150 mg/kg/zi în 2-3 prize.

#### **Cefpirom**

**Indicații:** v. „Cefepim”.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la alte antibiotice β-lactamice), vârsta sub 12 ani.

**Reacții adverse:** v. „Cefepim”.

**Atenționări:** Sarcină, boli ale TGI, diaree, insuficiență renală cronică severă. Controlul numărului de leucocite la fiecare 10 zile.

**Doze și administrare:** *i/v* 2-4 g/zi în 2 administrări. În ICU, infecțiile pielii și ale țesuturilor moi – 2 g/zi; în alte infecții – 4 g/zi.

### **Cefalosporine de generația V (anti-MRSA-cefeme)**

#### **Ceftarolină fosamil**

**Indicații:** Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, provocate de tulpini de microorganisme gram(+) și gram(-), pneumonie comunitară provocată de tulpini sensibile de microorganisme gram(+) și gram(-).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la L-arginină și alte β-lactame), insuficiență renală severă (CC<30 ml/min.), vârsta sub 18 ani.

**Reacții adverse:** Reacții alergice, grețuri, vomă ș.a.

**Atenționări:** Sindrom convulsiv, sarcină, alăptare.

**Doze și administrare:** *I/v* câte 600 mg (inf. pe parcursul a 60 min.) de 2 ori/zi.

### **1.3. Carbapenemii**

Posedă cel mai larg spectru de activitate dintre β-lactame, care include microorganisme aerobe și anaerobe, gram(+) și gram(-). Nu sunt active față de MRSA. Spre deosebire de imipenem, meropenem și doripenem, ertapenemul nu este activ împotriva *P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. Nu sunt inactivate de majoritatea β-lactamazelor, inclusiv β-lactamazele cu spectru larg de acțiune, care distrug penicilinele și cefalosporinele. Se administrează doar *parenteral*, se distribuie bine în organism, în meningită penetrează BHE. Imipenemul și meropenemul nu se metabolizează în ficat, se metabolizează parțial. Se excretă prin rinichi,  $t_{1/2}$  al imipenemului, meropenemului și doripenemului constituie ≈ 1 oră, al ertapenemului ≈ 4 ore. Se utilizează în infecții severe cu localizare diferită, provocate de microfloră polirezistentă, în infecții mixte, la pacienții cu imunodeficiență. Se folosesc, de regulă, sub formă de monoterapie. De obicei, sunt bine tolerate, dar sunt posibile reacții alergice, inclusiv alergie încrucișată la peniciline. Imipenemul poate cauza convulsii la pacienții cu factori de risc (meningită, epilepsie) astfel, în infecțiile SNC va fi prescris meropenemul.

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, ICU complicate și infecții intraabdominale.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, vârsta infantilă.

**Reacții adverse:** Cefalee, grețuri, vomă, flebită, reacții alergice; extrem de rar: anemie, insuficiență renală acută, neutropenie, convulsii etc.

**Atenționări:** În insuficiență hepatică nu există formă medicamentoasă pentru administrarea *i/v*.

**Doze și administrare.** *i/v* 1,5-3 g/zi în 3 admin. (inf. prelungită).

#### **Imipenem/cilastatină**

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, infecții intraabdominale și infecții pelvine, infecții complicate ale căilor urinare, pielii, țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor, sepsis, febră neutropenică.



**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la alte antibiotice  $\beta$ -lactamice), sarcină (numai conform unor indicații vitale), vârsta sub 3 luni, insuficiență renală severă la copii (C<sub>pl</sub> de creatinină >2mg/dl).

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă (la administrarea *i/v* rapidă.), rar: diaree asociată cu antibiotice, insuficiență renală acută, reacții alergice, mioclonie, dereglări mintale, convulsii, creșterea ureei, a creatininei, a activității ALT, AST, tromboflebită.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare, boli ale SNC, vârsta înaintată. Preparatul destinat injectării *i/m* nu poate fi administrat *i/v*!

**Doze și administrare:** *i/v* 2-4 g/zi în 3-4 prize, de obicei, câte 0,5 g de 4 ori/zi; *i/m* 1-1,5 g/zi în 2 prize. Nou-născuți: 40-60 mg/kg/zi în 2-3 administrări; la copii mai mari de 3 luni cu MC<40 kg: 60 mg/kg (până la 2 g)/zi în 3-4 admin. *i/v* în perfuzie., cu MC>40 kg – 50 mg/kg sau 1-2 (până la 4) g/zi în 2 prize *i/m* sau 3-4 admin. *i/v* inf.

## Meropenem

**Indicații:** v. „Imipenem/cilastatină”, meningită, provocată de bacterii gram(-) polirezistente.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, alăptare, vârsta sub 3 luni.

**Reacții adverse:** v. „Imipenem/cilastatină”, cu excepția convulsiilor.

**Atenționări:** Reacții alergice la  $\beta$ -lactame, insuficiență renală. Nu există formă pentru injectii *i/m*.

**Doze și administrări:** *i/v* 2 g/zi în 4 administrări sau 3 g/zi în 3 administrări, în meningită: *i/v* 6 g/zi în 3 admin. La copii de 3 luni-12 ani cu MC<50 kg: 30-60 mg/kg (în meningită – 120 mg/kg)/zi *i/v*, mai mari de 12 ani cu MC>50 kg: 1,5-3 g/zi (în meningită – 6 g) în 3 inj. *i/m* sau *i/v*.

## Ertapenem

**Indicații:** Infecții intraabdominale și infecții ale organelor pelvine, infecții ale pielii și țesuturilor moi, ICU, pneumonie comunitară, sepsis.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la alte antibiotice  $\beta$ -lactamice), vârsta sub 3 luni.

**Reacții adverse:** v. „Imipenem/cilastatină”.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare, insuficiență renală.

**Doze și administrare:** *I/v* sau *i/m*. Pentru adulți și copii mai mari de 13 ani: 1 g/zi într-o priză. La copii de 3 luni-12 ani: 15 mg/kg în 2 admin. (dar <1 g/zi).

### 1.4. Monobactamii

Din acest grup face parte doar aztreonamul.

## Aztreonam

Are un spectru îngust, acționează bactericid asupra florei gram(-). Este activ în raport cu microorganismele din familia *Enterobacteriaceae* și *P.aeruginosa*, inclusiv tulpinile nosocomiale, rezistente la aminoglicozide, ureidopeniciline și cefalosporine.

**Indicații:** Sepsis, endocardită, meningită, peritonită, pneumonie, abces pulmonar, empiem pleural, infecții ale TGI, ale căilor biliare, renale și ale sferei urogenitale, ale oaselor, pielii și țesuturilor moi, abcese parenchimotoase localizate, arsuri și plăgi infectate, infecții sau pericol de infecții la bolnavii cu imunitate scăzută, infecție postoperatorie.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, insuficiență renală cronică (CC<10 ml/min), insuficiență hepatică, sarcină, alăptare, vârsta sub 9 luni.

**Reacții adverse:** Reacții alergice, diaree, grețuri, vomă, convulsii, vertij, confuzie, mialgie, artralgie ș.a.

**Doze și administrare:** În pielonefrită și ICU: *i/m* câte 0,5-1 g de 2-3 ori/zi. În infecții sistemice de severitate medie – câte 1-2 g de 2-3 ori/zi; în infecții severe – câte 2 g de 2-4 ori/zi. DN maximă este de 8 g. La copiii mai mari de 9 luni: câte 30 mg/kg de 3-4 ori/zi; mai mari de 2 ani în infecție severă – 50 mg/kg de 3-4 ori/zi.

## 1. Tetracilinele

Antibiotice cu spectru larg de acțiune, a căror valoare s-a pierdut în mare parte datorită creșterii rezistenței. Rămân a fi preparate de elecție în infecții provocate de chlamidii (trahom, psittakoză, salpingită, uretrită, limfogranulom veneric), rickettsii (inclusiv febra Q), brucele, spirochete,

inclusiv *B. burgdorferi* (borelioza de căpușă sau boala Lyme). Se utilizează, de asemenea, în infecțiile respiratorii și genitale, provocate de micoplasme, în acnee, infecții ale cavității bucale, în acutizarea bronșitei cronice, leptospiroză la pacienții cu alergii la penicilină. Se acumulează în țesutul osos, provoacă colorarea și deteriorarea dinților. Tetracilinele nu pot fi prescrise copiilor sub 8 ani, femeilor însărcinate și celor care alăptează, pacienților cu insuficiență renală (cu excepția doxiciclinei), în caz de hipersensibilitate.

Doxiciclina, comparativ cu tetraciclina, are o biodisponibilitate mai mare atunci când este administrată *p/o* (se reduce la administrarea concomitentă a preparatelor de fier), are un  $t_{1/2}$  mai lung (se prescrie de 1-2 ori/zi) și este tolerată mai bine.

Derivatele tetracinelor, care înfruntă mecanismele principale de rezistență la aceste medicamente, se evidențiază într-un grup separat – glicilcilinele.

### Tetracilină

**Indicații:** Bruceloză, infecții provocate de chlamidii, micoplasme, rickettsii; acnee, leptospiroză, sifilis, eradicarea *H. pylori*, yersinioză, bartoneloză, listeroză, campilobacterioză, holeră.

**Contraindicații:** v. mai sus.

**Reacții adverse:** Dereglarea formării țesutului osos și dentar, înnegrirea limbii, grețuri, vomă, diaree, reacții alergice, creșterea tensiunii intracraniene (sindrom pseudotumoral), toxicitate hepatică și nefrotoxicitate, fotodermatită, pancreatită, efect catabolic, diaree asociată cu antibiotice.

**Atenționări:** Insuficiență hepatică. Se va evita expunerea directă la soare din cauza riscului de fotosensibilizare. Absorbția se reduce sub influența alimentelor, mai ales a lactatelor.

**Doze și administrare:** P/o 1,2-2 g/zi în 4 prize cu 1 oră înainte de mese.

### **Doxiciclină**

**Indicații:** Infecții provocate de chlamidii, micoplasme, rickettsii, boala Lyme, bruceloză, leptospiroză, holeră, ciumă, antrax, acnee, infecții pelvine, prostatită cronică, profilaxia malariei tropicale, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus, dar poate fi utilizată și în insuficiența renală.

**Doze și administrare:** P/o și i/v infuz. (>1 oră) 0,2 g/zi în 1-2 admin. La copii de 8-12 ani cu MC<45 kg: p/o în 1-a zi 4-5 mg/kg/zi, apoi – 2 (în infecții severe<4) mg/kg/zi în 1-2 prize; mai mari de 12 ani cu MC>43 kg în 1-a zi 0,2 g, apoi – 0,1 (în infecții severe <0,2) g în 1-2 prize.

## **2. Aminoglicozidele**

Au o acțiune bactericidă, sunt active preponderent față de flora aerobă gram(-) din familia *Enterobacteriaceae*. Totodată, la amicacină pot fi sensibile multe tulpini de bacterii rezistente la alte aminoglicozide. Anaerobii sunt rezistenți. Streptomycină și canamicina sunt active în raport cu microbacteriile tuberculoase; gentamicina, tobramicina, netilmicina și amicacina – în raport cu *P.aeruginosa*. Având în vedere rezistența pneumococilor, aminoglicozidele (inclusiv, gentamicina) nu pot fi utilizate pentru tratamentul pneumoniei comunitare. Activitatea aminoglicozidelor se reduce în hipoxie și acidoză.

Practic, nu se absorb în TGI, se administrează *parenteral*. Penetreză prost barierele tisulare, pătrund în plămâni, lichidul cefalorahidian, bilă. Nu se metabolizează, se excretă prin rinichi. În insuficiență renală se acumulează, de aceea este necesară ajustarea dozelor. Farmacocinetica este variabilă, de aceea trebuie efectuată monitorizarea medicamentoasă terapeutică (controlul C<sub>pl</sub>). Reacțiile adverse principale sunt *nefro-* și *ototoxicitatea*, care sunt întâlnite mai frecvent la copii, persoanele vârstnice și atunci când există o dereglare inițială a funcției renale și auditive. Pot afecta transmisia neuromusculară, nu trebuie prescrise pacienților cu miastenie, în timpul și după administrarea miorelaxanțelor. Se utilizează în diverse infecții, inclusiv, nosocomiale, provocate de floră gram(-) aerobă; în caz de suspiciuni privind etiologia mixtă – în combinație cu β-lactame și preparate antianaerobe (lincozamide). Gentamicina și streptomycină sunt folosite, de asemenea, în endocardita bacteriană (în combinație cu penicilina sau ampicilina). Calculul dozei se efectuează obligatoriu, ținând cont de MC și de vârsta pacientului, de funcția renală, localizarea și severitatea infecției.

### **Gentamicină**

**Indicații:** ICU, endocardită bacteriană, infecții intraabdominale și pelvine, sepsis, pneumonie nosocomială. Cu excepția ICU, trebuie prescrisă în combinație cu alte antibiotice.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, miastenie.

**Reacții adverse:** Ototoxicitate (coleo- și vestibulotoxicitate), nefrotoxicitate, dereglarea transmisiei neuromusculare (bloc neuro-muscular), rar – reacții alergice.

**Atenționări:** Vârsta înaintată, dereglări auditive și ale funcțiilor vestibulare; insuficiență renală (este necesară ajustarea dozei). Va fi controlată filtrarea glomerulară la fiecare 3 zile.

**Doze și administrare:** *i/m*, *i/v* 3-5 mg/kg/zi în 1-3 inj. Cura constituie 7-10 zile. Nou-născuți: 5 mg/kg/zi în 2 admin. La copii: 3-6 mg/kg/zi în 1-2 admin. *i/m* sau *i/v* în perfuzie.

### Amicacină

**Indicații:** Pneumonie nosocomială, ICU complicate; infecții intraabdominale și pelvine; sepsis, inclusiv cel provocat de tulpini de *Enterobacteriaceae* și *P. aeruginosa*, rezistente la alte aminoglicozide; tuberculoză (preparat de rezervă).

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Gentamicină”.

**Doze și administrare:** *i/m*, *i/v* 15-20 mg/kg/zi în 1-2 admin. Nou-născuți: 15 mg/kg în 2 admin. La copii: 15 (10-20) mg/kg (până la 1,5 g)/zi în 1 admin. *i/m* sau *i/v*.

### Tobramicină

**Indicații, contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Gentamicină”.

**Doze și administrare:** *i/m*, *i/v* 3-5 mg/kg/zi în 1-3 administrări; *inhalatii* 300 mg de 2 ori pe zi. Nou-născuți: 4-6 mg/kg/zi în 2 admin. La copii cu vârste de 1 săpt.–1 an: 6-7,5 mg/kg/zi în 2-3 admin. *i/m* sau *i/v*.

### Netilmicină

**Indicații, contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Gentamicină”.

**Doze și administrare:** *i/m*, *i/v* 4-6 mg/kg/zi în 1-3 admin. Nou-născuți: 6 mg/kg/zi în 2 admin.; la copii mai mari de 1 lună – 6-7,5 mg/kg/zi în 1-2 admin.

### Streptomicină și canamicină.

## 4. Macrolidele

Exercită o acțiune bacteriostatică și sunt active preponderent față de agenții patogeni intracelulari (chlamidii, micoplasme, legionella) și cocii gram(+) (cu excepția MRSA și enterococilor). În ultimii ani, s-a redus brusc activitatea față de pneumococi și streptococi, de acest fapt ținându-se cont la selectarea medicamentului pentru infecții respiratorii. Microorganismele gram(-) din familia *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* și anaerobii gram(-) sunt rezistenți la macrolide în mod natural. Dintre alte bacterii gram(-) manifestă o anumită sensibilitate la macrolide moraxelele, bordetelele, neiseriile, campilobacteriile și helicobacteriile. Practic, este importantă activitatea unor macrolide în raport cu micobacteriile atipice și protozoare (toxoplasme). Dintre macrolide, doar azitromicina și claritromicina posedă o activitate moderată împotriva *H. influenzae in vitro*.

Se absorb satisfăcător atunci când sunt administrate *p/o* (alimentele reduc biodisponibilitatea) și se distribuie în multe țesuturi și secrete (penetreză prost BHE). Creează concentrații înalte în țesuturi și în interiorul celulelor. Se metabolizează în ficat și se excretă, în principal, prin TGI. În insuficiență renală nu se efectuează ajustarea dozelor (cu excepția claritromicinei). Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt fenomenele dispeptice. Reacții alergice se atestă rar. La administrare *i/v* se poate dezvolta flebită. Eritromicina la nou-născuți poate favoriza dezvoltarea pilorostenozei. Majoritatea medicamentelor (mai ales, eritromicina și claritromicina) sunt niște inhibitori puternici ai citocromului P-450, de aceea pe fundalul administrării acestora slăbește biotransformarea și crește C<sub>pl</sub> a medicamentelor care se metabolizează în ficat (teofilina, warfarina, ciclosporina etc.). De asemenea, este posibilă lungirea intervalului *Q-T*. *Se utilizează în infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare* (provocate, preponderent, de agenți patogeni atipici), în infecții urogenitale provocate de chlamidii și micoplasme, în infecții ale pielii și țesuturilor moi. Eritromicina este un preparat de opțiune în legioneloză, pentru profilaxia febrei reumatice acute (în alergie la penicilină) și pentru decontaminarea intestinului înaintea unor intervenții chirurgicale colorectale. Claritromicina se folosește pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste în SIDA, provocate de unele micobacterii atipice, precum și pentru eradicarea *H.pylori* în ulcerul gastric și duodenal. Spiramicina se utilizează pentru tratamentul toxoplasmozei, inclusiv la femeile însărcinate. *Avantajele* spiramicinei, claritromicinei, azitromicinei, roxitromicinei, midecamicinei și josamicinei, comparativ cu eritromicina: o farmacocinetică, toleranță îmbunătățită și administrarea de mai puține ori. Macrolidele cu 16 membri (spiramicina, josamicina și midecamicina) inhibă într-o măsură mai mică citocromul P-450, nu posedă proprietăți procinetice și sunt active în raport cu unele tulpini de streptococi și pneumococi, rezistente la macrolidele cu 14 și 15 membri.

**Indicații:** Tonsilofaringită streptococică în caz de alergie la β-lactame, infecții ale pielii și țesuturilor moi (inclusiv acnee și erizipel), chlamidioza, mico- și ureaplazmoză, legioneloză, tuse convulsivă, difterie, campilobacterioză. Pentru toate indicațiile enumerate eritromicina nu este un preparat de opțiune.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, hipoacuzie semnificativă, perioada nou-natală.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, dureri abdominale, diaree, urticarie, erupții cutanate și alte reacții alergice, creșterea activității ALT, AST, colestază, icter. La administrarea *i/v* în doze mari: pierderea reversibilă a auzului, dureri toracice, aritmie. La nou-născuți: dezvoltarea pilorostenozei.

**Atenționări:** Insuficiență renală și/sau hepatică, sarcină, aritmie (în anamneză), lungirea intervalului *Q-T* la ECG (este posibilă AV la administrarea concomitentă cu medicamente, care se metabolizează cu participarea citocromului P-450, este necesară monitorizarea C<sub>pl</sub> și controlul ECG). Nu se va utiliza eritromicina cu cisaprida datorită riscului înalt de aritmie fatală. La combinarea eritromicinei cu lovastatina au fost descrise cazuri de miopatie și rabdomioliză severă.

**Doze și administrare:** *p/o* în majoritatea infecțiilor de 1-2 ori/zi în 4 prize cu 1 oră înainte de mese, în faringită – 0,75 g/zi în 3 prize 10 zile, în legioneloză – 4 g/zi, pentru decontaminarea intestinului

– 3g/zi în 3 prize, *i/v* 2-4 g/zi în 4 admin. La copii *p/o*: până la 4 luni – 40 mg/kg/zi, 4 luni-8 ani – 50 mg/kg/zi, 8-14 ani – 20-25 mg/kg (1-1,5 g)/zi în 3-4 prize; în infecții severe doza poate fi dublată. *i/v*: 20-30 (până la 50) mg/kg/zi în 2-4 admin.

### **Azitromicină**

Este raportată la azalide, dar după proprietățile principale este similară cu macrolidele. Spre deosebire de alte macrolide, este activă în raport cu unele bacterii gram(-) – bacilul hemofil și shigella. Se deosebește de alte macrolide prin cel mai lung  $t_{1/2}$ , fapt care îi asigură administrarea 1 dată pe zi, regimurile de dozare scurte și tratamentul cu 1 doză.

**Indicații:** Infecții ale căilor respiratorii inferioare (acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară), tuse convulsivă, criptosporidioză, infecții ale pielii și țesuturilor moi (eritem cronic migrator – stadiul incipient al bolii *Lime*, erizipel, impetigo, dermatoze secundare), infecții ale organelor ORL (tonsilofaringită streptococică, sinuzită, otită medie), infecții sexual transmisibile, maladii infecțio-inflamatorii ale organelor bazinului mic; shigeloză, profilaxia infecțiilor oportuniste, provocate de micobacterii atipice, mucoviscidoză.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la macrolide), insuficiență hepatică cronică, sarcină, administrarea concomitent cu ergotamina și dehidroergotamina.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, dureri abdominale, diaree, urticarie, erupții cutanate și alte reacții alergice, creșterea activității ALT, AST, pancreatită, colestază, icter, dureri în cutia toracică, vertij, cefalee, parestezii, excitație, somnolență, iritabilitate, hiperkinezie, anxietate, nevroză, dereglări de somn, nefrită. La copii: constipație, inapetență, gastrită, candidomicoza mucoaselor cavității bucale. La administrarea *i/v*: bronhospasm, dureri și inflamație în locul injectării. La nou-născuți: dezvoltarea pilorostenozei.

**Atenționări:** Insuficiență hepatică, sarcină, aritmie, insuficiență hepatică sau renală severă la copii, vârsta infantilă (până la 16 ani pentru administrarea *i/v*, până la 6 luni – *p/o*). Deși azitromicina nu inhibă citocromul P-450, este necesar un control strict al stării pacienților la prescrierea concomitentă a unor medicamente care se metabolizează în ficat; este periculoasă combinarea cu medicamente care lungesc intervalul *Q-T* la ECG, administrarea concomitentă a terfenadinei, warfarinei, digoxinei.

**Doze și administrare:** Capsule și suspensii *p/o* cu 1 oră înainte de mese 0,5 g/zi în 1 priză 3 zile sau în 1-a zi 0,5 g, în zilele următoare – 4 zile câte 0,25 g; în uretrită și cervicită chlamidiană acută – 1 g o dată; pentru profilaxia micobacteriozei în SIDA –1-2 g 1 dată/săpt. Biodisponibilitatea comprimatelor nu depinde de consumul de alimente. *Pneumonie comunitară:* *i/v* (în perfuzie) 0,5 g 1 dată/zi pe parcursul a >2 zile, apoi *p/o* câte 0,5 g/zi în 1 priză; cura constituie 7-10 zile. *Maladii infecțio-inflamatorii ale organelor pelvine:* *i/v* (în perfuzie) 0,5 g 1 dată/zi pe parcursul a 1-2 zile, apoi *p/o* câte 0,25 g 1 dată/zi; cura constituie 7 zile. Copii: 10 mg/kg 1 dată pe zi pe parcursul a 3 zile (5 zile în tonsilita streptococică). În otită medie neseveră, chlamidiaza: 10 mg/kg în 1-a zi și 5 mg/kg în a

2-a a 3-a zi, este posibil o dată – 30 mg/kg. În mucoviscidoză: 10 mg/kg de 2 ori/săpt. (îndelungat).

### **Roxitromicină**

**Indicații, contraindicații, atenționări:** v. ”Eritromicină”. Nu se utilizează în perioada de sarcină, alăptare, la vârsta de până la 2 luni, concomitent cu ergotamina și dihidroergotamina.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, în cazuri rare: diaree, cefalee, vertij, eozinofilie, creșterea tranzitorie a activității ALT, AST.

**Doze și administrare:** *p/o* 0,3 g/zi în 1-2 prize, pentru profilaxia infecțiilor în SIDA – câte 0,3 g de 3 ori/săpt. peste o zi. La copii: 5-8 mg/kg/zi în 2 prize.

### **Claritromicină**

**Indicații:** v. „Eritromicină”, acutizarea bronșitei cronice, eradicarea *H.pylori*, micobacterioze atipice (în combinație cu etambutol și rifabutină).

**Contraindicații, reacții adverse:** v. „Eritromicină”. Sarcină, alăptare, porfirie.

**Atenționări:** v. „Eritromicină”, în CC<30 ml/min. doza va fi redusă de 2 ori.

**Doze și administrare:** *P/o* 0,5-1 g/zi în 1-2 prize; *i/v* în perfuzie 1 g/zi în 2 admin. *P/o la copii:* până la 12 ani – 15 mg/kg/zi, mai mari de 12 ani – 500-1000 mg/zi; în maladie provocată de micobacterii atipice (*M. avium*), – 1000-2000 mg/zi în 2 prize. *I/v* (în infecții severe): mai mari de 12 ani – 500 mg/zi 2-5 zile, apoi *p/o* 500 mg/zi, în total 10 zile.

### **Josamicină**

**Indicații:** v. „Eritromicină”. Este permisă administrarea în perioada de sarcină și alăptare.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, insuficiență hepatică, la copii născuți prematur.

**Reacții adverse:** Rar: grețuri, vomă, diaree; foarte rar: reacții alergice cutanate, creșterea activității ALT, AST, dereglări de auz tranzitorii, dependente de doze.

**Atenționări:** În diabetul zaharat se va ține cont de faptul că 5 ml de suspensie conțin 3,25 g de dextroză.

**Doze și administrare:** *p/o* 1-1,5 g/zi în 2-3 prize. La copii: 30-50 mg/kg în 2-3 prize.

### **Spiramicină**

**Indicații:** v. „Eritromicină”, toxoplasmoză, inclusiv la femeile însărcinate.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, vârsta infantilă (pentru perfuzie *i/v*), alăptare.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, dureri abdominale, diaree, prurit cutanat, eritem, parestezii, amorțirea limbii, gust metalic în gură.

**Atenționări:** Obstrucția căilor biliare sau insuficiență hepatică.

**Doze și administrare:** *P/o* 6-9 mil. UI/zi (2-3 g/zi) în 2 prize, *i/v* 4,5- 9 mil. UI/zi (1,5-3 g/zi) în 3 admin. La copii doar *p/o*: 150-300 mii UI/kg/zi în 2-3 prize.

## Midecamicină

**Indicații, contraindicații:** v. „Eritromicină”. Insuficiență renală și/sau hepatică.

**Reacții adverse:** Dureri abdominale, anorexie, grețuri, vomă, diaree, creșterea tranzitorie a activității ALT, erupții cutanate.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare. Va fi controlată starea pacienților la utilizarea concomitentă cu teofilină, carbamazepină, ciclosporină; nu se va utiliza cu cisa-*prid*.

**Doze și administrare:** P/o 1,2 g/zi în 3 prize. La copii: până la 12 ani – 30-50 mg/kg/zi, mai mari de 12 ani – 1200 (până la 1600) mg/zi în 2-3 prize.

## 5. Lincozamidele

Acționează bacteriostatic, preponderent asupra cocilor gram(+) (cu excepția enterococilor și majorității tulpinilor de MRSA) și florei anaerobe, inclusiv *B. fragilis*. Rezistența poartă un caracter încrucișat în grup, uneori și cu macrolidele.

*Lincomicina* se absoarbe limitat din TGI, biodisponibilitatea la administrarea pe nemâncate constituie 30%, după mese – 5%. Biodisponibilitatea *clindamicinei* este de circa 90%, nu depinde de consumul de alimente. Se distribuie bine (penetrează prost BHE), se acumulează în oase și articulații. Se excretă preponderent prin TGI,  $t_{1/2}$  al lincomicinei constituie  $\approx 4-6$  ore, al clindamicinei  $\approx 2,5-3$  ore ( $t_{1/2}$  nu se modifică în insuficiența renală). Reacțiile adverse cele mai răspândite sunt cele dispeptice, este posibilă dezvoltarea diareei asociate cu antibiotice și a colitei pseudomembranoase. Se folosesc ca antibiotice de rezervă în infecții provocate de stafilococi, streptococi și anaerobi care nu formează spori; *clindamicina* – și în toxoplasmoză, și în malarie rezistentă la clorochine, denumită

*P. falciparum*. Nu se utilizează în infecții stafilococice severe (sepsis, endocardită) în legătură cu acțiunea bacteriostatică.

## Lincomicină

**Indicații:** Pneumonie aspirațională, abces și gangrenă pulmonară, empiem pleural, infecții ale pielii, țesuturilor moi, oaselor, articulațiilor, pelvine. În infecții severe se îmbină cu alte antibiotice.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la lincozamide, sarcină (cu excepția cazurilor când este necesară după indicații vitale), insuficiență renală și/sau hepatică severă, alăptare, vârsta sub 1 lună.

**Reacții adverse:** Balonare, grețuri, vomă, diaree asociată cu antibiotice, colită pseudomembranoasă, icter, dereglarea funcției hepatice; sunt posibile neutropenie, eozinofilie, agranulocitoză, trombocitopenie, erupții cutanate, urticarie, eritem, dermatită, dureri, infiltrare și abces după inj. *i/m*, tromboflebită după administrarea *i/v*.

**Atenționări:** Afecțiuni fungide ale pielii, mucoasei cavității bucale, vaginului, miastenie (pentru administrarea *parenterală*.), insuficiență hepatică; va fi controlată funcția hepatică în terapie îndelungată, la femeile însărcinate. Administrarea va fi suspendată imediat dacă apare diaree sau sânge în masele fecale. Va fi evitată administrarea rapidă *i/v*.



**Doze și administrare:** La adulți *p/o* 1,5-2 g/zi în 2 prize cu 1 oră înainte de mese, *i/m* și *i/v* 1,2-2,4 g/zi în 2 admin. La copii 30 mg/kg/zi, în cazuri severe – până la 60 mg/kg/zi.

### Clindamicină

**Indicații:** v. „Lincomicină”; fascieită necrozantă provocată de GASB (în combinație cu doze înalte de penicilină *i/v* și Ig *i/v*); malarie tropicală, rezistență la clorochină (în combinație cu chinină). Spre deosebire de lincomicină manifestă o activitate antimicrobiană mai mare, dar nu acționează asupra majorității tulpinilor rezistente la lincomicină. În doze mari, acționează asupra unor protozoare (*R. falciparum*, toxoplasme). Are o biodisponibilitate foarte înaltă (90%), care nu depinde de consumul de alimente; un  $t_{1/2}$  mai scurt (2,5-3 ore).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la lincozamide, vârsta sub 1 lună.

**Atenționări:** Miastenie, astm bronșic, colită ulceroasă (în anamneză), insuficiență renală și/sau hepatică severă, sarcină, alăptare.

**Doze și administrare:** *P/o* câte 0,3-0,45 g la fiecare 6 ore; *i/v* sau *i/m* câte 0,3-0,9 g la fiecare 6-8 ore. În vaginoză bacteriană: *i/vag.* (sub formă de cremă) pe parcursul a 10 zile. *P/o* la copii mai mari de 1 lună: – 8-30 mg/kg/zi; *i/m* sau *i/v* în perfuzie la nou-născuți – 10-20 mg/kg/zi, la copii mai mari de 1 lună – 10-40 mg/kg/zi.

## 6. Glicopeptidele

Glicopeptidele (vancomicina, telavancina) posedă activitate bactericidă în raport cu bacteriile gram(+) aerobe și anaerobe. Se folosesc în infecții severe, determinate de coci gram(+) polirezistenți, inclusiv MRSA, enterococi și pneumococi rezistenți la peniciline. Telavancina, comparativ cu vancomicina, posedă o activitate mai mare *in vitro* și exercită acțiune bactericidă.

### Vancomicină

La administrarea *i/v* se distribuie bine în organism, penetrează BHE la inflamația membranelor cerebrale, se excretă prin rinichi sub formă nemodificată;  $t_{1/2} \approx 6-8$  ore, poate crește în caz de dereglare a funcției renale, la nou-născuți și la persoanele vârstnice. În TGI nu se absoarbe, nu se administrează *i/m*.

**Indicații:** Infecții provocate de MRSA (preparat de opțiune), de stafilococi, enterococi cuagulazo- negativi, de pneumococi rezistenți la peniciline: sepsis, endocardită, pneumonie, meningită, infecții ale oaselor și articulațiilor (inclusiv, osteomielită), ale pielii și țesuturilor moi; în caz de alergii la penicilină, intoleranță sau lipsă de răspuns la tratamentul cu alte preparate antibacteriene, inclusiv peniciline sau cefalosporine. Enterocolită stafilococică (*p/o*), colită pseudomembranoasă (*p/o*), dacă metronidazolul nu este ineficient. Profilaxia infecțiilor postoperatorii în staționar, unde agenții patogeni ai infecției de plagă sunt *S. aureus* sau *S. epidermidis* rezistente la metilicline (preponderent în chirurgia cardiovasculară și ortopedie).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină (trimestrul I), alăptare, nevrita nervului auditiv.

**Reacții adverse:** Flebită, febră, frisoane, nefrotoxicitate, nefrită interstițială, ototoxicitate, neutropenie, eozinofilie, grețuri, șoc anafilactic, erupții cutanate. La administrarea rapidă în perfuzie *i/v*: HTA severă (inclusiv șoc), oprirea circulației sangvine, dispnee, urticarie, prurit, hiperemia părții superioare a corpului (sindromul „om roșu”), dureri în cutia toracică.

**Atenționări:** Dereglarea auzului (inclusiv în anamneză), insuficiență renală, sarcină (trimestrele II- III), nou-născuți, vârsta înaintată. La administrarea *i/v* în doză unică pe parcursul a >1 oră se va folosi diluarea maxim posibilă, vor fi schimbate locurile de administrare.

**Doze și administrare:** Infuz. *i/v* 30-40 mg/kg/zi de 2 ori (este extrem de preferabilă selectarea dozei pe baza Cpl reziduale a medicamentului); pentru profilaxie în chirurgie 1 g cu 60 min. înaintea intervenției chirurgicale. La administrarea *i/v* doză unică se dizolvă în 200 ml de soluție de glucoză

5% sau soluție de NaCl 0,9%. Nou-născuți: până la 1 săpt. – în perfuzie *i/v* inițial 15 mg/kg, apoi 10 mg/kg la fiecare 12 ore; la 1-4 săpt. – inițial 15 mg/kg, apoi 10 mg/kg la fiecare 8 ore. La copii mai mari de 1 lună: 40 mg/kg/zi/<2 g/zi/ (în meningită – 60 mg/kg/zi, <4 g/zi) în 2-4 perfuzii *i/v*. În colită pseudomembranoasă: *p/o sub formă de soluție* în 30 ml de apă – 40 mg/kg de 3-4 ori/zi. Cura constituie 7-10 zile.

### **Teicoplanină**

**Indicații:** v. „Vancomicină”. Contraindicații. Hipersensibilitate.

**Atenționări:** Hipersensibilitate la vancomicină, insuficiență renală, oto- și nefrotoxicitate la utilizarea îndelungată.

**Reacții adverse:** Eritem, durere în locul injectării, tromboflebită, abces în locul injectției *i/m*. Erupții cutanate, prurit, febră, șoc anafilactic, urticarie, edem angioneurotic.

**Doze și administrare:** 400 mg *i/v* la fiecare 12 ore pentru primele trei doze, apoi 400 mg *i/v*, *i/m* 1 dată la 24 de ore (concentrația minimă în serul sangvin nu va fi mai mică de 10 mg/l). Copii de 2 luni – 16 ani: 10 mg/kg *i/v* la fiecare 12 ore pentru primele trei doze cu trecerea la doza de menținere de 6 mg/kg de masă corporală, administrată *i/m* sau *i/v* o dată pe zi. În infecții severe și neutropenie doza inițială recomandată constituie 10 mg/kg de masă corporală *i/v* la fiecare 12 ore pentru primele trei doze, apoi 10 mg/kg *i/v* 1 dată pe zi. Copii de 0-2 luni: 16 mg/kg/masă corporală în 1-a zi, apoi 8 mg/kg *i/v* 1 dată pe zi pe parcursul a 30 de minute.

### **Telavancină**

Deosebiri de vancomicină: mecanism de acțiune dublu, o activitate *in vitro* mult mai ridicată în raport cu stafilococii, enterococii și streptococii, o acțiune bactericidă mai rapidă, parametri farmacocinetici mai preferabili, acționează asupra microorganismelor localizate intracelular.

**Indicații:** Infecții provocate de microorganisme gram(+), inclusiv tulpini rezistente la alte antibiotice: pneumonie nosocomială, infecții ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, alăptare, vârsta sub 18 ani, insuficiență renală acută, insuficiență renală în stadiul terminal, administrarea concomitentă *i/v* a heparinei sodice nefracționate.

**Reacții adverse:** Insomnie, cefalee, frisoane, grețuri, constipație, diaree, vomă, prurit, insuficiență renală acută etc.

**Atenționări:** v. IPP.

**Doze și administrare:** Infuzii *I/v*. (>60 min) 10 mg/kg/zi 1 dată. În CC = 50-30 ml/min. – 7,5 mg/kg/zi 1 dată, în CC = 10-30 ml/min – 10 mg/kg la fiecare 48 de ore.

## 7. Oxazolidinonele

### Linezolid

Acționează preponderent bacteriostatic asupra cocilor gram(+), rezistenți la alte antibiotice, inclusiv asupra MRSA, pneumococilor rezistenți la peniciline și enterococilor rezistenți la vancomicină. Se absoarbe bine în TGI, biodisponibilitatea (circa 100%) nu depinde de mese. Se distribuie bine în țesuturile bine vascularizate. Se metabolizează în ficat. Se excretă cu urina sub formă neactivă,  $t_{1/2} = 4,5-5,5$  ore, nu se modifică semnificativ în disfuncție hepatică sau renală.

**Indicații:** Infecții provocate de agenți patogeni gram(+) aerobi și anaerobi: pneumonie comunitară și nosocomială; infecții complicate și necomplicate ale pielii și țesuturilor moi, inclusiv infecția în sindromul de picior diabetic, neînsoțit de osteomielită. Infecții enterococice, provocate de tulpini rezistente la vancomicină.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate.

**Reacții adverse:** Fenomene dispeptice; dereglări de gust, cefalee; hematotoxicitate tranzitorie, creșterea tranzitorie a ALT, AST, fosfatazei alcaline.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare. Inhibă slab reversibil MAO, de aceea poate potența efectul presor al simpatomimeticeilor.

**Doze și administrare:** La adulți și copii mai mari de 12 ani: *p/o*, *i/v* 600 mg de 2 ori/zi. Copii până la 12 ani: *p/o*, *i/v* 10 mg/kg de 3 ori/zi.

### Tedizolid

Deosebirile principale de linezolid: o activitate mai ridicată *in vitro*, acțiune asupra tulpinilor rezistente la linezolid, risc scăzut de hematotoxicitate, risc mai mic de interacțiuni medicamentoase.

**Indicații:** Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, provocate de microorganisme gram(+).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, vârsta sub 18 ani.

**Reacții adverse:** Cele mai frecvente: grețuri, diaree, vomă, cefalee.

**Atenționări:** Sarcină, alăptare, hipersensibilitate la alte oxazolidinone în anamneză.

**Doze și administrare:** La adulți și copii mai mari de 18 ani: *p/o*, *i/v* 200 mg 1 dată/zi. Durata terapiei constituie 6 zile.

## 8. Alte antibiotice

### Daptomicină

Este singurul reprezentant al lipopeptidelor, utilizat în clinică, al cărui mecanism de acțiune se deosebește de cel al tuturor celorlalte clase de antibiotice. Acesta exercită o acțiune bactericidă rapidă în privința bacteriilor gram(+);  $t_{1/2} \approx 8-9$  ore.

**Indicații:** Infecții ale sângelui, inclusiv endocardită infecțioasă, infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, alăptare, inhibiția hematopoiezei, porfirie, deficit de G- 6-PD, insuficiență renală și/sau hepatică.

**Reacții adverse:** Grețuri, diaree, constipație, anemie etc.

**Doze și administrare:** Infecții ale fluxului sangvin, inclusiv endocardită infecțioasă: *i/v* 6 mg/kg 1 dată/zi; în infecții ale pielii și țesuturilor moi fără bacteriemie: 4 mg/kg 1 dată/zi.

### Cloramfenicol

Are un spectru larg de acțiune, care include bacterii gram(+) și gram(-), anaerobi, spirochete, rickettsii. Se absoarbe bine din TGI și se distribuie prin organe și țesuturi, penetrează BHE, se metabolizează în ficat. Utilizarea este restricționată din cauza pericolului de dereglări severe ale hematopoiezei (anemie aplastică etc.), de aceea este folosit doar ca preparat de rezervă. Picăturile oftalmice se utilizează în conjunctivită bacteriană. Intră în compoziția diferitor unguente de uz topic pentru tratamentul infecțiilor bacteriene ale pielii.

**Indicații:** Meningită bacteriană, abces cerebral, infecții pelvine, forme generalizate de salmoneloză, febră tifoidă abortivă, rickettsioze, gangrenă gazoasă, infecții oculare.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, alăptare, suprimarea hematopoiezei, porfirie, deficit de G-6-PD, insuficiență renală și/sau hepatică.

**Reacții adverse:** Anemie aplastică, anemie și trombocitopenie reversibilă, nevrită periferică, depresie, nevrita nervului optic, grețuri, vomă, diaree, stomatită, glosită etc. La nou-născuți este posibilă dezvoltarea sindromului „cenușiu” (cianoză, colaps).

**Atenționări:** Nou-născuți și copilăria fragedă. Vor fi evitate curele repetate și îndelungate. Vor fi controlate trombocitele, reticulocitele și eritrocitele; este preferabilă efectuarea monitorizării *Cpl la nou-născuți*. La consumul concomitent de alcool este posibilă dezvoltarea reacției de tip disulfiram.

**Doze și administrare:** *P/o* (indiferent de mese), *i/m* și *i/v* 2-4 g/zi de 4 ori. La copiii mai mari de 1 lună: *i/v* 75-100 mg/kg/zi.

### Mupirocină

Valoarea clinică principală este activitatea față de stafilococi, inclusiv MRSA. Se utilizează doar *topic*.

**Indicații:** Infecții stafilococice ale pielii, otită exterioară (cu excepția celei maligne); profilaxia infecțiilor bacteriene ale pielii în plăgi, excoriații, arsuri. Eradicarea *i/n* a prezentei MRSA. Profilaxia infecțiilor asociate cu cateter.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină, alăptare.

**Reacții adverse:** Prurit, senzație de arsură în locul aplicării. La utilizarea *i/n* uneori se atestă schimbări de gust.

**Atenționări:** Insuficiență renală. Se va evita pătrunderea în ochi. Inofensivitatea administrării *i/n* la nou-născuți și copii în vârstă sub 12 ani nu a fost studiată.

**Doze și administrare:** Unguentul se aplică pe sectoarele afectate ale pielii de 3 ori/zi pe parcursul a 10 zile. Unguentul nazal se aplică în fiecare meat nazal de 2-3 ori/zi pe parcursul a 5-7 zile.

### **Colistimetat sodic**

Antibiotic polipeptidic ciclic. Valoarea clinică principală este activitatea față de tulpinile polirezistente de bacil piocianic, acinetobacter și enterobacterii.

**Indicații:** Tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, provocate de *P.aeruginosa*, în mucoviscidoză.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la polimixina B), vârsta sub 6 ani, alăptare.

**Reacții adverse:** Reacții alergice, vertij, paretezii, bronhospasm (>10%), intensificarea tusei, formarea sputei, mucozită, faringită, dispnee, grețuri, pirozis, insuficiență renală acută.

**Atenționări:** Astm bronșic, insuficiență renală cronică, sarcină, hemoptizie.

**Doze și administrare:** *Prin inhalare* (prin Neb). La adulți și la copii mai mari de 6 ani: 2-6 mil. UA/zi în funcție de severitatea maladiei; de obicei, 1 mil. UA la fiecare 12 ore. Durata terapiei de asanare în colonizarea/infecția primară, provocată de *P. aeruginosa*, constituie 3 săptăm.-3 luni.

### **Polimixină B**

Antibiotic polipeptidic ciclic. Principala valoare clinică este activitatea față de tulpinile polirezistente de bacil piocianic, acinetobacter și enterobacterii.

**Indicații:** Infecții severe, provocate de microorganisme sensibile gram(-) cu polirezistență la alte antibiotice: sepsis, meningită (se administrează *intrarectal*), pneumonie, infecții ale pielii și țesuturilor moi.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la polimixine, miastenie, sarcină.

**Reacții adverse:** Vertij, ataxie, dereglări de conștiință, necroză renală tubulară, paralizia musculaturii respiratorii, apnee, grețuri, dureri abdominale, reacții alergice etc. La administrarea *intrarectală* – simptome meningeale.

**Atenționări:** Insuficiență renală cronică, sarcină, administrarea altor preparate neuro- și nefrotoxice.

**Doze și administrare:** *I/v* pentru adulți și copii mai mari de 1 an cu funcție renală normală: 1,5-2,5 mg/kg/zi în 2 admin.; la copii până la 1 an – 4 mg/kg/zi în 2 admin. În insuficiență renală: la un CC=20-50 ml/min 75 – 100% din doza standard în 2 admin., la un CC= 5 – 20 ml/min. – 50% din doza standard în 2 admin., la un CC<5 ml/min. – 15% din doza standard în 2 admin.

### **Acidul fusidic**

Are un spectru de activitate îngust, acționează bacteriostatic asupra stafilococilor, inclusiv MRSA. Se utilizează doar în infecțiile stafilococice.

**Indicații:** Infecții stafilococice nesevere ale pielii și țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, hiperprotrombinemie, sarcină.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, erupții cutanate, icter, mai ales, atunci când este utilizat în doze mari.

**Atenționări:** Insuficiență hepatică, maladii ale căilor biliare (inclusiv obstructive). Nu se va prescrie la nou-născuți din cauza riscului de dezvoltare a encefalopatiei bilirubinice, va fi controlată funcția hepatică.

**Doze și administrare:** P/o 1,5-3 g/zi în 3 prize cu 1 oră înainte de mese. La copii (sub formă de suspensie): sub 1 an – 60-80 mg/kg/zi; de 1-3 ani – 40-60 mg/kg/zi; de 4 ani și mai mari – 20-40 mg/kg/zi în 3 prize.

### Rifampicină

Posedă un spectru de activitate larg. Acționează bactericid. Valoarea clinică principală: acțiunea asupra *M. tuberculosis*, cocilor polirezistenți gram(+), legionelelor. Se absoarbe (alimentele reduc biodisponibilitatea) și se distribuie bine, pătrunde în celule, penetrează BHE. Se metabolizează în ficat. Se excretă cu bila și cu urina, parțial – cu saliva și cu lichidul lacrimal,  $t_{1/2}$  este de 2–5 ore. Este hepatotoxică, un inductor puternic de citocrom P-450. Din cauza dezvoltării rapide a rezistenței, indicațiile pentru utilizare sunt limitate la tuberculoză, micobacterii atipice și forme severe de alte infecții, în care tratamentul cu antibiotice alternative este ineficient.

**Indicații:** Tuberculoză (în combinație cu izoniazid și alte preparate antituberculoase), infecții stafilococice provocate de MRSA sau de stafilococi cuagulo-rezistenți (în mod obligatoriu în combinație cu aminoglicozide, acid fusidic, vancomicină, fluorochinolona), legioneloză (în combinație cu eritromicină), lepră (în combinație cu dapsona), micobacterioze atipice (în combinație cu etambutol), bruceloză (în combinație cu streptomycină și co-trimoxazol, consecutiv), profilaxia formelor generalizate de infecții meningococice și hemofilice.

**Contraindicații:** Icter, hepatită infecțioasă recentă (<1 an), hipersensibilitate la rifampicine, trimestrul I și sfârșitul trimestrului III de sarcină.

**Reacții adverse:** Dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree, cefalee, vertij, tulburări de vedere, erupții cutanate, prurit, trombocitopenie, sindrom gripal, creșterea activității ALT, AST, Cpl a acizilor biliari și bilirubinei, icter colestatic, hepatită.

În cazuri unice: hepatită cu efect letal, dezvoltarea porfiriei. Reacții de tip anafilactic, leucopenie, tromboza venelor profunde, dereglări de ciclu menstrual, nefrită interstițială, necroza canaliculelor renale, reacții herpetoide, anemie hemolitică acută.

**Atenționări:** Boli de ficat, va fi controlată funcția acestuia. Riscul de reacții adverse crește în tratamentul îndelungat, la copii, precum și în combinația cu izoniazidă. Este posibilă colorarea urinei, a salivei, a lichidului lacrimal și a lentilelor de contact în culoare portocalie-roșitaică.

**Doze și administrare:** P/o 0,45-0,6 g/zi în 1-2 prize cu 1 oră înainte de mese. La copii: p/o 10 mg/kg/zi, în clisme 15 mg/kg/zi. Pentru profilaxia meningitei:

câte 0,6 g la fiecare 12 ore 2 zile (la purtătorii de *H. influenzae* de tip (b) – 4 zile); la copiii sub 1 an – 5-10 mg/kg/zi, de 1-12 ani – 10 mg/kg/zi. În perfuzie *i/v*: 0,45-0,6 g/zi (în 500 ml de soluție de glucoză 5%) 1 dată pe parcursul a 3 ore.

### **Rifaximină**

Spre deosebire de rifampicină se absoarbe prost la administrare *per os* (mai puțin de 1%). Practic, 100% din rifaximina ajunsă în interior se află în tractul intestinal, unde se ating concentrații înalte de preparat. Se elimină cu masele fecale sub formă nemodificată, în urină se depistează cel mult 0,5% din doza luată.

**Indicații:** Infecții ale TGI, provocate de bacterii sensibile la rifaximină: infecții acute ale TGI, diareea călătorilor, sindromul de creștere excesivă a microorganismelor în intestin, encefalopatia hepatică, diverticulul necomplicat al colonului, colită cronică. Profilaxia complicațiilor infecțioase în intervențiile chirurgicale colorectale.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la rifampicine, vârsta sub 12 ani.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, dispepsie, dureri/colici abdominale, reacții alergice cutanate.

**Atenționări:** În perioada de sarcină se va administra doar în caz de necesitate extremă și sub supravegherea directă a medicului (categoria C conform clasificării FDA). În perioada tratamentului alăptarea va fi întreruptă. În terapia îndelungată cu doze mari sau dacă pe mucoasa intestinală există ulcere mici, cantități mici de preparat (mai puțin de 1%) se pot absorbi, provocând colorarea urinei într-o nuanță roșiatică.

**Doze și administrare:** La adulți și copii mai mari de 12 ani: *p/o* 0,2 g de 3 ori/zi sau 0,4 g de 2-3 ori/zi. Durata administrării constituie până la 7 zile.

### **Fosfomicină**

Exercită o acțiune bactericidă. Este activă în raport cu un spectru larg de microorganisme gram(-) (colibacil, salmonela, shigella, bacilul piocianic, inclusiv tulpini rezistente la alte antibiotice) și gram(+) (stafilococul auriu, stafilococi, streptococi, enterococi coagulazo-negativi). Anaerobii, spirochetele, corinebacteriile, micobacteriile, chlamidiile și micoplasmele sunt rezistente la aceasta.

**Indicații:** *P/o*: cistită (acută și recidivantă), bacteriurie asimptomatică în perioada sarcinii. *I/v* (în combinație cu alte medicamente): infecții provocate de agenți patogeni sensibili, inclusiv: infecții ale pielii și țesuturilor moi, infecții intraabdominale și pelvine, infecții ale oaselor și articulațiilor, ale SNC, ale căilor respiratorii și urinare.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, sarcină.

**Reacții adverse:** Creșterea tranzitorie a ALT, AST, cefalee, vertij, grețuri, vomă, durere sau disconfort abdominal, diaree, erupții cutanate, urticarie, prurit cutanat.

**Atenționări:** Reacții alergice, insuficiență hepatică și/sau renală, alăptare, vârsta sub 5 ani și peste 75 de ani. Nu se amestecă în aceeași seringă cu amplicilină, rifampicină, aminoglicozide.

**Doze și administrare:** *P/o*: la adulți în cistită acută – 3 g o dată; în infecții cronice -2 doze câte 3 g peste 24 de ore; la copii mai mari de 5 ani – 2 g în 1/3 de pahar de apă 1 dată. *I/v*; la adulți 2-4 g la fiecare 6-8 ore, dacă CC = 40-20 ml/min. 2-4 g la 12 ore, dacă CC = 20-10 ml/min 2-4 g în 24 de ore, dacă CC < 10 ml/min. 2-4 g la 48 de ore, în hemodializă 2-4 g după fiecare procedură de dializă; la copii, inclusiv nou-născuți 200-400 mg/kg/zi de 3 ori.

### **Tigeciclină**

Este singurul reprezentant din clasa nouă a glicilciclinelor, utilizat în clinică. Posedă activitate bactericidă în privința unui spectru larg de bacterii gram(+) și gram(-), inclusiv tulpini polirezistente, cum ar fi MRSA, MRSE, enterococi, enterobacterii polirezistente care produc  $\beta$ -lactamaze cu spectru larg de acțiune și carbapenemaze, tulpini polirezistente de *Acinetobacter* spp.

**Indicații:** Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, infecții intraabdominale complicate.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate (inclusiv la tetracicline), alăptare.

**Reacții adverse:** Frecvente; grețuri, vomă, diaree, dureri abdominale, anorexie, creșterea activității transaminazelor, a fosfatazei alcaline, amilazei *C<sub>p</sub>* a azotului ureic, hiperbilirubinemie, hipoproteinemie, prurit cutanat, erupții cutanate, flebită, creșterea timpului protrombinic, vertij, cefalee, astenie, vindecarea lentă a plăgilor.

**Atenționări:** Insuficiență hepatică severă, sarcină (se va lua în calcul raportul beneficiu/risc), copii mai mici de 8 ani.

**Doze și administrare:** În perfuzie *i/v* pe parcursul a 30-60 min. în DN de 100 mg, în continuare câte 50 mg de 2 ori/zi. La copii de 8-11 ani – 1,2 mg/kg la fiecare 12 ore, de 12-17 ani – 50 mg la fiecare 12 ore.

## **9. Nitroimidazolii**

Posedă o activitate înaltă față de anaerobi și protozoare. Sunt eficienți pentru tratamentul colitei asociate cu antibiotice, provocate de *C. difficile*. Metronidazolul și tinidazolul se utilizează pentru eradicarea *H. pylori* în ulcerul gastric și duodenal. Formele medicamentoase de uz topic se folosesc în tratamentul acneei.

Se absorb bine din TGI: metronidazolul, dacă nu poate fi luat *p/o*, se poate administra *i/v*. Se distribuie bine în organism, penetrează BHE. Se metabolizează în ficat, se excretă preponderent cu urina,  $t_{1/2}$  al metronidazolului este  $\approx$  8,5 ore, al tinidazolului  $\approx$  12-14 ore ( $t_{1/2}$  nu se modifică în insuficiență renală, la nou-născuți pot să crească la  $>$  24 de ore). În ansamblu, sunt tolerate bine, reacții adverse apar atunci când sunt prescrise în doze mari. Ornidazolul, spre deosebire de metronidazol și tinidazol, nu provoacă reacție de tip disulfiram, pentru că nu inhibă acetaldehidrogenaza.

### **Metronidazol**

**Indicații:** Infecții anaerobe (intraabdominale, pelvine, ale cavității bucale, ale SNC, ale căilor respiratorii inferioare, țesuturilor moi), infecții protozoice (trico-



monază, amebioză, lambliază), vaginoză bacteriană, colită pseudomembranoasă, eradicarea *H. pylori*, acnee severă. Profilaxia infecțiilor în intervenții chirurgicale la intestinul gros și rect.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, leucopenie (inclusiv în anamneză), afecțiuni organice ale SNC (inclusiv epilepsie), insuficiență hepatică (dacă se prescrie în doze mari), sarcină (trimestrul I), alăptare.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă, gust neplăcut, limbă încărcată, cefalee, depresie, dezorientare, ataxie, disurie, culoarea întunecată a urinei, reacții alergice (inclusiv, șoc anafilactic) etc. În terapie îndelungată cu doze mari: neuropatie periferică, crize de tip epileptic tranzitorii, leucopenie etc.

**Atenționări:** Sarcină (trimestrele II-III), boli hepatice, renale și ale SNC. Vor fi evitate dozele mari în perioada de sarcină. La administrare concomitent cu alcoolul sunt posibile reacții de tip disulfiram. În cazul unui tratament cu durată >10 zile se recomandă o monitorizare clinică și de laborator strictă.

**Doze și administrare:** În infecții anaerobe: *p/o* câte 0,4-0,5 g de 3-4 ori/zi, în perfuzie *i/v* (30-60 min.) câte 0,5 g la fiecare 8 ore; în vaginoză bacteriană: *p/o* câte 0,5 g de 2 ori/zi 7 zile. În tricomonază: *p/o* 2 g o dată sau câte 0,5 g de 2 ori/zi 5 zile sau câte 0,25 g 3 ori/zi 7 zile; în caz de rezistență a tricomonadelor – câte 2-3 g/zi 14 zile. În amibiază: *p/o* sau *i/v* câte 0,75 g de 3 ori/zi 10 zile; în lamblioză: *p/o* câte 0,25 g de 2-3 ori/zi 5-7 zile sau câte 2 g/zi 3 zile. Pentru eradicarea *H.pylori*: *p/o* câte 0,5 g de 3 ori/zi 7 zile, obligatoriu în combinație cu alte medicamente. Profilaxia în chirurgie: *i/v* 0,5 g cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală și la fiecare 6 ore (în combinație cu gentamicină). Intervenții chirurgicale planificate la rect – *p/o* 0,5 g de 3 ori/zi în ajunul intervenției (în combinație cu canamicină), intervenții chirurgicale urgente la rect – *i/v* 0,5 g cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală și peste 4 ore (în combinație cu gentamicină sau cefalosporine). La copii de până la 15 ani: 20-40 mg/kg/zi.

## Tinidazol

**Indicații:** Infecții anaerobe cu diferită localizare, infecții protozoice (tricomoniază, lamblioză, amibiază), profilaxia infecțiilor în chirurgia abdominală și ginecologie.

**Contraindicații, reacții adverse:** v. „Metronidazol”. Vârsta sub 12 ani.

**Doze și administrare:** *P/o* 2 g în 1 priză în 1-a zi, în continuare câte 1 g/zi în 1-2 prize. La copii: 50- 75 mg/kg/zi. Profilaxie în chirurgie: 2 g cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală.

## Ornidazol

**Indicații:** v. „Tinidazol”.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate.

**Atenționări:** Afecțiuni ale SNC (inclusiv, epilepsie), boli hepatice, alcoolism, sarcină, alăptare.

**Doze și administrare:** *P/o* 1 g/zi în 2 prize. La copii 25–40 mg/kg/zi.

## 10. Sulfanilamidele și trimetoprimul

Valoarea clinică a sulfanilamidelor s-a redus ca rezultat al creșterii rezistenței și eliminării acestora de către preparate antibiotice mai active și mai puțin toxice. Cel mai larg se utilizează preparate combinate care conțin sulfanilamide și trimetoprim. Co-trimoxazol este compus dintr-o sulfanilamidă cu durata de acțiune medie sulfametoxazol și trimetoprim, spre deosebire de sulfanilamide posedă acțiune bactericidă. Ambele componente au un  $t_{1/2}$  de circa 12 ore. Sulfanilamidele și co-trimoxazolul se absorb bine din TGI, atunci când sunt administrate pe nemâncate, se distribuie prin multe organe și țesuturi, penetrează BHE, parțial se metabolizează în ficat, se excretă, în principal, prin rinichi. În insuficiența renală se supun cumularii.

**Reacțiile adverse** ale sulfanilamidelor: erupții cutanate, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell (apare mai frecvent la utilizarea preparatelor cu acțiune lungă și superlungă), cristalurie cu dezvoltarea posibilă a insuficienței renale acute (mai ales, dacă se administrează preparate care se dizolvă slab), dereglări ale sistemului sangvin (preponderent, sub formă de anemie și agranulocitoză) etc. Trimetoprimul este mai puțin toxic decât sulfanilamidele.

**Co-trimoxazol [sulfametoxazol+trimetoprim]**. Trimetoprim și sulfametoxazol în raportul de 1:5.

**Indicații:** Infecții ale ICU la un nivel de rezistență în regiune de <20% (cistită, pielonefrită), salmoneloză, infecții stafilococice, provocate de MRSA, infecții nosocomiale, provocate de *S.malthophilia*, listeroză (în combinație cu ampicilină), nocardioză; pneumonie pneumocistică, toxoplasmoză, bruceloză, ciumă, granulomatoză Wegener (administrare îndelungată pentru menținerea remisiuni după terapia cu citostatice).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, insuficiență renală (CC<15 ml/min.) și/sau hepatică, patologia hematopoiezei, sarcină, alăptare, deficit de G-6-PD, vârsta infantilă (până la 6 ani pentru admin. *i/m*, până la 3 luni – *p/o*), hiperbilirubinemie la copii; nu poate fi prescris nou-născuților (sulfanilamidele elimină bilirubina din legătura cu proteinele plasmatică și provoacă icter nuclear).

**Reacții adverse:** v. mai sus; anorexie, grețuri, vomă, diaree, hematotoxicitate, hiperkaliemie, glosită, stomatită, artralgie, mialgie, icter, necroză hepatică, pancreatită, infiltrate pulmonare, meningită aseptică, cefalee, depresie, convulsii, ataxie, nefrită interstițială, reacții alergice etc. În SIDA frecvența reacțiilor adverse crește brusc din cauza utilizării forțate în doze nictemerale maxime.

**Atenționări:** Vârsta înaintată, afecțiuni hepatice, porfirie. Se va ține cont de anamneză, de funcția renală și hepatică; pentru profilaxia cristaluriei vor fi prescrise lichide alcaline și va fi menținut un volum suficient de urină. La un tratament > de 1 lună din cauza riscului de apariție a modificărilor hematologice (cel mai des – asimptomatice) sunt necesare teste de sânge regulate.

Acidul folic (3-6 mg/zi) este capabil să amelioreze aceste modificări. Dacă apar erupții cutanate sau dereglări din partea sistemului sangvin, administrarea va fi suspendată.

**Doze și administrare:** *P/o* 6-8 mg/kg (raportat la trimetoprim), în cistită acută – câte 0,96 g de 2 ori/zi 3 zile. În infecții severe: *p/o* sau *i/v* câte 0,96 g 3 ori/zi.

În pneumonie pneumocistică: 20 mg/kg/zi (raportat la trimetoprim) în 3-4 prize 21 de zile; în evoluție ușoară – *p/o*, în evoluție de severitate medie și severă – *i/v* 10-14 zile, în continuare *p/o*. Pentru profilaxia primară și secundară a pneumoniei pneumocistice la adulți cu HIV: *p/o* 0,96 g 1 dată/zi sau 0,96 g de 3 ori/săpt.; la copii – 6 mg/kg/zi pe viață. Înaintea administrării *i/v*, co-trimoxazol se diluează în raportul de 1:25 în soluție de NaCl 0,9% sau glucoză 5%, se introduce lent timp de 1,5-2 ore. La copii *p/o* mai mari de 12 ani: 960 mg o dată sau 480 mg de 2 ori/zi; până la 12 ani – 6 mg/kg/zi.

**Sulfadimidină** (*sulfadimidine*) *Sulfanilamidă cu acțiune scurtă*,  $t_{1/2} = 5$  ore.

**Indicații:** Toxoplasmoză (în combinație cu trimetoprim), nocardioză.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Co-trimoxazol” [sufametroxazol + trimetoprim]”. **Doze și administrare:** *P/o*: doza 1 este de 1-2 g, apoi câte 0,5-1 g la fiecare 6 ore. La copii: 0,1 g/kg în 1 priză, apoi câte 0,25 g/kg la fiecare 4, 6, 8 ore.

## 11. Chinolonele

Acestea se împart în 4 generații (generația I) și chinolone fluorurate (fluorochinolonele) (de generația II-IV).

*Chinolonele I* sunt active preponderent față de flora gram(-), aplicarea acidului nalidixic se limitează la ICU necomplicate (ale segmentelor inferioare) și infecții intestinale (mai ales, shigeloza la copii).

### Clasificarea chinolonelelor

Generația I	Generația II	Generația III	Generația IV
Acid nalidixic Acid pipemidic	Norfloxacină Ciprofloxacina Ofloxacină Pefloxacină Lomefloxacina	Levofloxacină Sparfloxacina	Moxifloxacină Gemifloxacină Gatifloxacină

### *Chinolonele II*

*Ciprofloxacina* acționează asupra microorganismelor gram(-) și unor microorganisme gram(+). Este importantă activitatea în raport cu colibacilul, salmonellele, shigelele, campilobacter, neisseria, *P. aeruginosa* ș.a. Din flora gram(+), cei mai sensibili sunt stafilococii (cu excepția MRSA). Este activă în raport cu legionelele și *M. tuberculosis*, moderat activă în raport cu pneumococii, enterococii, chlamidiile. În tratamentul infecțiilor chlamidiene se atestă un nivel înalt de eșecuri, de aceea se recomandă doar folosirea ofloxacinei. Majoritatea anaerobilor sunt rezistenți. Se distribuie bine în organism, creează concentrații intracelulare, se excretă preponderent cu urina,  $t_{1/2} = 3-4$  ore. Se utilizează pentru tratamentul infecțiilor sistemice severe (inclusiv nosocomiale), al gonoreei și tuberculozei (preparat de rezervă). *Ofloxacină* cedează în fața ciprofloxacinei după activitatea față de bacilul piocianic, dar este mai activă în raport cu pneumococii și chlamidiile. Posedă o biodisponibilitate de aproape 100% atunci când este administrată *p/o*.

*Pefloxacina* cedează într-o măsură anumită în fața ofloxacinei prin activitatea AB. Indicații pentru administrare: ca și la ciprofloxacina (cu excepția tuberculozei), poate fi folosită în meningită. *Norfloxacină* depășește prin activitate acidul nalidixic, dar cedează în fața ciprofloxacinei. Utilizarea se limitează cu ICU (segmentele inferioare) și infecții intestinale. *Lomefloxacină* are un  $t_{1/2}$  lung (95-100 h), nu interacționează cu metilxantinele și anticoagulantele indirecte, relativ frecvent provoacă fotosensibilizare. Se utilizează în terapia complexă a tuberculozei rezistente la medicamente. *Levofloxacină* (chinolona „respiratorie”), *moxifloxacină* și *gatifloxacină* depășesc chinolonele II după activitatea în raport cu pneumococii (inclusiv tulpinile rezistente la peniciline) și agenții patogeni intracelulari (micoplasme, chlamidii). *Sparfloxacină* prin activitatea antimicrobiană este similară cu levofloxacină, dar din cauza profilului de inofensivitate nefavorabil în majoritatea cazurilor nu se utilizează. *Moxifloxacină* este activă în raport cu anaerobii care nu formează spori, inclusiv, *B.fragilis*, cedează în fața ciprofloxacinei prin activitatea în raport cu bacilul piocianic. Nu posedă fototoxicitate, influențează mai puțin decât alte chinolone asupra lungimii intervalului Q-T. *Gemifloxacină* este apropiată de moxifloxacină, dar acționează mai accentuat asupra florei gram(-) și este cea mai activă dintre fluorchinolone împotriva pneumococilor.

**Contraindicații** pentru utilizarea tuturor medicamentelor sunt hipersensibilitatea și sarcina. Chinolonele nefluorurate sunt contraindicate, de asemenea, în insuficiența renală și/sau hepatică, ateroscleroza cerebrală severă, fluorchinolonele – în perioada de sarcină, la copii de până la 18 ani (cu excepția infecțiilor cu pericol pentru viață și dacă nu există alternativă).

**Reacții adverse:** Anorexie, grețuri, vomă, tulburări de gust, rar – diaree, cefalee, vertij, dereglări de somn, foarte rar – convulsii. Lungirea intervalului Q-T la ECG (risc de dezvoltare a anemiei); erupții cutanate, urticarie, edem angioneurotic, fotosensibilizare; tendință (risc de rupere a tendonului lui Achile); polineuropatie.

**Atenționări:** Deficit de G-6-PD; epilepsie; miastenie; boli însoțite de lungirea intervalului Q-T, administrarea concomitentă a unor medicamente care încetinesc potențial conductibilitatea cardiacă (preparate antihipertensive de clasele Ia, II și III, antipsihotice, antidepresive triciclice etc.).

Administrarea GC (risc de rupere a tendoanelor, mai ales, la vârstnici); insoțirea excesivă. În caz de tratament îndelungat >2 săptăm, este necesar controlul testelor de sânge, al funcției renale și hepatice. Dacă apar dureri în tendoane, administrarea va fi suspendată și va fi asigurată starea de repaus a articulației afectate până la dispariția simptomelor. *I/v* se administrează doar în perfuzie.

La pacienții cu sinuzită bacteriană acută, acutizarea bronșitei cronice și infecții necomplicate ale căilor urinare, fluorchinolonele vor fi prescrise doar în lipsa variantelor de tratament alternative, ținând cont de riscul apariției unor reacții adverse pe termen lung în caz de utilizare a acestora.

**Indicații:** Cistită, terapia antirecidivă a pielonefritei cronice, shigeloză la copii.

**Contraindicații:** v. mai sus; parkinsonism, epilepsie.

**Doze și administrare:** P/o câte 0,5 g de 4 ori/zi după mese. La copii: în DN de 60 mg/kg/zi, doza de menținere 30 mg/kg/zi în 4 prize.

### Ciprofloxacină

**Indicații:** Acutizarea bronșitei cronice, pneumonie nosocomială; infecții ale căilor biliare; infecții intestinale (shigeloză, salmoneloză, campilobacterioză); ICU, infecții pelvine (în combinație cu preparate antianaerobe); infecții ale pielii, țesuturilor moi, oaselor, articulațiilor; meningită bacteriană, provocată de agenți patogeni gram(-); gonoree (numai dacă sensibilitatea agentului patogen este cunoscută), prostatită; tuberculoză (preparat de rezervă în combinație cu alte medicamente); conjunctivită bacteriană (*local*); profilaxia și tratamentul formei pulmonare de antrax (infecțare cu *B. anthracis*); profilaxia preoperatorie în intervenții chirurgicale la prostată. Copii: acutizarea mucoviscidozei pulmonare, provocate de *P.aeruginosa* la copii de 5-17 ani; profilaxia și tratamentul formei pulmonare de antrax.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus.

**Doze și administrare:** P/o 1-1,5 g/zi în 2 prize, în ICU – 0,5 g/zi în 2 prize, în uretrită gonoreică acută

– 0,5 g o dată *i/v* în perfuzie 0,4-1,2 g/zi în 2 administrări. Forma medicamentoasă prelungită se administrează *p/o* 1 dată/zi. Forma pulmonară de antrax (profilaxie și tratament): *p/o* 0,5 g de 2 ori/zi. Doza maximă la o priză este de 0,5 g. Cura constituie < 14 zile. La copii (până la 18 ani) *după indicații vitale: p/o* 15-30 (până la 50) mg/kg/zi în 2 prize, *i/v* lent 15-20 mg/kg/zi. Forma pulmonară de antrax (profilaxie și tratament): 15 mg/kg de 2 ori/zi; 5-17 ani – acutizarea mucoviscidozei provocate de *P.aeruginosa*: 20 mg/kg de 2 ori/zi.

### Tinidazol+ciprofloxacină

**Indicații:** Infecții mixte, provocate de microorganisme anaerobe și aerobe sensibile: sinuzită cronică, abces pulmonar, empiem, infecții intraabdominale, maladii ginecologice inflamatoare, infecții postoperatorii în prezența posibilă a bacteriilor aerobe și anaerobe, osteomielită cronică, infecții ale pielii și țesuturilor moi, ulcere ale pielii în piciorul diabetic, decubit, infecții ale cavității bucale (inclusiv periodontită și periostită).

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Ciprofloxacină”, „Tinidazol”.

**Doze și administrare:** La adulți *p/o* 0,6/0,5 g de 2 ori/zi.

### Norfloxacină

**Indicații:** Cistită acută și recidivantă, infecții intestinale (shigeloză, salmoneloză, gonoree acută (numai dacă este cunoscută sensibilitatea agentului patogen), infecții ale ochilor (*topic*).

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus, nu va fi utilizată la copii.

**Doze și administrare:** P/o 0,8 g/zi în 2 prize (în cistită acută – 3 zile), în uretrită gonoreică acută – 0,8 g o dată.

## **Ofloxacină**

**Indicații:** v. „Ciprofloxacina”.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. Îngreunează executarea unor lucrări care impun concentrarea atenției, efectul este amplificat de alcool.

**Doze și administrare:** În ICU: *p/o* 0,2 – 0,4 g/zi (dimineața), crescând, dacă este necesar, până la 0,4 g de 2 ori/zi, în caz de complicații – în perfuzie *i/v* (0,2 g în >30 min.). Infecții ale căilor respiratorii inferioare: *p/o* 0,4 g/zi (dimineața), crescând, dacă este necesar, până la 0,4 g de 2 ori/zi; în perfuzie *i/v* 0,2 g de 2 ori/zi. În infecții ale pielii și țesuturilor moi: *p/o*, în perfuzie *i/v* 0,4 g de 2 ori/zi. În gonoree necomplicată: 0,4 g o dată. În uretrită și cervicită negonococică: 0,4 g/zi în 1 – 2 prize.

## **Pefloxacină**

**Indicații:** v. „Ciprofloxacina”.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. Ateroscleroza vaselor cerebrale, dereglări de circulație cerebrală, afecțiuni organice ale SNC, sindrom epileptic de etiologie nestabilă, insuficiență renală și/sau hepatică (este necesară ajustarea dozei). Îngreunează executarea unor lucrări care impun concentrarea atenției, efectul este amplificat de alcool.

**Doze și administrare:** Doza 1-0,8 g, în continuare câte 0,4 g la fiecare 12 ore *p/o* sau infuz. *i/v*; în ICU – 0,4 g/zi; în gonoree acută – 0,8 g o dată.

## **Levofloxacină**

**Indicații:** Sinuzită acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară, ICU, infecții ale pielii și țesuturilor moi, tuberculoză rezistentă la medicamente.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. Epilepsie, afectarea tendoanelor în timpul unui tratament anterior cu chinolone. La vârstnici.

**Doze și administrare:** *P/o* și infuzii *i/v* 0,5 g/zi o dată; în cistită acută – 0,25 g/zi 3 zile.

## **Gemifloxacină**

**Indicații:** Sinuzită acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. Tendovaginită pe fundal de administrare a fluorchinolonei. Aritmie (inclusiv risc de dezvoltare), ischemia acută a miocardului, dereglări ale echilibrului hidro-electrolitic.

**Doze și administrare:** *P/o* (indiferent de mese) 320 mg/zi în 1 priză. Tratamentul pneumoniei comunitare constituie 7 zile, dacă este necesar – până la 14 zile.

## **Moxifloxacină**

**Indicații:** Sinuzită acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonie comunitară, infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi, infecții intraabdominale și pelvine.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. Epilepsie, diaree severă. Sindrom convulsiv (în anamneză), insuficiență hepatică, colită pseudo-membranoasă.

**Doze și administrare:** P/o 0,4 g/zi în 1 priză. Cura de tratament în acutizarea bronșitei cronice constituie 5 zile, în pneumonie comunitară – 10 zile, sinuzită acută și infecții ale pielii și țesuturilor moi – 7 zile.

### **Gatifloxacină**

**Indicații:** Pneumonie comunitară, acutizarea bronșitei cronice.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. mai sus. DZ (hiper- sau hipoglicemie), lungirea intervalului Q-T. Cu prudență în combinație cu antihipertensive, antidepresive triciclice, derivate ale fenotiazinei, cisaprid, eritromicină – risc de dezvoltare a aritmiei.

**Doze și administrare:** P/o 0,4 g/zi în 1 priză (indiferent de mese). Durata tratamentului pneumoniei extraspitalicești constituie 7-10 zile, a acutizării bronșitei cronice – 5-7 zile.

## **12. Nitrofuranii**

Nitrofurantoina (furadonina), furazidina și furazolidonul posedă activitate în raport cu o serie de microorganisme gram(+) (stafilococi și enterococi) și gram(-) (nitrofurantoina și furazidina) sunt active față de *E.coli*, majoritatea altor *Enterobacteriaceae* sunt rezistente sau moderat rezistente). În afară de aceasta, furazolidonul acționează asupra lamblilor și tricomonadelor. Dintre agenții patogeni importanți din punct de vedere clinic, la nitrofurane nu sunt sensibile *MRSA*, *P.aeruginosa* și majoritatea anaerobilor. În legătură cu particularitățile farmacocineticii și frecvența înaltă a reacțiilor adverse, nitrofuranele se utilizează limitat în practica clinică.

### **Nitrofurantoina**

**Indicații:** Cistită acută, terapie agresivă îndelungată în ICU cronice.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate, patologie hepatică severă, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă cronică de grad. II-III; deficit de G-6-PD, porfirie, vârsta sub 1 lună, sarcină, alăptare.

**Reacții adverse:** Grețuri, vomă (slăbește dacă se administrează în timpul meselor); coleastă, icter, hepatită, cefalee, vertij, nistagm, hipertensiune intracraniană; polineuropatie periferică; erupții, mâncărime a pielii, urticarie, febră, dermativă exfoliativă; sindrom lupoid; candidoză vaginală. Reacții pulmonare acute (dispnee, tuse, febră, mialgie, eozinofilie, bronhospasm) și cronice (pneumonie și fibroză pulmonară). Anemie hemolitică acută (în deficitul de G-6-PD), în cazuri rare

– anemie megaloblastică, agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie; nefrită interstițială acută.

**Atenționări:** Anemie, DZ, dereglări de echilibru electrolitic, deficit de vitamine din grupa B și de acid folic, boli ale sistemului nervos, astm bronșic. Nu se recomandă în pielonefrita acută, pentru că nu se creează o concentrație înaltă în țesutul renal. În cazul unei terapii îndelungate, mai ales, la persoanele vârstnice, va fi monitorizată funcția pulmonară și hepatică. Sunt posibile rezultate fals pozitive de determinare a glucozei în urină, urina poate căpăta o culoare galbenă sau cafenie.

**Doze și administrare:** P/o 0,4 g/zi în 4 prize în timpul meselor, pentru profilaxie – 0,05 g pe noapte. La copii mai mari de o lună 5-8 mg/kg/zi în 4 prize.

Profilaxia ICU: *p/o* 1-2 mg/kg/zi 6-12 luni sau 4 mg/kg/zi 10 săpt. după cura de tratament inițială cu un alt medicament.

### **Furazidina**

**Indicații:** Cistită acută, profilaxia acutizărilor în intervenții chirurgicale urologice, citoscopie, cateterizare.

**Doze și administrare:** *P/o*. La adulți câte 50-100 mg de 3 ori/zi timp de 7-10 zile. La copii: câte 25- 50 mg de 3 ori pe zi , dar < 5 mg/kg/zi. Profilaxia infecțiilor în intervențiile chirurgicale urologice, citoscopie, cateterizare etc.: la adulți – câte 50 mg, la copii – câte 25 mg o dată cu 30 min. înainte de procedură.

### **Furazolidon**

**Indicații:** Lamblioza, tricomoniază (dacă nitroimidazolii sunt ineficienți), shigeloză.

**Contraindicații, reacții adverse, atenționări:** v. „Nitrofurantoină” (reacțiile pulmonare nu au fost descrise). Din cauza riscului de reacții de tip desulfuram este interzis consumul de alcool; din cauza pericolului de HTA și tulburări mintale se recomandă excluderea din alimentație a produselor bogate în tiramină (cașcaval, ciocolată etc.).

**Doze și administrare:** *P/o* 0,4 g/zi în 4 prize în timpul meselor. La copii: 6-7 mg/kg/zi în 3-4 prize pe parcursul a 2-3 săpt., apoi în ½ doză pe parcursul altor 2-8 săpt.

---

**Notă:** (vezi pag. 599, prelegerea 3.29 „Antibioticele” și compartimentul IV „Anexe”) – sunt redate noțiuni de rezistență antibacteriană”, „mecanisme de apariție a rezistenței bacteriene” și „unele căi de combatere a rezistenței”. Anterior (a.2024) a fost lansat apelul internațional „privind rezistența la antimicrobiene” – o inițiativă comună de Program pentru rezistența la antimicrobiene (JPIMP), care posibil va avansa și promova acțiuni pentru contracararea apariției și răspândirii rezistenței bacteriene și fungice și care va ameliora tratamentele.

De rând cu cele deja prezentate ca elaborarea medicamentelor noi cu acțiuni antibacteriene și antifungice sau a medicamentelor cu acțiuni concomitente (de tipul juglonei/nucinei), s-ar cere și o desfășurare mai clară și eficientă de livrare și utilizare a antimicrobienelelor (desigur numai la eliberare conform rețetei medicului) destinate pentru utilizarea în condiții de ambulatoriu și a remediilor antimicrobiene pentru utilizare intraspitalicească.

Prima grupă include două subgrupe:

- a) Medicamentele pentru care rețeta se completează de orice medic.
- b) Medicamentele pentru care rețeta este completată numai după identificarea agentului patogen, clarificarea situației epidemiologice sau după consultarea cu Comisia referitoare la terapia antiinfecțioasă și politica antibioticelor.

A doua grupă – medicamentele antiinfecțioase pentru utilizarea intraspitalicească include 3 subgrupe.

Primele două subgrupe de antibiotice după proprietăți sunt analoge medicamentelor pentru tratamentul ambulatoriu. Medicamentele subgrupeii 3 numai în staționar și numai cu permisul Comisiei spitalicești asupra problemelor politicii antiinfecțioase și antibiotice.



## 4.2. Lista medicamentelor originale (DCI cu 1-2 denumiri de firmă/comerciale)

### A

**Acetilcisteină** –ACC.  
**Aciclovir** – Acyclovir, Herpesin.  
**Acid tioctic** – Thioactacid.  
**Acid ursodezoxicolic** –Ursofalk.  
**Acid acetilsalicilic**- Aspirină.  
**Albendazol** – Nemozol, Vermox.  
**Algeldrat+gidroxid magniu** – Maalox.  
**Alteplaza** – Actilise.  
**Aluminium fosfat** – Gefal, Phosphalugel.  
**Ambroxol** – Ambrosol, Mucosan, Lazolvan.  
**Amiodaron** – Aldaron, Cordaron.  
**Amlodipină** – Amlovas, Normodipine, Norvax.  
**Amlodipină + atorvastatin** – Caduet, Attormix.  
**Amlodipină + valsartan** – Extorge.  
**Amlodipină +lisinopril** – Ekvator.  
**Amoxicilină** – Amoxon, Ospamox.  
**Amoxicilină / klavulanat** – Augumentin.  
**Atenolol** – Atenol, Catenol.  
**Atorvastatin** –Liprimar.  
**Azitromicină** – Azitrocinum, Zimax, Sumamed.

### B

**Beclometazon** – Propavent, Rinosol, Becotid.  
**Betahistină** – Antivom, Urutal, Betaserk.  
**Betametazon** – Celeston, Diprospan.  
**Betaxolol** – Betoxolol, Locren.  
**Bismut tripotasiu dicitrat** – De-nol.  
**Bisoprolol** – Concor.  
**Bromocriptină** -Bromergon, Lactodel, Parlodel.  
**Budesonid** – Apulein, Budenofalk.  
**Butamirat** – Intussin, Codesin, Sinecod.

### C

**Carbamazepină** – Carbapin, Timonil, Finlepsin.  
**Carbocisteină** – Carsitil, Mucolit.  
**Captopril** – Aceten, Lopirin, Capotenum .  
**Carvedilol** – Credex, Dilatrend.  
**Cefoperazon** – Cefapizon, Cefobid, Lorizon.  
**Cefotaxim** – Cefotam, Cefotax, Taxim, Claforan  
**Cefepimă** – Maxicef, Maxipime.  
**Cefuroxim** – Altacef, Cefoprim, Zinacef.  
**Ceftazidim** – Cefazid, Fortum, Tazidine.  
**Ceftriaxon** – Betasporina, Novosef, Rocephin.  
**Celecoxib** – Celebrex.  
**Cetirizină** – Cetrin, Zyrtec.  
**Ciclopirox** – Batrafen, Dafnegin.  
**Ciprofibrat** – Lipanor.  
**Ciprofloxacină** – Arflox, Ciprobay.  
**Clarithromicină** – Fromilid, Klacid , Klaromin.  
**Clemastină** – Tavegil, Fenistil.  
**Clindamicină** – Cleocin, Dalacin, Climicin.  
**Clopidogrel** – Plavix.

**Cloropiramină** – Suprastină, Allergan S, Sinopen.  
**Co-trimoxazol** – Metoxal, Trimethoprim, Bactrim, Biseptol, Trimezol.

## D

**Dalteparină natriu** – Fragmin.  
**Daptomicină** – Cubicin.  
**Dexpantenol** – Bepantol, Panthenol.  
**Diclofenac** – Ortofen, Voltaren.  
**Dimetinden** – Fenistil.  
**Diosmectit** – Smecta.  
**Dipiridamol** – Apricor, Peridamol, Persantin.  
**Domperidonă** – Domperon, Peridon, Motilium.  
**Doripenem** – Doriprex.  
**Doxazosin** – Cardura, Tonocardin.  
**Doxiciclină hidroclorid** – Sincromycin, Tetradox.

## E

**Ebastină** – Kestine.  
**Enalapril** – Enap, Enapril, Reniten.  
**Enoxaparină natriu** – Klexan, Lovenox.  
**Enterol** – Enterol.  
**Eprosartan** – Teveten.  
**Ertapenem** – Invanz.  
**Esmolol** – Brevibloc.  
**Etinilestradiol + gestoden** – Logest.  
**Etinilestradiol + desogestrel** – Marvelon.  
**Etinilestradiol + dienogest** – Janin.  
**Etinilestradiol + drospirenonă** – Yarina.  
**Etinilestradiol + levonorgestrel** – Microgynon.  
**Etinilestradiol + clormadinonă** – Belara.  
**Etinilestradiol + ciproteron** – Diane -35.  
**Etinilestradiol** – Estinyl, Perovex  
**Ezomeperazol** – Nexium

## F

**Famciclovir** – Famvir.  
**Fenoterol** – Berotec, Fragirol, Segamol.  
**Fluconazol** – Diflucan, Flucoral, Flumed.  
**Fluticason** – Cutivate, Flixonase, Flixotide.  
**Fozinopril** – Monopril.  
**Furosemid** – Furosan, Lasix, Nicorol.

## G

**Ganciclovir** – Cymevene.  
**Glibenclamid** – Glucolon, Normodiabet, Glucovans.  
**Gliclazidă** – Diabest, Nordialex.  
**Glimepirid** – Amaryl, Glemaz.  
**Glicvidonă** – Glurenor, Glurenorm.

## H

**Hesperidină+Diosmină** – Detralex.  
**Hidrocortizon** – Cortef.  
**Hidroclorotiazidă** – Hipotiazidă.  
**Hidroxiclochină** – Plaguenil.

## I

**Ibuprofen** – Nurofen.  
**Imipenem/Cilastatin** – Tienam.

**Indapamid** – Arifon, Fludex.  
**Infliximab** – Remikeid.  
**Ipratropiu bromură** – Atrovent, Itrop.  
**Irbesartan** – Aprovel.  
**Insulină aspart** – Novorapid penfil, Novorapid flexpen.  
**Insulină aspart bifazic** – Novomix.  
**Insulină bifazic** – Humulin M3.  
**Insulină detemir** – Levemir.  
**Insulină galargin** – Lantus.  
**Insulină glulizin** – Apidra, Apidra solostar.  
**Insulină iuzofan** – Biosulin N, Insuman bazal.  
**Insulină lisprobifazic** – Humagol.  
**Itraconazol** – Kanazol, Sporanox, Orungal.  
**Ivabradină** – Coraxan.  
**Izosorbid dinitrat** – Carvanil, Isorbid, Isoket.

## J

**Josamină** – Vilprafen.

## K

**Kaliu acetat** – Kalium aceticum, Panangin.  
**Kaliu iodat** – Iodomarin.  
**Ketotifen** – Catifen, Tofen, Zaditen.

## L

**Lactuloză** – Duphalac, Normase.  
**Lamivudină** – Epivir 3TC, Zeffix.  
**Lamotrigină** – Latrigină, Lamictal, Lamitor.  
**Lercanidipină** – Lercamen 10 și 20.  
**Levetiracetam** – Keppra.  
**Levodopa + Benserazid** – Madopar.  
**Levofloxacină** – Flexid, Tavanic.  
**Levotiroxină sodică** – Eutyrax, Thyro-4.  
**Levotiroxină sodică + iodură de potasiu** – Iodthyrox.  
**Lizinopril** – Dapril, Sinopril, Irumed.  
**Loperamid** – Enterol, Victal, Imodium.  
**Loratadină** – Clarinin, Loratin.  
**Lornitină – l-aspartat** – Hepa-Merz.  
**Lozartan** – Cozaar.

## M

**Macrogol** – Lavacol, Forlax.  
**Mebendazol** – Antiox, Vermox.  
**Meflochină** – Lariam.  
**Meloxicam** – Movalis.  
**Meropenem** – Meronem.  
**Metformină** – Glukofag, Mellitin.  
**Metildopa** – Dopegyt, Presinol.  
**Metilprednisolon** – Bioprednon, Medrol.  
**Metoprolol** – Betaloc, Vasocardin.  
**Metronidazol** – Trihopol, Trivasol.

## N

**Nadroparină calciu** – Fraxiparin.  
**Nateglinid** – Starlix.  
**Nebivolol** – Nebilet.  
**Nelfinavir** – Virasept.  
**Nifedipină** – Adalat, Anifed, Cordaflex, Osmo-Adalat.

**Nimesulid** – Mesulid, Nimesil, Flolid.

## O

**Ofloxacină** – Ofloxin, Urosin.

**Omega-3 triglicerid** – Omacor.

**Omeprazol** – Losec, Omeprol, Proseptin.

**Orlistat** – Xenical.

**Ornidazol** – Avrazor, Tiberall.

**Oseltamivir** – Tamiflu.

## P

**Pancreatină** – Creon, Pancrenormum.

**Pegintron** – Peginterferon  $\alpha$ -2b.

**Pentoxifilină** – Pentilin, Trental.

**Perindopril** – Coverex, Prestarium.

**Perindopril + Indapamid** -Noliprel.

**Pinaveriu bromid** – Dicletel.

**Piracetam** – Apagan, Cerebril, Nootropil.

**Pramipexol** – Mirapex, Mirapex PD.

**Preparate de gingo-biloba** – Tanacan.

**Propafenonă** – Norfenon, Propanorm, Ritmonorm.

**Propranolol** – Anaprilină, Anaprilinum, Obzidan.

**Prourokinaza** – Purolaza, Metalize.

## Q

**Quinapril** – Accupro.

**Quinapril+hipotiasid** – Accuzid.

## R

**Ramipril** – Altace, Corpril, Tritace.

**Ranitidină** – Duoran, Ulcoren, Zantac.

**Ribavirin** – Tribavirin, Viramid, Rebetol.

**Rituximab** – Mabthera, Rituxan.

**Roxithromicină** – Macropen.

## S

**Salbutamol** – Aloprol, Ventolin, Volmax.

**Salmeterol + flucicason** – Seretin.

**Salmeterol** – Salmeter, Serevent.

**Sildenafil** – Viagra.

**Simeticon** – Disflatyl, Espumisan, Simicol.

**Simvastină** – Zocor.

**Sotalol** – Berlex, Loritmic, Sotalex.

**Spiramicină** – Rovamycin.

**Spirapril** – Quadropril, Renpress.

**Spironolacton**- Aldactone, Spironol, Verospiron.

**Stadvudin** – Zerit.

**Sulfat feros** – Ferro-gradumet, Ferrum sulfuricum oxydulatum.

## T

**Tadalafil** – Sialis.

**Telmisartan** – Micardis, Prytor.

**Terbinafină** – Lamizyl, Fungoterbin, Terbizil.

**Tiamazol** – Mercazolil, Danantizol, Thyrozol.

**Ticlopidină** – Aclotin, Panaldine, Tilcid.

**Torasemid** – Diuver, Tigrim, Britomar.

**Triamcinolon acetamid** – Kenalog, Triamcortin, Vetalog.

**Triametazidin** – Preductal.

## **V**

**Valaciclovir** – Valtrex.

**Valsartan** –Diovan.

**Vardenafil** – Levitra, Vivanza.

**Verapamil** – Isopine, Veramil.

**Verapamil + trandolapril** – Tarca.

**Vinpocetină** – Cavinton, Inex.

**Voriconazol** – Vifend.

## **Z**

**Zafirlukast** – Acolate.

**Zanamivir** – Relenza.

**Zidovudină** – Azidotimidinum, Retrovir.

**Zidovudină + lamivudin** – Combivir.

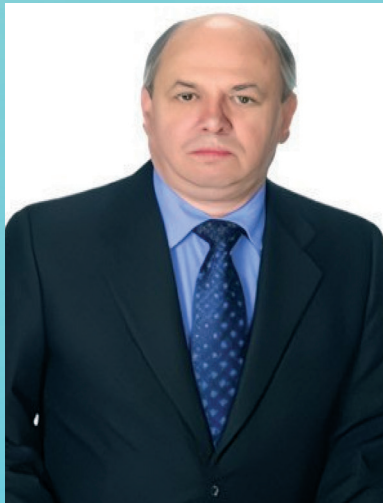
**Zofenopril** –Zocardis.



Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef al Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică (1988-2019), Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova (1996, 2004), Om Emerit în Știință, membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România, specialist principal în farmacologie al Ministerului Sănătății, autor și coautor a 560 de publicații, inclusiv 10 monografii, 11 manuale și îndrumare, 65 de invenții în domeniul farmacologiei și farmacologiei clinice, a participat la cercetarea și elaborarea a 16 medicamente autohtone, a pregătit 21 de doctori și 6 doctori habilitați în științe medicale. Este fondatorul și promotorul unei direcții și școli științifice noi – Farmacologia clinică Națională (1980) și a „Conceptului utilizării raționale a medicamentelor” (2004).

*Sunt mândru că am devenit medic farmacolog. Am încercat și m-am străduit, cât s-a putut, să contribuie la desfășurarea performantă a situației din domeniul Medicamentului a sistemului național de sănătate prin cunoaștere, cercetare, elaborare și implementare a acestora, desigur, concomitent și la optimizarea farmacoterapiei prin cugetarea profesională la patul bolnavului, utilizarea rațională a medicamentelor, asigurând în așa fel un tratament personalizat, eficient, econom și inofensiv.*

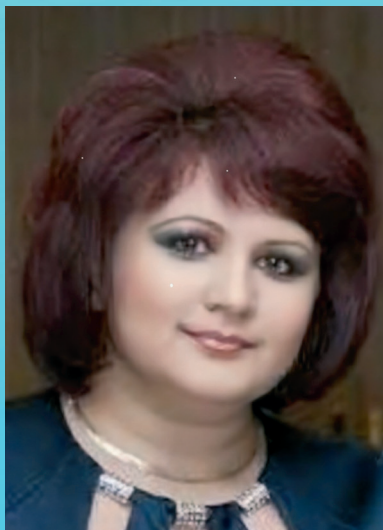
**V. Ghicavii**, martie 2024



Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, autor și coautor la 250 de publicații, inclusiv – 2 monografii, 8 manuale, 6 compendii și îndrumare, 17 indicații metodice, 8 brevete de invenții și inovații, Laureat al „Topul Invențiilor”-2008.

*Preparatele entomologice au manifestat multiplele acțiuni (hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidante, antivirale, antiinflamatoare etc.) și au contribuit la apariția unei metode noi de tratament – entomoterapia, utilizarea lor cu scop de optimizare al tratamentului complex în mai multe afecțiuni hepatice și inflamatorii, al stărilor patologice, însoțite de dereglări imune (imunodeficiente).*

**N. Bacinschi**, martie 2024



Doctor în științe medicale, conferențiar universitar, - autor și coautor la 104 publicații științifice, inclusiv 4 - manuale, 2 – monografii, 9-îndrumare și indicații metodice, 7 proiecte științifice, 9- brevete de invenții.

*Visul și satisfacția unui farmacolog este de a implementa măcar un medicament în practica medicală, de a vedea că munca sa ameliorează sănătatea și îndepărtează suferințele pacientului.*

**E. Stratu**, martie 2024