

### Derivații de acid salicilic

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

**Acidul acetilsalicilic** este reprezentantul principal al grupei salicilaților.

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

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

Concomitent cu efectele menționate, acidul acetilsalicilic:

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

**Indicații:**

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

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

**Reacții adverse:**

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

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

**Principiile tratamentului intoxicației acute cu salicilați:**

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

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

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

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

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

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

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

**Colina salicilat** (*Sahol<sup>R</sup>*), spre deosebire de acidul acetilsalicilic, influențează mai puțin agregarea plachetară, iar riscul hemoragiilor gastrointestinale este redus.

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

### Derivații de pirazon

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

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

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

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

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

**Fenilbutazonul** (*Butadionul<sup>R</sup>*) exercită acțiune antiinflamatoare mai pronunțată, decât metamizolul și amidopirina, favorizează eliminarea sărurilor acidului uric.

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

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

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

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

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

### Derivații de anilină

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

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

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

**Contraindicații.** Maladii renale, sarcină.

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

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

### Derivații de indol

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

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

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

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

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

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

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

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

### Derivații de acid fenilacetic

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

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

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

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

### Derivații de acid propionic

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

**Ibuprofenul** posedă efecte antiinflamator, analgezic și antipiretic exprimate.

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

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

**Naproxenul** are o durată de acțiune mai îndelungată.

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

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

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

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

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

Alte preparate antiinflamatoare nesteroidiene cu structură chimică diversă sunt: *acidul niflumic* (*Donalgina<sup>R</sup>*), *dimexidul*, *bișofitul*, *glucosamina* (*Dona<sup>R</sup>*), *nimesulidul* (*Mesulid<sup>R</sup>*), *amazonul*.

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

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

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

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

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

Tabelul 22

## Preparate analgezice neopiacee

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

## PSIHOTROPELE

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

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

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

*Psihodislepticele* provoacă tulburări ale substratului neurofiziologic al activității psihice ce se soldează cu dereglări cantitative ale acestei activități, în special ale percepției, gândirii și dispoziției. Aceste substanțe nu se folosesc în calitate de medicamente și prezintă doar importanță toxicologică (dietilamidul acidului lizerginic (LSD<sub>25</sub>), mescalina, psilocibina).

### A. Psiholepticele

#### 5.7. Neuroleptice

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

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

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

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

**Clasificarea preparatelor neuroleptice după structura chimică:**

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

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

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

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

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

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

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

**Indicații:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Trifluoperidolul** este apropiat după structură și acțiune de droperidol.

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

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

## 5.8. Tranchilizantele (anxioliticele)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Alte anxiolitice

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

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

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

#### 5.9. Sărurile de litiu

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

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

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

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

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

### 5.10. Sedativele

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelul 23

## Preparate neuroleptice, tranchilizante și sedative

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

## Continuarea tabelului 23

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

**B. Psihoanalepticele**

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

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

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

**II. Preparate nootrope:** piracetam (Nootropil<sup>R</sup>), aminoron (Gammalon<sup>R</sup>), vinpocetină (Cavinton<sup>R</sup>), nicergolină (Sermion<sup>R</sup>), acid hopatenic (Pantogam<sup>R</sup>) ș.a.

**III. Antidepresive:** nialamid (Nuredal<sup>R</sup>), pirlindol (Pirazidol<sup>R</sup>), imipramină (Imizin<sup>R</sup>), clomipramină (Klominal<sup>R</sup>), amitriptilină, fluvoxamină (Fevarină<sup>R</sup>), doxepină, maprotilină (Ludiomil<sup>R</sup>).

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

**V. Analeptice:**

5.1. *Preparate cu influență asupra scoarței cerebrale:* cafeină

5.2. *Cu influență preponderentă asupra centrelor respirator și vasomotor din trunchiul cerebral:* etimizol, niketamid (Cordiamină<sup>R</sup>), camforul, sulfocamfocaina, bemegrid, carbogen.

5.3. *Cu influență asupra centrelor măduvei spinării:* nitrați de stricnină.

### 5.11. Stimulatoarele psihomotorii

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

#### Metilxantinele (derivații purinei)

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

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

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

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

Cafeina este un antagonist competitiv și selectiv al receptorilor P<sub>1</sub> – purinergici, sensibili față de adenzină și AMPc (P<sub>2</sub> – purinoreceptorii sunt mai sensibili față de ATP și ADP). Actualmente P<sub>1</sub>-purinoreceptorii se divizează în receptorii adenozei A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> și A<sub>3</sub>. Față de ultimele cafeina manifestă selectivitate minoră,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Derivații fenilalchilaminelor (amfetaminele)*

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

Reprezentanții principali ai clasei sunt amfetamina (*Fenamina*<sup>®</sup>), mesocarbul (*Sidnocarbul*<sup>®</sup>); dexamfetamina și metamfetamina.

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

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

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

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

### **Efecte terapeutice**

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

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

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

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

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

### **Indicații:**

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

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

**Contraindicații.** Excitabilitate, iritabilitate.

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

Administrarea îndelungată a amfetaminelor poate genera toleranță și dependență medicamentoasă.

### *Derivații piperidinei*

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

## 5.12. Substanțe nootrope

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

### *Clasificarea nootropelor*

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

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

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

Reprezentantul principal al preparatelor nootrope este **piracetamul** (*Nootropil<sup>R</sup>*, *Piramen<sup>R</sup>*), derivat ciclic al GABA.

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

#### **Farmacodinamia**

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

#### **Indicații:**

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

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

**Efecte adverse.** Reacții dispeptice, tulburări de somn.

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

**Farmacodinamia.** Posedă următoarele proprietăți farmacologice:

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

**Indicații:**

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

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

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

**Acidul hopatenic** (*Pantogamul<sup>R</sup>*), derivatul GABA și acidului pantotenic, manifestă activitate nootropă, acțiune anticonvulsivantă, prelungeste efectele barbituricelor, abolește reacțiile față de excitația alergică.

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

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

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

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

Din preparatele cu acțiune nootropă secundară se utilizează pe larg:

1. *Xantinolul nicotinat* (*Complamina<sup>R</sup>*), care asociază proprietățile teofilinei și acidului nicotinic.
2. *Pentoxifilina* (*Trental<sup>R</sup>*, *Agapurină<sup>R</sup>*) – derivat al purinelor, ameliorează microcirculația și procesele reologice ale sângelui, este imunomodulator.
3. *Nicergolina* (*Sermionul<sup>R</sup>*) –  $\alpha_1$ -adrenoblocant cu influență predominantă asupra vaselor cerebrale.

### 5.13. Antidepresivele

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

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

### Mecanismul de acțiune

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

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

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

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

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

### Clasificarea antidepressivelor:

#### 1. *Antidepressive ciclice:*

- a) *triciclice:* imipramină (Melipramină<sup>®</sup>, Imizină<sup>®</sup>), amitriptilină (Amizol<sup>®</sup>), doxepină;
- b) *tetraciclice:* maprotilină, mianserină, fluorazicină.

#### 2. *Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO):*

- a) *IMAO cu acțiune ireversibilă:* nialamid.
- b) *IMAO cu acțiune reversibilă:* pirlindol (Pirazidol<sup>®</sup>), tetrindol, metralindol (Incazan<sup>®</sup>).

3. **Antidepresive** – inhibitori ai recaptării selective a neurotransmițătorilor:
  - a) *serotoninei*: fluoxetină (Portal<sup>R</sup>), fluvoxamină, sertralină (Zoloft<sup>R</sup>), trazodon (Trittico<sup>R</sup>);
  - b) *noradrenalinei*: edronax.
4. **Preparate cu mecanism de acțiune divers**: feprosidină clorhidrat (Sidnofen<sup>R</sup>), Centedrină<sup>R</sup>, Heptral<sup>R</sup> etc.

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

### Inhibitorii MAO-zei (IMAO)

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

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

#### *Efectele principale:*

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

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

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

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

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

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

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

**Farmacodinamia.** Efectele principale:

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

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

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

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

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

Efectul neselectiv se constată la antidepresivele tetraciclice: *maprotilina* (*Ladisan<sup>R</sup>*) și *fluorazicina*.

Inhibitorii selectivi ai captării neuronale inhibă preponderent recaptarea serotoninei.

**Trazodonul** (*Trittico<sup>R</sup>*) – preparat antidepresiv cu efect anxiolitic și tranchilizant.

**Fluoxetina** (*Deprexin<sup>R</sup>*) antidepresant cu acțiune moderată asupra receptorilor colinergici și H<sub>1</sub>-histaminergici.

**Fluoxamina** posedă activitate antidepresivă și anticolinergică moderată.

**Sertralina** (*Zoloft<sup>R</sup>*), **paroxetilul** (*Paxil<sup>R</sup>*) nu manifestă alte forme de activitate, decât cea antidepresivă.

### 5.14. Adaptogenele (substanțe medicamentoase cu acțiune tonifiantă)

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

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

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

**Farmacodinamia:**

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

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

**Contraindicații.** Excitabilitate sporită, insomnie, hipertensiune arterială.

**Efectele adverse** sub formă de excitabilitate, insomnie, cefalee, hipertensiune se manifestă rar.

Tabelul 24

#### Preparate stimulante ale funcției sistemului nervos central (psihostimulante)

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Cafeina benzoat de Natriu Cafeinum-natrii benzoas	Comprimate a câte 0,1; 0,2 g Fiole de 10%, 20% 1; 2 ml	Peroral câte 0,1-0,2 g de 2-3 ori în zi; subcutanat câte 1 ml
2.	Sidnocarb Sydnocarbium	Comprimate a câte 0,005; 0,01; 0,025 g	Peroral câte 0,005-0,025 g de 3 ori în zi.
3.	Piracetam Pyracetamum	Comprimate a câte 0,2; 0,8 g Capsule a câte 0,4 g Fiole de 20% – 5 ml	Peroral câte 0,4 g de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 2-4 g, până la 4-6 g în zi (10-20-30 ml)

## Continuarea tabelului 24

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
4.	Cavinton Cavinton	Comprimate a câte 0,015 g Fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,05 g de 3 ori în zi; intravenos câte 0,01-0,02 g (1-2 ml) cu 500-1000 ml sol. NaCl 0,9%.
5.	Sermion Sermionum	Comprimate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01 g de 3 ori în zi.
6.	Tinctura Ginseng Tincturae Ginseng	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 15-25 picături de 2-3 ori în zi.
7.	Tinctura Lămâie chineză T-rae Schizandrae	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 20-30 picături de 2-3 ori în zi.
8.	Extract Leuzee fluidă Extractum Leuzeae fluidum	Flacoane a câte 50 ml	Peroral câte 20-30 picături în zi.
9.	Extract Eleuterococ fluid Extractum Eleutherococci fluidum	Flacoane a câte 40 mg	Peroral câte 20-30 picături de 2-3 ori în zi.
10.	Pantocrină Pantocrinum	Flacoane a câte 30; 50 ml Comprimate a câte 0,075; 0,15 g; fiole de 1; 2 ml	Peroral câte 20-40 picături e 2-3 ori în zi; peroral câte 0,15-0,3 g de 2-3 ori în zi; intramuscular câte 1-2 ml în zi
11.	Imizină Imizinum	Comprimate a câte 0,025 g Fiole de 1,25% – 2 ml	Peroral câte 0,025 g de 3-4 ori în zi; intramuscular câte 0,025 g (2 ml) de 1-2-3 ori în zi
12.	Amitriptilină Amitryptilinum	Comprimate a câte 0,025 g Fiole de 1% – 2 ml	Peroral câte 0,025 g de 3-4 ori în zi; intramuscular câte 0,02-0,04 g (1-2 ml) de 3-4 ori în zi.
13.	Fluvoxamină Fluvoxamine	Comprimate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,1 g de 1-2-3 ori în zi
14.	Nialamid Nialamidum	Comprimate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,025 g de 2-3 ori în zi
15.	Pirazidol Pyrazidolum	Comprimate a câte 0,025 g; 0,05 g	Peroral câte 0,025 g de 2-3 ori în zi