

Capitolul V. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Majoritatea covârșitoare a substanțelor medicamentoase care penetrează bariera hematoencefalică exercită acțiune diversă asupra SNC, deseori cu repercursiuni nedorite. Dar numai cele cu acțiune salutară la nivelul SNC și care pot fi utilizate în practica neurologică constituie grupul farmacologic de „substanțe care influențează funcțiile SNC”. Elucidarea mecanismului de acțiune a medicamentelor din grupa dată este dificilă, deoarece în diverse zone ale creierului transmisia excitației nervoase este asigurată de multipli mediatori: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acidul gama-aminobutiric (GABA), histamina etc.

Rezultanta acțiunii neurotropicilor se poate manifesta atât prin inhibiția, cât și prin stimularea funcțiilor SNC. În baza acestui criteriu medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central se clasifică în felul următor:

A. Inhibitori ai funcțiilor SNC

1. Narcoticele
2. Alcoolul etilic
3. Hipnoticele
4. Antiepilepticele
5. Antiparkinsonienele
6. Analgezicele
7. Neurolopeticele
8. Tranchilizantele
(anxioliticele)
9. Sărurile de litiu
10. Sedativele

B. Stimulatori ai funcțiilor SNC

1. Stimulatorii psihomotorii
2. Nootropele
3. Actoprotectoarele
4. Adaptogenele
5. Antidepresantele
6. Analepticele

INHIBITORII FUNCȚIILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

5.1. Anestezicele generale

Anestezicele generale sunt un grup complex de substanțe medicamentoase cu efecte inhibante asupra sistemului nervos central și care generează starea de narcoză. Prin definiție, narcoza reprezintă o suspendare completă și reversibilă a funcțiilor sistemului nervos central exprimată prin somn narcotic din care bolnavul nu poate fi temporar trezit, analgezie, sistarea reflectivității și relaxarea musculaturii striate. Acțiunea narcoticelor se realizează la nivelul axului cerebrospinal, începând cu zonele din etajul cortical și continuând cu cele din etajul subcortical. Ca urmare, are loc inhibarea funcțiilor vitale, controlate de centrii bulbari. În final, apare o abolire completă a funcțiilor SNC menținută pe durata acțiunii narcoticului.

Perioada de timp de la administrarea anestezicelor generale (eterul etilic) și până la instalarea stării de narcoză se împarte în mai multe perioade. Cunoașterea acestora este absolut necesară pentru stabilirea momentului optim pentru declanșarea actului chirurgical și, de asemenea, pentru prevenirea unor incidente nedorite legate de narcoză.

Perioada de inducție se caracterizează prin analgezie, amnezie, mișcări respiratorii neregulate, fenomene iritative, generate de suprimarea unor mecanisme inhibitoare (inhibarea celulelor Golgi).

Perioada de inducție poate fi subîmpărțită în două faze:

- *faza de analgezie inițială (de beție)* manifestată prin trecerea progresivă la starea de inconștiență, bolnavul rămânând omniprezent, scăderea sensibilității dureroase, amnezie. Percepția senzorială este păstrată. Pe parcursul acestei faze pot apare halucinații, euforie, vise;
- *faza de iritație instalată* o dată cu pierderea cunoștinței. Pe parcursul acestei faze apar fenomene de excitație psihomotorie, tonus muscular crescut, respirație accelerată și neregulată, tahicardie, creșterea neînsemnată a tensiunii arteriale, midriază moderată.

Perioada de anestezie generală caracterizată prin somn narcotic (din care bolnavul nu poate fi temporar trezit), analgezie, abolirea percepțiilor senzoriale, relaxarea musculaturii striate. În evoluția acestei perioade se disting trei faze:

- *faza de somn narcotic superficial* caracterizată prin analgezie, tonus muscular crescut, inhibiția reflexului de clipire, diminuarea reflexului faringian, laringian și peritoneal, midriază discretă;
- *faza de somn narcotic profund* consemnată de inhibiția treptată a reflexelor, relaxarea musculaturii striate, scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, scăderea moderată a tensiunii arteriale, normalizarea diametrului pupilar;

- *faza de alarmă* în care se constată o tulburare marcată a respirației ca urmare a paraliziei musculaturii respiratorii, scăderea iminentă a tensiunii arteriale și abolirea reflexului pupilar fotomotor.

Perioada toxică marcată de abolirea respirației spontane, colaps, stop cardiac, midriază fixă și exitus.

Perioadele și fazele enumerate sunt caracteristice eterului etilic. Ele nu pot fi delimitate în cazul substanțelor narcotice moderne, care sunt mult mai active și la care acestea se succed într-un ritm mult mai rapid, suprapunându-se.

Clasificarea anestezicelor generale:

1. Anestezice generale inhalatorii:

- *lichide volatile:* halotan (Ftorotan^R), enfluran (Etran^R), izofluran (Foran^R), eter pentru narcoză (eter etilic);
- *substanțe gazoase:* protoxid de azot.

2. Anestezice generale intravenoase: propanidid (Sombrevină^R), tiopental sodic (Pentotal^R), oxibutirat de sodiu, droperidol, ketamină (Ketalar^R, Calipsol^R), metohexital (Brietal^R), diprivan (Propofol^R), etomidat (Hipnomidat^R), hexenal.

1. Anestezice generale inhalatorii

Față de preparatele anestezice se înaintează următoarele cerințe: instalarea rapidă a narcozei în lipsa stadiului de iritare, profunzime suficientă, dirijabilitate satisfăcătoare, lipsa efectelor indezirabile, preț accesibil.

Caracteristica calitativă a inofensivității preparatelor anestezice prezintă **diapazonul anestezic** – diferența dintre concentrația minimă, la care preparatul provoacă anestezie și concentrația toxică minimă, care induce inhibarea centrelor de importanță vitală. O valoare înaltă a acestui indice este o dovadă certă a inofensivității preparatului dat.

Substanțele pentru anestezie inhalatorie prin difuzie simplă pătrund din pulmoni în sânge. Absorbția preparatului în sânge depinde de concentrația lui în aer, de volumul și frecvența respiratorie, permeabilitatea alveolelor, solubilitatea substanței anestezice în sânge și țesuturi. Majoritatea preparatelor pentru anestezie inhalatorie se distribuie uniform în organism și se elimină prin pulmoni sub formă neschimbată.

Eterul etilic posedă activitate anestezică exprimată, toxicitate redusă, diapazon anestezic larg, însă este dificil de dirijat, comparativ cu preparatele fluorului sau cele gazoase.

La folosirea eterului se disting toate perioadele și fazele narcozei descrise mai sus. Faza de analgezie se caracterizează prin inhibiția sensibilității algice,

păstrarea cunoștinței, însă se dereglează orientarea. Faza de excitare are o durată de 10-20 minute. Se constată pierderea cunoștinței, excitare verbo-motorie, midriază, accelerarea respirației, tahicardie, tuse, hipersecreția glandelor salivare și bronșice, este posibilă voma, apnoea, stopul cardiac.

Pentru faza anesteziei chirurgicale este caracteristică pierderea cunoștinței, lipsa sensibilității algice, areflexie. Se constată mioză, bradicardie, stabilizarea TA, relaxarea musculaturii striate. Eterul potențează și prelungeste acțiunea preparatelor antidepolarizante curareforme. Funcția renală se inhibă, este posibilă albuminuria, dezvoltarea acidozei.

Trezirea postanestezică este îndelungată, timp de 30 minute, pentru restabilirea funcției cerebrale fiind necesare câteva ore. În perioada postanestezică este posibilă voma, dezvoltarea bronhopneumoniei induse de acțiunea iritantă a eterului asupra mucoasei căilor respiratorii.

La supradozarea preparatului se declanșează perioada toxică în care are loc abolirea respirației spontane și inhibarea centrului vasomotor, survine asfizia, insuficiența cardiovasculară. Dacă nu se întreprind măsurile corespunzătoare, bolnavul poate muri. La ora actuală eterul etilic este puțin utilizat din cauza complicațiilor severe.

Răspândire largă în anesteziologie a căpătat **Ftorotanul** (*Halotan^R*) caracterizat prin diapazon anestezic mare, activitate anestezică înaltă (întrece de 3-4 ori eterul), inducere rapidă a narcozei (peste 3-5 minute), cu o fază de iritație scurtă, ușor dirijabilă și o revenire din anestezie timp de 5-10 minute. Preparatul induce o relaxare mai puțin exprimată a musculaturii striate, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale. Sunt posibile aritmiile cardiace induse de influența directă a halotanului asupra miocardului și sensibilității lui față de adrenalină. Din aceste considerente, administrarea α și β -adrenomimetecelor în decursul anesteziei cu ftorotan este contraindicată. Preparatul în cauză deprimă secreția glandelor bronșice, gastrice. Circa 20% din ftorotan se supune biotransformării în organism.

Izofluranul și **enfluranul** după proprietățile farmacologice se aseamănă cu ftorotanul, însă spre deosebire de acesta într-o măsură mai mică sensibilizează miocardul față de catecolamine și mai accentuat relaxează musculatura striată.

Protoxidul de azot este o substanță gazoasă practic netoxică. Nu posedă acțiune iritantă și nu provoacă efecte adverse. Dezavantajul principal constă în activitatea narcotică minoră (provoacă anestezie doar în concentrație de 94-95% în aerul inspirat). Utilizarea unor concentrații atât de înalte este practic imposibilă din cauza instalării hipoxiei spontane. În anesteziologie se indică în amestec cu oxid de azot de 80% și oxigen de 20%. Deseori se folosește în combinație cu alte preparate anestezice (eter, ftorotan și substanțe medicamentoase pentru anestezie neinhaltorie).

2. Anestezice generale intravenoase

Preparatele pentru anestezie neinhaltorie (tab. 16, pag. 103) se administrează parenteral intravenos (rareori enteral).

Clasificarea anestezicelor generale intravenoase (după durata acțiunii):

1. *Cu durată de acțiune scurtă (până la 15 minute):* propanidid, ketamină, metohexital, diprivan.
2. *Cu durată de acțiune medie (20-30 minute):* tiopental de sodiu, hexenal.
3. *Cu durată de acțiune durabilă (60-90 minute):* oxibutirat de sodiu.

Propanididul (*Sombrevina^R*) prezintă un lichid uleios care se distinge prin rapiditatea acțiunii, efectul instalându-se timp de 30-40 secunde. Durata acțiunii anestezice constituie 3-5 minute. Se utilizează pentru anestezie (intercurentă) în efectuarea intervențiilor chirurgicale de scurtă durată. Poate provoca următoarele efecte indesezirabile: hipoventilație cu apnoe scurtă nemijlocit după administrare, tahicardie moderată, hipotensiune. Persistă pericolul trombozei ca urmare a acțiunii iritante pe traectul venelor. Este descompus de către colinesteraza plasmatică.

Ketamina (*Ketalar^R, Calipsol^R*) este o substanță pulverizantă utilizată sub formă de soluții pentru administrare intramusculară și intravenoasă. Provoacă o stare similară neuroleptanalgeziei, anestezie chirurgicală nu se dezvoltă. La administrare intravenoasă efectul apare peste 30-60 secunde și continuă 5-10 minute, iar la cea intramusculară – peste 2-6 minute și continuă 15-30 minute. Relaxarea musculaturii scheletice nu are loc, se constată mișcări involuntare ale extremităților, creșterea TA, tahicardie, uneori sialoree, creșterea tensiunii intraoculare. În perioada postoperatorie deseori se semnalează halucinații, vise neplăcute.

Metohexitalul (*Brietal^R*) este un derivat al acidului barbituric. Narcoza apare peste 30 secunde după administrare. Se utilizează în intervențiile chirurgicale de scurtă durată și anestezia de pornire. Poate provoca hipotensiune, tahicardie, iritație la locul de administrare, uneori bronhospasm, apnoe.

Tiopentalul de sodiu (*Pentotal^R*) induce anestezie la un minut din momentul administrării, cu o durată de 20-30 minute. Preparatul se acumulează în țesutul adipos și se inactivează în ficat. Poate genera mioclonii, laringospasm, iar la eliminare rapidă pot apărea colaps, apnoe.

Oxibutiratul de sodiu este analogul sintetic al metabolitului natural – GABA. Fiind administrat intravenos, oxibutiratul de sodiu (spre deosebire de GABA) traversează ușor bariera hematoencefalică, exercitând acțiuni inhibitoare asupra funcțiilor SNC. Pe lângă efectul anestezic, posedă acțiuni somniferă și antihipoxică. Activitatea analgezică este moderată cu asigurarea unei relaxări marcate a musculaturii striate. Perioada de anestezie generală apare peste 30-40 minute de la administrarea intravenoasă și are o durată de 1,5-3 ore. Preparatul poate fi administrat și peroral inducând narcoză în 40-60 minute cu o durată de 1,5-

2,5 ore. Toxicitatea preparatului este minoră. Uneori se dezvoltă hipokaliemie, este posibilă voma. Oxibutiratul de sodiu se folosește pentru anestezie de pornire și de bază, pentru analgezia nașterilor, în calitate de preparat antitusiv, în caz de edem cerebral hipoxic.

În anesteziologia contemporană se asociază, de regulă, două sau trei preparate anestezice, ceea ce contribuie la înlăturarea fazei de iritare și la declanșarea anesteziei. Avantajul anesteziei combinate constă în posibilitatea diminuării influenței toxice a componentelor amestecului și reducerii efectelor adverse.

Tabelul 16

Preparate anestezice generale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Halotan Halothanum	Flacoane de 250 ml	Inhalator 0,5-3% în amestecul inspirat
2.	Propanidid Propanididum	Fiole de 5%-10 ml	Intravenos câte 0,005-0,01 g/kg
3.	Tiopental sodic Thiopentalum natrium	Flacoane de 0,5 și 1 g	Intravenos câte 0,4-0,6 g
4.	Ketamină Ketaminum	Flacoane de 1% – 20 ml, de 5% – 10 ml	Intravenos soluție de 1% câte 0,002 g/kg. Intramuscular soluție de 5% câte 0,006 g/kg

5.2. Alcoolul etilic

Alcoolul etilic este o substanță cu acțiune anestezică tipică. La administrarea locală exercită efect antiseptic exprimat, datorită capacității de a coagula proteinele microbiene. Este folosit pentru dezinfectarea instrumentelor, prelucrarea mâinilor chirurgului și a câmpului operator. Activitatea antimicrobiană crește concomitent cu majorarea concentrației lui. Totodată, pentru prelucrarea pielii se recomandă utilizarea alcoolului etilic de 70% care pătrunde în straturi mai profunde ale epidermului decât cel de 95%, care manifestă acțiune tanantă.

Farmacocinetica. Administrat peroral, alcoolul etilic se absoarbe rapid din stomac (până la 20%) și intestinul subțire (80%). Viteza absorbției depinde de conținutul tractului digestiv și intensitatea peristaltismului. Lipidele și glucidele rețin absorbția. Circa 90% din alcoolul administrat în organism se metabolizează până la CO₂ și H₂O. Oxidarea în ficat este însoțită de eliminarea unei cantități mari de energie (7,1 kkal/g). Eliminarea alcoolului etilic în stare neschimbată este realizată prin intermediul pulmonilor, rinichilor și glandelor sudoripare.

Farmacodinamia. Acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic e îndreptată, îndeosebi, asupra sistemului nervos central. El exercită un efect inhibant care se accentuează pe măsura creșterii concentrației alcoolului etilic în sânge și în encefal și se realizează prin 3 faze principale: 1) iritație; 2) anestezie generală; 3) agonie.

În cadrul primei faze apare euforia, buna dispoziție, omul devine peste măsură de sociabil, vorbăreț. Se dereglează reacțiile psihomotorii, comportamentul, autocontrolul, aprecierea adecvată a ambianței. La creșterea concentrației de alcool etilic în sânge survine analgezia, somnolența, ulterior se dereglează cunoștința, se inhibă reflexele spinale. Survine faza de anestezie generală, care este de scurtă durată și trece în faza de agonie. Diapazonul anestezic mic și faza de iritație pronunțată nu permit folosirea alcoolului etilic în calitate de anestezic general.

Alcoolul etilic exercită influență asupra termoreglării, manifestată prin creșterea termolizei. Ca rezultat, la frig alcoolul etilic favorizează suprarăciră, dar nu o împiedică, cum deseori se crede. Efectul diuretic al alcoolului este indus de reducerea producției hormonului antidiuretic de către lobul posterior al hipofizei. Alcoolul etilic provoacă hipersecreția glandelor salivare și gastrice, intensifică secreția HCl, reduce activitatea pepsinei care se intensifică pe măsura creșterii concentrației alcoolului. Concentrațiile înalte de alcool etilic măresc producția de mucus de către glandele gastrice, provoacă spasmul pilorisului și micșorează motilitatea gastrică.

Indicații. În practica medicală acțiunea resorbtivă a alcoolului etilic practic nu se folosește, acesta fiind rareori utilizat în calitate de remediu antișoc, somnifer și sedativ. În caz de utilizare îndelungată se dezvoltă toleranță și dependență.

Intoxicație. Intoxicația acută cu alcool etilic survine la o concentrație a acestuia în plasma sanguină de 3-4 g/l, iar moartea la o concentrație de 5-8 g/l din momentul abolirii respirației.

În caz de comă alcoolică se va asigura în primul rând o respirație adecvată. Cu acest scop se efectuează toaleta cavității bucale, curățarea căilor respiratorii superioare, oxigenoterapia, iar în caz de necesitate – ventilație artificială a plămânilor. Este bine venită administrarea analepticelor respiratorii (cordiamină, cafeină, bemegrid), spălătura gastrică, tratamentul simptomatic (utilizarea preparatelor cardiovasculare, antivomitivă ș.a.), aflarea la cald.

Intoxicația cronică cu alcool etilic (alcoolismul) se caracterizează printr-o simptomatologie variată. Sunt afectate în primul rând activitatea nervoasă superioară, manifestată prin scăderea capacității de muncă mintală, atenției și memoriei, pot apărea și tulburări psihice (delirium tremens), leziuni ale inervației periferice (neurite, polineurite). Sunt posibile dereglări marcate și din partea organelor interne: gastrită cronică, ciroză hepatică, distrofia adiposă a inimii și rinichilor. Are loc degradarea psihică și fizică a personalității.

Tratamentul alcoolismului se efectuează în staționar. Refuzul de la alcool trebuie să facă treptat, în caz contrar pot apărea fenomene grave de abținere (acces de delirium tremens). Tratamentul include preparatul **disulfiram** (*teturam*), care se administrează cu cantități mici de alcool etilic. Mecanismul de acțiune al teturamului constă în reținerea oxidării alcoolului etilic la nivelul acetaldehidei (inhibă aldehiddehidrogenaza). Acumularea ultimei în organism provoacă intoxicație însoțită de senzație de frică, dureri precordiale, cefalee, hipotensiune, transpirație abundentă, greață, vomă. Efectele enumerate formează la pacienți reflexe negative la alcoolul etilic. Se utilizează, de asemenea, un preparat al teturamului cu durată de acțiune lungă **esperal** (*Radoter^R*), comprimatele căruia se implantează subcutanat. Se recomandă ca tratamentul medicamentos al alcoolismului să se asocieze cu psihoterapia.

5.3. Hipnoticele

Hipnoticele sunt medicamente care induc somnul sau facilitează instalarea lui. Administrarea asigură instalarea mai rapidă a somnului și creșterea duratei acestuia, consecința fiind reducerea frecvenței și duratei hiposomniilor. În calitate de remedii hipnotice se utilizează preparatele cu acțiune de tip narcotic, care nu pot fi folosite în anesteziologie din cauza diapazonului anestezic mic (barbiturice, unii compuși alifatici) și, de asemenea, unele tranchilizante.

Clasificarea hipnoticelor:

1. Hipnotice cu acțiune narcotică:

1.1. Compuși heterociclici:

- a) derivații acidului barbituric: luminal (Fenobarbital^R), etaminal sodic (Pentobarbital^R, Nembutal^R), ciclobarbital (Reladorm^R).
- b) derivații imidazopiridinei: zolpidem (Ivadal^R);
- c) derivații ciclopirolonului: zopiclon (Imovan^R).

1.2. Compuși alifatici: cloralhidratul, bromisovalul (Bromural^R).

2. Tranchilizante (anxiolitice) cu acțiune hipnotică – derivații benzodiazepinei: nitrazepam (radedorm, eunoctin), diazepam (sibazon, seduxen, relanium), fenazepam.

În fiziologia contemporană somnul este tratat ca o stare fiziologică a organismului în care activitatea structurilor hipnogene a creierului este mărită, iar a sistemului reticulat ascendent activator – scăzută. Preparatele hipnotice modifică interferența acestor două sisteme în favoarea celei hipnogene. Mecanismul de acțiune al hipnoticelor nu este pe deplin elucidat. Se presupune că barbituricele exercită acțiune inhibantă asupra activității sistemului reticulat activator al trunchiului cerebral, în timp ce tranchilizantele acționează

preponderent asupra sistemului limbic. Nu se exclude, de asemenea, influența preparatelor nominalizate asupra sintezei și eliminării "peptidei somnului".

Somnul hipnotic este asemănător celui fiziologic, în sensul că bolnavul poate fi trezit, ceea ce este imposibil în somnul narcotic. Totodată, somnul provocat de majoritatea hipnoticelor după evoluție se deosebește de cel fiziologic. În somnul fiziologic se succed două perioade: somnul „lent” și somnul “rapid”. Majoritatea hipnoticelor modifică structura somnului prin creșterea perioadei de somn lent, scurtarea perioadei de instalare a somnului și a duratei somnului cu unde lente, reducerea perioadelor de somn cu unde rapide în care apar mișcări rapide ale globilor oculari și vise. Suspendarea hipnoticelor se manifestă prin fenomenul “rebound”, caracterizat prin creșterea duratei somnului “rapid”, însoțit de vise, coșmaruri nocturne.

Mecanismul de acțiune. Hipnoticele barbiturice determină efect deprimant asupra sistemului nervos central ca urmare a facilitării mediației GABA-ergice (se leagă de un receptor specific din imediata vecinătate a canalelor de clor, fapt ce permite un influx crescut al acestui ion), cu hiperpolarizarea membranei neuronale și hipoexcitabilitate excitatorie a glutamatului care acționează ca aminoacid excitator în sistemul nervos central.

Farmacocinetica. Fiind administrate oral, barbituricele se absorb foarte bine la nivelul tubului digestiv, legându-se variabil de proteinele plasmatiche, distribuite pe larg în țesuturi. Ulterior sunt supuse oxidării microsomale hepatice (îndeosebi fenobarbitalul). Eliminarea barbituricelor se face în principal pe cale renală, sub formă de metaboliți glucuronoconjugați.

Administrarea îndelungată a derivaților acidului barbituric conduce la apariția fenomenului de inducție enzimatică. Acesta atinge intensitatea maximă după o săptămână de tratament neîntrerupt și se menține o perioadă variabilă de timp (de la câteva zile la câteva săptămâni după sistarea administrării). Acest fenomen este determinat de stimularea biosintezei hepatice a următoarelor enzime: citocromul P₄₅₀, NADPH – citocrom C reductaza, glucuronil – transferaza, ALA (acid delta – aminolevulinic) – sintetaza și aldehyddehidrogenaza.

Efectele farmacodinamice și indicațiile hipnoticelor. Derivații barbiturici pot avea efecte sedative, hipnotice sau narcotice, în funcție de doză. Unele barbiturice, de exemplu, fenobarbitalul, posedă și proprietăți anticonvulsivante (la doze echivalente cu cele hipnotice). Se administrează, de regulă, în calitate de hipnotice, însă sunt utilizate și în calitate de sedative (1/3-1/5 din doza hipnotică). Fenobarbitalul este și un antiepileptic activ.

Efecte adverse. Administrarea barbituricelor poate genera următoarele efecte adverse: somnolență, sedare, senzații de moleșală, dereglarea reacțiilor psihomotorii, atenției. O asemenea stare poartă denumirea de fenomenul postacțiune sau rebound. Cu cât mai lent se elimină preparatul din organism, cu atât mai pronunțat este efectul de postacțiune.

Administrarea prelungită (săptămâni sau luni) a barbituricelor conduce la instalarea fenomenului de toleranță și poate fi cauza dependenței medicamentoase, psihice și fizice. La utilizarea grupei date de preparate în doze terapeutice rareori se constată efecte nedorite, însă sunt posibile: reacții alergice, artralgi, hepatită, hipotonie, ataxie.

Reprezentanții principali ai hipnoticelor:

Luminalul (*Fenobarbitalul[®]*). În doză de 100-200 mg, administrat oral sau intravenos, fenobarbitalul induce efecte hipnotice instalate în 30-45 de minute și cu o durată mare de acțiune (peste 6-8 ore). Este indicat în hiposomniile de menținere. Provoacă reacție de somnolență și sedare neplăcută la trezire. Dozele de 20-40 mg administrate oral, induc efect sedativ, util în caz de agitație psihomotorie, nevroze, manevre medicale sau chirurgicale, după administrarea de medicamente cu efecte stimulante centrale.

În doză de 200 mg fenobarbitalul este indicat în tratamentul convulsiilor de diverse etiologii. Pentru prevenirea crizelor convulsive la bolnavii epileptici este folosit în doză de 100 mg de 3 ori în zi, oral. În doze mici manifestă efect hipotensiv, antiaritmie și anestezic local.

Etaminalul sodic se acumulează în țesutul adipos și se elimină repetat în sânge. Somnul survine rapid (peste 15-20 minute) și durează 3-6 ore. Exerciță efect sedativ, hipnotic, narcotic și anticonvulsiv.

Intoxicația acută cu barbiturice survine în cazul supradozării întâmplătoare sau premeditate a preparatelor. Apare inhibarea funcției SNC, în cazuri grave se dezvoltă coma, pierderea cunoștinței, inhibiția activității reflectorii, suprimarea centrelor bulbare (scade volumul respirator, presiunea arterială, se constată hipotermie și hipoxie).

Tratamentul intoxicației acute cu barbiturice constă în:

- eliminarea toxinei din organism prin spălătură gastrică, hemodializă sau hemoperfuzie și alcalinizarea urinei prin administrate intravenoasă de bicarbonat;
- combaterea alcalozei respiratorii și a hipoxiei cerebrale prin administrare de oxigen, intubație oro-traheală și ventilație controlată;
- combaterea colapsului prin administrare de amine adrenomimetice, soluții hidroelectrolitice;
- neutralizarea toxinei în tubul digestiv prin administrare orală de cărbune activat sau sorbitol;
- forțarea diurezei prin administrarea de furosemid (numai după corectarea hipotensiunii) și prin alcalinizarea urinei în scopul eliminării toxinei.

Zolpidemul (*Ivadal^R*) este un derivat al imidazopiridinelor. Reduce timpul adormirii, micșorează numărul trezirilor nocturne, mărește durata somnului. Într-o măsură mai mică decât barbituricele, favorizează dezvoltarea toleranței și dependenței medicamentoase, mai puțin dereglează structura somnului. Efectele adverse survin rar, înregistrându-se dureri abdominale, reacții alergice, cefalee.

Zopiclonul (*Imovan^R*) face parte din derivații ciclopirolilor. În paralel cu acțiunea hipnotică exercită efect psihotrop. Se distinge prin afinitate înaltă față de complexul receptorilor GABA, nu perturbază structura fiziologică a somnului. Este tolerat bine de organism, practic nu provoacă fenomenul "rebound" și alte efecte de postacțiune. Din efectele adverse se pot semnală reacțiile alergice, rareori nauze, vomă.

Cloralhidratul este un derivat alifatic. Exercită efect hipnotic pronunțat cu o durată de 8 ore. Practic nu dereglează structura somnului și nu se cumulează în organism. Poate provoca toleranță, dependență medicamentoasă, fizică și psihică. Se utilizează peroral și rectal în calitate de preparat hipnotic, sedativ și anticonvulsivant. Efecte adverse ale cloralhidratului sunt acțiunea iritantă exprimată și acțiunea toxică asupra organelor parenchimatoase și cord.

Hipnoticele benzodiazepinice

Majoritatea preparatelor din clasa hipnoticelor benzodiazepinice, pe lângă acțiune anxiolitică manifestă efect hipnotic exprimat. Caracteristicile farmacologice generale ale benzodiazepinelor sunt descrise la capitolul *Tranchilizantele*.

Nitrazepamul (*Radedorm^R, Eunocin^R*) este un derivat benzodiazepinic la care predomină efectul hipnotic. Preparatul posedă și activitate anxiolitică, sedativă, anticonvulsivantă și miorelaxantă. Efectul hipnotic este realizat în urma interacțiunii cu receptorii benzodiazepinici, ceea ce contribuie la creșterea sensibilității receptorilor GABA-ergici față de GABA și la intensificarea acțiunii deprimante a preparatului. Efectul hipnotic se dezvoltă peste 30-60 minute de la administrare și durează 8 ore. Postacțiunea este slab pronunțată, cumulează în organism. Spre deosebire de barbiturice, mai puțin dereglează structura somnului, posedă diapazon terapeutic mare și într-o măsură mai mică provoacă toleranță și dependență medicamentoasă.

Diazepamul (*Sibazon^R, Seduxen^R, Relanium^R*) prezintă un preparat anxiolitic cu spectru larg de acțiune. Se fixează pe receptorii benzodiazepinici ai sistemului limbic, talamusului și hipotalamusului sporind sensibilitatea receptorilor GABA-ergici. Pe lângă acțiune anxiolitică posedă efect hipnotic, spasmolitic, miorelaxant și anticonvulsivant puternic.

Tabelul 17

Preparate hipnotice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Fenobarbital Phenobarbitalum	Comprimate a câte 0,05 și 0,1 g	Peroral câte 0,05-0,1 g
2.	Bromisoval Bromisovalum	Comprimate a câte 0,3 g	Peroral câte 0,6 g
3.	Nitrazepam Nitrazepamum	Comprimate a câte 0,005 g; 0,001 g	Peroral câte 0,005-0,01 g
4.	Diazepam Diazepamum	Comprimate a câte 0,005 g; 0,002 g; 0,01 g Fiole de 0,5% - 2 ml	Peroral câte 0,002-0,01 g de 3-4 ori pe zi; intramuscular și intravenos câte 2 ml
5.	Zopiclon Zopiclonum	Comprimate a câte 0,0075 g	Peroral câte 0,0075-0,015 g
6.	Zolpidem Zolpidemum	Comprimate a câte 0,01 g	Peroral câte 0,01 g

5.4. Antiepilepticele

Antiepilepticele sunt preparate medicamentoase utilizate în scopul prevenirii convulsiilor, sau echivalentelor lor, specifice epilepsiei (vezi tab. 18).

Epilepsia este o boală destul de frecventă (afectează circa 1% din populația globului), caracterizată prin apariția unor crize, total imprevizibile ca număr, moment de apariție sau frecvență. Maladia este cauzată de o dereglare funcțională la nivel cortical. În funcție de afectare și întinderea acesteia se manifestă clinic prin variate mișcări involuntare (până la convulsii tonico-clonice), cu sau fără pierderea cunoștinței (în formele severe acest aspect este întotdeauna prezent). Există și forme de epilepsie fără manifestări motorii (vezi mai jos).

Deși se cunosc circa 40 de tipuri de epilepsie, crizele epileptice se pot împărți în două grupe: parțiale și generalizate.

- a) **Crizele parțiale** debutează într-o anumită zonă a unei emisfere a cortexului cerebral și sunt consecința unei leziuni anterioare a scoarței (infarct, traumatism, abces, encefalită etc.). Crizele parțiale sunt de 3 tipuri:
- *Crize parțiale simple* – focarul este limitat ca întindere. Pacientul prezintă unele mișcări necontrolate (la nivelul degetelor, mâinii, gâtului etc.), dar rămâne conștient. Durata acestei crize este de circa 30 secunde.
 - *Crize parțiale complexe* (crize psihomotorii). În aceste crize, excitația corticală acoperă arii extinse pe una din emisferele cerebrale. Pacientul este inconștient și poate prezenta o varietate de mișcări necontrolate.

- *Crize parțiale secundar generalizate.* Pornind de la un focar epileptogen, excitația cuprinde zone extinse pe ambele emisfere cerebrale. Pacientul este inconștient și, după unele manifestări, se mimează o criză parțială simplă sau complexă, intră în faza de convulsii tonico-clonice. După o perioadă de contractură generalizată a musculaturii striate – faza tonică, ce durează 30-60 secunde, urmează faza clonică, cu contracturi și relaxări musculare ce țin circa două minute.
- b) *Crizele generalizate* se caracterizează prin debutul excitației corticale simultan pe ambele emisfere cerebrale însoțită fiind întotdeauna de pierderea cunoștinței. Sunt și ele de trei tipuri:
- *Crizele akinetice* („petit mal”) se caracterizează prin lipsa manifestărilor motorii. Pacientul este inconștient circa 30 secunde.
 - *Crizele mioclonice.* Apar contracții de scurtă durată ale diferitelor grupe musculare, corespunzător ariei motorii interesate (orbicularul ochiului, mână, picior etc.).
 - *Convulsiile tonico-clonice* sunt asemănătoare cu cele consecutive crizelor parțiale secundar generalizate, dar care nu sunt precedate de manifestări caracteristice crizelor parțiale simple sau parțiale complexe. Convulsiile tonico-clonice caracterizează așa-zisa epilepsie majoră sau „grand mal”.

O formă aparte de epilepsie este reprezentată de *status epilepticus*, însoțit de crize convulsivante cu pierderea cunoștinței care în lipsa terapiei duce inevitabil la exitus. Indiferent de tipul de criză epileptică (cu excepția celor generalizate akinetice), procesul debutează cu activarea unui focar epileptogen, care descarcă o serie de potențiale de acțiune. Acestea, în funcție de tipul de epilepsie, se răspândesc pe arii diferite ca întindere. În generarea potențialelor de acțiune un rol crucial îl dețin canalele rapide de Na^+ . La pătrunderea acestui ion în celulă are loc declanșarea fenomenului. Nu este exclus, că acțiunea unui șir de antiepileptice se datorează creșterii conținutului de acid gamaaminobutiric (GABA). Se susține ideea, că efectul anticonvulsivant poate fi indus și de acțiunea preparatelor asupra diferitelor tipuri de ATP-aze ale terminațiilor nervoase, ceea ce trebuie să se răsfrângă asupra eliberării mediatorilor.

Din aceste considerente, **mecanismul de acțiune** al antiepilepticelor constă în diminuarea excitabilității neuronilor din focarul epileptogen și stoparea răspândirii impulsației patologice. În cazul unor preparate aceasta se obține prin blocarea canalelor de sodiu, iar a altora prin activizarea receptorilor GABA-ergici (fenobarbital, benzodiazepine).

Clasificarea preparatelor antiepileptice după utilizarea clinică:

1. *Preparate utilizate în crizele tonico-clonice generalizate (grand mal):* luminal (Fenobarbital^R), fenitoină (Difenină^R), primidon (Hexamidină^R), acid valproic, clonazepam, carbamazepină (Finlepsină^R), lamotrigină.
2. *Preparate utilizate în crizele parțiale complexe (crize psihomotorii):* carbamazepină, difenină, luminal, primidon, clonazepam, beclamid (Cloracon^R), lamotrigină.
3. *Preparate utilizate în crizele akinetice (petit mal):* etosuximidă, trimetadion (Trimetină^R), acid valproic, clonazepam, lamotrigină.
4. *Preparate utilizate în crizele mioclonice:* clonazepam, acid valproic.
5. *Preparate utilizate în status epilepticus:* diazepam, lorazepam, clonazepam, luminal, difenină sodică, preparate narcotice.

Fenobarbitalul se referă la preparatele hipnotice, derivat al acidului barbituric. Efectul antiepileptic se manifestă în doze subhipnotice.

Mecanismul de acțiune. Inhibă excitabilitatea neuronilor focarului epileptic. În cazul administrării îndelungate se cumulează și poate provoca dependență medicamentoasă.

Fenitoina (Difenina^R) – posedă acțiune antiepileptică selectivă.

Mecanismul de acțiune. Contribuie la eliminarea activă din neuronii creierului a ionilor de Na⁺ și scade excitabilitatea celulelor encefalului, măbind în același timp conținutul de GABA. Se absoarbe bine din tubul digestiv, se biotransformă în ficat sub formă de metaboliți și se elimină din organism prin rinichi. Reducerea cu 50% a conținutului preparatului în plasmă se realizează timp de 20-30 ore. Spre deosebire de fenobarbital, nu exercită influență inhibantă generală asupra SNC.

Efecte adverse. Vertij, tremor, nistagm, diplopie, gingivită hiperplastică, nausee, vomă, reacții alergice.

Primidonul (Hexamidină^R) este derivatul pirimidinei. După structura chimică se aseamănă cu fenobarbitalul, însă este mai puțin activ și mai puțin toxic.

Efecte adverse. Poate provoca cefalee, nausee, ataxie, reacții alergice.

Beclamida (Cloracon^R) face parte din grupul β-clorpropionamidei. Posedă activitate anticonvulsivantă pronunțată.

Mecanismul de acțiune. Inhibă transmisia impulsurilor de la căile piramidale și segmentare spre motoneuronii măduvei spinării.

Efecte adverse. Acționează negativ asupra ficatului, măduvei osoase, rinichilor.

Carbamazepina este derivat al dibenzodiazepinei. Efectul antiepileptic se asociază cu cel psihotrop – ridică dispoziția, sporește activitatea vitală. Este eficientă în crizele psihomotorii, însă poate fi utilizată în crizele epileptice majore și minore.

Efecte adverse. Dispepsie, vertij, cefalee, dereglarea acomodăției, leucopenie, trombocitopenie.

Trimetina prezintă derivatul oxazolidionelor.

Mecanismul de acțiune. Inhibă reflexele polisinaptice ale măduvei spinării, scade labilitatea neuronilor săi. Este eficient în crize epileptice minore și în echivalentele psihice și vasomotorii. Concomitent cu acțiunea anticonvulsivantă, manifestă activitate analgezică. Se absoarbe bine din tractul digestiv și se distribuie uniform în organism. Se scindează în ficat prin demetilare și se elimină lent din organism. În cazul administrării îndelungate se cumulează.

Efecte adverse. Provoacă somnolență, nauze, cefalee, vertij, fotofobie, reacții alergice, modificări din partea sistemului sanguin (anemie, monocitoză, agranulocitoză, trombocitopenie), rareori hepatite, nefroze, ataxie, dereglarea memoriei, halucinații.

Contraindicații. Afecțiuni ale sângelui, renale, hepatice, ale nervului optic, sarcină.

Etosuximida – reprezentant al grupei succinimidelor.

Mecanismul de acțiune. Inhibă activitatea GABA-transferazei, ceea ce indică la influența preparatului asupra proceselor de transmisie sinaptică, contribuind astfel la acumularea mediatorilor cu efect inhibitor în SNC. Este mai puțin toxică decât trimetina.

Indicații. În cazul crizelor epileptice majore și mioclonice.

Efecte adverse. Scăderea poftei de mâncare, dureri abdominale, diaree, nauze, vomă, cefalee, somnolență, ataxie, eozinofilie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică. Rareori dereglează funcția renală, pot surveni reacții alergice.

Contraindicații. Maladii ale sângelui, renale, hepatice, ale nervului optic; sarcină, hipersensibilitate față de preparat.

Acidul valproic este deosebit de eficient în toate formele de epilepsie.

Mecanismul de acțiune este complex. Compusul blochează canalele rapide de sodiu, ceea ce îl face eficient în controlul convulsiilor tonico-clonice și crizelor parțiale. Totodată, acidul valproic inhibă enzima GABA-transferaza, creând condiții pentru acumularea GABA în structurile centrale. Și prin acest mecanism acidul valproic de asemenea este eficient în terapia crizelor parțiale și generalizate mioclonice.

Lamotrigina blochează canalele de sodiu, crescând perioada refractară a celulei nervoase. Se utilizează în convulsiile induse prin electroșoc și în tratamentul crizelor epileptice rezistente la altă terapie (în general în asociere cu un alt agent medicamentos). Se absoarbe bine digestiv și este metabolizată prin glucuronoconjugare. Perioada de înjumătățire este de 10-30 ore. Se elimină renal. Lamotrigina poate induce greață, vomă, atonie, disartrie, amețeli etc.

În *status epilepticus* eficiența terapeutică se obține la administrarea intravenoasă a diazepamului și clonazepamului. Concomitent, parenteral, pot fi administrate săruri saline ale fenobarbitalului, difeninei și preparate anestezice inhalatorii.

Tabelul 18

Preparate antiepileptice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Difenină Dipheninum	Comprimate a câte 0,117 g	Peroral câte 0,117 g
2.	Primidon Primidonum	Comprimate a câte 0,25 g	Peroral câte 0,25 g de 1-3 ori în zi
3.	Acid valproic Acidum valproicum	Comprimate a câte 0,3 g; drajeuri a câte 0,3 g; capsule a câte 0,3 g sirop de 5,7% în flacoane de 100 și 150 ml; pulbere parenterală a câte 400 mg în flacoane	Peroral câte 0,5-1,2 g de 3 ori în zi; intravenos – 5-10 mg/kg c/zi
4.	Clonazepam Clonazepamum	Comprimate a câte 0,001 g.	Peroral câte 0,001-0,002 g
5.	Carbamazepină Carbamazepinum	Comprimate a câte 0,2 g; 0,4 g.	Peroral câte 0,2-0,4 g
6.	Lamotrigină Lamotriginum	Comprimate a câte 0,025 g; 0,05 și 0,1 g.	Peroral câte 0,025-0,1g

5.5. Antiparkinsonienele

Boala Parkinson, descrisă pentru prima oară de către James Parkinson (1817) ca *paralysis agitans*, este desemnată de patru simptome principale:

- rigiditate musculară, consecință a dereglării mecanismului inhibitor central;
- tremor involuntar în repaus, care se atenuază uzual, în timpul mișcărilor voluntare;
- scăderea forței de contracție a musculaturii striate;
- hipokinezie cu tulburări de postură și echilibru.

Boala și sindromul parkinsonian sunt determinate de apariția unor leziuni degenerative ale neuronilor dopaminergici din corpul striat (nucleul caudat și putamen) și substanța neagră. Aceste leziuni se soldează cu reducerea substanțială a concentrației de dopamină (peste 80%). Din aceste considerente, unul din principiile de bază ale farmacoterapiei parkinsonismului prezintă lichidarea

deficitului de dopamină prin administrarea predecesorului său – L-DOPA, care traversează barierele tisulare și sub influența dopa-decarboxilazei se transformă în dopamină. Sporirea activității sistemului dopaminergic este posibilă, de asemenea, pe calea intensificării eliminării dopaminei sau stopării recaptării ei neuronale.

Structurile nervoase menționate conțin și o cantitate semnificativă de acetilcolină, pe lângă enzimele implicate în sinteza și hidroliza ei; neuronii colinergici în boala Parkinson nu sunt afectați.

În condiții normale, neuronii dopaminergici inhibă mediația GABA-ergică la nivelul corpului striat, în timp ce neuronii colinergici exercită un efect stimulator. Se consideră că această relație antagonistă între mediația dopaminergică și cea colinergică asigură controlul extrapiramidal al activității musculaturii striate.

În parkinsonism acest control devine inefficient ca urmare a dezechilibrului funcțional dintre cele două tipuri de mediație, determinat de deficiența sistemului dopaminergic. Din aceste considerente, terapia bolii Parkinson are la dispoziție două modalități farmacodinamice raționale, în scopul echilibrării relației dintre sistemul dopaminergic și cel colinergic:

- redresarea mediației dopaminergice;
- inhibarea activității colinergice excesive.

Clasificarea preparatelor antiparkinsoniene:

1. Preparate care amplifică procesele dopaminergice:

1.1. Preparate, predecesoare ale dopaminei: *levodopa*, *Madopar*^R, *Nakom*^R.

1.2. Dopaminomimeticele: *bromcriptină* (*Parlodel*^R).

1.3. Preparate, inhibitoare ale monoaminooxidazei-B: *selegilina* (*Deprenil*^R).

2. Preparate care stopează influența glutamaterică: midantan.

3. Preparate care blochează receptorii colinergici: trihexifenidilul (Ciclodol^R), preparatele atropinei, Triperiden^R, difeniltropina clorhidrat (Tropacină^R), dietazina clorhidrat (Dinezină^R).

Levodopa prezintă izomerul levogir al dioxifenilalaninei. Se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Se metabolizează prin decarboxilare, conjugare, reaminare și O-metilare. Efectul maximal se instalează peste 25-30 ore. Eliminarea se realizează prin rinichi.

Levodopa prezintă predecesorul metabolic al dopaminei și noradrenalinei. La administrarea lui în organism crește conținutul de catecolamine în SNC, ceea ce amplifică mediația adrenergică. Preparatul mărește volumul mișcărilor, atenuază tremorul.

Indicații. Boala Parkinson, parkinsonism simptomatic.

Efecte adverse. Unul din efectele adverse principale este dezvoltarea toleranței (atenuarea efectului curativ al levodopei). Concomitent pot fi semnalate nausee, vomă, anorexie, insomnie, flășing, hipotonie ortostatică, aritmie, midriază, amplificarea tremorului.

Contraindicații. Glaucom, afecțiuni grave ale sistemului cardiovascular, hipertensiune arterială, maladii ale sângelui, tulburări exprimate ale funcției hepatice, renale, glandelor endocrine, primul trimestru de sarcină, alăptarea, copii până la 12 ani.

În scopul reducerii efectelor adverse, îndeosebi dezvoltarea toleranței, și amplificării efectului curativ al L-Dopei s-au sintetizat preparate ce conțin L-Dopa și inhibitori ai decarboxilării ei extracerebrale. Dintre acestea menționăm:

Nakomul^R conține 0,25 g de levodopă și 0,5 g de benserazidă.

Bromcriptina după structura chimică prezintă un derivat semisintetic al alcaloizilor de ergot. Stimulează receptorii D₂-dopaminergici. Suprimă producția prolactinei și a hormonului de creștere.

Efecte adverse. Greață, vomă, hipotensiune ortostatică, diskinezie, constipație.

Selegilina (Deprenil^R) face parte din inhibitorii MAO-B, inhibă procesele de inactivare a dopaminei. Se utilizează în combinație cu levodopa.

Amantadina clorhidrat (Midantan^R). Blochează receptorii glutamatici diminuând pe această cale influența stimulatorie excesivă a neuronilor glutamatici corticali din neostriatum, dezvoltată pe fondul insuficienței dopaminei. Ultima atenuează manifestările clinice ale maladiei Parkinson – rigiditate, tremor, akinezie. S-a stabilit că midantanul posedă și acțiune neuroprotectorie față de neuronii substanței negre datorată inhibiției receptorilor neuronilor menționați și reducerii pătrunderii ionilor de calciu în celulă.

Midantanul se utilizează în tratamentul bolii Parkinson și parkinsonismului simptomatic (postencefalic sau cerebrovascular), preponderent în cazul când levodopa este contraindicată. Ameliorarea stării bolnavului are loc peste 1-2 zile și mai mult; efectul maxim se constată peste câteva zile, uneori săptămâni.

Reacții adverse: insomnie, halucinații, hipotensiune ortostatică, dispepsie, cefalee. Pentru a reduce efectele adverse, este adecvată utilizarea combinată cu levodopa.

Trihexifenidilul (Ciclodol^R). Se absoarbe bine din tractul digestiv și comparativ rapid se excretă renal sub formă de metaboliți și în stare neschimbată. Este un blocator central și periferic al sistemelor colinergice, acțiunea centrală fiind mai puternică. Este mai eficient în contextul rigidității musculare, practic neacționând asupra tremorului. Inhibă sialoreea.

Indicații. Boala Parkinson, ateroscleroza postencefalică, boala Little (diplegia spastică infantilă), paralizii spastice cauzate de dereglarea sistemelor piramidal și extrapiramidal, profilaxia și tratamentul tulburărilor extrapiramidale în farmacoterapia cu neuroleptice.

Efecte adverse. Xerostomie, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, constipații, retenția urinei, reacții alergice; în caz de ateroscleroză exprimată – anxietate, greață, vomă, euforie.

Contraindicații. Glaucom, fibrilație atrială, afecțiuni hepatice și renale, maladii cardiovasculare, hipertensiune arterială, ateroscleroză exprimată.

Difeniltropina clorhidrat (Tropacină^R) după proprietățile farmacologice se aseamănă cu atropina, fiind însă mai puțin activă față de N-colinoreceptorii periferici. Tropacina posedă proprietăți ganglioplegice. Exerciță acțiune spasmolitică asupra musculaturii netede a organelor interne și vaselor sanguine.

Indicații. Parkinsonismul de orice etiologie (idiopatic, postencefalic, aterosclerotic), afecțiunile extrapiramidale provocate de neuroleptice, pareze și paralizii spastice. În tratamentul parkinsonismului uneori se utilizează și alte colinoblocante centrale: triperidenul, dinezina, etpenalul și altele.

Toate preparatele antiparkinsoniene enumerate nu se referă la remediile tratamentului etiotrop. Ele doar anihilează sau atenuază sindromul parkinsonismului, efectul curativ persistând numai pe durata administrării lor.

Tabelul 19

Preparate antiparkinsoniene

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Formă de prezentare	Mod de administrare
1.	Levodopă Levodopum	Comprimate a câte 0,5; 0,25 g	Peroral câte 0,25-0,1 g
2.	Midantan Midantanum	Comprimate filmate a câte 0,1 g	Peroral câte 0,05-0,1 g
3.	Selegilină Selegilinum	Comprimate a câte 0,005 și 0,01 g	Peroral câte 0,005-0,01g în zi
4.	Trihexifenidil Trihexyphenidilum	Comprimate a câte 0,002 g	Peroral câte 0,001-0,1 g

5.6. Analgezicele

Substanțele analgezice sunt preparate care deprimă selectiv sensibilitatea algică fără a deregla conștiința.

Clasificarea:

1. Preparate cu acțiune preponderent centrală:

- 1.1. *Analgezice opiacee* – stupefiante: morfină, codeină, omnopon, fentanil, piritramidă, pentazocină, butorfanol.
- 1.2. *Preparate neopiacee*: ketorolac (Ketanov^R), dimenoxadol clorhidrat (Estocină^R).
- 1.3. *Analgezice cu acțiune mixtă* – tramadol.

2. Preparate cu acțiune preponderent periferică – analgezice nestupefiante (preparatele din acest grup sunt expuse în compartimentul antiinflamatoare nesteroidiene).

5.6.1. Analgezice stupefiante și antagoniștii lor

Combaterea durerii prin mecanism nervos central reprezintă efectul principal al acestei clase de substanțe care generează și alte acțiuni în cadrul SNC, teritoriul vascular, renal, respirator etc.

Analgezicele stupefiante (opiacee), spre deosebire de cele nestupefiante, se caracterizează prin:

1. Efect analgezic exprimat în cadrul traumelor, infarctului de miocard, tumorilor;
2. Influență specifică asupra SNC (dezvoltarea euforiei, dependenței fizice și psihice, toleranței, sindromului de abstenență);
3. Prezența antagoniștilor specifici.

Efectele farmacologice ale analgezicelor opiacee și antagoniștilor lor sunt determinate de interacțiunea cu receptorii de opiace localizați atât în SNC, cât și în țesuturile periferice. Se disting următoarele tipuri de receptori de opiace – miu, kapa, delta, sigma, epsilon. Liganzii endogeni ai acestor receptori sunt encefalinele, endorfinele. Din aceste considerente, preparatele date sunt definite ca analgezice opiacee.

În funcție de principiul interacțiunii substanțelor medicamentoase cu receptorii opiacei, distingem următoarele grupe farmacologice de bază:

Clasificarea analgezicelor opiacee după principiul interacțiunii cu receptorii de opiacee

- I. **Agoniști**: morfină, codeină fosfat, trimeperidină (Promedol^R), fentanil.
- II. **Agoniști – antagoniști**: pentazocină, butorfanol, nalorfină.
- III. **Antagoniști**: naloxon clorhidrat, naltrexon.

*Clasificarea analgezicelor opiacee după origine:***I. Preparate de origine vegetală:**

1. *Alcaloizii opiului* – morfină, codeină fosfat.
2. *Preparatul novogalenic al opiului* – omnopon.

II. Preparate sintetice:

1. *Derivații fenilpiperidinei* – fentanil.
2. *Derivații difenilmetanului* – piritramidă (Dipidolor^R).
3. *Derivații benzomorforanului* – pentazocina (Fortral^R).
4. *Derivații fenantrenei* – tramadol (Amadol^R, Mabron^R).
5. *Preparate din alte grupe* – tilidină (Valoron^R), dimenoxadol clorhidrat (Estocină^R).

În sens etimologic, denumirea de **opiu** provine de la cuvântul grecesc ce definește noțiunea de suc și se referă la picăturile de lichid albicios ce se scurge din capsulele de mac alb (*Papaver somniferum album*) la incizia lor imediat după căderea petalelor. La contactul cu aerul, sucule se oxidează rapid colorându-se în maro și transformându-se într-o substanță de consistență moale, care și reprezintă opiul. Ultimul conține peste 20 de alcaloizi (principii active), împărțiți în mai multe grupe în funcție de structură.

Clasificarea alcaloizilor de opiu după structura chimică:

1. *Derivații fenantrenei, ce se caracterizează prin influență exprimată asupra SNC:* morfină, codeină, tramadol.
2. *Derivații izochinolinei, care inhibă activitatea contractilă a mușchilor (spasmolitice):* papaverină, halotan (Ftorotan^R).

Preparatul de referință din grupul analgezicelor opiacee este **morfină** extrasă pentru prima dată din opiu de către farmacistul german Sertturner în 1806.

Farmacocinetica. Absorbția morfinei din tractul digestiv este individuală (sunt relatări despre absorbție satisfăcătoare și moderată). În plasma sanguină formează complexe cu proteinele. Se distribuie în toate organele și țesuturile. Penetreză bariera placentară, fiind determinat în laptele matern, mai dificil traversează bariera hematoencefalică. Se metabolizează preponderent în ficat, se elimină cu bila, este posibilă reabsorbția (circulația enterohepatică). Ulterior morfină și conjugații ei se elimină în stare neschimbată exclusiv prin rinichi și în cantități mici cu masele fecale. Efectul se manifestă la administrarea perorală peste 20-30 min, intramusculară – peste 10-15 min, intravenoasă – peste 1 minută.

Farmacodinamia. Mecanismul acțiunii analgezice este determinat de:

1. Deprimarea procesului de transmisie interneuronală a impulsurilor algice în partea centrală a căii aferente la nivelul măduvei spinării, porțiunilor centrale ale mezencefalului și diencefalului, anumitor porțiuni ale creierului ca urmare a:

- a) interacțiunii cu receptorii de opiacee miu-1 supraspinali și cu receptorii de opiacee miu- și capa- spinali;
 - b) inhibării activității adenilatciclazei, canalelor de calciu (pentru unele preparate de potasiu);
 - c) hiperpolarizării membranei neuronale;
 - d) diminuării eliminării neurotransmițătorilor durerii legați de stimulația nociceptică: a peptidei (substanță P), colecistokininei, somatostatinei, L-glutaminei ș.a.
2. Dereglarea percepției subiectiv emotive a aprecierii durerii și reacțiilor la ea (în urma influenței analgezice și tranchilizante).
- Influența morfinei asupra diversilor receptori de opiacee determină mozaicitatea acțiunii lui asupra SNC.

Morfina inhibă:

1. Anumite zone ale scoarței și formațiunii reticulate, ceea ce determină efecte somnifere și tranchilizante; —
2. Centrul respirator, diminuând sensibilitatea lui la bioxidul de carbon, iar prin acțiune reflectorie la micșorarea frecvenței respiratorii (apariția respirației Cheyne-Stokes);
3. Centrul vasomotor, provocând hipotensiune; ✓
4. Centrul termoreglator – scade temperatura corpului; ✓
5. Centrul tussiv al trunchiului cerebral, se inhibă reflexul tusei; ✓
6. La unele persoane centrul vomei; ✓
7. Reflexele polisinaptice. ✓

Morfina excită:

1. Centrii hipotalamusului, responsabili de emoție (provoacă euforie);
2. Centrii nervului oculomotor (mioză, intensificarea secreției hormonului anti-diuretic și micșorarea diurezei);
3. Centrul nervului vag (provoacă bradicardie);
4. Zona hemoreceptoare (trigger zone), situată la fundul ventriculului IV și care stimulează centrul vomitiv;
5. Centrii măduvei spinării, ceea ce duce la creșterea tonusului sfincterilor;
6. Reflexele monosinaptice (genu-cubital).

Morfina acționează asupra receptorilor de opiacee ai organelor cu musculatură netedă, mărinde tonusul bronhiilor (favorizează, de asemenea, eliminarea histaminei), intestinului, sfincterului Oddi, căilor biliare, ureterelor (disurie). Scade secreția pancreasului, eliminarea bilei, ca urmare se stopează propulsarea chimului prin intestin, survin constipații.

Indicații. Dureri stabile, cauzate de traume, intervenții chirurgicale, infarct de miocard, tumori maligne, tusea, ce prezintă pericol vital, dispnee exprimată, insuficiență cardiacă, edem pulmonar.

Intoxicația acută cu morfină se manifestă prin:

1. Pierderea cunoștinței, stare stuporoasă;
2. Inhibarea respirației, apariția respirației Cheyne-Stokes, hipoxie exprimată, acidoză tisulară, cianoza pielii și mucoaselor;
3. Inhibiția centrului vasomotor – hipotensiune arterială. Creșterea permeabilității vasculare;
4. Excitarea nervului oculomotor – mioză;
5. Stimularea centrului nervului vag – bradicardie;
6. Hipertonie musculară, bronhospasm, convulsii tonico-clonice;
7. Dereglarea termoreglării, scăderea temperaturii, acidoză.

Tabelul 20

Asistența medicală în intoxicația acută cu morfină

Nr. d/o	Înlăturarea și detoxicarea toxinei	Nr. d/o	Restabilirea funcțiilor vitale ale organismului
1.	Spălătură gastrică repetată cu soluție permanganat de potasiu de 0,02%	1.	Soluție atropină sulfat de 0,1% – 1 ml subcutan
2.	Purgativ salin-sulfat de magneziu, sulfat de sodiu-30,0	2.	Inhalarea oxigenului
3.	Diureză forțată	3.	Analeptice respiratorii: sol. etimizol 1,5%-2,4 ml intramuscular, intravenos de 1-2 ori în zi, ventilarea artificială a plămânilor, 2 ml de cordiamină subcutanat
4.	Administrarea intravenoasă a soluției de hidrocarbonat de sodiu de 4%, glucoză de 5%, clorură de sodiu de 0,9%	4.	Încălzirea corpului
5.	Dializă peritoneală	5	Soluție clorură de tiamină de 5% – 3 ml intramuscular
6.	Soluție nalorfină clorhidrat, soluție naloxonă clorhidrat de 0,04%-1,2 ml intravenos cu repetare peste 10-15 min (însă nu mai mult de 8 ml)		

În cazul apariției dependenței medicamentoase se indică preparatele din grupul agoniștilor – antagoniștilor, antagoniștilor specifici, tranchilizantelor, antidepresantelor, nootropelor, vitaminelor.

Codeina diferă de morfină prin:

1. Inhibarea mai puțin accentuată a centrului respirator;
2. Influența mai atenuată asupra musculaturii intestinelor și proceselor metabolice;
3. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv în tusea neproductivă.

Pentru omnopon este caracteristic:

1. Este un preparat neogalenic (o sumă de alcaloizi ai opiului, unde conținutul morfinei constituie 50%);
2. Mai puțin crește tonusul musculaturii netede (conține papaverină);
3. Spre deosebire de morfină, se întrebuințează și în durerile însoțite de spasmul musculaturii netede.

Etilmorfină, după proprietățile farmacologice, este similară morfinei, însă exercită acțiune antitusivă mai pronunțată. Se utilizează în calitate de preparat antitusiv și în oftalmologie: cheratite, infiltrate (posedă acțiune iritantă, care conduce la dezvoltarea analgeziei și ameliorarea circulației limfatice).

Trimeperidina (Promedol[®]), spre deosebire de morfină:

1. Este un preparat sintetic;
2. Manifestă o activitate analgezică mai atenuată;
3. Este mai puțin toxic;
4. Influențează mai puțin centrul trunchiului cerebral;
5. Micșorează tonusul muscular al bronhiilor, colului uterin, ureterelor, generează un spasm mai moderat al mușchilor căilor biliare și intestinului;
6. Intensifică activitatea contractilă a miometrului;
7. Spre deosebire de morfină, se utilizează și în durerile cauzate de spasmul căilor biliare, ureterelor și intestinului.

Particularitățile fentanilului în raport cu morfina:

1. Prezintă un preparat sintetic;
2. Posedă proprietăți analgezice mai accentuate;
3. Este mai toxic;
4. La administrarea intravenoasă acționează mai rapid (peste 1-3 min), însă pe o durată scurtă (20-30 min), iar la administrare intramusculară efectul maximal se instalează peste 3-10 minute;
5. Provoacă inhibiția exprimată a centrului respirator (până la apnee), cauzează rigiditatea musculaturii toracice și a peretelui abdominal.

6. Se indică, de regulă, în caz de neuroleptanalgezie în asociere cu droperidol și în ataractanalgezie în combinație cu sibazonul.

Neuroleptanalgezia se caracterizează prin:

1. Toxicitate mică;
2. Posibilitatea blocării conductibilității impulsurilor nervoase la diferite niveluri ale SNC, asigurând sumarea efectelor analgezice, pe de o parte a analgezicului opioid – fentanilului, pe de altă parte – a neurolepticului droperidol;
3. Spectru larg al acțiunii curative;
4. Reversibilitate și dirijabilitate după anestezie, efect antișoc, efect sedativ.

Ataractanalgezia diferă de neuroleptanalgezie prin utilizarea tranchilizantului sibazon în locul neurolepticului droperidol.

Pentazocina spre deosebire de morfină:

1. Prezintă un preparat sintetic;
2. Cedează după activitatea analgezică și durata de acțiune;
3. Mai rar provoacă dependență medicamentoasă;
4. Inhibă mai moderat respirația;
5. Mai rar se dezvoltă constipații;
6. Contribuie la creșterea tensiunii arteriale și dezvoltarea tahicardiei.

Butorfanolul după proprietățile farmacologice este similar pentazocinei, fiind de 3-5 ori mai activ decât morfina. Mărește tensiunea în artera pulmonară și accelerează lucrul cordului, datorită cărui fapt nu se recomandă în infarct de miocard. Respirația se inhibă într-o măsură mai mică, decât în cazul morfinei, mai rar provoacă dependență medicamentoasă. Se administrează intravenos sau intramuscular, uneori intranasal (peste 3-4 ore).

Piritramida (*Dipidolor^R*), analgezic opiaceu cu durată scurtă de acțiune, administrat în caz de dureri de diversă origine, îndeosebi, în intervențiile chirurgicale. Poate fi utilizat pentru neuroleptanalgezie, ataractanalgezie.

Tilidina (*Valoron^R*), derivatul acidului carbonic, se indică per os sub formă de picături (exercită acțiune rapidă), sau sub formă de supozitoare și injecții în caz de dureri cauzate de traume, intervenții chirurgicale, combustii, tumori, infarct de miocard.

Dimenoxadololul clorhidrat (*Estocină^R*) are o structură similară cu M-colino-blocantele (derivatul acidului etoxiacetic). Manifestă activitate analgezică, antitusivă și moderat antiinflamatorie. După efectul analgezic este mai puțin activă decât morfina și promedolul.

În calitate de antagoniști ai analgezicelor opiacee se indică parenteral naloxonul și peroral – naltrexonul.

În caz de intoxicație se poate administra agonist-antagonistul **Nalorfina clorhidrat**, care combate inhibarea centrului respirator, bradicardia, voma, spasmul sfincterelor sistemului digestiv. Totuși, nalorfina manifestă activitate analgezică inferioară morfinei, inhibă moderat respirația, scade frecvența contracțiilor cardiace, îngustează pupila (mioză). În calitate de preparat analgezic, nalorfina nu se indică din cauza acțiunii psihozomimetice, apariției năuzei și vomei.

Tramadolul (*Amadol^R, Mabron^R*) este un analgezic cu activitate mixtă (opioidă + neopioidă). El interacționează cu receptorii de opiacee, influențând activitatea sistemului monoaminergic, care participă la reglarea conductibilității impulsurilor nervoase. Componentul neopioid al efectului analgezic, posibil, ține de recaptarea neuronală a serotoninei și noradrenalinei. Exerciță activitate analgezică moderată, practic nu provoacă dependență medicamentoasă. Asigură efect analgezic durabil, până la 9 ore, nu dereglează circulația sanguină, poate induce voma.

Ketorolacul (*Ketanov^R*) este un preparat cu acțiune predominant analgezică, dar manifestă și efect antipiretic și antiinflamator. Se utilizează în tratamentul de scurtă durată a durerii.

Tabelul 21

Preparatele analgezice opiacee

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Formă de prezentare	Modul de administrare
1.	Morfină Morphinum	Comprimate a câte 0,01 g Fiole de 1% – 1 ml	Peroral și subcutanat câte 0,01 g
2.	Fentanil Phentanium	Fiole de 0,005% – 2 și 5 ml	Intramuscular, intravenos câte 0,00005 – 0,0001 g (1-2 ml)
3.	Piritramidă Piritramidum	Fiole de 2 ml	Intramuscular câte 7,5-15 mg (1-2 ml)
4.	Pentazocină Pentazocinum	Fiole de 3% – 1 și 2 ml	Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,03 g (1 ml)
5.	Butarfanol Butorphanolum	Fiole de 0,2% – 1 ml	Intramuscular câte 2 mg, intravenos câte 1 mg, fiecare 3-4 ore.
6.	Tramadol Tramadolum	Capsule, comprimate a câte 50 mg; picături buvabile în flacoane – 10 ml; fiole 1-2 ml; supozitoare rectale	Peroral câte 50 mg sau 20 picături; subcutanat, intramuscular, intravenos câte 50-100 mg; rectal câte 100 mg
7.	Ketorolac Ketorolacum	Comprimate a câte 10 mg; fiole de 3% – 1 ml	Peroral câte 0,01 g de 3 ori în zi; intramuscular câte 0,01-0,03 g

5.6.2. Analgezice nestupefiant (preparate antiinflamatoare nesteroidiene)

Reprezintă o clasă de medicamente, eterogenă din punct de vedere structural, care asociază efecte analgezic, antipiretic și antiinflamator. Mecanismul acțiunii antiinflamatorii este redat în capitolul XIV „Antiinflamatoarele”.

Preparatele din acest grup sunt denumite antiinflamatoare nesteroidiene pentru a le deosebi de glucocorticoizi.

Caracteristica comparativă cu analgezicele opiacee:

1. Efectul analgezic este mai puțin exprimat (mai frecvent se indică în cefalee, dureri dentare, mialgii);
2. Manifestă efect analgezic, antiinflamator, antipiretic;
3. Nu provoacă dependență medicamentoasă, euforie, abstenență, nu inhibă centrul respirator.

Clasificarea analgezicelor nestupefiant după structura chimică:

1. *Derivații de acid salicilic:* acid acetilsalicilic (Aspirină[®]), salicilamidă (Algamon[®], Salamid[®]), salicilat de metil, colină salicilat (Sahol[®]), acetilsalicilat de lizină (Acelysin[®], Aspisol[®]), diflunisal (Dolobid[®]), Alka-Seltzer[®];
2. *Derivații de pirazon:* metamizol (Analgină[®]), fenilbutazon (Butadion[®]), Spasmalgon[®], Anapirină[®], Reopirină[®];
3. *Derivații de anilină:* paracetamol (Panadol[®], Efferalgan[®]);
4. *Derivații de indol:* indometacin (Metindol[®]), sulindac (Clinoril[®]);
5. *Derivații de acid fenilacetic:* diclofenac, ketorolac;
6. *Derivații de acid fenamic:* acid mefenamic (Ponstel[®], Tanston[®]), acid flufenamic (Arlef[®]);
7. *Derivații de acid propionic:* ibuprofen (Brufen[®]), naproxen (Daprox entero[®]), ketoprofen (Ketonal[®]), acid tiaprofenic (Surgam[®]);
8. *Derivații de acid oxamic:* piroxicam (Diclofen[®], Erazon[®]), tenoxicam (Artrocam[®], Tiltocil[®]), meloxicam (Movalis[®]);
9. *Diverse:* acid niflumic (Donalgină[®]), dimexid, azapropazon (Prolixan[®]), bișofit, glucosamină (Donma[®]), nimesulid (Mesulid[®], Nimesil[®]), amizon.

Efectul analgezic al analgezicelor neopiacee se manifestă prin dureri musculare (mialgii), dureri în articulații (atralgii), dureri la nivelul nervilor (neuralgii), cefalee și dureri dentare.

Mecanismul efectului analgezic constă din 2 componente:

1. *Componentul periferic:*

- a) analgezicele neopiacee dereglează sinteza, eliberarea și stimularea mediatorilor algici (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei, kininelor);
- b) reduce activitatea enzimelor fibrinolitice (fibrinolizinei, proteazelor).

2. *Componentul central* acționează asupra tuberozităților (protuberanțelor) talamice, măbind pragul lor de excitabilitate, împiedică conducerea impulsurilor dureroase spre căile aferente.

Mecanismul efectului antipiretic este, de regulă, determinat de intensificarea procesului de termoliză prin intermediul dilatării vaselor cutanate și intensificării transpirației ca urmare a inhibiției formării prostaglandinei E_2 (PGE_2) și restabilirii activității neuronilor structurilor termoreglatoare cerebrale.

Mecanismul efectului antiinflamator al antiinflamatoarelor nesteroidiene este determinat de următoarele proprietăți ale acestora:

- 1) inhibă activitatea ciclooxigenazei, reducând astfel formarea prostaglandinelor, endoperoxizilor, radicalilor liberi ai oxigenului cu inhibarea peroxidării lipidelor;
- 2) inactivează histidindecaboxilaza, triptofandecaboxilaza și alte enzime, și reduce acțiunea histaminei, serotoninei și altor substanțe biogene (mediatorii inflamației);
- 3) stabilizează membranele lizozomale, diminuează eliminarea enzimelor (proteazelor), inhibă reacția celulară în contextul iritației flogogene, suprimă formarea complexului antigen-anticorp;
- 4) reduce formarea de ATP și asigurarea energetică a proceselor biochimice cu rol în inflamație (măbind permeabilitatea vasculară și migrația leucocitelor);
- 5) împiedică denaturarea proteinelor și exercitarea activității anticomplementare;
- 6) inhibă activitatea fosfodiesterazei, majorează concentrația de AMPc intracelular;
- 7) suprimă influența PGE_2 asupra imunității celulare (asupra proliferării limfocitelor-T, activității chilerilor naturali, sensibilității receptorilor la limfocitele-T);
- 8) micșorează permeabilitatea capilarelor, diminuează activitatea hialuronidazei;
- 9) exercită acțiune antiproliferativă, care constă în reducerea formării granuloamelor ca urmare a diminuării activității serotoninei, bradikininei din focarul inflamator, ce stimulează mitoza fibroblaștilor. Ca urmare, se reduce formarea de mucopolizaharide și se previne dezorganizarea țesutului conjunctiv;
- 10) stimulează sinteza glucocorticoizilor.