

615.5
F24

**V. Ghicavii V. Gonciar
N. Bacinschi V. Gasnaş**

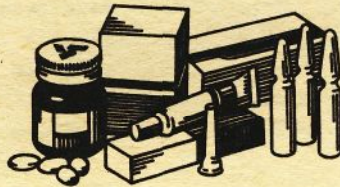
FARMACOLOGIA



MINISTERUL ȘTIINȚEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI
AL REPUBLICII MOLDOVA

V. Ghicavii V. Gonciar
N. Bacinschi V. Gasnaș

FARMACOLOGIA



BIBLIOTECA
USM «N. TESTEMITANU»
Fondul literaturii didactice

b.v.

CHIȘINĂU
-ȘTIINȚA-
1993

CZU 615.8(075.8)

F24

Materialele didactice sînt alcătuite conform programului la farmacologie pentru studenții instituțiilor de medicină. Lucrarea tratează domeniul vast al farmacologiei generale și speciale. Pentru buna înțelegere a materiei textul este expus sub formă de tabele și scheme în care sînt ilustrate clasificarea, mecanismul de acțiune, caracteristica comparativă a remediilor, indicațiile și contra-indicațiile, reacțiile adverse, farmacocinetica. La elaborarea acestei lucrări au fost folosite materiale din monografiile, îndrumare, reviste și manuale de farmacologie, biochimie, fiziologie umană și patologică.

Lucrarea se adresează studenților în Medicină, în unele aspecte și medicilor practicieni.

G 4107030000-27 La comandă
M 755(10) - 93
ISBN 5-376-01739-7

© V.Ghicavii, V.Ganciar,
N.Bacinschi, V.Gasnaș,
1993

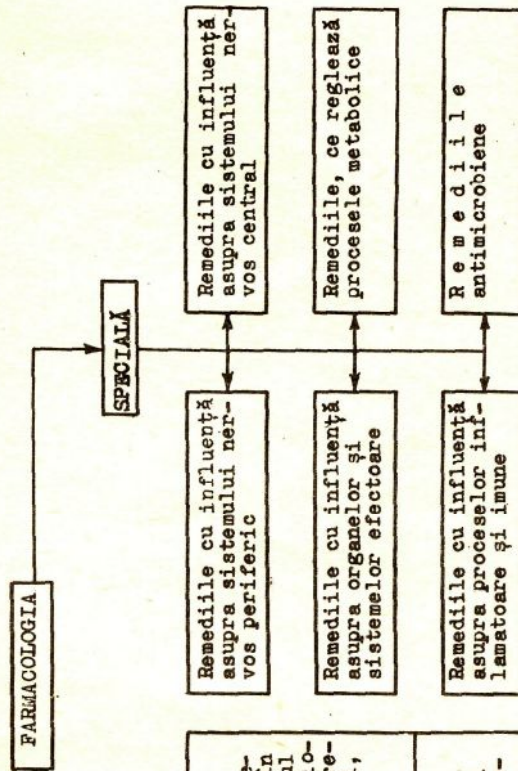
P R E F A Ț Ă

Farmacologia prezintă un domeniu de informație în medicină, în care mereu intervin schimbări în ce privește farmacocinetica și mai ales farmacodinamia atât a substanțelor cunoscute, cât și unor grupe noi de remedii medicamentoase. În ediția de față autorii și-au pus drept scop elucidarea materialului ce lipsește în manualele respective și expunerea lui într-o formă mai simplă, aptă pentru însușire, incluzând concomitent materiale noi de ultima oră. Considerăm că e bine venită expunerea materialului sub formă de scheme, tabele, desene, care permit o imagine integră privind grupe respectivă de remedii, clasificarea lor, unele aspecte ce țin de farmacodinamica sau caracteristica comparativă a preparatelor, grupelor de substanțe.

O atenție deosebită se acordă problemelor ce se referă la stările de urgență, ce necesită acțiuni efective și competente a medicului de orice specialitate.

Considerăm, că aceste materiale didactice pot fi acceptabile nu numai pentru studierea farmacologiei, dar și necesare la studierea toxicologiei, farmacoterapiei și disciplinelor clinice, inclusiv farmacologia clinică.

Autorii vor fi recunoscători pentru observațiile critice, ce vor contribui la reexaminarea și reeditarea materialelor didactice.



FARMACOCINETICA

- parte a farmacologiei, care studiază metamorfoza substanței medicamentoase în organism, procesele ce au loc în timpul adsorbției, penetrării barierelor biologice, cuplării cu proteinele plasmice, re-partizării și depozitării în țesuturi, metabolismului și excreției.

FARMACODINAMIA

- parte a farmacologiei, care se preocupă de problemele generale, privind efectele medicamentelor, locul și mecanismul de acțiune, indicațiile și contraindicațiile, reacțiile adverse și toxicitatea lor.

FARMACOGENETICA

- parte a farmacologiei, care studiază acțiunea factorilor genetici asupra acțiunii preparatelor și schimbările genetice în organism sub influența medicamentelor.

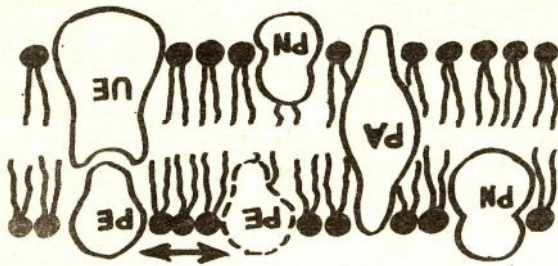


Fig. 1. Modelul fluido-mozaic al membranei celulare (după Singer, Nicolson, 1972).
 Proteinele sînt repartizate între două straturi de lipide. La proteinele asociate (PA) partea hidrofilă se află în exteriorul stratului lipidic, iar la proteinele nesociate (PN) - în interiorul lui. Deoarece PN se mișcă liber proteinele efectoare (PE) din stratul extern pot reacționa cu unitățile enzimactice (UE) ale stratului interior și transmite informația de la suprafața celulei în interiorul ei.

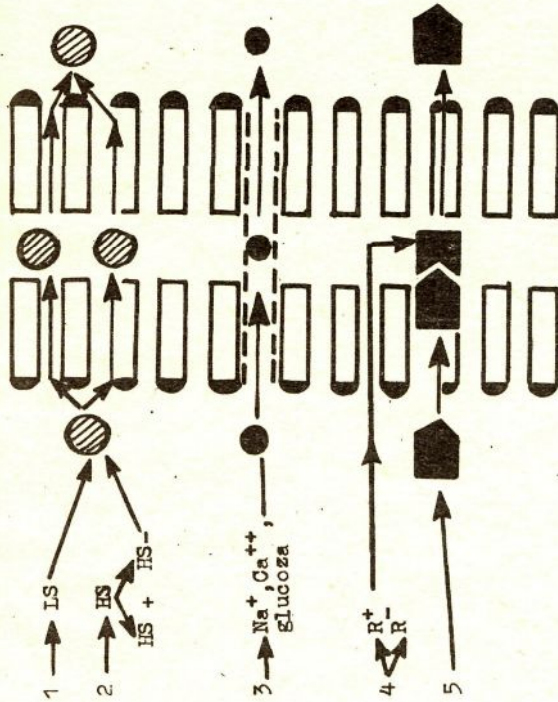
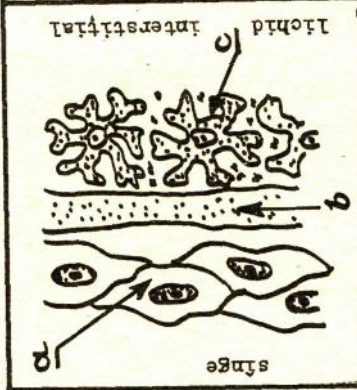


Fig. 2. Trecerea medicamentelor prin membrane (schematic).
 LS - molecule liposolubile
 HS - molecule hidrosolubile
 R - radical
 1 și 2 - difuziune simplă
 3 și 4 - filtrație
 5 - transport activ

BARIERE BIOLOGICE
MUCOASA TUBULUI DIGESTIV

SNC

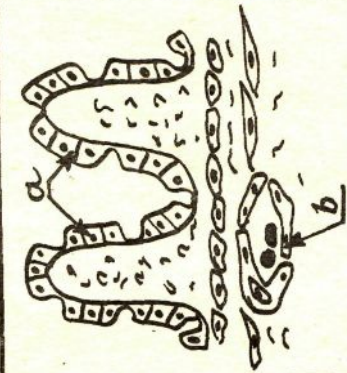
A



- I. hematoencefalică
 a- peretele vascular (celule endoteliale)
 b- mucopolizaharide
 c- astrocitele
 II. singe ↔ lichidul rahidian
 III. creier ↔ lichidul rahidian

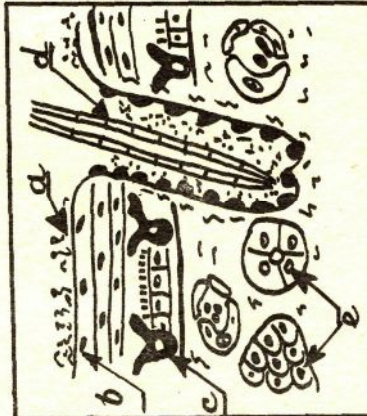
PIELEA

B



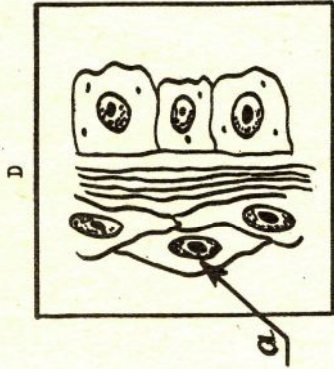
- a- epiteliul mucoasei
 b- peretele vascular (endoteliul cimentat de acidul hialuronic)

C



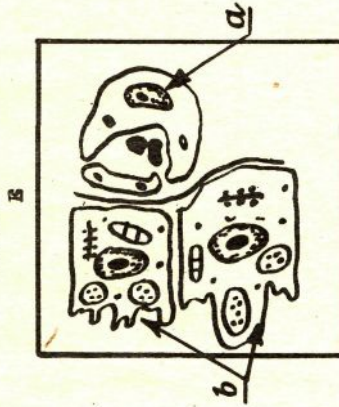
- a- stratul de grăsime (eterii colesterolului, trigliceridele, acizii grași)
 b- stratul epidermal (cimentat de acidul hialuronic)
 c- stratul dermal (bogat în capilare)
 d- foliculele părului
 e- glandele sudoripare și sebacee

HEMATO-OFTALMIC



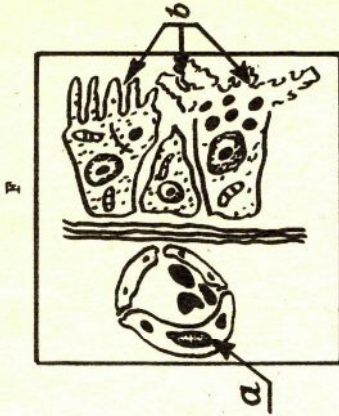
a - endoteliul

EPITELIUL GLANDELOR
MAMARE



a - endoteliul;
b - epiteliul
glandei mamare

HEMATO-ALVEOLAR



a - endoteliul;
b - epiteliul aci-
nusului

PLACENTAR

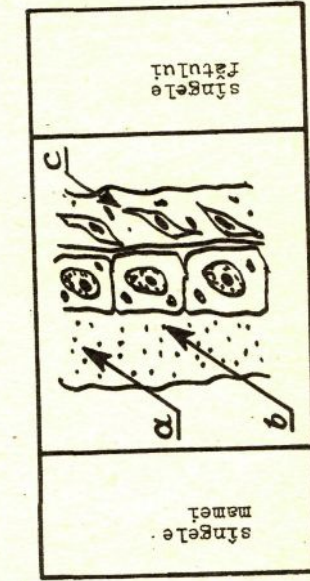
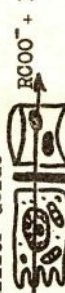

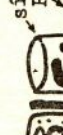


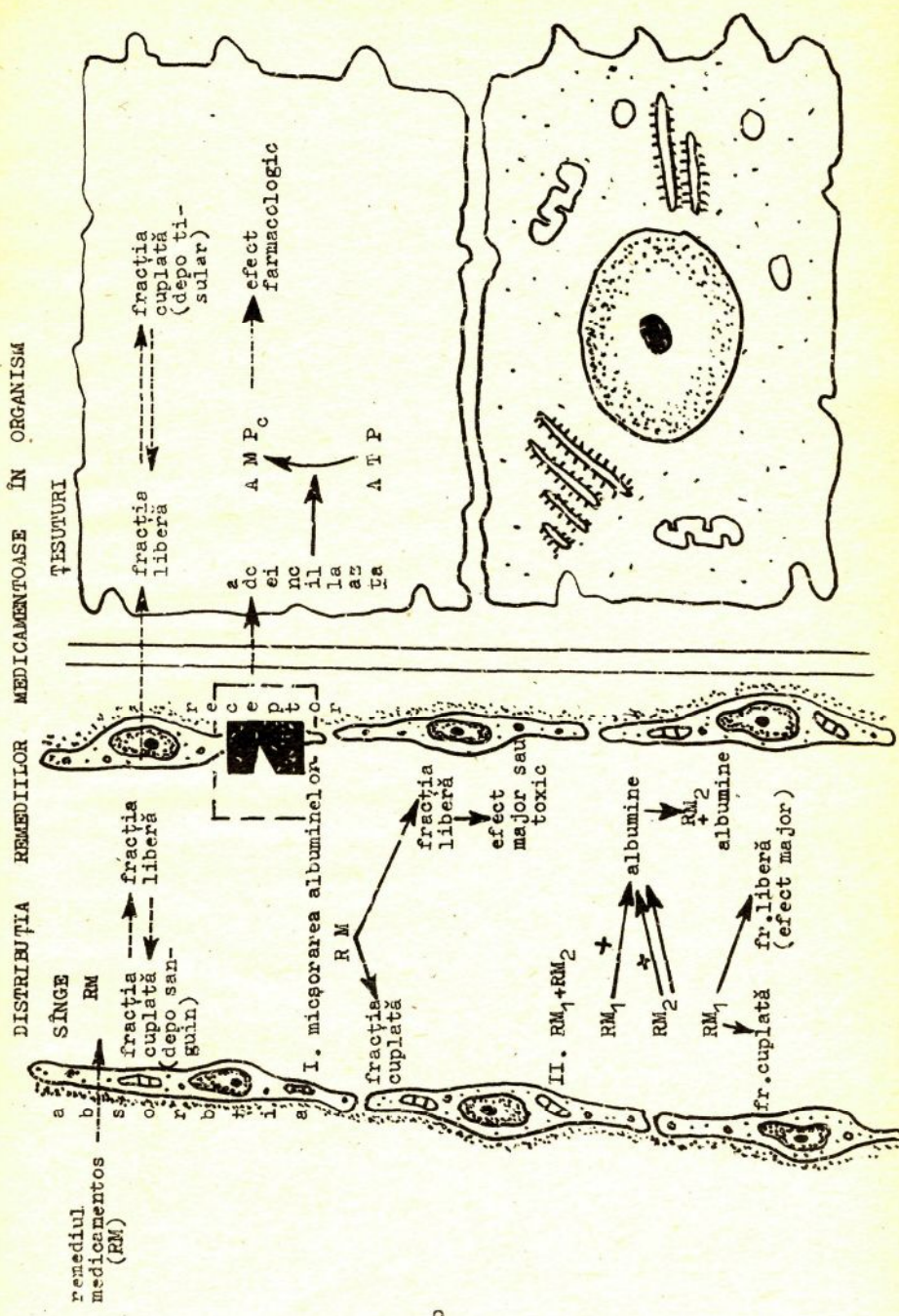
Fig.3. Barierele biologice
A - SNC; B - microasa tubului digestiv; C - pie-
lea; D - hemato-oftalmic; E - epiteliul glande-
lor mamare; F - hemato-alveolar; G - placentar

a - sincitotrofoblastul;
b - citotrofoblastul;
c - mezoderma

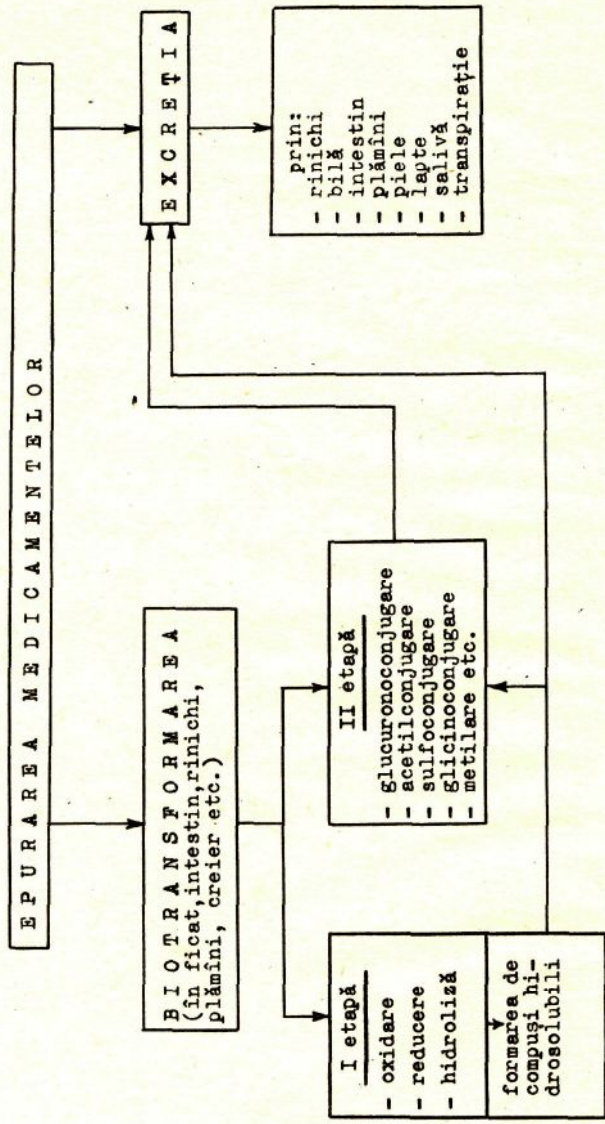
PARTICULARITĂȚILE ABSORBȚIEI REMEDIILOR MEDICAMENTUOASE DIN TUBUL DIGESTIV

| Parametrii | Absorbția | |
|----------------------|--|---|
| | se mărește | se micșorează |
| în mediul acid | pH=2,5 remedii acide RCOOH singe pH=7,4  RCOO ⁻ + H ⁺ | pH=2,5 remedii alcaline ROH — R ⁺ OH ⁻ → singe pH=7,4 ROH |
| pH în mediul alcalin | remedii alcaline pH=8,0 ROH singe pH=7,4  RCOOH — RCOO ⁻ + H ⁺ | remedii acide pH=8,0 RCOOH — RCOO ⁻ + H ⁺ singe pH=7,4 RCOO + H ⁺  |
| motilitatea | de obicei la reducerea motilității | de obicei la sporirea motilității |
| vascularizația | la vasodilatație | la vasoconstricție |
| alimentația | la administrarea hranei de obicei lichide | la administrarea hranei uscate |
| | remedii cu proprietăți acide la administrarea cu sucuri de fructe și legume (pH 2-4,3) | remedii cu proprietăți bazice la administrarea cu sucuri de fructe și legume (pH 2-4,3) |
| | remedii liposolubile la administrarea hranei bogate în grăsimi | la administrarea hranei bogate în substanțe de balast |
| | când hrana contribuie la formarea compușilor activi (preparatele fierului trivalent se transformă în fier bivalent la administrarea produselor bogate în vitamina C) | când componenții hranei formează compuși inactivi (chelați - tetraciclonele cu sărurile ionilor bivalenți) |
| | dacă hrana provoacă vasodilatație | dacă hrana provoacă vasoconstricție |

DISTRIBUȚIA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN ORGANISM



Com. 64



EXCRETIA RENALĂ

Procese

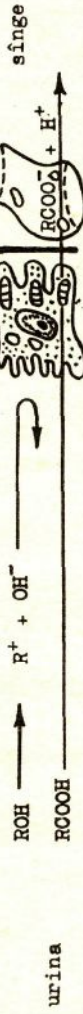
Particularitățile

Filtrarea

majoritatea remedilor medicamentoase se filtrează cu excepția compușilor macromoleculari și cuplați cu proteine. Ea depinde de: 1) viteza circuitului renal și presiunea arterială; 2) raportul dintre fracția liberă și cuplată.

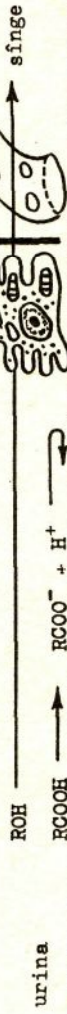
Se reabsorb rapid substanțele liposolubile și cele neionizate, iar cele ionizate rămân în urină. Depinde de reabsorbția de pH urinei:

Reabsorbția în mediul acid se elimină preponderent remediile cu proprietăți bazice



se elimină așa substanțe ca: codeina, morfina, novocaina, chinina, cefaloridina, clorochina etc.

în mediul alcalin se elimină preponderent remediile cu proprietăți acide (barbituricele, salicilații, sulfamidele, nitrofuranele etc.)



Secreția

proces activ ce necesită energie și sisteme transportoare. Prin intermediul acestui mecanism se elimină remediile ionizate și macromoleculare

remediile cu proprietăți acide: penicilinele, sulfamidele, salicilații, cefalosporinele, furosemida, uregitul, spiro lactona etc.

remediile cu proprietăți alcaline: morfina, dopamina, histamina, serotonina, triamterenul etc.

FARMACOGENETICA

influența eredității asupra reactivității organismului
la substanțele chimice

ENZIMOPATILE, stări patologice cauzate de: reducerea activității sau de absența funcției enzimelor ce metabolizează remediile medicamentoase; formarea enzimelor atipice; apariția unor enzime anormale (foarte rar).

Insuficiența uridindifosfat-glucuronil transferazei - enzimă ce transferă acidul glucuronic de pe acidul uridindifosfat glucuronic pe substrat; contribuie la glucuronidizarea remedilor medicamentoase (levomicetinei, sulfamidelor, barbituricelor, analgezicelor opioide, și antipiretice etc.) și substanțelor biologice active (bilirubinei, vitaminei K și acidului nicotinic, hormonilor steroizi etc).

Acatalazia - enzimă ce catalizează hidroliza spei oxigenate și peroxidelor în organism (are loc formarea spumei la prelucrarea plății cu apă oxigenată).

Insuficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei-enzimă, ce contribuie la menținerea concentrației stabile de glutatation redus în eritrocite și preîntâmpină hemoliza; pot provoca hemoliză remediile antimalarice, analgezicele antipiretice, sulfamidele, nitrofuranele, levomicetina, PASC, vitamina K etc.

Deficitul pseudocolinesterazei - enzimă ce hidrolizează eterale colinice (ditiilina) și mărește durata efectului

INDUCȚIA ȘI SUPRESIA ENZIMELOR MICROZOMIALE HEPATICE

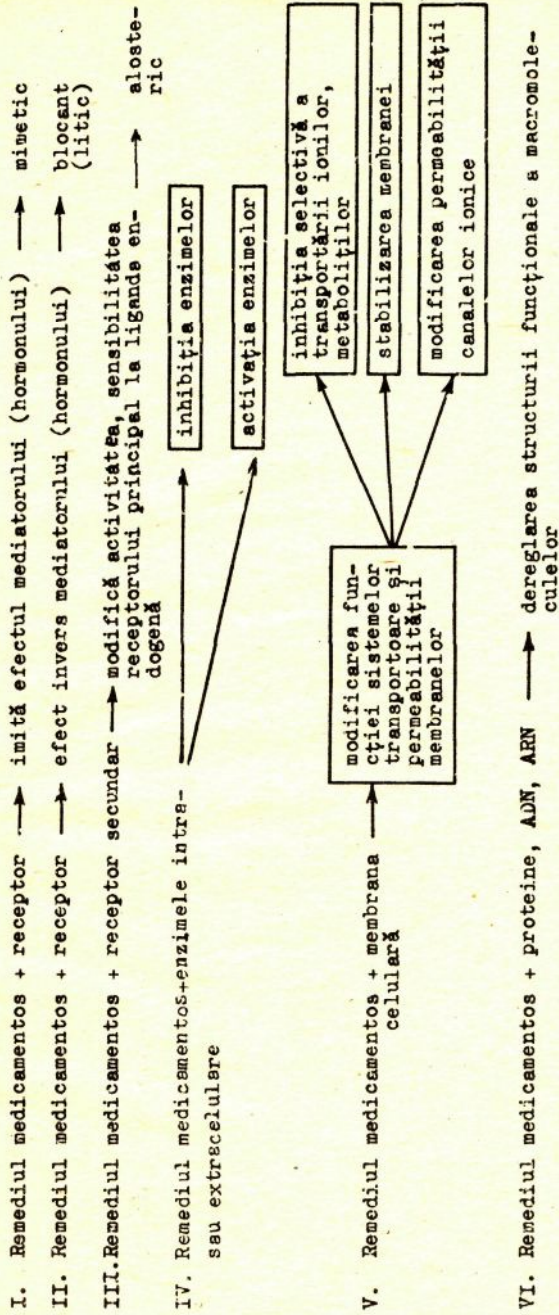
INDUCTORI (I + EM) → efect minor)

- barbituricele
- rifampicina
- fenitoina
- carbamazepina
- alcoolul etilic
- diazepamul, meprobamatul, spirinolactona timp îndelungat

SUPRESORI (S + EM) → efect major)

- levomicetina
- cimetidina
- alcoolul etilic (în stadiile terminale)

MECANISMELE TIPICE DE ACȚIUNE ALE REMEDIILOR
MEDICAMENTOASE



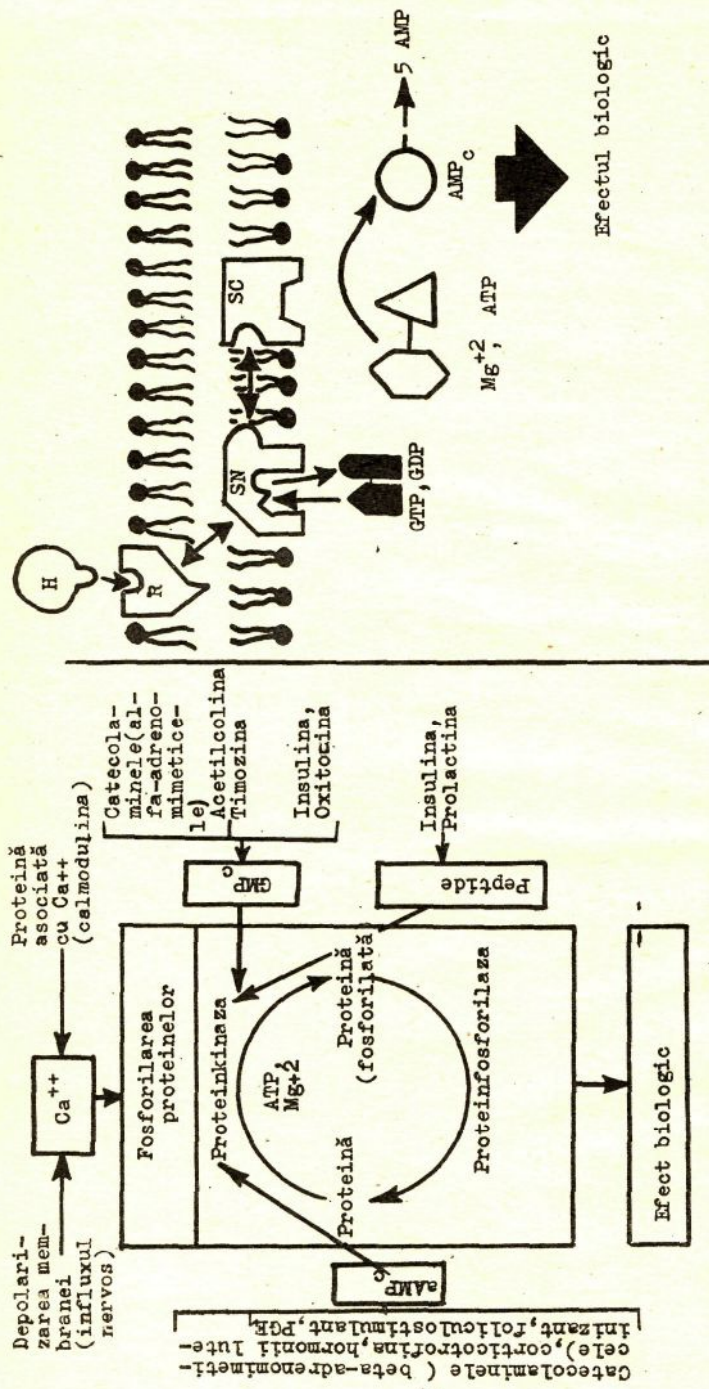


Fig. 4. Sistemul messenger calcic (după H. Scham- bach et al., 1986).
 Fig. 5. Modelul stimulării adenilat ciclazei de către hormon (după Rodbell, 1980)
 H - hormon; R - receptor; SN - subunitate nucleotid reglatoare; SC - subunitate catalizatoare (adenilat ciclaza)

| Fenomenul | Particularitățile | Particularitățile |
|---|--|---|
| CUMULAȚIA | <p>materiă - retenția metabolismului și eliminării preparatului în rezultatul patologicilor ei ficatului și rinichilor sau supra-dozării în raport cu viteza epurării lui din organism (de exemplu - barbituricele, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace etc), funcțională - când majorarea efectului curativ și apariția efectelor toxice precedă acumularea materiei a preparatului;</p> <p>micșorarea treptată sau dispariția completă a efectului substanței datorită: micșorării reactivității receptorilor; sporirii metabolismului; declanșării mecanismelor reglatoare homeostatice ce compensează efectele provocate de preparat;</p> | <p>sumările - la administrarea concomitentă a două preparate efectul lor se sumează;</p> <p>potențare - când efectul la administrarea a două preparate e mai mare decât suma lor;</p> |
| TOLERANȚA | <p>micșorarea treptată sau dispariția completă a efectului datorită: micșorării reactivității receptorilor; sporirii metabolismului; declanșării mecanismelor reglatoare homeostatice ce compensează efectele provocate de preparat;</p> | <p>micșorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor;</p> <p>direct - acționează asupra aceluiași receptor;</p> <p>indirect - acționează asupra diferitor receptori;</p> <p>chimic - substanțele conțin grupe chimice cu proprietăți opuse;</p> <p>fiziologic - acțiunea asupra aceluiași sau diferiți receptori cu efecte opuse;</p> <p>unidirecțional - când un preparat înlătură efectul altuia, iar cel din urmă nu înlătură efectul primului;</p> <p>bidirecțional - când preparatele concomitent înlătură efectul unuia la mărirea dozei sau concentrației;</p> |
| FENOMENUL REBOUND | <p>reactivarea reacțiilor sau proceselor oprimate de preparat cu acutizarea simptomelor maladiei de pînă la tratament;</p> | |
| FENOMENUL DE LIPSA | <p>inhibiția funcțiilor fiziologice la întreruperea bruscă a tratamentului datorită opririi funcției sau atrofiei organului respectiv (administrarea îndelungată a glucocorticoidelor);</p> | |
| DEPENDENȚA MEDICAMENTOSĂ (psihică și fizică) | <p>deprindere - necesitatea, de ordin psihologic, de a folosi preparatul pentru a obține efectul euforizant, anti-anxios, impresiei de desprindere de mediu, nepăsare de agresiuni și durere;</p> <p>sindromul de abstinență - vezi mai sus;</p> <p>ruperea bruscă a administrării drogului și se evidențiază prin dereglări psihice și somatice grave, chiar cu exitus letal</p> | <p>INDIFERENȚĂ - când efectele preparatelor nu se modifică la administrarea concomitentă</p> |

ACȚIUNEA NEGATIVĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN TIMPUL SARCINI

| Acțiunea | Termenul gravidității | Remediile medicamentoase / |
|--|-------------------------------|---|
| Embriotoxică (acțiune asupra zigotei și blastocitului pînă la implantare). | 1-3 săptămîni | Estrgenii, progestativele, deoxicorticosteronul, antimetaboliții (mercaptopurina, fluoruracilul), salicilații, barbituricele, sulfamidele etc. |
| Teratogenă (acțiune în perioada organogenezei) | 4-10 săptămîni | <p>I grup - foarte periculoase (absolut contraindicate gravidelor): talidomidul, metotrexatul, trietoprimul, androgenii, anticonceptionale.</p> <p>II grup - periculoase: antiepilepticele, dopanul, sarcolisina, antidiabeticele orale, etanolul, progesteronul.</p> <p>III grup - mai puțin periculoase: salicilații, levomitina, tetraciclinele, antituberculoasele, neurolepticele, anaprilina.</p> <p>Indometacina - provoacă închiderea ductului arterial înaintea de naștere.</p> <p>Aminoglicozidele - efect ototoxic.</p> <p>Beta-adrenomimeticele - dereglează metabolismul glucidic.</p> |
| Retotoxică (acțiune asupra fătului caracteristică substanței date) | mai des în ultimele săptămîni | |

REMEDII CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

REMEDII COLINOMIMETICE

Colinomimetice - substanțe, care imită acțiunea acetilcolinei (agoniști ai acetilcolinei) sau inhibă hidroliza ei de colinesterază și provoacă o sumă de efecte, condiționate de activarea colino-receptorilor în diferite organe. Sin. Parasimpatomimetice.

Localizația

M-colinoreceptorilor

Membrana postsinaptică a celulelor efortorii la terminațiile fibrelor colinergice postganglionare (inimă, ochi, bronșii, glandele salivare și lacrimare, musculatura netedă a tubului digestiv, vezica și căile biliare, rinichii, ureterele și vezica urinară);

SNC - scoarța cerebrală, formația reticulată, sistemul limbic;

Glandele sudoripare (fibre postganglionare simpatice)

N-colinoreceptorilor

SNC - neurohipofiză, celulele Renshaw, măduva spinării;

Medulosuprarenale;

Zona sinocarotidiană;

Plăcile terminale ale mușchilor striati (scheletici, respiratori, cavității bucale și laringelui, coardelor vocale etc.);

Membrana postsinaptică a ganglionilor simpatici și parasimpatici

EFFECTELE LA EXCITAREA M-COLINORECEPTORILOR

| Organul | Funcția fiziologică |
|--|--|
| Ochiul | micșorarea pupilei (mioză) micșorarea tensiunii intraoculare spasmul acomodației |
| Bronhii | bronhospasm; bronhoreea |
| Cardul | bradicardie, scăderea conductibilității atrioventriculare până la bloc |
| Vasele sanguine | o dilatație slabă a vaselor inimii, creierului, mușchilor striati |
| Tubul digestiv | contractarea musculaturii netede și creșterea motilității, relaxarea sfincterelor, hipersecreția glandelor digestive |
| Vezica biliară | contractarea ei și relaxarea sfincterului |
| Vezica urinară | contractarea detruzorului; relaxarea sfincterului |
| Glandele lacrimare, salivare, sudoripare | hipersecreția |

EFECTELE LA EXCITAREA N-COLINORECEPTORILOR

| Localizarea N-colinoreceptorilor | Prima fază (în doze mici) | Faza a doua (în doze mari) |
|---|--|--|
| I. Sistemul nervos central: | excitarea | inhibiția |
| - centrul respirator și vasomotor | excitarea | inhibiția |
| - scoarța cerebrală | îmbunătățirea stării subiective | relaxare |
| - hipofiza (eliberarea hormonului antidiuretic) | crește | se micșorează |
| - centrul vomei | excitarea | - |
| 2. Medulosuprenale | crește eliberarea adrenalinei | scade eliberarea adrenalinei |
| 3. Zona sinocarotidiană | excitarea reflectorie a centrilor respirator și vasomotor | inhibiția centrilor respirator și vasomotor |
| 4. Plăcile terminale ale mușchilor striați | ușurarea transmisiei neuromusculare | inhibiția transmisiei neuromusculare |
| 5. Ganglionii vegetativi | depolarizarea membranei și ușurarea transmisiei | inhibiția transmisiei |
| 6. ACȚIUNEA ASUPRA ORGANELOR ȘI SISTEMELOR (depinde de acțiunea centrală și periferică) | | |
| a) Sistemul cardiovascular: | | |
| - frecvența contracțiilor cardiace | se micșorează (excitarea vagusului) | crește (se mărește eliberarea adrenalinei și excitarea ganglionilor simpatici) |
| - presiunea arterială | se mărește (datorită excitației ganglionilor simpatici, centrului vasomotor, secreției adrenalinei și acțiunii vasoconstrictoare musculotrope directe) | se micșorează (în doze foarte mari) |
| b) secreția glandelor | crește | scade |
| c) motilitatea intestinală | crește | scade |
| d) pupilele | mioză | midriază |

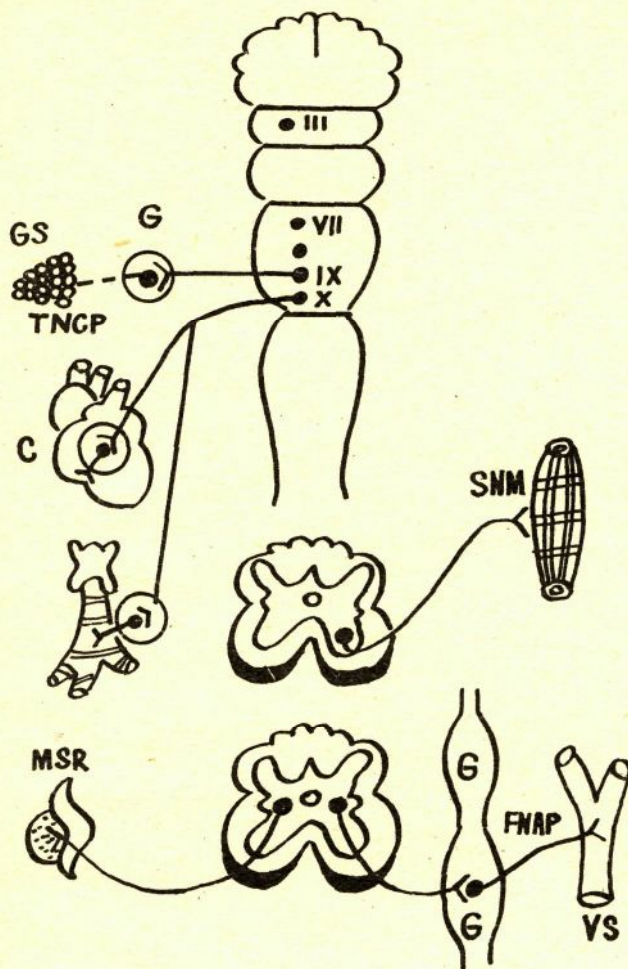


Fig.6. Sinapsele colinergice și adrenergice periferice
(schemă după Satoskar, Bhandarkar, 1986)

Acetilcolina e eliberată în ganglionii vegetativi (G), în terminațiunile nervoase postganglionare a neuronilor colinergici (TNCV), în sinapsele neuromusculare (SNM) și în terminațiunile din medulosuprarenală (MSR). Noradrenalina e eliberată în terminațiunile fibrelor adrenergice postganglionare (FNAP), adrenalina - în medulosuprarenală (MSR). C - cordul, VS - vas sanguin

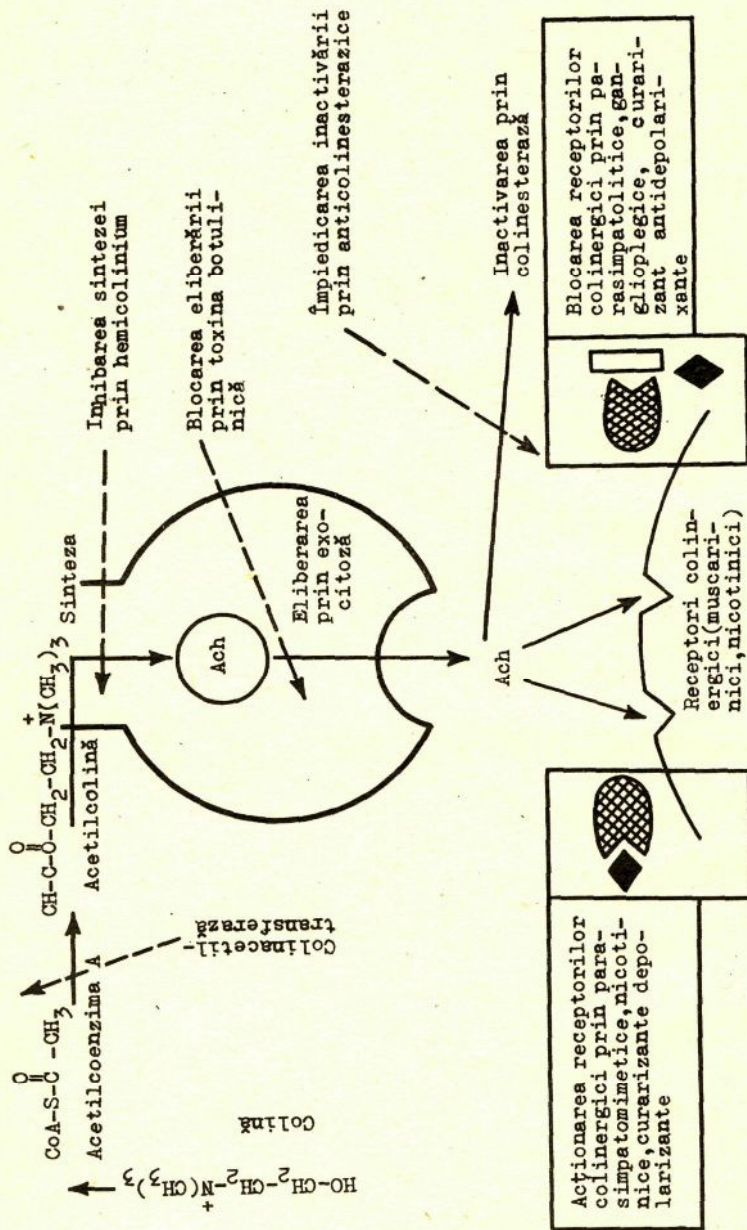
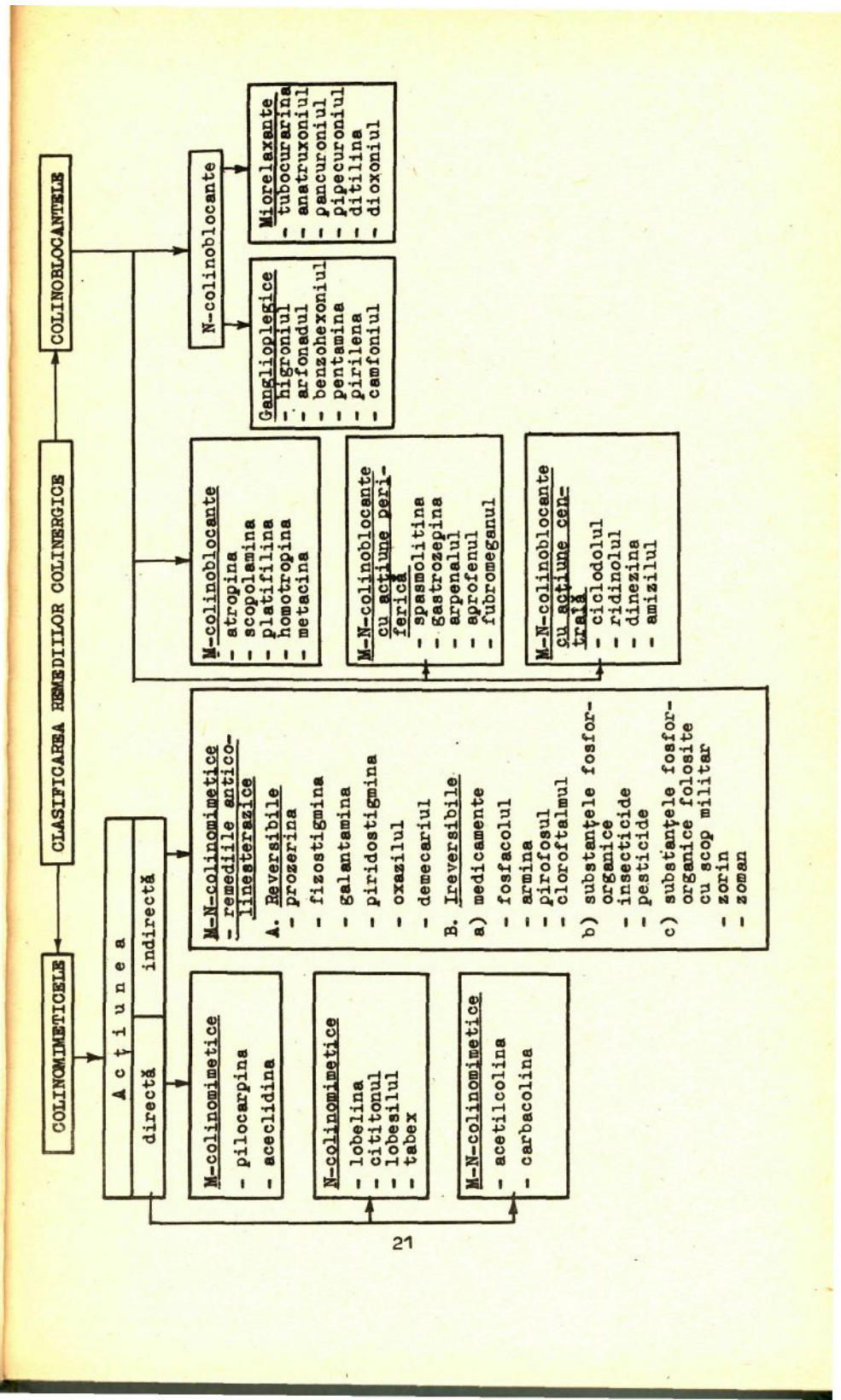
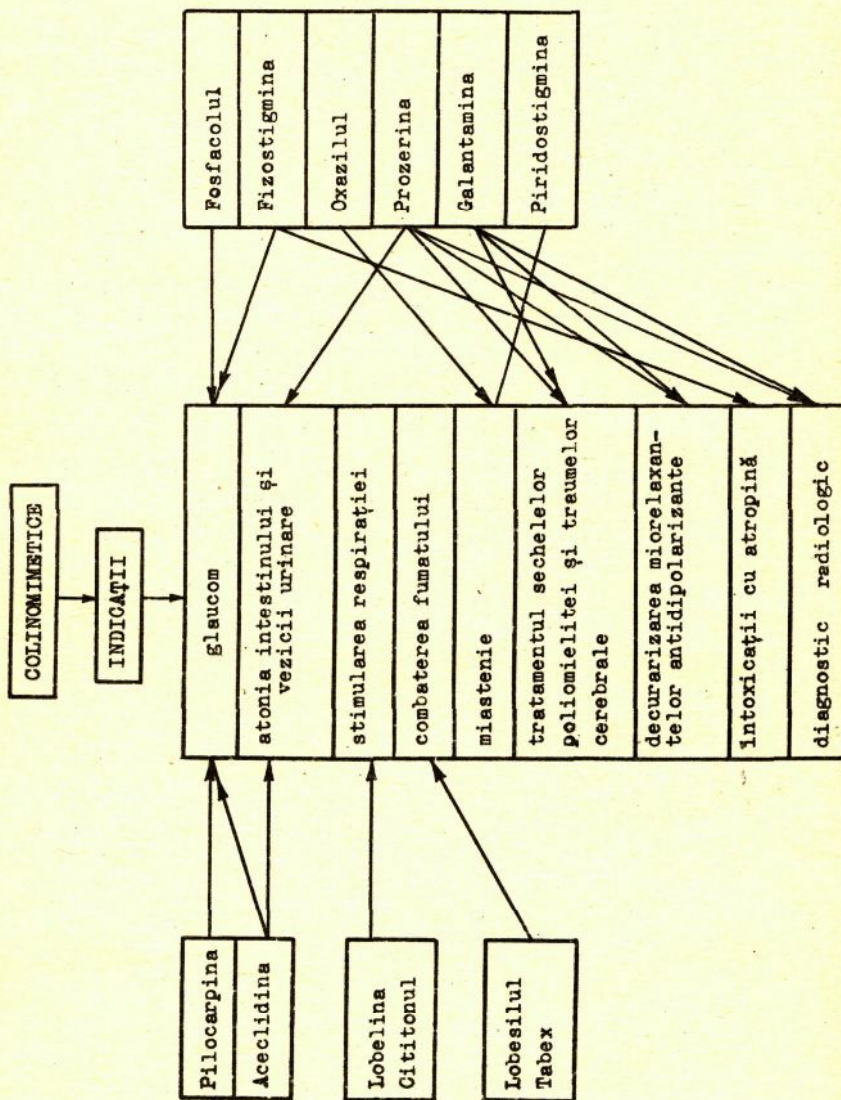


Fig. 7. Sinapsa colinergică, dispoziția biochimică și fiziologică a acetilcolinei (ACh) și influențarea



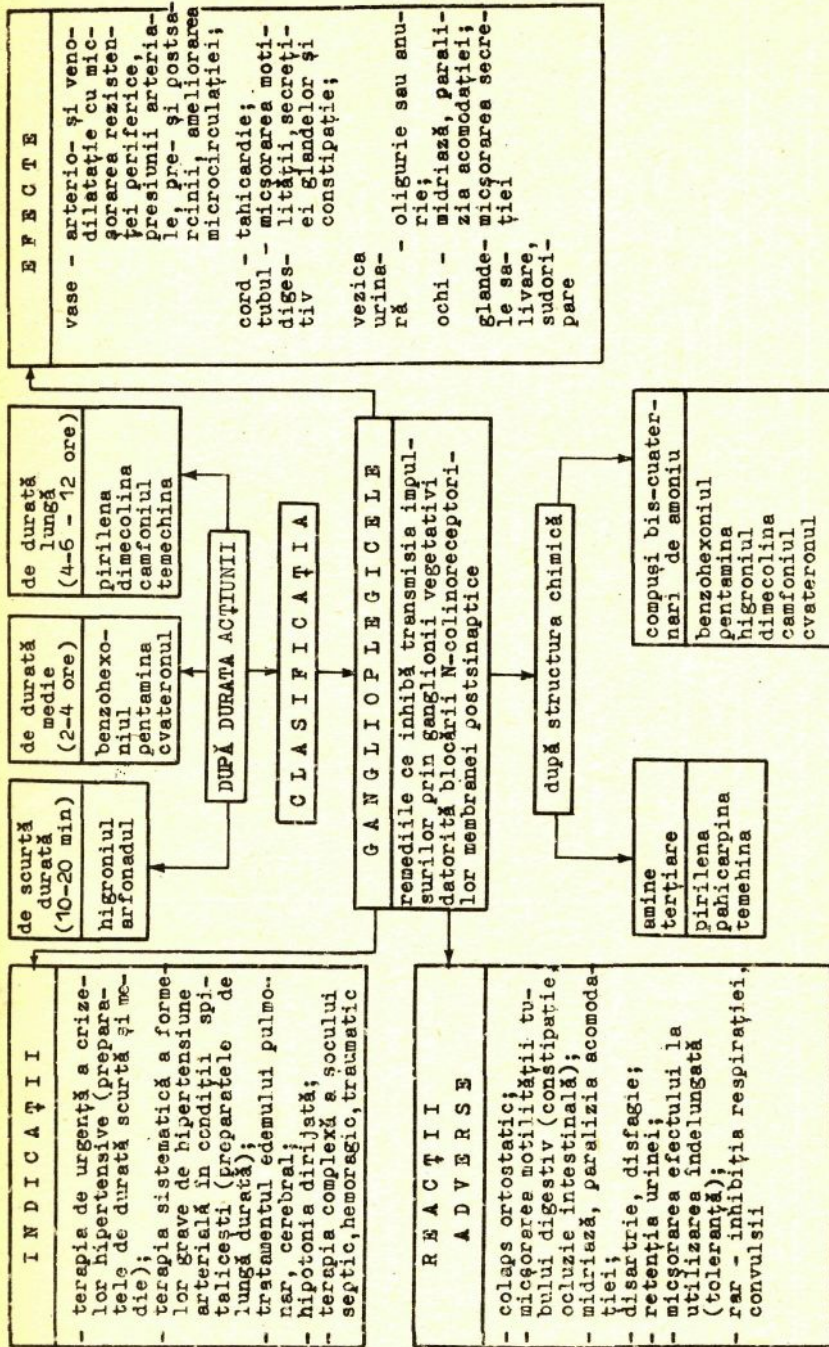


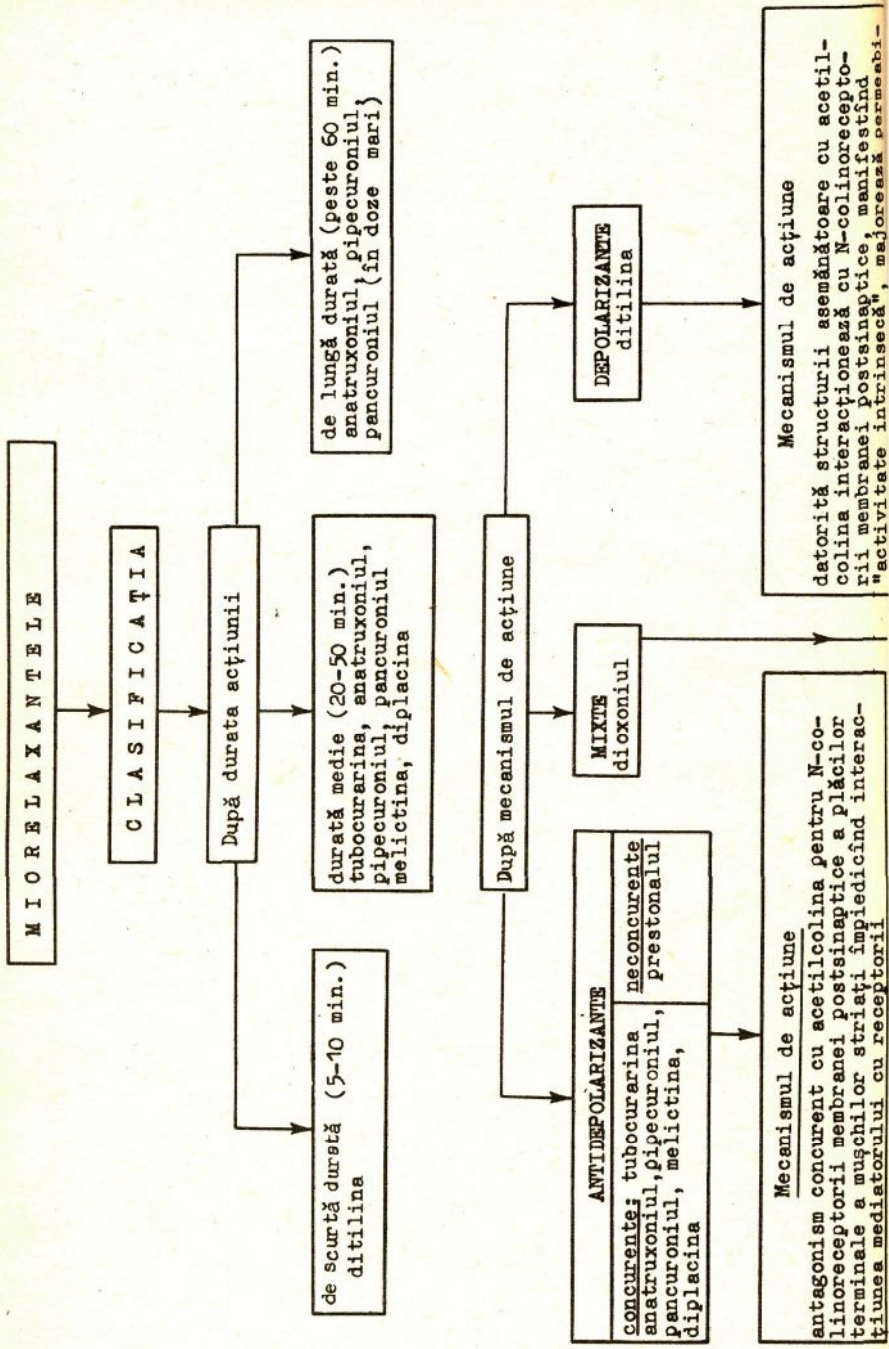
INTOXICATIA ACUTA CU CIUPERCI (BUREȚII PEȘTRIȚI) ȘI COMPUSII FOSFORORGANICI

| bureți peștriți | | compuși fosforoorganici | |
|---|---|---|---|
| tabloul clinic | tratamentul | tabloul clinic | tratamentul |
| <ul style="list-style-type: none"> - mioză - spasmul acomodației - hipersalivație - bronhospasm - bronhoree - bradicardie - bloc atrioventricular până la stop cardiac - motilitate mărită (ce poate fi văzută vizual) - hipersecreție - relaxarea sfincterelor (greață, vomă, diaree) - poliurie - rar - convulsii | <p>M-colinoblocante (atropină în doze obișnuite și repetarea la necesitate)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - mioză - spasmul acomodației - hipersalivație - transpirație - bronhospasm - bronhoree - bradicardie - bloc atrioventricular - mărirea motilității - relaxarea sfincterelor însoțite de hipersecreție (greață, vomă, diaree) - poliurie - convulsii <p><u>Gradul intoxicațiilor</u></p> <p>I Grad - faza miotică</p> <p>II Grad - faza bronhospastică</p> <p>III Grad - faza convulsivă</p> <p>A. Predominanța efectelor M-colinolitice</p> <p>B. Predominanța efectelor M-colinomimetice</p> | <p>A. M-colinoblocante (atropina)</p> <p>1 - doza de atac</p> <p>2 - doza de menținere</p> <p>I grad - 1-2 ml atropină s/c sau i/m, apoi câte 0,5 ml s/c peste fiecare 30 min</p> <p>II grad - 2-4 ml atropină i/m sau i/v, apoi câte 1-2 ml peste fiecare 10 min.</p> <p>III grad - 4-8 ml atropină i/v sau i/m, apoi câte 2-3 ml fiecare 3-8 min i/v, i/m</p> <p>În toate gradele de intoxicație atropina se administrează până la o atropinizare ușoară.</p> <p>B. Reactivatorii colinesterazei</p> <p>- izonitrozina</p> <p>- dipiroximul</p> |

M-COLINOLOCANTE

| E f e c t e | I n d i c a ț i i | I n t o x i c a ț i i c u M-colinoblocante |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - midriază; - mărirea presiunii intraoculare; - paralizia acomodatiei; - micșorarea secreției glandelor lacrimare, salivare, sudoripare, digestive, bronșice; - bronhodilatatie; - tahicardie; - mărirea conductibilității cordului; - crește consumul de oxigen; - presiunea arterială se modifică neînsemnat; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv; - contractarea sfincterelor tubului digestiv; - contractarea sfincterului vezicii urinare. | <ul style="list-style-type: none"> - irite, iridociclitice; - carctarea retinei, determinarea ochelarilor; - premedicație; - breditimii, blocul atrioventricular; - bronșite cronice, sctm bronșic; - colicele intestinale, biliare; renale; - boala ulcerosă; - enterite, colite, cistite; - intoxicații cronice cu plumb; - intoxicații cu bureți peștriți și compuși fosfororganici; - proflaxia cinetozelor; - parkinsonism. | <p><u>Tabloul clinic:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - midriază; - sclerele uscate, strălucitoare; - fotofobia; - privirea îndreptată în infinit; - pielea uscată, fierbinte, hiperemiată; - hipertermia; - uscăciune în gură; - hidrofobia; - disfagia, dizartria; - modificarea tembrului voci; - excitație motorie și verbală; - dereglarea memoriei, orientății; - halucinații; - respirație amfoteră; - tahicardie; - puls mărit, aritmie, deficit de puls; - atonie intestinală; - constipație; - oligurie sau anurie; - convulsii, comă. <p><u>Tratamentul:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacientul în încăpere rece și în- tunecoasă; - spălături gastrice; - cateterizarea vezicii urinare; - tranchilizante; - antidoti - remediile anticolinesterazice (fizostigmina, mai slab prozerina și Galentamina). |





Blocul neuro-muscular se manifestă:

- a) paralizie lentă fără fază de fibrilație și amplificare a contracțiilor înainte de bloc;
- b) lipsesc durerile musculare postanestezice;
- c) nu se modifică permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni și nu se pierde potasiul din celulă;
- d) nu survine o micșorare secundară a contractilității;

Principiile decurării

se administrează remediile anticolinesterazice (prozerina, galantamina, piridostigmina) datorită blocării acetilcolinesterazei, care duce la acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică și antagonismul concurent între mediator și miorelaxant. Concomitent se utilizează atropina, care înlătură efectele M-colinomimetice ale remediilor anticolinesterazice.

litatea membranei pentru ioni, provocând depolarizarea ei. Membrana depolarizată pierde capacitatea de a efectua procesele de depolarizare - repolarizare. În rezultat impulsurile nu se transmit.

Blocul neuro-muscular se manifestă:

- a) fază scurtă de contracții sau fibrilații de obicei în anumită ordine (cutia toracică, gâtul, abdomenul, extremitățile);
- b) în perioada postanestezică sint frecvente durerile musculare (mai ales la copii);
- c) crește permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni cu pierderea de potasiu și slăbiciune musculară

Principiile decurării

antagoniști nu sint. Se utilizează singele proaspăt conservat, ce conține butirilcolinesteraza, ce hidrolizează ditilina sau se menține respirația artificială.

I N D I C A Ț I I

- 1 Relaxarea coardelor vocale, mușchilor laringelui și gâtului înainte de intubație (ditilina).
- 2 Relaxarea mușchilor în efectuarea diferitor intervenții chirurgicale.
- 3 Transferarea bolnavilor la respirația artificială (în intoxicații cu hipnotice, tranchilizante, anticolinesterazice, în intervenții chirurgicale toracice).
- 4 Repoziția oaselor în fracturi și luxații.
- 5 Tratamentul simptomatic al convulsiilor.

REMEDII ADRENERGICE

Adrenomimetice - remedii, care posedă afinitate înaltă la toate sau la anumite tipuri de adrenoreceptori și activitate intrinsecă, datorită cărui fapt reproduc influența excitantă și inhibantă a sistemului simpato-adrenergic asupra funcțiilor și metabolismului diferitor organe. Sin. simpatomimetice.

Localizația α -adrenoreceptorilor

| α_1 (postsinaptici) | α_2 (pre- și postsinaptici) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - vase (pielii și mucoaselor, mezenteriale, renale, mai puțin în coronare și cerebrale de diametru mare); - musculatura netedă a intestinului; - sfincterele intestinului, stomacului, vezicii urinare; - capsula splinei; - mușchiul radial al irisului; - ficat; - miometriul uterului gravid; - mușchii foliculelor părului; | <ul style="list-style-type: none"> - vase și musculatura netedă a organelor interne (situate extraneuronal); - țesutul adipos; - trombocite; - membrana presinaptică; - pancreas |

EFECTELE LA EXCITAREA α -ADRENORECEPTORILOR

| α_1 | α_2 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - constricția vaselor cu creșterea rezistenței periferice; - relaxarea musculaturii netede; - constricția sfincterelor tubului digestiv și vezicii urinare; - contractarea capsulei splinei; - contractarea uterului gravid; - midriază (contractarea mușchiului radial al irisului); - activarea glicogenolizei în ficat; - contractia mușchilor foliculelor părului; - efect inotrop pozitiv | <ul style="list-style-type: none"> - constricția vaselor; - creșterea peristaltismului organelor interne cu musculatura netedă; - lipoliză; - agregarea trombocitelor; - micșorarea secreției insulinei; - inhibiția eliberării mediatorului din membrana presinaptică |

LOCALIZAȚIA β -ADRENORECEPTORILOR

| β_1 | β_2 |
|---|--|
| <p>Miocard; Musculatura netedă a intestinului și vezicii urinare; Țesutul adipos;</p> | <p>bronhii; miometriu; vase (mușchilor scheletici, corona- riene, cerebrale de diametru mic); ficat; mușchii scheletici; mușchiul ciliar; trombocite; membrana lizozomilor; aparatură juxtaglomerulară; pancreas; epiteliul bronhiilor; măduva spinării; membrana presinaptică</p> |

EFECTELE LA EXCITAREA β -ADRENORECEPTORILOR

| β_1 | β_2 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - efect cronotrop pozitiv (crește FCC); - efect inotrop pozitiv (mărirea contractilității); - efect dromotrop pozitiv (crește conductibilitatea prin sistemul conductibil și miocard); - intensificarea metabolismului în miocard; - activarea lipolizei; - scăderea motilității intestinale și vezicii urinare | <ul style="list-style-type: none"> - relaxarea bronhiilor; - relaxarea miometrului; - relaxarea vaselor; - activarea glicogenolizei în ficat; - activarea glicogenolizei în mușchii scheletici; - spasmul acomodatiei; - inhibiția eliberării enzimelor lizosomale; - inhibiția agregăției trombocitelor; - crește secreția insulinei; - crește secreția reninei; - crește secreția mucoizilor și surfactantului; - activarea eritropoezei la stadiile inițiale; - crește eliberarea mediatorului din membrana presinaptică. |

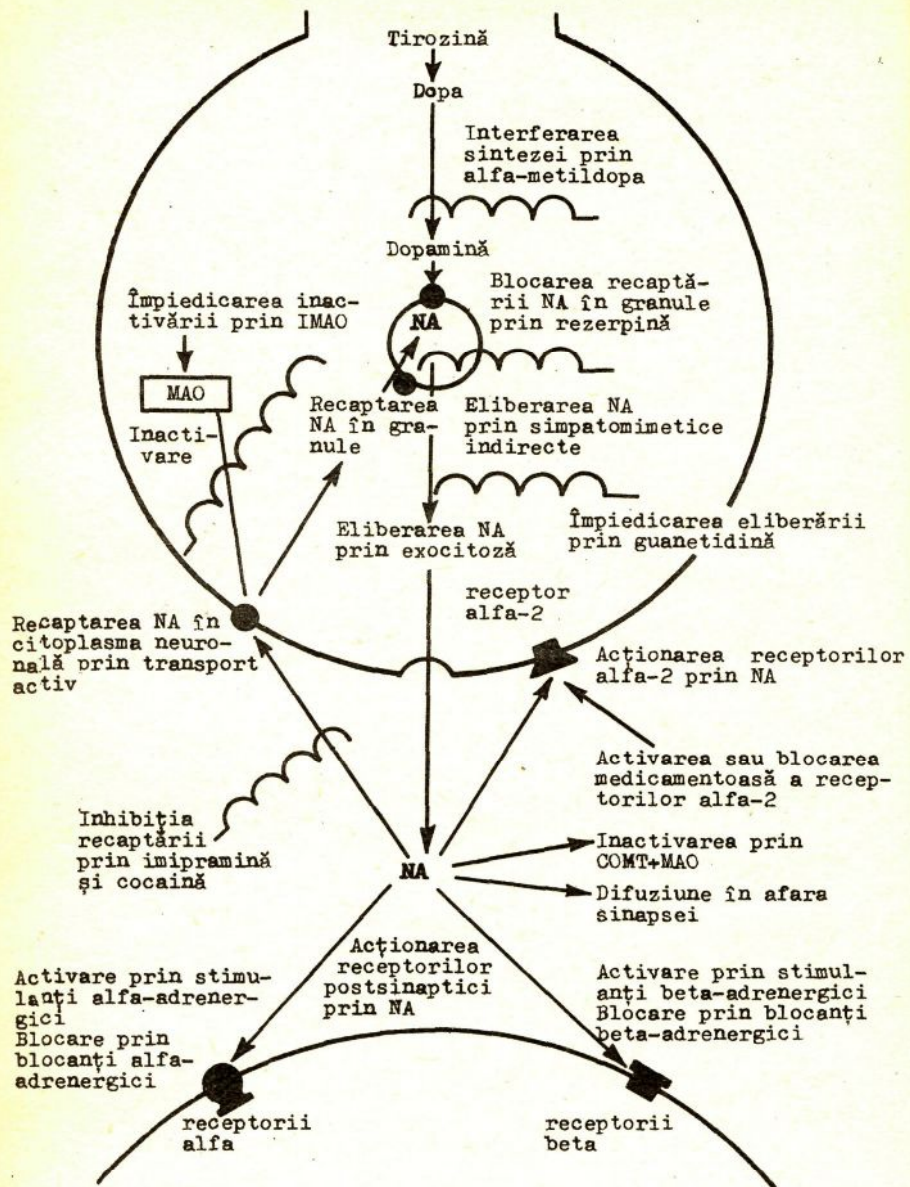


Fig. 8. Sinapsa adrenergică (noradrenergică), dispoziția biochimică și fiziologică a noradrenalinei (NA) și influențarea sa medicamentoasă (schematic, după Stroescu, 1989).

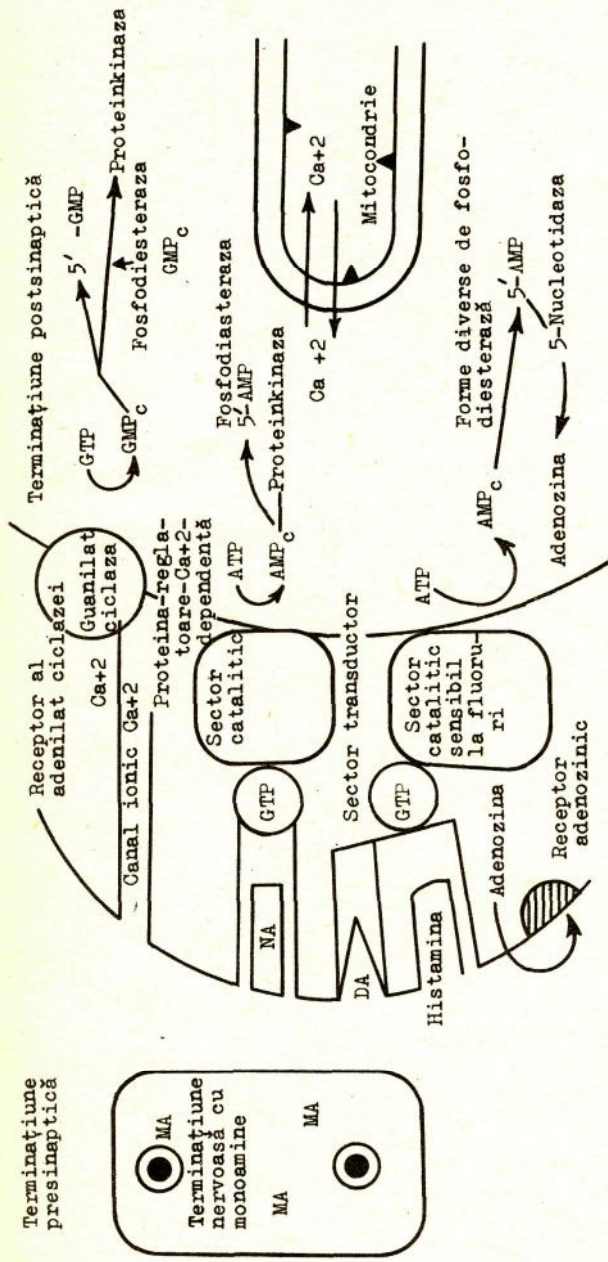
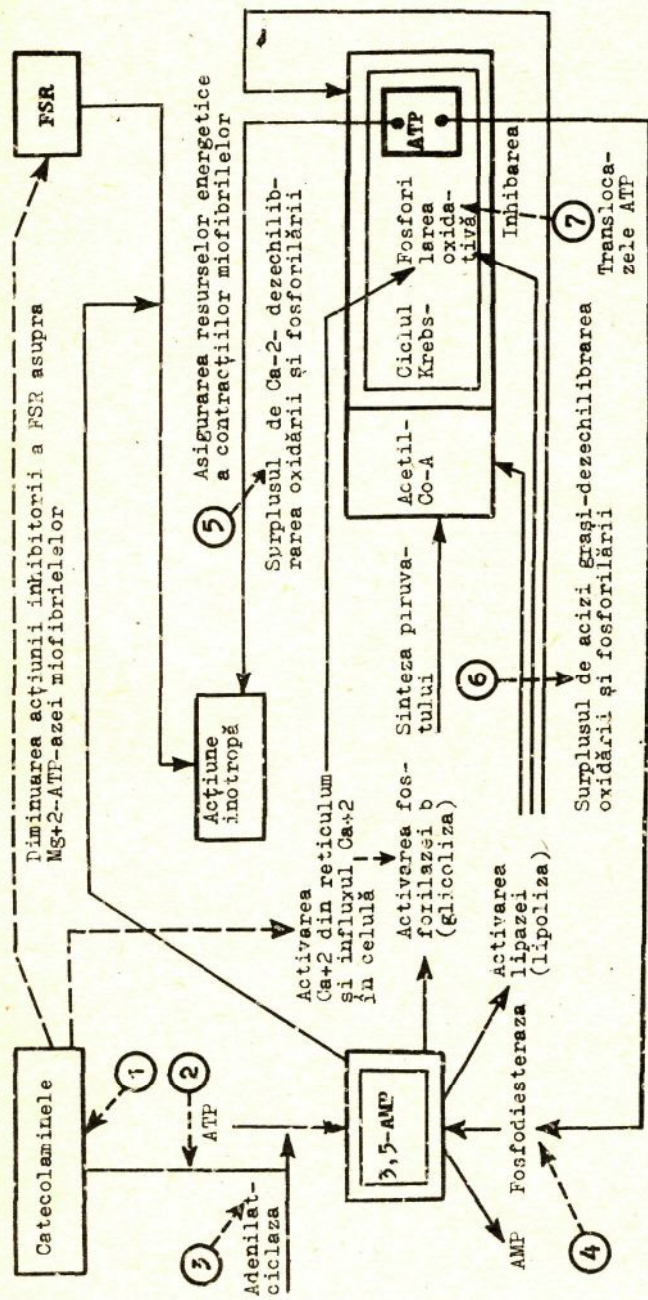


Fig. 9. Interacțiunea dintre diferiți componenți ai sistemelor adenilat ciclaza, guanilat-ciclaza și fosfodiesteraza în terminațiunea nervoasă (după Palmer, 1982).



Inhibiția activității fosfodiesterazei

Fig. 10. Mecanismul acțiunii catecolaminelor asupra metabolismului energetic și proprietăților contractile ale cardiomiocitelor (după Găura, Cudrin, 1983).
 Cifrele indicate în cerc reprezintă remediile farmacologice, ce inhibă acțiunea cardiotonică a catecolaminelor; 1 - inhibitorii sintezei și remediile ce inactivează catecolaminele; 2-remediile ce inhibă captarea catecolaminelor de către miocard; 3-adrenoblocanțele membranostabilizatoare ce inhibă eliberarea adenilat ciclazei; 4-activatorii fosfodiesterazei; 5-antagoniștii Ca+2; 6-inhibitorii lipolizei; 7-remediile ce favorizează transportul electronilor și sporul O₂ la mitocondrii.

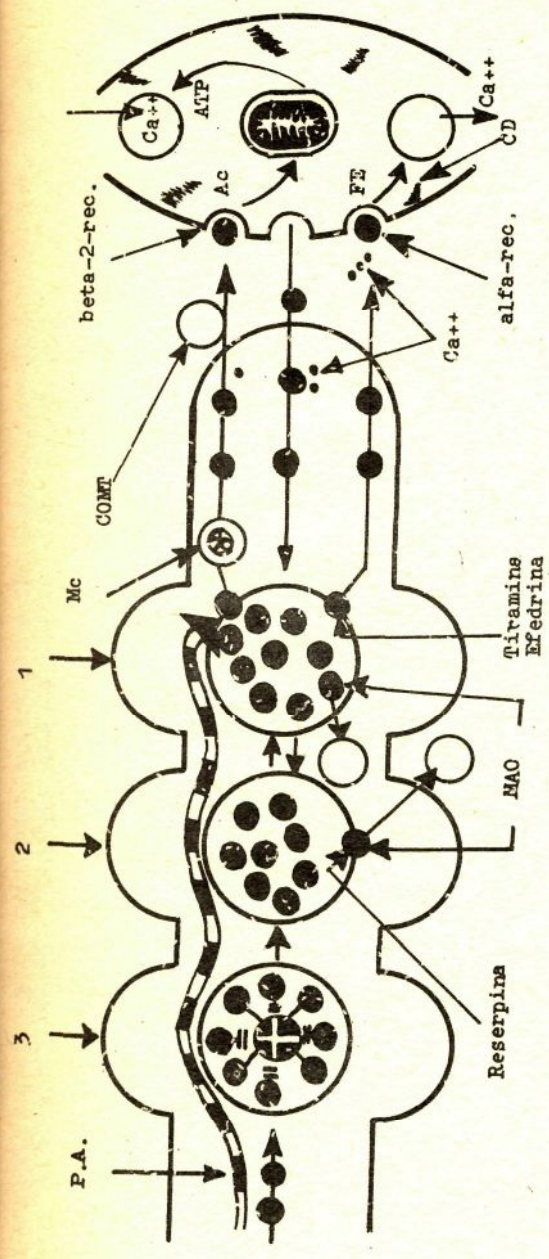


Fig. 11. Sinapsa neuro-musculară (muşchi netezi, după Isscov, 1983)

1 - fondul labil; 2 - fondul fixat; 3 - fondul de rezervă a noradrenalinei (NA);
 P.A. - potențial de acțiune. Săgețile mari în sinapsă - migrarea NA la receptori
 și recaptarea neuronală a mediatorului; Enzimele - monoaminoxidaza (MAO); catecolorto-
 metiltransferaza (COMT); adenilat ciclaza (Ac); fosfodiesteraza (FE). Cercululețele albe
 în celulă - rețeaua sarcoplasmatică, CD - corpi denși; Mc - mitocondrie

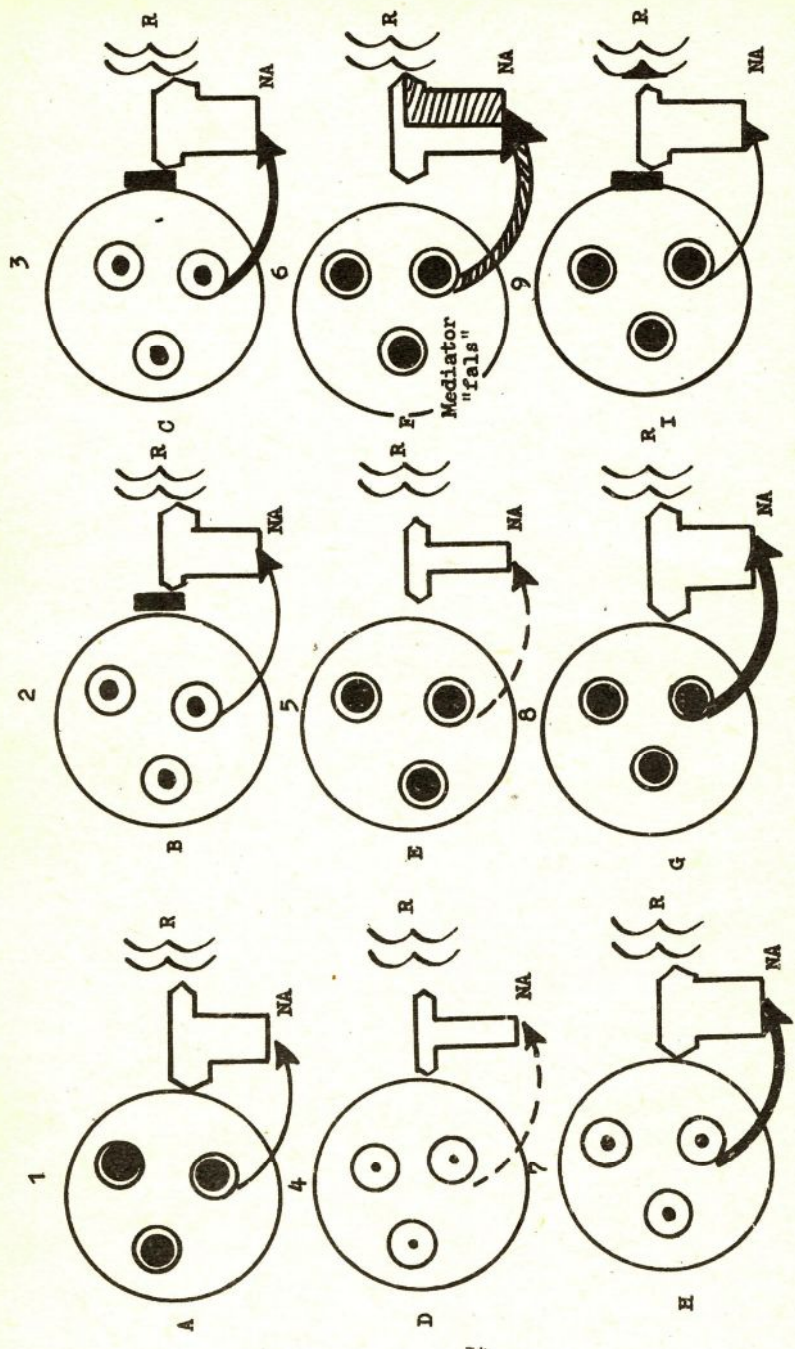


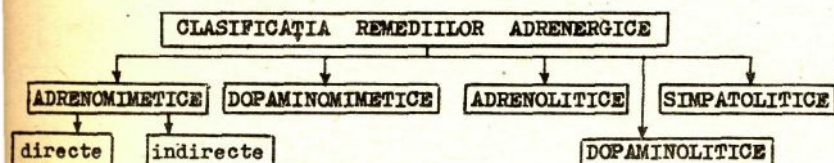
Fig. 12. Acțiunea remediiilor medicamentoase asupra proceselor de recaptare și eliberare a noradrenalinei (NA). 1-A-norma; 2-B-cocaina, imizina; 3-C-fenamina; 4-D-reserpina; 5-E-Guanetidina; 6-F-metildopa; 7-H-tiramina; 8-G-Inhibitor MAO; 9-I-alfa-blocator. R-receptor. R-receptor (după Satoskar, 1986)

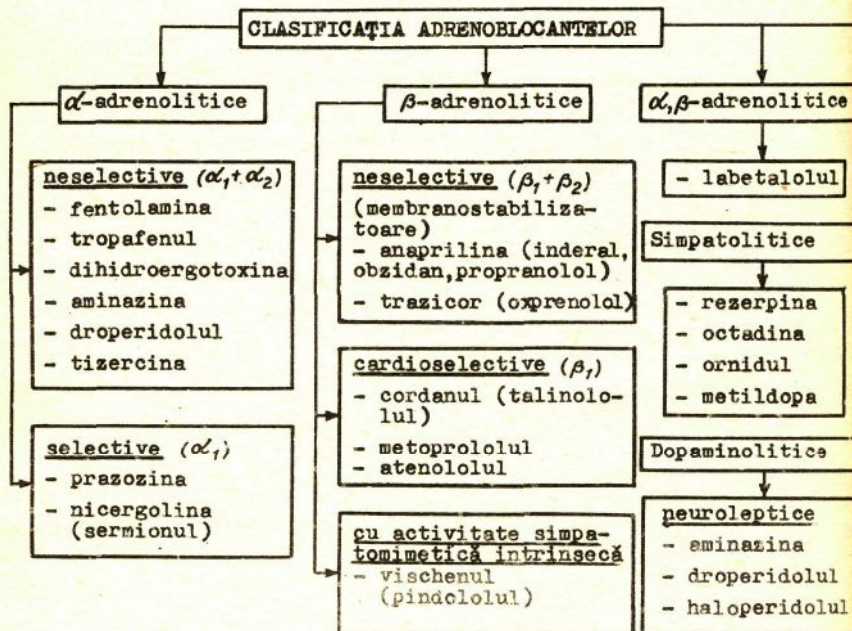
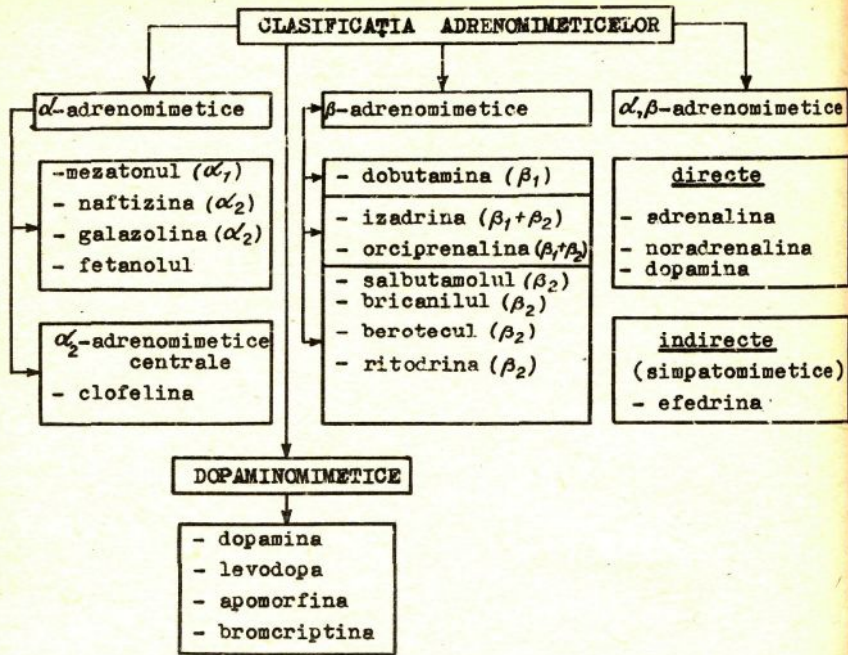
LOCALIZAȚIA D-RECEPTORILOR

| D ₁ | D ₂ |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - musculatura netedă a vaselor renale, mezenteriale, coronariene și cerebrale; - musculatura netedă a sfinctereilor esofagului, stomacului și intestinului; - miocard; - pancreas; - SNC (sistemul extrapiramidal, hipotalamus, trigger zona centrului vomei) | <ul style="list-style-type: none"> - membrana presinaptică a terminațiilor simpatice; - membrana presinaptică a fibrelor preganglionare |

EPECTELE LA EXCITAREA D-RECEPTORILOR

| D ₁ | D ₂ |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - relaxarea vaselor; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv; - efect inotrop pozitiv (mărește contractilitatea) fără tahicardie; - crește secreția insulinei; - crește activitatea motorie (căilor extrapiramidale); - scade secreția prolactinei (hipotalamus); - greață, vomă | <ul style="list-style-type: none"> - scăderea eliberării catecolaminelor; - scăderea eliberării acetilcolinei și inhibiția transmisiei în ganglionii vegetativi |





FARMACODINAMIA α - și β -ADRENOMIMETICELOR

E f e c t e l e

| vase | cord | musculatura netedă | metabolism |
|--|---|--|---|
| <p>constricția vaselor — crește rezistența periferică, crește presiunea;</p> <p>redistribuiția sîngelui în organele vitale (cîr, cord, plămîni);</p> <p>crește presiunea în artera pulmonară pînă la edem pulmonar;</p> <p>crește sarcina asupra cordului (e posibilă insuficiența coronară acută);</p> <p>datorită constricției arteriolelor, metarteriolelor, sfincterelor precapilare are loc reducerea microcirculației cu hipoxie, acidoză sau necroza țesuturilor.</p> | <p>efect cardiostimulator puternic;</p> <p>a) crește frecvența contracțiilor cardiace;</p> <p>b) crește volumul sistolic și minut-volumul;</p> <p>c) crește conductibilitatea;</p> <p>d) crește automatismul;</p> <p>e) crește contractilitatea;</p> <p>2. se intensifică metabolismul (glicogenoliza, creșterea necesității în O₂, se dezvoltă acidoză, hipoxie care duce la angină pectorală și dereglări de ritm)</p> | <p>bronhodilatație;</p> <p>micșorarea motilității tubului digestiv (α, β);</p> <p>tonizarea sfincterelor (α);</p> <p>dilatarea pupilei și scăderea presiunii intraculare</p> | <p>activația glicogenolizei (hiperglicemie);</p> <p>în mușchii scheletici hiperlactacidemie;</p> <p>activația lipolizei</p> |

FARMACODINAMIA α_1 - și α_2 -ADRENOMIMETICELOR

| Indicații | Contraindicații | Reacții adverse |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - stop cardiac (intracardiac adrenalină 0,3-0,5 ml în 10 ml soluție izotonică cu masaj indirect); - hipotonie acută (noradrenalină, mezaton, dopamină, adrenalină); - combaterea acceselor de astm bronșic și tratamentul lui (adrenalină, efedrină); - șoc anafilactic (adrenalină); - coma hipoglicemică (adrenalină); - la administrarea anestezicelor locale (adrenalină, mezaton); - rinite (galazolină, naftizină); - conjunctivite (adrenalină, mezaton) | <ul style="list-style-type: none"> - maladii organice ale cordului; - boala hipertonică; - ateroscleroza vaselor cerebrale și coronariene; - hipertiroidism; - diabet zaharat; - colici renale și biliare | <ul style="list-style-type: none"> - necroză; - coma hiperglicemică; - aritmii; - acces de angină pectorală; - edem pulmonar; - ischemie renală cu insuficiență renală; - hemoragii subarahnoidale |

FARMACODINAMIA β -ADRENOMIMETICELOR

| E F E C T E | I n d i c a ț i i | Contraindicații | Reacții adverse |
|---|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - efect cardiostimulator: a) crește FOC (efect cronotrop pozitiv), b) crește contractilitatea (efect inotrop pozitiv) cu mărirea volumului sistolic, minut-volumului și scăderea rezistenței periferice; c) crește conductibilitatea (efect dromotrop pozitiv) în sistemul conductibil și miocard; d) activă metabolismul cardiac (utilizarea ATP-ului, glicogenului, care cu timpul duce la acidoză, hipoxie, acumularea de acizi grași, pierderea de potasiu ce pot provoca accese de angină pectorală și aritmii cardiace; - dilatarea vaselor mușchilor scheletici, coronariene, cerebrale, scăderea rezistenței periferice și presiunii arteriale; - bronhodilație; - mărirea secreției surfactantului și funcției epitelului; - relaxarea miometrului; - stimularea eritropoezei; - activă glicogenolizei | <ul style="list-style-type: none"> - bradiaritmii sinusale; - bloc atrioventricular; - insuficiența cardiacă acută (dobutamina); - coronarospasm; - dereglări ale circulației cerebrale de tip ischemic; - endarteriite; - combaterea acceselor și tratamentul astmului bronșic; - preîntâmpinarea nașterii premature și avortului; - stimularea eritropoezei | <ul style="list-style-type: none"> - maladii organice ale cordului | <ul style="list-style-type: none"> - tahicardie, aritmii; - accese de angină pectorală |

D O P A M I N O M I M E T I C E L E

| Preparatele | Caracteristica |
|--------------|--|
| DOPAMINA | <ul style="list-style-type: none"> - in doze fiziologice exercită acțiune asupra dopaminoreceptorilor; in doze medii asupra beta-receptorilor, iar in doze mari și asupra alfa-receptorilor; - se indică: 1) tratamentul diferitor șocuri (cardiogen, endotoxic, septic); 2) insuficiența cardiacă acută; 3) pentru reducerea hipertensiilor circuitului mic la nou-născuți în hipoxie; 4) pentru susținerea inimii și tonizarea vaselor la nou-născuți în hipoxie; - dopamina la nou-născuți (mai ales prematuri) penetrează bariera hematoencefalică, se inactivează mai lent, fapt ce poate duce la creșterea concentrației la infuzia îndelungată și la activarea beta și alfa-receptorilor. - micșorează secreția prolactinei datorită activității structurilor hipotalamusului (ce produc prolactoliberina) sau edenohipofizei; - restabilește funcția ovarelor și ciclul menstrual dacă acestea sînt derulate de hiperprolactonemie (se utilizează în tratamentul sterilității de această genă); - micșorează lactația; - micșorează secreția hormonului somatotrop din cancerul hipofizar (se utilizează în acromegalie); - poate provoca vomă datorită excitării receptorilor dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei; - poate produce hipotensie datorită activității dopamino- și beta-receptorilor vaselor; - activează preponderent receptorii dopaminergici din zona declanșatoare a centrului vomei (se consideră ca un remediu vomitiv - însă rar utilizat); - predecesorul dopaminei, noradrenalinei, adrenalinei; - nu este inactivată de MAO și COMT, se absoarbe bine din intestin, pătrunde în țesuturi și în SNC; - se utilizează în parkinsonism, distonie; boala ulcerosă; - la copii se utilizează pentru diagnosticul retenției creșterii (mărește secreția hormonului somatotrop la copii cu hiposomatotropism fără dereglări hipofizare și hipotalamice); - pot surveni - greață, vomă, micșorarea presiunii arteriale, rareori tahicardie, dereglarea somnului, hiperchinezie |
| BROMCRIPTINA | |
| APOMORFINA | |
| LEVODOPA | |

ALFA-ADRENOLICANTELE

| Efecte | Indicații | Contraindicații | Reacții adverse |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - dilatarea vaselor, ce duce la scăderea rezistenței periferice și presiunii arteriale; - ameliorarea microcirculației; - tahicardie reflectorie (ca rezultat al hipotensiei și sporirii eliberării catecolaminei din membrana presinaptică datorită blocării α_2-receptorilor presinaptici); - acțiune indirectă asupra inimii ce duce la scăderea rezistenței periferice, micșorarea presarcinei, care provoacă reducerea hipertenziei în circuitul mic, fapt ce se răsfrânge pozitiv asupra activității ventricolului stâng (se micșorează lucrul lui, precum și presiunea telediastolică), iar apoi se reduce și post-sarcina. Toate acestea, dacă nu este tahicardie, duc la micșorarea travaliului cordului și necesității în oxigen. Se îmbunătățește circuitul coronarian; - acțiune bronholitică (datorită majorării sensibilității β_2-receptorilor, precum și dilatării sfincterelor predalveolare mărind astfel suprafața efectivă respiratoare) | <ul style="list-style-type: none"> - combaterea puseelor (crizelor) hipertensive; - tratamentul șocului traumatic, cardiogen, combuziv (numai după normalizarea presiunii arteriale); - diagnosticul, tratamentul și pregătirea proepretorie a bolnavilor cu feocromocitom; - insuficiența cardiacă acută și cronică; - tratamentul complex a astmului bronșic; - tratamentul ulcerelor trofice ale Gambei; - tratamentul complex a atoniei intestinale postoperatorie; - edem pulmonar cu hipertensiă în circuitul mic; - oprirea metroragiilor în perioade postnatale; - profilaxia și tratamentul tromboflebitelor; - endarteriite, boala Raynaud | <ul style="list-style-type: none"> - afecțiuni organice a cordului; - gastrită și ulcer (cu precauție) | <ul style="list-style-type: none"> - colaps ortostatic; - tahicardie; - creșterea peristaltismului intestinal și secreției sucului gastric (greață, vomă, diaree, acutizarea ulcerului, dureri în abdomen); - hipoglicemie |

BETA-ADRENOBLOCANTELE

| E f e c t e | Indicații | Contraindicații | Reacții adverse |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - efect cronotrop negativ (scade FCC); - efect inotrop negativ (scade contractilitatea); - efect dromotrop negativ (scade conducibilitatea); - efect batmotrop negativ (scade excitabilitatea); - acțiune hipotensivă datorită: a) micșorării lucrului cordului, b) blocadei β-adrenoreceptorilor presinaptici, ce duce la micșorarea eliberării mediatorului; - inhibiția secreției reninei, ce duce la micșorarea producției angiotenzinei II și aldosteronului; acest efect contribuie de asemenea la micșorarea presiunii arteriale (mai ales în hipertoniile renale); - activitate psiho-sedativă moderată datorită penetrării prin bariera hematoencefalică (este considerat ca tranchilizant de zi) ce duce la înlăturarea spaimii, excitabilității, emoțiilor negative, insomniei; - inhibă lipoliza și glicogenoliza | <ul style="list-style-type: none"> - boala ischemică (angina pectorală, infarctul miocardic); - hipertensiunea arterială; - aritmii; - tireotoxicoză; - la gravide cu toxicoze în a doua jumătate; - la copii cu tetradă Fallo; - cardiopatiile hipertrofice; - la copii excitabili (tremor, spaimă pe fondul tahiaritmiilor) | <ul style="list-style-type: none"> - insuficiența cardiacă; - bloc atrioventricular; - accesele de astm bronșic; - boala ulcerosă; - diabetul zaharat; - Gravditates; - hipertensia circuitului mic; - dereglarea vascularizării membrilor inferioare | <ul style="list-style-type: none"> - insuficiența cardiacă; - bronhospasm; - bloc atrioventricular; - hipoglicemie; - fenomenul rebound |

SIMPATOLITICELE

| Preparatul | Mecanismul de acțiune | Particularitățile acțiunii |
|---|--|---|
| 1 Metildopa (dopegit, aldomet) | <p>2</p> <p>Este predecesorul metilat dopaminei care se captează de neuroni și intră în antagonism concurent cu DOPA la nivelul de-carboxilării, reținând transformarea DOPA → dopamină → noradrenalină → adrenalină ce duce la deficitul mediatorului în granule. Parțial metildopa se decarboxilează → metildopamină → metilnoradrenalină → mediator "fals"</p> | <p>3</p> <p>Are două efecte principale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - micșorarea influenței simpatice asupra arteriolelor (într-o măsură mai mare) și venelor cu scăderea rezistenței periferice și presiunii arteriale, foarte rar colapsul ortostatic - efect psihosedativ datorat penetrării prin bariera hematoencefalică și acțiunii deprimate asupra structurilor adrenergice centrale |
| 4 Rezerpina (rausedil, rausedan) | <p>Deregleră procesul de transport al ac-tiv a dopaminei și noradrenalinei din citosol în granule, care se inactivează de MAO. De asemenea se blochează depozitarea în granule a mediatorului, recaptat din fanta sinaptică, ce se supune inactivației de MAO.</p> <p>Ambele mecanisme duc la reducerea conținutului de mediator în granule. Aceste efecte se răsfrâng și asupra serotoninei</p> | <ul style="list-style-type: none"> - efect hipotensiv moderat și lent (se menține peste 1-3 săptămâni după omiterea preparatului), fără colaps; - efect psihosedativ (neuroleptic); - tonizarea vagusului datorită reducerii tonusului simpatic și mării reactivității centrilor vagusului (bradicardie, mărirea motilității și secreției tubului digestiv, bronhiilor etc). - efectul psihosedativ și vagotonic determină și reacțiile adverse corespunzătoare; - coplii sînt mai sensibili la rezerpingă, are o acțiune deprimentă asupra SNC (depresii, inhibă respirația); - penetrează prin bariera placentară și în lapte, ce duce la inhibiția respirației, actului de sugere (somnolență etc). Contraindicat la gravide |

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|---|
| <p>Octadina (isemlina, isobarina, Guanetidina) și Sanegitul</p> | <p>inhibă receptarea activă a catecolaminelor de membrana presinaptică și consecutiv crește inactivarea lor de COMT și difuzia lor în sânge; capabile de a se depozita în citosol și granule, dezlucind mediatorul din ele, eliminându-se apoi ca mediator "fals"; ambele efecte duc la micșorarea fondului de catecolamine în membrana presinaptică</p> | <p>exercită acțiune directă asupra miocardului micșorând următorii parametri: VS, VM, EP și PA în circuitul mic; destul de frecvent survine colapsul ortostatic datorită dilatării venelor; absența acțiunii centrale; reacții tipice parasimpatice</p> |
| <p>Ornidul (bretiliul)</p> | <p>Inhibă fluxul ionilor de calciu prin membrana presinaptică, dereglând astfel eliberarea catecolaminelor</p> | <p>în tratamentul bolii hipertensive nu se utilizează din cauza dezvoltării toleranței; este utilizat în crizele hipertensive și aritmii ventriculare</p> |

