

Farmacologie generală



Introducere

Indici de calitate în terapia medicamentoasă:

- Alegerea medicamentului – complianța cu asortimentul recomandat
- Costul medicamentului – complianța cu recomandările medicale
- Posologie – variația individuală adaptată la greutate, vârsta și funcția renală
- Asocieri de medicamente – interacțiuni anticipate
- Prescrierea de medicamente – devierea de la cerințele oficiale
- Informații despre medicament – numărul de pacienți care nu cunosc beneficiile și costurile tratamentului.

Etape de selecție a tratamentului medicamentos rațional:

- stabilirea obiectivului terapeutic
- ce medicamente uzuale sunt adecvate pentru pacient? Verificarea eficienței și siguranței tratamentului
- elaborarea prescrierii – inițierea tratamentului
- informarea și instruirea pacientului asupra tratamentului și avertizarea sa cu privire la reacțiile adverse
- monitorizarea (și oprirea) tratamentului

Definirea pacientului

- boală sau simptom
- semne ale bolii de bază
- probleme psihice sau sociale
- efecte adverse
- polipragmazie
- abstența aderenței la tratament

- solicitarea de tratament profilactic
- combinații diverse ale celor de mai sus

Etapele alegerii unui medicament:

- precizarea diagnosticului
- precizarea obiectivului terapeutic
- inventar al grupelor terapeutice eficiente
- alegerea unui grup eficient terapeutic conform cu criteriile
- alegerea unui medicament

Factori de risc crescut / grupe:

- sarcina
- lactație
- copii
- batrâni
- alergii
- alte boli
- alte terapii medicamentoase

ABREVIERI

Ach- acetilcolină

SNC- Sistemul nervos central

cel - celule

gl -glande

musc –musculatura

mm. –mușchi

R - receptor

Hta-hipertensiune arterială

hta- hipotensiune arterială

NA - noradrenalină

A - adrenalină

MSR – medulosuprarenală

K⁺ - potasiu

Na⁺ - sodiu

Cl⁻ - clor

TA – tensiune arteriaă

GABA - acidului gama-aminobutiric

sg.: sânge

DC: debit cardiac

FC: frecvența cardiacă

Semestrul I



1. *Farmacologie generală*

Farmacologia este știința care se ocupă cu studiul medicamentelor din toate punctele de vedere.

Despre substanțe se poate spune că au efect farmacologic în măsura în care ele exercită o anumită acțiune asupra organismului. Această acțiune este posibilă datorită afinității receptorilor din organism pentru anumite substanțe. Un factor important care trebuie luat în considerare este biodisponibilitatea.

Datorită efectelor pozitive sau negative pe care le poate avea un medicament asupra sistemelor biologice studiile pot fi făcute sau nu direct asupra omului. Acest aspect împarte farmacologia în: farmacologie preclinică, farmacologie clinică.

Farmacologia preclinică este o specialitate a farmacologiei care studiază acțiunea medicamentelor asupra animalelor de laborator (șoareci, șobolani, iepuri, etc) sau asupra sistemelor biologice izolate (culturi de celule, organe, etc). Pe baza rezultatelor acestor cercetări experimentale se elaborează teorii preliminare asupra posibilelor acțiuni pe care substanțele le au la nivelul organismului uman.

Farmacologia clinică este o specialitate medicală care studiază acțiunea medicamentelor asupra omului prin intermediul studiilor clinice. Acestea pot confirma sau infirma rezultatele obținute în urma studiilor preclinice.

Farmacologia clinică reprezintă ultima etapă care trebuie parcursă înainte de autorizarea unui produs nou pe piața farmaceutică. Fără aceste confirmări terapeutice, o anumită substanță nu poate fi acceptată ca satisfăcătoare, acestea nu asigură în totalitate rezultate identice asupra subiecților umani.

Medicament este orice substanță de origine naturală (vegetal, animal, mineral), semisintetică sau sintetică care administrată unui organism viu, singură sau în asociere cu

altele, în doză corespunzătoare, în timp util și la intervale de timp potrivite, previne, ameliorează sau vindecă o boală sau unele simptome ale ei sau o diagnostichează.

FARMACOCINETICĂ

Farmacocinetica cuprinde totalitatea etapelor prin care trece un medicament introdus în organism. Astfel se disting mai multe etape:

- absorbția: un proces complex prin care medicamentele trec de la locul de administrare în sânge
- transportul: vehicularea medicamentelor de către sg în tot sist circulator
- distribuția: trecerea med din sg în țesuturi și distribuirea lui în organism; la nivelul țesuturilor medicamentul poate acționa selectiv asupra receptorilor sau se poate produce acumularea și depozitarea sa
- biotransformarea: cuprinde modificările structurale și chimice ale moleculelor inițiale cu apariția metaboliților activi/inactivi
- eliminarea: este ultima etapă a evoluției medicamentelor în organism în care se produce excreția lui, neschimbat sau sub formă de metaboliți.

1. Absorbția medicamentelor reprezintă procesul prin care acestea părăsesc locul administrării pentru a pătrunde în sânge și este un parametru esențial pentru alegerea căii de administrare a medicamentelor. Medicamentele liposolubile și cele cu dimensiuni mici ale moleculelor se absorb bine indiferent de calea de administrare, cu condiția să nu fie inactivate la locul administrării. Absorbția este cu atât mai bună cu cât la locul administrării se realizează o concentrație mai mare, suprafața de absorbție fiind astfel mai mare și vascularizația mai bogată.

Absorbția după administrare orală poate fi influențată de o serie de factori locali. Unele medicamente sunt inactivate de aciditatea gastrică (ex. penicilina G), altele de enzimele sucurilor digestive (polipeptidele și glucidele sunt digerate de pepsină, tripsină și, respectiv, amilază etc). Uneori, pot fi inactivate chimic de medicamente sau alimente administrate concomitent (tetraciclinele formează chelatine absorbabili cu ionii de calciu, magneziu, aluminiu și fier din medicamente - antiacide, antianemice - sau alimente - produse lactate). Dacă sunt liposolubile, se absorb repede și complet. Dacă sunt polare, absorbția lor este cu atât mai mică cu cât polaritatea este mai mare. Când polaritatea este intermediară, absorbția este parțială, dar dacă este suficient de bună, poate permite administrarea orală. În aceste cazuri, absorbția poate fi influențată de motilitatea tubului digestiv: crește când tranzitul este încetinit și scade când este accelerat.

Administrarea prin injectare parenterală este considerată cale de administrare alternativă, apelându-se la ea când nu este posibilă sau nu este avantajoasă administrarea orală: medicamente care se absorb puțin sau deloc sau sunt distruse în tubul digestiv, bolnavi necooperanți, necesitatea unui efect foarte rapid și intens, contraindicație pentru administrare orală etc. Administrarea intravenoasă nu presupune absorbție și se consideră că întreaga cantitate de medicament injectată ajunge în circulația sanguină chiar din momentul administrării. Ea realizează concentrații sanguine foarte înalte și rapide, fiind extrem de eficace în urgențe, dar și foarte periculoasă. Pentru a permite medicamentului să se dizolve în tot sângele, se recomandă ca administrarea să se facă lent, în mai mult de 1 minut. Administrarea intramusculară și subcutanată presupune absorbție care poate fi influențată de natura medicamentului și de vascularizația zonei. În cazul injectării intramusculare, absorbția este mai rapidă decât în cazul administrării subcutanate, mușchiul fiind mult mai bine vascularizat. Scăderea timpului de circulație în insuficiența cardiacă sau în insuficiența circulatorie acută poate să scadă absorbția. Soluțiile apoase se absorb mai bine decât suspensiile sau soluțiile uleioase, acestea din urmă realizând adevărate depozite la locul injectării, din care medicamentul se absoarbe lent.

Administrarea prin aplicarea medicamentelor pe mucoase (sublingual-perlingual, intranasal, intrarectal etc) sau tegumente (transdermic) este mai rar utilizată (dacă se face abstracție de medicamentele cu acțiune locală) și se apelează la ea, în general, în cazul unor medicamente care se metabolizează foarte mult la prima trecere prin ficat (ex. nitroglicerina) sau în cazul unor substanțe care sunt distruse în tubul digestiv (catecolamine, vasopresina

etc). O absorbție foarte rapidă o realizează administrarea pe cale inhalatorie, cale de administrare de asemenea rar utilizată cu excepția unor medicamente antiastmatice inhalatorii (a caror destinație este însă să rămână la locul administrării, nu să se absoarbă).

2. Transportul medicamentelor

Medicamentele pot traversa membranele prin mai multe modalități:

1. Difuziune – se face direct prin masa lipidică.
2. Filtrare – se face prin porii apoși.
3. Transport activ.
4. Pinocitoză

1. *Difuziunea* este procesul cel mai frecvent, realizată direct prin membrane; este un proces pasiv, datorat unor diferențe de concentrație (de la concentrații mai mari la concentrații mai mici). Cu cât diferența de concentrație este mai mare, cu atât viteza de traversare este mai mare. Rezistența opusă de membrană este cu atât mai mică cu cât medicamentul este mai liposolubil. Dacă un medicament este hidrosolubil, nu traversează membrane. Cu cât coeficientul de partiție lipide-apă este mai mare, cu atât medicamentul traversează mai repede membrana celulară.

Majoritatea medicamentelor sunt acizi sau baze slabe, care la pH-ul mediului intern, disociază parțial. Frația nedisociată este nepolară și traversează membranele (dacă substanța este liposolubilă). Frația disociată nu poate traversa membranele deoarece este polară, ionii nefiind liposolubili și având dimensiuni prea mari pentru a trece prin canalele membranare. Medicamentele polare nu sunt liposolubile și nu pot traversa membrana.

În diverse compartimente ale organismului există pH-uri diferite, astfel încât se realizează o direcționare a medicamentelor dintr-un compartiment în altul, în formă disociată sau nu. De exemplu, un medicament acid nu disociază în mediul gastric; apoi, trece ușor în sânge unde disociază și astfel nu poate reveni în stomac.

Prin direcționarea medicamentelor se poate modifica pH-ul diferitelor compartimente.

2. *Filtrarea* – presupune traversarea membranelor prin porii apoși. Intervine în cazul medicamentelor polare, hidrosolubile și depinde de dimensiunile porilor membranei. Majoritatea membranelor au porii mici, astfel încât permit trecerea numai a medicamentelor cu moleculă foarte mică. Totuși, membranele celulelor endoteliului capilar au pori de dimensiuni mari prin care pot trece molecule cu dimensiuni mijlocii sau chiar mari.

3. *Transportul activ* – se realizează prin transportori specifici. Medicamentul se leagă stereospecific de transportor, la polul extracelular al membranei; apoi complexul transportor-medicament traversează membrana, la polul intracelular complexul se desface, medicamentul pătrunde în celulă, iar transportorul se reîntoarce la polul extracelular.

Transportul activ presupune consum de energie; aceasta este furnizată de moleculele de ATP. Transportul activ se realizează împotriva unui gradient de concentrație (de la concentrații mici la concentrații mari). Există situații când se poate realiza în sensul gradientului de concentrație, procesul numindu-se *difuziune facilitată*. Difuziunea facilitată presupune și ea transportori și consum de energie; în cazul ei, viteza traversării este mai mare decât în difuziunea pe baza gradientului de concentrație.

4. *Pinocitoza* – membrana realizează o veziculă ce înglobează medicamentele, apoi vezicula se internalizează, iar în interiorul celulei se desface și eliberează medicamentele.

Procesul de pinocitoză este foarte rar în cazul medicamentelor.

Fenomenul de traversare a membranelor stă la baza tuturor proceselor farmacocinetice.

3. Distribuția unui medicament sau metaboliților săi activi, la nivelul organismului receptor depinde de următorii factori:

- viteza și nivelul de eliberare a substanțelor active din produsul farmaceutic urmate de absorbție;

- efectul primului pasaj. Un medicament odată absorbit la nivel gastro-intestinal trece bariera hepatică unde are loc o primă inactivare astfel că în circulația sangvină ajunge numai o fracțiune intactă din medicamentul respectiv.

- ansamblul proceselor de legare cu proteinele plasmatiche de fixare tisulară, de repartiție în mediile lichide ale organismului de metabolizare și de eliminare pe cale digestivă, urinară sau pulmonară.

Compartimentele hidrice ale organismului sunt:

- intracelular
- interstițial (între celule)
- intravascular

Întotdeauna trebuie să existe un echilibru între un compartiment și celălalt.

Există medicamente care intră în toate compartimentele din organism și deci se elimină mai greu și bariere anatomice care împiedică medicamentele să pătrundă în anumite sisteme.

1. Bariera hematoencefalică: celula nervoasă transmite un impuls nervos; intervine teaca de mielină care întârzie pătrunderea medicamentului (din nod în nod).

2. Bariera feto-placentară- are permeabilitate crescută

Tipuri de distribuire:

- distribuire uniformă (*alcoolul*)
- distribuire neuniformă (*selectivă*):
 - iodul are afinitate către glanda tiroid
 - anestezice locale - către țesuturile bogate în lipide
 - calciu, fosfor se duc în oase
 - tetraciclina se distribuie în dinți (îngălbenire)
- distribuire urmată de redistribuire (*tiobarbiturice* - anestezicul după transportul către creier se depozită în țes adipos → de aceea pers obeze își revin mai greu din anestezie)

Fixarea medicamentelor în țesuturi poate fi:

- reversibilă, rareori ireversibilă
- se remarcă 3 aspecte:
 - legarea de proteinele tisulare:- afinitate medie față de proteine
 - legarea med de receptori:
 - depozitarea medicamentelor în țesuturi.

4. Biotransformarea medicamentelor este etapa în care organismul intervine asupra medicamentului. Au loc modificări în structura chimică care favorizează eliminarea medicamentului din organism.

Se realizează de obicei la nivelul ficatului și foarte rar în alt loc. Se întâmplă foarte rar ca medicamentele să fie metabolizate complet (până la CO₂ și H₂O). De obicei rezultă compuși

polari care se elimină mai ușor prin urină. Prin metabolizare hepatică, se elimină medicamente liposolubile care nu se elimină urinar. Metabolizarea cuprinde 2 faze:

1. Au loc procese de oxidare, reducere și hidroliză.
2. Compușii rezultați în urma fazei 1 suferă procese de conjugare formându-se în final compuși polari.

Foarte importante sunt procesele de oxidare care se produc sub influența unor complexe enzimatic, cum ar fi citocromul P-450. Activitatea sa poate fi influențată de diverse medicamente: medicamente inductoare enzimatic și medicamente inhibitoare enzimatic. Medicamentele inductoare enzimatic cresc capacitatea de metabolizare a altor medicamente, scăzându-le activitatea. (De exemplu: Fenobarbitalul este un foarte puternic inductor enzimatic care crește metabolizarea anticoagulantelor orale, scăzându-le activitatea și astfel producându-se tromboze. De asemenea, fenobarbitalul poate crește metabolizarea propriei molecule prin autoinducție enzimatică; de aceea, tratamentul îndelungat necesită creșterea progresivă a dozei datorită instaurării toleranței de tip farmacocinetic.)

În urma metabolizării rezultă compuși inactivi din punct de vedere farmacologic; prin metabolizarea hepatică se poate produce bioinactivarea medicamentelor. De asemenea, se poate întâmpla ca medicamente inactive farmacologic, prin metabolizare să formeze compuși activi, prin bioactivare. În acest caz medicamentul poartă numele de *prodrug*. (De exemplu, fenacetina se transformă prin bioactivare în Paracetamol.)

Factori care influențează biotransformarea:

Structura chimică - nucleul (declanșează acțiunea) și substituenții (îmbunătățesc acțiunea)

Starea fiziologică - stress, perioade de post, perioada de sarcină

Starea patologică - icter, diabet, hepatopatii

Inducția enzimatică - în urma administrării unui medicament stimulăm un echipaj enzimatic care poate fi substratul pentru metabolizare; dacă avem 2 medicamente și unul dintre ele este inductor enzimatic scade eficacitate terapeutică.

Inhibiția enzimatică – medicamente care inhibă enzima de care avem nevoie.

Vârsta - nou născutul nu posedă sisteme enzimatic iar pacientul în vârstă are procesele metabolice încetinite

Sexul - de ex femeile sunt mai sensibile la efedrină decât bărbații

Diferențe interindividuale care țin de fiecare persoană în parte.

5. Eliminarea medicamentelor din organism depinde de viteza de eliminare (depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor pe care le conține medicamentul de calea de administrare și de profilul farmacocinetic al substanței).

Medicamentele care urmează să fie eliminate pot fi netransformate sau transformate sub formă de metaboliți.

Eliminarea medicamentelor se poate face pe mai multe căi: renală, biliară, salivară, lacrimală, prin transpirații, pe cale pulmonară, prin piele și fanere și prin lapte.

1. *Excreția pe cale renală* este cea mai importantă cale de eliminare a medicamentelor deoarece medicamentul nu creează funcții noi ci acționează pe cele existente.

Eliminarea renală implică 3 procese:

- **filtrare glomerulară** – depinde de proporția formei libere a medicamentelor în plasmă și de volumul de plasmă filtrate în unitatea de timp; medicamentele hidrosolubile și polare ajunse în urină prin filtrare nu pot fi reabsorbite dar cele liposolubile și nepolare pot fi reabsorbite la nivel tubular;

- secreția tubulară – se face la nivelul tubului contort proximal prin intermediul unor transportori pentru medicamente acide sau bazice astfel două medicamente de același tip (acide sau baze) pot intra în competiție în momentul secreției tubulare.

- reabsorbția tubulară – este procesul prin care medicamentele trec prin difuziune, din urina în interstițiu și apoi în sg astfel dacă medicamentul trece prin acest proces eliminarea lui se reduce.

Viteza de eliminare pe cale renală depinde de: structura chimică a medicamentului, diureză, starea funcțională a organismului și a mecanismelor de eliminare, de distribuirea medicamentelor în cele 3 compartimente hidrice.

2. *Excreția pe cale biliară* se face prin sisteme transportoare active (pentru glicozizi și substanțe cu structură steroidică, acizi sau baze). Ea poate fi scăzută prin:

- competiție pentru un anumit transportor
- diminuarea fluxului biliar
- intrarea medicamentului în circuitul entero-hepatic (asigură menținerea medicamentului în organism timp îndelungat)
- un medicament excretat pe cale biliară ajunge în lumenul intestinal prin sistemul port și este reabsorbit .

3. *Excreția prin salivă* este puțin importantă din punct de vedere cantitativ dar este folosită pentru dozarea unor medicamente. Se realizează prin difuziune. Pot apărea reacții adverse la nivelul mucoasei bucale.

4. *Excreția prin lacrimi și prin transpirație* este redusă cantitativ (Rifampicina se poate elimina prin transpirații de culoare roșie).

5. *Excreția pe cale pulmonară* este importantă pentru lichide volatile și gaze. Medicamentele trec din sg în aerul alveolar astfel eliminarea depinde de solubilitatea medicamentelor în țesuturi și în sg.

6. *Excreția prin piele și fanere* are importanță toxicologică și este utilă în tratarea unor micoze. Persistența în timp a unor metale grele în fanere (de ex mercur) dă toxicitate.

7. *Excreția prin lapte* se realizează prin difuziune iar medicamentele eliminate în acest mod pot produce reacții adverse sau toxice la sugar.

Parametrii farmacocinetici

Pentru determinarea dozelor individuale, în farmaco terapie sunt utilizați unii parametri ce servesc la evaluarea farmacocinetici unui medicament.

1. **volumul de distribuție** este cantitatea de medicament din organism împărțită la concentrația sa sangvină.

2. **clearance-ul** este raportul dintre ritmul de eliminare și concentrația medicamentoasă în lichidul biologic considerat. Se poate determina în sânge, plasmă dar se poate determina și clearance-ul hepatic apreciindu-se efectul primului pasaj. Determinarea clearance-ului creează posibilitatea ajustării dozelor de medicamente administrate astfel încât să fie menținut un nivel terapeutic stabil în care cantitatea de medicamente administrată să fie egală cu cea eliminată.

3. **timpul de înjumătățire sau semiviața agentului farmacologic** este timpul în care jumătate din cantitatea de substanțe administrată a dispărut în organism. Semiviața plasmatică este timpul în care concentrația plasmatică a unui drog diminuează.

4. **biodisponibilitatea** reprezintă procentul dintr-un medicament administrat pe cale orală care ajunge în sânge față de același medicament administrat intravenos.

Locul de acțiune a medicamentelor este celula, trecerea prin membrana celulară realizându-se prin următoarele posibilități:

1. diviziunea printre substanțele membranelor celulare ;
2. pătrunderea prin porii membranei celulare
3. transportul prin intermediul unei molecule numită transportor.

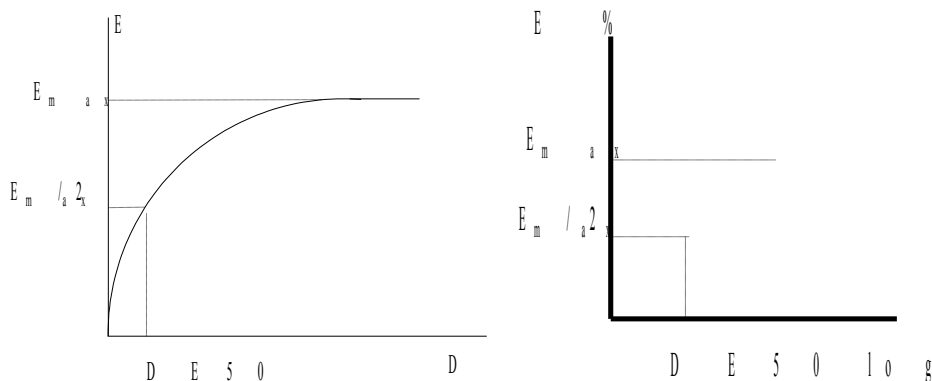
Căile de administrare și absorbția medicamentelor

Principalele căi de administrare a medicamentelor sunt:

- pe cale orală, numită și peros sau internă când medicamentul se înghite
- administrare bucală sau sublinguală;
- administrare rectală;
- administrare prin injectare – injecții: subcutanate, intramuscular, intravenos , intradermic, intra rahidian, epidural, intraarticular, intraarteriale intraoculare intracardiac, înseroase
- administrarea prin inhalație;
- aplicarea locală pe mucoase sau piele, administrarea topică.

FARMACODINAMIE

Farmacodinamia este o ramură a farmacologiei generale care cercetează efectele și mecanismele de acțiune ale medicamentelor la nivel molecular.



- unde D este doza unui medicament administrat , iar E este efectul obținut prin administrarea dozei D

Cantitatea de medicament administrată se numește **doză** ; efectul medicamentului este direct proporțional cu doza .Efectul este cu atât mai mare cu cât cantitatea de medicament este mai mare.De asemenea ,efectul medicamentului este în strânsă legătură cu compoziția lui chimică.

Există o doză ce produce jumătate din efectul maximal ; aceasta se numește doză eficace 50 (DE 50) .

Există o formulă care permite calcularea efectului în funcție de doză . În chimie , formula reprezintă “ Legea acțiunii maselor în sistemele enzimatice “, care permite calcularea numărului de cupluri dintre 2 tipuri de molecule diferite care au afinitate una pentru alta .

În farmacologie, medicamentele formează cupluri cu moleculele față de care au afinitate . Aceste molecule poartă numele de **receptori farmacologici** (molecule receptoare)

(Un medicament) A + R (receptorul specific) = complex AR care produce un efect farmacologic .

Viteza de formare a cuplurilor este de dată de constanta K1, iar viteza de desfacere de K2 .

$K1 / K2 =$ constanta de legare , iar $K2 / K1 =$ constanta de disociere .

Dacă molecula are afinitate pentru receptorii farmacologici , și receptorii farmacologici au afinitate față de moleculă .

Numărul de receptori farmacologici dintr-un sistem biologic este finit . Afinitatea receptorilor este diferită : dacă receptorii au afinitate crescută pentru un medicament vor forma cupluri cu medicamentul respectiv , în concentrații mici ale medicamentului; dacă receptorii au afinitate mică pentru un medicament, medicamentul trebuie administrat în concentrații mari pentru a forma cupluri cu receptorii .

Efectul crește cu creșterea dozei . Când toți receptorii sunt legați de medicament se atinge un efect maximal (care nu poate fi depășit chiar dacă continuăm să creștem doza) . Efectul minim este în legătură cu afinitatea maximă a receptorilor .

Efectul maximal este direct proporțional cu numărul total de receptori disponibili . Panta curbei de distribuție a receptorilor este în legătura cu panta curbei Gauss .

Fie 2 medicamentele A și A1 . Din desen se observă următoarele :

- $E_{minA} = E_{minA1}$ (A și A1 acționează pe receptori cu aceeași sensibilitate) .
- A1 are același efect cu A .
- $E_{maxA1} = E_{maxA}$ (A și A1 acționează pe aceeași populație de receptori) .
- cele 2 curbe Gauss sunt paralele .
- este nevoie de doze mai mari de A1 pentru a obține același efect ca A (?deci afinitatea A1 este mai mică decât afinitatea A) .

Capacitatea medicamentului de a se fixa specific de anumiți receptori , poartă numele de **afinitate** .Pentru ca medicamentul să se lege de anumiți receptori trebuie să aibă afinitate pentru ei . Cu cât afinitatea este mai mică , cu atât trebuie să mărim doza medicamentului.

Potența unui medicament este cu atât mai mare cu cât sunt necesare doze mai mici pentru a obține un efect farmacologic. Efectul luat în cauză reprezintă jumătate din E_{max} ($P = E_{max} / 2$) .

Intensitatea maximă a efectului este aceeași indiferent de potență . Dacă P este crescută nu înseamnă că obținem efecte mai intense . P ne permite să stabilim domeniul dozelor clinice .

Exemplu : efectul a 25 mg Hidrocortizon este echivalent cu efectul a 5 mg Prednison

Pentru a evalua un medicament trebuie luată în calcul și intensitatea maximă de acțiune

Fie 2 medicamente A și B . Presupunem că A produce efect și că B nu produce efect oricât am crește doza . Dacă după administrarea B , administrăm din nou A , obținem un efect sumat A+B (B a deplasat curba lui A la dreapta > în prezența lui B sunt necesare doze mai mari de A pentru a obține același efect) . Deci B scade potența lui A ;B se fixează și el pe receptori , dar nu are efect farmacologic .

Pentru ca un medicament să producă efect nu este suficient să aibă afinitate ; el trebuie să și activeze receptorul respectiv . Activarea receptorului se numește **activitate intrinsecă** . Deci A are afinitate și activitate intrinsecă , iar B are afinitate dar nu și activitate intrinsecă .

Medicamentele care au și afinitate și activitate intrinsecă poartă numele de medicamente **agoniste** . Cele care au afinitate dar nu au activitate intrinsecă se numesc **antagoniste** (blocante) .

Antagonistul are de obicei caracter competitiv , cele 2 categorii de substanțe , intrând în competiție pentru sediul de legare de pe receptor .Dacă mărim doza suficient , agonistul deplasează antagonistul reușind să-i ocupe locul și acționeze asupra tuturor receptorilor (fixare de tip competitiv) .

Activitatea intrinsecă poate avea diverse valori . Există medicamente care activează complet receptorii (**agoniști deplini**) , și medicamente care activează parțial (**agoniști parțiali**) . Efectul maxim obținut cu un agonist parțial este mai mic decât cel obținut cu un agonist deplin . **Eficacitatea maximă** a unui agonist parțial este mai mică .

Dacă asociem un agonist deplin cu unul parțial ,efectul obținut depinde de dozele administrate : dacă administrăm doze capabile să ocupe un procent mic de receptori efectul obținut este de sumă , fiind mai mare decât efectele obținute prin administrare separată . În acest caz , agonistul parțial se manifestă și el ca un agonist deplin .

Dacă administrăm doze crescute , este ocupată toată populația de receptori , iar efectul maximal al asociației este mai mic decât efectul maximal al agonistului deplin (efect care s-ar fi obținut prin administrarea separată a agonistului deplin) . În acest caz , agonistul parțial s-a comportat ca un antagonist .

Receptorii farmacologici sunt macromolecule proteice capabile să lege specific substanțe active formând cu acestea complexe care comandă anumite efecte biologice . Au dimensiuni mari și prezintă pe suprafață o zonă a cărei conformație sterică se potrivește perfect cu conformația medicamentului . Această zonă poartă numele de **situs receptor** . Potrivirea este perfectă , existând stereospecificitate (astfel, izomerii levogiri se leagă de receptori , iar cei dextro , nu Formarea complexului medicament receptor se realizează prin stabilirea unor legături care de cele mai multe ori sunt labile (legături ionice , Van der Waals , punți de hidrogen).

Legăturile sunt reversibile , medicamentul legându-se și desfăcându-se cu repeziune și de repetate ori . Mai rar se formează legături covalente (stabile și puternice) care determină un efect prelungit , deseori toxic .

Există 4 grupe de receptori :

- **canalele ionice** - sunt structuri transmembranare care prezintă în centru un por prin care pătrund ionii în funcție de gradientul electrochimic .

Sunt formate din 4-5 subunități care delimitează porul . Fiecare subunitate este formată dintr-o macromoleculă proteică care traversează de 6 ori membrana . Canalele ionice prezintă selectivitate : canale de Na , K , Cl ,Ca . Unele dintre subunități prezintă la polul extracelular situsuri de legare pentru anumite medicamente .

De exemplu : canalul de Na are 5 subunități ; două prezintă la polul extracelular câte un situs de care se leagă acetilcolina ; fixarea pe aceste situsuri modifică starea funcțională a canalului : unele medicamente deschid canalul ionic , altele îl închid . Fixarea acetilcolinei deschide canalele de Na ; are loc un influx transmembranar de Na datorită gradientului de concentrație , Na pătrunde în celulă depolarizând membrana , producând excitarea celulei .

În cazul canalului de Cl - acesta are receptori pentru GABA ? se produce deschiderea canalului? hiperpolarizarea membranei celulare cu efecte inhibitorii pe celulă .

Medicamentele care acționează prin intermediul canalelor ionice au efect foarte rapid și de scurtă durată ; latența este de ordinul secundelor sau milisecundelor .

- **receptori cuplați cu proteinele G** -sunt molecule care traversează de 7 ori membrana celulară . Între segmentele transmembranare 3 și 4 se găsește situsul receptor pentru medicament . La nivelul celei de-a 3-a anse intracelulare , între segmentele transmembranare 5 și 6 ,se leagă proteina G .

Proteina G este alcătuită din 3 subunități α , β , γ . Când medicamentul se fixează pe situs ,se produce o modificare conformațională a proteinei receptoare ,modificare care se transmite proteinei G . Aceasta devine capabilă să fixeze GTP . După fixarea GTP , porțiunea α se desprinde de β și γ și influențează activitatea unor enzime intracelulare . Acest efect se menține cât timp GTP este fixat de subunitatea α . α are proprietăți hidrolitice > prin hidrolizarea GTP-ului fixat dispare calitatea lui α de a influența enzimele celulare , iar α se recuplează cu β și γ .

Sistemul proteinelor G este un sistem de amplificare : fixarea medicamentului de receptor se realizează timp de câteva milisecunde , în timp ce proteina G rămâne activă aproximativ 10 sec.

Proteina G este cuplată stimulator sau inhibitor cu o anumită enzimă membranară care pune în acțiune mesagerii secunzi .

Există mai multe tipuri de proteine G :

Proteine Gs - **stimulează activitatea adenilatciclazei** care transformă ATP în AMPc (adenilatciclaza crește cantitatea de AMPc intracelular) . AMPc este un mesager secund ce

activează proteinkinaze cu diverse efecte metabolice ; de exemplu , în ficat fac glicogenoliză , iar în adipocit , lipoliză .

Proteine Gi - inhibă adenilatciclaza, care determină scăderea AMPc ,având efecte inverse .

Proteine Gq - stimulează activitatea fosfolipazei C care produce hidroliza unor lipide membranare cu eliberare de inozitol trifosfat (ITP) și diacilglicerol (DAG) .

ITP - este hidrosolubil , difuzează în citoplasmă și stimulează eliberarea Ca - ului. Ca cuplat cu calmodulina activează anumite proteinkinaze.

DAG - activează proteinkinaza C .

Catecolaminele , acetilcolina , serotonina , opioizii își datoresc efectele modificării sistemelor de mesageri secunzi , prin activarea anumitor receptori specifici .

Activarea receptorilor cuplați cu proteine G necesită mai multe etape» latența de acțiune este mai mare (sec. sau minute) .

- **receptori enzimatici** - sunt enzime transmembranare care prezintă la polul extracelular situsul receptor , iar la polul intracelular prezintă activitatea enzimatică propriu-zisă.

Fixarea medicamentului declanșează proprietățile enzimaticice .

Exemplu : receptorul pentru insulină este un monomer transmembranar ; prin legarea medicamentului se formează dimeri cu proprietăți enzimaticice .

- **receptori nucleari** - sunt complexe macromoleculare solubile în citoplasma celulei ; cuprind 2 subunități cuplate : una efectoare (SE) , și una inhibitoare (SI) .

SE prezintă un situs pentru legarea medicamentului . Când medicamentul se leagă , subunitatea efectoare pătrunde în nucleul celular și stimulează sinteza de protein - enzime și creșterea lor în organism .

Exemplu : vitamina D , hormonii tiroidieni , steroidieni .

Acest tip de receptori au o latență foarte mare (30min. - 24 ore) , iar durata efectelor produse de medicamentele ce acționează pe acești receptori este foarte lungă . Efectul durează până când dispar din organism enzimele sintetizate. Uneori efectul continuă multă vreme după ce medicamentul a dispărut din organism .

Receptorii farmacologici corespund unor substanțe endogene (de exemplu morfina are ca substanțe endogene β -endorfine și enkefaline) .

Aceste substanțe endogene participă la realizarea diverselor sisteme de reglare a funcțiilor organismului. Unele substanțe sunt neurotransmițători (adrenalină , acetilcolină) , altele sunt hormoni , iar altele au rol în reglarea tisulară (heparina , histamină , serotonină etc.) .

Substanțele endogene sunt agoniste › se fixează la receptor și îl activează .

De regulă , receptorii se denumesc după agoniștii care îi activează ; de exemplu : receptori adrenergici , colinergici, histaminergici.

Agoniștii pot fi folosiți ca medicamente , având același efect.

Medicamentele acționează în funcție de numărul de receptori prezenți în organul respectiv . Cu cât anumiți receptori sunt răspândiți în întreg organismul , cu atât medicamentul are o multitudine de efecte și este mai greu de utilizat. Dacă există anumiți receptori numai în anumite organe, medicamentele corespunzătoare vor influența numai acele organe.

Substanțele endogene au un anumit tonus › ele se găsesc într-o anumită concentrație , iar reglarea funcției organelor se face prin mecanism antagonist,contrar (de exemplu simpaticul și parasimpaticul).

Blocantul scoate din funcție tonusul agonistului fiziologic producând efecte inverse agonistului . Medicamentele, influențând mecanismele de reglare , afectează întreg organismul .

Efectele medicamentelor pot fi corelate cu diverse relații funcționale stabilite între organe ; de exemplu : **Digoxinul** crește frecvența cardiacă › crește debitul cardiac › crește fluxul sanguin renal › crește filtrarea glomerulară › crește diureza.

Efectul depinde de starea fiziologică a organismului :

Când există un tonus crescut al substanțelor endogene , medicamentele agoniste au efect slab (pentru că substanțele endogene, fiind în concentrație mare, ocupă un număr mare de receptori), iar blocantele au efect puternic.

Când tonusul substanțelor endogene este scăzut › invers .

Efectul medicamentelor depinde și de starea de sănătate : bolnavii sunt mai sensibili la medicamente .

Efectul depinde de administrarea medicamentelor pe perioade lungi de timp (de exemplu, administrarea îndelungată a Morfinei necesită doze din ce în ce mai mari pentru ca efectul să fie același) . Tratamentul îndelungat cu anumite substanțe determină scăderea

progresivă a eficacității. Acest lucru se numește **toleranță** la medicament . Când toleranța se realizează după un timp scurt, se dezvoltă o stare de toleranță acută ,numită **tahifilaxie** .

Invers, privarea receptorilor de agoniștii lor duce la sensibilizarea celulelor pentru medicamente .

Din punct de vedere farmacodinamic , acest lucru se manifestă prin varierea numărului de receptori : când se administrează un anumit medicament timp îndelungat , scade numărul de receptori , iar când nu se administrează deloc , crește numărul de receptori (**down și up regulation**) .

Nu toate medicamentele acționează prin intermediul receptorilor . Există foarte puține medicamente de acest gen . Exemple: substanțe antiacide , manitol .

FARMACOTOXICOLOGIE

Este ramura cu caracter predominant care studiază efectele / reacțiile adverse la medicamente, patologia lor, precum și intoxicațiile acute / cronice.

Reacții adverse la med și factorii de risc

Reacțiile adverse sunt reacții nocive, nedorite care apar întâmplător la dozele utilizate obișnuit la om. Depne de anumiți factori:

Factori favorizanți:

- dozele mari
- stări fiziologice (sarcina, vârsta înaintată, copilul mic)
- stări patologice (insuf renală, insuf hepatică)

Alți factori sunt legați de:

- malnutriție
- consum de alcool, tutun
- poluanți din mediu

Riscul crește progresiv cu numărul de medicamente utilizate de un singur pacient.

Tipuri de reacții adverse:

1. *Efecte secundare* - sunt nedorite, sunt de ordin farmacodinamic, ca o consecință directă sau indirectă a acțiunii farmaceutice. Ele pot fi:

- uneori dorite
- alteori dorite
- adesea inevitabile
- uneori pot fi utile terapeutic
- nu sunt dependente de doză.

Ex:- uscăciunea mucoaselor (hiposalivația) după administrarea de atropină este neplăcută și poate fi combătută printr-un consum crescut de lichide; în preanestezie este utilă însă pentru reducerea secrețiilor în căile aeriene superioare, secreții nefavorabile în cursul anesteziei generale.

2. *Efecte adverse toxice* - sunt tulburări funcționale / morfologice, diferite de efectele farmacodinamice, întotdeauna nedorite și care apar la o parte din subiecții tratați în condiții similare. Apar în funcție de bolnav sau de medicament și la doze obișnuite și pot produce leziuni la nivelul aparatelor / sistemelor și tulburări ale funcțiilor acestora. Sunt dependente de doză; riscul este mare cu cât doza este mai mare.

Factori care țin de medicament sunt:

a. *toxicitatea mare și indicele terapeutic mic* (ex. în cazul digitalicelor-digoxină DE este foarte apropiată de DL: indicele terapeutic = 2 - 3)

b. *biodisponibilitate anumitor preparate / forme farmaceutice* care poate fi variată pt aceeași substanță de la un producător la altul (ex. fenomenul a fost semnalat pt fenitoină-anticonvulsivant, antiepileptic și pentru glicozidele cardiotonice).

c. *schema de dozare* - dacă nu se ține seama de farmacocinetica medicamentului se poate favoriza apariția toxicității. Se ține cont de calea de administrare și intervalul dintre doze.

d. *interacțiunile medicamentelor* - pot fi prin mecanism farmacocinetic sau farmacodinamic (medicamentele care nu se vor asocia cu alcool sunt: opioide, tranchilizante, neuroleptice, antibiotice).

Factori care țin de organism

a. *utilizarea unei căi de administrare nepotrivite* - riscul cel mai mare îl reprezintă calea i.v.

b. *reactivitatea individuală* - putem întâlni persoane foarte sensibile, care la doze obișnuite de medicamente duc la apariția de reacții adverse toxice. Acest fenomen este datorat fie unei particularități de metabolizare, fie unei selectivități excesive ale țesutului țintă.

c. *stările patologice* - pot modifica comportarea farmacocinetică / farmacodinamică. La bolnavii cu insuficiență hepatică, medicamentele care în mod normal sunt inactivate prin metabolizare în ficat tind să se acumuleze în organism. În insuficiența renală medicamentele eliminate pe cale renală manifestă o toxicitate crescută.

Exemple de reacții adverse toxice la nivelul unor aparate / sisteme:

- *la nivelul pielii* - pot apărea diferite erupții
- *la nivelul SNC*- medicamentele pot avea efecte negative asupra funcțiilor psihice sau asupra sistemului extrapiramidal
- *la nivelul aparatului digestiv* - pot fi efecte adverse toxice *funcționale* (greturi, vărsături, diaree, colici) sau *morfologice* (ulcere)
- *la nivelul ficatului* - unele medicamente produc un tablou clinic asemănător cu hepatita virală (Halotan-anestezic general)
- *la nivelul cordului* - pot apărea efecte *funcționale* (creșterea excitabilității miocardului cu aritmii) sau *morfologice* (caracterizate prin leziuni degenerative - citostatice)
- *la nivel sanguin* - efectele toxice se manifestă prin: - leucopenie, trombopenie, agranulocitoză (citostatice); anemie megaloblastică prin carență de vit B₁₂ ± acid folic (antiepileptice). Atenție la administrarea de fier: trebuie fracționat în mai multe prize pe zi pentru că receptorul nu-l poate transporta decât limitat.
- *la nivel renal* – antibioticele sunt nefrotoxice (kanamicina, streptomycină)

Efectele adverse toxice sunt urmărite prin determinarea toxicității la diferite specii de animale de laborator în studii preclinice:

- *toxicitate acută*: evaluată după administrarea unică și observarea după 7-14 zile
- *toxicitate subacută*: după administrarea repetată zilnică
- *toxicitate cronică*: după administrarea repetată 3-12 luni

3. **Intoleranța** - este o reacție adversă medicamentoasă care se manifestă printr-un răspuns anormal cantitativ și/sau calitativ la un medicament. Poate fi:

- congenitală - poate fi de specie sau de grup (idiosincrazie)
- dobândită

a. **Idiosincrazia** - se manifestă prin efecte diferite cu acțiune farmacodinamică caracteristică ce apare numai la unii indivizi, putându-se manifesta la prima administrare a medicamentului sau la timp scurt de la începutul administrării.

Răspunsul neobișnuit este independent de doză și diferența față de răspunsul farmacodinamic normal poate fi :

- cantitativă (efect de supradozare sau ineficacitate)
- calitativă (reacție anormală față de cea farmacodinamică)

Când o genă prezintă anomalii sau este absentă, enzima respectivă are o constituție anormală sau lipsește; acestea poartă numele de anomalii enzimatică = enzimopatii (sunt manifeste sau latente). În cazul în care se administrează un medicament care este metabolizat de o astfel de enzimă apar *reacțiile idiosincrazice (există 2 tipuri: farmacocinetice și farmacodinamice)*.

Manifestările farmacocinetice sunt responsabile de distribuția diferită a vitezei de biotransformare a unor medicamente într-o populație de indivizi. În funcție de metabolizare avem:

- metaboliți lenți: apar efecte de supradozare, cu intensitate crescută și consecințe farmacotoxicologice.
- metaboliți rapizi: ineficacitate terapeutică și consecințe farmacoterapeutice

Manifestările farmacodinamice - au consecințe farmacotoxicologice

b. **Intoleranța dobândită** = hipersensibilitate - reprezintă de fapt o alergie la medicament.

Intoleranța dobândită presupune contactul organismului cu alergenul și abia la următorul contact se produce sensibilizarea / alergia.

Există *antigenii compleți* care sunt macromolecule proteice / polizaharidice și substanțe cu structuri simple, susceptibile de a se combina cu anticorpii, dar incapabile de a antrena singure formarea anticorpilor. Acestea devin antigenice numai după legarea de proteine (= *antigeni incompleți*). Ex: peniciline, cefalosporine, sulfamide, barbiturice, ac acetilsalicilic, procaina.

Riscul de apariție a reacției alergice este mai mare pentru preparatele cu aplicație locală și mai mică pentru calea orală.

Pe lângă substanțele active, ca alergene mai pot fi incriminate și diferite impurități sau substanțe auxiliare conținute de diferite forme farmaceutice (ex coloranții).

Anticorpii (imunoglobulinele) = biomacromolecule care sunt capabile să se cupleze cu antigenul și să determine reacție alergică. Pot fi de mai multe tipuri: G, M, E, A, D. Pot fi monomeri, dimeri, pentameri.

După mecanismul de producere există 4 tipuri de reacții alergice:

1) *reacții alergice de tip anafilactic (de tip 1)*: fac parte din categoria reacțiilor imediate, sunt mai frecvente la persoanele cu predispoziție la boli alergice.

Șocul anafilactic este o manifestare acută, cu caracter sistemic a alergiilor de tip 1. Sindromul este foarte grav, fiind declanșat în special când alergenul este introdus în organism pe cale injectabilă. (În această privință *penicilinele* sunt medicamentele cu riscul cel mai mare.)

Simptomele (se dezvoltă în câteva minute) sunt: dispnee acută cu sufocare prin bronhospasm și edem laringean, urmat de hta până la colaps. Manifestările clinice mai puțin grave și mai frecvente: urticaria, astm bronșic (apărute după peniciline și acid acetilsalicilic).

Intervenții în caz de șoc anafilactic sunt: adrenalina administrată subcutanat și nu intravenos (crește brutal TA) sau hidrocortizon hemisuccinat (i.v.).

2) *reacții alergice de tip 2*: se datorează formării de anticorpi prin imunoglobulinele E și M direcționați specific împotriva unor constituenți celulari.

Anticorpii formați au proprietăți aglutinante și determină liza celulară. (astfel se explică unele anemii, trombocitopenii produse de sulfamide, cinină/chinidină)

3) *reacții alergice prin complexe imune (de tip 3)* - se datorează formării de complexe între antigeni și anticorpi circulanți (imunoglobuline G și M). Complexele imune solubile care se formează se fixează în vasele mici și în membranele bazale declanșând fenomene inflamatorii.

Manifestările clinice mai frecvente sunt: boala serului (caracterizată prin febră, urticarie, adenopatie=ganglioni măriți), unele forme de pneumonii.(Ex: peniciline, sulfamide, nitrofurantoina)

4) *reacții alergice mediate celular (de tip 4)*: fac parte din categoria reacțiilor întârziate, se datorează intervenției limfocitelor sensibilizate, care eliberează limfocine provocând fenomene inflamatorii.

De obicei, manifestările acestui tip de reacții alergice sunt cutanate: dermatita de contact (apare prin administrare locală de neomicină, gentamicină)

4. *Toleranța*: constă într-o sensibilitate redusă / absența sensibilității la unele acțiuni ale unui medicament.

Toleranța congenitală - apare imediat după naștere, poate fi: de specie sau de grup.

Toleranța dobândită - poate avea la bază un mecanism farmacocinetic/ farmacodinamic cu desensibilizarea receptorilor.

Toleranța adevărată se dezvoltă lent și nu este niciodată completă. Se cunosc câteva aspecte ale toleranței:

- obișnuința - constă în diminuarea treptată a unor efecte ale unui medicament în urma administrării repetate; fenomenul este reversibil.

- mitridatismul - reprezintă capacitatea unui organism de a suporta fără simptome deosebite, ca urmare a administrării de cantități progresiv crescânde dintr-o substanță, doze, care la prima administrare pot produce efecte toxice. (ex fumătorii care suportă doze mari de nicotină)

- toleranța încrucișată - se poate produce între 2 sau mai multe medicamente (ex: alcoolicii sunt mai puțin sensibili la anestezice generale)

- tahifilaxia (toleranța acută) - constă în diminuarea progresivă a intensității efectului unor doze constante dintr-o substanță prin administrare repetată la intervale scurte de timp. Prin întreruperea administrării se ajunge repede la redobândirea sensibilității inițiale. (ex efedrina, nafazolina)

Toleranța nu trebuie confundată cu efectele farmacodependenței (cei care se droghează).

Farmacoepidemiologia investighează impactul medicamentelor asupra evoluției bolilor în populație.

Farmacovigilența reprezintă un sistem de monitorizare continuă a reacțiilor adverse ale produselor medicamentoase.

2. **Medicația cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ**

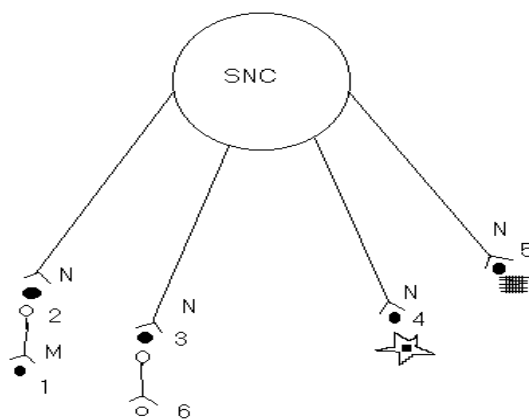
Această grupă cuprinde medicamente care modifică controlul vegetativ al structurilor efectoare (mușchii netezi, miocard, glande) acționând la nivelul sinapselor colinergice sau adrenergice neuroefectoare sau ganglionare.

I. **Substanțe care acționează în sistemul colinergic**

Domeniul colinergic = reprezintă totalitatea neuronilor și a sinapselor care folosesc ca mediator chimic acetilcolina.

Acetilcolina este un compus cuaternar de amoniu sintetizat din *colină* și *acetat activ* sub influența catalitică a *colin-acetilazei* în butonul presinaptic. Colina este preluată și introdusă în terminația nervoasă printr-un transportor specific și apoi acetilată. După sinteză acetilcolina este depozitată în vezicule presinaptice din care este eliberată în fanta sinaptică în momentul depolarizării membranei presinaptice și sub influența ionilor de calciu.

Legendă:



- ○ = noradrenalină
- ● = acetilcolină
- M = receptor muscarinic
- N = receptor nicotinic
- 1 = sinapsă terminală
- 2, 3 = sinapse ganglionare
- 4 = sinapsă neuro- MSR
- 5 = sinapsă neuromusculară
- 6 = sinapsă terminală simpatică

O sinapsă colinergică este formată din:

- membrană presinaptică – reprezentată de o terminație nervoasă butonată
- fanta sinaptică
- membrană postsinaptică

Când fibra nervoasă se depolarizează acetilcolina este liberă în fantă și se fixează pe receptorii colinergici de pe membrana post sinaptică. Activarea receptorilor este urmată de modificarea permeabilității membranare. Acțiunea este terminată prin inactivarea rapidă a acetilcolinei prin hidroliză enzimatică, catalizată de acetil colinesteraza.

Receptorii colinergici au situs receptor care se potrivește perfect cu acetilcolina. Molecula ei cuprinde un capăt cationic, care pătrunde într-un sediu anionic al receptorului, și o grupare sterică care se fixează de un sediu esterofil

Populația de receptori colinergici nu este omogenă, existând două tipuri de receptori:

a) Receptorii muscarinici (RM)

- sunt receptori în serpentină
- sunt stimulați specific de muscarină
- sunt de 5 tipuri: M₁, M₂, M₃, M₄, M₅
 - **receptorii M₁** – sunt situați în SNC, în unele plexuri nervoase periferice
– stimulează depolarizarea membranei și excitația
 - **receptorii M₂** – se găsesc în miocard, terminațiile presinaptice periferice
– stimulează hiperpolarizarea membranei și scăderea

excitabilității

- **receptorii M₃**— se găsesc în cel. gl. Exocrine, musc. netedă viscerală, endotelilul vascular, ochi, SNC

— stimulează excitația cu excepția rr. de la nivelul vaselor (produc vasodilatație).

b) Receptorii nicotinici (RN)

- sunt receptori în serpentină
- sunt stimulați specific de nicotină
- sunt formați din 5 subunități care formează un canal de sodiu
- stimularea lor determină deschiderea canalului de sodiu urmată de un influx de sodiu și depolarizare membranară

- sunt de 2 tipuri :

- **receptori N ganglionari** situați la nivelul ggl. vegetativ parasimpatic și la nivelul glandei medulosuprarenale;

- **receptori N musculari** situați la nivelul plăcii terminale motorii.

Terminarea efectului colinergic se datorează degradării acetil-colinei de către colin-esteraze, sunt 2 tipuri de colinesterază:

- colin-esteraza adevărată sau acetil-colin-esteraza, care are o putere foarte mare de degradare a acetil-colinei
- pseudo colin-esteraza sau butiril-colin-esteraza.

Substanțele cu acțiune în domeniul colinergic sunt de 2 tipuri:

- A. Parasimpatomimetice
- B. Parasimpatolitice

1. Parasimpatomimeticele

Parasimpatomimeticele sunt substanțe cu acțiune similară cu stimularea vagală și sunt de 2 tipuri:

- a. Parasimpatomimeticele directe

b. Parasimpatomimeticele indirecte

a. *Parasimpatomimeticele directe*- acționează ca agoniști ai RM (receptori muscarinici)

● **Acetilcolina**

- stimulează RM și RN

- **efecte** :

○ **pe aparatul cardio-vascular:** deprimare cardiacă și vasodilatație cu hipotensiune

○ **pe aparatul respirator:** bronhoconstricție și creșterea secrețiilor traheo-bronșice

○ **pe aparatul digestiv:** stimulează peristaltismul digestiv și crește secrețiile digestive

○ astfel **pe musculatura netedă viscerală** are efect de creștere a motilității fazice și de relaxare a sfincterelor

○ **la nivelul ochilor:** produce mioza prin contracția musculaturii irisului, produce spasm de acomodare cu fixarea vederii de aproape datorită contracției musculaturii ciliare și scade presiunea intraoculară datorită favorizării scurgerii umorii apoase din compartimentul anterior al ochiului (mioză)

○ **la nivelul SNC:** îmbunătățește funcțiile cognitive (M1)

- acetil-colina are structură cuaternară de amoniu (structură polară) din acest motiv trece greu prin membranele biologice

- nu se folosește în scop terapeutic deoarece are efecte brutale (efecte de intensitate mare care se instalează foarte repede) generalizate și de foarte scurtă durată.

● **Pilocarpina**

- este un alcaloid vegetal

- are structură diferită de a Ach, din acest motiv nu este degradată de colinesterază și are efecte de lungă durată

- stimulează în special RM

- **efecte** :

○ creșterea secrețiilor exocrine în special secreția salivară și sudoripară (transpirația)

○ scade presiunea intraoculară

- este o substanță destul de toxică, din acest motiv sistemic este folosită numai ca antidot în intoxicațiile cu atropină

- principala utilizare a pilocarpinei e în aplicațiile locale conjunctivale pentru tratamentul **glaucomului** (în acest caz se folosesc soluții de concentrație între 0,5 și 4 %).

- **mod de administrare:**

Dg: Glaucom cronic simplu

Rp: Pilocarpină nitrică ung 2%

tub orig. nr I (unu)

Ds: ext. în sacul conjunctival de 4 ori pe zi la 6 ore

● **Muscarina**

- este un alcaloid vegetal foarte toxic care stimulează numai RM
- nu se folosește terapeutic, se folosește numai experimental.

● **Carbacol**

- agonist muscarinic sintetic
- are proprietăți asemănătoare cu Ach
- acționează preponderent asupra ochiului, tubului digestiv și asupra rinichilor
- se indică în **glaucom, atonie intestinală postoperatorie.**

Contraindicații ale ale agoniștilor muscarinici:

- la femeile care alăptează și în sarcină
- la șoferi, dispeceri
- se impune prudență la pacienții cu astm bronșic, cu Hta, bradicardie și în miocardite.

Reacții nedorite și adevărate:

- după administrarea în sacul conjunctival pot apărea mioză cu tulburări de adaptare la întuneric și la distanță
- după administrarea sistemică pot apărea bronhospasm, sindroame diareice, hipersecreția glandelor exocrine.

b. Parasimpatomimeticele indirecte: acționează prin inhibarea colinesterazei determinând acumulare de Ach în fanta sinaptică, din acest motiv numindu-se și *anticolinesterazice*.

Sunt de 2 tipuri:

- reversibile
- ireversibile

—**Anticolinesterazice reversibile**— formează un complex dissociabil cu enzimele

● **Fizostigmină (Ezerină)**

- este un compus cuaternar de amoniu
- este destul de toxică, din acest motiv sistemic este folosită numai ca antidot în intoxicația cu atropină
- aplicată local conjunctival este utilă în tratamentul glaucomului, dar are un dezavantaj că produce iritație locală

● **Neostigmina (Miostin)**

- are structură cuaternară de amoniu
- este mai puțin toxică
- acționează pe RM și RN
- **indicații terapeutice** datorită efectelor M este folosită în :
 - tratamentul ileusului paralic postoperator
 - tratamentul atoniei sau hipotoniei vezicii urinare
 - tratamentul glaucomului
 - ca antidot în infecția cu atropină
- datorită efectelor N este folosită în tratamentul miasteniei gravis și supradozării curarizantelor

- **reacții adverse** :
 - colici digestive
 - diaree
 - vărsături
 - hipotensiune
 - bradicardie
 - bronhospasm
- **contraindicații** :
 - în ileusul obstructiv
 - la pacienți cu obstacole mecanice pe căile urinare
 - la hipotensivi
 - la asmatici
 - în insuficiența cardiacă
 - la femeile însărcinate
 - la pacienții la care s-a administrat curarizante depolarizante
- **mod de administrare** : se administrează fie injectabil intra-venos fie intern.

Dg: Atonie musculară postoperatorie

Rp: Miostin (Neostigmină bromhidrică) sol. inj. 0.5 mg
fiola 1 ml nr. IV (patru)

Ds: inj.subcut. 1 fiolă o dată

● **Edrofoniu**

- are proprietăți asemănătoare cu a neostigmina, dar efectele sunt de durată foarte scurtă, se folosește numai pentru diagnosticul miasteniei gravis.

— **Anticolinesterazice ireversibile** — inactivează ireversibil colinesterazele, nu se folosesc terapeutic, sunt substanțe toxice folosite ca gaze toxice de luptă (Trilam), sau ca insecticide în agricultură cum sunt organofosforicele (Parationul).

Organofosforicele sunt substanțe foarte liposolubile, ele pătrund ușor în organism prin inhalare, ingestie sau transtegumentar. În doze mari poate apărea *intoxicația acută cu anticolinesterazice ireversibile*= „*criza colinergică*” manifestată clinic prin greață, vomă, diaree, hipersecreție bronșică, hta, fasciculații și slăbiciune musculară, confuzie mintală, comă. În caz de supraviețuire pot persista luni de zile simptome reziduale: iritabilitate, oboseală, pierderea memoriei, coșmaruri, paralizia extremităților.

Tratamentul intoxicației cu organofosforice se face prin :

- îndepărtarea toxicului neabsorbit (spălături gastrice dacă a înghițit)
- administrarea intravenoasă de doze mari de Atropină (1,2 fiole la 2-4 minute)
- administrarea de reactivator de colinesterază (oximele – Obidoxima)
- administrarea de anticonvulsivante: tiometadionă
- respirație artificială

Obs: Anticolinesterazicele se folosesc în tratarea bolilor ca demența senilă și Alzheimer deoarece în aceste boli apare un deficit colinergic în urma unor afecțiuni ale neuronilor colinergici. Medicamentele îmbunătățesc procesele de memorie și cognitive.

Reactivorii colinesterazelor: sunt medicamente care se adminstrează în intoxicațiile cu anticolinesterazice ireversibile. Ei refac funcția enzimatică prin preluarea toxicului și eliberarea enzimei. Acțiunea lor este utilă doar în primele ore ale expunerii la anticolinesterazice (Toxogonin, Pralidoxina).

2. Parasimpatoliticele

Parasimpatoliticele sunt substanțe care acționează antagonist la nivelul sinapselor parasimpatice terminale, împiedicând efectele excitării nervilor parasimpatici de către substanțele parasimpatomimetice și anticolinesterazice. Acțiunea parasimpatolitică se datorează blocării specifice a receptorilor colinergici.

●Atropina

- este un alcaloid vegetal cu structură aminică
- **efecte :**

○ **la nivelul aparatului cardio-vascular:** produce tahicardie și creșterea vitezei de conducere la nivel cardiac, din acest motiv este folosită în tratamentul blocurilor cardiace produse de digitalice.

○ **la nivelul aparatului respirator:** produce scăderea secrețiilor și împiedică bronhospasmul și bronhoconstricția produse de anestezice

○ **la nivelul aparatului digestiv:** scade secrețiile gastrice, din acest motiv poate fi folosită ca antiulceros, datorită scăderii secrețiilor digestive poate apare un efect advers de uscare a gurii.

○ **la nivelul musculaturii netede digestive, biliare, urinare:** scade contracțiile, din acest motiv poate fi folosită ca antispastic miotrop, datorită scăderii contracțiilor digestive ea poate produce constipație, iar datorită scăderii contracțiilor vezicii urinare poate produce reacția adversă de retenție urinară

○ **la nivelul ocular:** produce midriază datorită relaxării musculaturii circulare a irisului, datorită acestui efect este folosită pentru producerea midriazei pentru examenul fundului de ochi și pentru a împiedica producerea aderențelor între iris și cristalin la pacienții cu irido-ciclite; datorită midriazei atropina produce ca reacții adverse : fotofobia, deoarece efectele atropinei sunt de lungă durată, ea nu mai este folosită pentru indicații oftalmologice decât foarte rar. Atropina mai produce cicloplagie (incapacitatea adaptării vederii la aproape datorită lipsei de contracție a musculaturii ciliare). Datorită cicloplegiei este folosită pentru determinări ale indicelui de refracție al cristalinului la copii, dar produce ca reacție adversă incapacitatea adaptării la vederea pentru aproape, datorită cicloplegiei; ea crește presiunea intraoculară și este contraindicație în glaucom.

○ atropina mai este folosită pentru tratamentul intoxicațiilor cu parasimpatomimetice directe sau indirecte.

- **contraindicații:**

○ glaucomul (boala caracterizată prin creșterea presiunii intraoculare)

- adenomul de prostată
- atonie gastro-intestinală , ileus paralitic
- cardiopatia ischemică gravă
- în sarcină și la femeile care alăptează
- șoferi

- **mod de administrare** – se administrează intern și injectabil intra-venos (IV) în doze de 0,5-1mg odată

Dg: Intoxicație cu organofosforice

Rp: Atropină sulfurică sol.1/‰

fl. 1 ml nr. X (zece)

Ds: inj. iv.1 fiolă o dată pe zi(se pot da 5-6 fiole pe zi)

●Scopolamina

- este un alcaloid vegetal foarte liposolubil
- trece ușor bariera hemato-encefalică
- are toate efectele atropinei, dar în plus are efecte anti-emetice și deprimante pentru SNC
- este folosită limitat la pacienții cu agitație marcată și în tratamentul răului de mișcare

- **reacții adverse**

- uscarea gurii
- constipație
- tulburări de vedere
- tulburări de micțiune
- sedare marcată
- are aceleași contraindicații ca ale atropinei

●Butilscopolamina(Scobutil)

- este butil derivatul cuaternar de amoniu al scopolaminei
- datorită structurii polare nu trece bariera hemato-encefalică și nu are efecte deprimante pe SNC

- are numai efecte periferice antispastice și antisecretorii
- se folosește în principal în tratamentul colicelor digestive, biliare și renale
- **mod de administrare:** se administrează fie intern fie injectabil

Dg: Colica biliară

Rp: Scobutil sol. inj.

fl. A 5 ml nr. II (două)

Ds: inj iv 1 fl o dată (se poate repeta la 8-12 ore)

● Propantelina și Metantelina

- sunt alți compuși cuaternari de amoniu utilizați pentru acțiunea antispastică și antisecretorie.

● Pirenzepina (Gastrozepin)

- este un parasimpatolitic care la doze obișnuite blochează selectiv RM, din plexurile nervoase digestive
- datorită efectului antisecretor localizat digestiv se folosește ca anti-ulceros
- ca reacții adverse poate produce diaree

● Oxibutirina (Driptane)

- are acțiune anticolinergică preponderent asupra vezicii urinare scăzând contracția detrusorului vezicii și a presiunii intravezicale

- **indicații:**

- incontinența urinară și eurezis datorat imaturității vezicale

- **mod de administrare:** pe cale orală

Dg: Vezică urinară imatură

Rp: Driptane compr 5 mg

compr nr. XC (nouăzeci)

Ds: int. de 3 ori pe zi la 8 ore

● Ipratropin (Atrovent)

- este un parasimpatolitic folosit ca antiastmatic

- acțiune bronhodilatatoare de durată lungă influențând puțin vâscozitatea secrețiilor traheo-bronșice.

- se administrează pe cale inhalatorie atât în astm bronșic cât și în bronșitele cronice.

- **Medicamente folosite în oftalmologie (Mydrium-colir)** pentru a produce midriază și a facilita anumite investigații au durată scurtă de acțiune

- **Medicamentele cu acțiune anticolinergică centrală (Romparkin):**

- se utilizează în tratamentul bolii Parkinson în parkinsonismul postmedicamentos
- acestea reduc tremorul, hipertonia musculară și sialoreea.

3. Substanțe ganglionare

Substanțele ganglionare cuprind o serie de substanțe care acționează asupra ganglionilor vegetative periferici, interferând cu funcția Ach de neurotransmițător la nivelul sinapselor ganglionare

Sunt de 2 tipuri : nicotinic și ganglioplegice

a. Nicotinicile:

Nicotinicile acționează asupra receptorilor colinergici de pe membrana postsinaptică la nivelul membranei neuronilor ganglionari. Activarea receptorilor nicotinic provoacă depolarizare și excitație. Produc inițial stimularea RN ganglionari parasimpatici, apoi a celor simpatici și apoi produce paralizii ganglionare.

Nicotina

- este un alcaloid toxic din frunzele de tutun
- este foarte liposolubilă
- în mod obișnuit pătrund în organism prin fumat
- **efecte:**

- stimulează receptorii ganglionari simpatici și parasimpatici, cu efecte muscarinice și efecte adrenergice.

- pe organele cu inervație dominant parasimpatică, determină efecte muscarinice.

- pe organele cu inervație dominant simpatică (de ex. majoritatea vaselor), determină efecte adrenergice.

- pe organele cu inervație echilibrată, la doze mici determină efecte muscarinice, la doze medii da efecte adrenergice, iar la doze mari determină paralizie. (De ex., pe inima și tub digestiv, nicotina determină efecte parasimpatice la doze mici, iar la doze medii dă efecte adrenergice).

- pe aparatul respirator, fumatul crește rezistența căilor aeriene la fluxul de aer și crește secreția glandelor bronșice prin iritarea mucoasei bronșice.

- pe suprarenala, stimulează eliberarea de catecolamine

- pe SNC, scade activitatea psihomotorie, capacitatea intelectuală; stimulează, apoi paralizează centrii bulbari și suprabulbari.

- pe mușchi, stimulează și apoi paralizează placa motorie.

- nicotina este o substanță foarte toxică → la om doza letală este de 60 mg (o picătură); într-o țigaretă, pe lângă nicotină se găsesc și unele elemente radioactive (poloniu, stronțiu) și gudroane (apar în fumul de țigară), care au acțiune iritantă și au potențial cancerigen.

- intoxicația cu nicotină poate fi acută sau cronică.

- intoxicația acută apare la persoanele care fumează pentru prima oară, sau la cele care, după o pauză lungă de abținere, fumează din nou.

- intoxicația acută severă survine accidental la muncitorii din industria tutunului.

- în forma ușoară apar: greață, vomă, diaree, crampe abdominale, salivă, palpitații, stare de rău.

- în forma severă apar colaps, hipotensiune, convulsii; se poate ajunge la comă și chiar moarte prin paralizia respirației.

- intoxicația cronică, poartă numele de *tabagism* și apare la cei care abuzează de fumat și creează dependență, mai ales psihică.

- tabagismul se asociază cu o creștere a frecvenței unor boli: creșterea frecvenței cancerului pulmonar, și de vezică urinară, se produce bronșita cronică, tabacică, agravează boli cronice: cardiopatia ischemică, angina pectorală, boli vasculospastice, ulcer gastric sau duodenal.

- la mamele fumătoare: avortul spontan este mai frecvent, copiii sunt subponderali, dezvoltarea copiilor este mai lentă.

- tratamentul tabagismului se face prin întreruperea fumatului, metoda cea mai eficace este întreruperea bruscă (la fumătorii cu bronșită cronică, abținerea determină agravarea bolii).

b. Ganglioplegice

Ganglioplegicele sunt substanțe care blochează de la început RN ganglionari.

- **efecte:**

o **asupra aparatului cardiovascular, inervat dominant simpatic** provoacă:

- scădere marcată a tensiunii arteriale (cele mai puternice antihipertensive existente), efectul este evident în ortostatism. Controlul vasomotor simpatic, tonic și reflex, este suprimat. Caracterul ortostatic se explică prin abolirea reflexelor simpatic, nemaipermițându-se astfel redistribuirea sângelui în ortostatism. Hipotensiunea ortostatică excesivă poate duce la colaps sau lipotimie (bolnavii trebuie să stea culcați câteva ore după administrarea medicamentului).

- sunt indicate în tratamentul crizelor hipertensive severe și pentru obținerea hipotensiunii controlate

o **asupra aparatului digestiv:** scot din funcție parasimpaticul realizând o întârziere a tranzitului intestinal, de la constipație până la ileus paralytic. Efectele adverse digestive au mai mică importanță, pentru că substanțele se administrează pe o perioadă scurtă de timp.

- **reprezentanți: Pentoliniul și Trimetafanul** care nu pot fi administrate decât intravenos (în perfuzii); au latență scăzută, 1-2 minute, iar durata efectului este foarte scurtă (aprox. 10 min.). Fiind substanțe cu efect foarte controlabil, se administrează în marile urgențe hipertensive și pentru controlarea hemoragiei, prin scăderea tensiunii arteriale, în intervențiile chirurgicale sângerânde.

Hipotensiunea brutală poate fi cauză de reacții adverse. Scăderea tensiunii determină mobilizarea sângelui din teritoriul cu vase sclerozate și inextensibile, către teritorii cu vase normale, ceea ce poate duce în timp la agravarea cardiopatiei ischemice. Vasele devenite

rigide prin ateroscleroză nu se pot dilata, iar teritoriile irigate de ele devin ischemice, sângele îngrămădindu-se în regiunile unde vasodilatația a fost posibilă.

4. Substanțe curarizante

Substanțele curarizante sunt blocante neuromusculare care relaxează, apoi paralizează musculatura striată. În funcție de volumul moleculei curarizantele se împart în:

a. Pahicurare – gruparea de amoniu se găsește pe o moleculă voluminoasă, care se metabolizează greu: Tubocurarina, Galamina, Pancuroniu.

b. Leptocurare – gruparea de amoniu se găsește pe o moleculă mică (pe un lanț de atomi de carbon): Hexametoniu, Decametoniu, Suxametoniu.

Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, curarizantele se împart în:

- *Curarizante depolarizante sau acetilcolinomimetice* – se fixează de receptorii nicotiniici de la nivelul plăcii motorii, producând depolarizarea fibrei musculare, putând apare fasciculații musculare.

- *Curarizantele antidepolarizante* – se fixează pe receptorii nicotiniici din placa motorie blocând competitiv legarea acetilcolinei.

Toate curarizantele au structuri cuaternare de amoniu și se administrează injectabil intravenos(IV).

- **efecte:**

- relaxarea musculaturii striate în caz de intervenții chirurgicale
- a ușura manevrele de reducere a fracturilor sau a luxațiilor în ortopedie
- a ușura manevrele de intubare
- combaterea unor crize convulsive cum sunt cele din tetanos sau din electroșocuri

- **reacții adverse :**

- apnee toxică prin supradozare
- ileus paralytic
- hipotensiune

- bronhospasm
- reacții alergice

- **contraindicații** :

- la pacienții cu deficit respirator
- la pacienții alergici la curarizante
- la pacienții asmatici
- la pacienții hipotensivi
- la pacienții cu deficit genetic de pseudo-colinesteraze sunt contraindicate curarizantele depolarizate.

a. Pahicurarerele

- sunt, în general, curarizante antidepolarizante.
- primul medicament cunoscut a fost *curara* care conține un alcaloid numit *tubocurarina*.
- Tubocurarina este o pahicurară ce conține 2 grupări de amoniu, putând bloca receptorii nicotiniici de la nivelul plăcii motorii. Astfel, Tubocurarina determină paralizia flască a musculaturii striate.

- Paralizia se instalează într-o anumită ordine, în funcție de doză:

1. Mușchii degetelor
2. Mușchii gâtului
3. Mușchii trunchiului
4. Mușchii intercostali
5. Mușchiul diafragmei

Această succesiune este importantă pentru stabilirea dozei în terapie: pentru o intubație traheală este nevoie de o doză mică pentru relaxarea musculaturii gâtului, iar pentru o intervenție chirurgicală pe abdomen, doza necesară este mai mare.

Existența grupărilor de amoniu face ca tubocurarina să aibă caracter polar și să nu se absoarbă din tubul digestiv. De aceea, nu se administrează pe cale orală, ci numai i.v. După injectare, efectul curarizant apare în circa 1 minut, atingând nivelul maxim în 5 minute, și începe să scadă după 20 de min. Paralizia durează circa 30-60 min.

În cazul administrării unei doze mari, care ar putea paraliza diafragma, există un antidot: substanțele care inhibă colinesteraza. Aceste substanțe cresc cantitatea de acetilcolină în fanta sinaptică; astfel, acetilcolina deplasează curara de pe receptorii nicotiniici.

Tubocurarina se folosește în situațiile în care este indicată relaxarea musculaturii: în anestezia generală. Relaxarea musculaturii este posibilă și datorită anesteziilor generale, dar doza trebuie mult crescută, devenind toxică. Astfel, tubocurarina permite scăderea dozei de anestezie.

Efectele tubocurarinei mai sunt folosite în:

- reducerea fracturilor vechi – permite relaxarea mușchilor pentru punerea cap la cap a oaselor.
- în psihoterapie – în tratamentele electroconvulsivante

Curarizantele au unele inconveniente:

- nu au selectivitate mare pentru receptorii musculari, putând astfel, să influențeze și receptorii ganglionari ⇒ scade tensiunea arterială.
- produce eliberarea de histamină în organism, având reacții anafilactoide (asemănătoare cu reacțiile anafilactice): erupții urticariene, bronhospasm, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie.

Aceste efecte adverse pot apărea fie la doze mari, fie la injectarea rapidă a curarizantelor.

Tubocurarina este contraindicată la bolnavii cu miastenie gravis și trebuie folosită cu prudență la alergici și la bolnavii cu boli vasculare.

Având în vedere efectele adverse, au apărut 2 substituenți de sinteză: galamina și pancuroniu.

Galamina are o structură cu 3 grupări de amoniu, și are un indice terapeutic mai bun decât tubocurarina.

Are același efect cu tubocurarina, dar efectul ganglioplegic și eliberarea de histamină sunt slabe. În schimb, galamina produce efecte parasimpatolitice ce au drept urmare: tahicardie și creșterea tensiunii arteriale. Deci, se impune utilizarea cu grijă în cazul bolnavilor cardiaci și hipertensivi.

Pancuroniu este un curarizant cu structură de steroid și cu potență superioară galaminei. Efectul se instalează rapid, cam într-un minut și se menține mai puțin de o oră. Administrat i.v. rapid determină tahicardie și hipertensiune, probabil prin stimularea ganglionară simpatică.

Pahicurarele au o perioadă de latență lungă și efect lung. Latența este cu atât mai lungă și efectul este mai lung, cu cât doza este mai mare. De aceea, aceste curarizante nu pot fi folosite la relaxarea musculaturii gâtului pentru intubare.

b. Leptocurarele

Decametoniu – are 2 grupări de amoniu legate la capetele unui lanț de 10 atomi. Are efect curarizant depolarizant mai prelungit, greu de controlat. Este puțin folosit.

Suxametoniu (succinil metoniu) – are catena foarte scurtă și este avantajoasă folosirea sa în intubația traheală. Reprezintă medicația de elecție în intubația traheală.

Suxametoniu nu blochează receptorii nicotinici, ci îi stimulează producând depolarizare. Dar, stimularea prelungită a receptorilor nicotinici duce la paralizia acestora.

Din punct de vedere clinic, apar fasciculații musculare, urmate de paralizia mușchilor.

Depolarizarea intensă pe care o produce are însă, și unele implicații:

- pentru că acționează prin depolarizare, în cazul unei supradoze, nu mai pot fi folosiți drept antidot inhibitorii de colinesterază.
- fasciculațiile musculare produse duc la dureri musculare după anestezie, și uneori pot apărea pierderi de K^+ în mușchi.

Datorită asemănării cu acetilcolina (suxametoniu este formată, practic, din 2 molecule de acetilcolină) suxametoniu este metabolizat rapid de colinesterază, având astfel un efect de scurtă durată.

Există persoane care au un deficit de colinesterază datorită unui defect genetic. La acestea, suxametoniu trebuie folosit cu mult grijă, pentru că, datorită deficitului de colinesterază, suxametoniu este metabolizat parțial de către pseudocolinesteraza din plasmă. Astfel, rămâne substanță nemetabolizată și poate apare o reacție adversă idiosincrazică ce poate avea drept efect paralizia diafragmului.

Datorită existenței acestor persoane, se pot efectua o serie de teste înaintea administrării de suxametoniu: decelarea colinesterazei din eritrocit și prezicerea existenței ei la nivel sinaptic.

Datorită efectului scurt, suxametoniu este indicat în intervenții de scurtă durată ce necesită o relaxare musculară: intubație traheală, endoscopie, reducere de fracturi. Poate fi utilizat și în intervenții de durată, dacă este administrat în perfuzie i.v.

II. Substanțe care acționează în domeniul adrenergic

D

domeniul adrenergic are 2 componente :

1. Nervoasă
2. Endocrină .

1. *Componenta nervoasă* cuprinde neuroni și sinapse ce folosesc ca neurotransmițător următoarele catecolamine :

- **noradrenalina (NA)** sau norepinefrina – este neurotransmițător la nivelul sinapselor simpatice terminale și al unor sinapse din SNC .

- **adrenalina sau epinefrina (A)** – acționează la nivelul unor sinapse din SNC

- **dopamina** – este mediator pe sinapse din creier (sinapse dopaminergice din sistemul limbic, sistemul extrapiramidal și hipotalamus) și sinapse din periferie (în teritoriul vaselor splanhnice și renale).

2. *Componenta endocrină* cuprinde glanda medulosuprarenală, care secretă un amestec de A și NA .

Catecolaminele se sintetizează pornind de la un aminoacid *tirozină*. În citoplasma neuronilor adrenergici și a celulelor din MSR, tirozina este hidroxilată în *dopa* , iar aceasta este decarboxilată în *dopamină* . În veziculele granulare din terminațiile axonale, prin β hidroxilare dopamina este transformată în noradrenalină apoi prin N – metilarea NA se formează adrenalina.

NA este depozitată sub formă inactivă în vezicule granulare la nivelul terminațiilor adrenergice. Veziculele din celulele din MSR care conțin A sau NA au dimensiuni mai mari. La nivelul terminațiilor simpatice există și neurotransmițători liberi într-o formă protejată de inactivarea enzimatică .

Impulsul nervos sau stimularea simpatică determină distrugerea granulelor de depozit și eliberarea în fanta sinaptică de NA . Se produc succesiv : *depolarizarea membranei presinaptice cu influx de ioni de Ca, exocitoza veziculelor și eliberarea mediatorului*. NA eliberată se fixează pe receptorii adrenergici de pe suprafața membranei postsinaptice . Sunt

declanșate reacții chimice în lanț care determină efectele corespunzătoare asupra structurilor postsinaptice.

Receptorii adrenergici se împart în 2 clase mari :

A. Receptori de tip α - se împart în 2 subclase:

1. Receptori α_1
2. Receptori α_2

B. Receptori de tip β – se împart în 3 subclase :

1. Receptori β_1
2. Receptori β_2
3. Receptori β_3

A. Receptorii de tip α

1. *Receptorii α_1* – sunt receptori cuplați cu proteina G ce activează fosfolipaza C

.Cuplarea mediatorilor cu receptorii α_1 mai pot activa :

- Fosfolipaza A_2 – hidrolizează acidul arahidonic și inițiază producerea de prostaglandine și leucotriene.
- Fosfolipaza D – se formează acid fosfatidic.

Activarea receptorilor α_1 provoacă **efecte α_1 adrenergice** :

- vasoconstricție cutanată , pe mucoase , renală și splanhnică.
- contracția capsulei splenice
- contracția musculaturii tractului genito-urinar.
- midriază prin contracția mușchiului radiar al irisului .
- relaxarea musculaturii tubului digestiv
- hiperglicemie prin glicogenoliză și gluconeogeneză.

2. *Receptorii α_2* – sunt cuplați cu proteine G_i ce inhibă adenilatciclaza și duce la scăderea concentrației de AMPc .

Receptorii α_2 sunt de 3 feluri : presinaptici, postsinaptici, extrasinaptici (nesinaptici).

Efectele activării receptorilor α_2 *presinaptici* - inhibă eliberarea de noradrenalină .

Efectele activării receptorilor α_2 *postsinaptici*:

- relaxează musculatura netedă a tractului gastrointestinal
- stimularea secreției salivare

- inhibarea secreției de insulină
- inhibarea secreției de renină
- scăderea intensității procesului de lipoliză la nivelul adipocitelor.

Receptorii α_2 *extrasinaptici* – se găsesc la nivelul plachetelor sanguine , iar stimularea lor produce agregare plachetară.

B. Receptorii β adrenergici – sunt cuplați cu proteinele G, iar activarea lor provoacă stimularea adenilatciclazei → se formează o cantitate crescută de AMPc care activează proteinkinaze adenilat dependente .

1. **Efectele stimulării receptorilor β_1 :**

- stimulează activitatea cardiacă, cu creșterea contracției miocardice și tahicardie.
- stimularea SNC , anxietate
- lipoliză și creșterea concentrației acizilor grași liberi în sânge.

2. **Efectele stimulării receptorilor β_2 :**

- relaxează musculatura netedă bronșică cu bronhodilatație
- relaxează musculatura netedă a tractului genito-urinar.
- crește secreția de renină, insulină și glucagon.
- relaxează musculatura netedă vasculară (din mușchii striati).
- provoacă tremor al extremităților.
- stimulează gluconeogeneza hepatică, glicogenoliza hepatică și musculară cu creșterea glicemiei.

3. **Efectele stimulării receptorilor β_3** - sunt mai puțin cunoscute; provoacă lipoliză cu eliberare de acizi grași din țesutul adipos.

Catecolaminele sunt inactivate prin *biotransformare* sau prin *recaptare* de către neuronii adrenergici .

Recaptarea NA se face prin transport activ cu ajutorul a 2 sisteme transportoare:

1. Primul sistem trece NA din lichidul extracelular în citoplasma neuronilor adrenergici.
2. Al 2-lea este o ATP-ază proton dependentă, trece NA din citoplasmă în veziculele de depozit.

Biointransformarea catecolaminelor este realizată de 2 sisteme enzimatice principale :

1. Catecol-O-metiltransferază (COMT), care se găsește în citoplasmă. COMT transformă NA sau A din lichidul extracelular și NA sau A din sânge, în normetanefrină (în cazul NA) și metanefrină (în cazul A). În continuare, acești 2 produși intermediari, sub acțiunea MAO sunt transformați în acidul vanililmandelic (acid 3 metoxi 4 hidroxi mandelic), ce va fi eliminat prin urină.

2. Monoaminoxidaza (MAO) care se găsește la nivelul mitocondriilor din butonii presinaptici. MAO dezaminează oxidativ NA , rezultând acidul dihidroximandelic. Acidul dihidroximandelic este transformat sub acțiunea COMT în acid valinilmandelic, ce se va elimina prin urină.

În intestin, catecolaminele administrate pe cale orală, sunt inactivate în mare parte prin reacții catalizate de sulfataze ale florei intestinale .

Există substanțe medicamentoase care activează sau blochează receptorii adrenergici, reprezentând agoniștii sau antagoniștii din domeniul adrenergic .

L-dopa administrată ca medicament merge pe calea transformărilor ce duc la formarea catecolaminelor. La bolnavii cu parkinson , dopa formează în creier dopamină și corectează deficitul de dopamină care dă manifestările motorii specifice bolii.

Cocaina, care blochează recaptarea NA în terminațiile simpatice , crește disponibilul de NA pentru receptorii adrenergici , având efect simpatomimetic.

Imipramina împiedică recaptarea NA în neuronii din creier , măbind disponibilitatea NA în fanta sinaptică.

A. Simpatolitice = blocante adrenergice = adrenolitice .

B. Alcalozii din seara cornută.

A. Simpatomimeticele

Simpatomimeticele (stimulante adrenergice, adrenomimetice) sunt substanțe care provoacă efecte asemănătoare celor ale stimulării nervilor simpatici acționând agonist la nivelul sinapselor simpatice terminale.

Marea majoritate a simpatomimeticelor au în structura lor un nucleu feniletilaminic. La catecolanime (adrenlină, noradrenalină) și izoprenalină, la nucleul feniletilaminic se mai adaugă 2 grupări OH- fenolice în pozițiile 3 și 4. Aceste grupări permit fixarea la receptorii adrenergici determinând efectele α și β adrenergice.

Lipsa unui OH- reduce efectele, mai ales pe cele β , iar absența ambilor OH- (la amfetanimă și efedrină) conferă proprietăți simpatomimetice indirecte.

I. *Simpatomimeticele directe* – acționează direct asupra receptorilor adrenergici α și β membranari; unele au efecte predominant α , altele au efecte predominant β adrenergice.

Efectele sunt potențate prin:

- denervarea simpatică (împiedică captarea și inactivarea în terminațiile nervoase, și crește suprafața receptoare disponibilă).
- cocaina (împiedică recaptarea și respectiv inactivarea).
- rezerpina (realizează denervare simpatică de natură chimică)

II. *Simpatomimeticele indirecte* – pătrund în terminațiile simpatică și eliberează NA în fanta sinaptică, acționând prin intermediul ei. Efectele lor sunt micșorate prin: denervare simpatică, cocaină (scade permeabilitatea membranei presinaptice la simpatomimeticele indirecte) și rezerpina (epuizează depozitele de NA).

După acțiunile farmacologice, simpatomimeticele se împart în 3 grupe:

I. Simpatomimetice cu spectru larg de activitate, care acționează α și β adrenergice.

II. Simpatomimetice folosite ca antihipotensive și vasoconstrictoare – cu acțiuni α -adrenergice și β_1 -adrenergice.

III. Simpatomimetice folosite ca: bronhodilatatoare, vasodilatatoare și relaxante uterine, care au acțiuni β_2 adrenergice.

I. Simpatomimetice cu spectru larg de activitate :

Adrenalina (epinefrina)

- **efecte** :
- vasoconstricție în teritoriul cutanat, al mucoaselor și splanhnic.
- vasodilatație pe musculatura striată, cerebrală și coronară.
- stimulează proprietățile cordului.
- efect bronhodilatator
- relaxează musculatura netedă digestivă, cu excepția sfincterelor.
- relaxează vezica și contractă sfincterul vezical.
- midriază
- crește glicemia, metabolismul oxidativ și valorile metabolismului bazal.

- crește secreția de ACTH (deci și secreția corticosuprarenalei) .

Are o moleculă instabilă, ușor oxidabilă ; administrată oral, este distrusă în mare parte , în tubul digestiv și în ficat. Injectată subcutanat se absoarbe lent din cauza vasoconstricției locale . În organism este inactivată prin acțiunea COMT și MAO și prin recaptare .

- **reacții adverse** – substanță cu potențial toxic ; dozele terapeutice injectate subcutanat pot provoca anxietate, palpitații, leșin ; dozele mari → hipertensiune brutală , accidente vasculare , aritmii grave, până la fibrilație ventriculară . Injectată produce uneori ischemie locală prin vasoconstricție excesivă .

Administrare – injecții subcutanate 0,25-0,5 mg (se folosește soluția 1 la mie). Mai rar se folosește calea i.v. și se injectează lent 0,1 - 0,5 mg cu multă prudență.

Utilizarea terapeutică este limitată datorită acțiunii brutale și a spectrului larg. Principala indicație este șocul anafilactic, urmărindu-se stimularea inimii, creșterea tensiunii arteriale, bronhodilatație, îndepărtarea edemului mucoasei traheobronșice. În tratamentul crizei de astm bronșic este utilizată în injecții subcutanate. În aplicații locale , este folosită în scop decongestiv și antihemoragic .

Dg: Șoc anafilactic

Rp: Adrenalină sol. 1‰

fiolă 1 ml nr. II (două)

Ds: inj iv 1 fiolă diluată în 10 ml ser fiziologic

Efedrina – este un alcaloid a cărui structură chimică presupune prezența unui oxidril alcoolic, a unui substituent metil la carbonul α al catenei laterale și la gruparea amino ; nu conține oxidrili fenolici .

Aceste particularități fac ca molecula să fie solubilă, să treacă ușor prin membrane, să nu fie degradabilă la nivel intestinal ; are efecte nervos centrale și durată prelungită de acțiune . Acționează prin mecanism indirect, eliberând noradrenalină din terminațiile simpatice , și acționează în mică măsură pe receptorii adrenergici .

- **efecte :**

- vasoconstrictor , cu creșterea tensiunii arteriale ; efectul este lent , cu durată mare și mai puțin intens decât cel al adrenalinei .

- stimulează inima

- provoacă stimulare psihomotorie cu îndepărtarea senzației de oboseală.

- bronhodilatator mai puțin intens decât adrenalina .

Nu poate fi folosită timp îndelungat : după 7-10zile apar fenomene de tahifilaxie (se explică probabil prin epuizarea depozitelor de NA).

- **reacții adverse** – anxietate, insomnie, uneori palpitații .

Administrare – subcutanat (fiole de 10 mg și 50 mg) , oral (comprimate a 50 mg), local pe tegumente și mucoase (soluții 1 %) ca decongestiv. Se folosește limitat în tratamentul unor stări hipotensive, astm bronșic , în miastenia gravis.

II. Simpatomimetice folosite ca antihipotensive și vasoconstrictoare

Noradrenalina (norepinefrina) – efectul principal este vasoconstricția adrenergică .

- **efecte :**

- vasoconstrictoare în teritoriile cutanate, ale mucoaselor și splanhnice cu consecințe hipertensive.

- efectul cardiac este mic, deoarece efectul cardiostimulator de tip β_1 este în mare parte mascat prin reflexe cardioinhibitoare (declanșate de creșterea tensiunii arteriale) și prin rezistența periferică crescută .

- **reacții adverse** – dozele mari pot crește mult tensiunea arterială cu risc de accidente cerebrale , cardiace, vasculare. În cazul perfuziei prelungite, întrerupte brusc, poate surveni hipotensiunea arterială. Provoacă uneori fenomene ischemice, în regiunea venei în care este perfuzată. Pentru evitarea acestui fapt, este necesară infiltrarea locală de fentolamină care împiedică vasoconstricția.

Administrare – nu se administrează oral (este polară); se administrează în perfuzie intravenoasă lentă (soluție 4 mg la 1000 ml).

Este utilă în tratamentul colapsului.

Dg: Colaps posttraumatic

Rp: Noradrenalină sol. 2‰

fiolă a 1 ml nr. II (două)

Ds: inj iv în vene mari 1 fiolă diluată în 1 ml de ser fiziologic

Fenilefrina și **etilefrina** – sunt amine simpatomimetice, necatecolice, cu molecule stabile. Acționează predominant direct. Au efecte α_1 adrenergice vasoconstrictoare. Efectul este de durată mai lungă.

Se administrează – subcutanat, intramuscular, intravenos, mai ales în hipotensiune și colaps. Fenilefrina se administrează și oral în stările de tensiune ortostatică.

Nafazolina (rinofug) – este un derivat sintetic cu efecte similare cu cele ale efedrinei; se aplică local în soluții de 1 la mie, ca decongestiv nazal. La copii se evită administrarea, deoarece se poate absorbi în cantități crescute prin mucoasa nazală, cu deprimarea SNC. Se folosește maxim 7-10 zile datorită fenomenelor de tahifilaxie. Acționează prin eliberarea de NA.

Este indicată mai ales în rinitele acute seroase.

Dopamina – catecolamină ce stimulează atât receptorii adrenergici cât și pe cei dopaminergici din periferie.

- **efecte:**

- crește forța contractilă a miocardului crescând debitul cardiac (efect β_1 adrenergic)
- scade rezistența periferică, producând vasodilatație mezenterică și renală (efecte dopaminergic).

- dozele mari măresc rezistența periferică totală prin efect vasoconstrictor α adrenergic .

Se folosește sub formă de perfuzie i.v. mai ales în șoc cardiogen.

Dobutamina – este un derivat de dopamină care stimulează selectiv receptorii β_1 adrenergici.

Se folosește în perfuzie i.v. în șoc sau insuficiență cardiacă.

III. Simpatomimetice folosite ca: bronhodilatatoare, vasodilatatoare și relaxante uterine – au acțiuni β_2 adrenergice fiind utile în astmul bronșic, afecțiuni vasculospastice periferice sau în iminența de avort sau de naștere prematură.

Structural, conțin un substituent voluminos la gruparea amino care nu permite fixarea pe receptorii α .

Izoprenalina (bronhodilatin) – este un bronhodilatator cu efect intens și durată relativ scurtă. Se administrează în inhalații (aerosoli) sau sublingual în combaterea crizei de astm. Datorită efectului cardiostimulator (are și efecte β_1) se folosește injectabil în blocuri atrioventriculare, insuficiență cardiacă.

Reacții adverse : palpitații, tulburări de ritm.

Dg: Astm bronșic

Rp: Bronhodilatin compr 10 mg

compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int sublingual 1 compr de doua ori pe zi la 12 ore

Salbutamolul și fenoterolul – sunt compuși necatecolaminici cu efecte bronhodilatator (au predominant acțiune β_2 adrenergică; acțiunea β_1 cardio stimuloare este mai slabă). Molecula este stabilă ; efectul este durabil. Principala indicație este astmul bronșic.

Salbutamolul este util și ca relaxant uterin.

Dg: Iminență de naștere prematură

Rp: Salbutamol compr 4 mg

compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int 1 compr de trei ori pe zi

B. Simpatolitice

Simpatoliticele sunt substanțe care inhibă funcția sinapselor adrenergice.

Sunt clasificate în:

I. Blocantele adrenergice, sau inhibitoare adrenergice sau adrenolitice – blochează direct receptorii adrenergici, împiedicând astfel efectele substanțelor simpatomimetice și efectele stimulării simpaticului.

II. Neurosimpatolitice sau blocantele terminațiilor adrenergice – acționează pe terminațiile simpaticice periferice și epuizează depozitele de NA sau împiedică eliberarea mediatorului chimic.

I. Blocantele adrenergice directe_

1. Blocantele α adrenergice

- împiedică acțiunile α ale adrenalinei prin blocarea electivă a receptorilor specifici.
- împiedică vasoconstricția α_1 adrenergică , dar nu și vasodilatația vasoadrenergică.
- majoritatea blocantelor α adrenergice provoacă vasodilatație prin diminuarea controlului simpatic vasomotor.
- favorizează tahicardia datorită blocării receptorilor α_2 , cu eliberare crescută de NA care acționează asupra receptorilor β adrenergici.

Tolazolina –este derivat imidazolic.

- **efecte** :

- blochează receptorii α adrenergici cu vasodilatație.
- stimulează inima, prin acțiune β adrenergică indirectă.
- stimulează musculatura netedă digestivă prin acțiune parasimpatomimetică.
- stimulează secreția gastrică prin acțiune histaminică.

Reacții adverse – sunt relativ frecvente : de exemplu, tahicardia reflex excesivă.

Contraindicații – sunt numeroase ; de exemplu : ulcer, cardiopatie ischemică.

Indicații – în afecțiuni vasculospastice.

Dg: Arteriopatie cronică obliterantă

Rp: Talazolin compr 25 mg
compr nr. XC (nouăzeci)

Ds: int 1 compr de trei ori pe zi

Fentolamina (regitina) – este derivat imidazolic ; este utilizat ca vasodilatator în afecțiuni vasculospastice . Se folosește în diagnosticul și tratamentul feocromocitomului (hipertensiunea arterială provocată de această tumoră secretoare de catecolamine este scăzută specific de fentolamină).

- **reacții adverse** : hipotensiune excesivă ; contraindicații la persoanele cu ateroscleroză.

Prazosin – este un blocant α_1 adrenergic selectiv care provoacă vasodilatație și hipotensiune. Nu determină tahicardie reflexă (nu blochează receptorii α_2). Este folosit ca antihipertensiv.

Dg: Hipertensiune arterială

Rp: Prazosin compr 1 mg
compr nr. XX (douăzeci)

Ds: int câte o jumătate de comprimat o dată pe zi

2. Blocantele β adrenergice

Împiedică selectiv efectele β ale substanțelor simpatomimetice și ale excitării fibrelor simpatic . Ele acționează antagonist competitiv și blochează receptorii β adrenergici de la nivelul structurilor efectoare inervate de simpatic.

Structura chimică: nucleu benzenic, catenă laterală alchil aminică; ca și stimulantele β adrenergice au un substituent voluminos la gruparea amino care permite fixarea selectivă de receptorii β . Blocantele se deosebesc de stimulentele β adrenergice prin substituenții la nucleul aromatic.

- **efecte:**

- pe inimă determină bradicardie → se diminuează acțiunea stimulilor simpatici și al catecolanimelor; se micșorează automatismul sinusal și cel ectopic, este întârziată conducerea atrioventriculară, este mărită perioada refractară a fibrelor miocardice.

- scad presiunea arterială; mecanismul antihipertensiv nu este bine precizat (se presupune că blochează β adrenergic unele formațiuni din SNC, având drept rezultat scăderea tonusului vasomotor periferic). La scăderea tensională poate contribui diminuarea debitului cardiac (prin privarea inimii de controlul adrenergic cardiostimulator) ca și scăderea activității reninei.

- efect antianginos – se diminuează frecvența și intensitatea crizelor dureroase la bolnavii cu angină pectorală (scade controlul adrenergic al inimii cu micșorarea contractilității și a frecvenței sinusale.

- **reacții adverse:** pot agrava astmul bronșic, pot avea efecte dăunătoare la bolnavii cu insuficiență cardiacă; este necesară prudență în asocierea cu insulina sau antidiabeticele de sinteză (pentru că inhibiția β adrenergică maschează simptomele vegetative ale reacțiilor hipoglicemice).

Propranololul (Inderal) – este principalul β blocant.

- **efecte:**

- antiaritmice, antianginos și antihipertensiv.

- nu produce coronarodilatație (împiedică tahicardia de efort).

- nu produce vasodilatație.

- scade secreția de renină.

- are și acțiune chinidinică (deprimă miocardul prin acțiune directă).

- **reacții adverse:** risc de deprimare cardiacă excesivă, producere de blocuri de conducere, tulburări ale metabolismului glucidic.

- **contraindicații:** la astmatici, bradicardici, diabetici, în caz de blocuri.

Administrare – se administrează obișnuit pe cale orală (cu doze zilnice între 40-240 mg în funcție de indicații și de bolnav); se administrează și injectabil.

Dg: Cardiopatie ischemică cronică

Rp: Propanolol compr 40 mg
compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int câte o jumătate de comprimat de două ori pe zi

Metoprolol, Atenolol – sunt β blocante selective; la doze terapeutice blochează mai ales receptorii β_1 ; sunt indicate în cazul unui risc crescut de bronhoconstricție (exemplu: bolnavi care suferă de angină și astm bronșic).

Dg: Hipertensiune arterială

Rp: Atenolol compr 50 mg
compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int câte un comprimat o dată pe zi dimineața

II. Neurosimpatoliticele – sunt simpatolitice indirecte care blochează terminațiile adrenergice periferice; împiedică, prin mecanisme diverse, eliberarea NA în fanta sinaptică. Scad sau anulează răspunsul la stimularea nervilor simpatici, inhibă acțiunea simpatomimeticelor indirecte, deoarece împiedică eliberarea de NA. Potențează acțiunea simpatomimeticelor directe realizând o denervare sinaptică de natură chimică.

α -metildopa – substituie dopa ducând la formarea α metil noradrenalinei, un fals mediator. Acesta acționează la nivelul unor structuri α adrenergice din creier și determină inhibarea simpaticului periferic cu consecințe hipotensive. Acționează și asupra receptorilor persinaptici α_2 inhibând eliberarea mediatorului adrenergic.

α -metiltirozina – împiedică formarea catecolaminelor.

Guanetidina – este un derivat de guanidină cu structură cuaternară de amoniu.

Are proprietăți neurosimpatolitice datorită împiedicării eliberării NA prin terminațiile simpaticice, unde se acumulează și stabilizează membrana presinaptică. Datorită paraliziei periferice a simpaticului, guanetidina diminuează controlul vasomotor tonic și reflex. Este folosit ca antihipertensiv în forme avansate de hipertensiune arterială. Este un medicament greu de mânuit terapeutic, deoarece există o diferență mică între doza eficientă și cea care produce colaps ortostatic.

Contraindicații – insuficiență coronariană, ateroscleroză cerebrală avansată (hipotensiunea poate scădea periculos presiunea de perfuzie în teritoriile ischemice), insuficiență renală, insuficiență cardiacă.

Rezerpina (Hiposerpil, Raunervil) – este alcaloid indolic cu acțiuni inhibitoare asupra terminațiilor simpatice și asupra unor terminații adrenergice din creier.

Efectul se datorează epuizării depozitelor de adrenalină prin împiedicarea transportului activ, care asigură captarea mediatorului în granulele de depozit. Este folosită ca antihipertensiv → provoacă hipotensiune arterială datorită diminuării controlului simpatic vasomotor. De asemenea, are acțiuni tranchilizantă și neuroleptică datorită epuizării depozitelor de catecolamine și serotonină din SNC. Reacții adverse: hipotensiune excesivă, sedare.

Se administrează în injecții intramusculare în urgențe; în cazul administrării orale efectul hipotensiv este slab, se instalează lent, și este de lungă durată.

Disulfiram – scade depozitele de catecolamine.

Clonidina – stimulează electiv receptorii α_2 , provoacă inhibiție simpatică, împiedicând eliberarea de NA .

C. Alcaloizii din secară cornută

Alcaloizii din secară cornută reprezintă o grupă aparte printre substanțele care acționează în domeniul adrenergic. Unii alcaloizi sunt agoniști parțiali, iar sunt antagoniști, interesând atât catecolanimele cât și serotonină.

Acești alcaloizi au o structură chimică asemănătoare: un nucleu tertraciclic și o moleculă de acid lisergic.

Se împart în 2 grupe chimice:

I. Ergopeptinele sau alcaloizi peptidici: ergotamina, ergotoxina și un derivat de sinteză – bromocriptina.

II. Amide ale acidului lisergic: ergometrina, metilergometrina, metisergida și lisergida (LSD). Ultimele 3 substanțe sunt obținute prin sinteză.

Acești alcaloizi au un spectru larg de acțiuni:

- stimulantă și blocantă α adrenergice
- stimulantă și blocantă serotoninice (în funcție de doză)
- stimulantă dopaminergică centrală

- vasoconstrictoare
- oxicinică
- emetică

Acest spectru larg este explicat prin asemănarea structurală a alcaloizilor cu aminele biogene.

I. Ergopeptinele

a. **Ergotamina** – are în principal acțiune vasoconstrictoare, predominant în teritoriul carotidian. Vasoconstricția se datorează stimulării α adrenergice și a receptorilor serotoninergici. La doze mari provoacă vasoconstricție marcată, cu risc crescut de ischemie acută. La doze toxice are și proprietăți blocante α adrenergice.

Este utilizată în tratamentul accesului de migrenă.

b. **Dihidroergotamina** – are efect vasoconstrictor în teritoriul carotidian, fiind indicată în tratamentul migrenei. De asemenea, contractă electiv venele → este utilă în hipotensiunea ortostatică și în profilaxia trombozei venoase.

c. **Dihidroergotoxina** – are efect blocant α adrenergic, producând vasodilatație, în special în teritoriul cerebral și îmbunătățind metabolismul neuronal. Este folosită în tulburări de memorie senile.

d. **Bromocriptina** – produce stimulare dopaminergică centrală, fiind folosită în tratamentul bolii Parkinson.

II. Amidele acidului lisergic

a. **Ergometrina și metilergometrina** – cresc tonusul musculaturii uterului, prin stimulare α adrenergică, acest efect fiind folosit în profilaxia metroragiilor postpartum.

b. **Metisergida** – provoacă vasoconstricție în domeniul carotidian prin stimulare adrenergică și serotoninergică. Este folosită în profilaxia acceselor de migrenă.

c. **Lisergida sau LSD** – are proprietăți psihotomimetice, halucinogene, prin acțiune antiserotoninergică și stimulantă dopaminergică la nivelul SNC.

d. *Amfetaminele*

Amfetaminele sunt substanțe stimulante ale sistemului nervos central înrudite chimic și farmacologic cu NA și cu A – catecolaminele din organism. Ele acționează la nivel

presinaptic printr-un mecanism indirect determinând eliberarea de catecolamine în fanta sinaptică.

Aceste substanțe sunt larg răspândite, mai ales ca inhibitori ai apetitului alimentar în cure de slăbire, respectiv indicate pentru creșterea performanțelor înainte de examen sau în viața profesională (de ex. la șoferii de camion).

După ingestie, amfetaminele sunt absorbite cu ușurință din stomac și pătrund rapid în circulația sangvină. Sunt metabolizate de către ficat prin procese de hidroxilare, demetilare (metamfetamina este demetilată în amfetamină), dezaminare și conjugare. Eliminarea se face pe cale renală, atât sub formă de metaboliți cât și ca amfetamine nemodificate.

Amfetaminele stimulează vigilența și suprimă apetitul prin efectele de excitare ale SNC; în același timp induc o stare de energizare, încredere în sine și euforii. Creșterea performanțelor și a capacității de efort se face pe seama rezervelor energetice; dacă acestea nu se refac în cantitate suficientă, cu timpul se ajunge la epuizarea generală a organismului. Acest risc este cu atât mai mare, cu cât prin efectul lor central, amfetaminele și derivații lor suprimă senzația de foame, determinând reducerea aportului alimentar.

Amfetaminele se găsesc sub formă de pilule, capsule sau praf și stimulează bătăile inimii și pot crește tensiunea arterială. Efectul lor se face resimțit, în general, în aproximativ jumătate de oră după ce sunt luate, și durează câteva ore. După ce efectul dispare, consumatorii tind să aibă o senzație de iritare, neastâmpăr și neliniște. Insomnia apare foarte des la fel și depresia. Faptul că tensiunea arterială crește poate duce la spargerea unor vase de sânge și chiar, uneori la paralizie sau comă. Unii oameni se pot intoxica din cauza amfetaminelor, chiar dacă le iau în cantități mici. Pe măsură ce consumul crește, toleranța corpului crește și ea, astfel că, pentru a obține același efect, consumatorul simte nevoia să ia din ce în ce mai multe droguri. Așa se ajunge la dependență. Abținerea de la droguri în cazul consumatorilor poate duce la depresii, letargie, palpitații ale inimii, friguri sau dureri de cap. Sunt des întâlnite, de asemenea, deshidratarea și transpirația excesive. Dozele mari de amfetamine sau diversele reacții pe care le determină, de la caz la caz, pot fi fatale din cauza riscului producerii de convulsii, comă și hemoragii cerebrale. Consumul regulat și intens de amfetamine poate duce la halucinații, paranoia și boli mintale. Femeile însărcinate care iau amfetamine regulat pot trece prin nașteri premature iar drogul poate fi transmis copilului prin alăptare.

- **indicații:** deficit de atenție, tulburări hiperreactive la copii peste 3 ani alături de alte abordări terapeutice; narcolepsie la adulți și la copii de peste 6 ani; obezitate cu anorexie; intoxicații cu deprimante ale SNC

Ecstasy este un drog halucinogen, derivat din amfetamină, care determină înțelegerea activității cerebrale. Consumatorii spun că le trezește o senzație de euforie, urmată de calm. Ei susțin că îi face mai sociabili și devin mai conștienți de ceea ce îi înconjoară. Dar, ca multe alte droguri, *ecstasy* amplifică starea de spirit a consumatorului. *Ecstasy* afectează și temperatura corpului. Dacă e luat într-un loc unde este foarte cald și, eventual, e combinat cu dans intens, intervine deshidratarea, care poate fi fatală. Dozele mari pot crea panică, neliniște și confuzie. Se crede că *ecstasy* nu dă dependență și nici nu există simptome specifice pentru consumatorii care se abțin. Totuși, printre efectele care pot apărea imediat se numără greața, gura uscată, tensiunea arterială ridicată și depresia. Studiile arată că persoanele care consumă *ecstasy* pe perioade îndelungate pot ajunge să aibă probleme mintale, dar și boli de ficat sau rinichi. Riscul apariției efectelor secundare este și mai mare pentru cei care suferă epilepsie, tensiune arterială ridicată și depresie

LSD este un drog halucinogen care distorsionează felul în care percepem realitatea. Efectele se resimt, în general, după o jumătate de oră de la consum și poate dura în jur de 12 ore. Fiecare consumator are experiențe diferite, astfel că sunt greu de categorizat. Unii spun că obiectele înconjurătoare par mai luminoase și par să se miște sau sunt deformate. Auzul poate deveni mai ascuțit iar consumatorul pierde noțiunea timpului și a locului în care se află. Odată ce "călătoria" a început, efectele nu mai pot fi oprite sau controlate. Starea de spirit a celui care consumă *LSD* devine mai acută. *LSD*-ul nu dă dependență fizică dar e posibilă dependența psihologică. Unii consumatori devin imuni și au nevoie să ia doze din ce în ce mai mari ca să obțină efectul scontat. Sub influența *LSD*, consumatorii re trăiesc, uneori, experiențe din trecut care îi pot deprima. Consumul de *LSD* poate duce la instabilitate psihică, provocând chiar schizofrenie.

e. *Efedrina*

Numele de efedrină vine de la planta "efedra" sau "ma huang" din China Antică. Aceasta, în medicina tradițională, se folosește ca bronhodilatator și decongestionant nazal. Este folosită de asemenea pentru tratamentul cronic al hipotensiunii arteriale, enurezisului și

narcolepsiei. Din punct de vedere chimic este asemănătoare amfetaminelor, efedrina fiind precursorul în sinteza metamfetaminei. Efedrina atinge concentrația maximă în plasmă în aproximativ 2-4 ore după administrarea orală. Timpul de înjumătățire plasmatică în cazul efedrinei este de 4.5-8 ore.

Efedrina acționează prin mecanisme directe și indirecte în fanta presinaptică atât la nivelul SNC cât și la nivelul terminațiilor simpatico.

- **efecte:**

- *periferice* — vasoconstricție, Hta, stimulează cordul și produce bronhodilatație dar mai puțin intense decât ale adrenalinei.

- *centrale* — are efecte stimulante psihomotorii mai intense decât ale A dar mai scăzute decât ale amfetaminei

- **indicații:** stări de hta cornice, rinite și rinosinuzite ca decongestiv local, ca tratament de fond în astmul bronșic, ca midriatic în oftalmologie și în șoc anafilactic.

- **efectele adverse:**

- *de intensitate medie* - palpitații, vertij, cefalee, insomnie, nervozitate;

- *de intensitate moderată către severă* - tahiaritmii, hipertensiune arterială.

e. Cocaina

Cocaina este o substanță stupefiantă care creează o dependență puternică, acționând direct asupra creierului. Cocaina pură a fost extrasă din frunzele plantei coca la mijlocul secolului 19; la începutul secolului 20 era deja folosită ca ingredient în majoritatea produselor farmaceutice destinate tratării diverselor boli. În prezent, deținerea, utilizarea sau comercializarea cocainei sunt ilegale, cu o singură excepție: medicii o pot folosi ca anestezic în timpul unor intervenții chirurgicale la ochi sau la gât.

Dependenta de cocaină

Pentru a produce efectele specifice, *cocaina poate fi introdusă în corp prin prizare, inghitire sau injectare. Doar cocaina pură se poate fuma.*

În afară de America de Sud, unde aceasta se mestecă și este absorbită prin peretele bucal, mucoasa stomacală și intestinală, **cocaina este cel mai des folosită sub formă de**

pudră. Acest praf este rapid absorbit prin toate membranele cum ar fi mucoasa bucală, căile nazale și tractul gastrointestinal.

Praful este forma cea mai des folosită a drogului și pentru că este astfel mult mai ușor de trecut granițele unei țări decât sub forma de frunze. În ideea creșterii profiturilor, cocaina hidrocloridă este **amestecată cu zahăr sau cu alte droguri**, expunând astfel consumatorul la efectul altor substanțe necunoscute și potențial periculoase. Cea mai populară formă de utilizare a cocainei este, în zilele noastre, “priza”. În câteva secunde apare o senzație de amortire în interiorul nasului, care durează aproximativ cinci minute. După aceasta se inițiază o stare crescândă de euforie și energizare, apoi un moment culminant ce durează zece-douăzeci de minute, apoi descrește. În dorința lor de a menține acest punct culminant, utilizatorii continuă să prizeze drogul cam la fiecare treizeci de minute, până când cantitatea de drog disponibilă se epuizează.

Consumatorii experimentați sau care utilizează frecvent cocaina, și-o administrează intravenos. Senzația, foarte puternică, se produce într-un interval de unu, două minute și se diminuează după aproximativ treizeci de minute; ca și în cazul “prizei”, utilizatorul își va injecta din nou drogul, în funcție de cantitatea disponibilă.

- efectele cocainei asupra corpului omenesc:

- efecte imediate:

Cocaina este un anestezic local. Luată în doze mici, cocaina provoacă o stare de euforie, stimulează senzațiile de percepție (mai ales auz și simț tactil), dă sentimente de putere fizică și de îmbunătățire a abilităților mentale, înlătură senzațiile de somn și foame. În același timp însă, ea provoacă tahicardie, creșterea temperaturii corpului și a presiunii arteriale, vasoconstricție. Efectele psihologice sunt și ele foarte variate, depinzând de starea de spirit a utilizatorului și de așteptările sale legate de consumul de cocaină. O persoană poate simți doar o simplă stare de agitație, în timp ce alții pot dobândi un sentiment de putere absolută.

- efecte pe termen lung:

Cu fiecare nouă doză, consumatorul caută - dar nu reușește - să re trăiască senzațiile pe care i le-a oferit doza anterioară. Astfel, consumul pe termen lung naște dependență și provoacă iritabilitate și schimbări bruște de dispoziție, paranoia sau halucinații auditive. Consumul în doze din ce în ce mai mari crește toleranța consumatorului față de starea de high (euforie) dar crește și sensibilitatea lui față de efectul anestezic al cocainei. În

astfel de momente, pot surveni decese accidentale, funcția anestezică a cocainei putând provoca consumatorului un stop respirator și de aici un stop cardiac.

3. Medicația cu acțiune asupra sistemului nervos central

I. Anestezicele

1. Anestezicele generale

Anestezicele generale sau narcoticele sunt substanțe care provoacă deprimarea funcțiilor SNC, manifestată, pentru dozele terapeutice, prin somn, analgezie, suprimarea reflexelor viscerale și relaxarea musculaturii striate. Analgezia constă în lipsa recepționării durerii și în blocarea reacțiilor motorii și vegetative la stimulii dureroși; apare diminuarea activității reflexe și relaxarea musculaturii striate, necesare pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale.

Caracteristicile anesteziului general ideal:

- perioada de inducție scurtă, fără fenomene motorii și cardiovasculare;
- revenire rapidă, fără efecte adverse.

- **perioadele și fazele anesteziei generale** după administrarea de Dimetileter:

a. Perioada de inducție este caracterizată prin analgezie, amnezie, respirație neregulată. Pregătirea preoperatorie prin hipnotice reduce excitația.

În cadrul acestei etape avem două faze:

- *faza de analgezie inițială* se manifestă prin deprimarea progresivă a conștienței, bolnavul răspunde la întrebări; poate apărea euforie, stări onirice (de visare), halucinații de care ulterior bolnavul nu-și mai amintește. Această fază este bine suportată și realizează o analgezie suficientă pentru micile intervenții chirurgicale.

- *faza de excitație sau de delir* care începe o dată cu pierderea conștienței, apar fenomene de excitație psihomotorie: bolnavul poate cânta, striga, vorbi necontrolat, se poate produce stare de agitație motorie automată, starea de analgezie este totală, pot apărea vărsături, durata acestei faze este bine să fie cât mai scurtă. Prin premedicația corespunzătoare și folosirea substanțelor analgezice, prin inducție, perioada de excitație poate fi scurtată.

b. Perioada de anestezie generală se caracterizează prin somnul anestezic prin care bolnavul nu poate fi trezit prin stimul extern. Celelalte percepții senzoriale sunt abolite. În fazele avansate respirația este deprimată și presiunea arterială scade. Pentru a evita o deprimare centrală prea puternică intervențiile se realizează la începutul acestei perioade completând anestezia cu alte mijloace adjuvante.

Această perioadă evoluează în trei faze:

- *faza de somn superficial*: când avem un somn liniștit, analgezie, tonusul normal al musculaturii, dispare reflexul de lipire la atingerea genelor; incizia pielii în această fază poate produce tahicardie sau creșterea tensiunii.

- *faza de somn profund*: caracterizată prin dispariția treptată a reflexelor și relaxarea musculară.

- *faza de alarmă*: se manifestă prin deprimarea progresivă și marcată a respirației și hipotensiune severă.

c. Perioada toxică caracterizată prin deprimarea puternică până la oprirea respirației, colaps și oprirea inimii.

- **mecanisme și teorii de acțiune ale anesteziilor generale:**

a. Teoria lipidică: anestezia generală se produce prin dizolvarea anesteziului în membranele lipidice ale celulelor perturbându-le funcția de membrană și scăzându-le excitabilitatea țesutului.

b. Teoria proteică: anesteziul acționează asupra situsurilor modulatorie de la nivelul receptorilor proteici care influențează activitatea canalelor ionice. Astfel se modifică permeabilitatea canalelor pentru K^+ , Cl^- , Na^+ , iar în consecință se produce fie hiperpolarizarea membranelor fie scăderea excitabilității acestora.

Conform teoriei receptori pentru neurotransmițătorii excitatori (acid aspartic, Ach) sunt inhibați iar cei pentru neurotransmițătorii inhibitori sunt stimulați.

c. Teoria neurofiziologică: explică acțiunea anesteziilor generale asupra unor grupuri neuronale care sunt afectate în mod diferențiat. În doze terapeutice anesteziile acționează pe structuri mai recente din punct de vedere filogenetic (thalamus, cortex) iar în doze mai mari acționează și pe celelalte zone mai vechi.

- **efecte:**

○ **asupra SNC:** produc pierderea stării de conștiență, instalarea somnului, amnezie și pierderea reflexelor;

○ **asupra sistemului nervos vegetativ:** efectele diferă în funcție de anesteziul folosit : unele stimulează sau inhibă sistemul adrenergic. Reflexele vagale pot fi crescute la începutul anesteziei;

○ **asupra aparatului cardiovascular:** scad contractilitatea miocardului în expunerile izolate pe inimă; unele anestezice pot produce sensibilizarea miocardului la acțiunea catecolaminelor și a simpatomimeticelelor putând apărea astfel tulburări de ritm și extrasistole ventriculare; în faza de anestezie profundă TA este scăzută ca urmare a deprimării centrilor vasomotori;

- **asupra aparatului respirator:** majoritatea au efect de deprimare a respirației excepție făcând Protoxidul de Azot și Ketamina care stimulează respirația; în doze mari provoacă apnea toxică;

- **asupra ficatului și rinichiului:** funcțiile renală și hepatică sunt deprimare; fluxul sanguin în zonă este diminuat; unele sunt nefrotoxice și hepatotoxice.

- **asupra metabolismului:** reducerea acestuia cu tendința de hipotermie;

- **asupra musculaturii – striate:** se relaxează progresiv odată cu avansarea anesteziei

- **netede:** se relaxează; persistența postoperatorie al acestui efect putând produce stază gastrică și meteorism;

- **asupra vomei:** se poate declanșa fie în prima parte a anesteziei fie la trezirea din aceasta;

- **asupra ochilor:** aceștia pot prezenta mișcări automate în prima parte a anesteziei generale după care rămân ficși; pupilele își modifică dimensiunile în funcție de fzele anesteziei și de medicația adjuvantă.

- **clasificare:** după modul de administrare

- *anestezice inhalatorii:* - volatile - lichide administrate sub formă de vapori

- gazoase

- *anestezice intravenoase:* - barbiturice - cu acțiune de foarte scurtă durată

- alte structuri ca: benzodiazepine, opioide, etc. –

produc anestezie superficială, în general rapidă și fără fenomene neplăcute. Se folosesc pentru inducerea anesteziei sau pentru realizarea unei deprimări bazale a SNC. Se completează prin anestezice neuroleptice, curarizante sau anestezice generale inhalatorii.

–**Anestezicele generale inhalatorii**– sunt lichide foarte volatile sau gaze care se administrează pe cale respiratorie. În sălile de operații sunt vaporizatoare speciale care realizează o concentrație dorită de vapori anestezici în amestec cu oxigen sau protoxidul de azot. Au o structură chimică foarte variată, cele mai folosite sunt hidrocarburi halogenate, esteri halogenați și protoxidul de azot. Ele sunt bine solubile în grăsimi.

a. Anestezice volatile

- **Halotan** (fluoatan)(narcotan)

- este o hidrocarbura halogenata cu fluor
- este un lichid volatil, neinflamabil
- are o stabilitate mica si trebuie conservat in sticle colorate bine închise cu adaos de timol.
- este un anesteziic inflamator cu potentia medie si toxicitate relativ mica
- inhalat in concentrație 2% induce somn anesteziic superficial relativ repede, fara fenomene neplăcute,
- analgezia este redusa, relaxarea musculara incompleta
- se asociază fie cu protoxidul de azot, fie cu opiacee(=potentiaza acțiunea analgezica) si curarizante ce dau relaxare musculara.
- !!! deprima respirația, efectul de deprimare progresând o data cu creșterea concentrației.
- dozele anestezice scad presiunea arteriala, provoacă bradicardie, micșorează forța contractila a miocardului. Pot apărea aritmii uneori grave.
- revenirea din anestezie este relativ rapida dar funcțiile mintale raman deprimare câteva ore.
- trezirea din anestezie este uneori neplăcuta, poate prezenta vărsături, cefalee si frisoane.
- poate provoca uneori icter si nevroza hepatica, moarte prin insuficienta hepatica.
- afectarea ficatului este favorizata de hipoxie (=lipsire de oxigen) si administrare repetata.

●**Metoxifluran** (pentran)

- este un eter halogenat, anesteziic foarte activ
- inducția este de lunga durata
- analgezia este de buna calitate dar pentru relaxarea musculaturii sunt necesare doze relativ mari.
- se recomanda asocierea curarizantelor
- deprimarea respiratorie este mai puternica decât pentru halotan.
- revenirea din anestezie se face lent pentru ca fiind liposolubil foarte tare anesteziicul se acumulează in țesutul adipos.
- analgezia se menține câteva ore.

- anesteziul este nefrotic. Nefrotoxicitatea este favorizata de obezitate, de vârsta înaintata.

●**Enfluran**

- este halogenat neinflamabil
- are un efect asemănător cu halotanul producând în plus blocare neuromusculara.
- revenirea din anestezie este rapida
- poate produce deprimarea respiratorie și creșterea secrețiilor traheo-bronsice, deprimare cardio-vasculara proporțional cu doza administrata.
- efecte nedorite: excitație motorie, convulsii
- nu este hepatotoxic

●**Isofluran** (foran)

- da o relaxare musculara mai buna decât enfluranul
- nu deprime miocardul provoacă în schimb vasodilatație cu scăderea tensiunii arteriale
- nu este hepato și nefrotic
- are o inducție și o revenire rapida

●**Eterul dietilic**

- se prezintă ca un lichid cu miros pătrunzător, iritant
- are o potență mica
- are o inducție și revenire din anestezie lenta și neplăcuta
- iritant, provoacă grețuri și vărsături
- nu se mai folosește

b. Anestezicele gazoase

●**Protoxidul de azot**

- este un gaz anestezic neinflamabil, cu potență mica, cu efect rapid
- produce analgezie rapida și marcata
- inducția și revenirea din anestezie sunt foarte rapide.
- relaxarea mușchilor striati este medie
- la nevoie se asociază curarizante

- deprimarea respiratorie este slaba
- nu irita mucoasa traheo-bronsice
- are acțiune deprimanta miocardica directa, dar produce o stimulare simpatica tranzitorie care marchează tendința de hipotensiune.

●Ciclopropanul

- este un gaz anestezic, puțin toxic rareori folosit pentru ca poate genera aritmii si suprasolicitarea inimii. Da frecvent coma si greața, produce hipotensiune arteriala, este explozibil.

—**Anestezice generale intravenoase**— produc anestezie superficiala, cu inducție rapidă, fără fenomene neplăcute. Se folosesc pentru inducerea anesteziei sau pentru realizarea unei deprimări SNC, care se completează prin analgezice, neuroleptice, curarizante sau anetozice generale inhalatorii, în analgezia echilibrata

a. Barbiturice

Barbituricele i.v. induc repede, în interval 10-30 sec. o stare de somn, relaxarea musculaturii este slaba și trecătoare, trezirea este rapidă fără fenomene secundare.

Barbituricele traversează placenta cu consecințe deprimante respiratorii la făt.

Din punct de vedere farmacocinetic se fixează repede și în proporție mare de proteinele plasmatiche. Moleculele rămase libere difuzează repede în țesuturi bine vascularizate (creier, ficat, inima). Creierul fiind bine vascularizat și bogat în lipide captează în primele 30-40 sec peste 10% din cantitatea injectată, ceea ce explică deprimarea centrală rapidă. Redistribuirea ulterioara de la creier la mușchi și țesut adipos explică dispariția efectelor anestezice.

Sunt epurate în principal prin metabolizare hepatică iar produșii rezultați sunt eliminați renal.

Barbituricele i.v. pot fi folosite ca anestezic unic pt. intervențiile minore de scurtă durată ca și pentru controlul unor stări convulsive. Mai frecvent se folosesc pentru inducerea anesteziei care se continuă de regulă cu un anestezic general inhalator.

- **reacții adverse:** barbituricele intravenoase prezintă risc de deprimare respiratorie și circulatorie; sunt contraindicate în alergii la barbiturice, afecțiuni cardiovasculare severe, hta, șoc, insuficiență hepatică și renală.

- **reprezentanți:**

● **Tiopental sodic (pentotal)** este un tiobarbituric larg folosit pentru anestezia i.v. Determină pierderea conștienței în 10-20sec cu efect max. la 40sec și trezirea după ~ 20min.

● **Brevital(metohexital sodic)** este un anestezic cu potență mai mare decât tiopental dar acțiune mai scurtă.

● **Evipan (hexobarbital sodic)** cu potență mică.

b. Benzodiazepine

Diazepamul și Midazolamul determină o deprimare centrală lentă și de intensitate mai mică decât barbituricele administrate i.v. Au și efecte miorelaxante.

Mecanism de acțiune : facilitează transmiterea GABA-erigă ce determină creșterea influxului de Cl^- , hiperpolarizare și inhibiție.

În asociere cu acestea se mai dă Flumazemil – o benzodiazepină antagonistă , ce acționează antagonist pe receptorii GABA, realizând compensarea deprimării respiratorii produse de benzodiazepinele agoniste

c. Opioidele

● **Ketamina (ketalar)** determină în ~ 30sec de la injectarea i.v. și în 3-4min de la injectarea i.m. pierderea conștienței cu analgezie marcată.

- trezirea se face în 5-15min de la injectare i.v.

- analgezia se menține 40min, iar bolnavul rămâne amnezic până la 2h

- la trezire pot apărea greață, vomă, tulburări psihice.

- ketamina este repede metabolizată în ficat și se elimină urinar.

- este indicată ca anestezic unic pentru intervenții de scurtă durată care nu necesită relaxare musculară.

- poate fi utilă prin inducerea anesteziei înainte administrării altor anestezice sau pentru suplimentarea unor anestezice cu potență mică (protoxidul de azot).

- se folosește special la bolnavii cu risc mare care prezintă deprimarea funcțiilor vitale.

- **reacții adverse:** poate crește presiunea intracraniană și oculară (nu se administrează în intervenții pe SNC sau ochi); la trezire pot apărea : greață , vomă, tulburări psihice (delir, halucinații, convulsii).

● **Asocierea droperidol-fentamil** se numește și **inovar** care sumează proprietățile neuroleptice ale droperidolului.

- aceasta asociație provoacă o stare de liniște, de indiferență și acțiune motorie redusă însoțită de analgezie marcată. După 3-4 min bolnavul poate adormi.

- administrarea acestui preparat trebuie făcută cu grijă și în doze mici la persoanele în vârstă și debilitate.

- este necesară prudența renală sau hepatică considerând importanța acestor organe pentru epurarea medicamentelor.

2. Anestezicele locale

Anestezicele locale prin acțiunea locală asupra formațiunilor nervoase, determină pierderea reversibilă a senzației dureroase, delimitat, corespunzător locului aplicării, consecutiv împiedicării temporale a procesului de excitație-conducere.

Permit intervenții chirurgicale mici, de scurtă durată și manevre endoscopice. Utile pentru calmarea unor dureri localizate, ca și pentru blocada nervoasă în unele afecțiuni medicale. Nu influențează starea de conștiență, nici funcțiile vitale. Acționează în principal asupra elementelor nervoase: neuroni și fibre nervoase. Pierderea sensibilității locale este rezultatul interferării procesului de excitație-conducere, ca urmare a diminuării permeabilității membranelor neuronale sau nervoase la ionii de sodiu cu stabilizarea membranei, urmată de creșterea pragului de excitabilitate, împiedicarea depolarizării respectiv a potențialului de acțiune propagat și, în final, blocarea impulsului nervos.

Mecanismul molecular al acestor efecte este corelat cu structura chimică generală a anestezicelor locale. Ele conțin în structură un rest aromatic și o grupare amino, separate printr-o catenă de legătură; restul aromatic le conferă lipofilia și le determină capacitatea de legare de proteine, deci potența și durata efectului anestezic, iar restul aminic este hidrofил.

După natura catenei de legătură a celor două resturi, anestezicele locale pot fi amide sau esteri. După locul de administrare, anestezia locală poate fi: de suprafață (de contact), prin infiltrație, de conducere (regională).

Anestezicele locale se absorb proporțional cu concentrația soluțiilor folosite și cu vascularizația locală. Se distribuie în țesuturile bogat vascularizate (creier, plamâni, ficat,

miocard, rinichi), de unde sunt redistribuite spre țesutul adipos și muscular. Străbat ușor bariera hematoencefalică și placentă. Sunt, în general, metabolizate hepatic, o mică parte se elimină nemodificată prin rinichi.

În doze obișnuite, nu produc efecte sistemice semnificative, fenomenele toxice apar la doze mari, în aplicare locală sau după administrare parenterală. Fenomenele toxice sunt: senzație de frig, amorțeală periorală și a limbii, presiune frontală, inițial stimulează SNC, cu neliniște, excitație psihomotorie, tremor, confuzie, delir, convulsii, apoi îl deprimă, cu somnolență, incoordonare motorie, pierderea conștienței, comă cu deprimare respiratorie. În doze mari, deprimă miocardul, scad debitul circulator și dilată arteriolele cu hta consecutivă. Unele (lidocaina) au proprietăți antiaritmice. Compușii cu structură esterică pot să determine relativ frecvent reacții alergice (prurit, erupții urticariene, dispnee, crize astmatice, chiar șoc anafilactic). Anestezicele amidice pot determina hipertermie malignă.

Anestezicele locale folosite în prezent sunt produși de sinteză, clasificați după potență în: compuși cu potență mare și acțiune prelungită - bupivacaina, tetracaina -, cu potență și durată de acțiune medie -lidocaina, mepivacaina, potență mică și durată scurtă- procaina, clorprocaina.

- **mecanisme de acțiune:** anestezicele locale acționează la nivelul membranei celulei nervoase, blocând calea ionilor de Na^+ de a pătrunde în celulă, formându-se o depolarizare (schimbarea potențialului de acțiune). Rezultatul fiind scăderea sensibilității la temperatură, durere, transmiterea mai departe a impulsului fiind slăbit sau blocat complet. Toate anestezicele locale au un caracter ușor bazic ($\text{pH} > 7$).

- **caracteristicile unui anestezic local corespunzător:**

- puternic și eficient în concentrații mici
- penetrabilitate bună
- instalare rapidă a acțiunii
- durată lungă de acțiune
- toxicitate sistemică redusă
- neiritant, să nu determine leziuni nervoase
- reversibil
- ușor de sterilizat

- **indicații:** pentru obținerea anesteziei locale:

- *de suprafață sau de contact* – se aplică direct pe tegumente sau pe mucoase.

- *de infiltrație* – constă în injectarea anesteziului în piele sau țesuturi, strat cu strat
 - *de conducere sau regională* – injectarea anesteziului în apropierea unei formațiuni nervoase: nerv periferic (anestezie tronculară) sau plex nervos (anestezie plexală)

. Se realizează astfel un bloc nervos.

- rahianestezia – injectarea anesteziului în spațiul subarahnoidian în regiunea lombară. Sunt afectate rădăcinile posterioare ale nervilor din această zonă și straturi superficiale din măduvă. Permite intervenții chirurgicale ușoare (pe abdomenul inferior).

- anestezia epidurală – injectarea anesteziului în spațiul epidural. Poate difuza subarahnoidian, sau paravertebral.

- **contraindicații:**

- la pacienții alergici
 - dacă se asociază cu un vasoconstrictor se contraindică la pacienții cu afecțiuni cardiace sau cu fenomene de ischemie
- în teritorii cu circulație de tip terminal
- la epilepticii cu insuficiență cardiacă, hepatică sau renală
- la cei cu hipertermie malignă (contracture musculare crește temperatura corpului)

a. *Anestezice locale cu structură amidică*

Anestezicele amidice au potență mare sau mijlocie și durată de acțiune lungă sau medie, riscul de reacții secundare alergice este relativ mic.

● **Lidocaina (xilina)** este o substanță amidică, solubilă la pH-ul fiziologic care realizează anestezie locală rapidă, de durată medie. Se poate folosi în toate tipurile de anestezie locală. Asocierea cu adrenalina îi prelungește efectul. Administrată parenteral, are proprietăți antiaritmice.

- **reacții adverse:** somnolență, amețeli, în doze mari, toate efectele secundare descrise anterior.

- **Contraindicații:** la alergici, în caz de insuficiență cardiacă sau tulburări de conducere atrioventriculară.

● **Mepivacaina și Bupivacaina**

- anestezice locale de tip amidă

- au acțiune anestezică mai lentă, dar persistentă;

- utilizări terapeutice: infiltrații locale, anestezie de conducere, rahianestezie

b. Anestezice locale cu structură esterică

Anesteticile esterice au potență redusă și acțiune în general scurtă dar cu risc alergic mai mare.

Procaina (novocaina) anestezia locală se instalează lent, se poate folosi în orice tip de anestezie locală, adrenalina îi prelungește efectul. Are efecte sistemice multiple: analgezie, paralizia ganaglioniilor vegetativi și blocada colinergică periferică, favorizarea efectelor de tip simpatic, deprimarea miocardului și proprietăți antiaritmice, scăderea presiunii arteriale. Poate calma durerile postoperatorii sau arsurile (iv), de asemenea, poate fi administrată pe aceeași cale în diferite alte stări dureroase: cefalee, migrenă, dureri canceroase, sau pentru combaterea unor tulburări circulatorii. Administrată intramuscular, poate avea efecte favorabile la persoanele vârstnice

Benzocaina (anestezina) este mai potentă decât procaina și este utilizată în dermatologie.

Cocaina determină anestezie însoțită de vasoconstricție. Se utilizează local în ORL și stomatologie. Nu se injectează pentru că produce vasoconstricție locală cu ischemie marcată și are toxicitate sistemică mare. Face parte din grupa stupefiantelor. Poate să determine intoxicație acută (neliniște, confuzie mintală, delir, tahipnee, HTA, tahicardie, hipertermie, convulsii, urmate de deprimarea SNC, cu colaps și stop respirator; fenomenele se tratează cu diazepam sau barbiturice intravenos, oxigen) și intoxicație cronică, cocainomania (dependența psihică este puternică, toleranța și dependența fizică sunt mai slabe; fenomenele sunt asemănătoare abuzului de amfetamine). Cocaina se autoadministrează de obicei prin prizare nazală, apar tulburări psihice, midriază, leziuni de sept nazal, datorate vasoconstricției excesive. Sindromul de abstenență este moderat (oboseală, depresie, hiperfagie). Tratamentul constă în întreruperea bruscă a administrării sub supraveghere medicală, dar recuperarea este tranzitorie, datorită dependenței psihice puternice.

2. Hipnoticele

Hipnoticele sau somniferele sunt substanțe deprimante ale SNC, care induc, produc sau prelungesc somnul. Sunt descrise și acțiuni la nivelul creierului limbic. Apar modificări la nivelul mecanismelor de transmisie sinaptică dependente de NA, dopamină, serotonină și GABA.

Dozele terapeutice mici au acțiune sedativă, provocând diminuarea activității motorii spontane și a ideității, micșorând reactivitatea la stimulii externi și favorizând apariția somnului, dacă condițiile de mediu permit aceasta. Dozele mari provoacă somnul în orice condiții și îi cresc profunzimea. Efectul hipnotic se manifestă prin scăderea latenței somnului, prelungirea timpului total de somn, scăderea timpului de veghe și a numărului de treziri pe noapte. După durata somnului, hipnoticele pot să fie cu durată scurtă, medie sau lungă de acțiune.

Majoritatea hipnoticelor au proprietati anticonvulsivante și potențează acțiunea deprimantă a altor deprimante SNC. Alte efecte: starea de oboseală, amețeli, care apar mai ales după dozele mari de hipnotice cu durată lungă de acțiune.

La unele persoane, pot să determine fenomene de excitație, euforie și excitabilitate. Folosirea îndelungată, poate duce la dependență asemănătoare celei produse de alcool. Sindromul de abstenență survine la mai puțin de 24 de ore după întreruperea administrării în cazul hipnoticelor cu durată scurtă de acțiune și la câteva zile în cazul celor cu durată de acțiune prelungită. Intensitatea lui este variabilă, fiind mai grav pentru hipnoticele cu acțiune de scurtă durată. Simptomele: anxietate, senzație de slăbiciune, tremor, convulsii, fenomene psihotice, ceea ce impune reluarea tratamentului și apoi întreruperea lui treptată.

Intoxicația acută se manifestă ca anestezie generală profundă, cu caracter de comă. Tratamentul constă în favorizarea eliminării toxicului, susținerea funcțiilor vitale și evitarea complicațiilor infecțioase.

În funcție de structura chimică, hipnoticele pot fi: barbiturice și nebarbiturice.

1. Hipnoticele barbiturice (HB)

HB sunt derivați ai acidului barbituric. Dacă conțin sulf în molecula lor, se numesc tiobarbiturice, dacă conțin oxigen, se numesc oxibarbiturice. Modificările structurale care cresc liposolubilitatea, cresc intensitatea efectului hipnotic scurtează inducția și durata

acțiunii și grăbesc metabolizarea. În funcție de doză, HB au acțiune hipnotică, sedativă sau anestezică generală.

Deprimarea SNC are caracter nespecific și se manifestă la nivelul scoarței cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului, talamusului. HB facilitează și prelungesc efectele inhibitoare centrale ale GABA, fixându-se pe receptori pentru GABA și inducând modificări conformaționale care produc hiperpolarizare și inhibiție consecutivă. Dozele mari activează direct canalele pentru clor.

. Au efect anticonvulsivant. Nu au acțiune analgezică, dozele terapeutice pot chiar crește reacția la stimulii dureroși.

HB circulă parțial legați de proteinele plasmatică. Sunt relativ rapid distribuite în creier, apoi redistribuite în alte țesuturi și epurate predominant prin metabolizare hepatică sau renală. Trec ușor în sângele fetal, sunt secretate în proporție mică în laptele matern. Au acțiune inductoare asupra enzimelor microzomiale și a altor enzime hepatice (creșterea masei reticulului endoplasmatic neted în hepatocite și a conținutului în enzime, proteine și fosfolipide a acestuia, crește viteza metabolizării hepatice a însuși produșilor barbiturici -autoinducție enzimatică-, a unor compuși fiziologici și a unor medicamente administrate concomitent).

HB sunt indicate ca hipnotice (în insomnii, premedicație în anesteziologie), sedative în stări de anxietate, agitație sau ca medicație adjuvantă în afecțiunile în care se urmărește sedarea: HTA, tulburări digestive, tireotxicoza, hiperexcitabilitate, sindrom nevrotic, (situații în care sunt, însă, de preferat tranchilizantele), anticonvulsivante (în epilepsie, alte stări convulsive: intoxicații cu excitante centrale, tetanos, eclampsie).

Reacțiile adverse sunt somnolența, diminuarea performanțelor, care se pot menține câteva ore de la trezire, neliniște, iritabilitate, stare confuzională, dereglarea modelului fiziologic de somn, cu insomnie, somn cu coșmaruri, tulburări psihice și de afect, reacții alergice, leziuni hepatice, toleranță, intoxicație cronică, dependență fizică și psihică, sindrom de abstenență la întreruperea tratamentului. Intoxicația acută apare la persoanele care folosesc doze foarte mari în scop suicidal sau prin supradozare terapeutică, se manifestă prin stare precomatoasă, apoi somn anestezic superficial, care evoluează către comă, cu deprimarea respirației și circulației. Tratamentul constă în eliminarea toxicului, dacă ingestia a avut loc de curând, susținerea funcțiilor vitale, antibioterapie.

Contraindicațiile sunt alergiile la compușii barbiturici, insuficiența hepatică și renală gravă, porfirie, asociere cu alte deprimante centrale.

Reprezentanți: **Fenobarbital, Amobarbital, Ciclobarbital, Secobarbital, Barbital.**

Dg: Hiposomie

Rp: Fenobarbital compr 100 mg

Compr nr X (zece)

Ds: int un compr o dată pe zi cu 30-60 min înainte de somn

Dg: Insomnie de adormire

Rp: Ciclobarbital compr 200 mg

Compr nr X (zece)

Ds: int un compr o dată pe zi cu 30-60 min înainte de somn

b. Hipnotice nebarbituricice (HN)

Hipnoticele nebarbituricice sunt compuși cu structuri chimice diferite: benzodiazepine, piperidindione, chinazolone, ureide, alcooli, aldehide, esteri, compuși cu proprietăți hipnotice asemănătoare celor ale barbituricelor.

Nitrazepam, Flurazepam, Flunitrazepam – benzodiazepine, înrudite cu tranchilizantele din aceeași clasă. Au acțiune sedativă și hipnotică rapidă, de durată medie. Sunt astăzi preferate pentru că induc un somn asemănător somnului fiziologic, nu determină inducție enzimatică semnificativă, au toxicitate redusă, determină relativ rar dependență. Determina și fenomene de relaxare musculară.

Dg: Hiposomie

Rp: Nitrozepam compr 100 mg

Compr nr XX (duăzeci)

Ds: int 2 compr o dată pe zi seara înainte de somn

Zolpidem (stilnox) – grabește instalarea, crește durata și ameliorează calitatea somnului. Nu are efect tranchilizant, anticonvulsivant, miorelaxant. Are un mecanism de acțiune asemănător benzodiazepinelor, pe receptorii pentru GABA. Are tolerabilitate bună și risc de dependență mic.

Zopiclona (imovane) – proprietăți asemănătoare benzodiazepinelor, cu efect hipnotic, sedativ, tranchilizant, miorelaxant, anticonvulsivant, nu produce inductie enzimatică.

Glutemidina, Metaqualona, Bromiyoval, Cloralhidrat, Paraldehyda – sunt utilizate mai ales ca și sedative, dar în doze mai mari pot avea și efect hipnotic. Unele au efect anticonvulsivant și miorelaxant.

3. Tranchilizantele

Tranchilizantele sunt medicamente care reduce starea de anxietate, produc reducerea tensiunii psihice și diminuează reacțiile afective și vegetative care însoțesc starea de frică.

Tranchilizantele au o acțiune calmantă, antiagresivă, anxiolitică și un oarecare efect tonic-antidepresiv. În plus, majoritatea tranchilizantelor au și o acțiune de relaxare a musculaturii voluntare. Diazepamul poate fi utilizat, în afară de aceste indicații, și la tratamentul imediat al crizelor epileptice. Apoi, tranchilizantele au un efect de distanțare față de durere și de inducere a somnului, fără a suprima însă fazele de vis așa cum o fac barbituricele.

Tranchilizantele au devenit - după alcool - drogul națiunii nr. 2, probabil, pentru că "ajută" la depășirea situațiilor de stres neplăcute de la locul de muncă sau din mediul familial, pentru că ameliorează senzațiile de frică, neliniștea și frustrarea și permit relaxarea fizică și psihică. Mediul înconjurător este văzut ca prin niște "ochelari roz", sunt "diluatare" contradicțiile, conflictele chinuitoare din trecut își pierd semnificația, totul devine mult mai plăcut și prietenos, iar viața este mai ușor de trăit.

1. Benzodiazepine anxiolitice

Tranchilizantele din categoria benzodiazepinelor nu se deosebesc între ele în mod esențial, în ceea ce privește acțiunea lor. Industria farmaceutică oferă mereu produse noi.

- **mecanism de acțiune:** al benzodiazepinelor nu a fost încă pe deplin elucidat. Se pare că ele facilitează acțiunea GABA, care este principalul neuromediator inhibitor ce modulează activitatea neuronului țintă, în sensul diminuării activității neuronale. Ca toți

neuromediatorii, GABA acționează fixându-se pe receptorii specifici aflați la nivelul membranei neuronale. Receptorul GABA este un complex macromolecular ce are un loc de recunoaștere ce fixează GABA și care este cuplat la un canal ce lasă să treacă selectiv ionii de clor, motiv pentru care a fost denumit "canalul de clor". Când GABA se fixează pe receptori, canalul se deschide, rezultând o modificare a stării electrice a neuronului, care devine mai puțin sensibil la stimuli. Complexul GABA posedă și un loc numit receptor secundar care recunoaște benzodiazepinele. Fixarea benzodiazepinelor de acest receptor secundar antrenează o modificare a conformației complexului care devine mai sensibil la acțiunea GABA, facilitând și potențând acțiunea acestuia asupra neuronilor (modulare allosterică). Studii de electrofiziologie au arătat că benzodiazepinele acționează în special pe sistemul reticular activator, sistemul limbic, fasciculul median anteropinal și pe hipotalamus.

- **efecte farmacodinamice:** - scăderea anxietății

- reducerea agresivității
- sedare și inducția somnului
- efecte anticonvulsivante
- miorelaxant

- nu influențează respirația și circulația în dozele normale

dar în dozele toxice deprimă centrul respirator, scade contractilitatea miocardului și tonusul vascular.

- **indicații:** stări de tensiune, neliniște și agitație, labilitate emoțională, tulburări neurovegetative funcționale, insomnie, nevroze anxioase, stări reactive, boli psihosomatice: tulburări de comportament la pacienții cronici psihopatați, sindrom acut de abținere la alcoolici, tulburări de comportament la epileptici; status epilepticus și accese convulsive severe recurente; stări de contractură a musculaturii striate de natură reflexă (inflamații locale, traumatisme) sau de cauză neurologică; premedicație în anestezie și intervenții chirurgicale și liniștire postoperatorie, iminență de avort, iminență de naștere prematură sau dirijarea travaliului în hipertoniie uterină.

- **farmacocinetică:** - absorbția depinde de calea de administrare

- după administrare se distribuie în creier iar redistribuirea în alte țesuturi duce la scăderea efectelor

- străbat placentă
- metabolizarea hepatică duce la formarea de metaboliți active

- se excretă prin urină, bilă, unele intrând în circuitul enterohepatic.

- **reacții adverse:** frecvent apare oboseală, somnolență, amețeală, ataxie, cefalee, stare confuzivă, depresie, disartrie, tremor, tulburări de vedere, diplopie, hta, greață, greutate în micțiune, tulburări de libido; foarte rar leucopenie, icter; ocazional hiperexcitabilitate. La bolnavii cu mic rău epileptic poate produce crize de mare rău sau instalarea unui status epilepticus tonic. Administrarea în doze mari, timp îndelungat poate dezvolta dependenta de tip alcool-barbiturice. Injecția intravenoasă (mai ales la batrâni, când starea generală este alterată sau când se asociază alte deprimante centrale) poate produce apnee și/sau sincopa cardiacă (sunt recomandate dozele mici, injectare lentă și foarte prudentă, condiții de asistență a respirației); local sunt posibile fenomene de iritație și tromboză.

- **consecințe pe termen lung:** deoarece benzodiazepinele acționează doar simptomatic și nu rezolvă cauza problemelor, acestea nu se rezolvă, conflictele nu se pot soluționa, iar frica - cu rol de semnal de alarmă - nu mai este percepută ca atare. Se ajunge la așa-numitul efect rebound (de recădere), manifestat prin insomnie în primele ore ale dimineții, creșterea în greutate, pierderea libidoului, stare generală de slăbiciune, buimăceală, dezinteres și mahmureală.

Abstinența de la benzodiazepine este extrem de dificilă și se realizează printr-o reducere lentă a medicamentului până la eliminare totală dacă nu apar fenomenele de sevraj precum: anxietate, insomnie, tulburări circulatorii și tulburări gastro-intestinale, crize convulsive.

- **contraindicații:** miastenia gravă, insuficiența pulmonară acută, deprimare respiratorie, alergii benzodiazepine, gravide și femei care alăptează, se administrează cu prudență în glaucom, insuficiența pulmonară cronică, boli hepatice și renale cronice, uneori fiind necesară reducerea dozelor. Se va evita folosirea ambulatorie în profesii care necesită concentrarea intensă și prelungită a funcțiilor psihice.

- **reprezentanți:**

Diazepam sau Valium este o benzodiazepină cu efect de lungă durată.

- se folosește ca tranchilizant, miorelaxant, anticonvulsivant și antispastic uterin.

Dg: Nevroză

Rp: Diazepam compr 2 mg
compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int. câte un comp de 3 ori pe zi la 8 ore

Oxazepam are efect tranchilizant, miorelaxant și anticonvulsivant benzodiazepinic, cu efect rapid și de relativ scurtă durată.

- este indicat în stări de anxietate, tensiune, agitație, iritabilitate, insomnie de natură nevrotică, psihovegetativă, psihosomatică, asociate depresiei, la bătrâni, în cadrul sindromului de abstenență al alcoolizilor; este de ales la bătrânii hepatici (bine suportat).

Dg: Nevroză

Rp: Oxazepam compr 10 mg
compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int. câte un comp de 2 sau 3 ori pe zi

Clorazepat dipotasic (tranxene) este un anxiolitic din grupa benzodiazepinelor recomandat în anumite stări de anxietate.

Dg: Nevroză

Rp: traxane caps 5 mg
caps nr. XXX (treizeci)

Ds: int. câte o caps de 2 ori pe zi la 12 ore

Xanax indicat în stări anxioase manifestate prin anxietatea, stări de tensiune, agitație, insomnie, iritabilitate și/sau hiperactivitate vegetativă, determinând o varietate de simptome de tip somatic.

2. Tranchilizante cu alte structuri

Hidroxyzin este tranchilizant cu spectru larg și acțiune rapidă, miorelaxant, antiemetic, antihistaminic, slab anticolinergic.

- în general este bine suportat, chiar la folosirea îndelungată,
- poate provoca rareori somnolență.
- supradozarea poate avea drept efect tremor, uscăciunea gurii, convulsii.

Meprobat este un tranchilizant și miorelaxant cu efect de durată medie (6 ore);

- are acțiune moderată de inducție enzimatică.
- poate favoriza apariția somnului (prin efectul tranchilizant).

4. Sedativele

Sedativele sunt medicamente care deprimă specific SNC diminuând activitatea psihică și motorie. Ele produc liniștirea pacientului, reducerea reacțiilor psihovegetative și reducerea performanțelor psihomotorii. În doze mari deprimarea SNC este foarte intensă producând somn și apoi comă.

Sunt indicate în stări de hiperexcitabilitate, agitație și nevroze.

Scopolamina este indicată în: agitații maniacale, agitații psihomotorii, delirium tremens, melancolie anxioasă, pregătirea preoperatorie.

- este indicat ca analgezic în fracturi, entorse, luxații, arsuri și în obstetrică.

Sulfatul de magneziu este un sedativ de scurtă durată.

Benzodiazepine și barbiturice în doze mici.

Extracte vegetale de valeriană, păducel, tei, etc..

5. Neurolepticele

Neurolepticele pot influența funcțiile cognitive: percepțiile, senzațiile, gândirea. Dacă se administrează în doze suficient de mari, produc semne și simptome ce constituie un sindrom neuroleptic caracterizat prin:

1. Sedare
2. Efect antipsihotic
3. Sindrom extrapiramidal
4. Sindrom vegetativolitic și endocrin.

1). *Sedarea* - reprezintă diminuarea globală a activității psihomotorii sub toate aspectele: scade activitatea motorie, psihointelectuală, crește latența cu care răspunde la stimuli (în special la cei intelectuali). Diferă de sedarea produsă de sedative și hipnotice. Este mai degrabă o stare de indiferență activă. Pacientul răspunde mai lent la stimuli pentru că nu prezintă interes pentru stimulii respectivi, nu pentru că întârzie elaborarea răspunsului.

Pe animalele de laborator s-a demonstrat diminuarea până la abolire a comportamentelor învățate, în funcție de complexitatea acestora: cu cât aceste sunt mai complexe, cu atât sunt mai ușor influențate. Oricât s-ar mări doza, profunzimea sedării nu crește foarte mult. Coma apare la doze foarte mari.

Neurolepticele produc scăderea agresivității; efectul antiagresiv este utilizat în psihiatrie pentru calmarea bolnavilor furioși și agresivi.

2). *Efectul antipsihotic.* Neurolepticele înlătură manifestări psihopatologice ce apar în psihoze, indiferent de psihoza respectivă. Bolile psihice sunt:

- psihoze
- nevroze
- psihopatii

Manifestări psihopatologice ce pot fi tratate:

- a. iluzii patologice
- b. halucinații și idei delirante
- c. catatonie
- d. autismul

a. Iluziile patologice sunt percepții anormale (deformate) ale realității. Acestea sunt considerate de bolnav ca fiind reale, deși contrazic realitatea obiectivă.

b. Halucinațiile sunt percepții fără obiect (vizuale, auditive, tactile, etc.). Ideile delirante sunt caracterizate prin contrazicerea flagrantă a realității obiective (idei de grandoare, de persecuție, de urmărire). Unele idei sunt uneori argumentate foarte logic (delir sistematizat) ajungându-se la convingerea unor persoane sănătoase → “delir à deux”. Acest de tip de delir poate apare între soți: partenerul convins nu este influențat de tratamentul cu neuroleptice, deoarece medicamentele acționează numai asupra ideilor patologice.

Pacientul trăiește în 2 lumi (cea reală și cea proprie) aflate în contradicție. Trecerea frecventă de la una la alta este stresantă, necesitând efort de adaptare. După un timp, pacientul renunță la una din cele două lumi (de cea reală de obicei) izolându-se de societate → autism. În urma tratamentului cu neuroleptice, pacientul se poate reinsera în societate.

Delirul halucinant nesistematizat - delir cu argumentarea mai puțin logică a ideilor → schizofrenie.

Delirul sistematizat halucinator → parafrenie.

Delirul sistematizat nehalucinator →paranoia.

c. Catatonie - stare de imobilitate, ce apare în schizofrenie. Dacă pacientului i se imprimă o anumită poziție, acesta și-o menține aparent fără efort: “perna psihică” - pacientul se așează în clinostatism și i se ridică capul, iar acesta rămâne în această poziție ca și cum ar avea o pernă sub cap.

3). *Sindromul piramidal* (sindromul hipertonic-hiperkinetic). Neurolepticele produc o stare asemănătoare bolii Parkinson: rigiditate musculară cu lipsa supleții mișcărilor și tremurături caracteristice ale membrilor. Uneori (mai ales la adolescenți), sindromul piramidal, se manifestă la nivelul capului și gâtului prin grimase, extensia capului, ochi deviați în sus; acest grup de manifestări se numește criză de plafonare. Aceste manifestări apar de la începutul tratamentului, iar intensitatea lor este direct proporțională cu doza; dispar la oprirea tratamentului.

4). *Sindromul vegetativolitic* și endocrin este caracterizat prin:

- deprimarea centrului termoreglator cu transformarea organismului din homeoterm în poikiloterm. Acest fapt este folosit în terapie, realizându-se hipotermia controlată: scăderea intensității proceselor biologice, creșterea rezistenței la hipoxie. Se poate utiliza în transplantul de cord, sau pentru scăderea febrei în cazuri de excepție.

- efect antivomitiv la doze mult mai mici decât cele pentru producerea celorlalte efecte. Se utilizează în tratamentul vărsăturilor.

- creșterea apetitului, fiind asociat cu creșterea în greutate.

- hipotensiune ortostatică - se pot întâmpla accidente la trecerea din clinostatism în ortostatism →pacientul este sfătuit să se ridice lent.

- crește secreția de prolactină, cu consecințe diferite:

→la bărbat produce impotență cu scăderea libidoului.

→la femeie produce amenoree, galactoree, creșterea libidoului.

- **mecanismul de acțiune:** neurolepticele blochează receptorii dopaminergici. Intensitatea efectului este direct proporțională cu intensitatea blocării receptorilor.

În SNC există zone bogate în receptori dopaminergici, asupra cărora neurolepticele acționează:

1. Sistemul limbic - efectul antipsihotic se datorează blocării receptorilor de la acest nivel.

2. Sistemul nigrostriat - este responsabil de sindromul extrapiramidal.
3. Hipotalamusul - este responsabil de sindromul vegetativo-litic și endocrin
4. Nucleul motor al vagului - determină creșterea apetitului
5. Fibrele intertalamice - nu se cunosc efectele produse.

În cazul sistemului nigrostriat, există o situație mai specială: la acest nivel, dopamina se află în echilibru cu acetilcolina → blocarea receptorilor dopaminergici determină creșterea ponderii relative a acetilcolinei, determinând efecte extrapiramidale (boala Parkinson). Aceste efecte pot fi, deci, contracarate prin blocarea receptorilor colinergici. Deci, în tratamentul bolii Parkinson, se fac asocieri cu blocante colinergice centrale: Trihexifenidilul (Romparkin).

- **efecte:** - **efecte antipsihotice**- caonstau în liniștire, calmare producând unui efect ataractic (atatraxia este o neutralitate psihică); reduce delirul, halucinațiile, stările de confuzie, autismul; pot influența semnificativ funcțiile intelectuale; nu produc farmacodependență iar creșterea dozelor nu determină necroză.

- **efecte comportamentale**- reduce agitația psihomotorie, scad agresivitatea și activitatea motorie spontană; în doze normale pot produce la animalele de experiență catalepsie (stare de imobilitate menținută timp îndelungat chiar într-o poziție incomodă).

- **efect antivomitiv**- apare la doze mici

- **efect hipotermizant**- medicamentele blochează centrele termoreglării de la nivelul hipotalamusului producând hipotermie în momentul scăderii temperaturii exterioare

- **efecte asupra sistemului nervos vegetativ**- pot bloca sistemul adrenergic și produce efecte colinergice.

- **indicații:** tulburări însoțite de agitație psihomotorie: manie, demență, oligofrenie, psihopatie, schizofrenie acută și cronică, alcoholism; halucinații în schizofrenia acută și cronică, paranoia și confuzie acută; Coree Huntington, sindrom Gille de la Tourette; agitație senilă, agresivitate, vagabondaj, bâlbâială, vărsături și sughiț; tulburări de comportament și de caracter, la copii; în asociere cu analgetice majorese utilizează în tratamentul durerii cronice.

- **contraindicații:** alergii; stare comatoasă; tulburări neurologice însoțite de simptome piramidale sau extrapiramidale, depresii provocate de alcool sau de medicamente depressive; leziuni ale ganglionilor bazali; sarcină sau alăptare; nu pot fi administrate sub vârsta de 10 ani.

- **reacții adverse:**

- **tulburări motorii:** datorate blocării receptorilor dopaminergici la nivel nigrostriatal

- *extrapiramidale* - de tip parkinsonian (bradikinezie, rigiditate, tremor, facies imobil); acatisia (neliniște, agitație, tendință de mișcare continuă); reacții distonice acute: (spasme tonice grimase faciale, crize oculogire, torticolis), diskinezii tardive (orale, faciale și motorii care apar după tratamentul îndelungat).

- **tulburări endocrine:** blocările receptorilor dopa la nivel hipotalamo-hipofizar duc la creșterea prolactinei în plasmă, lactație în afara sarcinii, amenoree; la bărbați produce ginecomastie și modificări ale libidoului.

- **sindrom neuroleptic malign:** rigiditate musculară, hipertermie, sudorație profundă, deshidratare, confuzie.

- **reprezentanți:**

A). Fenotiazine - pe o structură de bază, sunt 2 radicali:

1. R₁ de la carbonul 2 este de obicei arid de electroni.
2. R₂ de la carbonul 10 poate fi (catena laterală):

- *radical alifatic* - **Clorpromazina** (compr de 25 mg) - este un neuroleptic de tip sedativ, având efect antidepresiv. În doze mari (600-800 mg) se folosesc ca antiagresive, ca sedative majore sau pentru cura cu neuroleptice iar în doze mici (1 compr de 25 mg) are efect antivomitiv. Există, însă, risc de sindrom extrapiramidal chiar și la doze mici. Au spectru farmacodinamic larg, dar intensitatea efectelor este moderată.

Dg: Schizofrenie

Rp: Clorpromazina compr 25 mg

compr nr C (o sută)

Ds: int câte 2 compr. de două ori pe zi la 12 ore

- *nucleu piperidinic* - **Tioridazina** - este un neuroleptic sedativ, având efect anxiolitic. Se administrează singur sau asociat cu alte medicamente. Au potență medie.

- *nucleu piperazinic* - **Trifluoperazina** și **flufenazina** - *neuroleptice de tip incisiv* sau dezinhibitorii. Sunt neuroleptice majore.

B). Neuroleptice de tip tioxantinice - nucleu asemănător cu fenotiozinele, dar atomul de azot din inelul mijlociu este înlocuit de carbon.

Flupentixolul și Clorprotixenul - sunt folosite în tratamentul de întreținere.

Dg: Psifoză bipolară

Rp: Flupentixolul sol. 20 mg

fiole a 1 ml nr II (două)

Ds: inj im câte o fiolă la două săptămâni

C). Neuroleptice butirofenonice – au acțiune mai intensă decât fenotiazinele cu proprietăți antivomitice și analgezice.

Haloperidolul - este un neuroleptic incisiv (cu potență mare) cu proprietăți antipsihotice și activitate antihalucinatorie și antimaniacală maximă.

Dg: Psifoză bipolară

Rp: Haloperidol sol. 5 mg

fiole a 1 ml nr X (zece)

Ds: inj im câte o fiolă de 3ori pe zi la 8 ore

Alte neuroleptice butirofenonice sunt: **Clozapina** și **Olanzapina**; acestea au reacții adverse de mai mică intensitate, blochează foarte puțin receptorii D₂ și blochează probabil 5HT₂ sau receptorul histaminergic H₁. De asemenea, blochează și receptorii D₄ și D₅.

6. *Antidepresivele*

Medicamentele antidepresive sunt psihotrope care ameliorează starea pacienților cu depresii psihice.

Depresia poate să apară în urma declanșării unor boli psihice sau poate fi reacția după anumite evenimente nedorite. Apariția ei este explicată prin mai multe teorii dintre care cea a monoaminelor este cea mai concludentă. Conform acesteia depresia apare prin deficit de monoamine: NA și/ sau serotonină care alterează transmiterea sinaptică a SNC.

- **tipuri de depresii:**

- Depresia ușoară - tratamentul constă în psihoterapie și medicație antidepresivă.
- Depresie moderată - tratament cu antidepresive triciclice și cvadriciclice.

- Depresia severă - nu răspunde la tratamentul medicamentos de aceea se folosesc electroșocuri.

Nu toate manifestările depresive dispar concomitent; prima manifestare care dispare este abulia (lipsa capacității de a trece de la idei la fapte). În schimb, rămâne prezentă dorința de suicid, iar datorită dispariției abuliei există posibilitatea de a se sinucide. Pericolul de suicid este cu atât mai mare dacă medicamentul antidepresiv poate fi un mijloc de sinucidere (în doze mari). Aceasta este prima reacție adversă a medicamentelor antidepresive; de aceea depresia este considerată o mare urgență medicală, iar tratamentul trebuie făcut sub strictă supraveghere medicală în primele 3 săptămâni. Ulterior, după dispariția abuliei, dispar și celelalte semne și simptome. Astfel, capacitatea de comunicare a depresivilor crește, aceștia exprimându-și cu claritate și precizie sentimentele. Uneori devine ușor euforic, hiperactiv.

- **efecte:**

- efect antidepresiv
 - efect în tratamentul copiilor ce au fobie de școală și au performanțe reduse.
 - se folosesc în tratamentul enurezisului nocturn (copiii care fac pe ei noaptea), scăzând profunzimea somnului, copilul se trezește mai ușor.
 - se folosesc în tratamentul bolilor cu dureri cronice în care pacientul este depresiv.
 - se folosesc în tratamentul bolilor psihosomatice (ipohondria) → persoane cu simptomatologia unor boli bine definită, dar fără substrat organic.
 - antidepresivele tratează și depresia mascată datorită autocontrolului.
 - au efecte parasimpatolitice, deci sunt contraindicate într-o serie de boli, ele putând agrava: glaucomul, globul vezical (la bolnavii cu adenom de prostată), scăderea tranzitului intestinal, reacții adverse cardiace: bradicardie, aritmii ectopice, tulburări de conducere.
 - efect sedativ însoțit de un efect anxiolitic = medicamente antidepresive de tip sedativ (Amitriptilina).
 - cresc ușor activitatea psihomotorie = medicamente anxiogene = medicamente antidepresive de tip incisiv = psihotone (Imipramina - anxietatea indusă este deranjantă și îngreunează evoluția tratamentului; de aceea se asociază cu anxiolitice.).
- **mecanism de acțiune:** este neelucidat experimental.

Efectul antidepresiv a fost pus în legătură cu proprietatea antidepresivelor de a inhiba recaptarea unor mediatori chimici: NA, serotonina (creșterea cantității acestor 2 mediatori în

fanta sinaptică determină efectul antidepresiv), dopamina (produce o creștere a activității SNC, fără consecințe antidepresive). Noradrenalina și serotonina cresc în fanta sinaptică de la prima administrare a medicamentului, dar efectul global apare abia după 2-3 săptămâni de tratament. Creșterea cantității de NA și serotonină produce o scădere a răspunsului membranelor postsinaptice la neurotransmițătorii respectivi prin efect de "down regulation" → apare efectul antidepresiv ca urmare a scăderii numărului de receptori postsinaptici β -adrenergici și serotoninergici.

Medicamentele antidepresive inhibă recaptarea NA și serotoninei din fanta sinaptică în citoplasma celulei secretoare; astfel, crește biodisponibilitatea NA și serotoninei și scade răspunsul membranelor.

Există medicamente ce inhibă doar recaptarea serotoninei: medicamente antidepresive atipice cu structură modificată (4 cicluri). Efectul antidepresiv are aceeași intensitate, însă sunt mai bine suportate, pentru că nu cresc biodisponibilitatea NA astfel nu au reacții adverse cardiace. De asemenea, nu au proprietăți simpatolitice, au un efect slab sedativ și nu sunt anxiogene.

- **reprezentanți:**

A) Inhibitori neselectivi ai receptorilor monoaminelor: sunt antidepresive triciclice cu structură asemănătoare neurolepticelor. Ele blochează recaptarea presinaptică neurotransmițătorilor determinând astfel creșterea disponibilului de neurotransmițători în fanta sinaptică îmbunătățindu-se transmisia. Pot bloca receptorii α -adrenergici, colinergici și histaminergici H1 explicându-se astfel efectele colaterale și adverse ale acestor medicamente.

- **efecte:** au acțiune asupra SNC uneori producând tulburări generale ca: cefalee și uscaciunea gurii, amețeli, stări de astenie, insomnii, transpirații, tremurături, stări de neliniște, parestezii, tahicardie; aceste fenomene sunt mai frecvente la începutul tratamentului și de obicei dispar de la sine.

- **indicații:** melancolie, depresiuni de climacterium, stări depresive, baza organică în arterioscleroza cerebrală și senilitate cu simptome depresive, surmenaj, nevroze astenice cu elemente depresive, depresii evoluând pe fond psihopatic, stări disforice de tip ipohondric în schizofrenie.

- **contraindicații:** glaucom; epilepsie; hipertrofie de prostată; insuficiența renală; se va administra cu multă prudență la bolnavii cu tulburări coronariene sau Hta, precum și în nevrozele

cu predominanța tulburărilor neurovegetative. Administrarea produsului este interzisă femeilor gravide.

- **mod de administrare:** pe cale orală sau injectabilă. Se poate începe cu o doză de atac care mai apoi se ajustează până la ameliorarea bolii, timp de 6-12 luni. Medicamentele se administrează cu câteva ore înaintea somnului pentru a nu provoca insomniile. Tratamentul trebuie urmărit foarte atent mai ales la pacienții cu gânduri sau tentative suicidale.

Se pot asocia cu medicamente din alte clase dar cu supraveghere atentă:

- cu *IMAO* dar crește riscul de reacții adverse
- cu *vasoconstrictoare* dar crește riscul de Hta și de sindroame ischemice
- cu *neurosimpatolitice* dar cu reducerea efectului acestora
- cu *anticolinergice* augmentându-le efectul.
- **preparate: Imipramina (Antidepressiv), Desipramina**

Dg: Depresie

Rp: Antidepressiv drj. 25 mg

drj nr. LX (șaiszeci)

Ds: int. câte un drj de 3 ori pe zi la 8 ore

B) Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt medicamente cu structură diferită.

Sunt

inhibitoare selective a recaptării de serotonină astfel se explică acțiunea acestora asupra SNC (inhibându-se recaptarea neuronală de serotonină).

Aceste medicamente sunt inhibitoare puternice și specifice ale captării neuronale de serotonină. Ele au efecte foarte slabe asupra recaptării neuronale de norepinefrină și dopamină. La doze clinice, ele blochează captarea de serotonină în trombocitele umane. În concordanță cu inhibiția lor selectivă a captării de serotonină, medicamentele nu cresc activitatea catecolaminergică. Nu au afinitate pentru receptorii muscarinici (colinergici), dopaminergici, adrenergici, histaminici, GABA (acid gama-aminobutiric) sau benzodiazepinici. Spre deosebire de antidepressivul triciclic, nu s-a observat nici o creștere în greutate în cursul tratamentului cu aceste medicamente pentru depresie, sindrom obsesiv-compulsiv sau atac de panică. Unii pacienți pot scădea în greutate în timpul tratamentului. Nu prezintă potențial de abuz.

- **indicații:** sunt indicate în tratamentul simptomelor tulburărilor depresive, inclusiv depresia asociată de anxietate, la pacienți cu sau fără manifestări maniacale în antecedente; după obținerea unui răspuns satisfăcător inițial, unele s-au dovedit a fi eficiente și în prevenirea

recidivei episodului depresiv; sunt de asemenea indicate în tratamentul sindromului obsesiv-compulsiv (OCD), în tratamentul atacului de panică, cu sau fără agorafobie.

- **contraindicații:** sunt contraindicate la pacienții care sunt în tratament cu inhibitori de monoamino oxidază, la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută.

- **reacții adverse:** anxietatea, nervozitatea, insomnia, astenia, somnolența, tremorul, transpirația, anorexia, greața, diareea și amețeala; mai puțin frecvent se întâlnesc reacții ca: dureri de cap, gură uscată, dispepsie și vărsături; alte reacții serioase rar întâlnite, dar grave, sunt: sincopa, aritmiile cardiace, teste funcționale hepatice anormale, hipo- și hipertiroidismul, creșterea timpului de sângerare, sindromul cerebral acut și convulsiile.

- **preparate: Fluoxetina (prozac), Sertalina (zoloft).**

Dg: Depresie endogenă

Rp: Prozac caps 20 mg
comprimate nr. L (cincizeci)

Ds: int câte o caps pe zi

C) Inhibitoare de IMAO

Inhibarea IMAO duce la creșterea NA și serotoninei inhibând IMAO de la nivel mitocondrial. Deci, intensitatea efectului antidepresiv este comparabilă cu cea a antidepresivelor triciclice, iar latența efectului este aceeași.

Aceste antidepresive sunt greu suportate; creșterea cantității de NA duce la grave accidente cardiace: HTA, aritmii severe.

Se recomandă folosirea lor în depresii ce nu răspund la antidepresive triciclice.

- **contraindicații:**

- feocromocitom - când există deja o creștere de NA
- asocierea cu simpatomimetice (chiar și la doze mici se produce Hta).
- consum de alimente bogate în tirozină (alimente fermentate - brânză, bere).

- **preparate: Tranilcipromina, Moclobemida.**

D) Antidepresive atipice sunt medicamente ce produc reacții adverse mai puține acționând prin mecanisme diferite în special prin efectele ce le au asupra receptorilor pre- sau postsinaptici. Uneori pot intervenii în captarea monoaminelor.

- **reprezentanți: Maprotilina, Mianserina.**

7. Deprimante motorii centrale

1. Antiepilepticele

Antiepilepticele = anticonvulsivantele - sunt capabile să oprească convulsiile și să scadă frecvența de apariție a convulsiilor, indiferent dacă apar în epilepsie sau în alte condiții (convulsii febrile, meningitice, etc.).

Convulsiile apar pentru că la un moment dat apare un focar ce descarcă impulsuri cu frecvență mare și foarte sincron. Această descărcare are consecințe somatice în funcție de localizarea focarului. O descărcare apărută într-o zonă nervoasă, se întinde în SNC din aproape în aproape (în pată de ulei) cuprinzând zonele învecinate, determinând o expresie somatică corespunzătoare zonei afectate.

Când convulsiile sunt generalizate, pot duce la pierderea cunoștinței. Când generalizarea apare foarte repede, avem de-a face cu “marele rău epileptic”: pacientul își pierde cunoștința, cade, apare o contracție tonică a întregii musculaturii (mușchii extensori, uneori mușchii respiratori și cei ai corzilor vocale- poate scoate un strigăt). Aceste manifestări durează câteva secunde sau zeci de secunde, apoi apar mișcările spasmodice (1-2 minute), după care bolnavul cade într-un somn profund, hipnotic.

Alteori pot apare manifestări psihosomatice = “micul rău epileptic” - apare o stare de detașare și absență din mediu; durează 10-20 secunde, după care bolnavul își reia activitatea ca și când nimic nu s-ar fi întâmplat. Pe durata unei zile, pot apare mai multe crize de acest fel.

Focarul inițial se descarcă la un anumit timp de generalizare; în funcție de localizare bolnavul are niște mișcări specifice sau senzații specifice (aure); aceste aure sunt prevestitoare pentru criza epileptică. Aura este importantă pentru că localizează focarul epileptic și permite prevenirea medicamentoasă a crizei.

Medicamentele antiepileptice întrerup criza și scad frecvența de apariție a crizelor astfel:

- scad frecvența de descărcare a excitației.
- împiedică extinderea excitației în restul creierului.

Medicamentele antiepileptice nu acționează pe toate crizele epileptice.

Tratamentul cu antiepileptice este de lungă durată; la oprire, foarte frecvent boala reapare. Un astfel de tratament este însoțit de reacții adverse.

- **mecanisme de acțiune:** antiepilepticele acționează în special simptomatic și nu rezolvă cauzele; acționează prin inhibarea depolarizării membranelor neuronale datorate blocării canalelor de sodiu sau producând hiperpolarizarea membranelor neuronale prin facilitarea mediației GABA-ergice; mai acționează și la nivelul canalelor de calciu antagonizând receptorii pentru aminoacizi excitatori.

- **indicații:** stări de anxietate în nevroze, sindrom psihovegetativ, stări depresive cu agitație, afecțiuni diverse însoțite de tensiune psihică și anxietate; insomnie prin anxietate, somnambulism, afecțiuni medicale sau chirurgicale care necesită sedare (Hta, cardiopatie ischemică etc.), epilepsie, convulsii la sugari, copii și adulți.

- **reacții adverse:**

- efecte sedative - nu toate antiepilepticele au efecte la fel de sedative; sedarea și efectele antiepileptice se produc prin mecanisme diferite, astfel încât se dezvoltă toleranță la efectul sedativ, fără a se dezvolta toleranță și la efectul antiepileptic.

- afectează capacitatea de învățare și de memorare, produc lentore în activitatea psiho-intelectuală; aceste medicamente nu împiedică activitatea socială, dar este necesar un efort crescut pentru adaptare.

- sunt de obicei inductoare enzimatică și cresc metabolismul altor medicamente; frecvent crește și metabolizarea vitaminelor, astfel încât cei aflați sub tratament cu antiepileptice pot avea hipovitaminoze sau avitaminoze

De exemplu, 10 % dintre bolnavi au deficit de vitamina B₁₂ și acid folic ceea ce le produce o anemie megaloblastică.

- **reprezentanți:**

Fenobarbitalul - este activ în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic, fără a fi activ în micul rău epileptic. Este foarte activ în convulsiile febrile la copii mici (este tratamentul de elecție). Mai este activ și în convulsiile sistemice (meningită). Injectabil, poate avea efect în "starea de rău epileptic" (starea de rău epileptic = epilepsie cu crize majore ce se succed foarte repede). Este mult mai folosit ca antiepileptic decât ca hipnotic.

Fenobarbitalul acționează pe receptorii GABA-ergici; acesta se fixează de canalul de Cl⁻, pe situsul specific α . Fixarea de receptori produce o modificare sterică ce determină deschiderea canalului de Cl⁻ și menținerea lui deschis.

Este cel mai puternic inductor enzimatic, fiind contraindicat în boli genetice enzimatice (de ex. porfirii).

Fenitoina - ca structură chimică este asemănătoare cu fenobarbitalul; nu este activă pe micul rău epileptic; este activă pe marele rău epileptic și pe convulsii tonico-clonice. Mecanism de acțiune: blochează canalele de Na, având efect antiepileptic (nu se mai depolarizează așa de ușor membranele neuronale).

Dă o serie de reacții adverse:

- o ușoară sedare de mică intensitate.
- reacții adverse digestive: grețuri, vărsături, crampe abdominale.
- reacții adverse neurologice: tremor al extremităților, stări de confuzie, nistagmus (tremor al globilor oculari la fixarea unui punct).
- relativ frecvent, dă gingivită hipertrofică.
- reacții adverse hematologice și imunologice (anemii hemolitice autoimune).
- erupții cutanate.
- mai rar, boli asemănătoare cu lupusul eritematos difuz (boli lupoide).

Dg: Epilepsie grand-mall

Rp: Fenitoinăcompr. 100 mg

Copmr nr. LX (șezeci)

Ds: int câte un compr. de 3 ori pe zi după mese

Carbazepina (finlepsin, stazepin, tegretol) - seamănă cu medicamentele antidepressive triciclice, având mecanism de acțiune asemănător: blochează canalele de Na⁺. Carbamazepina este activă în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic; poate agrava micul rău epileptic.

Mai este eficace în durerile neurologice: nevralgia de trigemen.

Este la fel de eficace, dar mai bine suportată ca Fenitoina. Poate produce reacții adverse digestive și neurologice (la fel ca Fenitoina).

Primidona - acționează prin blocarea canalelor de Na^+ . Prin metabolizare se transformă rapid în fenobarbital. Are efectele Fenitoinii și Carbamazepinei și reacțiile adverse ale Fenobarbitalului.

Acidul Valproic - este activ pe “marele rău epileptic” și pe “micul rău epileptic”. De obicei se folosesc sărurile acidului valproic, deoarece persistă mai mult în organism.

În “marele rău epileptic” - are aceleași efecte ca Fenitoina și Carbamazepina. În “micul rău epileptic” are același efect ca Etosuximida.

Are reacții adverse mai puține decât Fenitoina și Carbamazepina: sedare ușoară, dereglări digestive și neurologice. Poate produce hepatopatie (hepatită) idiosincrazică.

Acționează prin 2 mecanisme:

1. Blocarea canalelor de Na^+
2. Creșterea disponibilului de GABA - este mai puțin probabil, deoarece se produce pentru doze mai mari decât cele antiepileptice.

Benzodiazepinele - Diazepamul - este eficace pentru oprirea convulsiilor tonico-clonice și în starea de rău epileptic. Administrat injectabil este medicamentul de elecție pentru oprirea crizei convulsive.

Vigabatina - inhibă GABA-transaminaza → crește disponibilul de GABA la nivelul sinapselor GABA-ergice, fiind eficace în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic. Nu are efect în micul rău epileptic.

Gabapentina - crește eliberarea de GABA în fanta sinaptică, fiind eficace în convulsiile tonico-clonice, iar spre deosebire de Vigabatrina, agravează micul rău epileptic.

Etosuximidina - are un spectru foarte îngust, acționând numai în micul rău epileptic, neavând nici un efect în marele rău epileptic.

Are mecanism diferit: blochează canalele de Ca^{2+} de tip T (canale de Ca^{2+} speciale), fiind canale de Ca^{2+} receptor dependente. Canalele de Ca^{2+} voltaj dependente sunt:

- presinaptice
- pe structuri receptoare - sunt de 2 categorii:
 - unele care după ce au fost deschise, stau deschise circa 50 ms (mult) cum sunt canale de tip L.
 - unele care rămân deschise puțin → de tip T.

Etosuximida blochează canalele de Ca^{2+} de tip T de la nivelul talamusului, unde există un pace-maker care descarcă impulsuri.

Reacții adverse: sedare de mică intensitate și rar, da manifestări gastrice și neurologice.

Dg: Epilepsie primall

Rp: Etosuximidina caps. 250 mg

Caps nr. XC (nouăzeci)

Ds: int câte o caps de 3 ori pe zi la 8 ore.

Diazepamul este un tranchilizant din grupa benzodiazepinelor; miorelaxant și anticonvulsivant, antispastic uterin, slab parasimpatolitic; efectul este rapid, de durată relativ scurtă la începutul tratamentului, dar durabilă la prelungirea acestuia.

Clonazepamul - este eficace în micul rău epileptic, dar are un efect sedativ important. Administrat pe termen lung da tulburări de memorie.

Din punct de vedere clinic se folosesc:

- *în marele rău epileptic și convulsiile tonico-clonice:* Fenitoina, Carbamazepina și Acidul valproic.

- *în micul rău epileptic:* Etosuximida, Clonazepam

- *în ambele:* Acidul valproic

2. Antiparkinsonienele

La nivel nigrostriat există un control al musculaturii striate ce reglează acuratețea, finețea și suplețea mișcărilor voluntare. Acest control este posibil datorită echilibrului între dopamină și acetilcolină la nivel nigrostriat.

Dezechilibrul între cele 2 substanțe produce manifestări specifice:

- scăderea cantității de dopamină sau a numărului de receptori dopaminergici, duce la creșterea cantității de acetilcolină și apariția sindromul parkinsonian. Boala Parkinson reprezintă distrugerea, de cauză necunoscută (distrugere idiopatică), a neuronilor dopaminergici.

- creșterea cantității de dopamină - determină 2 feluri de mișcări:

- Mișcări ample și rapide, necontrolate și neprevizibile → mișcări coreice.

- Mișcări ample și lente → mișcări ondulate = atetozice.

Cele 2 tipuri de mișcări se pot combina → mișcări coreo-atetozice.

În boala Parkinson există 2 posibilități de corectare:

1. Administrarea de dopamină
2. Blocarea receptorilor colinergici

1. *Administrarea de dopamină* nu are efect pentru că dopamina nu trece bariera hematoencefalică; de aceea se administrează un precursor: Levodopa (din doza administrată, 1% ajunge în creier. Levodopa este transformată în dopamină de neuronii serotoninerfici și colinergici (cei dopaminergici sunt distruși în Parkinson).

Pentru că trece în creier doar 1 %, trebuie administrate doze mari. Cantitatea de Levodopa din periferie poate fi transformată de Dopa-carboxilază fie în dopamină, fie în noradrenalină. Aceste substanțe produc reacții adverse noradrenergice: tahicardie, aritmii, hipertensiune arterială. S-a găsit, însă, substanțe care inhibă Dopa-carboxilaza: **Carbidopa** și **Benserazida**. Acestea inhibă enzima și nu străbat bariera hematoencefalică. Acțiunea acestor 2 substanțe are 3 consecințe:

- nu se sintetizează Dopa în periferie
- crește cantitatea ce trece în creier (10%)
- nu se formează noradrenalină

Eficacitatea tratamentului este limitată în timp (după câțiva ani scade) datorită distrugerii continue a neuronilor dopaminergici.

În boala Parkinson poate apare un fenomen bizar: fenomene On / Off = perioade de ameliorare/agravare ce apar între 2 administrări. Aceste fenomene dispar dacă se administrează cu o frecvență crescută medicamente antiparkinsoniene, fără să se depășească doza pe 24 de ore.

- **reacții adverse:**

- stare de greață și vărsături - datorită stimulării neuronilor dopaminergici de la nivelul hipotalamusului; aceste efecte nu pot fi contracarate de antivomitice, pentru că acestea blochează receptorii dopaminergici.

- uneori sunt necesare doze mari → pot produce mișcări coreo-atetozice
- tulburări psihice - halucinații, stări onirice.

Bromocriptina - este un agonist parțial. Are efect mai slab decât Levodopa, dar nu produce reacțiile adverse ale Levodopei (nu este transformată în noradrenalină). Este mai puțin folosită. De obicei, se folosește la începutul tratamentului. În rest, se folosește în scăderea secreției de prolactină.

Selegilina - inhibă selectiv MAO B din creier. MAO B metabolizează dopamina → crește disponibilul de dopamină, având efect antiparkinsonian. Are aceeași intensitate cu Levodopa. Nu se știe precis dacă efectul îndelungat al Selegilinei se datorează creșterii disponibilului de dopamină, sau împiedică distrucția neuronilor dopaminergici. Efectul lung lasă impresia de stopare a evoluției bolii.

Amantadina - crește eliberarea de dopamină în fanta sinaptică. Are mai mică intensitate și eficacitate. Este medicamentul de rezervă când reacțiile adverse ale celorlalte medicamente nu permite administrarea acestora.

Dg: Parkinson

Rp: Amantadina caps. 100 mg

Compr nr. XC (nouăzeci)

Ds: int câte o caps. de 2 ori pe zi la 12 ore

2. Blocarea receptorilor colinergici

Trihexifenidil (Romparkin) - blochează receptorii colinergici și ar trebui să echilibreze balanța între dopamină și acetilcolină. Însă Romparkinul crește suplețea mișcărilor, dar nu combate tremorul. Deci, nu este un medicament de primă intenție, ci mai degrabă se asociază cu altele. Este important în corectarea sindromului extrapiramidal produs de tratamentul cu neuroleptice. Este bine suportat, dar poate bloca și receptorii din periferie → produce glaucom, constipație (efecte parasimpatolitice).

Dg: Parkinson

Rp: Romparkin campr. 2 mg

Compr nr. XC (nouăzeci)

Ds: int câte un compr de 3 ori pe zi la 8 ore.

3. *Miorelaxantele centrale*

Miorelaxantele centrale sunt medicamente capabile să relezeze musculatura striată spastică. Majoritatea mirelaxantelor au și efect sedativ sau tranchilizant, unele sunt analgezice.

Miorelaxantele sunt utilizate pentru combaterea spasmelor musculare de cauză locală, consecutive iritației, inflamației sau traumatismului, ca și a spasmelor de origine reflexă segmentară, declanșate de unele stări patologice, viscerale sau somatice. Unele dintre acestea sunt eficiente în stările de spasticitate spinală. Relaxarea musculară, liniștirea bolnavului și calmarea durerii pot rupe cercul vicios care întreține uneori starea patologică și ameliorează funcționalitatea. Eficacitatea terapeutică, limitată, este crescută prin asocierea cu analgezice antiinflamatorii.

Diazepamul este o benzodiazepină cu proprietăți tranchilizante și sedative, anticonvulsivante și miorelaxante. Medicamentul inhibă reflexele spinale mono- și polisinpactice. Acțiunea se exercită asupra substanței reticulate, dar îndeosebi asupra măduvei. Efectul miorelaxant se datorează creșterii inhibiției presinaptice spinale, probabil prin acțiune GABA-mimetică indirectă. Medicamentul este indicat pentru controlarea stărilor spastice de origine spinală și a spasmelor musculare reactive.

Baclofenul este derivat al acidului gamaaminobutiric. Are acțiune miorelaxantă evidentă. Inhibă reflexele spinale mono- și polisinpactice ca urmare a inhibării eliberării mediatorilor chimici excitatori la nivelul neuronilor α - motori și a neuronilor intercalari din măduvă. Este eficient în stările spastice de origine spinală.

Clorzoxazona are acțiune miorelaxantă moderată datorită blocării unor căi polisinpactice excitatorii spinale și supraspinale. Se folosește în spasmele reactive în lombalgii și în spasme prin iritație locală.

8. *Analgezicele opioide*

Analgezicele opioide sunt substanțe care au acțiune analgezică intensă adesea de calmare a anxietății, sedare și euforie. Ele acționează asupra SNC favorizând procesele care

controlează inhibitor durerea. Efectele sunt consecința unor receptori specifici: *receptori opioizi* care corespund peptidelor endogene ce reprezintă agoniștii fiziologici.

Efecte fiziologice ale opiaceelor

Modificări ale ritmului și volumului de respirație:

- Încetinirea capacităților de mișcare și de coordonare a activității mușchilor
- Relaxarea stomacului și a mușchilor intestinali
- Reducerea secrețiilor (salivă, suc gastric etc.) și a proceselor de digestie
- Reducerea ovulației și absența menstruației.

Efecte psihologice ale opiaceelor. Opiaceele au o structură similară cu cea a endorfinelor naturale - substanțe produse de către creier, care au un efect de diminuare și inhibare a senzațiilor de durere. Consumul de opiacee duce la alterarea producției de endorfine de către creier, reduce percepția durerii, reduce anxietatea, inhibă activitatea sistemului respirator și reduce activitatea zonelor creierului responsabile cu emoțiile. Acest tip de inhibare a comportamentelor emoționale și motivaționale ale creierului explică următoarele situații trăite de către consumatori:

- "Anestezia emoțională"
- Indiferența față de lumea înconjurătoare, detașare perceptivă și indiferență afectivă.
- Primul moment de plăcere, numit și *flash* ("străfulgerare" engl.) este urmat de o stare de satisfacție, de încetinire a gândurilor, a gesturilor și a acțiunilor, care sfârșește într-o stare de somnolență.

În această categorie analgezicelor sunt cuprinse 3 tipuri de substanțe :

- derivați naturali din opiu
- derivați sintetici și semisintetici de opiu
- antagoniștii morfinei

1. Derivați naturali din opiu

Opiul este o substanță toxică cu proprietăți narcotice extrasă din capsulele unor specii de mac (Papaveraceae) și întrebuințată ca somnifer, calmant, analgezic, stupefiant. Opiul conține cica 20 alcaloizi dintre care morfina și codeina sunt cei mai importanți. Ei au structură

fenantrenică. Noscapina și papaverina alți alcaloizi naturali din opiu au structură izochinolonă, sunt lipsite de activitate analgezică și nu produc dependență.

Dg: Diaree cronică

Rp: Tinctură de opiu oficială 15 g

Flac. Orig nr. ! (unu)

Ds: int XV pic dizolvate în puțină apă

Morfina este cel mai important alcaloid din opiu căruia îi determină principalele afecțiuni farmacologice, asupra SNC și tractului gastro-intestinal.

Durerea este de 2 tipuri:

- *durerea fazică* - când se produc anumite leziuni datorită unor stimuli ce au atins o anumită intensitate. Această durere durează atâta timp cât persistă stimulul, iar după dispariția stimulului, încetează.

- *durerea tonică* - este de lungă durată și persistă după ce dispare stimulul dureros.

- **efecte :**

1. Morfina acționează în special asupra **durerii tonice**, cea fazică fiind influențată doar la doze mari.

2. **Dispare componenta psiho-afectivă a durerii:** bolnavii simt durerea, dar nu-i mai deranjează. Deci, morfina scade intensitatea afectivă a durerii; de asemenea, diminuează orice stimul negativ din punct de vedere afectiv.

3. Crește intensitatea stimulilor pozitivi. Diminuarea stimulilor negativi și intensificarea stimulilor pozitivi explică dependența.

4. Morfina, datorită efectelor de mai sus, este **cel mai puternic anxiolitic**, dar nu se folosește datorită riscului de dependență.

5. Este **sedativ**: scade activitatea motorie și intelectuală, iar la doze mai mari produce somnul hipnotic. Pe acest fond de sedare se produce o exagerare a imaginației și o diminuare a discernământului (fenomenele absurde, nu mai sunt absurde, se poate accepta orice). Această stare este însoțită de o stare de bine (euforie) ce nu apare de obicei la prima administrare. La prima administrare apare o stare de discomfort (disforie); dacă se continuă administrarea, apare euforia.

6. Are efecte **somatice**: este un bun deprimant al centrului tusei (dar nu se utilizează terapeutic); se folosește însă, într-o fractură costală, în care tusea poate agrava leziunea. La

bolnavii cu bronșită cronică deprimarea centrului tusei nu este benefică pentru că împiedică eliminarea secrețiilor.

7. **Diminuează tranzitul intestinal foarte mult.** Se pot da oral doze mici pentru diaree, dar poate apare ca reacție adversă constipația.

8. Este un **deprimant puternic al centului respirator**; deprimarea apare la doze apropiate de cele analgetice, putând merge până la oprirea respirației. Deprimarea respirației este astfel, cea mai importantă reacție adversă în administrarea acută. În administrarea cronică, cea mai importantă reacție adversă este dependența.

9. Este **eliberatoare de histamină**, ceea ce are drept consecințe: vasodilatație, scăderea tensiunii arteriale, bronhoconstricție, erupții urticariene.

10. **Stimulează centrul vomei**; de aceea determină uneori grețuri și vărsături.

11. **Contractă sfincterele, în mod special sfincterul Oddi.** Acest fapt este important în tratamentul colicii biliare, deoarece morfina diminuează durerea, dar prin contracția sfincterului Oddi crește spasmul căii biliare. De aceea, se încearcă scăderea durerii colice prin alte medicamente. Dacă durerea nu se calmează, se dă morfină asociat cu un antispastic (atropină).

12. **Produce mioză.**

13. Administrată mai mult de o săptămână, morfina **dezvoltă toleranță și dependență.** Aceste manifestări sunt complete: dependență fizică, psihică, toleranță și psihotoxicitate.

Dependența psihică este corelată cu efectele resimțite de bolnav ca favorabile: o stare de bine, efecte anxiolitice, etc.

Dependența fizică este corelată cu oprirea bruscă a administrării de morfină, ceea ce duce la apariția sindromului de abstenență, ce are următoarele semne și simptome:

- bolnavul este agitat, anxios, cu midriază.
- prezintă piloerecție.
- este tahipneic, îi crește tensiunea arterială.
- are diaree și crampe abdominale. Crampele abdominale apar pe un fond general de dureri difuze.

Toleranța este de tip farmacodinamic: toxicomanul își crește doza de drog pentru a obține starea pe care o vrea. Astfel, ajunge să-și administreze doze care depășesc doza letală cu mult. Toleranța se dezvoltă și în funcție de efectul analgetic. De obicei se dezvoltă o toleranță intensă față de durerea fizică, și o toleranță scăzută față de durerea tonică; deci,

se poate utiliza morfina pentru calmarea durerii tonice pe termen lung. Se dezvoltă toleranță față de reacțiile adverse: față de efectul vomitiv și de deprimarea respiratorie.

Această toleranță se poate diminua foarte repede (în 2-3 zile), acest fapt fiind periculos: dacă 3 zile morfinomanul nu-și administrează morfină, iar după 3 zile își administrează doza obișnuită, poate avea efect letal prin deprimarea respirației.

- **mecanism de acțiune:** morfina acționează pe receptori specifici numiți receptori opioidergici. Apoi s-au descoperit substanțe endogene pentru acești receptori.

Prima dată au fost descoperiți 3 tipuri de receptori: μ , κ , σ . Apoi receptorii σ s-a descoperit că sunt receptori pentru feniciclidina. Ulterior s-au descris și receptorii δ , în prezent receptorii μ , κ , δ fiind bine definiți.

Pentru receptorii μ , κ , δ există mai multe subtipuri: μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 , δ_2 . Aceștia au fost definiți din punct de vedere chimic prin substanțele care se leagă la receptori și prin clonare. Când au fost definiți prin clonare, pe lângă acești receptori, s-au mai descoperit niște receptori speciali pe care se fixează nici morfina nici substanțele endogene. Aceștia se numesc receptori opioid like (ORL).

De acești receptori, pe lângă morfină, se mai leagă agoniștii fiziologici. Inițial au fost descoperiți 2 agoniști fiziologici: două pentapeptide care determină aceleași efecte cu morfina; acestea au fost numite enkefaline. Din punct de vedere chimic, sunt formate din:

Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu = **Leukenkefalina**

Tyr - Gly - Gly - Phe - Met = **Metenkefalina**

Pentapeptidele se găsesc în structura unor molecule mai mari (precursori) numite proenkefaline. Enkefalinele acționează asupra receptorilor μ și δ .

S-a constatat că există peptide mari ce înglobează secvența de aminoacizi Tyr - Gly - Gly - Phe, ce acționează ca atare asupra receptorilor μ și δ fără a fi lizate la enkefaline. Acestea se numesc **endorfine**. Și acestea se găsesc sub forma unor precursori mai mari: POMC (proopiomelanocortina) sintetizată la nivelul hipofizei și care este scindată în 3 substanțe: endorfină, ACTH, MSH. Eliberarea celor 3 substanțe se face echimolecular (1:1:1). ACTH, MSH se secretă în condiții de stress cronic, și pentru că reacția de eliberare este echimoleculară, înseamnă că în stress se eliberează și endorfine.

Și pe receptorii κ acționează niște peptide mari care conțin tot cei 4 aminoacizi, peptide ce numesc **dinorfine**. Acestea se găsesc în organism ca prodinorfine.

Pe receptorii ORL acționează o substanță endogenă: **Nociceptina**, care are efect analgezic.

Stimularea receptorilor μ , k , δ produce:

- μ : analgezie supraspinală, deprimare respiratorie marcată, stare de euforie și dependență fizică.

- k : analgezie spinală, deprimare respiratorie slabă, disforie și mioză.

- δ : potențează efectele analgezice ale activării receptorilor μ și $k \rightarrow$ cooperare μ - δ și μ - k .

Analgezia supraspinală și spinală

O leziune produsă la nivelul organismului stimulează secreția unor substanțe algogene: K^+ , prostaglandine, histamină, serotonină. Acestea stimulează terminațiile nervoase libere și generează un influx nervos. Apoi factorii care au produs leziunile dispar și odată cu ei, și substanțele algogene. Stimulul dureros ajunge la nivelul cordoanelor posterioare ale măduvei unde ia calea a 2 sinapse:

- la nivelul cornului anterior face sinapsă cu neuronii motori pentru inițierea reflexului de apărare.

- o sinapsă prin care informația dureroasă este dusă spre SNC.

La nivelul acestor sinapse există un sistem de control al intensității stimulului nervos realizat prin fibre nervoase care vin din neuronii din SNC (cei mai numeroși neuroni care trimit fibre se găsesc în jurul apeductului Sylvius). Acest control se realizează prin peptidele endogene opioide.

La nivelul măduvei, opioidele acționează pe receptorii $k \rightarrow$ analgezie spinală; în SNC, acestea acționează pe receptorii μ .

Se crede că și creșterea secreției de serotonină duce la diminuarea durerii.

Receptorii opioidergici sunt cuplați cu proteinele G: cel mai adesea cu G_i și uneori cu G_o . Deci, stimularea receptorilor duce la scăderea concentrației de AMPc. Unele proteine G determină, de asemenea, modifică activitatea canalelor de Ca^{2+} și K^+ .

Mecanismul de acțiune molecular pare să fie implicat în sindromul de abstinență la morfină: administrarea cronică de doze mari de morfină duce la creșterea sintezei de AMPc.

Morfina are efect slab în afecțiuni reumatice (acestea fiind afecțiuni inflamatorii).

Morfina se administrează dacă durerea are 2 caracteristici:

- este foarte intensă
- nu poate fi calmată cu alte medicamente

Se administrează în:

- neoplasme
- durerea din IMA
- colică care nu a răspuns la tratamentul cu antispastice

Bolnavii cu afecțiuni neoplazice răspund cel mai bine la morfină, și pentru că dau o toleranță scăzută.

Se administrează subcutanat câte 10 mg / o dată. Se poate administra și oral în tratamentele cronice. Biodisponibilitatea în acest caz este mică, dar administrarea cronică duce la creșterea biodisponibilității. Doza pentru administrarea orală acută este de 6 ori mai mare decât doza injectabilă, iar pentru administrarea cronică este de 3 ori mai mare, din cauza biodisponibilității scăzute.

Dg : Infarct miocardic

Rp : Morfină sulfat 20 mg

fl a 1 ml nr. III (trei)

Ds : inj subcut o jumătate de fiolă o dată și repetată la 4-6 ore

2. Derivați sintetici și semisintetici de opiu

Heroina - are potență mai mare ca morfina (10 mg de morfină sunt echivalente cu 4-5 mg de heroină). Heroina are o particularitate: străbate ușor bariera hematoencefalică → dezvoltă mai repede dependență și toleranță.

Hidromorfona - are aceleași proprietăți cu morfina, dar are o potență mai mare (10 mg morfină sunt echivalente cu 1,5 mg hidromorfonă). Traversează bariera hematoencefalică la fel ca morfina.

Metadona - acționează pe toți receptorii, având toate proprietățile morfinei. Are o particularitate: se absoarbe foarte bine în tubul digestiv (aproximativ 95% din cantitate administrată) fiind deci mai avantajoasă decât morfina. Are o durată de acțiune mai mare ca

morfina, administrările fiind mai rare (efectul morfinei durează 4-6 ore, iar metadona 8 ore). La oprirea bruscă a tratamentului sindromul de abstenență este mult mai slab → se utilizează în tratamentul toxicomaniei și dependenței.

Petidina - (Mialgin) - acționează pe toți receptorii. Potența ei este mai mică: 10 mg morfină sunt echivalente cu 50 mg petidina). Pe lângă acțiunea pe receptorii opioidergici are și efect parasimpatolitic → petidina nu produce mioză și poate fi administrată în colice fără asociere cu atropină.

Dg: Edem pulmonar acut

Rp: Mialgin 50 mg

fl a 2 ml nr. II (două)

Ds: inj iv o jumătate de fl o dată repetat la 4-6 ore

Codeina - (Metilmorfina) - acționează pe toți receptorii. Efectul analgezic este mult mai slab (este comparabil cu efectul Paracetamolului).

Alte efecte:

- efect antitusiv - se manifestă la doze foarte mici în comparație cu dozele la care se manifestă efectul morfinei → este foarte utilizat ca antitusiv.

- scade tranzitul intestinal

- deprimarea respiratorie este nesemnificativă.

- nu are efecte psihice, iar riscul de apariție a toxicomaniei și dependenței este neglijabil.

3. *Antagoniști parțiali*

Pentazocina (Fortral) - acționează agonist asupra receptorilor κ și agonist parțial pe receptorii μ → este un puternic analgezic. Spre deosebire de morfină produce deprimare respiratorie slabă și produce disforie (uneori cu halucinații). Dă dependență mai slabă ca morfina. Când se asociază cu Morfină, Heroină, Hidromorfonă, Metadonă, Petidină, fiind agonist parțial pe μ , la un morfinoman poate declanșa sindromul de abstenență.

Nalorfina - este o substanță agonistă pe κ și antagonistă pe μ . Are efecte analgezice, însă sunt de scurtă durată decât cele produse de morfină; de aceea nu se folosește ca analgezic. Administrarea de Nalorfina în intoxicațiile acute cu morfină combate efectele

produse de aceasta, inclusiv deprimarea respiratorie. Se folosește ca antidot în intoxicația acută cu morfină; administrată la morfinomani determină sindrom de abstenență.

4. Antagoniști

Naloxona - este un antagonist pur. Combate toate simptomele caracteristice efectelor morfinei. Este contrindicat la toxicomanii dependenți de morfină sau heroină. Se utilizează în intoxicația acută cu morfină sau morfinomimetice. Spre deosebire de Nalorfină, Naloxona se poate utiliza în intoxicația acută cu Pentazocină.

Se folosește cu grijă în combaterea efectelor morfinei utilizată ca analgezic în timpul operațiilor. Dacă se suplimentează anestezia cu opioide, postoperator se poate folosi Naloxona pentru trezire, dar aceasta exacerbează durerea.

Naloxona se mai folosește pentru a preveni recăderile toxicomanilor după cura de dezintoxicare.

10. Analgezicele, antipireticele și antiinflamatoarele

Medicamentele antiinflamatoare, analgezice și antipiretice cuprind un grup heterogen de compuși, cu structură chimică diferită, dar cu efecte farmacologice și reacții adverse asemănătoare.

Analgezia, acțiune antipiretică și cea antiinflamatoare sunt atribuite unei acțiuni metabolice comune de diminuare a sintezei de prostaglandine ca urmare a inhibării de ciclooxigenază (COX), enzimă ce catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic cu formarea prostaglandinelor, tromboxanilor și a prostacilinei. Inhibarea ciclooxigenazei se face prin competiția între antiinflamatorul nesteroidian și acidul arahidonic pentru enzimă.

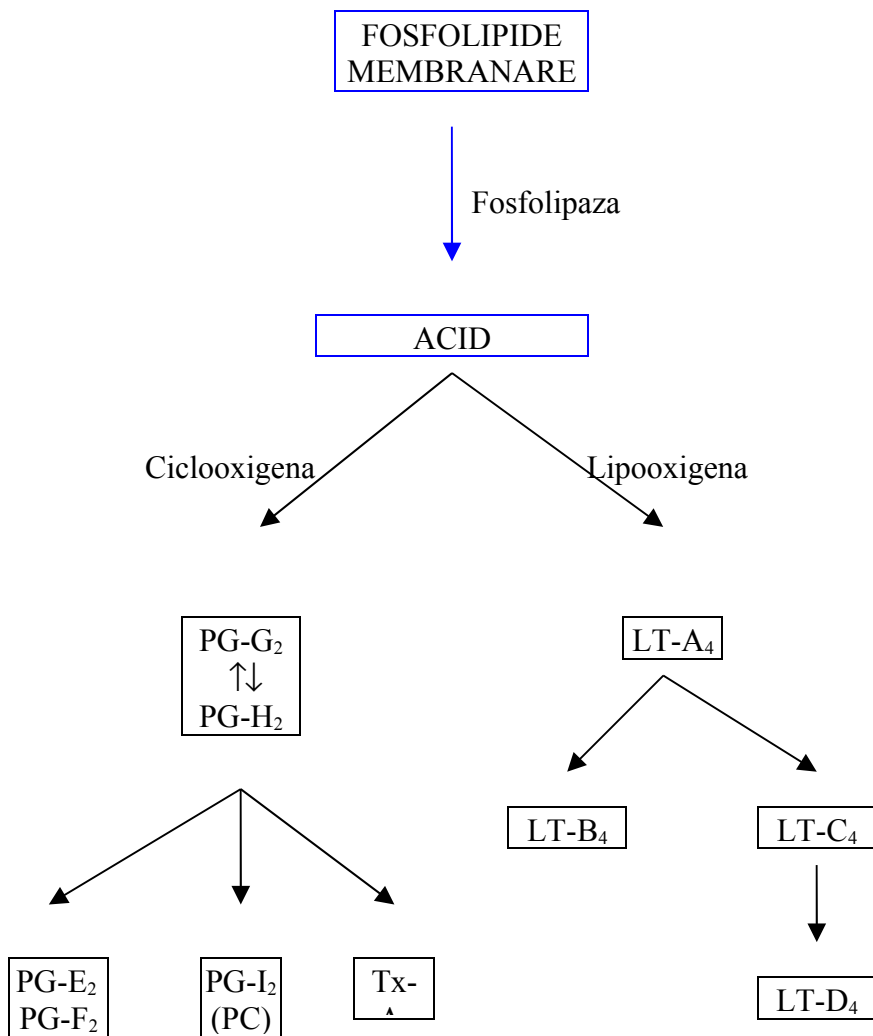
Există două forme de COX:

- COX1- prezentă în țesuturile normale și este implicată în formarea prostanoizilor necesari proceselor fiziologice;
- COX2- prezentă numai în țesuturile inflamate, unde formarea ei este indusă de citokine.

Analgezicele antipiretice și antiinflamatoarele se împart în mai multe grupe:

- salicilați;

- derivați de paraaminofenol;
- derivați de pirazonă;
- acizi indolacetici și analogi;
- fenamați sau acizi antranilici;
- oxicami.



1. **Salicilații** – sunt o grupă de derivați ai acidului acetilsalicilic care au acțiune analgezică, antiinflamatoare și antipiretică, și acționează prin inhibarea ciclooxigenazei, care determină inhibarea sintezei de prostaglandine.

Medicamentul cel mai reprezentativ al grupei este **Acidul acetilsalicilic (aspirina)**.

- **efecte:**

- **analgetic** - diferă de efectul analgetic al opioidelor, deoarece el acționează prin scăderea pragului sensibilității dureroase, și nu prin creșterea suportabilității. Acționează mai bine asupra durerii fazice decât asupra durerii tonice, și datorită faptului că are și efect antiinflamator, acționează în special asupra durerilor produse de inflamație. Pentru efectul analgetic este indicat în durerile din cefalee, mialgii, artralgii, nevralgii, dismenoree.

Efectul analgetic se manifestă la doze de 500mg-1g/ o dată.

- **acțiunea antiinflamatorie** este evidentă în diferite boli reumatice: reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă și spondilita anchilopoietică. Acțiunea antiinflamatoare se datorează deprimării sintezei PG-E₁ și PG-E₂ ca urmare a inhibării PG-sintetazei.

Efectul antiinflamator se manifestă la doze de 2-4g / 24 ore.

- **acțiune antipiretică** - prin împiedicarea dereglării centrului termoreglator sub influența pirogenilor.

- intervine în modificarea **agregabilității** plachetare:

- dozele mici vor inhiba cu precădere ciclooxigenaza de la nivelul trombocitelor și mai puțin ciclooxigenaza de la nivelul celulelor endoteliale; deci scăderea sintezei de Tx A₂ are efect antiagregant plachetar.

- dozele mari inhibă și ciclooxigenaza de la nivelul celulelor endoteliale ceea ce duce la scăderea sintezei de PC → efectul antiagregant dispare pentru că PC-I₂ inhibă agregarea plachetară.

Efectul antiagregant se manifestă la doze de 100-300 mg / o dată.

- **efect tocolitic** (relaxează uterul) - este util în tratamentul dismenoreei; se administrează cu prudență pentru combaterea contracțiilor la femeile gravide (tratamentul trebuie întrerupt înaintea nașterii datorită riscului de sângerare).

Concentrațiile sanguine de salicilat rezultat prin hidroliză sunt de circa 60 μg/ml pentru o doză terapeutică unică și de 150-300 μg/ml pentru administrarea cronică de doze

antiinflamatorii. Fenomenele de salicilism pot apărea începând de la 200 μ g/ml, iar tulburările metabolice grave apar la peste 450 μ g/ml.

T_{1/2} este de circa 20 min. pentru acidul acetisalicilic și de 3-30 ore pentru salicilat. Eliminarea se face pe cale renală.

- **reacții adverse:**

- efect iritant pe mucoasa gastroduodenală: poate agrava sau produce gastritele și ulcerele.

- inhibarea ciclooxigenazei deviază metabolismul acidului arahidonic spre sinteza de LT ceea ce poate duce la apariția astmului bronșic sau la agravarea acestuia.

- poate produce afectări parenhimate hepatice și renale, reversibile.

- poate provoca reacții alergice (2% din cazuri).

- dozele mari provoacă fenomene de salicilism: amețeli, cefalee, tinitus și....., tulburări de vedere, greață, vomă, somnolență sau excitație cu stare convulsivă, hipertermie, erupții acneiforme.

- la doze foarte mari produce intoxicație acută: tulburările neuropsihice se agravează, apar fenomene psihotice și halucinatorii, convulsii, coma, colaps prin dilatare vasculară directă și paralizie vasomotorie centrală; bolnavul poate muri prin insuficiență respiratorie.

- **indicații:**

- ca analgetic în diverse dureri: 500mg-1g / o dată; la copii se recomandă 10-20 mg/Kg la 6 ore.

- ca antiagregant plachetar, în doze de 100-300 mg pe cale orală.

- ca antiinflamator: 2-4 g / 24 ore. În tratamentul reumatismului articular acut se dau 5-8 g / zi fracționat, câte 1g o dată; în poliartrita reumatoidă (3-5g/zi).

- **contraindicații:**

- insuficiența hepatică și renală severe

- la ulceroși

- boli hematologice: hipoprotrombinemie, hemofilie.

- copii sub 5 ani.

Dg: Poliartrită reumatoidă

Rp: Aspirină compr. 150 mg

compr nr. XL (patruzeci)

Ds: int câte 1 compr de 4 ori pe zi la 6 ore postprandial

- **alți reprezentanți:**

Salicilamida mai puțin eficace ca analgezic, antipiretic și antinflamator dar intră în compoziția unor preparate antinevralgice.

Acetilsalicilatul de lizină este mai solubil în apă decât aspirina și mai bine suportat gastric neproducând dăngerări digestive.

Salicilatul de sodiu este mai slab analgezic. Gustul este neplăcut, iritația gastrică frecventă. Utilizarea sa este limitată, singura indicație fiind reumatismul poliarticular.

Diflunisalul este un derivat cu potență antiinflamatoare și analgezică superioară aspirinei.

2. *Derivați de paraaminofenol*

Fenacetina - are acțiune analgetică și antipiretică moderată și acțiune antiinflamatorie slabă, fiind utilizată mai ales în asociații antinevralgice.

Prin metabolizare se transformă în paracetamol, care este mai bine suportat, ea mai formând și alți metaboliți, care sunt toxici pentru rinichi (pot produce nefrita toxică). Acționează și la nivelul SNC unde inhibă ciclooxigenaza.

- **reacții adverse:**

- erupții cutanate și leucopenie alergică
- folosirea cronică duce la methemoglobinemie și anemie hemolitică.

Se administrează oral, 300-600 mg / o dată.

Paracetamolul - are aceleași proprietăți ca fenacetina, dar provoacă mai puțin methemoglobinemie și nu favorizează hemoliza. Poate produce însă trombocitopenie.

- **reacții adverse** - în doze mari produce o afectare toxică a ficatului.

Se administrează oral, 500mg o dată, maxim 2,5g / zi. Un comprimat are 500mg.

Dg: Sindrom febril

Rp: Paracetamol compr. 500 mg
compr nr. X (zece)

Ds: int câte 1 compr de 3 ori pe zi la 8 ore.

3. *Derivați de pirazolonă*

Aminofenazona (Piramidon) - are proprietăți analgetice și antipiretice asemănătoare acidului acetilsalicilic, dar efectele sale antiinflamatorii mai reduse decât la aspirină.

- **reacții adverse:**

- poate produce aplazie medulară de natură alergică cu mortalitate mare
- prezintă risc cancerigen
- erupții cutanate
- edem angioneurotic

Se administrează oral câte 300-600 mg / odată.

Metamizolul sodic sau noraminofenazona (Algocalmin, Nevralgin) are toate proprietățile aspirinei, efectul analgetic fiind mai intens decât cel antipiretic, iar efectul antiinflamator fiind slab.

Nu prezintă risc cancerigen, dar poate declanșa aplazia medulară și agranulocitoza la bolnavii cu agranulocitoză la aminofenazonă în antecedente.

Un avantaj este faptul că fiind solubil în apă, poate fi administrat și parenteral.

Fenilbutazona și Oxifenbutazona au acțiune în principal antiinflamatorie (antireumatică). Calmează durerea și scad fenomenele inflamatorii în poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, reumatism cronic, criza gutoasă, tromboflebită.

Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și poate deplasa de pe proteine alte medicamente: anticoagulantele orale, sulfamidele antidiabetice, sulfamidele antibacteriene - cărora le crește, astfel, efectul.

Din metabolizarea Fenilbutazonei rezultă Oxifenbutazona (cu proprietăți antiinflamatoare și de retenție hidrosalină) și γ -hidroxi-fenilbutazona (cu proprietăți uricozurice, utilă în tratamentul gutei).

- **reacții adverse:**

- iritație gastrică cu arsuri, dureri epigastrice, greață, vomă.
- activarea ulcerului gastroduodenal și favorizarea complicațiilor:....., melenă, perforații, penetrații.
- retenție hidrosalină → edeme.
- risc de agranulocitoză și aplazie medulară.

- **contraindicații:**

- la ulceroși

- la cardiaci, hipertensivi
- în boli renale sau hepatice
- în boli de sânge și în alergii.

Se administrează oral, 600mg/zi timp de 7-10 zile, în 3 prize, după mese. Se poate administra și intramuscular și intrarectal.

4. Acizi indolacetici și analogi

Indometacina - este un derivat de acid indolacetic, foarte activ ca antiinflamator. Este cel mai puternic inhibitor al sintezei de PG, efectul antiinflamator fiind mai puternic decât cel antipiretic și cel analgetic.

- **indicații:**

- spondilita anchilopoietică
- coxartroză
- crize de gută
- dismenoree

- **reacții adverse:**

- anorexie, greață, epigastralgie, diaree, ulcer
- icter
- potențează efectul anticoagulantelor orale → risc de sângerare
- tulburări de vedere
- neutropenie, trombocitopenie, anemie aplastică (foarte rar)
- reacții alergice de tip anafilactic: erupții urticariene, crize de astm.

- **contraindicații:**

- ulceroși
- psihotici, parkinsonieni, epileptici (poate agrava boala).

Se administrează oral, în doze de 25 mg de 3-4 ori /zi, după mese.

5. Fenamați sau acizi antranilici

Acidul flufenamic (arlef) este un antiinflamator și un antireumatic cu acțiune intensă. Este relativ bine suportat. Poate fi cauză de tulburări digestive și foarte rar de citoliză hepatică.

6. *Oxicami*

Piroxicamul - are toate proprietățile antiinflamatoarelor nesteroidiene, dar durata efectului este lungă, astfel încât se poate administra o dată/zi. Determină o iritație gastrică puternică.

Meloxicamul - este înrudit cu Piroxicamul, are aceleași efecte, dar riscul de afectare digestivă este mult mai mic. De asemenea, efectul antiagregant plachetar este mai mic.

Meloxicamul inhibă mai mult ciclooxigenaza 2 decât ciclooxigenaza 1.

Alte medicamente care inhibă selectiv ciclooxigenaza 2 sunt: Rofecoxitolul și Colecoxitolul care au efect antiinflamator, antipiretic și analgetic, fiind utile în tratamentul durerilor articulare cronice, în tratamentul dismenoreei, fără efecte pe mucoasa gastrică. Deoarece nu inhibă ciclooxigenaza 1, nu pot fi utilizate ca antiagregante plachetare.

7. *Altele*

Ibuprofenul (brufen) este un compus de sinteza cu structura aril-acetica, având efecte asemănătoare cu acidul acetilsalicilic.

- reacții adverse:

- tulburări dispeptice, mai ales gastralgii.
- hemoragii digestive și ulcer (foarte rar)
- citoliză hepatică
- tulburări de vedere
- tulburări hematologice

- contraindicații:

- ulcerul și afecțiunile hepatice
- tulburări hematologice.

Ketoprofenul și **Diclofenacul (Voltaren)** - sunt derivați aril-acetici cu proprietăți similare Ibuprofenului, dar mai activi ca acesta. Au în special efect antiinflamator.

Dg: Spondilită

Rp: Diclofenac drj. 50 mg

drj nr. XXX (treizeci)

Ds: int câte un drj de 3 ori pe zi postprandial

Preparate tipizate compuse:

Saridon: *paracetamol + propifenazonă + cafeină*

Eferalgan: *paracetamol + acid ascorbic + excipient*

Coldrex: *paracetamol + aspirină + cofeină + clorhidrat de fenilefrina + terpinhidrat + vitamina C*

Antinevralgic P: *acid acetilsalicilic + cafeina + paracetamol*

Thomapyrin: *acid acetilsalicilic + paracetamol + cofeină.*

Thomapyrin C: *acid acetilsalicilic + paracetamol + acid ascorbic.*

Fasconal: *acid acetilsalicilic + paracetamol + cafeina + fosfat de codeină + fenobarbital.*

Fastum gel: *ketoprofen + excipienți*

Ben gay: *salicilat de metil + mentol.*

Semestrul al II- lea



4. Medicația aparatului respirator

1. Antitusivele

Antitusivele sunt medicamente capabile să calmeze tusea. Efectul lor se datorează în principal, deprimării formațiunilor centrale ale reflexului de tuse (centrul tusei). Este posibilă și o acțiune periferică, de deprimare a receptorilor senzitivi de la nivelul mucoasei căilor aeriene.

Antitusivele reprezintă o medicație simptomatică utilă în toate situațiile în care tusea este dăunătoare în tusea neproductivă care obosește bonavul, împiedică somnul, accentuează iritația mucoasei laringiene și traheobronșice, favorizează bronhospasmul, contribuie la dezvoltarea emfizemului, poate declanșa hemoptizia, favorizează diseminarea aerogenă a unei infecții.

Tratamentul antitusiv trebuie să țină seama că reflexul de tuse are și caracter de apărare, fiind un mecanism important pentru curățirea și drenarea arborelui traheo-bronșic. Staza secrețiilor, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor, poate fi mai dăunătoare decât tusea.

- indicații:

- tuse neproductivă care provoacă oboseală pacientului;
- tuse cronică ce contribuie la dezvoltarea emfizemului pulmonary;
- tusea din fracture costale și din pneumotorace;
- tusea care provoacă hemoptizie;
- tusea care accentuează iritația mucoaselor bronșice;
- tusea care favorizează bronhospasmul;
- postoperator: tusea care provoacă complicații;
- tusea care provoacă infecții altora;
- în bronhoscopie, laringoscopie.

- **reprezentanți:**

Opiul și Morfina

- sunt antitusive active, deprimând centrul tusei și liniștind implicațiile psihoafective ale tusei supărătoare.

- sunt folosite limitat deoarece au efecte nedorite importante: risc de dependență, deprimarea respirației, favorizarea bronhospamului, îngroșarea secreției traheobronșice, paralizia cililor vibratili;

- pot fi utile în situații speciale, în care este de dorit asocierea acțiunii antitusive, cu cea analgezică intensă (bolnavii cu cancer pulmonar, fracturi de coastă, pneumotorace, infarct pulmonar, hemoptizii).

Codeina este opioid cu proprietăți antitusive (prin acțiune centrală), analgezice (de intensitate medie) și antidiareice.

- **indicații:**

-tuse iritativă neproductivă; dureri de intensitate moderată (se asociază obișnuit cu acid acetilsalicilic sau alt analgezic-antipiretic); diaree acută.

- **contraindicații:**

- alergii sau intoleranță la codeina, insuficiență respiratorie marcată; nu este recomandabilă la copiii sub 5 ani;

- prudență sau se evită în prezența hipersecreției traheobronșice și la bolnavii cu diaree acută toxiinfecțioasă, prudență în insuficiența hepatică acută;

- nu se administrează timp îndelungat din cauza riscului dependenței;

- nu se asociază cu IMAO (risc toxic mare).

Asocierea cu alte deprimante centrale, antihistaminice, antihipertensive poate crește efectul deprimant central;).

Codeina figurează pe lista substanțelor dopante (interzise la sportivi).

- **reacții adverse:**

Uneori constipație, greață, amețeli, disforie, somnolență; dozele mari deprimă respirația, iar la copiii mici pot provoca convulsii; potențialul de dependență este relativ mic.

- **mod de administrare:**

Adulți: câte un comprimat de 3-4 ori/zi;

Copii (mai mari de 5 ani): 0,2-0,3 mg/kg corp la fiecare 6-8 ore.

Dg: Traumatism toracic cu fracțiune costală

Rp: Codeină fosforică 15 mg

compr nr. XX (douăzeci)

Ds: int câte 1 compr la 6 ore timp de 5 zile.

Dextrometorfan (tussin) este un derivat morfinic de sinteză care nu posedă acțiune analgezică și nu produce obisnuință. Dextrometorfanul este un antitusiv nenarcotic cu acțiune centrală, utilizat pentru tratamentul simptomatic al tusei uscate datorate unei iritații la nivelul laringelui, traheei sau bronhiilor. Mecanismul de acțiune constă în ridicarea pragului de stimulare a centrului tusei, prin inhibarea stimulilor căilor aferente. Se utilizează mai ales în cazul tusei uscate cronice. Deși la doze terapeutice dextrometorfanul nu influențează respirația, la doze masive poate induce o depresie respiratorie.

Dg: Traheită

Rp: Tussin 10 mg

compr nr. XX (douăzeci)

Ds: int câte 1 compr la 6 ore timp de 5 zile.

Oxeladina (paxeladine) este un antitusiv eupneic (care facilitează respirația). Acționează selectiv la nivelul centrilor nervoși ai tusei fără a deprima centrul respirator și având un ușor efect eupneic. Nu are înrudire chimică cu opiaceele sau derivații lor, nici cu antihistaminicele (nu produce somnolență, nu încetinește tranzitul intestinal). Este indicat în tratamentul simptomatic al tusei de diverse etiologii: tuse gripală, rinofaringite, traheite, laringite, bronhopneumopatii, rujeolă, tuse convulsivă; tuse spasmodică și reflexă; tuse seacă și iritativă.

Dg: Traheită

Rp: Paxeladine 40 mg

gelule nr. XX (douăzeci)

Ds: int câte o gelulă la 8 ore de 3 ori pe zi.

2. Expectorantele

Expectorantele sunt medicamente care favorizează expectorația, crescând cantitatea secrețiilor traheobronșice și/sau fluidificându-le. Acțiunea expectorantă se datorează fie stimulării activității secretorii a glandelor mucoasei traheobronșice, fie fluidificării directe a secrețiilor mucoasei. Ele se folosesc, cu beneficiu variabil, în diferite afecțiuni bronhopulmonare cu spută vâscoasă, care nu poate fi eliminată prin mișcările cililor și prin tuse.

1. *Expectorante secretostimulante*

Aceste expectorante își datorează efectul stimulării activității glandelor seroase din mucoasa bronșică și creșterii transudării plasmatică la acest nivel. Unele, care sunt administrate oral, au acțiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice, declanșând ca reflex o hipersecreție traheobronșică. Altele se absorb, apoi se elimină în parte prin mucoasa căilor respiratorii, acționând direct asupra celulelor mucoasei și peristaltismului bronșic, favorizând formarea secrețiilor.

Eficacitatea terapeutică a acestor expectorante clasice este relativ slabă. Ele se administrează obișnuit asociate în porțiuni sau siropuri.

Clorura de amoniu NH_4Cl este o sare solubilă în apă, care cristalizează în sistemul cubic. După modul de creștere a temperaturii se disociază în amoniac NH_3 și clorură hidrică (acid clorhidric) HCl sub formă gazoasă, până la temperatura de 340°C are loc un proces de sublimație a clorurii de amoniu (forma termodinamică de trecere a unei substanțe din forma de agregare solidă direct în forma gazoasă). Clorura de amoniu se topește la o presiune atmosferică normală la temperatura de 520°C la acest proces fiind necesară prezența apei, ca și aliment are numărul de identificare codificat E 510.

Clorura de amoniu și alte săruri de amoniu, stimulează reflex secreția bronșică. Are, în plus, proprietăți acidifiante și diuretice slabe. Se administrează oral 0.3 g de 4-5 ori pe zi. Poate provoca greață și vomă. Este contraindicată la bolnavii cu intoxicație amoniacală- în uremie și în insuficiența hepatică gravă.

Iodura de potasiu și **iodura de sodiu** stimulează reflex și direct secreția bronșică. Sunt utilizate mai ales în bronșitele cronice, câte 0.3 g de 4 ori pe zi.

2. **Secretoliticele** acționează direct asupra secrețiilor bronșice, fluidificându-le. Această grupă cuprinde substanțe mucolitice, enzime proteolitice, agenți tensioactivi și hidranți.

Bromhexina (brofimen) diminuează polimerizarea mucopolizaharidelor, scăzând astfel vâscozitatea secreției bronșice. Brofimenul fluidifică secreția bronșică, favorizând expectorația.

- **indicații:** Bronșite (acute, subacute, cronice), astm bronșic, bronho-pneumopatii obstructive cronice, supurații bronhopulmonare (abcese, bronșiectazie).

- **contraindicații:** Insuficiență cardiacă, emfizem pulmonar cu hiperinflamație importantă, astmul bronșic sever în crize subintrante.

- **reacții adverse:** Rareori tulburări gastrointestinale.

- **mod de administrare:** Comprimate: La *adulți și copii peste 10 ani* doza uzuală este de 3 x 1-2 comprimate pe zi. Nu se recomandă să se depășească 6 comprimate pe zi. La *copii sub 10 ani* se administrează de 2-4 ori pe zi câte 1/2 comprimat, în funcție de vârstă. Soluție: *Adulți și copii peste 10 ani:* câte o linguriță de 3 ori pe zi. *Copii 5-10 ani:* câte o jumătate de linguriță de 3 ori pe zi. *Copii sub 5 ani:* câte 20 picături de 3 ori pe zi. *Sugari:* câte 10 picături de 3 ori pe zi. În timpul tratamentului cu Brofimen este necesară o hidratare suficientă a pacientului pentru a se putea realiza o bună fluidificare a expectorației.

Acetilcisteina (siran) este un medicament care dizolvă mucusul în cazul afecțiunilor respiratorii asociate cu creșterea vâscozității mucusului (expectorant).

- **indicații:** Toate afecțiunile tractului respirator, asociate cu secreție de mucus hipervâscos. Forme acute și cronice ale afecțiunilor căilor respiratorii, în special bronșită acută și cronică, bronșiectazie, bronșită astmatiformă, astm bronșic, bronșiolită și mucoviscidoză. Afecțiuni ORL: laringită, sinuzită acută și cronică, otită medie supurată.

- **contraindicații:** Siran 200 nu se va administra în caz de hipersensibilitate cunoscută la acetilcisteină sau la unul din celelalte ingrediente. Administrarea acetilcisteinei la nou-născut se va efectua doar în caz de indicație vitală (10 mg/kg corp) și doar sub control medical riguros.

Sarcină și alăptare: Nu există încă date suficiente privind administrarea Siran 200 granule în timpul perioadei de sarcină și de alăptare. Din aceste motive, administrarea de Siran 200 granule în aceste perioade se va face numai la indicația strictă a medicului.

- **precauții:** Siran 200 granule nu este indicat a se administra la copiii sub 2 ani datorită conținutului ridicat de substanță activă. Pentru aceste cazuri, există disponibile medicamente cu o activitate mai redusă. *Măsuri de precauție în administrare și note de atenționare:* 1 plic Siran 200 granule conține zaharoză în cantitate echivalentă cu 0,23 BU (bread units).

- **interacțiuni cu alte medicamente:** Vă rugăm luați notă de faptul că aceste informații se pot referi și la medicamente pe care le-ați folosit de curând. În cazul administrării concomitente de acetilcisteină cu antitusive, se poate produce o acumulare periculoasă de secreții, datorită reflexului de tuse diminuat, astfel încât această combinație trebuie recomandată cu deosebită precauție. Administrarea de tetracilinhydroclorid (nu este valabil pentru doxiciclină) trebuie să fie separată printr-un interval de minimum 2 ore. Rapoartele privind inactivarea antibioticelor de către acetilcisteină sau alte mucolitice se referă, până în prezent, exclusiv la experimentele "in vitro" în care substanțele respective au fost amestecate direct. Acetilcisteina pare să aibă "in vivo" un efect favorabil asupra penetrării prin mucus a unor antibiotice. De aceea, administrarea de antibiotice trebuie făcută separat și la cel puțin 2 ore distanță de administrarea Siran 200 granule. Incompatibilitățile "in vitro" s-au descris mai ales pentru penicilinele semisintetice, tetraciline, cefalosporine, ca și aminoglicozide. Pentru antibiotice ca amoxicilina, doxiciclina, eritromicina sau thiamfenicol ca și pentru Cefuroxim nu au fost constatate incompatibilități. S-a semnalat, de asemenea, accentuarea efectului vasodilatator și antiagregant plachetar al nitroglicerinei în cazul administrării simultane de acetilcisteină.

- **indicații de dozare, mod și durată de administrare:** Instrucțiunile următoare sunt valabile doar în măsura în care medicul Dvs. nu a indicat altfel. Vă recomandăm respectarea dozelor prescrise, altfel Siran 200 granule nerealizând efectul dorit. *Adulții și adolescenții cu vârsta peste 14 ani:* 1 plic x 2 sau 3 ori/zi Siran 200 granule (ceea ce corespunde unei cantități de 400 - 600 mg acetilcisteină zilnic); *copiii cu vârsta cuprinsă între 6 - 14 ani:* 1 plic x 2/zi Siran 200 granule (ceea ce corespunde unei cantități de 400 mg acetilcisteină zilnic); *copiii cu vârste cuprinse între 2 - 5 ani:* 1/2 plic x 2 sau 3 ori/zi Siran 200 granule (ceea ce corespunde unei cantități de 200 - 300 mg acetilcisteină zilnic). *În mucoviscidoză: copiii mai mari de 6 ani, adolescenții și adulții:* 1 plic x 3/zi Siran 200 granule (ceea ce corespunde unei cantități de 600 mg acetilcisteină zilnic); *copiii cu vârste cuprinse între 2 - 5 ani:* 1/2 plic x 4/zi Siran 200 granule (ceea ce corespunde unei cantități de 400 mg acetilcisteină zilnic).

Medicamentul va trebui administrat după mese, dizolvat în apă, sucuri de fructe sau ceai rece. Lichidul nu trebuie amestecat cu linguriță de argint, datorită posibilității eliberării a mici cantități de argint în lichid.

Notă: Acțiunea secretolitică a acetilcisteinei va fi susținută prin ingestia de lichide. Durata tratamentului depinde de tipul și gravitatea afecțiunii și trebuie decisă de medicul curant. În bronșita cronică și mucoviscidoză, durata tratamentului va fi mai îndelungată în scopul prevenirii infecțiilor.

Supradozare: În cazul administrării deliberate sau accidentale a unei supradoze de Siran 200 granule pot apărea pirozis, dureri abdominale, grețuri, vărsături și diaree. Cu toate acestea, nu s-au observat efecte toxice severe nici chiar în cazul unor doze extrem de mari. În cazul în care suspectați supradozarea vă recomandăm să apelați la un medic.

- **precauții în administrare:** în cazul întreruperii accidentale a administrării sau al administrării unei doze insuficiente de Siran 200 granule, se va continua tratamentul conform indicațiilor anterior menționate.

- **reacții adverse:** Cu totul izolat, s-au semnalat pirozis, grețuri, vărsături și diaree. În cazuri rare, s-a raportat apariția stomatitei, cefaleei și tinitusului. Izolat, s-au mai observat reacții alergice după administrarea preparatelor cu acetilcisteină, de ex.: prurit, urticarie, exantem, rash, inflamația mucoasei nazale și a traheei, bronhospasm, tahicardie și scăderea tensiunii arteriale. Cazuri izolate de bronhospasm s-au raportat preponderent la pacienții cu hiperreactivitate a sistemului bronșic, în astmul bronșic, așa numiții "hiper-responders" (sensibilitate crescută a bronhiilor față de anumiți factori iritanți). În afara acestora s-au mai semnalat ocazionale hemoragii legate de administrarea acetilcisteinei, determinate parțial de reacțiile de hipersensibilitate. Diminuarea agregării plachetare în prezența acetilcisteinei a fost confirmată prin diferite investigații, deși nu este posibilă aprecierea privind relevanța clinică până în prezent. A fost raportat un caz prezentând anemie, hemoragii și hemopericard. În cazul în care observați orice efect nementionat mai sus vă recomandăm să vă adresați medicului sau farmacistului. La apariția primelor semne de hipersensibilitate la acetilcisteină trebuie întreruptă imediat administrarea de Siran 200 granule. Adresați-vă medicului în scopul evaluării gravității manifestărilor și al luării de măsuri corespunzătoare.

3. *Antiasmaticele*

Tratamentul medicamentos al astmului bronșic dispune actualmente de următoarele categorii de substanțe:

- bronhodilatatoare, acționând fie prin mecanism vegetativ, așa cum fac simpatomimeticele și parasimpatoliticele, fie direct asupra musculaturii netede;
- substanțe care inhibă degranularea mastocitelor
- medicamente care acționează îndeosebi ca antiinflamatorii, decongestionând mucoasa și îndepărtând edemul.

1. *Simpatomimetice*: Adrenalina, Efedrina, Izoprenalina.

2. *Parasimpatoliticele*: Atropina, Ipatropinul.

3. *Teofilina și aminofilina*

Teofilina (UNI-DUR) relaxează în mod direct musculatura netedă a bronhiilor și vasele sanguine pulmonare, astfel încât acționează mai ales ca bronhodilatator și relaxant al musculaturii netede. S-a demonstrat de asemenea că aminofilina (teofilin-etilen diamina) are un efect puternic asupra contractilității diafragmei la persoanele sănătoase și poate fi capabilă să reducă oboseala și prin aceasta să îmbunătățească contractilitatea la pacienții cu boli cronice obstructive.

- **Indicații și mod de folosire**: Uni-Dur tablete retard este indicat pentru ameliorarea și/sau prevenirea simptomelor de astm și bronhospasmului reversibil, asociat cu bronșită cronică și emfizem, la *adultți și copiii peste 12 ani*.

- **dozare și mod de administrare**: Tabletele de Uni-Dur nu trebuie mestecate sau strivite și trebuie sparte numai de-a lungul liniei marcate pe tablete. Dozarea trebuie individualizată și titrată în raport cu răspunsul simptomatic al pacientului și funcția pulmonară. Dozarea trebuie calculată pe baza greutății corporale fără grăsime (ideală), de vreme ce teofilina nu difuzează în țesutul adipos. Repererele de dozaj sunt doar aproximative. Plaja largă de variație de la individ la individ a clearance-ului face ca folosirea fără discriminare să fie hazardată. Menținerea concentrației teofilinei între 10 și 20 mcg/ml este considerată a asigura beneficiul optim și riscul minim de toxicitate. Totuși toxicitatea poate apărea chiar și la niveluri serice ale teofilinei menținute la limita superioară a intervalului 10-20 mcg/ml când operează factori cunoscuți ca reducând clearance-ul la teofilină. Este preferabil ca doza unică

de Uni-Dur tablete retard să fie administrată noaptea cu un pahar de apă. Inițierea terapiei cu Uni-Dur tablete retard: la pacienții cu boală stabilă și care nu se găsesc într-un status astmatic acut, terapia cu teofilină poate fi inițiată cu o tabletă de Uni-Dur tablete retard de 400 de mg. Depinzând de concentrația serică, răspunsul dorit și toleranța la Uni-Dur tablete retard dozajul poate fi crescut cu 200 mg (până la 50%) sporind la fiecare 3 zile e.g. la 600 mg la 800 mg sau la maximum 900 mg. Adaptarea dozajului și titrarea trebuie monitorizate prin măsurarea concentrației serice, sau dacă nu se poate prin principii empirice. Transferul pacienților spre tratamentul cu Uni-Dur tablete: Pacienții la care boala a fost stabilizată cu un produs pe bază de teofilină imediată sau retard pot fi transferați la o administrare unică zilnică cu doze echivalente de Uni-Dur tablete retard. Dacă nivelele serice nu pot fi măsurate, nu mențineți nici o doză care nu este tolerată. Dacă răspunsul clinic este satisfăcător întreaga doză zilnică trebuie menținută. După trei zile, dacă răspunsul este nesatisfăcător (datorită persistenței simptomelor sau ameliorării minime a funcțiilor măsurate) și dacă nu există reacții adverse, atunci doza poate fi crescută cu aproximativ 25%. Dacă determinările serice nu sunt posibile, creșterea dozei zilnice până la o valoare nu mai mare de 13 mg/kg corp/zi sau până la 900 mg/zi în doză unică va produce un nivel al concentrației serice în jurul a 20 mcg/ml la cei mai mulți pacienți. Dacă răspunsul terapeutic este însoțit de reacții adverse, următoarea doză va fi suprimată sau redusă cu aproximativ 25%, depinzând de severitatea reacțiilor. După ce doza este stabilită, concentrația serică a teofilinei de obicei rămâne stabilă. Totuși, câțiva factori endogeni și exogeni pot altera eliminarea teofilinei necesitând monitorizarea medicamentului și ajustarea dozei zilnice totale. Dacă condiția pacientului este stabilă clinic și nu este prezent nici un factor recunoscut ca alterând eliminarea, măsurarea nivelelor serice trebuie repetată la interval de la 6 la 12 luni.

- **interacțiuni medicamentoase:** S-a demonstrat că există un sinergism toxic cu efedrina, care poate interveni și în cazul altor bronhodilatatoare simpatomimetice. Teofilina nu trebuie să fie administrată împreună cu alți agenți xantini. S-au raportat nivele crescute ale teofilinei serice când teofilina a fost administrată cu allopurinol (doză mare), cimetidină, ciprofloxacina, eritromicină, norfloxacina, troleandomicină, fluvoxamină, propranolol și contraceptive orale. Administrarea concomitentă a teofilinei și carbonatului de litiu poate determina creșterea excreției renale a litiului. Nivelurile teofilinei cât și fenitoinei sunt scăzute în timpul administrării lor concomitente. La pacienții necesitând teofilină este mai bine să fie evitați beta-blocanții non-selectivi din cauza activității farmacologice antagoniste. În plus

clearance-ul la teofilină poate fi scăzut. Administrarea concomitentă a teofilinei cu barbiturice, carbamazepină și alți inductori ai enzimelor microzomale hepatice poate crește metabolismul teofilinei și clearance-ul.

- **reacții adverse:** Cele mai importante reacții adverse observate în tratamentul cu Uni-Dur tablete retard sunt cele de tip cofeinic și s-au raportat de obicei la nivele serice ale teofilinei mai mari de 20 mcg/ ml. Cu o frecvență în scădere, cele mai comune reacții adverse includ durerea de cap, greața și insomnia. Printre efectele mai rar întâlnite se numără dispepsia, tremorul, amețeala. Cele mai multe reacții adverse sunt minime spre moderate ca severitate și rareori sunt severe. În studiile clinice, retragerea din studiu datorită reacțiilor adverse a avut o frecvență scăzută.

- **contraindicații:** Acest produs este contraindicat la indivizii cu sensibilitate cunoscută la una din componentele sale. Este de asemenea contraindicat la pacienții cu ulcer peptic activ și la cei cu epilepsie latentă.

- **precauții:** Ca și alte produse ale teofilinei, Uni-Dur tablete retard nu trebuie administrat la pacienții cu status asmaticus sau cu un episod acut de bronhospasm. Nivelele serice ale teofilinei trebuie monitorizate periodic, astfel încât să se asigure nivele terapeutice maxime fără riscuri excesive . Nivele serice mai mari de 20 mcg/ml au fost rareori găsite după administrarea cu doza corespunzătoare de Uni-Dur tablete retard .Totuși, la indivizii la care clearance-ul plasmatic al teofilinei este redus, reducerea dozelor și monitorizarea testelor de laborator este recomandată pentru evitarea toxicității. Reducerea clearance-ului la teofilină a fost raportat la pacienții care au, fie afectarea funcției renale, funcției hepatice, pacienții peste 55 ani, mai ales bărbați și aceia cu boli cronice pulmonare, insuficiență cardiacă de orice cauză, la cei cu febră ridicată prelungită și la pacienții care iau anumite medicamente.

Sarcină și alăptare: Nu s-au făcut studii pe animale cu privire la influența teofilinei asupra funcției de reproducere. Nu se cunoaște dacă teofilina poate cauza patologie fetală când este administrată unei femei gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere. Teofilina difuzează în laptele de mamă și poate cauza iritabilitate și alte semne de toxicitate la copiii alimentați la sân. Se recomandă să se aleagă între administrarea medicamentului și alăptare .

Aminofilina este denumirea generică pentru teofilina etilendiamina. Substanța activă din aminofilină este teofilina. Teofilina inhibă fosfodiesteraza și prin aceasta încetinește

degradarea AMP ciclic și scade tensiunea din mușchii netezi ai vaselor sanguine, bronhiilor, canalelor biliare și organelor gastrointestinale. În plus, scade sinteza și eliberarea factorilor spasmogeni din mastocite. Teofilina are de asemenea, un efect diuretic moderat, care rezultă din absorbția scăzută a sodiului și fluxul sanguin mărit la nivel renal. Teofilina stimulează centrul respirator.

- **indicații:** Criza de astm bronșic; astm bronșic cronic și bronșite obstructive reversibile; bronchoconstricție de efort.

- **contraindicații:** Aminofilina este contraindicată în epilepsie. Administrarea parenterală este contraindicată în infarct miocardic acut. În tratamentul insuficienței cardiace congestive trebuie avut în vedere că stimulează centrul respirator și de aceea trebuie asociată cu morfina.

- **precauții:** Teofilina este eliminată în special prin biotransformare în mod diferit de la individ la individ. Se va administra cu precauție; dacă este necesar, dozele vor fi scăzute la pacienții cu insuficiență hepatică în special în cazul cirozei hepatice și la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. Eliminarea teofilinei este de asemenea redusă în cazul asocierii medicamentului cu antibiotice macrolide. În asemenea cazuri doza de aminofilină va fi redusă. Injecțiile intravenoase prea rapide pot fi fatale la pacienții cu infarct miocardic recent, datorită scăderii bruște a presiunii sanguine. Se va manifesta precauție la pacienții hipersensibili la teofilină.

Nu este recomandată pe timpul sarcinii. Medicamentul nu va fi administrat împreună cu alte preparate xantinice (cafea, ceai).

- **reacții adverse:** Efectele secundare își fac apariția mai frecvent dacă nivelul teofilinei în plasmă este mai mare decât concentrațiile terapeutice uzuale (peste 20 μg/ml). Efecte secundare cardiovasculare, în special o scădere a presiunii sanguine și dureri precordiale apar numai dacă administrarea injecției intravenoase se face prea rapid. Ele pot fi evitate prin administrare lentă (timp de 5-10 minute). Durere trecătoare locală poate apare la locul injecției intramusculare. În administrare orală îndelungată pot apare tulburări gastrointestinale (anorexie greață, vomă), și efecte secundare rezultate din stimularea sistemului nervos central (cefalee, anxietate). Toate acestea pot fi evitate prin creșterea gradată a dozei zilnice la un interval de 3 zile, iar în cazul apariției este suficient să se reducă doza. Supozitoarele pot cauza proctite, dacă nu se umezesc cu apă înainte de introducere.

- **dozare și administrare:** Dozarea aminofilinei se va face individualizat. Aminofilina se va administra prin injecții intravenoase lente numai în cazurile de urgență (10 ml timp de 5 minute). Doza uzuală este de 1-2 fiole (4-6 mg/kg corp) o dată până la 3 ori/zi. Injecțiile intravenoase se pot administra prin perfuzie. Injecția intramusculară se va face în doze de 1-2 fiole (500-1000 mg) pe zi. Injecția nu se va face dacă în fiolă s-au format cristale (conform USP). Doza orală uzuală este de 1-2 tablete (100-200 mg) de 3-4 ori/zi. De regulă tratamentul va începe cu o doză mică, care va fi crescută gradat la un interval de 3 zile. Tabletele retard mențin uniform nivelul teofilinei în plasmă timp de 12 ore. Tratamentul începe de obicei cu 1/2 tabletă retard la fiecare 12 ore. Doza va crește la un interval de 3 zile până la obținerea efectului terapeutic optim. În majoritatea cazurilor, pacientului îi este suficientă o tabletă retard (350 mg aminofilină) la fiecare 12 ore. Doza poate fi crescută gradat la 2 tablete retard (700 mg aminofilină).

Aminofilina se poate administra și intrarectal, prin supozitoare, în doze de 360-720 mg zilnic (1-2 supozitoare).

4. Substanțe care inhibă degranularea mastocitelor

Cromoglicatul disodic (intal, lomudal) este un antiastmatic, antialergic, împiedică eliberarea de substanțe spasmogene la nivelul plămânului (inhibă degranularea mastocitelor), antagonizează acțiunile bronhoconstrictoare și proinflamatorii ale PAF.

- **indicații:** Astm bronșic, mai ales astm alergic, astm la efort, la frig și la substanțe iritante (pentru profilaxia de durată a crizelor), bronșită astmatiformă.

- **mod de administrare:** În inhalații, obișnuit 1 capsulă de 4 ori/zi; în astmul la efort 1-2 capsule înainte de activitate.

- **reacții adverse:** Uneori iritație faringiană și traheală, rareori bronhospasm trecător (se inhalează în prealabil un bronhodilatator simpatomimetic); foarte rar erupții cutanate, urticarie (se oprește medicația).

- **contraindicații:** Nu se administrează la copii sub 5 ani, prudență în primul trimestru al sarcinii. Cromoglicatul nu este eficient ca tratament curativ al crizei de astm bronșic și în status astmaticus. În cazul întreruperii tratamentului dozele se reduc progresiv; la bolnavii la care cromoglicatul a făcut posibilă reducerea dozelor de cortizon, întreruperea medicației trebuie precedată de revenirea la dozele inițiale de glucocorticoizi.

Ketotifenul este un antialergic-antianafilactic, cu eficacitate terapeutică deosebită în profilaxia pe cale orală a astmului bronșic alergic sau cu componentă alergică. Acțiunea profilactică antiastmatică determină reducerea frecvenței, duratei și gravității crizelor, prin ameliorarea suferinței astmatice și prin redresarea funcției pulmonare. De asemenea, profilaxia cu Ketotifen face posibilă reducerea sau chiar suprimarea medicației complementare (bronhodilatatoare, corticosteroizi). Eficacitatea terapeutică atinge valori maxime după câteva săptămâni până la 2-3 luni de tratament. Datorită acțiunii sale sistemice, Ketotifenul poate fi administrat și în combaterea altor manifestări alergice, fie că acestea însoțesc astmul, fie că apar izolate (rinită, conjunctivită, urticarie, alergodermiile de origine alimentară).

- **indicații:** Profilaxia de lungă durată în astmul bronșic alergic sau cu componentă alergică, bronșită alergică, tulburări astmatice datorate polinozei. Nu acționează asupra crizei de astm! Tratamentul profilactic și curativ al rinitei și conjunctivitei alergice, reacțiilor cutanate alergice.

- **reacții adverse:** În primele zile ale administrării medicamentului pot apare sedare și, în cazuri rare, hiposalivație, greață, amețeli ușoare. Aceste efecte dispar, în general spontan, în cursul tratamentului, adesea numai în câteva zile. S-a observat, ocazional, creșterea în greutate, mai evidentă la unii copii.

- **contraindicații:** Nu se cunosc. Deși nu există dovezi ale unui efect teratogen, se va administra *femeilor însărcinate* (în special în primele 3 luni), celor care *alăptează* și *copiilor sub 3 ani* numai dacă este absolut necesar.

- **precauții:** În momentul instituirii unui tratament de lungă durată cu Ketotifen, medicația antiastmatică în curs, mai ales corticoterapia și cea cu ACTH, nu va fi întreruptă brusc, deoarece există pericolul instalării unei insuficiențe corticosuprenale, în special la pacienții corticodependenți. În cazul unor infecții intercurente, tratamentul cu Ketotifen va fi completat cu o medicație antiinfecțioasă specifică. Pacienților care prezintă fenomene de sedare la începutul tratamentului li se recomandă atenție în conducerea autovehiculelor sau exercitarea activităților profesionale cu solicitare neuromotorie.

- **interacțiuni cu alte medicamente:** Potențează efectul medicamentelor sedative, hipnotice, altor deprimante SNC, antihistaminice, alcoolului. Asocierea cu antidiabetice orale (sulfoniluree, biguanide) poate produce trombocitopenie, ceea ce impune controlul periodic al numărului de trombocite.

- **doze, mod de administrare:** *Adulți:* câte un comprimat dimineața și seara, după masă. Dacă este necesar, doza se poate dubla (două comprimate de două ori pe zi). La pacienții predispuși la sedare se recomandă o posologie progresivă în prima săptămână de tratament, începând cu 1/2 comprimat de 2 ori pe zi sau 1 comprimat seara, ajungând la doza terapeutică completă, în decurs de 5 zile. *Copii peste 3 ani:* 0,025 mg/kg corp.

5. Medicația sistemului cardio-vascular

1. Medicamente care stimulează contracția miocardului = tonicardice

Tonicardicele sunt substanțe care produc în principiu creșterea forței de contracție a cordului și sunt indicate în tratamentul insuficienței cardiace.

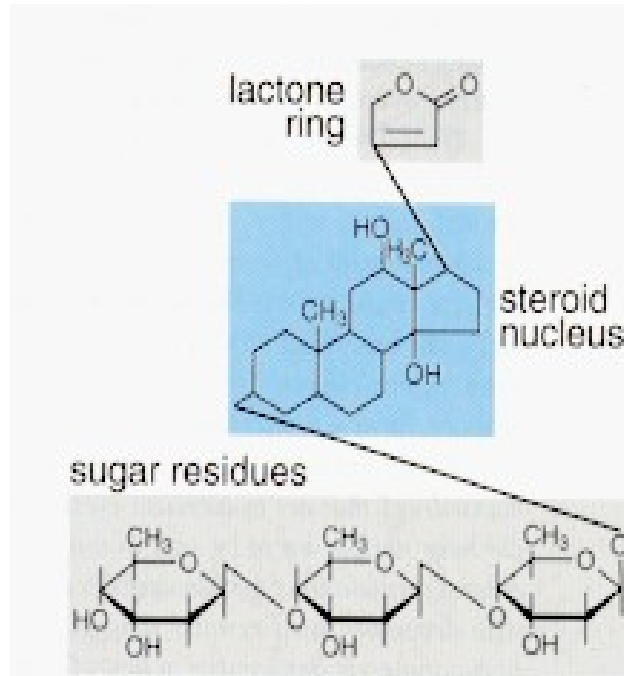
În această categorie sunt cuprinse :

- Glicozidele tonice cardiace
- Simpatomimetice β_1 stimulante
- Teofilina

a. Digitalicele = glicozide sunt compuși cu structură steroidică care au în moleculă un ciclu lactonic esențial pentru producerea efectelor și una sau mai multe grupări hidroxil care determină proprietățile farmacocinetice.

Digitalicele reprezintă un grup de alcaloizi extrași din:

- digitalis purpurea \Rightarrow se numesc purpurea glicozide (ex: digitoxina)
- digitalis lanata \Rightarrow se numesc lanatozide (ex: digoxina)
- liane (genul strophantus) \Rightarrow se numesc strophantine (nu mai prezintă interes).



- **efecte:**

- **la nivelul miocardului:**

- crește contractilitatea: are efect *inotrop pozitiv*: crește forța de contracție a miocardului, crește viteza de scurtare a fibrelor miocardice. Creșterea forței de contracție nu este însoțită de creșterea consumului de O_2 astfel nu agravează cardiopatia ischemică.

- crește excitabilitatea fibrei miocardice: are efect *batmotrop pozitiv*. Datorită efectului batmotrop pozitiv există riscul apariției aritmiilor (ca reacție adversă).

- scade conductibilitatea, în special cea atrioventriculară (prin efect direct asupra nodului atrio-ventricular sau prin creșterea tonusului vagal): are efect *dromotrop negativ*. La nivel atrioventricular determină scăderea amplitudinii și alungirea duratei PA și a perioadei refractare. Scăderea vitezei de conducere are efecte pozitive sau negative, în funcție de contextul clinic:

- scade frecvența sinusală: are efect *cronotrop negativ*, producând bradicardie.

- are consecințe pozitive în tahiaritmii: digitalicele cresc întârzierea stimulilor la nivelul joncțiunii atrioventriculare, scăzând frecvența ventriculară.

- are consecințe negative putând produce sau agrava blocurile atrioventriculare.

- la doze mici, crește tonusul vagal, scade FC și scade conductibilitatea.

- **pe omul sănătos** digitalicele au un efect slab: scad ușor frecvența cordului, scad viteza de conducere atrioventriculară și produc vasoconstricție în periferie.

- **în insuficiența cardiacă** are un efect spectaculos: crește forța de contracție a inimii ducând astfel la crește debitul cardiac.

- **în insuficiența ventriculară stângă**, digitalicele cresc debitul cardiac (DC) ameliorându-se staza pulmonară: dispneea diminuează, dispar ralurile de stază.

- **în insuficiența ventriculară dreaptă**: crește DC al ventriculului drept dispărând staza sistemică.

Creșterea DC determină creșterea fluxului sanguin la nivelul rinichiului ⇒ crește filtrarea glomerulară ⇒ se reia diureza și apare mobilizarea (îndepărtarea) edemelor.

Mecanismul compensatoriu în insuficiența cardiacă este reprezentat de hipertonia simpato-adrenergică ce determină: tahicardie, vasoconstricție generalizată ce determină apariția edemelor reci, TA se modifică: crește presiunea diastolică datorită vasoconstricției și scade presiunea sistolică datorită deficitului de pompă.

Administrarea de digitalice în insuficiența cardiacă (și deci creșterea DC) are următoarele efecte:

- dispare hipertonia simpato-adrenergică.
- frecvența cordului scade foarte mult.
- dispare vasoconstricția generalizată, se produce vasodilatație.
- TA revine la normal: crește sistolică și scade diastolică. Digitalicele nu produc Hta și nici nu o agravează.

- **mecanism de acțiune:**

Digitalicele se fixează specific de pompa Na-K căreia îi inhibă activitatea; de aceea digitalicele sunt folosite în cercetarea experimentală a Na-K ATP-azei membranare.

Pompa de Na-K asigură fluxurile active de Na⁺ și K⁺: eflux de Na⁺ și influx de K⁺. Aceste fluxuri active sunt în echilibru dinamic cu fluxurile pasive de Na⁺ și K⁺ (deși Na-K ATP-aza funcționează continuu, potențialul membranar este constant).

Scăderea activității acestei pompe, diminuează intensitatea fluxului activ de Na/K crește astfel ponderea fluxului pasiv de Na⁺ și K⁺. Astfel, crește foarte mult influxul pasiv de Na⁺ și crește, în mai mică măsură, efluxul de K⁺ (K⁺ are gradient mai mic decât Na⁺). Apare în acest fel o pierdere de K⁺ și o creștere intracelulară de ioni de Na⁺. Acumularea intracelulară de

Na⁺ activează schimbul (pompa Na-Ca) Na⁺ intracelular/Ca²⁺ extracelular: Na⁺ este scos, iar Ca²⁺ pătrunde în celula miocardică. Astfel, crește disponibilul de Ca²⁺ în celula miocardică. Este posibilă și favorizarea pătrunderii Ca²⁺ prin canalele membranare specifice. Creșterea concentrației intracelulare de Ca²⁺ duce la creșterea contractilității (activează sistemul actină-miozină).

Aceste acțiuni la nivel molecular explică stimularea contracției miocardice și favorizarea automatismului ectopic.

Datorită creșterii influxului pasiv de Na⁺, potențialul membranelor de repaus se pozitivă parțial ⇒ fibrele miocardice sunt depolarizate parțial ⇒ crește excitabilitatea fibrelor miocardice. De asemenea, datorită pozitivării parțiale a PA scade conductibilitatea (conform *legii responsivității membranare*: viteza depolarizării sistolice este cu atât mai mare cu cât depolarizarea începe de la un potențial de repaus mai electronegativ). Când potențialul membranelor de repaus este de - 90 mV, impulsul circulă foarte repede. Când se administrează digitalice, potențialul membranelor de repaus este de - 70 mV, - 60mV astfel, viteza depolarizării sistolice este mai mică și potențialul de acțiune are amplitudine mai mică.

Creșterea concentrațiilor intracelulare de Na⁺ și Ca²⁺ deschide unele canale de K⁺, canale ce sunt Na⁺ dependente, respectiv Ca²⁺ dependente. Astfel, sunt activați curenții de K⁺, care sunt curenți de repolarizare, repolarizarea fibrelor miocardice se face mai repede.

- **indicații**

- insuficiența cardiacă: crește contractilitatea, crește DC.
- în tahiaritmii supraventriculare: scade conductibilitatea atrio-ventriculară- aritmia supraventriculară se menține, dar puțini stimuli ajung la ventricul. Flutter-ul atrial este o tahiaritmie supraventriculară în care atriul are o frecvență de 300/ min, iar la nivelul ventriculului apare un bloc de 2:150. Administrarea de digitalice scade conducerea atrio-ventriculară a impulsurilor, dar crește excitabilitatea crescând frecvența atrială la 400-600/min. Astfel, flutter-ul devine fibrilație atrială.

- **reacții adverse :**

Reacțiile adverse sunt de tip toxic și sunt foarte frecvente. Indicele terapeutic este foarte mic (2,8- 3), dozele terapeutice fiind apropiate de cele toxice. Astfel, frecvența reacțiilor adverse la bolnavii digitalizați este de 12-20%.

Manifestările intoxicației digitalice

Există 2 tipuri de manifestări:

1. Manifestări extracardiace
2. Manifestări cardiace

1. *Manifestări extracardiace*: grețuri, vărsături, crampe abdominale, cefalee, amețeli, țiuiri în urechi, tulburări de vedere (obiectele au un halou în jur).

2. *Manifestări cardiace*:

- scade foarte mult frecvența sinusală determinând bradicardie excesivă
- scade foarte mult conductibilitatea cu risc de bloc atrio-ventricular.
- crește foarte mult excitabilitatea, apar aritmii: acestea se instalează etapizat:
 - mai întâi apar extrasistole atriale izolate.
 - apoi devin sistematizate: trigeminism, bigeminism
 - apar extrasistolele cuplate.
 - apar salve de impusuri și fibrilație ventriculară.

Mai poate apare tahicardia jonțională și blocul atrio-ventricular.

Datorită frecvenței crescute a reacțiilor adverse bolnavul trebuie monitorizat: măsurarea frecvenței cardiace în condiții bazale (se ia pulsul dimineața la trezire, înainte de a se da jos din pat: dacă este sub 60 /min bolnavul trebuie să se prezinte la doctor).

Tratarea intoxicației digitalice:

1. Prima măsură: oprirea tratamentului; cu toate acestea, digitalicele se elimină greu din organism.

2. Apoi se administrează K^+ (KCl oral)

3. Apoi se administrează un medicament specific intoxicației cu digitalice: se dau antiaritmice (ex. Fenitoina).

4. Se administrează seruri specifice antidigoxină ce se fixează pe orice digitalic și grăbesc eliminarea acestora.

- farmacocinetică :

Există 3 categorii de digitalice:

1. **Digitoxina**: prezintă un OH în moleculă, este nepolară, foarte liposolubilă și deloc hidrosolubilă (acțiune lentă și cu durată lungă).

2. Strofantinele: prezintă 4 OH în moleculă → este foarte polară, foarte hidrosolubilă și deloc liposolubilă. (acțiune intensă și rapidă)

3. Digoxina: are 2 OH în moleculă, este parțial polară și este lipo și hidrosolubilă (acțiune rapidă și durată scurtă).

Absorbția - se face complet și foarte repede pentru Digitoxină, iar Digoxina se absoarbe în proporție de 70% și mai lent.

Calea de administrare:

- Digitoxina se administrează oral
- Strofantinele se administrează i.v.
- Digoxina se administrează oral (absorbția este influențată de tranzitul intestinal: dacă tranzitul este încetinit absorbția crește, iar dacă este accelerat, absorbția scade) și i.v.

Legarea de proteinele plasmatică - se face prin legături hidrofobe. Digitoxina se leagă foarte mult, Strofantinele se leagă foarte puțin, iar Digoxina este intermediară.

Forma activă este cea liberă.

Digitoxina are o concentrație mică a formei libere, iar acțiunea sa este lentă și de durată de aceea nu este folosită în tratamentul urgențelor, ci în tratamentele cronice.

Strofantinele au o concentrație mare a formei libere, iar timpul de acțiune este scurt → are efect foarte intens. Are indicele terapeutic mic → riscul intoxicației este foarte mare → nu se mai folosește la noi.

Digoxina se leagă intermediar de proteinele plasmatică, acționează repede și pentru un timp relativ scurt. Este de ales în urgențe, de exemplu în edemul pulmonar acut.

Distribuția: se leagă foarte mult de pompa Na-K, concentrându-se în miocard și în musculatura scheletică (organe foarte bogate în pompa Na-K) astfel bolnavii cu masă musculară bine dezvoltată necesită doze crescute de digitale.

Distribuția specifică: Digitoxina se concentrează mult în țesutul adipos, pentru obezi sunt necesare doze mai mari. Digoxina se concentrează în lichidul de edem. De aceea doza trebuie individualizată.

Eliminarea - intensitatea metabolizării hepatice depinde de liposolubilitatea substanței, iar intensitatea eliminării renale depinde de hidrosolubilitatea. Deci, Digitoxina, fiind foarte liposolubilă este metabolizată hepatic în proporție de 70 % și este eliminată urinar în

proporție de 30%. Digoxina, fiind liposolubilă și hidrosolubilă este metabolizată hepatic în proporție de 30 % și este eliminată renal în proporție de 70%.

Calea de eliminare este importantă pentru că insuficiența organului de epurare duce la intoxicație.

În insuficiența renală dozele mari de digoxină sunt toxice (pentru că nu poate fi eliminată, crește concentrația serică a acesteia).

În insuficiența hepatică nu crește concentrația serică, deoarece, probabil, enzimele ce catabolizează digitalicele sunt ultimele care dispar.

Digoxina - se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 25%, iar epurarea se face 25 % /24 de ore. $T_{1/2}$ este de aproximativ 1,5 zile.

Digoxina se administrează la intervale de timp mai mici, deoarece administrarea continuă duce la acumularea în organism. Cantitatea totală de medicament din organism este constantă și se numește *prag de digitalizare*. Digitoxina are un prag de digitalizare de 1 mg, iar Digoxina 1-3 mg.

Dacă administrarea se face repetat, la intervale mai mici decât cele care corespund epurării totale, se produce o acumulare exponențială, până la realizarea unei concentrații constante, în platou, când doza administrată reprezintă cantitatea epurată în intervalul dintre doze. Perioada de timp necesară atingerii platoului se numește *digitalizare*. Doza de medicament administrată în perioada de digitalizare se numește *doză de atac*. Doza de medicament administrată în perioada de platou se numește **doză de întreținere**. Timpul necesar atingerii platoului este egal cu timpul necesar epurării complete, adică de 4 ori $T_{1/2}$.

Între doza de atac (D_a) și doza de întreținere (D_i) există relația:

$$D_a = 1,44 \times T_{1/2} \times D_i / T \text{ unde } T \text{ este intervalul dintre doze.}$$

Dacă se începe tratamentul cu o doză zilnică de 0.1 mg, în funcție de medicament, avem:

- pentru Digitoxină, concentrația de platou de 1 mg se atinge în 28 de zile.
- pentru Digoxină, concentrația de platou de 1-3 mg se atinge în 6 zile.

Dozele de atac mari fac ca perioada de digitalizare să scadă.

Digitalele se elimină lent din organism: se elimină după o cinetică de ordinul I, medicamentul eliminându-se complet după $4 \times T_{1/2}$. Digitoxina se elimină după 28 de zile de

la oprirea tratamentului, iar Digoxina se elimină după 6 zile → este mai ușor de manipulat, în caz de intoxicație dispărând mult mai repede din organism.

În insuficiența cardiacă tratamentul este eficace în toate tipurile (cronice, acute) cu o excepție: insuficiența cardiacă la bolnavii cu cardiopatie obstructivă ischemică sau stenoză supraaortică. Se administrează Digoxină sau Digitoxină ce se dau oral.

Digitoxina există sub 2 forme de prezentare:

- forma solidă: comprimate de 100 mg (corespunzătoare a 5 picături de soluții) sau pulbere dozată (1 g de pulbere conține 1 mg de digitoxină).

- forma lichidă, numită și Digitalină: soluție alcoolică 1‰ (1 ml de soluție conține 1mg Digitoxină), doza zilnică fiind de 5 picături (ce conțin 0,1 mg).

Doza de întreținere este de 0,1 mg / zi, cu variații maxime de 0,15 mg / zi sau 0,8 mg/ săptămână.

În pulberea există și saponine care irită tubul digestiv, provocând vărsături → digitalizarea întârzie. Soluția alcoolică nu conține saponine.

Digoxina există sub 2 forme:

- comprimate de 0,25 mg
- fiole de 0,5 mg

Doza de întreținere este de 0,25 mg / zi minim 5 zile /săptămână, cu variații maxime de 0,75 mg/zi.

Dacă Digoxina se administrează i.v. digitalizarea apare foarte repede.

Insuficiențele cardiace ce nu răspund la digitalice sunt cele asociate cu cardiopatie ischemică foarte veche, în care apare distrugerea fibrelor musculare și înlocuirea lor cu țesut fibros. Aceste insuficiențe cardiace sunt ireductibile.

În insuficiența cardiacă acută apare ca manifestare, edemul pulmonar acut, datorită insuficienței ventriculare stângă. Edemul pulmonar acut constituie o urgență și se intervine terapeutic:

- se crește forța de contracție a miocardului prin administrarea i.v. de digoxină scăzând staza pulmonară.

- se crește hemoconcentrația → se crește presiunea coloid osmotică a plasmei care trage lichidul din alveole în capilare → se administrează un diuretic (Furosemid i.v.). Nu se

administrează Furosemidul și Digoxina concomitent ci separat: întâi Furosemidul și apoi Digoxina.

În tahiaritmii supraventriculare, tratamentul este eficace în toate tipurile: fibrilație, flutter, tahicardie paroxistică supraventriculară, dar nu în extrasistole. Digitalicele nu sunt antiaritmice, deoarece aritmia nu dispore; sunt chiar aritmogene.

b. Simpatomimetice β_1 stimulante sunt utile în tratamentul unor forme de insuficiență cardiacă, deoarece produc creșterea frecvenței cardiace, cresc viteza conducerii atrio-ventriculare, cresc forța de contracție a inimii și consumul de O_2 al cordului.

- **reprezentanți:** Adrenalina, Izoprenalina, Dobotamina, Dopamina.

c. Teofilina este un alcaloid xantinic care produce stimulare cardiacă, stimulare a SNC, bronhodilatație, stimulează secreția gastrică și crește diureza.

- **mecanism de acțiune** : Inhibă fosfodiesterazele și crește AMP_c , crește concentrația de Ca^{2+} intracelular și antagonizează adenzina.

- **indicații terapeutice** :

- în tratamentul unor forme de insuficiență cardiacă
- în tratamentul astmului bronșic

Se folosește ca tratament de întreținere administrată intern, sau ca tratament de criză administrată injectabil intravenos foarte lent.

- **reacții adverse:** cefalee, anxietate, insomnie, valuri de căldură facială, aritmii, palpitații, crize anginoase.

Injectarea intravenoasă rapidă poate determina aritmii severe, hipotensiune, chiar accidente mortale

- **contraindicații** : la pacienții cu angină pectorală, la pacienții cu infarct, la cei cu accidente vasculare, la cei cu aritmii, la ulceroși, la cei cu insuficiență hepatică , la cei cu insomnii.

2. Antiaritmicele

Antiaritmicele sunt medicamente capabile să oprească o aritmie (să convertească o aritmie în ritm sinusal).

Medicația antiaritmică cuprinde:

1. Medicamente antiaritmice propriu-zise
2. Medicamente utilizate în tratamentul aritmiilor

Antiaritmicele înlătură dereglările de automatism și/sau pe cele de perioadă refractară și de conducere a impulsurilor care generează cele 2 tipuri de aritmii:

1. Aritmii prin automatism ectopic
2. Aritmii prin reintrare.

Antiaritmicele influențează proprietățile electrofiziologice ale fibrelor miocardice. Funcția miocardului este caracterizată printr-o secvență de modificări ale potențialului transmembranar care corespund unei secvențe de mișcări ionice din mediul intra- și extracelular.

Curenții ionici se activează și se inactivează. Curentul de Na^+ și Ca^{2+} realizează depolarizarea, iar curenții de K^+ sunt repolarizanți.

Depolarizarea - faza 0

Excitația, la nivelul fibrelor miocardice de lucru, determină o depolarizare bruscă, urmată de un potențial de acțiune (PA) care generează contracția sistolică. Această depolarizare se datorează unui influx brusc de ioni de Na prin canalele membranare rapide. Deci curentul de Na care apare depolarizează fibrele rapid (sunt fibre cu răspuns rapid).

La nivelul fibrelor miocardice cu automatism propriu, de la nivelul nodului sinusal și atrioventricular, depolarizarea sistolică se face ceva mai lent și are o amplitudine mai mică datorită curentului de Ca de intensitate mai mică, de durată mai lungă, ce pătrunde prin canalele de Ca lente (sunt fibre miocardice cu răspuns lent).

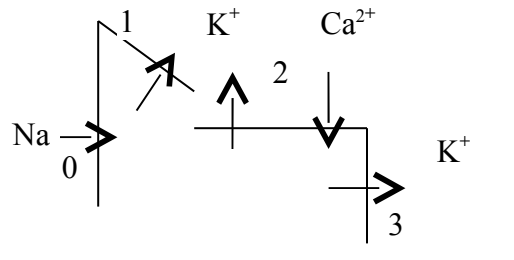
Repolarizarea - cuprinde 3 faze:

1. Faza 1 - repolarizarea rapidă- este determinată de oprirea influxului de Na printr-un mecanism de poartă (se închide poarta h); în același timp apare un eflux al ionilor de K, datorită gradientului de concentrație.

2. Faza 2 - faza de platou - efluxul de K este diminuat și apare influxul de Ca; cei 2 curenți sunt de sens contrar, creându-se un echilibru prin care potențialul este menținut constant.

3. Faza 3 - faza de repolarizare rapidă - crește efluxul de K și dispare influxul de Ca.

Potențialul de repaus - faza 4 - care corespunde diastolei este menținut prin intervenția pompelor de Na, K și Ca.



Mișcarea liberă a ionilor, ca urmare a gradientului electrochimic se face prin structuri specifice: canalele ionice.

Proprietățile canalelor ionice:

- au selectivitate: există canale de Na, Ca și K.
- sunt voltaj dependente → au un senzor de voltaj care comandă deschiderea canalului respectiv la anumite valori ale diferenței de potențial. Astfel, se activează curentul corespunzător (în starea activă a canalului).

- canalele ionice pot rămâne deschise o perioadă de timp bine definită → există o constantă a canalului specifică pentru fiecare canal. La nivelul miocardului valorile sunt:

Canalul de Na - constanta de timp - 0,5 ms.

Canalul de Ca - constanta de timp - 50 ms.

Canalul de K - constanta de timp - 500 ms.

Există 3 stări posibile ale canalelor ionice:

- deschis (stare activă)
- inactivabilă
- activabilă - nu permite trecerea ionilor, dar poate fi deschis

Depolarizarea începe prin stimularea senzitivă a canalului de Na → acesta se deschide → apare influxul de Na și depolarizează rapid fibra miocardică (faza 0). În același timp, are loc stimularea senzitivă a canalelor de Ca și K, dar canalul Ca se deschide de 10 ori mai greu, fiind canal membranar de tip lent.

După 0,5 ms se închide canalul de Na și intră în stare inactivabilă. La acest moment canalul de K este activ (și rămâne așa pe tot parcursul repolarizării), iar canalul de Ca încă

nu s-a deschis (faza 1). Apoi, în faza 2, se deschid canalele de Ca; curentul de Ca și curentul de K sunt egale din punct de vedere al intensității, dar de sens contrar. După 50 ms canalul de Ca se închide și curentul de Ca este inactivat. În faza 3 rămâne deschis numai canalul de K care realizează repolarizarea.

Repolarizarea trece canalele de Ca și Na în stare activabilă și închide canalele K, chiar dacă nu le-a trecut constanta de timp.

Voltajul transmembranar în repaus este de -80-95 mV pentru țesutul miocardic cu răspuns rapid, și circa -60 mV pentru cel cu răspuns lent.

În timpul diastolei se produce o depolarizare lentă spontană care atunci când ajunge la o valoare critică, declanșează depolarizarea rapidă (faza 0). Astfel, se realizează automatismul propriu specific nodului sinusal și sistemului Hiss-Purkinje. Celulele nodului sinusal, care se descarcă cel mai frecvent, determinând ritmul inimii, au funcție de pace-maker fiziologic. Suprimarea pace-maker-ului fiziologic sau creșterea automatismului altor celule ale țesutului specializat determină apariția focarelor de aritmie ectopice, care preiau această funcție. Ischemia, acidoza, intoxicațiile, etc. sunt factori patologici capabili să confere celulelor miocardice calitatea de pace-maker.

Medicamentele antiaritmice deprimă automatismul. Ele acționează prin inhibarea depolarizării spontane diastolice (faza 4). Scăderea vitezei depolarizării face ca valoarea critică pentru declanșarea potențialului de acțiune să fie atinsă mai târziu.

Conducerea impulsului în miocard depinde de viteza maximă a depolarizării sistolice (faza 0) și de amplitudinea potențialului de acțiune. Deci, cu cât viteza depolarizării sistolice este mai mare și potențialul de acțiune mai amplu, cu atât conducerea este mai rapidă.

În timpul depolarizării, celulele miocardice sunt inexcitabile, găsiindu-se în perioada refractară efectivă (PRE). Durata acestei perioade este legată de durata potențialului de acțiune. Prin repolarizare, la un moment dat, capacitatea de răspuns la stimuli revine. Medicamentele care vor îngreuna trecerea canalelor din starea activă în inactivabilă vor alungi perioada refractară.

Responsivitatea - este capacitatea membranei celulare miocardice de a răspunde la impulsul propagat. Este cu atât mai mare, cu cât valoarea potențialului de repaus, în momentul excitației, este mai mare. Când potențialul de repaus este mare, viteza maximă a depolarizării crește, respectiv conducerea este mai rapidă.

Excitabilitatea - o fibră este cu atât mai excitabilă cu cât este stimulată de un stimul de intensitate mai mică. Medicamentele care îngreunează deschiderea canalelor ionice vor scade excitabilitatea.

Echilibrul dintre conductibilitate și perioada refractară efectivă asigură buna funcționare a miocardului. Când acești parametri sunt în echilibru, totul decurge normal. Dezechilibrele pot determina aritmii.

Deoarece mușchiul cardiac constituie un sincițiu funcțional, excitația se propagă în toate direcțiile prin conducere orto- și retrogradă. Potențialele de acțiune, care circulă pe diferite căi, se ciocnesc în anumite puncte anulându-se reciproc datorită perioadei refractare. În anumite condiții impulsul se propagă circular într-o singură direcție fără să se mai stingă, generând continuu excitație. Asemenea aritmii reprezintă **aritmii prin reintrare**. Aceste aritmii presupun un obstacol anatomic sau funcțional, care blochează conducerea în sens anterograd și determină propagarea lentă, pe cale retrogradă, de-a lungul circuitului, a undei de excitație.

Aritmiile prin focar ectopic - la un moment dat, apare un focar care poate descărca impulsuri cu o frecvență mai mare decât nodul sinusal. Unele medicamente acționează prin scăderea vitezei de depolarizare lente diastolice → PA își atinge punctul critic mai târziu → scade frecvența focarului ectopic → nodul sinusal își reia funcția de pace-maker. Alte antiaritmice scad excitabilitatea → crește pragul de declanșare a PA.

Clasificarea antiaritmicelelor după Vaughan - Williams există 4 clase:

I. Blocante ale canalelor de Na⁺.

Canalul de Na⁺ are 2 porți:

- poarta **m** - se găsește intracanalicular - se deschide repede.
- poarta **h** - se găsește la polul intracelular - se închide greu.

În funcție de poziția celor 2 porți, se definește starea canalului:

- starea activabilă: poarta m este închisă, iar poarta h deschisă.
- starea activată: ambele porți sunt deschise.
- starea inactivabilă: poarta m este deschisă și poarta h închisă

Pentru trecerea canalului din stare activată în inactivabilă este nevoie de repolarizarea membranei.

Situsul de legare al blocantelor se găsește intracanalicular, între cele 2 porți.

Fixarea blocantului are 2 consecințe:

1. Scade viteza de circulație a ionilor de Na^+ → scade intensitatea curentului de Na^+ → scade viteza depolarizării → scade conductibilitatea. Toate blocantele canalelor de Na^+ scad conductibilitatea.

2. Îngreunează trecerea canalului dintr-o stare în alta: îngreunează deschiderea canalelor → scade excitabilitatea. Toate blocantele canalelor de Na^+ scad excitabilitatea.

Pentru că situsul este intracanalicular, medicamentul nu se poate fixa oricând: se fixează bine dacă canalul este deschis (stare activă). Blocantul se fixează mai puțin bine dacă canalul este în stare inactivabilă (poarta m deschisă și h închisă) și nu se fixează deloc în stare activabilă (poarta m închisă și h deschisă).

Latența de acțiune și intensitatea efectului blocantelor canalelor de Na^+ vor fi cu atât mai mari cu cât frecvența cordului este mai mare. Deci, blocantele canalelor de Na^+ au afinitate față de tahiaritmii.

Imediat după repolarizare apar asincronisme funcționale ale canalelor ionice: există canalele de Na^+ , de care s-a fixat medicamentul, care nu au trecut din stare inactivă în stare activă.

Efectul este cu atât mai mare cu cât următoarea depolarizare va fi mai precoce.

Blocante ale canalelor de Na^+ - are 3 subclase:

1a. Substanțe care deprimă moderat viteza depolarizării sistolice și alungesc durata PA:

Chinidina - acționează direct la nivelul miocardului prin următoarele mecanisme:

- deprimă moderat conductibilitatea,
- alungește durata PA → alungește și *perioada refractară efectivă* (PRE) atrială și a sistemului Hiss-Purkinje.

- îngreunează deschiderea canalelor de sodiu → scade excitabilitatea → este eficace în aritmiile prin focar ectopic.

Chinidina are și un slab efect parasimpatolitic → antagonizează unele din efectele directe: produce tahicardie și facilitarea conducerii atrioventriculare.

Dozele mici produc tahicardie, iar dozele mari au efect bradicardizant. Prin efect direct, chinidina scade viteza de conducere, iar prin efectul parasimpatolitic tinde să o crească.

Dozele mari scad conducerea atrioventriculară → în intoxicații, toxicitatea cardiacă se manifestă prin bloc atrioventricular și aritmii ventriculare.

- **indicații** -:

- extrasistole supraventriculare
- extrasistole ventriculare
- tahicardie sinusală paroxistică
- flutter atrial
- fibrilație atrială.

Are o eficacitate de peste 70 % din bolnavii tratați.

- **reacții adverse** - poate produce frecvent reacții adverse → pe termen lung reacțiile adverse apar cu o frecvență de 25% (1 la 4):

- este greu de suportat digestiv: produce greață, vărsături, crampe, diaree.
- reacții adverse neurologice: cefalee, amețeli, tulburări de vedere, confuzie.
- reacții adverse cardiace - bloc atrioventricular sau agravarea lui, insuficiență

cardiacă, hipotensiune (dacă se administrează i.v. → nu se administrează i.v.).

reacții adverse alergice - astm, urticarie, reacții de tip anafilactic.

Dozele mari (sau cele mici la persoanele sensibile) pot produce intoxicație caracteristică → **cinconism**. Manifestări ale cinconismului: grețuri, vărsături, diaree, cefalee, amețeli, stări psihotice, confuzie, tulburări de vedere și auz.

- **contraindicații**:

- în blocuri atrio-ventriculare de grad III → intră în asistolie datorită deprimării focarului responsabil de ritmul idioventricular.

- în blocul atrio-ventriculare de grad II, dozele mari pot face trecerea în bloc AV de grad III.

- în fibrilații atriale cronice: sângele stagnează în atrii → se formează trombi în atrii, chinidina mobilizându-i → embolii.

- în insuficiența cardiacă, la hipotensivi.

- în intoxicația cu digitalică

- la bolnavii cu hiperkaliemie.

Dg: Fibrilație atrială paroxistică

Rp: Chinidină sulfat compr. 200mg

Ambj orig nr. 1 (unu)

Ds: int câte 1 compr de 3 ori pe zi la 8 ore.

Procainamida - are proprietăți asemănătoare Chinidinei, fiind însă mai bine suportată.

Spre deosebire de Chinidină, nu are efect parasimpatolitic (este neglijabil) → nu produce tahicardie și scade conducerea atrioventriculară.

- **indicații** - are aceleași indicații ca și Chinidina.

- **reacții adverse** - dacă se administrează pe termen lung, reacțiile adverse apar cu o frecvență de 80% din bolnavii tratați. Dă reacții adverse digestive, neurologice, cardiovasculare, alergice.

Poate produce sindrom lupoid.

Se administrează oral sau intravenos. Administrarea i.v. se realizează în urgențele cardiologice, pe o perioadă scurtă de timp, deoarece poate produce, uneori, tulburări neuropsihice.

1b. Substanțe ce scad puțin viteza depolarizării sistolice și scurtează durata PA:

Lidocaina (Xilina) - acționează prin următorul mecanism:

- scad foarte puțin conducerea și responsivitatea miocardului

ventricular (practic, nu sunt modificate) și ale sistemului de conducere Hiss-Purkinje.

Conducerea atrioventriculară poate fi încetinită, atunci când este deficitară în prealabil.

- perioada refractară efectivă și durata PA în sistemul Hiss-Purkinje și miocardul ventricular sunt scurtate, dar PRE crește relativ, raportat la durata PA.

- acționează direct asupra miocardului, blocând canalele de Na, atât pe cele activate (în timpul depolarizării), cât și pe cele inactivate (la începutul perioadei de repolarizare). Fixarea pe canalele de Na este repede reversibilă, ceea ce explică afectarea selectivă a miocardului bolnav (depolarizat, cu descărcare rapidă).

- **indicații** - este de ales în aritmiile ventriculare periculoase, fiind larg folosită în serviciile de terapie intensivă.

Nu se administrează oral (se metabolizează intens la primul pasaj hepatic), ci numai i.v. injectabil sau în perfuzie. În injecții i.v. se administrează 50-100 mg / dată, repetând eventual după 5 minute, fără a depăși 200-300 mg / oră. Pentru susținerea efectului se recomandă perfuzia i.v., 1-4 mg/min, până la maximum 4g / 24 ore. În aritmiile digitalice sau din infarctul miocardic acut se recomandă perfuzie i.v. continuă pe perioada de 24-48 ore.

- **reacții adverse** - Lidocaina este bine suportată circulator. Folosirea dozelor mari impune prudență datorită riscului de colaps. Dozele crescute pot da reacții adverse neurologice: paretezii, sedare, convulsii, confuzie, chiar comă.

- **contraindicații** - la bolnavii cu bloc complet (grad III), deoarece inhibă focarul idioventricular, la bolnavii cu insuficiență hepatică severă, la cei cu antecedente convulsive și în caz de alergie specifică la Lidocaină.

Dg: Infarct miocardic acut cu extrasistole ventriculare

Rp: Xilină sol. 1 %

fl a 1 ml nr. V (cinci)

Ds: inj iv lent câte 200 mg prima dată apoi câte 2-4 g/min timp de 24 ore.

FENITOINA - are proprietăți asemănătoare lidocainei. Din punct de vedere farmacocinetic, se absoarbe complet din tubul digestiv, dar absorbția este lentă → se administrează oral numai ca tratament de întreținere, în urgențe administrându-se i.v.

- **indicații** - în aritmiile din intoxicațiile cu digitalică, pentru că au avantajul de a nu deprima conducerea atrioventriculară → nu există risc de bloc.

- **contraindicații** - injectarea i.v. impune prudență pentru că pot apărea fenomene de deprimare cardiovasculară. Supradozarea provoacă tulburări cerebeloase.

Mexiletina - este un antiaritmie ce se încadrează prin proprietățile sale între Lidocaină și Chinidină.

Mecanism de acțiune:

- ca și Chinidina, scade moderat viteza depolarizării sistolice în sistemul Hiss-Purkinje și în miocardul ventricular.

- ca și Lidocaina, micșorează PA, dar crește durata relativă PER în sistemul Hiss-Purkinje.

- **indicații** - Mexiletina se comportă selectiv față de aritmiile prin focar ectopic: aritmii digitalice, IMA. Se poate administra și oral și i.v.

- **reacții adverse** - poate provoca greață, vomă, rareori amețeli, foarte rar halucinații. Dozele mari, date i.v., pot fi cauză de hipotensiune, bradicardie, convulsii.

1C. Substanțe care deprimă viteza depolarizării sistolice și nu influențează durata PA:

Encainida - mecanisme de acțiune:

- scade viteza depolarizării sistolice → scade conducerea
- nu modifică durata PA → PRE este puțin influențată.
- produce un dezechilibru între conducere și PRE → este eficace în aritmiile prin reintrare (eficacitate de 90-99%).

- **reacții adverse** - pot produce aritmii ventriculare severe (cu o frecvență de 8%): torsada vârfurilor. Raportul risc/beneficiu nu este foarte favorabil, de aceea este folosit ca antiaritmie de rezervă în aritmii severe.

II. Betablocante - blocarea receptorilor β_1 adrenergici scad excitabilitatea, conducerea, frecvența sinusală și contractilitatea.

- **indicații** - sunt eficace în tratamentul tahicardiilor sinusale. Pentru că scad excitabilitatea sunt utile în tratamentul aritmiilor prin focar ectopic. Pentru că scade conducerea, realizează controlul frecvenței ventriculare la bolnavii cu tahiaritmii supraventriculare.

Eficacitatea lor este cu atât mai mare cu cât în producerea aritmiei respective intervine un mecanism simpato-adrenergic.

Eficacitatea în tratamentul tahicardiei sinusale, extrasistolele adultului tânăr, aritmiile care apar la bolnavii hipertiroidieni.

- **contraindicații**: insuficiență cardiacă, astm bronșic.
- **reacții adverse**: bradicardie, bloc, deprimarea contracției miocardului mergând până la decompensare la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Propranololul - este utilizat ca antiaritmie, în doză de 40-120 mg/zi, oral. În urgențe se poate da i.v., cu prudență, în doză de 1-2 mg.

ACEBUTOLOLUL, ATENOLOLUL, METOPROLOLUL sunt β blocante cu oarecare cardioselectivitate. Folosirea la bolnavii astmatici impune totuși prudență.

III. *Substanțe care prelungesc perioada refractară - prelungesc perioada PA și perioadei refractare.*

Acționează astfel:

- nu modifică viteza de depolarizare sistolică
- crește durata PA → crește PRE
- produce dezechilibru între conducere și PRE → este eficace în aritmii prin reintrare.
- pot produce aritmii cu frecvență mare, aritmii ventriculare severe.

Aceste antiaritmice sunt de rezervă.

Amiodarona - bradicardizantă și eficace în angina pectorală (dar nu se folosește ca antianginos pentru că este riscant datorită aritmiilor severe pe care le produce).

- **mecanism de acțiune** - creșterea marcată a duratei PA și a PRE în tot miocardul, datorită prelungirii repolarizării (mai ales în faza a 3-a). Amiodarona blochează canalele de Na, mai ales când sunt în stare inactivă (la începutul perioadei de repolarizare); de asemenea, împiedică efluxul de K^+ din celulele miocardice.

- **indicații** - este indicat în aritmii diverse, rebele la alte tratamente. Se administrează oral, folosind doze de atac timp de 8-10 zile, apoi se întreține efectul cu doze mici, câte 5 zile / săptămână. În urgențe se poate injecta i.v.

- **reacții adverse**: utilizarea prelungită, fără pauze, poate determina apariția de depozite corneene pigmentare și hipotiroidie. Poate produce aritmii severe, ventriculare.

- **contraindicații**: în bradicardii, boli tiroidiene.

Bretilul - este un compus cuaternar de amoniu, cu proprietăți neurosimpatolitice.

- **mecanism de acțiune**: crește caracteristic pragul fibrilației ventriculare prin acțiune directă asupra miocardului.

- **indicații**: se folosește excepțional în tratamentul aritmiilor ventriculare grave, inclusiv al fibrilației ventriculare.

- **reacții adverse**: greață, vomă, bradicardie marcată, hipotensiune.

- **contraindicații**: în insuficiența cardiacă și în bloc complet.

Sotalol - este un β -blocant care prelungeste mult PA. Este un antiaritmie cu spectru larg, util în diferite aritmii supraventriculare și ventriculare.

- **indicații** - aritmiile ventriculare periculoase, aritmiile prin reintrare.

- **reacții adverse:** dispneea, bradicardia, amețelile și astenia. Insuficiența cardiacă în 1% din bolnavii tratați apare pe fondul preexistent al unui deficit de pompă. De asemenea, prezintă risc aritmogen.

IV. Blocanți ai canalelor de Ca^{2+}

Verapamilul - este un antiaritmie foarte activ.

- **mecanism de acțiune:**

- deprimă nodul sinusal → bradicardie
- deprimă nodul atrioventricular → inhibă conducerea atrioventriculară.
- scade viteza depolarizării sistolice
- scade excitabilitatea prin îngreunarea deschiderii canalelor de Ca^{2+} .
- scade conductibilitatea în fibrele cu răspuns lent.
- scade contractilitatea în fibrele cu răspuns rapid.
- se alungește PRE.

Canalele de Ca din faza de platou asigură Ca necesar contracției miocardice → blocarea lor deprimă contracția miocardului. De asemenea, mai produce și vasodilatație, putând fi benefice pentru bolnavii coronarieni.

- **indicații** - în aritmiile supraventriculare pentru că încetinește ritmul ventricular și în tahicardia joncțională.

- **reacții adverse:** fiind un deprimant miocardic puternic, poate fi cauză de bloc atrioventricular și decompensare.

- **contraindicații:** nu se dă în bloc, insuficiență cardiacă, bradicardie.

Nu se asociază cu:

- Propranololul pentru că apare sumarea deprimării miocardice.
- Digitalice pentru că apare risc mare de bloc
- Antihipertensive pentru că apare risc de hipotensiune marcată.

Diltiazemul - are proprietăți asemănătoare Verapamilului, fiind utilizat ca antiaritmie cât și ca antianginos.

3. Antianginoasele

Antianginoasele sunt medicamente capabile să calmeze durerea sau să evite apariția crizelor de angină pectorală. Ele acționează prin: creșterea aportului de oxigen, limitarea consumului de oxigen a cordului.

1. Creșterea aportului de O₂ - coronarodilatația asigură un aport crescut de oxigen către miocard. Ea are rezultate terapeutice variabile în angina tipică (unde vasele coronariene sunt rigide și obstruate prin ateroscleroză) și este întotdeauna eficace în angina vasospastică manifestată prin spasm coronarian. Ne interesează coronarodilatația pe vase mari, epicardice, și mai puțin pe vase mici endocardice, deoarece dilatația vaselor mici interesează numai vasele indemne de procesul de ateroscleroză, putând apare fenomenul de furt, care poate agrava ischemia. Nitrații organici produce vasodilatație pe vasele mari, iar blocantele canalelor de Ca produc vasodilatație pe vasele de calibru mai mic.

2. Micșorarea consumului de O₂ al cordului se poate realiza prin deprimarea inimii (prin β -blocante și blocanții canalelor de Ca) sau prin ușurarea muncii inimii (scăderea presarcinii prin venodilatație, sau scăderea postsarcinii prin reducerea rezistenței periferice), cu ajutorul nitraților organici și nifedipină.

1. Nitrații organici

Nitrații organici sunt esteri organici ai acidului azotic. Produc coronarodilatație, vasodilatație venoasă cu scăderea presarcinii, vasodilatație arterială (efect mai puțin semnificativ) cu scăderea postsarcinii; munca inimii este ușurată și diminuează consumul de O₂ al miocardului; alte efecte: inhibă funcțiile plachetare (scade formarea de trombi), iar în infarctul miocardic împiedică remodelarea patologiei cardiace postinfarct.

- **mecanisme de acțiune**: nitrații organici se transformă în oxid nitric și tionitriți - substanțe endoteliale vaso active. Producerea este tiodependentă; intervin în refacerea endoteliului.

Oxidul nitric favorizează producerea de GMPc (activează guanilat ciclaza): scade nivelul calciului la nivelul vaselor.

Utilizarea terapeutică a nitraților organici este determinată de comportamentul cinetic.

Cinetica nitraților organici

Sunt absorbite bine prin mucoase și tegument: administrate sublingual, intern, injecții sau aplicări tegumentare, pufuri de glicerină.

Biodisponibilitatea căii interne variază foarte mult cu preparatul: nitroglicerina este scăzută datorită metabolizării produsului la primul pasaj hepatic dar metabolizarea hepatică este limitată: dozele mari (de 10 ori mai mari ca la administrarea sublinguală) ajung în circulația sistemică în cantități eficiente terapeutice.

Epurarea substanțelor - prin metabolizare hepatică rezultă derivați ce păstrează din efectele terapeutice.

Instalarea toleranței: se instalează rapid. Reactivitatea vasculară se reface repede după întreruperea tratamentului ⇒ în administrarea cronică trebuie pauze de 12 h între 2 administrări.

- **reacțiile adverse** ale nitraților organici sunt: cefalee, amețeli, valuri de căldură (la începutul tratamentului); la doze mari apare hipoTA (e cauză de tahicardie reflexă și e dezavantajoasă, deoarece crește consumul de oxigen ⇒ poate declanșa infarctul miocardic).

- **reprezantanți:** nitroglicerina, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitratul.

Nitroglicerina (Trinitrină) – se folosește pentru combaterea crizelor. Se administrează sublingual (cel mai frecvent: 1 cp odată, efectul apărând după 1-2 minute și având o durată de 30 min; readministrarea dozei făcându-se după 2-5 minute dacă nu e obținut efectul, fără a depăși 2 doze). Pentru administrarea sublinguală se folosesc comprimate de 0,5 mg sau soluție alcoolică 1 % care conține 0,2 mg /picătură. În tratamentul profilactic se folosește administrarea pe tegumente (unguente, preparate transdermice cu eliberare lentă – plasturi cu nitroglicerina) sau intern (spansule cu nitroglicerina: 2,5-6 mg o dată). În timp apare toleranța, iar oprirea tratamentului, nu e avantajosă datorită riscului apariției unei crize: fenomen de oră zero (înaintea administrării din ziua următoare).

Nitroglicerina are efecte antispastice în oarecare măsură. Nitroglicerina în IMA se administrează intravenos și limitează zona de infarct prin activarea circulației colaterale a zonei de infarct și scade consumul de oxigen.

Izosorbid mononitratul și dinitratul (Isoket)

Se absoarbe mai bine.

Se folosește în criză, sublingual, efectul apărând în 2-5 minute și durând 1-2 ore. Mai este folosit și intern în doze mai mari (profilactic).

Pentaeritrit tetranitratul (Pentalong)

Se administrează intern; biodisponibilitatea e bună după administrare orală. Are efect relativ prelungit.

Dg: Angină pectorală de efort

Rp: Nitroglicerină 0.5 mg
ambj. orig. nr. 1 (unu)

Ds: subling câte un compr. la nevoie (max 3 cpmor în 15 min)

Nitritul de amil

E un lichid volatil. Există sub forme de fiole. În timpul crizei se sparge se pune pe batistă și se inhalează. Efectul este rapid și de scurtă durată. Este folosit limitat.

2. β - blocantele

Se folosesc în tratarea profilactică a anginei pectorală stabilă de efort. Sunt utile datorită limitării tahicardiei (blochează receptorii beta-cardiaci). Nu se aleg în angina vasospastică, deoarece prin blocarea beta-2 rezultă coronarospasm.

Propranololul

- **reacții adverse:** tahicardie, hTA, bradicardie (scade tensiunea în peretele ventricular rezultă agravarea anginei).TA trebuie să nu scadă sub valorile normale.

Favorizează vasospasmul, bronhospasm. Modificarea toleranței la glucoză la diabetici cu tratament antidiabetic.Dislipidemii aterogene în tratamentul îndelungat rezultă agravarea aterosclerozei în tratamentul îndelungat ani de zile.

- **contraindicații:** nu se administrează la hipotensivi, la bradicardici, la cei cu blocuri, astmatici, diabetici cu tratament, sindroame vasospastice periferice.

Atenololul, metoprololul sunt selective pe beta-1⇒ au următorul avantaj: pot fi administrate cu grijă la astmatici.

3. Blocantele canalului de calciu

Funcție de substanță acțiunile sunt: vasodilatație arterială (scade postsarcina, deci scade consumul de oxigen cardiac), coronarodilatație pe coronarele mari: nifedipina și alți derivați.

Alte blocante ale canalelor de calciu au și efecte deprimante cardiace directe: scăderea frecvenței, scăderea forței de contracție deciscade consumul de oxigen cardiac. Prototip: verapamil, diltiazem.

Aceste substanțe se aleg ca tratament profilactic în angina pectorală de efort; nu e medicație de primă intenție, ele sunt tratament în angina pectorală, vasospastică.

Nifedipina (Adalat, Corinfar)- antianginos eficace ce produce vasodilatație arteriolară cu micșorarea postsarcinii. Ele dilata vasele coronariene.

Pe termen lung (studii) duce la creșterea mortalității. Ideea actuală: folosirea formelor retard de nifedipină.

Reacții adverse ale nifedipinei: Hta, cefalee, valuri de căldură, uneori s-au descris reacții de tahicardie reflexă (după administrarea sublinguală).

Acțiunea deprimantă cardiacă este antagonizată prin stimularea reflexă a inimii, consecutivă vasodilatației periferice. La anumiți bolnavi, tahicardia reflexă poate agrava ischemia miocardică.

Verapamil (isoptin) - antiaritmie și antianginos eficace; deprimă inima, scade rezistența periferică, micșorează consumul de oxigen al miocardului

Pentru verapamil reacțiile adverse sunt: bradicardie excesivă, blocuri, decompensare cardiacă. Este contraindicat în insuficiența cardiacă decompensată, IMA, în caz de bloc. Nu se asociază cu blocante beta-adrenergice.

Alte contraindicații: la hipotensivi, insuficiență cardiacă, blocuri, bradicardii, insuficiență hepatică avansată.

Diltiazem – asemănător Verapamilului.

Amlodipina (Norvasc)- înrudită chimic cu Nifedipina, are un efect lent și prelungit, fiind mai bine suportată (nu provoacă tahicardie reflexă).

Prenilamina (agozol, segontin)- este bine suportată, dar puțin eficace.

Alte antianginoase

Amiodarona (Cordarone) - deprimă inima, scade rezistența periferică micșorează consumul de oxigen al miocardului. Mecanismul de acțiune intim nu este precizat – s-a descris un proces de frânare adrenergică, cu blocare nespecifică a efectelor alfa și beta.

Tinde să se acumuleze în organism, de aceea trat. trebuie făcut cu pauze. Administrarea îndelungată continua poate provoca fenomene nedorite severe: depunere de pigmenți în cornee, hipotiroidism.

Este utilizat limitat datorită reacțiilor adverse. Este folosit în forme care nu răspund la antianginoase sau angine pectotale asociate cu aritmii severe. Produce modificări ale funcției tiroidene, aritmii severe etc.

Dipiridamol (persantin)- este puțin eficace; dilată coronarele, îndeosebi vasele mici, subendocardice; este posibil fenomenul de “furt”. În terapeutică este utilizat ca antiagregant plachetar.

Prazosin (minipress) este un blocant α_1 – adrenergic și scade riscul aterogen. Este util în Hta combinată cu insuficiență cardiacă.

4. Antihipertensivele

Antihipertensivele sunt medicamente care scad presiunea arterială ca urmare a micșorării DC și/sau a scăderii rezistenței periferice.

Efectul antihipertensiv se poate datora:

- diminuării tonusului simpatic periferic, ca urmare a afectării funcției unor formațiuni centrale implicate în controlul vasomotor (așa acționează clonidina, metildopa, și parțial rezerpina și blocantele beta adrenergice)

- paraliziei ganglionilor vegetativi de pe traseul nervilor simpatici (ganglioplegicele)

- paralizia terminațiilor simpatic periferice (guanetidina, rezerpina).

- blocarea receptorilor α adrenergici (prin Prazosin) sau β adrenergici (prin Propranolol).

- blocarea canalelor de Ca (Nifedipină, Diltiazem, Verapamil).

- acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare (Hidralazine, Diazoxid, Nitroprusiat de Na).

- creșterea diurezei (Hidroclorotiazidă, Furosemid, Spironolactonă).

- interferarea sistemului renină-angiotensină (Captopril, Saralazină).

Tratamentul Hta urmărește reducerea valorilor presiunii arteriale către cifre cât mai apropiate de cele fiziologice, în vederea micșorării frecvenței complicațiilor (accidente vasculare, insuficiență renală, infarct miocardic) și micșorării mortalității.

Substanțele antihipertensive scad PA, interferând unul sau mai multe din mecanismele care controlează acest parametru cu caraster hemostatic. Consecutiv, mecanismele care nu sunt afectate intervin compensator, tinzând să crească PA, ceea ce micșorează, și, cu timpul poate anula eficacitatea terapeutică.

1. Antihipertensivele inhibitoare simpatice prin acțiune centrală

Aceasta grupă conține medicamente care acționează asupra SNC și determină scăderea tonusului simpaticului periferic, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale; totodată, scăderea tonusului S periferic determină și scăderea secreției de renină, ducând din nou la scăderea TA.

Clonidina – este un derivat imidazolic, agonist selectiv al unor receptori α_1 , α_2 adrenergici presinaptici; stimulează rec. α_1 adrenergici din creier(nc.tractului solitar și zona incerta) și determină scăderea tonusului S periferic. Intervine și un mecanism periferic: stimularea rec. α_1 adrenergici presinaptici determină scăderea sintezei de catecolamine în periferie.

Administrată oral, are efect cam la o oră de la administrare; i.v. are efect mai rapid (10 min).

Scăderea TA este precedată de o creștere a valorilor tensionale, datorită faptului că medicamentul nu este foarte selectiv pentru receptori și la concentrații mari poate să stimuleze și receptorii α_1 postsinaptici \Rightarrow prin vasoconstricție determină acest vârf de HTA.

Durata efectului este variabilă 4-24 ore; diferă de la un pacient la altul, dar este constantă pentru același pacient. De obicei, se testează durata efectului când se incepe tratamentul.

Dacă tratamentul se oprește brusc după timp îndelungat, apar fenomene de rebound și crește TA la valori mai mari decât cele de la începutul tratamentului. Fenomenele de rebound sunt mai puțin importante dacă clonidina se asociază cu alte antihipertensive.

Reacții adverse: uscăciunea gurii, somnolență, sedare, constipație.

Clonidina este un antihipertensiv cu eficacitate moderată, folosită în tratamentul formelor medii și severe de HTA, adesea în asociație cu altele. Mai este folosită și în tratamentul urgențelor hipertensive. Se administrează oral 0,1-0,3 mg de 2 ori pe zi (se începe cu doze mici).

Dg: Hta

Rp: Clonidină 0.075 mg

Compr nr LX (șaiszeci)

Ds: int câte 1 compr de 2 ori pe zi la 12 ore.

α-metildopa - acționează ca analog metabolic al Dopa, pătrunzând în creier și transformându-se în α metil Noradrenalină. Alfa metil Noradrenalina, care este un agonist mai puternic decât Adrenalina, acționează asupra receptorilor α adrenergici din creier și scade tonusul simpatic periferic; deci, scade debitul cardiac, micșorează rezistența periferică; fluxul sanguin renal se menține.

Latența este mai lungă (peste 2 ore) și durata de acțiune este mai mare decât cea a Clonidinei (12-24 ore).

Este bine suportată. Nu produce fenomene de rebound, iar reacțiile adverse sunt rare.

- **reacții adverse:**

- uscăciunea gurii
- constipație
- sedare, somnolență, stare depresivă, fenomene extrapiramidale.
- fenomene de impotență sexuală la bărbați.

Eficacitatea este moderată. Metil Dopa este indicată la bolnavii cu HTA moderată sau severă, de obicei în asociații (de ex. cu Furosemid și Hidralazină).

Se administrează oral câte 250 mg - 2 g pe zi. Nu se folosește în urgențele hipertensive.

2. *Ganglioplegice*

Ganglioplegicele paralizează ganglionii vegetativi anulând controlul simpatic vasomotor și cardiostimulator. Blocând ganglionii vegetativi realizează o denervare chimică a aparatului cardiovascular scoțând din funcție sistemul nervos simpatic.

Reprezentanți: **Pentolinu și Trimetafan.**

- **efecte:**

- scad tensiunea foarte mult, cu pronunțat caracter ortostatic
- scad fluxul plasmatic sanguin în anumite organe (rinichi, creier, splină)
- antihipertensive foarte puternice

Frecvența mare a reacțiilor adverse, datorită paraliziei neselective a ggl. vegetativi și caracterul brutal al hipotensiunii, cu scăderea aportului sanguin în anumite teritorii importante, limitează mult utilizarea terapeutică a lor.

Se administrează i.v. cu efect rapid (1-2 minute) și durată scăzută a efectului (aproximativ 10 min.). În tratamentul urgențelor hipertensive se utilizează în perfuzie i.v. continuă, iar ritmul perfuziei se reglează în funcție de tensiunea arterială. Perfuzia se menține până când un alt antihipertensiv administrat concomitent începe să acționeze.

Sunt utilizate pentru realizarea hipotensiunii controlate în timpul unor intervenții chirurgicale sângerânde, în urgențele hipertensive și pentru tratamentul edemului pulmonar acut.

Este contraindicat în toate situațiile în care hipotensiunea poate fi dăunătoare și trebuie folosit cu multă prudență în caz de ateroscleroză, insuficiență renală, boli cardiace și hepatice.

3. *Blocantele terminațiilor simpatic*

Blocantele terminațiilor simpatic inhibă terminațiile simpatic periferice interferând disponibilitatea mediatorului chimic pentru transmisia impulsului nervos.

Guanetidina - împiedică eliberarea catecolaminelor în fanta sinaptică realizând o denervare simpatică a aparatului cardiovascular.

- **efecte:**

- este un antihipertensiv foarte intens; hipotensiunea produsă are pronunțat caracter ortostatic. Se produce bradicardie, scăderea debitului cardiac, diminuarea slabă a rezistenței periferice.

-scade fluxul plasmatic cerebral și renal.

Denervarea simpatică a cordului, crește sensibilitatea cordului la catecolaminele circulante → crește riscul de aritmii și poate agrava cardiopatia ischemică.

Absorbția digestivă este incompletă, iar disponibilitatea prezintă variații mari de la o persoană la alta (3-30 % din doza administrată). Este antihipertensiv de rezervă folosit în cazurile de HTA severă sau când nu avem o altă soluție. De obicei se asociază cu alte antihipertensive.

Dozarea este dificilă datorită absorbției inegale și a hipertensiunii ortostatice. Se începe de la doze mici în mg și dozele se cresc progresiv în funcție de valoarea TA măsurate în ortostatism.

- **reacții adverse:**

- sunt frecvente:
- ischemie în teritoriile afectate de ateroscleroză
- lipotimie
- colaps ortostatic
- inhibarea ejaculării și diminuarea libidoului
- retenție hidrosalină
- congestie nazală
- diaree
- bradicardie

- **contraindicații:**

- aritmii
- cardiopatie ischemică
- ateroscleroză
- deficite de pompă cardiacă
- astm bronșic
- feocromocitom

Rezerpina (Hiposerpil, Raunervil) - alcaloid din plante de genul *Rauwolfia*.

- **efecte:**

- blochează recaptarea catecolaminelor din citoplasmă în granulele de depozit; în timp, se ajunge la epuizarea depozitelor de catecolamine → scade tonusul simpaticului și tensiunea arterială. Efectul hipotensiv se datorează predominant interferării funcției sinapselor simpatice terminale din periferie și în măsură mai mică acțiune mai mică la nivelul terminațiilor noradrenergice din hipotalamusul posterior.

- diminuarea depozitelor sinaptice de dopamină și serotonină în SNC explică alte efecte ale Rezerpinei: sedare, depresie, tulburări extrapiramidale.

Administrat oral efectul este lent (deci este nevoie de timp pentru a se epuiza rezervele de catecolamine) - este maxim la aproximativ 2 săptămâni de la prima administrare și se menține timp îndelungat (aproximativ 2 săptămâni după oprirea tratamentului). Dacă se administrează doze foarte mari, de ex. 2,5 mg o dată efectul este mai rapid (aproximativ 1 oră). În cazul injectării i.m. efectul este mai intens, mai rapid și mai de scurtă durată.

- **reacții adverse:**

- uscăciunea gurii
- congestie nazală
- diaree
- sedare, somnolență, depresie
- poate să agraveze ulcerul gastric sau duodenal; la câinele de experiență produce ulcer.

- **contraindicații:**

- ulcer, colită ulceroasă
- insuficiență cardiacă
- insuficiență renală severă
- epilepsie
- sarcină, alăptare.

Se folosește în tratamentul formelor moderate și severe de HTA în asociații cu alte antihipertensive. În urgențe hipertensive se administrează i.m. Dozele obișnuite: 0,25-0,5 mg oral o dată pe zi.

Dg: Hta

Rp: Rezerpină 0.25 mg

Compr nr. XXX (treizeci)

Ds: int. câte un compr o dată pe zi.

4. Blocante α -adrenergice

Tloazolina și **Fentolamina** sunt derivați imidazolinici, α neselectivi, ce blochează receptorii α_1 postsinaptici provocând vasodilatație și crescând reflex tonusul simpaticului

(datorită blocării α_2 presinaptice) → se produce o descărcare de catecolamine și prin stimularea receptorilor β_1 adrenergici determină tahicardie și creșterea debitului cardiac; pe de altă parte crește secreția de renină care compensează tendința de scădere a TA secundară vasodilatației.

Nu sunt practic antihipertensive.

Scad TA în feocromocitom (tumoră secretantă de catecolamine). Efectul este caracteristic, fiind folosite ca test de diagnostic.

- **indicații:**

- feocromocitom
- în tratamentul HTA din feocromocitom la bolnavii care nu pot fi operați.
- pentru prevenirea crizelor hipertensive în cursul intervențiilor chirurgicale din feocromocitom.

Prazosin (Minipress) - derivat de chinazolină.

- **efecte:**

- blochează receptorii α_1 postsinaptici
- provoacă o scădere moderată a TA cu diminuarea rezistenței periferice arteriale; circulația renală nu este influențată.
- nu declanșează reflexele simpatice presoare, deoarece nu afectează receptorii α_2 presinaptici → aceștia pot fi acționați de noradrenalina eliberată din terminațiile simpatice, ceea ce are drept consecință inhibarea eliberării ulterioare a mediatorului.

Prazosinul scade TA în toate cazurile.

- **reacții adverse:**

- hipotensiune ortostatică, mai puțin intensă decât cea dată de ganglioplegice și Guanetidină; dar, hipotensiunea ortostatică este foarte importantă la primul contact al pacientului cu medicamentul (*fenomen de primă doză*) → prima oară se administrează sub control medical.

- poate provoca fenomene de incontinență urinară mai ales la bărbați.

Prazosinul are eficacitate moderată, dar este mai mare decât a Rezerpinei și Clonidinei.

Se administrează de regulă în asociații, în formele moderate și severe. Se începe cu doze mici (0,5 mg) care cresc progresiv. Doza utilă obișnuită este 5-10 mg/zi. Dacă fenomenele de hipotensiune se repetă se recomandă administrarea seara la culcare.

Dg: Hta cu diabet zaharat

Rp: Prazosin compr. 0.5 mg

Compr nr XXX (treizeci)

Ds: int inițiat 0.5 mg pe zi timp de o săptămână apoi se crește doza la 1 g pe zi.

5. Blocante β -adrenergice

- **efecte:**

- blocarea receptorilor β adrenergici din creier \rightarrow determină scăderea tonusului simpatic periferic.

- blocarea receptorilor β_1 adrenergici de la nivelul cordului \rightarrow determină scăderea forței de contracție, a frecvenței cordului și a debitului cardiac.

- blocarea receptorilor β_1 adrenergici de la nivelul zonei juxtaglomerulare cu scăderea secreției de renină.

Efectul β blocantelor este un efect de sumație algebrică între tendința de a scade și tendința de a crește tensiunea.

β blocantele scad întotdeauna tensiunea arterială.

Sunt antihipertensive cu efect moderat folosite în toate formele de hipertensiune arterială singure sau în asociație cu un diuretic sau alte medicamente antihipertensive.

- **reacții adverse:**

- agravarea blocurilor atrio-ventriculare
- decompensarea insuficienței cardiace.
- agravarea astmului bronșic
- arterite sau ischemie periferică
- tendință crescută la hipoglicemie a bolnavilor diabetici

Sunt considerate antihipertensive de primă alegere.

- **alte indicații:**

- crizele hipertensive din feocromocitom (în asociație cu α blocante)
- angină pectorală
- aritmii ectopice

- **contraindicații:**

- astm bronșic
- insuficiență cardiacă necontrolată
- bloc atri-ventricular de grad mare
- bradicardie marcată
- afecțiuni vasculospastice.

Întreruperea bruscă a tratamentului poate determina agravarea anginei infarctul miocardic la bolnavii cu cardiopatie ischemică, aritmii severe.

6. Vasodilatatoare musculotrope

Aceste substanțe scad tensiunea prin vasodilatație arteriolară directă.

Hidralazina și **Dihidralazina** (Hipopresol) sunt compuși cu structură hidrazino-ftalazinică. Scad TA prin vasodilatație. Hipotensiunea corespunde scăderii rezistenței vasculare periferice și se datorează predominant dilatației arteriolare.

Micșorarea TA declanșează o reacție simpatică cu tahicardie, creșterea debitului cardiac și hipersecreție de renină. De asemenea, prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron se produce vasoconstricție și reținere de Na^+ și apă. Toate aceste reacții reflexe nu contracarează complet efectul de scădere a TA, deci pe ansamblu, TA scade.

Tahicardia reflexă produsă de administrarea Hidralazinei poate fi importantă (crește tendința de consum de O_2 a miocardului) și poate agrava o cardiopatie ischemică; putem contracara, însă, tahicardia reflexă asociind Hidralazină cu β blocant. De asemenea, reținerea secundară de Na^+ și apă, poate determina edeme; acest fenomen poate fi compensat de asocierea cu diuretice.

De exemplu, asocierea Hidralazină cu β blocant și diuretic este avantajoasă pentru că: are efect mai mare față de efectele luate separat, asupra TA, iar în plus, își compensează reciproc reacțiile adverse. Acest tip de asociere rezolvă peste 90% din cazurile de HTA

Fluxul sanguin este crescut în teritoriile: splanhnic, renal, coronarian și cerebral. Mărirea circulației renale este avantajoasă la bolnavii cu insuficiență renală.

Administrare oral hidralazinele au disponibilitate relativ mică (30-50%) datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Epurarea se face predominant prin N acetilare; activitatea enzimei acetilante prezintă variații individuale mari.

Hidralazina se folosește în formele moderate și severe de HTA. Se începe cu 10 mg de 2 ori pe zi și dozele se cresc progresiv până la cel mult 200 mg pe zi; administrată oral, efectul apare la 1-2 ore și durează 6-8 ore.

- **reacții adverse:** sunt relativ frecvente:

- cefalee (de intensitate moderată și dispare în timp); uneori este foarte intensă, cu caracter pulsatil, cu aspect migrenoid și se impune renunțarea la medicament.
- amețeli, tahicardie, palpitații.
- greață
- tremor, parestezii
- congestie nazală, lacrimație.
- edeme

Dozele mari, administrate îndelungat pot provoca sindromul lupoid reversibil.

Hidralazina se folosește în asociații, foarte rar ca tratament de primă intenție în monoterapie.

Minoxidilul este vasodilatator musculotrop mai intens decât Hidralazina. Nu se folosește niciodată singur, deoarece are risc crescut de reținere de apă și Na, și de agravarea cardiopatiei ischemice. Ca reacții adverse, poate produce hipertricoză (probabil datorită vasodilatației și hrănirii crescute a firului de păr. Se folosește în formele severe de HTA, în diverse asociații și de obicei înlocuiește Hidralazina când aceasta s-a dovedit ineficace.

Nitroprusiatul de Na (Nitrofericianura de Na) – are efect foarte intens prin vasodilatație directă, cu scăderea marcată a TA care se asociază întotdeauna cu tahicardie reflexă intensă.

Injectat i.v. are efect rapid (1 minut), iar durata efectului este scurtă (2-10 minute). Se folosește în tratamentul urgențelor, în perfuzie i.v. continuă cu debit reglabil care se menține până când un alt antihipertensiv își face efectul.

- **reacții adverse:**

- tahicardie reflexă care poate agrava cardiopatia ischemică.
- se poate transforma în tiocianați (substanțe methemoglobinemiante) astfel încât durata perfuziei nu trebuie să fie foarte lungă.

- dozele mari pot produce confuzie mintală.

Diazoxidul se aseamăna cu diureticele tiazidice. Injectat i.v. in bolus scade TA foarte repede (1 minut), iar durata efectului este variabilă. În primele 30 de min. hipotensiunea are caracter ortostatic pronunțat.

Acțiunea antihipertensivă se datorează dilatației arteriolare.

- **reacții adverse:**

- tahicardie reflexă cu agravarea cardiopatiei ischemice.
- hipotensiune arterială mult prea severă.
- are proprietăți hiperglicemiante (inhibă secreția de insulină) fiind contraindicată la diabetici.

Diazoxidul se folosește în crize hipertensive sau HTA de mare gravitate.

7. Blocantele canalelor de calciu

Vasodilatația produsă este datorată blocării pătrunderii ionilor de Ca în celulele musculare netede ale arteriolelor, determinând relaxarea fibrelor musculare.

Există 3 categorii de medicamente:

A. Dihidropiridine – grupa Nifedipinelor: Nifedipina, Nisalitina

Au acțiune intensă asupra vaselor și practic nu acționează asupra cordului

B. Grupa Verapamilului – au structură fenil-alchil-aminică; au acțiune intensă asupra cordului și scăzută asupra vaselor. Exemple: Verapamil, Tiopamil, Galapamil.

C. Grupa Diltiazemului– au structură benzotiazepinică.

Diltiazemul – acționează atât pe cord (are efect mai slab decât Verapamilul) cât și pe vase (efect mai slab decât Nifedipina).

Fiecare grupă de medicamente se fixează pe receptori specifici. Numărul situsurilor de legare a dihidroxipiridenelor de canalele de Ca este cu atât mai mare cu cât potențialul de repaus este mai electropozitiv ⇒ la nivelul fibrelor cardiace vor fi foarte puține situsuri pentru Nifedipină, care practic nu acționează pe cord.

Blocantele canalelor de Ca sunt antihipertensive real eficace.

Grupa Nifedipinelor este cea mai rar folosită. Dihidroxipiridinele au mai puține reacții adverse și nu produc bradicardie excesivă, nu produc bloc AV, nu decompensează insuficiența cardiacă, pot provoca o ușoară tahicardie reflexă.

Nifedipina sublingual are efect în 20 min. iar oral, la 1 oră de la administrare. Durata efectului este de aproximativ 8 ore \Rightarrow se administrează de 3 ori pe zi. Se folosește ca tratament de primă intenție în forme moderate și severe, ca monoterapie sau în asociații.

8. Diureticele

Aționează prin eliminarea de Na și apă din organism, scad volemia și implicit TA. Na este un factor important în patologia HTA. Scăderea concentrației Na din organism determină întotdeauna scăderea TA.

Medicamentele care scad Na din organism au efect în timp la 1-2 săptămâni de la începutul tratamentului. Se administrează de obicei discontinuu, cel mai frecvent de 2 ori pe săptămână.

Sunt larg folosite, ca medicație de început, în formele ușoare de HTA și în asociație cu celelalte antihipertensive în formele moderate și severe.

Alte diuretice acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inhibă secreția de renină și deci scad producția de aldosteron, iar eliminarea de Na și apă crește. Hidroclorotiazida (Nefrix) - se administrează oral, 25 mg de 1-2 ori pe zi

Ca reacții adverse pot apărea scăderea kaliemiei, hiperuricemie, hiperglicemie, hiperlipoproteinemie. Trebuie evitată la bolnavii cu gută și la diabetici.

Furosemid - este util și la pacienții cu insuficiență renală; injectat i.v. este folosit în urgențe.

Spironolactona - diuretic antialdosteronic, este util la pacienții la care hidroclorotiazida nu poate fi administrată.

9. Inhibitoarele enzimei de conversie

IEC scad producția de angiotensină II și deci, scad tensiunea arterială.

Renina, o enzimă proteolitică secretată sub influența diverșilor factori, acționează asupra angiotensinogenului (α globulină produsă de ficat) formând angiotensină I. Aceasta, sub acțiunea enzimelor de conversie formează angiotensină II. Angiotensina II, cel mai puternic vasoconstrictor natural, determină eliberarea de aldosteron.

Captoprilul – este un derivat de prolină, ce inhibă peptidil dipeptidaza (enzima de conversie) și împiedică formarea de angiotensină II. Deficitul de angiotensină II determină vasodilatație arteriolară și venoasă cu scăderea presiunii arteriale. De asemenea, este combătut hiperaldosteronismul producându-se pierdere de Na și reținere de K. În plus, la efectul vasodilatator contribuie acumularea de bradikinină (enzima de conversie are și funcție de kininază), ca și formarea de PGE₂ și prostaciclina (care este stimulată de bradikinină).

În afara scăderii presiunii arteriale, Captoprilul administrat la hipertensivi favorizează regresia hipertrofiei ventriculare stângi. Fluxul sanguin renal este crescut, fenomen util atât în Hta cât și la diabetici, unde Captoprilul poate diminua proteinuria și alte tulburări ale funcției renale.

Captoprilul este un antihipertensiv eficace utilizat atât în monoterapie, ca medicament de primă alegere, cât și în asociații. Se începe cu doze mici, care se cresc progresiv.

- **reacții adverse:**

- uneori, scădere excesivă a TA; fenomenul este favorizat de deficitul de Na, de aceea, administrarea diureticelor trebuie evitată la începutul tratamentului.
- tuse și edem angioneurotic (atribuite bradikininei)
- hiperkaliemie (nu se asociază cu spironolactonă, nu se suplimentează potasiu).
- rareori, leucopenie, chiar agranulocitoză (favorizată de doze mari și de insuficiență renală), și afectarea rinichiului.

Dg: Hta

Rp: Captopril compr. 50 mg
compr nr LX (șaizeci)

Ds: int câte 1 compr pe zi

Enalapril – este un alt inhibitor al enzimei de conversie, bine suportat și cu efect mai durabil.

10. Antagoniște de angiotensină II

Saralazina – este o octapeptidă analoagă cu angiotensina II; introdusă în perfuzie i.v. scade HTA; se folosește în scop diagnostic.

Losartanul (Cozaar) – blochează receptorii angiotensinei II. Are proprietăți antihipertensive asemănătoare Captoprilului. Spre deosebire de IEC, nu provoacă tuse și edem angioneurotic.

5. Medicamentele vasoconstrictoare

Medicamentele vasoconstrictoare pot avea acțiune generalizată sau limitată la anumite teritorii vasculare.

Cele cu acțiune generalizată interesează mare parte teritoriile vasculare, determinând creșterea rezistenței periferice și ridicarea PA. Aceste efecte pot fi utile în cazuri selecționate de insuficiență circulatorie acută periferică și în unele stări de hta cronică.

Vasoconstrictoarele pot avea acțiune limitată la anumite teritorii, datorită interesării selective a vaselor din teritoriile respective pentru anumite doze sau datorită aplicării locale.

Ca mecanism de acțiune, vasoconstricția medicamentoasă poate fi consecință a:

- acțiunii simpatomimetice
- acțiunii musculotope

1. Vasoconstrictoare folosite ca antihipertensive sau cu acțiune centrală

Insuficiența circulatory a șocului impune intervenția medicamentoasă pentru corectarea parametrilor hemodinamici și pentru corectarea tulburărilor metabolice.

Hipotensiunea acută a șocului se tratează prin:

- perfuzii de sg, soluții coloidale și soluții saline, care realizează expansiunea rapidă a volumului intravascular;
- medicamente vasoactive, vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, după caz;
- medicamente inotrope, care cresc DC prin stimularea contracției miocardice.

a. Amine simpatomimetice: norepinefrina, fenilefrina, etilefrina, metoxamina, metaraminolul, efedrina. Reprezintă grupul principal de substanțe.

Noradrenalina (NA) provoacă constricția arteriolelor și venulelor prin acțiune alfa-adrenergică, crescând rezistența periferică totală și măbind presiunea arterială. Acțiunea

stimulantă cardiacă, de tip beta-adrenergic, este de obicei mascată prin reflexele vagale cardioinhibitoare, declanșate de ridicarea tensională.

Fluxul sangvin este diminuat la nivelul ficatului, pancreasului și rinichiului. NA este indicată în cazuri selecționate de șoc. Se folosește sub formă levogiră: **Levarterenol (Noradrenalina)**.

Noradrenalina se introduce în perfuzie i.v. în soluție conținând 4 mg Levarterenol bază (corespunzând la 8 mg bitartrat) la 1 000 ml glucoză 5%. Doza utilă este de 2-4 micrograme sau 10-20 picături/min. Efectul se instalează imediat și se menține 1-2 minute după oprirea perfuziei. Presiunea arterială trebuie controlată tot timpul perfuziei.

Contraindicații:

la hipertiroizi datorită riscului de reacții toxice).

în aritmii

în timpul anesteziilor cu Halotan și Ciclopropan, datorită riscului crescut de aritmii).

la femeile însărcinate.

Reacții adverse: vasospasm la locul injectării cu necroză, pusee hipertensive cu accidente vasculare. Se administrează numai injectabil sub formă de perfuzie (are moleculă polară nu trece ușor membranele biologice, stabilă la acțiunea unor enzime digestive).

Fenilefrina, metoxamina, metaraminolul: acționează predominant pe receptorii alfa-1. Se administrează injectabil în hTA și colaps, iar fenilefrina poate fi administrată și intern.

Adrenalina este de elecție în șoc anafilactic.

Efedrina acționează predominant indirect. Este administrată intern sau injectabil, având acțiune sistemică.

b. Angiotensina este cel mai puternic vasoconstrictor fiziologic, acționând predominant arteriolar.

Acționează direct asupra musc. netede și a miocardului crescând influxul de ioni de Ca necesari contracției.

Se administrează în perfuzie iv în șoc anafilactic și colaps profund.

Supradozarea provoacă creșteri tensionale periculoase, dureri anginoase, bradicardie, aritmii ventriculare. Este folosită limitat, deoarece vasoconstricția puternică poate agrava condițiile hemodinamice și tulburările metabolice ale șocului.

c. Dihidroergotamina – derivat semisintetic al ergotaminei, alcaloid din seara cornută; are acțiune vasoconstrictoare, alfa adrenergică, mai ales pe sistemul venos.

Administrarea în hipotensiunea ortostatică și în stări hipotensive cronice, prin tulburarea reglării vegetative și hipotonie venoasă, mărește întoarcerea sângelui la inimă și crește debitul cardiac.

În asociație cu anticoagulante poate fi utilă pt. profilaxia trombozei venoase. Doza folosită este de 3mg de 2-3 ori pe zi, oral. Poate provoca greață.

2. Medicamente folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare locală

a. Aminele simpatomimetice – folosite ca decongestive ale mucoasei nazale și conjunctivei: nafazolina, efedrina

Nafazolina (rinofug) – amină cu nucleu imidazolic – stimulează eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice.

Instilată local în soluție 0,25-1% decongestionează mucoasa nazală și conjunctivală, fiind utilă în rinitele alergice sau iritațiile conjunctivale.

Nu se administrează mai mult de 7-10 zile datorită instalării tahifilaxiei. Folosirea îndelungată favorizează dezvoltarea unei rinite cronice. Se evită folosirea la copiii mici: se pot absorbi din nas cantități suficiente pentru a produce deprimare centrală.

Ca reacție adversă, la folosire îndelungată determină tahifilaxie (scăderea efectului).

b. Vasoconstrictoare folosite ca antimigrenoase.

Acționează în teritoriul carotidian.

Ergotamina (ergomet) - este alcaloid de seară cornută.

Molecula cuprinde acid lisergic, legat de o peptidă triciclică. Anumite analogii structurale cu catecolaminele fiziologice și 5-hidroxitriptamina determină comportarea acestora ca agonist parțial sau antagonist în domeniile noradrenergic și serotoninergic.

În doze terapeutice, ergotamina provoacă o ușoară vasoconstricție arterială și venoasă..

În criză migrenoasă poate liniști cefaleea.Efectul se datorează probabil vasoconstricției în teritoriile carotidiene, care reduce distensia dureroasă a vaselor extra și intracraniene.Vasoconstricția este consecutivă stimulării receptorilor serotoninergici și noradrenergici.

Admin. oral absorbția intestinală este foarte scăzută deci sunt necesare doze mari care sunt greu suportate digestive.Asocierea cu cafeină crește considerabil viteza și cantit. absorbită.

Injectată i.m., absorbția este completă, dar relativ lentă. Ergotamina se metabolizează în ficat, iar timpul de înjumătățire este de 21 de ore.

Ergotamina și cafeina aformează un produs numit COFEDOL(ergotamină 1mg – 100mg cafeină).Cafeina are efect vasoconstrictor în teritoriul carotidian,iar dozele de ergotamină sunt mai mici.Se recomandă la bolnavii care nu suportă ergotamina ca atare, pe cale orală.

Acționează ca agoniști parțiali în domeniul serotoninergic și adrenergic.

Se admin. oral câte 2mg de 2-3 ori pe zi, cel mult 6mg/zi și 12mg/săptămână. În caz de vărsături – supozitoare, cel mult 4mg/zi și 10mg/săptămână.

În cazuri severe se inj. im. 0,5-1mg o dată (cel mult 3mg/săpt.).

Administrarea zilnică poate provoca o cefalee de rebound.

Reacții adverse: tulburări digestive(greață, vomă), tulburări ischiemice cu paretezii și dureri.

Contraindicații- cardiopatie ischiemică, afecțiuni vasc. spastice și obliterante, HTA, boli hepatice și renale., în timpul sarcinii și nașterii (are acțiune ocitocică).

Nu trebuie asociată cu eritromicina, troleandomicina,și alte antib. macrolidice (crește riscul accidentelor ischemice).

Metisergina(deseril) are proprietăți antiserotonice marcate. Administrată timp îndelungat este eficace pentru profilaxia crizelor migrenoase.

R.A.: frecvente și uneori severe: tulb. digestive, fenomene ischemice, tulburări psihice.Folosirea prelungită, fără pauze, provoacă câteodată reacții de fibroză retroperitoneală, pleuropulmonară și cardiacă, care pot avea consecințe grave.

Ergotamina și metilsergina au efect ocitocic-C.I. în sarcină.

Dihidroergotamina- are proprietăți antimigrenoase, fiind utilă mai ales pentru profilaxie.

c. Vasopresina: are structură peptidică, are acțiune beta-1 vasoconstrictoare pe teritoriul digestiv. Deoarece reduce mult fluxul sanguin la nivel digestiv este utilă pentru combaterea de urgență a hemoragiilor de diverse cauze.

Trebuie folosită cu prudență la bolnavii cu cardiopatie ischemică și alte afecțiuni vasculare.

Felipresina: analog de sinteză-are aceleași acțiuni, este mai stabilă, efectul este de mai lungă durată.

6. Vasodilatatoarele antiischemice

Această grupă cuprinde medicamente cu acțiune vasodilatatoare relativ modestă, limitată la anumite teritorii și neînsoțită de hta, capabile să amelioreze irigația deficitară la nivelul membrelor și la nivelul creierului. Ele acționează fie prin modificarea influențelor vegetative asupra vaselor- blocante adrenergice, fie prin relaxarea directă a musculaturii netede vasculare- vasodilatatoare musculotrope.

1. Blocantele α -adrenergice:

Tolazolina este un derivat imidazolic cu acțiune vasodilatatoare periferică slabă, datorită blocării α - adrenergice și a onteresării directe a musculaturii vasculare. Se utilizează în afecțiuni vasculospastice.

Fentolamina (regitin) are acțiune α - adrenergică mai selectivă, reacțiile adverse fiind mai puțin importante. Este indicată în bolile vasculospastice și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă. Este de asemenea utilă în feocromocitom atât ca mijloc de diagnostic (scade caracteristic TA), cât și pentru împiedicarea efectelor vasodilatatoare și hipertansive ale catecolaminelor, care se pot elibera în cantități mari în cursul manipulării chirurgicale a tumorii.

2. Vasodilatatoarele musculotrope folosite ca antiischemice

Acidul nicotinic- vasodilatator direct pe musculaturanetedă vasculară. Efectul este relativ slab și trecător. Dozele mari favorizează fibrinoliza și pot corecta hiperlipoproteinemia aterogenă. Este folosit limitat în tulb.circulatorii cerebrale și periferice. Se admin. oral sau în perfuzie iv.

Poate provoca senzație de căldură și epigastralgie (stimulează secreția gastrică). Dozele mari, utilizate îndelungat, în trat. hiperlipoproteinemiei, pot micșora toleranța la glucoză și pot afecta ficatul.

Se asociază ac. nicotinic cu pentifilină (derivat xantinic) ⇒ **Cosaldon**; se utilizează pt. combaterea tulburărilor din insuficiența cerebrovasculară, ca și în tulb. oculare și ale urechii interne de cauză vasculară.

Inozitolnicotinatul și xantinolnicotinatul (complamin) – sunt derivați de ac. nicotinic cu acțiune vasodilatatoare mai îndelungată, mai bine suportați.

Papaverina – alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, are propr. vasodilatatoare slabe. Este folosită în tulb. circulatorii cerebrale și periferice.

Se administrează oral, 100mg de 2-5 ori pe zi, im. sau în perfuzie iv., 50mg de 1-3 ori pe zi. Se impune prudență admin. iv., deoarece poate fi cauză de hipotensiune, aritmii, deprimarea conducerii AV. În general este bine suportată.

. Reacții adverse: hTA. Tahicardie, palpitații.

Vincamina – alcaloid vegetal, are acțiune vasodilatatoare predominant centrală, îmbunătățește și metabolismul neuronal. Este folosit în tratamentul bolilor neurologice ale vârstnicilor.

7. Antianemicele

Antianemicele sunt medicamente care pot corecta specific anemiile feriprive, respectiv anemiile megaloblastice prin deficitul celor două vitamine.

1. Fierul și alte metale

Fierul alimentar (8-20 mg/zi), de regulă sunt suficiente pentru nevoile fiziologice ale organismului uman.

- **indicații** pentru profilaxia și tratamentul anemiilor cu deficiență de fier, cum sunt:
 - hemoragii cronice;
 - hemoragiile digestive: ulcer peptic, hemoroizi, varice esofagiene, colita ulceroasă, microhemoragii la pacienții cu carcinom de tract digestiv;

- menstrre abundente: menoragii și metroragii;
- carența alimentară de fier;
- tulburări și leziuni ale tractului gastrointestinal însoțite de malabsorbție;
- sarcină și alăptare(necesar crescut de fier), copii prematuri, copii în perioada de creștere;
- tratamentul anemiei pernicioase cu cyanocobalamina (în cursul eritropoiezei intense când rezervele de fier sunt consumate rapid).

- **reacții adverse:**

Efectele adverse includ: greață, vărsături, algii abdominale, diaree și constipație.

Tratamentul oral prelungit și necontrolat cu fier determină intoxicație, hemocromatoza și hemosideroza. Simptomele supradozajului includ: greață, diaree, vărsături, dureri abdominale, hematemeza, rectoragii, apatie până la pierderea conștienței, colaps cardiovascular, hipoglicemie și acidoza metabolică.

În cazuri severe pot să apară hipotensiune, comă, necroză hepatocelulară și insuficiență renală.

- **contraindicații**

- afecțiuni primare (idiopatice) și secundare care implică depozitele de fier;
- hipoplazia și depresia măduvei osoase, anemie în cadrul eritropoiezei insuficiente de vitamina B₁₂ și acid folic;
- afecțiuni inflamatorii ale tractului intestinal, diverticuli intestinali sau obstrucții intestinale cu cicatrizări (sprue celiaca, maladia Crohn);
- hipersensibilizare la fier;
- porfirie cutanată întârziată;
- protoporfiria eritropoietică.

Intoxicația cu fier apare cel mai frecvent când o persoana, adesea un copil, înghit foarte multe pastile ce conțin fier. În cele mai multe cazuri, este vorba de suplimente vitaminice.

Intoxicația acută apare cel mai frecvent la pacienții cu vârsta sub 6 ani, care sunt puțin complianți la investigații și nu oferă informații utile în tratament: astfel, ei nu spun ce au înghițit și cât, iar aceste date sunt esențiale în terapie Doza considerată a fi toxică depinde de greutatea copilului

Pe lângă copii, sunt predispuși riscului de apariție a intoxicației cu fier și pacienții cu anemie, aflați în tratament cronic cu fier.

Toxicitatea fierului este de două tipuri: toxicitate celulară și corozivă.

Acțiunea corozivă se manifestă în mod direct, fierul fiind foarte toxic în cantități mari asupra mucoasei gastrointestinale. Leziunile de natură corozivă pe care le determină la nivelul acesteia se exprimă clinic prin: greață, vărsături, dureri abdominale, hematemeza și diaree. În cazuri grave pacienții se pot dezechilibra (din punct de vedere hemodinamic) din cauza pierderilor de sânge. Astfel starea lor de sănătate se complică cu tulburări hidroelectrolitice importante.

Efectele toxice celulare sunt datorate absorbției unei cantități foarte crescute de fier care devine toxică și poate interfera în principal cu procesele celulare mitocondriale, ducând la moartea celulei. În supradozele de fier cel mai afectat organ este ficatul, însă pot suferi și rinichii, plămânii și cordul. Pacienții adulți prezintă simptome gastrointestinale dacă ingeră o cantitate mai mare de 20 mg/kg corp de fier. Cu cât doza este mai crescută, cu atât și severitatea simptomelor este mai importantă. Astfel, intoxicația este moderată când doza este de peste 40 mg/kg corp și devine amenințătoare de viață la peste 60 mg/kg corp.

Dozele toxice sunt mai reduse în cazul copiilor, organismul lor fiind mult mai sensibil. În cazul încărcărilor de lungă durată ale organismului cu fier, apar afecțiuni cronice, în special ale ficatului și inimii, iar pacienții pot muri, în cazul în care sideroza miocardică este gravă. Intoxicația cu fier reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate pediatrică datorată ingestiei accidentale de substanțe cu potențial toxic. Acest tip de intoxicație poate determina apariția de complicații pe termen lung precum și leziuni acute cu prognostic rezervat (mai ales când este vorba de o citoliza hepatică importantă).

Dextriferonul este un complex de fier cu dextrină parțial hidrolizată.

Fier dextranul, fier polimaltozat și fier sorbitolul sunt forme injectabile de fier.

2. Cobalaminele și acidul folic

Cobalaminele sunt vitamine din complexul B, cunoscute sub denumirea de vitamine B12. Au o structură asemănătoare hemoglobinei, fiind formate dintr-un microinel profirinic, centrat pe un atom de cobalt, de care se leagă o grupare de tip adenoimid și o grupare cian, pentru

ciaonocobalamină, sau o grupare hidroxil, pentru *hidroxicobalamină*- cele două forme stabilite ca medicament.

Proprietatile vitaminei:

- participa activ la metabolismul proteinelor, lipidelor si glucidelor;
- contribuie la functionarea normala a celulelor, in special a celor din maduva osoasa
- are rol benefic asupra sistemului nervos si a traiectului gastrointestinal.

Vitamina B12 este ideală pentru creștere. In plus, aceasta vitamina are un rol important si in protejarea celulelor hepatice, datorita proprietatii ei de a impiedica depunerea grasimilor in ficat. Se afirma despre cobalamina ca ar fi destul de eficienta si in bolile precanceroase, si in cele canceroase.

Vitamina B12 se întâlnește numai în produse de proveniență animală; cantitățile mai mari sunt conținute în carne (ficat, rinichi și inimă). Deficizul de B12 apare datorită incapacității mucoasei gastrice de a produce factorul intrinsec în anemia pernicioasă (Biermer) sau la bonavii gastrectomizați. Avitainoza se manifestă prin anemie megaloblastică și leziuni neurologice caracteristice. Administrarea de B12 provoacă în câteva zile o ameliorare clinică și biologică spectaculoasă. Transformarea normoblastică a măduvei spinării începe la 8 ore după prima injecție și este completă după 2 zile; după 2-3 zile crește numărul reticulocitelor cu un maxim 4-12 zile; numărul hematiilor ajunge la normal în 4-8 săptămâni. Complicațiile neurologice recente dispar în câteva săptămâni, dar cele vechi sunt greu sau deloc influențate.

Un procent destul de mare de vitamina B12 apare în laptele praf degresat, în unele produse marine (crab, somon, sardea) și în gălbenușul de ou. O cantitate medie de vitamină se găsește în carnea de vită, de porc, de găină, în peștele de apă dulce, precum și în produse de proveniență marină (ton, cambulă). Laptele dulce și cașcavalul de casă conțin cantități minime.

Necesarul zilnic de vitamina B12 este de 2-2,5. mcg pentru adulți, ceva mai mare pentru copii, si de 2,2-2,6 (3) pentru femeile aflate în perioada de sarcină și de alăptare.

Vegetarienii înveterați pot lua vitamina B12 oral, întrucât la ei capacitatea de asimilare a vitaminei în intestine nu este dereglată. Însă pentru cei care nu pot asimila vitamina administrată oral, unica modalitate posibilă o reprezintă injecțiile.

- **indicații**

- anemii de orice fel,
- în nevralgii,
- dureri reumatismale,
- oboseala fizica si intelectuala,
- colite,
- alergii,
- iritabilitate,
- depresii,
- insomnii,
- alcoolism,
- reflexe lente,
- dificultăți de comunicare.

Este contraindicată în policitemii și boli precanceroase.

Mod de administrare: Intramuscular, in anemia pernicioasa 100 - 1000 mcg zilnic, 2 saptamani, apoi o data pe luna (ca tratament de intretinere); in nevrte 1000 mcg/zi.

Forma de prezentare: Cutie cu 5 sau 100 fiole 1 ml (50 gama). Cutie cu 5 sau 100 fiole 1 ml (1000 gama).

Acidul folic (acidul pteroilglutamic) este o altă vitamină anrianică din complexul B. Se găsește în alimente sub formă de complecși poliglutaminici, care sunt hidrolizați în intestine. Se absoarbe ca metal-tetrahydrofolat. În cellule, donează gruparea metal către cobalamină, rezultând tetrahydrofolat, care servește drept acceptor de grupări de carbon și formează diferite coenzime importante pentru metabolism. Intervine în formarea nucleotizilor purinici, fiind esențial pentru sinteza de AND, respective pentru multiplicarea și maturarea celulară.

Aportul alimentar limitat, depozitele mici și cerințele mari de acid folic explică frecvența stărilor carentiale. Carența se manifestă prin anemie magaloblastică, cu scăderea folaților serici și eritrocitari.

- **indicații:** anemie macrocitară nutrițională, anemie macrocitară de sarcină, sprue, sindrom megaloblastic al copiilor mici.

- **contraindicații si reacții adverse:** folosit singur în anemia pernicioasă, provoacă răspuns hematopoietic, dar nu împiedică fenomenele degenerative spinale (este obligatorie asocierea cu ciancobalamina); utilizarea inadecvată poate întârzia stabilirea diagnosticului și instituirea tratamentului corect în anemiile megaloblastice.

Administrarea per os poate fi rareori urmată de manifestări alergice care cedează la întreruperea tratamentului. Nu se administrează la persoanele peste 60 de ani, la care ar putea stimula evoluția unui eventual proces neoplazic latent.

Nu se asociază cu sulfamide.

Mod de administrare: 5-30 mg/zi (drj.5 mg)

3. Factorii de creștere hematopoetici

Factorii de creștere hematopoetici sunt proteine care stimulează și reglează creșterea, diferențierea și viabilitatea celulelor hematopoetice. Ei asigură înlocuirea celulelor sanguine îmbătrânite și adaptarea hematopoezei la diferite situații fiziologice.

Eritropoietina (erythropoietin) este o glicoproteină ce stimulează formarea eritrocitelor începând cu precursorii acestora, celule sușe din componenta medulară, acționând ca un factor stimulator al mitozelor și ca un hormon de diferențiere al precursorilor eritrocitari. S-a demonstrat, plecând de la culturi celulare de măduvă osoasă umană, că ea stimulează specific eritropoeza și nu afectează de loc leucopoeza. Nu a fost decelat nici un efect citotoxic față de celulele măduvei osoase și până în prezent nu există indicatori de formare a anticorpilor la pacientul tratat cu eritropoietină.

- **proprietăți farmacocinetice:**

Calea intravenoasă: are un timp de înjumătățire de aprox. 4 ore la voluntarii sănătoși și unul prelungit până la aprox. 5 ore la pacienții cu insuficiență renală cronică. La copii, se apreciază acest timp la 6 ore.

Calea subcutanată: în urma administrării subcutanate, nivelele serice sunt mult mai joase decât cele atinse după administrarea intravenoasă. Aceste nivele serice cresc lent și ating un vârf după 12-18 ore de la administrare. Acest vârf este întotdeauna mai mic decât cel atins prin administrarea intravenoasă (aproximativ 1/20 din valoarea respectivă). Nu

există acumulare: nivelele rămân aceleași, chiar dacă sunt măsurate la 24 de ore de la prima injecție sau după 24 de ore de la ultima injecție. Timpul biologic de înjumătățire este greu de evaluat pentru administrarea subcutanată și este estimat la aprox. 24 ore. Biodisponibilitatea eritropoietinei injectate subcutanat este mult mai mică decât a celei injectate intravenos, aprox. 20%.

- **indicații:** este indicată în tratamentul anemiilor secundare date de carența absolută sau relativă a eritropoietinei, așa cum apare în cazul anemiei secundare induse de insuficiența renală de debut sau cronică.

- **contraindicații:** Hta necontrolată, hipersensibilitate la unul din componenții produsului.

- **reacții adverse:** insuficiența renală cronică și pacienții predializați: Simptome pseudo-gripale, cum ar fi cefaleea, durerile arteriale, senzația de slăbiciune, vertijul și oboseala pot apărea în anumite cazuri la începutul tratamentului. Cea mai înaltă reacție adversă în timpul tratamentului cu eritropoietină este creșterea tensiunii arteriale, legată de doza administrată sau de agravarea unei hipertensiuni arteriale preexistente. În cazuri izolate, la pacienți cu tensiune arterială normală sau hipotensiune, pot apărea crize hipertensive cu simptome de encefalopatie hipertensivă (cefalee și stare confuzională) și crize toxicologice generalizate, care necesită îngrijiri medicale și intrarea imediată în terapie intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleelor brutale și pulsatile de tip migrenos, interpretate ca un eventual semnal prodromal. Poate apărea o creștere moderată a numărului de trombocite, care se menține în interiorul limitelor normale și care este dependentă de doza de eritropoietină administrată. Această creștere regresează spontan chiar în timpul tratamentului cu eritropoietină. Apariția unei trombocitoze în aceste cazuri este foarte rară. O creștere a dozei de heparină în timpul hemodializei pe durata tratamentului cu eritropoietină este necesară datorită creșterii hematocritului. Coagularea în circuitul de dializă poate apărea în caz de insuficientă heparinizare. Tromboza șuntului arteriovenos reprezintă o altă complicație specifică la pacienții cu tendință de hipotensiune și la cei la care fistula prezintă anomalii (stenoză, anevrism la pacienții cu tendință de hipotensiune și la cei la care fistula prezintă anomalii (stenoză, anevrism).

- **precauții:** eritropoietină trebuie utilizată cu prudență la pacienții suferind de boală ischemică vasculară sau la cei care prezintă anamneștic convulsii. Evoluția nivelelor hemoglobinei, a tensiunii arteriale și a electroliților serici trebuie atent monitorizate, deoarece

anumite rezultate preliminare par a indica apariția episoadelor hipertensive (asociate uneori cu encefalopatie hipertensivă și convulsii), în special la pacienții la care hemoglobina crește rapid. Este recomandată o creștere a hemoglobinei mai mică de 2g/dl/lună. Când tensiunea arterială începe să crească sau este însoțită de cefalee, trebuie instalat un tratament antihipertensiv mai incisiv. În cazuri de epilepsie, trombocitoză și insuficiență hepatică, eritropoietină trebuie utilizată cu prudență. În carențele de acid folic și vitamină B12, eficacitatea eritropoietină poate fi diminuată. Nivelul hemoglobinei pacienților tratați cu eritropoietină trebuie controlat săptămânal, cel puțin până la sterilizarea valorilor, iar apoi lunar. Corectarea anemiei poate fi însoțită de o creștere a apetitului și aportului de potasiu. În cazul unei hiperpotasemii apărute la pacientul dializat, regimul alimentar și parametrii dializei vor fi modificate în consecință. În majoritatea cazurilor, valorile feritinei serice scad paralel cu creșterea hematocritului. Sunt recomandate suplimentări ale fierului la pacienții la care nivelul feritinei serice este mai mic de 100 mg sau la care indicele de saturare al transferinei scade sub 20%.

Folosirea în timpul sarcinii și alăptării: eritropoietină trebuie administrată în timpul sarcinii și lactației numai dacă este absolut necesară și dacă beneficiul potențial justifică eventualul risc pentru făt. Nu sunt cunoscute modificări fetale induse în administrarea de eritropoietină la femeia gravidă. eritropoietină nu modifică funcția de reproducere.

- mod de administrare: Insuficiența renală cronică. Pacienții dializați: tratamentul are două etape: *faza de corectare (atac)* - 50 ui/kg corp, de 3 ori pe săptămână subcutanat sau intravenos. Dacă este necesară corecția dozei, aceasta se poate face după 4 săptămâni de tratament. Fiecare corecție trebuie să fie de 25 ui/kg corp; *faza de întreținere* - doza uzuală este cuprinsă între 30-100 ui/kg corp, de 3 ori pe săptămână. *Copii: sub 30 de kg* necesită o doză de întreținere mai mare decât cei de peste 30 kg sau decât adulții (de ex. 60-150 ui/kg corp de 3 ori pe săptămână).

Doza (ui/kg corp de 3 ori pe săptămână)

Supradozare: Răspunsul la doze de eritropoietină este strict individualizat. Limita terapeutică a r-HuEpo este foarte largă, însă dozele foarte mari pot conduce la apariția hipertensiunii. Se poate practica flebotomia în cazul nivelelor de hemoglobină extrem de ridicate. Chiar și în cazurile în care nivelele serice sunt extrem de ridicate, nu au fost observate simptome de intoxicație.

Factorul stimulant al coloniilor de granulocite (G-CSF, filgrastim neupogen) este o proteină extrapurificată, neglicozilată, conținând 175 aminoacizi. Filgrastim este produs în laborator, dintr-o tulpină de *Escherichia coli*, modificată genetic prin adăugarea unei gene pentru factorul de creștere granulocitar.

- **acțiune terapeutică:** Factorul uman stimulator al creșterii granulocitare este o glicoproteină ce reglează producerea și eliberarea neutrofilelor funcționale din măduva osoasă. G-CSF , produce o creștere considerabilă a neutrofilelor în sângele periferic, în 24 ore, cu o creștere minoră a monocitelor. La pacienții cu neutropenie cronică severă, G-CSF poate să inducă o creștere minimă a numărului de eozinofile circulante și de bazofile, față de nivelul de referință; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie deja înainte de tratament. Creșterea neutrofilelor este dependentă de doză, la dozele standard. Neutrofilele produse de organism ca răspuns la G-CSF, au funcție normală sau crescută, lucru demonstrat de testele funcțiilor chemotactice și fagocitare. După încheierea tratamentului cu G-CSF, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în 1-2 zile și ajunge la nivelul normal în interval de 7 zile. Tratamentul cu G-CSF duce la reducerea semnificativă a incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile, observate frecvent la pacienții aflați sub tratament citostatic sau mieloablativ, urmat de transplant medular. Pacienții tratați cu G-CSF și chimioterapie sau terapie mieloablativă urmată de transplant medular necesită mai puține internări, durata acestora este mai scurtă și antibioterapia este redusă, comparativ cu pacienții netratați cu G-CSF. Folosirea de G-CSF, singur sau după chimioterapie, mobilizează celulele hematopoietice progenitoare în sângele periferic. Aceste celule autologe pot fi colectate și infuzate după chimioterapia în doze crescute, atât în locul, cât și împreună cu transplantul medular. Infuzia de celule progenitoare periferice accelerează refacerea hematopoietică reducând durata de risc a complicațiilor hemoragice și necesitatea transfuziei de masă trombocitară. Folosirea de G-CSF la pacienți, copii sau adulți, cu neutropenie cronică severă (congenitală, ciclică sau idiopatică), induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o reducere a evenimentelor infecțioase, legate de aceste afecțiuni.

- **farmacocinetică:** există o corelație liniară între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat intravenos sau subcutanat. După administrarea s.c. a unei doze standard, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml, timp de 8-16 ore. Volumul distribuției în sânge este de aproximativ 150 ml/kg. Clearance-ul la filgrastim s-a dovedit a

urma farmacocinetica de primă linie atât după administrarea subcutanată cât și intravenoasă. Timpul mediu de înjumătățire la filgrastim este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată de clearance de aproximativ 0,6 ml/min/kg. Infuzia continuă cu filgrastim până la 28 zile, la pacienții aflați în refacere după transplantul medular, nu arată acumulare a produsului și are timp de înjumătățire comparabil.

- **indicații:** G-CSF este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile, la pacienții tratați cu citostatice pentru cancere ne-mieloide și a neutropeniei și sechelelor clinice ale acesteia, după terapie mieloablativă, urmată de transplant medular. G-CSF este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare autologe periferice, singure, sau după chimioterapia mielosupresoare, pentru accelerarea refacerii hematopoietice prin această infuzie, după terapia mielosupresivă sau mieloablativă.

- **mod de administrare:**

Chimioterapia citotoxică standard. Doza de G-CSF recomandată este de 0,5 MU (5 mcg)/kg, odată pe zi. La pacienții cu terapie mieloablativă urmată de transplant medular, doza inițială recomandată este de 1 MU (10 mcg)/kg/zi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de 30 minute sau de 24 ore, sau 1 MU (10 mcg)/kg, sub formă de infuzie subcutanată de 24 ore. G-CSF trebuie diluat în 20 ml de soluție 5% glucoză. Prima doză de filgrastim nu trebuie administrată în primele 24 ore după chimioterapie sau transplantul medular.

La pacienții cu mobilizare a celulelor progenitoare periferice (PBPC). Pentru mobilizarea PBPC la pacienții aflați sub terapie mielosupresoare sau mieloablativă urmată de transplantarea PBPC autologe cu sau fără transplant medular. Doza de Neupogen ca agent unic, recomandată pentru mobilizarea PBPC, este de 1 MU (10 mcg)/kg/zi sub formă de infuzie subcutanată continuă de 24 ore, sau sub formă de injecție subcutanată, timp de 6 zile consecutiv. Pentru perfuzie, Neupogen trebuie diluat în 20 ml soluție 5% glucoză (vezi Instrucțiuni de diluare). Leucaferezele se fac în număr de 3 consecutiv, în zilele 5, 6 și 7. Doza recomandată de Neupogen pentru mobilizare PBPC după chimioterapia mieloablativă este de 0,5 MU (5 mcg)/kg/zi, zilnic, prin injectare subcutanată, după prima zi de la stoparea chimioterapiei, până când scăderea neutrofilelor s-a oprit, iar acestea și-au revenit către nivelul normal. Leucafereza trebuie efectuată în perioada când NAN crește de la < 0,5 1 miliard/l la >5 1 miliard/l. La pacienții fără chimioterapie, o leucafereză este suficientă. În alte situații, leucaferezele suplimentare sunt necesare. *Pacienții cu neutropenie cronică severă*

(NCS). Neutropenia congenitală: doza inițială recomandată este de 1,2 MU (12 mcg)/kg/zi subcutanat ca doză unică sau fracționată. *Neutropenia idiopatică sau ciclică*: doza inițială recomandată este de 0,5 MU (5 mcg)/kg/zi subcutanat ca doză unică sau fracționată. *Instrucțiuni speciale de dozare*: Studiile clinice cu Neupogen au conținut doar un număr limitat de pacienți vârstnici, iar studii speciale numai pe această categorie de pacienți nu s-au efectuat, deci, nu se poate spune dacă există o recomandare specială de doze. La fel, se poate afirma și despre copii. *Administrare*: Neupogen poate fi administrat ca injecție zilnică subcutanată sau ca infuzie scurtă intravenoasă, sub formă de diluție în glucoză 5%, timp de 30 minute (vezi Instrucțiuni de diluare). Prima doză de Neupogen nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapie. Administrarea zilnică de Neupogen trebuie să continue până când neutrofilia nu mai scade, chiar revine spre normal. Durata tratamentului poate ajunge până la 14 zile, în funcție de tipul, doza și schema de citostatice folosite. La pacienții aflați sub citostatice, o creștere trecătoare a neutrofilelor se observă la 1-2 zile după inițierea tratamentului cu Neupogen. Astfel, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu Neupogen nu trebuie stopată înainte de trecerea episodului de scădere a neutrofilelor și de începere a acestora să tindă spre nivelul normal. Stoparea prematură a terapiei cu Neupogen, nu este recomandabilă. La pacienții aflați sub citostatice și transplant medular, Neupogen trebuie administrat sub formă de infuzie intravenoasă sau subcutanată diluat în 20 ml soluție de glucoză 5% (vezi Instrucțiuni de diluare). Prima doză de Neupogen nu trebuie administrată în primele 24 ore după chimioterapie sau transplant medular. Eficiența și siguranța la Neupogen administrat mai mult de 28 zile, în aceste cazuri, nu a fost stabilită. La pacienții cu NCS, Neupogen trebuie administrat zilnic subcutanat, până ce numărul de neutrofile atinge și se menține la $> 1,5 \times 10^9$ miliarde/l. Când se atinge acest nivel, doza minimă eficientă pentru menținerea acestui nivel trebuie stabilită. Administrarea pe termen lung este necesară pentru menținerea unui număr adecvat de neutrofile. După 1-2 săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau înjumătățită, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la 1-2 săptămâni, pentru menținerea nivelului neutrofilelor între $1,5 \times 10^9$ și 10×10^9 miliarde/l. O creștere mai rapidă a dozelor se poate considera la pacienții cu infecții severe. În studiile clinice, 97 % din pacienții care au răspuns, au avut un răspuns complet la doze < 24 mcg/kg/zi. Siguranța administrării de Neupogen pe termen lung peste 24 mcg/kg/zi la pacienții cu NCS nu a fost stabilită. *Instrucțiuni de diluare*: Dacă este necesar, Neupogen poate fi diluat în soluție de glucoză 5%. Soluția diluată poate fi absorbită

de materialele de plastic și sticlă. Astfel, diluat corect, Neupogen este compatibil cu sticla și o gamă largă de materiale plastice, ca PVC, polyolefin (un copolimer de polypropylene și polietilen) și polypropylene. Dacă Neupogen este diluat la o concentrație sub 1, 5 MU (15 mcg)/ml, albumina umană serică (HSA, Ph. Eur.) trebuie adăugată până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

- **contraindicații:** neupogen nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la produs și constituenții săi.

Neupogen nu trebuie folosit pentru creșterea dozelor de citostatice peste limitele admise. Neupogen nu se va folosi la pacienții cu neutropenie congenitală severă (sindromul Kostmann) cu citogenetică anormală (vezi Precauții).

- **precauții:** creșterea celulară malignă: Factorul de stimulare a creșterii granulocitare promovează creșterea celulelor mieloide in vitro, iar efecte similare pot fi observate și la unele celule nemieloide in vitro. Siguranța și eficiența administrării de Neupogen la pacienții cu mielodisplazie nu au fost stabilite. Din cauza posibilității creșterii tumorii, o anumită precauție trebuie luată în calcul la folosirea de Neupogen în cazul malignității mieloide. Studiile clinice nu au stabilit încă dacă Neupogen influențează progresia sindromului mielodisplazic către leucemia mieloidă. O precauție trebuie considerată și la folosirea de Neupogen în cazul premalignității mieloide. La pacienții aflați sub citostatice. Leucocitoza: Numărul globulelor albe, la 5% din pacienții aflați sub Neupogen la doze peste 0,3 MU (3 mcg)/kg/zi, au ajuns la valoarea de peste 100 1 miliard /l. Nu au fost semnalate efecte adverse legate de această leucocitoză. De aceea, având în vedere efectele secundare ale leucocitozei, se recomandă monitorizarea acestei valori la intervale regulate de timp, pe parcursul tratamentului cu Neupogen. Dacă numărul de leucocite depășește 50 1 miliard/l, după atingerea valorii așteptate, Neupogen trebuie stopat. În timpul administrării de Neupogen pentru mobilizarea de PBPC, stoparea tratamentului se face la o valoare a leucocitelor > 100 1 miliard/l. Riscuri asociate cu doze crescute de citostatice: O grijă specială trebuie acordată pacienților tratați cu doze mari de citostatice, pentru că evoluția tumorii nu a fost demonstrată ca îmbunătățită, iar dozele mari de citostatice pot crește toxicitatea, inclusiv cea cardiacă, pulmonară, neurologică și dermatologică (vă rugăm consultați informațiile referitoare la agenții citostatici folosiți). Tratamentul cu Neupogen nu duce la trombocitopenie și anemie, în asociere cu agenții mielosupresori. Din cauza dozelor mari de citostatice (doze complete la timp), pacientul poate suferi trombocitopenie și anemie,

de aceea monitorizarea trombocitelor și a hematocritului este recomandată. Precauții speciale se impun atunci când se folosesc agenți citostatici care produc trombocitopenie severă. Folosirea PBPC după administrarea de Neupogen reduce durata trombocitemiei după chimioterapia mielosupresoare și mieloablativă. Pacienții cu NCS. Transformarea în leucemie sau pre-leucemie: Se recomandă o grijă specială pentru distingerea unei NCS de alte afecțiuni hematologice, cum ar fi anemia aplastică, mielodisplazia sau leucemia mieloidă. De aceea, înaintea tratamentului trebuie efectuate numărătoarea completă de celule sanguine și evaluarea măduvei osoase (morfologic și cariotipic). Frecvența sindroamelor mielodisplastice și a leucemiei la pacienții tratați cu Neupogen pentru neutropenia congenitală severă (sindromul Kostmann) este redusă. Sindromul displastic și leucemia sunt complicații ale bolii, nelegate de tratamentul cu Neupogen. Dacă pacienții cu sindrom Kostmann dezvoltă o citogenetică anormală, riscurile și beneficiile terapiei cu Neupogen trebuie foarte bine cântărite; de regulă, Neupogen trebuie întrerupt dacă survin sindromul displastic și leucemia. Nu este foarte clar dacă în cazul terapiei pentru sindromul Kostmann, pacientul este predispus la transformare leucemică. Se recomandă la acești pacienți evaluarea morfologică și citogenetică, la intervale regulate (aproximativ 12 luni). Numărătoarea celulelor sanguine: Trombocitele trebuie monitorizate atent, în special în primele patru săptămâni ale terapiei cu Neupogen. O atenție specială se acordă pacienților la care dozele se scad sau administrarea se face intermitent, și dezvoltă trombocitopenie, de exemplu, trombocitele $< 100.000/\text{mm}^3$. Alte modificări sanguine pot surveni, inclusiv anemia și creșterea pasageră a progenitorilor mieloizi, ceea ce face necesară monitorizarea celulelor sanguine. Altele: Cauzele neutropeniei tranzitorii, cum sunt infecțiile virale, se exclud. Splenomegalia este un efect direct al tratamentului cu Neupogen. 31% din pacienții cu NCS au prezentat splenomegalie la palpare. Evidențierea radiografică apare la începutul terapiei cu Neupogen și are tendință de platou. Scăderea dozelor de Neupogen duce la atenuarea acestui efect, dar, în 3% din cazuri, a fost nevoie de splenectomie. Dimensiunile splinei trebuie monitorizate periodic. Palparea abdominală este suficientă pentru detectarea creșterii anormale a volumului splenic. Hematuria/proteinuria apar la un număr redus de pacienți. Monitorizarea regulată a urinei este obligatorie. Siguranța și eficiența la nou-născuți și pacienții cu neutropenie autoimună nu a fost stabilită. Pacienții supuși mobilizării de PBPC. Mobilizarea: Nu există comparații prospective ale celor două metode de mobilizare (filgrastim singur sau în combinație cu chimioterapia mielosupresivă), în cadrul aceleiași populații.

Gradul de variabilitate între pacienți și între studiile de laborator, în special celulele CD34+, sunt singurele comparații ce se pot face, și foarte dificil. Recomandarea uneia din metode ca cea mai bună, este dificilă. Criteriul pentru metoda optimă recomandabilă trebuie recomandat în funcție de obiectivele finale ale tratamentului, pentru acel pacient. Expunerea prealabilă la citostatice: Pacienții supuși anterior la tratament citostatic, mieloablativ, pot să nu reacționeze foarte prompt la mobilizarea PBPC, pentru obținerea colecției minime cerute ($>2 \cdot 10^8$ /celule CD34+/kg) sau refacerea rapidă a trombocitelor. Unii agenți citotoxici pot dezvolta toxicități particulare asupra celulelor progenitoare hematopoietice, ceea ce poate afecta mobilizarea acestora. Agenți cum sunt melphalanul, carmustina (BCNU) și carboplatinul, administrați o perioadă lungă, înaintea mobilizării celulelor progenitoare, pot reduce colecția de progenitori. Astfel, administrarea acestor droguri cu Neupogen, este eficientă pentru mobilizarea progenitorilor. Când se intenționează obținerea mobilizării, ea trebuie programată la începutul tratamentului. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților, în așa fel încât mobilizarea să se efectueze înaintea administrării dozelor mari de citostatice. Dacă nu se obțin colecțiile dorite, se iau în considerare rare forme alternative de tratament, fără suport de celule progenitoare. Evaluarea colecțiilor de celule progenitoare: Pentru evaluarea colecțiilor colectate de la pacienții tratați cu Neupogen, o atenție deosebită se acordă metodei cantitative. Rezultatele analizei flow-citometrice a celulelor CD34 variază în funcție de metodologia folosită și recomandările de număr bazate pe studiile altor laboratoare. Analiza statistică a relației dintre numărul de celule CD34+ reinfuzate și rata refacerii trombocitelor după o doză mare de citostatice, indică o relație complexă, dar continuă. Numărul minim de celule CD34+ nu este încă bine definit. Recomandarea de minimum $> 2 \cdot 10^8$ celule CD34+/kg se bazează pe experiența publicată, ca rezultat al refacerii hematopoietice adecvate. Refacerea este invers proporțională cu cantitatea colectată. Alte precauții speciale. Monitorizarea densității osoase poate fi utilă pentru detectarea procesului osteoporotic la pacienții cu Neupogen, mai mult de șase luni. Nu s-a administrat Neupogen la pacienți cu afectare serioasă renală sau hepatică, deci, nu se poate face o recomandare, în aceste situații. Nu s-a studiat nici efectul acestui produs la pacienții cu număr redus de progenitori mieloizi. Neupogen acționează în principal pe precursorii neutrofilelor, crescând numărul acestora. Astfel, la pacienții cu puțini progenitori mieloizi (după radio și chimioterapie intense), creșterea neutrofilelor este diminuată. Nu s-a stabilit efectul medicamentului asupra reacției grefă contra gazdă, la transplantați.

Sarcină și alăptare: Nu s-a stabilit încă efectul asupra femeilor însărcinate. Studiile pe șoareci și șobolani nu au arătat dacă Neupogen este teratogenic. La șoareci, s-a dovedit un efect abortiv, dar fără malformații. În sarcină, trebuie bine cântărit efectul benefic asupra riscului pentru făt. Nu se cunoaște dacă Neupogen se excretă în laptele matern. Neupogen nu se recomandă la femeile care alăptează.

- **efecte secundare:**

La pacienții aflați sub chimioterapie. Administrarea de Neupogen la doze standard este asociată frecvent cu durere osteo-musculară. Aceasta este ușoară sau moderată (10%), doar ocazional severă (3%) și este tratabilă prin analgezice uzuale. Efecte adverse mai puțin frecvente sunt tulburările urinare (în special disuria ușoară sau moderată). Scăderea pasageră a presiunii arteriale, fără să necesite tratament, a fost raportată doar ocazional. Creșterea reversibilă, dependentă de doză, ușoară sau moderată a nivelului IDH, FA, acidului uric GPT apare frecvent. La mai puțin de 5% din pacienții tratați cu Neupogen, se observă un nivel al globulelor albe de 100 1 miliard/l, la doze peste 0,3 MU (3 mcg) /kg/zi. Nu s-au raportat efecte adverse legate de această valoare a leucocitelor. În studiile randomizate, Neupogen nu a crescut incidența efectelor adverse asociate chimioterapiei. Efectele adverse ale combinației Neupogen/chimioterapie și placebo/chimioterapie, sunt la fel de frecvente, manifestate prin greață, vomă, alopecie, diaree, oboseală, anorexie, mucozită, cefalee, tuse, rash, toracalgie, slăbiciune generală, uscăciunea gurii, constipație și dureri difuze. Tulburări vasculare (boală veno-oclusivă și modificări de volum) au fost raportate ocazional la pacienții supuși dozelor mari de citostatice după transplant autolog medular. Asociația cauzală cu Neupogen nu este încă stabilită. Simptome sugestive de tip alergic sunt rar semnalate, aproximativ jumătate din ele, fiind legate de doza inițială. Simptomele survin mai frecvent după administrarea i.v. În unele cazuri, reluarea dozelor duce la recurența simptomelor. *La pacienții cu NCS.* Reacțiile adverse legate de terapia cu Neupogen la pacienții cu NCS au fost raportate și, la unii, frecvența scade în timp. Cele mai frecvente efecte adverse date de Neupogen au fost durerea osoasă și osteo-musculară. *Alte efecte* sunt splenomegalia, progresivă în majoritatea cazurilor, și trombocitopenia. Cefaleea și diareea survin la începutul tratamentului cu Neupogen, în 10% din cazuri. Anemia și epistaxisul apar cu aceeași incidență, dar, după administrare îndelungată. Creșterea pasageră fără simptome clinice a fost detectată la LDH, FA și acidul uric. Scăderea glicemiei, este moderată. Alte efecte adverse raportate în < 2% din cazuri au fost: reacții la locul injecției, cefalee, hepatomegalie,

artralgie, alopecie, osteoporoză și rash. În cazul injectării un timp mai îndelungat s-a observat vasculita cutanată în 2% din cazurile de NCS. Hematuria/proteinuria au fost rar semnalate.

Supradozare: Nu s-au stabilit efectele supradozării de Neupogen. Stoparea terapiei cu Neupogen duce la o scădere cu 50% a neutrofilelor circulante în decurs de 1-2 zile, cu revenirea la normal în 1-7 zile. *Atenție:* Incompatibilități: Neupogen nu se diluează în soluții saline.

8. Medicamentele hemostatice

Hemostaticele sunt medicamente capabile să oprească sângerarea. Efectul lor se datorează fie influențării vaselor sanguine- vasoconstricție, creșterea rezistenței capilare, fie favorizării procesului de coagulare. Unele hemostatice au acțiune locală, pe suprafețele sângerânde, altele se administrează pe cale generală, pentru efectul lor sistemic.

1. Hemostaticele folosite local

Adrenalina în soluție 1‰ aplicată pe suprafețele sângerânde, poate controla hemoragiile capilare, datorită acțiunii vasoconstrictoare. Se folosește în caz de epistaxis, plăgi sângerânde, extracții dentare etc.

Preparate cu activitate tromboplastinică- pulbere sau soluție de tromboplastină, venin de viperă- aplicate local, au efect hemostatic local, favorizând formarea cheagului de fibrină.

Fibrina umană, sub formă de burete îmbibat cu soluție de trombină, se aplică pe plăgile chirurgicale sângerânde. Sângele venit în contact cu trombina coagulează în matricea de fibrină. Buretele poate fi lăsat pe loc căzând când se suturează plaga, deoarece se absoarbe.

Gelatina, sub formă de burete, acționează similar fibrinei.

2. Hemostaticele folosite sistemic

Hemostaticile active pe cale generală își datorează efectul corectării unor deficiențe ale proceselor coagulării, împiedicării fibrinolizei sau consolidării peretelui capilar,

Vitamina K1 (fitomenadiona)

- **acțiune terapeutică:** vitamina K naturală, acționează antihemoragic prin perfectarea sintezei hepatice a protrombinei și a altor factori ai coagulării (VII, IX și X); efectul este relativ rapid -se instalează în 3-4 ore și are efect intens și prelungit.

- **indicații:**

- intoxicație acută cu anticoagulante cumarinice;
- profilactic sau curativ în alte sângerări prin hipoprotrombinemie sau hipovitaminaza K;
- în boala hemoragică la nou-născut,
- în cursul tratamentului cu salicilați,
- în icterul obstructiv,
- în bolile hepatice (eficacitatea este slabă) sau intestinale, în cazul folosirii îndelungate de antibiotice administrate oral.

- **mod de administrare:**

La *adulți*, obișnuit intramuscular 5-40 mg o dată pe zi (în funcție de gravitate); în urgențe, intravenos, foarte lent, 2-10 mg/zi (în intoxicația acută cu cumarinice se pot injecta până la 40 mg/zi)-

La *nou-născuți și sugari*, curativ, intramuscular 1-2 mg/zi; profilactic, intramuscular 0,5-2 mg, oral 1-2 mg (în boala hemoragică). Dozarea poate fi controlată prin timpul Quick sau prin trombotest.

- **reacții adverse:** injectarea intravenoasă rapidă poate provoca congestia feței, sudorație, senzație de constricție toracică, dispnee, cianoză, tahicardie, colaps, chiar accidente letale; foarte rar intoleranță, cu fenomene de șoc; la nou-născuți fitomenadiona poate fi cauza de hiperbilirubinemie (rareori).

- **contraindicații:** intoleranța la fitomenadiona (atenție la simptomele de șoc); prudență la nou-născuți și la sugari. Soluția injectabilă de fitomenadiona nu trebuie amestecată cu alte soluții pentru injectare sau perfuzie.

Aprotinina (ketain, trasylol)

- **acțiune terapeutică:** aprotinina este un inhibitor al proteinazei.

Prin formarea de complexe de inhibitori de enzime stoechiometric reversibile, aprotinina acționează ca inhibitor pentru tripsina umană, plasmină, kalikreină plasmatică și kalikreină tisulară. Aprotinina formează legături nu numai cu moleculele libere de enzime, dar și cu enzimele deja legate, atunci când centrul activ al enzimei este încă accesibil. În acest fel aprotinina inhibă atât plasmina liberă cât și complexul plasmină - streptokinază format cu un intermediar în timpul terapiei trombolitice cu streptokinază.

- **indicații:** trasylol este utilizat în tratamentul și profilaxia tulburărilor în care este necesară inhibarea enzimelor proteolitice (ca tripsina, plasmina, kalikreina plasmatică și tisulară). Hemoragia prin hiperfibrinoliză apărută posttraumatic și postchirurgical (obstetrică-ginecologie sau în timpul circulației extracorporale). Complicații în terapia trombolitică (streptokinază, urokinază, alteplază).

- **contraindicații:** hipersensibilitate la aprotinină.

Sarcină și alăptare: nu se cunoaște nici un efect teratogenic sau embriotoxic ; totuși în concordanță cu regulile generale ale folosirii produselor farmaceutice în timpul sarcinii, Trasylol trebuie utilizat numai în primele trei luni de sarcină după o evaluare atentă a riscului/beneficiilor. Nu sunt disponibile studii despre utilizarea Trasylol în timpul lactației. Totuși pentru că aprotinina nu este biodisponibilă după administrarea orală, cantitatea care ar trece în laptele matern nu va avea vreun efect asupra copilului.

- **precauții speciale:** orice administrare a Trasylol-ului pacienților cărora le-a mai fost administrată aprotinină în trecut necesită o evaluare atentă a raportului riscuri/beneficii datorită posibilității apariției unor reacții alergice. În cazul unei reexpuneri cunoscute sau suspectate la aprotinină sunt recomandate următoarele măsuri profilactice: administrare i.v. a unui antagonist H1 (ex. clemastină) și a unui antagonist H2 (ex. cimetidină) cu 15 minute înaintea administrării de Trasylol. Trebuie administrați 0,5 ml (10 000 KIU) de Trasylol în timpul de observație de 10 minute, înaintea dozei principale de Trasylol (vezi Mod de administrare). Totuși, chiar și după administrarea unei doze inițiale de 1 ml, doza terapeutică poate provoca o reacție anafilactică. Dacă aceasta survine, perfuzarea aprotininei trebuie întreruptă imediat, iar tratamentul standard pentru anafilaxie trebuie aplicat. S-a raportat o creștere a insuficienței renale și a mortalității comparând istoric grupele de vârstă, corespunzătoare în cazul pacienților tratați cu aprotinină în timpul by-pass-ului cardiopulmonar cu stop circulator hipotermic marcat în timpul operației aortei toracice. Trasylol trebuie utilizat cu precauție extremă în aceste circumstanțe. Anticoagularea

adecvată cu heparină trebuie să fie asigurată. Utilizarea în cazul circulației extracorporale: Metoda in vitro pentru a determina gradul anticoagulării în sângele heparinizat poate fi denaturată în prezența aprotininei, când celita este folosită ca activator de contact rezultând un timp de activare a sângerării (ACT) mult mai lung. Nu se observă nici o prelungire a ACT când caolinul este utilizat ca agent activator de contact. De aceea, se recomandă pentru pacienții în tratament cu aprotinină, înaintea by-pass-ului cardiopulmonar, o doză standard de heparină (ex. 300 KIU/kg corp) în funcție. Pe durata by-pass-ului cardiopulmonar heparinizarea trebuie controlată printr-o metodă care să nu fie afectată de prezența aprotininei. La pacienții tratați cu Trasyolol, neutralizarea heparinei prin protamină după întreruperea by-pass-ului cardiopulmonar, trebuie să se bazeze pe proporția fixă între cantitățile de heparină administrată sau poate fi controlată prin metoda tratării cu protamină.

- **reacții adverse:** Posibile reacții anafilactice și anafilactoide; reacții de hipersensibilitate, incidența reacțiilor alergice/anafilactice - fără nici o premedicație profilactică - poate atinge 5%. Chiar și un al doilea tratament cu aprotinină este tolerat fără simptome, dar o administrare ulterioară poate conduce la reacții alergice grave și reacții anafilactice. Simptomele anafilactice/anafilactoide pot cuprinde: eritem facial, urticarie, prurit, greață, scăderea bruscă a tensiunii, tahicardie sau bradicardie, obstrucția căilor respiratorii, hipertensiune gravă, șoc anafilactic. Dacă reacțiile de hipersensibilitate au loc în timpul injectării, perfuzării, administrarea trebuie întreruptă imediat. Tratamentul standard de urgență poate fi necesar: epinefrină, substituție de volum, corticosteroizi. Creșteri tranzitorii ale creatininei serice au fost observate în studiile clinice, dar neavând relevanță clinică. Într-un studiu clinic despre o operație repetată de by-pass coronarian/arterial s-a observat o creștere a infarctelor miocardice perioperatorii, nefatale în grupul tratat cu aprotinină în comparație cu placebo. S-a sugerat că heparinizarea inadecvată a contribuit la acest rezultat, dar acest studiu nu a mai fost confirmat de alte experimente; reacții locale tromboflebitice (după injectare/perfuzare).

- **mod de administrare:** datorită riscului reacțiilor alergice sau pseudoalergice, o doză de 0,5 ml (10 000 KIU) trebuie întotdeauna administrată cu cel puțin 10 minute înaintea restului dozei. Dacă nu apar accidente după această doză inițială, trebuie să urmeze o doză terapeutică; hemoragia hiperfibrinolică: inițial 500 000 KIU; apoi 200000 KIU la fiecare 4 ore. *Copiiilor* trebuie să li se administreze doze în funcție de greutatea corporală, în general 20 000 KIU/kgcorp/zi; tulburări hemostatice (obstetrică/ginecologie); Inițial: 1 000 000 KIU, doză

urmată apoi de 200 000 KIU/oră, până când hemoragia încetează; chirurgia cardiovasculară cu circulație extracorporală: Pentru *adulți*: se administrează o doză de 2 milioane KIU prin injectare/perfuzare lentă i.v., la 20 min după inducerea anesteziei și prioritar sternotomiei. Alte 2 milioane KIU trebuie adăugați mașinii plămân-inimă. Perfuzarea inițială este urmată de administrarea unei perfuzii continue de 500 000KIU/oră până la sfârșitul operației. Într-o serie de studii clinice jumătate din dozajul descris anterior s-a dovedit eficace fără alte avantaje în siguranța administrării oferită de doza întregă. La pacienții pretratați cu acid acetilsalicilic, dozajul complet a rezultat prin diminuarea necesarului de transfuzie la unul compatibil cu regimul cu doza înjumătățită de transfuzie. În general, administrarea aprotininei nu va depăși 6 ore de perfuzie în timpul intervențiilor chirurgicale. Experiența clinică sugerează că pacienții cu funcție renală afectată nu necesită o ajustare specială a dozei. Trasylol trebuie administrat lent pacienților prin injectare i.v. sau perfuzare (maximum 5-10 ml/min).

Carbazocroma (adrenostazin)

- **acțiune terapeutică:** hemostatic prin creșterea rezistenței capilare.
- **indicații:** profilaxia și tratamentul stărilor hemoragice prin fragilitate capilară: purpură idiopatică, hemoragii retiniene, telangiectazie familială, epistaxis, hemoptizii; pre- și postoperator în chirurgia otorinolaringologică, în intervențiile pe prostată și în alte intervenții chirurgicale.
- **mod de administrare:** intramuscular, 1-3 fiole (fl a 5 ml).
- **reacții adverse:** injecția este dureroasă.
- **contraindicații:** nu se folosește (este ineficace) în hemoragiile masive prin rupturi de vase mari; nu se injectează în aceeași seringă cu vitamina C (incompatibilitate).

9. Medicația antifibrinolică

Această grupă cuprinde medicamente utile pentru tratamentul și profilaxia efectiunilor tromboembolice. Medicamentele antitrombotice intervin la nivelul plachetelor, al proteinelor coagulării sau al sistemului fibrinolic, fiind indicate diferențiat în trombozele arteriale, trombezele venoase, trombezele intracardiace sau coronariene, în funcție de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen.

1 *Medicamentele inhibitoare ale funcțiilor plachetare- antiagregantele plachetare*

Antiagregantele plachetare sunt medicamente capabile să inhibe agregarea și alte funcții ale plachetelor, responsabile de formarea trombusului alb sau acru intervin în coagulare.

Inhibarea funcțiilor plachetare se manifestă prin:

- prelungirea timpului de sângerare
- împiedicarea adeziunii și agregării plachetelor
- prelungirea vieții acestora (scurtată în bolile tromboembolice).

Antiagregantele plachetare sunt indicate mai ales pentru profilaxia trombozelor arteriale, caracterizate prin formarea trombusului plachetar la nivelul endoteliului vascular lezat.

Aspirina: determină acilarea ireversibilă a cox (ciclooxigenaza), ceea ce duce la scăderea sintezei de tromboxan A₂.

În doze mici, cox plachetar e mai sensibil decât cox endotelial. Placheta, fiind anucleată, odată distrusă, cox nu se mai refac și placheta respectiva nu mai eliberează TX (tromboxan). În doze mari, inhibă constant și cox endotelial.

- **indicații:**
- boala coronariană ischemică: angina stabilă, infarct miocardic acut;
- bolnavi ce au avut un accident vascular ischemic: accident tranzitoriu
- purtători de valve, altele decât metalice (anticoagulante);
- post by-pass.

Reacțiile adverse și contraindicații sunt iritație gastrică, reacții alergice, hemoragii (mai ales în asocieră cu anticoagulante).

Doza : 75 – 325 mg/zi ~ ½ cp / zi.

Dipiridamol (persantin): are efect antiagregant modest, folosit în doze mari crește sinteza de AMPc și calciu intraplachetar, dar are efect mai scăzut ca aspirina. Produce ușoară vasodilatație coronariană pe arterele normale; în criza de angină pectorală apare „fenomenul de furt” = sângele e deviat și se agravează angina.

Se administrează persoanelor cu alergii la salicilați, intoleranța la aspirina.

Doza: 50 mg de 3 ori/zi; după studii, s-a acceptat doza de 75 mg de 3 ori/zi.

Fenomenul de furt apare mai ales în administrarea intravenoasă în accidente ischemice tranzitorii.

Reacții adverse: flush, rush, ușoară hipotensiune, tulburări gastrointestinale ușoare.

Sulfinpirazona (anturan): inhibă ciclooxigenaza (cox), dar nu complet, având proprietăți antiagregante, dar fiind puțin folosită în acest scop. E și uricozurică, de aceea este folosită în tratarea artropatiei gutoase. E greu suportată.

Doza : 800 mg/zi, în 4 prize. Dă frecvent reacții de intoleranță gastrointestinală (pirozis, greață, diaree). Doza administrată e la limita superioară a suportabilității și la cea minimă a efectului. Afectează și funcția renală (nu se administrează în insuficiența renală).

Contraindicații: litiaza urică, ulcer.

Ticlopidina (ticlid): e un medicament eficient, inhibă ireversibil activarea glicoproteinelor II b III a.

Doza: 250 mg de 2 ori/zi.

Efecte secundare: tulburări gastrointestinale (microhemoragii digestive, rareori ulcer, fenomenele fiind mai ușoare decât la administrarea de aspirină), neutropenie (de 1 %) reversibilă care apare în primele 3 luni de la începutul tratamentului; de aceea se repetă hemoleucogramele la 2 săptămâni, până la sfârșitul lunii a treia.

2. *Anticoagulante:*

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul coagulării, acționând la nivelul sistemului plasmatic responsabil de gelificarea sângelui. Ele sunt utile îndeosebi în tromboza venoasă, unde fenomenul principal este formarea trombusului de fibrină. Sunt indicate atât pentru profilaxia primară, oprind generarea trombozei, cât și pentru profilaxia secundară, oprind extinderea cheagului și evitând accidentele embolice. De asemenea se folosesc la purtătorii de valvule cardiace proteice (de preferință în asociere cu plachetare).

Complicația majoră este reprezentată de *hemoragiile*, care survin în caz de supradozare, dar și la dozele obișnuite, la bolnavii cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală. Riscul este mult crescut în prezența unor deficiențe ale hemostazei.

a. **Anticoagulante acute:**

Heparina clasică: este o mucopolizaharidă anionică ce recunoaște ca mecanism de acțiune cuplarea cu antitrombina III (anticoagulant natural), crescând de 1000 de ori proprietățile anticoagulante ale antitrombinei III. Acționează pe factorii VII , IX , II . Acționează pe factorii activați, atât în vivo cât și în vitro.

Are structură polară, de aceea nu se absoarbe și e distrusă de sucurile gastrice, nu traversează bariera hematoencefalica și nici placenta, putându-se administra gravidelor care fac tromboflebite profunde.

Are efect antitrombocitar prin inhibarea agregării plachetelor, indusă de trombină.

Complexul heparina – antitrombina III acționează doar pe trombina liberă.

Clarifică plasma lipemica prin activarea lipoproteinlipazei.

Se leagă de endoteliu, proteine plasmatică și macrofage, apoi se elimină renal. De aceea nu se administrează în insuficiențe renale.

Administrare: intravenos: perfuzie continuă sau intermitentă.

Subcutanat: heparina sodică și heparina calcică.

Administrarea subcutanată e foarte dureroasă; se dă profilactic în tromboflebite profunde și tromboembolism pulmonar, în intervenții chirurgicale pe micul bazin – când riscul trombogen este crescut. Doza administrată subcutanat: 5.000 – 10.000 U.I.

Dozele pentru administrare intravenoasă: în perfuzie continuă : 1000 U.I./ ora și se urmărește bolnavul.

Se mai pot administra 5000 UI, la 4 ore.

- **indicații:** având acțiune rapidă și durată scăzută, se dă în:

- tromboza a venelor superficiale (la început)

- infarct miocardic acut, angină instabilă

- tromboembolie pulmonară

- **reacții adverse:**

- hemoragie; se folosește ca antidot sulfatul de protamina, în perfuzie lentă, 1 mg la 100 UI heparină

- trombocitopenie: reversibilă

- tromboze paradoxale datorită modificării trombocitelor

- alergice

- osteoporoză, mai ales administrată timp îndelungat gravidelor.

Heparine cu masa moleculara mica: **dalteparina (fragparina), enoxaparina (flexana), nadroparina (fraxiparina), remiparina.**

Dalteparina se folosește în tratamentul infarctului miocard acut, angina instabilă, tromboza a venelor profunde (în acest caz, poate fi folosită și profilactic).

Se administrează subcutanat de 2 ori pe zi (timpul de înjumătățire și biodisponibilitatea sunt superioare celor ale heparinei).

Are mecanism de acțiune ca heparina clasică, dar direcționat mai mult pe factorul X.

b. Anticoagulante cronice:

Se mai numesc și **cumarinice** sau **antivitamina K**. Ele inhibă transformarea formei oxidate a vitaminei în forma redusă, prin inhibarea epoxideductazei. Sunt active pe cale orală. Doar în vivo inhibă sinteza factorilor de coagulare sintetizati la nivel hepatic (VIII, IX, X, II).

Trombostop (acenocumarona)

Warfarina (mai ales în SUA) :timpul de înjumătățire e mai mare.

Traversează bariera hematoencefalică și placentă (contraindicat gravidelor). Se leagă procentual mai mult de proteinele plasmatică. Are timp de latență mai mare (timpul de latență este egal cu timpul de viață al factorilor coagulării deja activați); are durată de acțiune prelungită.

Se determină timpul Quick (care trebuie să fie de două ori valoarea martor), activitatea protrombinică (30 – 40 %).

Indicații: tromboza venelor profunde, infarct miocardic acut, tromboembolism pulmonar (6 luni), fibrilație atrială cu stenoză mitrală, fibrilație atrială ce va fi convertită.

Reacții adverse:

Sângerare: ca antidot se administrează vitamina K fiola de 10 mg injectată intravenos lent (pentru că poate determina moarte subită), dar totuși hemoragia va dura ceva timp (minim 7 – 8 ore). Se mai administrează plasma proaspătă congelată și crioprecipitat.

Rar, se întâmplă necroza țesutului gras din zona perfuziei, cu apariția de microtromboze (medicamentul mai inhibă și proteinele C și S)

La făt, în primul trimestru, medicamentul e teratogen, afectează mai ales oasele iar în ultimul trimestru, există risc hemoragic.

Contraindicații: sarcină, ulcer, alăptare, diateze hemoragice.

Interacțiuni medicamentoase:

3. Fibrinoliticele

Medicamentele fibrinolitice sunt capabile să lizeze cheagul de sg.. ele favorizează formarea plasminei, fiind active îndeosebi în interiorul cheagului, care protejează plasmina de antiplasminele circulante.

Sunt indicate în cazuri selecționate de infarct miocardic acut, embolie pulmonară gravă, tromboze venoase profunde severe, tromboze arteriale la nivelul membrelor (atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă).trebuie administrate precoce deoarece cheagurile vechi sunt puțin influențate, iar ischemia trebuie evitată.

Alteplaza (tPA, rtPA), Streptokinaza, Urokinaza, Amistreplaze toate acestea determină liza cheagului de fibrină prin activarea sau stimularea plasminei. Alteplaza este o enzimă naturală ce se leagă de fibrină, la suprafața trombului și determină transformarea plasminogenului în plasmină. E tromboselectivă.

Indicațiile ateplazei sunt trombus arterial recent (infarct miocardic acut, trombembolism pulmonar) adică la maxim 6 – 8 ore după apariția lui.

Contraindicații sunt traumatisme recente, intervenții chirurgicale recente, accident vascular recent, Hta severă, ulcer, 30 minute după masajul cardiac, intoleranța la glucoză.

Streptokinaza nu are efect direct pe plasminogen dar îl activează.

Contraindicații: infecție recentă streptococică-

Reacții adverse: alergie, hta severă.

Urokinaza se obține din culturi celulare renale umane; activează direct plasminogenul. Reacțiile adverse sunt mai ușoare.

Amistreplaze sunt constituite dintr-un amestec de streptokinaza și plasminogen; se poate administra o injecție la domiciliu.

6. *Medicația sistemului digestiv*

1. *Antiulceroasele*

Cuprinde medicamente utile pentru tratamentul ulcerului gastric sau duodenal.

Cauzele leziunii ulceroase sunt pe deoparte creșterea secreției de HCl, iar pe de altă parte, scăderea cantității de mucus care protejează mucoasa gastrică sau duodenală. Dacă ulcerul apare unde există HCl în cantitate mare, atunci înlăturarea lui duce la vindecarea ulcerului.

Există 3 clase de medicamente :

Antiacide – reacționează chimic cu HCl și îl neutralizează.

Antisecretoare – scad secreția de HCl.

Protectoare ale mucoasei (citoprotectoare) – protejează mucoasa gastrică sau duodenală de agresiunea HCl și pepsinei.

1. *Medicamente antiacide*

Sunt substanțe chimice simple care neutralizează HCl. Se folosesc compuși de Ca^{2+} (oxid de Ca), de Mg (hidroxid de Mg, oxid de Mg, carbonat de Mg, trisilicat de Mg), de Al (hidroxid de Al), de Na (bicarbonat de Na).

Acești compuși scad aciditatea gastrică și favorizează vindecarea.

Se clasifică după mai multe criterii :

- *după rapiditatea de reacție* :
 - antiacide rapide – sunt cele solubile (de ex. bicarbonatul de Na).
 - antiacide lente – sunt cele greu solubile (compuși de Ca, Al, Mg).
- *în funcție de capacitatea de a alcaliniza conținutul gastric* :
 - antiacide neutralizante – care nu cresc pH-ul mai sus de 7.
 - antiacide alcalinizante – în cantitate mare pot crește pH-ul mai sus de 7 (bicarbonatul de Na).
- *în funcție de capacitatea de a produce modificări sistemice de pH* :
 - antiacide sistemice – sunt cele care se pot absorbi (bicarbonatul de Na).
 - antiacide nesistemice (celelalte).

Latența efectului este scurtă (sub 30 de min.). Doza de antiacid se poate calcula în funcție de cantitatea de HCl secretată de bolnav. În mod normal, indiferent de antiacidul utilizat, 140 mEq sunt capabili să neutralizeze acidul clorhidric secretat pe parcursul a 2 ore.

Durata efectului acestor medicamente depinde de timpul cât rămân în stomac. Efectul este variabil, în funcție de tranzitul gastric al pacientului. La cei la care tranzitul este mai rapid, durata efectului este mai mică, în timp ce la cei la care tranzitul este mai scăzut, durata efectului crește. De obicei se practică asocierea antiacidelor cu parasimpatolitice (pentru încetinirea tranzitului).

Preparatele antiacide se administrează singure sau se asociază între ele în funcție de ce alte efecte adverse au. De obicei modifică motilitatea tubului digestiv: compușii de Ca și Al au efect constipant, în timp ce compușii de Mg, efect laxativ.

Formulele magistrale asociază antiacide cu efect constipant cu antiacide cu efect laxativ. În prezent, există preparate industriale care conțin diverși compuși cu acțiune antiacidă în diferite proporții, astfel încât să nu modifice tranzitul.

Bicarbonatul de sodiu se administrează în doze mici pentru a nu produce efecte sistemice legate de pH (riscul de alcaloză este crescut când se administrează îndelungat în

doze mari). Bioxidul de carbon care se eliberează în urma reacției poate da balonare și eructații.

Acționează de regulă pe perioada a 2 ore → se administrează la 1 oră după masă când secreția de HCl este maximă, apoi se administrează altă doză la 3 ore după masă (la 2 ore după prima administrare).

Sărurile de calciu pot produce pe termen lung hipercalcemie, stări de nefrocalcinoză, calculi renali.

Magneziul se absoarbe puțin ; totuși, dacă bolnavul prezintă fenomene de insuficiență renală, Mg se poate acumula în organism provocând fenomene de deprimare nervoasă centrală.

Antiacidele au o serie de avantaje : sunt bine suportate, sunt real eficiente și sunt foarte ieftine.

În practica medicală actuală sunt puțin folosite datorită incomodității lor (este dificil de administrat pe o perioadă lungă de timp datorită intervalelor frecvente la care trebuiesc administrate).

2. *Antisecretoare*

a. Parasimpatolitice – având în vedere că parasimpaticul (PS) are efect stimulator asupra secreției de HCl, administrarea de medicamente parasimpatolitice duce la scăderea secreției de HCl.

Există 3 faze ale digestiei gastrice :

- cefalică – provocată de văzul, mirosul sau/și gândul legate de alimente ; este aflată sub control nervos vagal.
- gastrică – provocată de contactul stomacului cu alimentele, iar controlul este mixt (nervos și umoral).
- intestinală – controlul este dominant umoral.

Parasimpatoliticele (atropina) scad secreția gastrică, în special în faza cefalică și gastrică, și influențează puțin faza intestinală.

Parasimpatoliticele se administrează înainte de masă.

Parasimpatoliticele au o serie de dezavantaje : uscăciunea gurii, tulburări de vedere, tahicardie, constipație, îngreunează evacuarea stomacului prin creșterea tonusului sfincterului piloric și prin scăderea motilității gastrice.

Se fac asocieri între atropină și antiacide : parasimpatoliticele acționează înainte de masă și în timpul fazei gastrice, în timp ce antiacidele scad secreția de HCl din timpul fazei intestinale. Pe de altă parte, datorită faptului că parasimpatoliticele împiedică evacuarea gastrică se prelungește durata de acțiune a antiacidelor.

Există compuși de sinteză care nu se absorb în tubul digestiv : sunt parasimpatolitice cu structură cuaternară de amoniu (Propantelină, Metantelină, Butilscolamină). Sunt bine suportate și singura reacție adversă pe care o mai au este constipația.

Pirenzepina (Gastrozepin) se absoarbe puțin și este un antisecretor cu acțiune selectivă → acționează asupra subpopulației de receptori M_1 pe care-i blochează selectiv, și nu produce nici reacții adverse de tip atropinic, nici constipații. Dozele mari blochează toți receptorii muscarinici, ducând la efecte adverse de tip atropinic.

Parasimpatoliticele sunt eficiente în ulcerele cu hipersecreție moderată.

b. Blocantele receptorilor histaminergici H_2 (Cimetidină, Ranitidină, Famotidină). Blocarea acestor receptori duce la scăderea secreției de HCl atât în fazele controlate prin mecanism nervos, cât și în cele controlate umoral. Efectul acestor medicamente este mai intens.

Statistic, procentul de vindecări este mai mare decât cel al vindecărilor cu antiacide și parasimpatolitice. În cazul ulcerelor obișnuite, efectele antiacidelor sunt similare cu efectele medicamentelor care inhibă receptorii histaminergici H_2 , dacă se administrează suficient de des și în cantitate suficient de mare.

Pentru ulcerele cu hipersecreție de HCl mărită, efectele blocantelor H_2 sunt net superioare față de antiacide.

Alte avantaje ale utilizării antihistaminergicilor :

nu modifică evacuarea stomacului → pot fi administrate și la bolnavii cu esofagită de reflux (parasimpatoliticele, îngreunând evacuarea stomacului, sunt contraindicate la acești bolnavi)

se administrează comod (Cimetidina de 4 ori/zi ; Ranitidina de 2 ori/zi, dimineața și seara, iar ca tratament de întreținere se administrează 1 dată /zi, seara, înainte de culcare).

Sunt bine suportate, în general. Pot apărea fenomene de diaree, datorită unei creșteri compensatorii de gastrină. S-au semnalat fenomene de ginecomastie la bărbați, frecventă la Cimetidină și foarte rară la Ranitidină și Famotidină.

Cimetidina poate avea efect inhibitor enzimatic → se impune prudență la asocierea cu Teofilină, antibiotice macrolide, anticoagulante cumarinice, Fenitoină.

În cazul administrării îndelungate a blocantelor H₂ histaminergice, există 2 riscuri teoretice, nedemonstrate prin exemple în practica medicală :

Scăderea secreției de HCl este atât de importantă, încât este posibil să dispară funcție stomacului de protejare față de infecțiile digestive. Astfel, pe termen lung, pot apare infecții enterale.

Scăderea secreției de HCl duce la creșterea reactivă a secreției de gastrină ; celulele secretoare de gastrină (celulele G) proliferază existând riscul de hiperplazie și dezvoltarea de cancere.

Nu s-a citat nici un caz de cancer ca urmare a tratamentului cu aceste medicamente.

Cimetidina este singurul medicament din această clasă asupra căruia s-au făcut studii prin care s-a demonstrat că administrate pe o perioadă lungă de timp scade frecvența recăderilor în ulcer.

De obicei, este necesară biopsie gastrică și numai după aceea se urmează tratamentul antiulceros. Tratamentul antiulceros poate masca un eventual cancer și împiedică diagnosticul precoce al lui. Acest lucru se întâmplă mai ales în cazul unui cancer gastric ulcerat → dacă tratăm ulcerația, ea se poate vindeca iar simptomatologia dispare.

c. Blocantele pompei de protoni

Sunt inhibitoare ale pompei ionice, care transformă ionii H⁺ din sânge în HCl, prin cuplarea cu ionii de Cl în canaliculele glandei secretoare.

Omeprazolul – derivat de benzimidazol, care nu este activ ca atare : devine cu atât mai solubil cu cât pH-ul este mai acid. Acolo unde este aciditate maximă, se transformă în forma activă care se fixează ireversibil de pompele de protoni. Dispariția efectului se produce prin sinteza de noi molecule cu valoare de pompe de protoni. Efectul este de lungă durată – peste 24 de ore (chiar până la 3 zile). Inhibă secreția de HCl atât pe cea stimulată cât și pe cea bazală. Efectul este maxim.

Studiile efectuate au arătat că pentru ulcerele medii obișnuite efectul obținut este similar cu efectul inhibitorilor H₂. Dar, au fost semnalate rezultate net superioare în caz de secreție exagerată de HCl (de exemplu în sindromul Zollinger-Ellison, discriimii, mastocitoză).

Sunt comod de administrat – se administrează o singură dată pe zi.

Reacțiile adverse sunt diaree, datorită creșterii reflexe de gastrină.

Aceste medicamente au 2 riscuri teoretice :

Dispariția barierei antiinfecțioase a stomacului.

Risc de neoplazie.

Durata administrării este limitată – nu trebuie să depășească 2 săptămâni.

d. Inhibitorii anhidrazei carbonice

Acetazolamida – inhibă anhidraza carbonică, enzimă importantă în secreția ionilor H⁺ . În tratament, se fac asocieri de acetazolamidă cu antiacide.

Reacțiile adverse sunt astenie, somnolență, dureri musculare, paretezii ale extremităților.

Preparatul numit Ulcosilvanil conține 400 mg acetazolamidă / comprimat într-o asociație complexă.

3. *Protectoare ale mucoasei gastrice*

Compușii de bismut (carbonat bazic de Bi, fosfat, subnitrat, subcitrato de Bi coloidal). Bismutul reacționează cu proteine ale mucoasei digestive formând proteinatul de bismut care constituie o barieră protectoare a mucoasei tubului digestiv ; astfel crește rezistența mucoasei la acțiunea HCl. Sărurile de bismut au și o capacitate slabă de a neutraliza HCl. Au eficacitate comparabilă cu antiacidele. Se utilizează și în tratamentul unor leziuni ale mucoasei digestive în ansamblu. Dozele mici produc constipație, iar dozele mari diaree. Colorează scaunul în negru, confundându-se cu melena. Se administrează în doze mici și pe perioade scurte. Se absoarbe în cantități mici din tubul digestiv. Administrat în cantități mari și mai ales la bolnavii cu insuficiență renală se acumulează provocând un sindrom neurologic grav → encefalopatie mioclonică.

Sucralfat – este un compus care aderă intim de zona lezată formând o barieră în calea HCl și pepsinei ; formează un fel de pansament gastric. Este real eficace în ulcerele obișnuite.

Carbenoxolona – este un alcaloid care stimulează secreția de mucus crescând protejarea mucoasei și favorizând vindecarea leziunilor ulceroase. Este real eficace, dar este foarte rar utilizat, deoarece are efect aldosteronic.

2. Stimulantele și substituențele secreției digestive

1. Amarele – sunt substanțe cu gust amar, ce stimulează reflex secreția salivară și gastrică. Se folosesc sub formă de tincturi :

Tinctura de cola → conține cafeină

Tinctura de Gențiană

Tinctura de China → conține chinină

Tinctura de nucă vomică → conține stricnină (un alcaloid toxic ⇒ nu trebuie administrat mai mult de 1 g tinctură / zi).

Se administrează înainte de masă, câte 10-12 picături, pentru stimularea apetitului.

2. Substituențele secrețiilor digestive :

Acidul clorhidric diluat (HCl)– este un preparat oficial ce conține 10% HCl.

- **indicații**: în combaterea tulburărilor dispeptice, la bolnavii cu aclorhidrie.

Se administrează oral, câte 2-10 ml diluați într-un pahar cu apă. Amestecul obținut se bea cu paiul, pentru a nu evita contactul HCl cu dinții.

Se mai poate administra și betaină clorhidrat sau acidul glutamic clorhidrat, ce reacționează cu apa și eliberează HCl.

Pepsina – este o enzimă proteolitică a sucului gastric, ce poate fi asociată cu HCl.

Pancreatina – este un preparat ce conține enzime pancreatice : tripsină, lipază,amilază.

- **indicații** : în tulburări dispeptice din cadrul insuficienței pancreatice exocrine.

Mod de administrare. Pentru că enzimele pancreatice sunt inactivate de acidul clorhidric, se administrează în timpul meselor sau se folosesc preparate enterosolubile. De asemenea, se mai pot asocia cu anticolinergice sau cimetidină.

Preparate ce conțin pancreatină : **Triferment, Combizym, Cotazym, Nutrizym.**

Colereticele – sunt substanțe ce stimulează producerea de bilă în ficat. Acționează, probabil, osmotice. Ca substanțe coleretice se folosesc :

Acizii biliari naturali și **acidul dehidrocolic** (obținut prin semisinteză). Aceste substanțe produc o secreție biliară abundentă, apoasă = acțiune hidrocoleretică. Sunt folosiți pentru drenarea bilei și pentru spălarea căilor biliare când acestea conțin nisip sau calculi mici. Sărurile biliare se mai folosesc în caz de deficit de bilă, pentru a ușura absorbția și digestia grăsimilor (fistulă biliară, colestază).

Utilizați timp îndelungat poate determina scăderea rezistenței la agresiune a mucoasei esofagiene și gastrice. De asemenea, există riscul de fenomene toxice în domeniul hepatobiliar. Acizii biliari și sărurile biliare pot da, uneori, diaree.

Acidul chenodezoxicolic – este un acid biliar natural ce favorizează dizolvarea calculilor biliari de colesterol, prin solubilizarea acestuia. De asemenea, scade concentrația colesterolului în bilă.

Durata tratamentului este 6 luni – 2 ani. Este indicat când intervenția chirurgicală este contraindicată sau când simptomatologia este redusă.

Fenilpropanolul (Carbicolul) este un produs de sinteză care are acțiune coleretică slabă și nu are efecte adverse.

3. Antivomitivle

Sunt medicamente capabile să înlăture senzația de greață și vomă. Acestea acționează în special la nivelul centrilor nervoși implicați în actul vomei (centrul vomei, zona chemoreceptoare declanșatoare din bulb, nucleii vestibulari), interferând cu acțiunea unor mediatori chimici (dopamină, serotonină, histamină, acetilcolină).

Clase de medicamente :

Neuroleptice – în special fenotiazinele :

Clorpromazina (Clordelazin, Largactil, Plegomazin)

Proclorperazina (Emetiral).

Tietilperazina (Torecan).

Acestea acționează predominant la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare din bulb (prin antagonizarea dopaminei).

- **reacții adverse** : somnolență, hipotensiune ortostatică.

- **contraindicații** : bolile hepatice, insuficiența renală, vârsta înaintată, asocierea cu anestezice generale sau morfină, impun prudență.

Metoclopramida (Primeran, Reglan) – deprimă zona chemoreceptoare declanșatoare (prin antagonizarea dopaminei). De asemenea, stimulează peristaltismul gastric și relaxează sfincterul piloric ⇒ este util în diskinezii digestive și pentru unele procedee diagnostice (endoscopie, examen radiologic).

Odansetron (Zofran) – este eficace în vărsăturile severe provocate de citostatice. Este antagonist al serotoninei , care este eliberată sub acțiunea citostaticelor.

Scopolamina – este anticolinergic și sedativ psihomotor. Este indicat în răul de mișcare, prin inhibarea unor receptori colinergici la nivelul nucleilor vestibulari.

Antihistaminice : **Prometazina (Romergan), Difenhidramina, Clorfeniramina,** deprimă centrul vomei și nucleii vestibulari. Sunt indicate în răul de mișcare, vărsăturile din sarcină, vărsăturile medicamentoase.

4. Laxativele și purgativele

Sunt medicamente ce favorizează eliminarea materiilor fecale. Diferența dintre laxative și purgative este următoarea :cu ajutorul laxativelor se elimină un scaun moale și format iar sub influența purgativelor se elimină scaune numeroase de consistență lichidă sau semilichidă.

- **mecanisme de acțiune:**

Laxativele și purgativele acționează prin :

stimularea directă a motilității ⇒grăbirea tranzitului intestinal

creșterea difuziunii și secreției active a apei și
electroliților în intestin

} măresc
conținutul în apă al
materiilor fecale

reținerea apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice.

Înmuierea directă a scaunului.

- **indicații:** în constipația funcțională, pentru a evita efortul de defecație la bolnavii cu hernie, insuficiență cardiacă, boală coronariană, hemoroizi, fisuri anale și alte afecțiuni anorectale, pentru pregătirea examenului radiologic, purgativele sunt folosite în unele intoxicații alimentare sau medicamentoase, sau după administrarea de antihelmintice (pentru eliminarea paraziților intestinali).

- **contraindicații:** utilizarea îndelungată poate duce la **boala laxativelor** : pierderi de apă, electroliți, vitamine, fenomene de colită; la bolnavii cu apendicită, sau în prezența durerilor abdominale; obstrucția intestinală

Clase de medicamente:

Laxativele de volum – sunt reprezentate de fibrele vegetale nedigerabile și de coloizii hidrofilii, care, în contact cu apa își măresc volumul și cresc conținutul colonului, stimulând peristaltismul.

Sunt indicate în : constipația funcțională, anorexie (nu există aport suficient de fibre vegetale).

Cele mai utilizate sunt :

Metilceluloza, Carboximetilceluloza sodică, Agarul (geloza), semințele de in.

Eliminarea scaunului se produce după 1-3 zile.

Purgativele saline – sunt reprezentate de săruri ale unor substanțe , care, administrate oral, au efect laxativ sau purgativ, în funcție de doză.

Mecanismul lor de acțiune este reținerea apei prin osmoză. Apa reținută în intestin realizează un scaun lichid, de volum crescut, ceea ce determină secundar și creșterea peristaltismului.

Scaunul se elimină la 1-3 ore de la administrare. La doze mici apare efectul laxativ.

- **reacții adverse:** soluțiile concentrate sunt iritante producând greață/vomă, pot duce la deshidratare.

Mg²⁺ din sulfatul de magneziu, poate produce deprimare centrală marcată dacă nu este bine eliminat din organism (în insuficiența renală și la copii.

Na⁺ din sulfatul de Na⁺ poate fi dăunător la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Purgative iritante – are acțiune iritantă asupra mucoasei colonului, stimulând mișcările propulsive datorită declanșării de reflexe mediate de plexul submucos. De asemenea, favorizează difuziunea și secreția electroliților și a apei în intestin.

- **indicații** : sunt utile când este necesară evacuarea rapidă a intestinului. În constipația obișnuită este indicată numai în cazurile refractare la măsurile igienico-dietetice și la purgativele de volum.

- **contraindicații** : apendicita acută și abdomenul acut reprezintă contraindicații absolute.

Uleiul de ricin – în doze terapeutice provoacă în 1-6 ore eliminarea a 1-2 scaune semilichide. Efectul se datorează acidului ricinoleic care se eliberează sub influența lipazei pancreatice și acționează asupra intestinului subțire, stimulându-i peristaltismul.

- **contraindicații** : rareori provoacă colici intestinale. Poate declanșa travaliul la femeile însărcinate , aproape de termen.

Purgative antrachinonice – Frangula – provoacă după 6-8 ore eliminarea a 1-2 scaune moi sau semilichide, datorită unor compuși antrachinonici care se eliberează în colon sub influența florei intestinale.

- **indicații** : în cazuri de evacuare rapidă a intestinului și în cazuri rebele de constipație funcțională.

- **reacții adverse** : folosirea prelungită poate provoca colită, pierderi de electroliți, vitamine și apă. Se elimină prin lapte ⇒ produce diaree la sugari.

Dantronul – derivat antrachinonic de sinteză cu proprietăți asemănătoare purgativelor antrachinonice.

Fenolftaleina (Ciocolax) – este un compus de sinteză derivat din difenilmetan. Efectul este prelungit datorită intrării în ciclul enterohepatic a unei părți de medicament. Colorează urina și fecalele în roșu. Produce uneori reacții alergice, mai ales erupții cutanate pigmentare.

Oxifenisatina – este un alt derivat de difenilmetan cu proprietăți purgative. Poate afecta toxic ficatul.

Laxativele prin înmuierea scaunului – ușurează progresia conținutului intestinal și înmoaie direct scaunul. Sunt de ales la persoanele care elimină greu scaunul : bătrâni, bolnavi la pat, în afecțiunile anale acute (hemoroizi, fisuri anale) și în toate situațiile care impun evitarea efortului de defecare.

Uleiul de parafină, administrat oral, înmoaie scaunul. Este nedigerabil și rămâne în cea mai mare parte în intestin, pătrunzând în bolul fecal, ușurându-i progresiunea și eliminarea.

În general este bine tolerat. Produce uneori prurit anal.

Administrat îndelungat, interferează cu absorbția unor factori liposolubili, inclusiv a vitaminelor liposolubile. Se absoarbe în mici cantități și se poate depune în ganglionii mezenterici și în țesutul reticulo-endotelial (ficat, splină), unde provoacă reacții granulomatoase.

5. *Medicația prokinetică*

Cuprinde medicamente care stimulează motilitatea gastrointestinală, fiind utile în sindromul de hipomotilitate gastrică, în esofagita de reflux și pentru examenul radiologic al tubului digestiv.

Acționează prin antagonism central și periferic față de dopamină și/sau prin mecanism colinergic periferic, la nivelul plexului mienteric.

Metoclopramid – este un antagonist dopaminergic, care are și proprietăți stimulante colinergice. Grăbește golirea stomacului și crește peristaltismul intestinului subțire.

Domperidona (Motilium) și **Cisaprida** sunt alte medicamente prokinetice.

6. *Antidiareice*

Sunt substanțe care acționează prin : reducerea peristaltismului (opioidele și anticolinergicele) și creșterea vâscozității conținutului intestinal (substanțe absorbante și protectoare).

1 Opioidele

Reduc mișcările peristaltice, producând în schimb stimularea contracțiilor segmentare și creșterea tonusului sfincterelor. De asemenea, inhibă reflexul anal de defecație.

Efectele sunt explicate prin :

interferarea unor mecanisme colinergice și necolinergice (mediate de endorfine, serotonine) la nivelul plexului mienteric ;

reducerea secrețiilor biliare și pancreatice.

În terapie se folosește **tinctura de opiu** ce conține 10 mg morfină la 1 g de tinctură sau la 56 de picături (1 % morfină). Se administrează câte 10-15 picături de 3-4 ori /zi.

- **indicații** : diareea acută, ileostomie, colostomie.
- **reacții adverse** : riscul apariției dependenței.
- **contraindicații** : colita ulcerosă și ocluzia intestinală.

Alt opioid folosit este **Codeina**, având aceleași proprietăți constipante ca și **morfină**, dar riscul de dependență este mult mai mic.

Se administrează 20-30 mg la 6 ore.

Alte medicamente cu efect opioid antidiareic sunt **Difenoxilatul** și **Loperamida (Imodiu)**. Acestea au acțiune mai specifică pe tubul digestiv și produc dependență.

2. Parasimpatoliticele

Atropina are acțiune anticolinergică asupra tubului digestiv, inhibând-i motilitatea.

Se administrează oral, câte 0,5 mg de 3-4 ori /zi. Se mai utilizează și ca extract de beladonă, câte 30 mg, sau tinctură de beladonă, câte 30-60 picături.

Butilscopolamina (Scobutil) și **Propantelina** au acțiune mai electivă pentru tubul digestiv.

3. Antidiareice cu acțiune absorbantă și protectoare

Caolinul – este silicat de aluminiu . Se administrează câte 5-15 g, pe nemâncate, în cazuri de diaree acută. Nu se asociază cu alte medicamente pentru că micșorează absorbția.

Cărbunele medicinal activat – se administrează câte 2-8 g /zi în diarei acute, flatulență. În doze mari este indicat în intoxicațiile cu medicamente administrate oral.

7. Antispastice

Antispasticele se împart în 2 grupe :

- antispastice parasimpolitice – împiedică influențele excitomotorii vegetative.
- antispastice musculotrope – acționează direct asupra musculaturii netede.

1. Antispastice parasimpatolitice

Aceste medicamente reduc tonusul și peristaltismul gastrointestinal, fiind util în ulcer și în afecțiunile spastice ale tractului gastrointestinal.

Atropina – este un parasimpatolitic neselectiv, cu efect de 3-5 ore.

Se administrează :

- injectabil subcutanat – 0,5-1 mg sulfat de atropină
- oral – 0,3-1 mg de 3-4 ori/zi. Se mai folosesc extractul de beladonă și tinctura de beladonă.

- **reații adverse** : în doze mari apar :

- uscăciunea gurii
- tulburări de vedere
- dificultate în urinare (se contraindică în adenom de prostată).
- constipație.

Butilscopolamina bromură - este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei ⇒ se absoarbe puțin. De aceea, se administrează injectabil i.v. sau i.m.

Preparatul **Scobutil compus** asociază butilscopolamină cu un analgezic (Noramidopirină metansulfonat).

Oxifenoniul și **Propantelina** - sunt compuși cuaternari de amoniu ce efecte mai electiv decât atropina.

2. Antispastice musculotrope

Papaverina este un alcaloid izochinolononic din opiu, ce are proprietăți antispastice și vasodilatatoare prin acțiune musculotropă. Are eficacitate terapeutică redusă.

Se administrează oral , câte 100 mg de 3-5 ori /zi, sau injectabil subcutanat sau în perfuzie i.v. Injectarea i.v directă trebuie evitată datorită riscului de aritmii, bloc AV.

Mebeverina este antispastic de sinteză. Se administrează oral și este bine suportat.

8. Antiflatulente

Sunt medicamente capabile să ușureze eliminarea gazelor din stomac și intestin.

Dimeticona (Ceolat) sau **Simeticona** are proprietăți antiflatulente datorită modificării tensiunii active a conținutului intestinal gazificat, cu consecințe antispumante.

Cărbunele medicinal este puțin eficace pentru combaterea flatulenței.

Carminativele – favorizează eliminarea gazelor din tubul digestiv. Se folosesc preparate vegetale : anason, mentă etc.

Efectul apare datorită unei acțiuni iritante slabe la nivelul mucoasei ce are drept consecință stimularea slabă a motilității și relaxarea sfincterelor.

7. Medicația aparatului urinar

Diureticele sunt medicamente capabile să crească procesul de formare a urinei.

Formarea urinei :

- filtrare glomerulară – în capsula Bowman
- reabsorbție tubulară – în tubul contort proximal, ansa Henle, tubul contort distal și tubul colector.
- prin filtrare se formează aproximativ 180 l. urină primară / 24 h, din care se reabsorb aproximativ 179 l., astfel încât diureza este 1 l./24h.
- creșterea procesului de formare a urinei este posibil prin 2 mecanisme:

- creșterea filtrării glomerulare
- scăderea reabsorbției tubulare
- medicamentele ce acționează prin creșterea filtrării glomerulare au efect mai slab decât cele ce inhibă reabsorbția tubulară: ex. Un medicament ce influențează procesul cu 1%: în primul caz vor filtra ≈ 182 l. (diureza va deveni ≈ 2 l.), în al doilea se vor reabsorbi ≈ 177 l. (diureza va deveni ≈ 3 l.).

Medicamente ce cresc filtrarea glomerulară

- administrarea de apă determină o diureză hipoosmolară ; se pot folosi ceaiuri diuretice sau apă.
- diureza apoasă poate fi utilă
- în anumite infecții urinare
- unele antibiotice (peniciline) sunt mai active în mediu hipoton
- poate împiedica precipitarea unor medicamente (ex. sulfamide) în urină.
- medicamente vasodilatatoare – toate sunt și diuretice; exemplu:
- vasodilatator cu efect diuretic: cafeina.

Medicamente ce scad reabsorbția tubulară

- reabsorbția tubulară constă în reabsorbția ionilor Na^+ din lumenul tubilor renali în lichidul interstițial peritubular; medicamentele inhibă reabsorbția sării și a apei, determinând creșterea eliminărilor de apă și sare (se mai numesc și saluretice).

Reabsorbția Na^+ are loc în 2 etape:

- reabsorbție din lumenul tubular în interiorul celulelor peritubulare
- trecere din citoplasma celulelor peritubulare în lichidul interstițial; are loc sub acțiunea ATP-azei membranare Na^+-K^+ , enzimă ce acționează pe întregul tub renal Enzima este inhibată de digitalice => în condiții experimentale ele cresc diureza; în condiții clinice acest mecanism e mai puțin important, creșterea diurezei având loc mai mult prin creșterea fluxului renal.

Trecerea ionilor din lumen în citoplasmă se face prin mai multe mecanisme diferite din punctul de vedere al localizării și sensibilității la diferite medicamente.

Reabsorbția în funcție de localizare:

- *în tubul contort proximal*: reabsorbția Na^+ - este foarte intensă: se absorb $\approx 75\%$ din ionii Na^+ ce au filtrat glomerular; prin reabsorbție pasivă (cel mai important mecanism la acest nivel), reabsorbție a ionilor Na^+ cuplați cu un anion organic și în mică măsură la schimb cu H^+ . Reabsorbția ionilor Na^+ determină absorbția echivalentului electrochimic de $\text{Cl}^- \Rightarrow \text{NaCl} \Rightarrow$ atrage o cantitate echivalentă de apă \Rightarrow în tubul contort proximal: **absorbție izoosmotică** \Rightarrow la începutul ansei Henle: urină în cantitate redusă, dar izoosmotică.

- *în ansa Henle*:

- în segmentul ascendent al ansei Henle: se reabsorb $\approx 20\%$ din ionii Na^+ ; epiteliul ansei Henle este impermeabil pentru apă: în această regiune se absoarbe NaCl fără apă prin următoarele mecanisme:

- transportul grupelor de 4 ioni – pe tot parcursul segmentului ascendent

- transportul grupelor de 2 ioni – în porțiunea finală a segmentului ascendent și în porțiunea inițială a tubului contort distal.

Ionii Na^+ reabsorbiți în interstițiu pot trece în segmentul descendent al ansei Henle – la acest nivel osmolaritatea este cu atât mai crescută cu cât suntem mai aproape de vârful ansei.

Ca și în segmentul ascendent, în cel descendent al ansei Henle osmolaritatea este cu atât mai mare cu cât suntem mai aproape de vârful ansei: în această zonă osmolaritatea este mult mai mare decât în capsula Bowman :segment de concentrare a urinei. La nivelul porțiunii terminale a segmentului ascendent al ansei Henle osmolaritatea este mult mai mică decât în capsula Bowman: segment de diluție.

- *în tubul contort distal*: se reabsorb $\approx 5\%$ ionii Na^+ ; mecanisme:

- schimb ionic cu K^+ - controlat de aldosteron

- schimb ionic cu H^+ - ionii de H^+ pentru acest schimb provin din H_2CO_3 – ce se formează din CO_2 și H_2O în prezența anhidrazei carbonice.

Schimburile ionice sunt cu atât mai intense cu cât concentrația Na^+ din lumenul tubului contort distal este mai mare.

- *la nivelul tubul colector*: la acest nivel ajunge o urină hipoosmolară. Permeabilitatea pentru apă a tubului colector este sub controlul ADH. Când tubul colector ajunge în medulară

există gradient între tub și medulară, astfel încât se reabsoarbe apă fără NaCl => definitivare urină.

- *la nivelul medularei renale* – osmolaritatea este foarte mare.

Locul de acțiune al medicamentelor:

- *în segment ascendent ansă Henle:*

Mecanisme:

- inhibă absorbția grupelor de 4 ioni: diuretice de ansă: **furosemid, acid etacrinic** => inhibă procesele de concentrare și diluare a urinei.

- inhibă absorbția grupelor de 2 ioni: diuretice tiazidice – au efect mai slab ca diureticele de ansă (acționează mai tardiv); inhibă procesul de diluție => diurează cu urină concentrată.

- prin ambele mecanisme crește concentrația ionilor Na⁺ în tubul contort distal => se accelerează schimburile Na/K și Na/H => crește eliminarea urinară de H⁺ => acidifiere urină.

- *medicamente antialdosteronice* inhibă schimbul Na/K din tubul contort distal => scade reabsorbția Na⁺ => efect diuretic. Acționează foarte târziu de aceea au efect slab. Scad eliminările de K⁺.

- *medicamente ce inhibă anhidraza carbonică* – **acetazolamida**-

Scad disponibilul de H⁺ => scad schimburile Na/H => scade reabsorbția de Na⁺ => efect diuretic. Efectul este foarte slab: acționează tardiv; schimburile Na/H sunt cantitativ mai puțin importante. Scad eliminările de H⁺ => urină alcalină.

- *diuretice osmotice*: sunt filtrate glomerular, nu se reabsorb de aceea se elimină împreună cu echivalentul osmotic de apă (astfel diferența de osmolaritate dintre tubul colector și medulara renală este mai mică).

Diureticele acționează asupra metabolismului hidric:

- **efecte și indicații:**

- eliminarea apei din sânge determină creșterea osmolarității sângelui, cu mobilizarea apei dinspre țesuturi spre patul vascular de aceea diureticele sunt medicamente de elecție pentru tratamentul edemelor (orice tip de edem, mai puțin cel inflamator).

- scăderea cantității de apă din patul vascular determină ușurarea muncii inimii de aceea sunt medicamente de bază pentru tratamentul insuficienței cardiace.

- scăderea volemiei determină scăderea tensiunii arteriale de aceea sunt medicamente de primă alegere în tratamentul HTA.

- **reacții adverse:**

- administrarea unor doze mari pe perioade lungi provoacă deshidratare
- scăderea volemiei (mai ales brusc) poate determina hipotensiune arterială, leșin, sincopă.
- hemoconcentrația poate favoriza apariția trombozelor vasculare.

Diureticele ecționează asupra metabolismul electrolitic: mai ales metabolismul Na^+ , K^+ , Ca^+ :

Asupra Na^+ :

- scăderea cantității de Na^+ din organism => efect pozitiv la bolnavii cu edeme sau în tratamentul de fond al HTA.

- în anumite condiții se poate ajunge la hiponatremie: acută (administrarea unor cantități mari de doze active într-un timp scurt) și cronică (în tratamente de lungă durată, mai ales dacă restricția sodată alimentară este foarte severă). Hiponatremia se caracterizează prin sedare, scăderea activității psihomotorii, letargie; în hiponatremiile acute, concentrația sodiului poate fi normală.

Asupra K^+ :

- diureticele de ansă și tiazidele cresc eliminările de K^+ de aceea pot provoca hipokaliemie care se caracterizează prin: hipoactivitate psihomotorie, crampe musculare, tulburări cardiace (pe EKG: subdenivelare ST și unde T aplatizate). Tratamentul constă în administrarea de K^+ : în formele ușoare se recomandă o dietă bogată în K^+ (vegetale),iar în formele cronice se administrează KCl (nu se adm. în același timp cu diureticul, ci în pauze).

- antialdosteronicele scad eliminările de K^+ de aceea pot provoca hiperkaliemie - ≈aceleași manifestări + EKG: unde T înalte.

Asupra Ca^{2+} :

- diureticele de ansă cresc eliminările de calciu de aceea pot produce sau agrava hipocalcemia și tetania.

- tiazidele scad eliminările de calciu de aceea pot produce sau agrava o hipercalcemie; sunt utile în profilaxia litiazei urinare calcice recurente.

1. Diureticele de ansă

Efectul lor este foarte intens, dozele terapeutice cresc diureza de ≈ 5 ori astfel se poate ajunge până la o diureză de 10 l./24h. Timpul de latență este foarte scurt: intern $\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ h; injectabil: 3 – 15 min iar durata efectului este scurtă : 2 – 6h. Urina eliminată are osmolaritate normală sau scăzută, este bogată în Na^+ , K^+ , Ca^+ și are pH acid. Efectul lor se menține și în insuficiența renală avansată, chiar când clearance-ul creatininei scade sub 10 ml/min.

Au o gamă foarte largă de doză : 20 mg odată – 2 g/24h.

Scad foarte brusc volemia, mai ales dacă sunt administrate inj iv, scad foarte repede și intens TA.

Furosemidul este principalul medicament folosit în tratamentul edemului pulmonar acut (furosemid inj iv + digoxin inj iv): scade presiunea hidrostatică (scade volemia) și crește presiunea coloidosmotică (prin hemoconcentrație). Administrat intern, efectul este mai puțin intens, mai puțin brutal de aceea se folosește ca tratament cronic în edeme, insuficiență cardiacă, tratament de fond Hta. Efectul lui este autolimitat în timp, datorită creșterii reflexe a secreției de aldosteron. Tratamentul se face discontinuu: 5 zile da + 2 pauză; 1 zi da + 1 zi nu; 2 zile pe săptămână etc.

Din punct de vedere al suportabilității:

- scăderea brutală a volemiei și a tensiunii arteriale este neplăcută: leșin, palpitații, tahicardie, acestea putând să apară chiar după fiecare administrare
- determină frecvent hipokaliemie, astfel încât este necesară administrarea KCl (fie alternativ, fie când a trecut efectul furosemidului)
- dozele foarte mari la bolnavi cu insuficiență renală cronică (care determină un grad de acumulare a medicamentului în organism) pot determina surditate.

Acidul etacrinic este un derivat de acid fenoxiacetic și folosit pentru tratamentul de urgență al edemelor. În general se folosește la bolnavii refractari la alte diuretice, putând provoca eliminari masive de apă in 24 h. Poate provoca scăderea volumul lichidului extracelular, cu apariția alcalozei, hipokaliemie, hiperuricemie (atenta monitorizare la gutoși). Este contraindicat în alcaloză, sarcină și diabet.

2. Diureticele tiazidice

Au efect moderat; dozele terapeutice cresc diureza de \approx 3 ori. Timpul de Latență al efectului este lung: 1 – 2 h. Durata efectului este lungă: 12 – 24 h. Urina eliminată este izo sau hiperosmolară, este bogată în Na^+ , K^+ , și săracă în Ca^{++} . Urina în tratamentul cu tiazidice are pH-ul: la doze mici este acid; la doze mari este alcalin, pentru că dozele mari inhibă și anhidraza carbonică.

Scad fluxul plasmatic renal, fără consecințe pe efectul diuretic, dar cu efect vizibil la cei cu insuficiență renală când nu sunt nu sunt eficace și pot agrava starea pacientului. Datorită latenței lungi, nu se pot folosi în urgențe hipertensive. Se folosesc ca tratament cronic în:

- orice tip de edem, în insuficiență cardiacă, în tratamentul de fond al Hta
- profilaxia calculozei renale calcice recurente
- adjuvante în tratamentul diabetului insipid, deoarece scad procesul de diluare a urinei.
- au și slab efect vasodilatator
- sunt mai bine suportate ca furosemidul. În general, se dă furosemid fie când diureticele tiazidice nu au avut efect, fie când există contraindicații majore

- **reacții adverse:**

- hipovolemia produsă este blândă
- hipokaliemia apare mai rar și e mai blândă; în general este suficientă o dietă bogată în alimente vegetale
- agravează insuficiența renală
- agravează diabetul zaharat (crește glicemia)
- agravează guta (crește uricemia)

Administrarea este comodă, de două ori pe săptămână.

Medicamentele nu diferă între ele din punct de vedere al intensității efectului, diferența fiind dată de potență.

Hidroclorotiazida (Nefrix) unitatea de doză = 25 mg. Este foarte des utilizat. Diureza începe să crească după o oră de la administrarea orală, este maximă la 2-4 ore și este maximă la 8-12 ore.

Butizida : unitatea de doză = 5 mg

Au apărut și medicamente fără structură tiazidică, dar cu aceleași efecte: Indapamida, Xipamida etc.

Indapamida are efect de durată mai mare: 24 – 48 h, iar efectul vasodilatator este mai intens. Se folosește în HTA.

3. *Medicamente antialdosteronice*

Sunt medicamente care blochează receptorii pentru aldosteron.

Spironolactona are un efect slab sau foarte slab. Timpul de latență al efectului este foarte lung 2-3 zile iar durata efectului: foarte lungă 3-5 zile. Urina eliminată este bogată în Na^+ și săracă în K^+ .

Efectul medicamentului este mai intens cu cât cantitatea de aldosteron este mai mare astfel el nu acționează deloc în lipsa aldosteronului, iar efectul poate fi foarte intens în prezența unei cantități crescute de aldosteron

Antialdosteronicele se folosesc în hiperaldosteronism:

a) primar – boala Conn – de regulă în monoterapie

b) secundar: - după administrarea unor medicamente: diuretice de ansă, tiazide

- unor boli: sindrom nefrotic, ciroză hepatică

- de regulă în hiperaldosteronism secundar se folosește în asociații cu diuretice de ansă sau tiazidice, asocierea fiind utilă datorită potențării efectelor, împiedică rii autolimitării efectului diureticilor de ansă, risc foarte mic de a produce tulburări ale potasemiei

- **reacții adverse:**

- hiperkaliemie - mult mai frecventă dacă se asociază antialdosteronice cu săruri de potasiu => niciodată nu se asociază antialdosteronice și săruri de potasiu.

- acțiune inversă față de aldosteron

Amilorid și Triamteren nu blochează receptorii pentru aldosteron. Efectul lor nu este foarte clar Pot acționa și în lipsa aldosteronului, dar clinic în aceste condiții efectul este foarte slab. Efectul lor crește în paralel cu creșterea concentrației de aldosteron

4. *Inhibitoare de anhidrază carbonică*

Acetazolamida are un efect diuretic foarte slab, mai slab ca la antialdosteronice; nu se folosește ca diuretic. Urina eliminată este bogată în Na^+ și are un pH alcalin.

Se poate folosi în: crize de mic rău epileptic (acționează pe o anhidrază carbonică cerebrală), crize de glaucom (mecanism neprecizat), ca diuretic pentru alcalinizarea urinei și în ulcer gastro-duodenal

5. Diuretice osmotice

În această grupă sunt cuprinse substanțe care se filtrează glomerular și rămân în urină, unde rețin echivalentul osmotic de apă, provocând eliminarea unei cantități mari de apă. Sarea din urină este ușor crecută, deoarece diminuarea concentrației ionilor de sodiu în lichidul tubular atrage sodiul peritubular către urina diluată.

Manitolul este o substanță hiperosmolară care se administrează inj iv și nu părăsește patul vascular. Se filtrează glomerular și nu se reabsoarbe. Crește presiunea osmotică a sângelui, determinând mobilizarea apei din țesuturi: este extrem de eficace în unele tipuri de edem acut: de ex cerebral Crește diureza; menține funcționalitatea glomerulului renal, chiar în condiții extreme: foarte util în insuficiența renală acută (previne agravarea bolii).

Creșterea presiunii coloidosmotice, determină creșterea volemiei de aceea este contraindicat în: Hta,

8. Medicația uterină

1. Ocitocice și tocolitice

Miometrul este un mușchi sincițial cu automatism propriu. Este influențat de factori externi astfel :

- nervoși : sistemul nervos simpatic pe α_1 produce contractie, iar pe β_2 relaxare.
 - sistemul nervos parasimpatic face contractie
- antacoide : PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ produce stimulare.
- hormoni :
 - ocitocina - are nivel maxim in preajma nasterii
 - estrogenii - cresc forta de contractie si cresc nr. de receptori pentru ocitocina.
 - progesteron - este relaxant

Ocitocile sunt medicamente care stimuleaza musculatura neteda uterina ; ocitocina si prostaglandinele stimuleaza contractiile fazice, ritmice, ale uterului. Sunt utilizate pentru inducerea si mentinerea travaliului.

Ergometrina si metilergometrina cresc tonusul uterin si sunt folosite in tratamentul metroragiilor postpartum.

Ocitocina este o peptida neurohipofizara. Astazi se foloseste ocitocina sintetica (Oxitocines, Syntocinon).

Ocitocina are rol in declansarea travaliului si reflexul ejectie al laptelui. Ca medicament stimuleaza motilitatea fazica, crescand frecventa si forta contractiilor ritmice.

Prezenta estrogenilor in cantitate mare determina o reactivitate crescuta a uterului gravidei la termen; Oxitocina declanseaza contractiile de tip fiziologic care permit expulzia copilului. Efectul este imediat, cu durata nu foarte lunga. Se administreaza i.m. (in carte scrie ca se administreaza in perfuzie i.v). Se poate administra si prin prizare sau sublingual, dar nu este prea eficient.

- **indicatii** :

- inducerea travaliului pentru o sarcina care nu este la termen, daca exista riscuri majore pentru mama sau fat.
- inducerea travaliului pentru sarcina ce a depasit termenul.
- sustinerea contractiilor uterine, daca sunt ineficiente, la inceputul si in timpul nasterii.

- **reactii adverse** :

- in caz de supradozare apare hipoxia fetala prin contractia tetanica a uterului care poate micșora periculos circulatia placentara.
- rupturi uterine.

Denoxitocina este un derivat de sinteza cu efect mai lent dar de durata mai lunga. Supradozarea provoaca suferinta fetala (hipoxie) si suferinta materna (ruptura uterina).

PGE₂ (Dinoproston, Minprostin E₂) si **PGF_{2α} (Dinoprost, Minprostin F_{2α}, Enzoprost)** stimuleaza contractiile fazice ale uterului si provoaca dilatarea colului. Sunt eficiente in orice faza a sarcinii.

Provoaca avort in primul si al II-lea trimestru de sarcina si sarcina imatura in al III-lea trimestru.

- **indicatii** :

- avort terapeutic daca exista riscuri majore
- perfectarea maturarii cervicale in ultimul trimestru de sarcina (dilatarea incompleta).
- inducerea travaliului la termen.
- tonefierea uterului, profilaxia hemoragiilor postpartum.

Se utilizeaza numai in caz de integritate uterina.

- **contraindicatii** :

- cezariana in antecedente
- contractii normale in timpul sarcinii

- **reactii adverse** :

- greata, varsaturi, diaree.
- cefalee, ameteli.
- in doze mari spasme uterine.

Dinoprostona se administreaza intravaginal.

- **indicatii** :

- inducerea travaliului, maturare cervicala
- avort terapeutic in trimestru II

Dinoprost se utilizeaza in avorul terapeutic in trimestrul II.

Sulprostona este derivat de PGE₂ . Dilata colul uterin inaintea intreruperii chirurgicale a sarcinii. Este folosita pentru avort in trimestrul II si pentru controlul hemoragiilor postpartum.

Metenoprost si **Carboprost** - sunt utilizate pentru controlul hemoragiilor.

Geneprost si **Misoprostol** (analogi de PGE₁) - se asociaza cu **Mifepristona** (antiprogestatil) in primele saptamani de sarcina producand avort farmacologic in 95 % din cazuri.

- **reactii adverse** :

- dereglari menstruale
- greata, voma
- dureri abdominale de intensitate mare.

2. Derivații de ergotamină

Ergotamina (Ergomet) - este un alcaloid din seara cornuta care creste frecventa si amplitudinea contractiilor uterine si are actiune uterotonica (mareste tonusul miometrului). Are actiune hemostatica uterina - consecutiv hipertoneiei, sunt inchise sinusurile venoase si poate fi oprita metroragia.

- **indicatii** :

- tratamentul si profilaxia hemoragiilor postpartum si postavortum.

Se foloseste sub forma de maleat, i.m. sau in urgente in injectii i.v.

- **reactii adverse** :

- creste brusc tensiunea arteriala
- scade circulatia maternofetala cu suferinta fetala.
- rupturi uterine.
- traumatizarea fatului
- embolie cu lichid amniotic.

- **contraindicatii** :

- inducerea travaliului (nu trebuie injectata pana nu apare prima manuta a copilului
- HTA, boli cardiace, AVC in antecedente.

Metilergometrina - produs de sinteza ; este un uterotonic mai activ decat ergometrina.

3. Tocoliticele

Tocoliticele sunt medicamente care provoaca relaxare si impiedica contractiile uterine.

- **indicatii** :

- profilaxia iminentei de avort
- profilaxia nasterii premature

1. **Agonistii β_2** - in timpul sarcinii creste numarul si reactivitatea receptorilor β_2 , stimularea simpatcului avand consecinte relaxante. Se inhiba contractiile uterine.

- **indicatii** : sunt utilizate in iminenta de avort, pericol de nastere prematura, hiperkinezie in timpul travaliului si pentru pregatirea operatiei cezariene.

In urgente, se introduc in perfuzie i.v ; pentru intretinerea efectului se recomanda injectii i.m. subcutanata, administrare orala sau rectala.

- **reactii adverse** :

- tahicardie, palpitatii
- tremor, anxietate, neliniste.

- **contraindicatii** :

- cardiopatie ischemica, aritmii
- insuficienta cardiaca.
- tireotxicoza
- metroragie.

Pentru efectul tocolitic sunt preferate stimulantele β_2 adrenergice selective care sunt mai bine suportate.

Se folosesc : **Fenoterol, Salbutamol, Terbutalina, Ritadrin.**

2. **Alcoolul etilic** - in doze relativ mari are proprietati tocolitice marcate. Se administreaza sub forma de solutie 10% in glucoza in perfuzii i.v. In doze mici administrate oral se poate utiliza pentru calmarea durerilor din dismenoree.

3. MgSO₄ - se foloseste in combaterea convulsiilor din eclampsie, cand se produce moartea fatului intrauterin. Este utilizat ca tocolitic in doze mari, fiind mai putin eficace ca Ritradinul.

Supradozarea provoaca deprimare cardiorespiratorie marcata si la mama si la fat, bloc neuromuscular la mama si depresie marcata la mama.

4. Antiinflamatoarele nesteroidiene - se folosesc : Indometacin, Acid acetilsalicilic, Ibuprofen. Acestea deprimam motilitatea uterina probabil datorita inhibarii sintezei prostaglandinelor (PG).

- **indicatii** :

- prevenirea nasterii premature
- calmarea dismenoreei.

Riscuri pentru copil : enterocolita necrotica, hemoragie intrauterina, moarte si in ultimul trimestru, inchidere prematura a canalului arterial.

5. Blocantele canalelor de Ca²⁺ de ex. Nifedipina are efect relaxant asemănător Ritadrinului, mai bun ca MgSO₄.

- **reactii adverse** : hipotensiune la mama si risc de hipoxie fetala.

4. Contracepția hormonală

Se folosesc asociații estrogeni-progestative sau produse cu un singur hormon.

- **mecanisme**:

1. inhiba ovulația prin feedback negativ.
2. produc modificări ale endometrului și motilității uterine, făcând uterul neprielnic nidării
 - progestatinul - îngroașă mucusul cervical, cu creșterea vâscozității.
 - estrogenii - provoacă contractii marcate ale musculaturii uterine.

La oprirea tratamentului, ovulația revine la primul ciclu în 1-5% din cazuri și de la al III-lea în 98% din cazuri.

Există risc de amenoree pentru 2-3 ani. După perioada lungă de tratament (4-6 luni) apare un rebound al ovulației și eventualele sarcini pot fi cu gemeni, tripleți.

Se administrează seara la aceeași oră. Protecția apare după 14 zile.

Progesteronul natural are efect androgenic.

Alte reactii adverse :

- voma , ameteli , cefalee (daca nu trec se schimba tratamentul)
- edeme
- crestere ponderala, hirsutism , acnee
- prin modificarea pH - ului vaginal , se pot dezvolta candidoze vaginale

Reactii adverse majore :

- accidente tromboembolice
- hiperglicemie in tratamente prelungite
- in timpul sarcinii , pot apare accidente la fat

Beneficii :

- contraceptie
- tratamentul polichistozei ovariene
- scad riscul de tumori de san , de cancer ovarian sau de endometru
- scad frecventa sarcinilor extrauterine

Anticonceptionalele interactioneaza cu : barbituricele , rifampicina , fenitoina (inductori enzimatici care reduc eficacitatea tratamentului cu estrogeni , prin accelerarea inactivarii lor hepatice).

Daca estrogenii sunt contraindicati se folosesc progestative.

Estrogenii sunt folositi si pentru contraceptia imediata (after day pill).Eficacitatea este de 99% daca se administreaza in maxim 3 zile. Dupa nidarea oului are efect avortiv.Se folosesc doze mari de estrogeni , iar repetarea se poate face peste un an.

- **efecte:**

- **efect dismorfogen** - apar tulburari de forma , de exp. sindactilie
- **efect teratogen** - alterare permanenta si majora a formei fatului ;de exp, anencefalia , cheiloschizis

Sarcina se imparte in 3 perioade majore:

1. perioada de ou - Efectul este tot sau nimic . Un medicament administrat in primele 35 de zile de amenoree (sau in primele saptamani de sarcina) nu ridica probleme.

2. perioada de embrion - are loc nidarea la sfarsitul saptamanii a 8-a .Este perioada critica pentru ca se formeaza aparatele si sistemele copilului.

3. fat - din sapt. a 8-a si pana la sfarsitul sarcinii

Exista medicamente care dau malformatii imediat , vizibile la nastere. Altele dau efecte la distanta , dupa nastere. De exemplu , tetraciclina afecteaza smaltul dintilor cu cresterea frecventei cariilor dentare. Dietil-stilbestrona produce carcinom vaginal in perioada reproductiva.

Studiile reproductive se fac pe rozatoare , nerozatoare si primate , obligatoriu la toate. Medicamentele se clasifica in mai multe categorii:

- categoria A- dupa studiile citate la om , sunt medicamente fara risc fetal.

De exp. vitamine (fara vitamina A)

- categoria B- studiile efectuate pe animale nu indica risc fetal (nici la a 3-a generatie) ; fara efecte adverse la om

De exp. penicilinele(nu strabat placenta)

- categoria C - studiile pe animale nu au evidentiat efecte adverse pe fat si nu exista studii la om. Medicamentele se pot utiliza daca beneficiile sunt mult mai mari decat riscurile .

In aceasta categorie intra majoritatea medicamentelor.

- categoria D- exista riscuri fetale evidente la animal sau ocazionale la om.

Se utilizeaza daca beneficiile sunt mult mai mari decat riscurile. De exp. fenitoina , carbamazepina (risc cam de 70-80%).

- categoria X- studiile arata clar , in proportie de 100% anomalii fetale grave → nu se utilizeaza in sarcina. De ex. chimioterapia, radioterapia. Daca totusi se incepe tratamentul, sarcina se intrerupe.

Alte medicamente cu risc :

- tetraciclilinele pot tulbura cresterea fatului.
- aminoglicozidele fac parte din categoriile C, D, producand oto si nefrotoxicitate.
- Tuberculostaticele fac parte din categoriile B,C. Netratat TBC-ul poate ucide fatul.
- Cloramfenicolul produce sindrom cenusiu : cianoza, anemie hemolitica, colaps, moarte.
- Digoxina - face parte din categoria C- traverseaza placenta, dar nu pare a produce anomalii la fat.
- Antiaritmicele se pot administra la mama pentru tratarea aritmiei fatului.
- Inhibitorii enzimei de conversie nu se utilizeaza : apar anomalii renale, anurie.

- Diureticele - se pot folosi doar tiazidele doar in primele 2 trimestre de sarcina, altfel apare trombocitopenie neonatala.

- Heparina face parte din categoria B. Anticoagulatele cumarinice produc hemoragii grave la fat, sau la nastere poate produce hiperplazie nazala, tasarea piramidei nazale.

9. *Chimioterapicele antibacteriene*

Chimioterapicele sunt substanțe capabile să distrugă sau să oprească multiplicarea diferitelor microorganisme patogene: bacterii, rickettsii, fungi, protozoare și helmiți. O substanță antimicrobiană ideală trebuie să prezinte o toxicitate selectivă și specifică asupra germenilor patogeni, fără a leza celulele organismului- gazdă. Toxicitatea selectivă este

determinată, de obicei, de inhibiția proceselor biochimice care există sau sunt esențiale la microorganismele patogene, dar nu și la om.

Chimioterapicele bacteriene sunt de 2 tipuri : de origine naturală (antibiotice) și de sinteză (chimioterapice propriu-zise).

Există 3 condiții pe care trebuie sa le îndeplinească un antibiotic :

- microbul care produce boala trebuie sa fie în spectrul de activitate al antibioticului.
- antibioticul sa pătrundă în formă activă la locul infecției.
- trebuie să se țină seama și de reacțiile adverse ale antibioticului

Microbii sunt clasificați după forma (coci, bacili, germeni spiralati) și în funcție de colorația Gram :

A. Bacili gram pozitivi : bacilul tetanic, clostridii.

B. Coci gram pozitivi : streptococi, stafilococi.

C. Coci gram negativi :Neisseria gonoree, meningitis.

D.Bacili gram negativi : Salmonella, Shigella, Yersinia (enterobacterii), Haemophyllus Influenzae.

E. Germeni de tranziție : Chlamidii, Rickettsii, Mycoplasme.

La început s-au descris 3 mari spectre :

- spectrul penicilinei G - acționează pe bacili gram + , coci gram +, coci gram - .
- spectrul aminoglicozidelor - acționează pe coci gram +/- , bacili gram -
- spectrul larg (Tetraciclinele, Cloramfenicolul) - acționează pe bacili sau coci gram + sau - , Rickettsii, Chlamidii, Mycoplasme.

Deficiențele acestei clasificări :

- nu cuprinde toți microbii (leptospire, spirochete, treponeme).
- nu face diferența între aerobi și anaerobi.
- nu ține seama de rezistența dobândită.
- există și un spectru îngust de tip Eritromicina → acționează pe bacili gram +, coci gram +, unele Chlamidii.
- Cefalosporinele nu sunt incluse ; spectrul variază în funcție de generație.
- spectrul penicilinei G nu include și stafilococii.

- **mecanisme de acțiune:**

Din punct de vedere al acțiunii asupra microbilor, se împart în :

Bactericide – cele care distrug microbii

Bacteriostatice – împiedică multiplicarea (de ex. Eritromicina, Tetraciclinele, Cloramfenicol, Sulfamide, Trimetoprim).

Bactericidele sunt de 2 feluri :

- de tip degenerativ – omoară microbii dacă aceștia se află în faza de multiplicare (de ex. Penicilinele și Cefalosporinele). Nu se asociază bactericide de tip degenerativ cu bacteriostatice.

- de tip absolut – omoară microbii indiferent de faza în care se află (de ex. Aminoglicozide). Acestea se pot asocia cu bacteriostaticele.

Există chimioterapice care au fie efect bacteriostatic, fie efect bactericid, în funcție de doză : la doze mici au efect bacteriostatic, iar la doze mari au efect bactericid.

1. Inhibarea sintezei peretelui bacterian.

Bacteriile au la exterior un perete celular cu rol în menținerea osmolarității bacteriene. Există chimioterapice care împiedică formarea acestui perete (Peniciline și Cefalosporine). Datorită inhibării sintezei peretelui și mediului hipertonic din celula bacteriană, se produce un influx masiv de apă până când bacteria se sparge. Deci, antibioticele de tip bactericid degenerativ, nu pot acționa decât în faza de multiplicare a bacteriei.

Specificitatea de acțiune a acestor chimioterapice este absolută, pentru nu pot acționa asupra celulelor organismului, și deci sunt puțin toxice pentru organism.

2. Inhibarea funcției membranei celulare bacteriene.

Prin acest mecanism acționează antibioticele polienice (Amfoterina B, Nistatina) și polipeptidice ; acestea pătrund în membrana celulară și realizează niște perforații prin care celula bacteriană pierde componente importante. Aceste antibiotice sunt bactericide de tip absolut. Specificitatea de acțiune este mică pentru că acționează predominant asupra membranelor care au o anumită compoziție fosfolipidică ⇒ sunt toxice pentru organism.

3. Inhibarea sintezei proteice.

Inhibarea sintezei proteice se realizează prin acțiunea asupra subunităților ribozomiale 30S și 50S. Unele antibiotice se fixează reversibil de cromozomii bacterieni și inhibă activitatea acestor ribozomi ; pentru că nu mai este posibilă sinteza proteică bacteriană, bacteria nu se mai poate multiplica. Deci, efectul acestor antibiotice este bacteriostatic.

Exemple : Tetraciclinele, Cloramfenicol, Macrolide, Lincomicina, Klindamicina.

Alte medicamente se fixează ireversibil de ribizomi (mai ales de subunitatea 30S), scot din funcțiune ribozomii respectivi și microbii mor. Efectul este bactericid. Exemple : Aminoglicozidele (Gentamicina, Kanamicinam, Neomicina).

Acțiunea este cu atât mai intensă cu cât metabolismul bacterian este mai intens.

În cea ce privește specificitatea de acțiune, există o zonă la nivelul cromozomului bacterian cu o anumită conformație sterică care permite fixarea chimioterapicului de cromozom.

4. Inhibarea sintezei acizilor nucleici.

A. Există o enzimă numită **girază** care face ca genomul să ocupe un spațiu minim în bacterie. Există chimioterapice ce inhibă giraza, de ex. Chinolonele (acid nalidixic, Ciprofloxacina, Ofloxacina). Materialul genetic se derulează în citoplasmă, transducția și metabolismul proteic sunt tulburate, sinteza proteică este alterată. La doze mici efectul este bacteriostatic, iar la doze mari bactericid.

Specificitatea de acțiune este legată de faptul că celulele organismului nu posedă girază.

B. Există chimioterapice care acționează specific asupra enzimelor legate de activitatea acidului nucleic, de ex. Rifampicina inhibă ARN polimeraza ADN-dependentă → nu se mai formează ARN mesager pe modelul ADN-ului cromozomial și nu se mai sintetizează proteinele bacteriene.

Specificitatea de acțiune este asigurată de faptul că ARN polimeraza ADN-dependentă este diferită de cea umană.

C. Sulfamidele au structură chimică asemănătoare cu aminoacidul paraanimobenzoic care este folosit de microbi pentru a-și sintetiza acid folic. Prin administrarea acestor medicamente nu se mai sintetizează acid folic, ci un analog care este inactiv metabolic, și nu mai este posibilă sinteza acizilor nucleici. Efectul este bacteriostatic.

Specificitatea de acțiune este asigurată de faptul că celulele organismului uman nu-și sintetizează acid folic.

- rezistența microbiană:

Un antibiotic nu acționează asupra tuturor microbilor ci asupra anumitor specii microbiene (speciile asupra cărora nu acționează se numesc rezistente).

Din punct de vedere didactic, rezistența microbiană este de 2 tipuri :

- *naturală* – există specii microbiene care nu sunt și nu vor fi sensibile la anumite chimioterapice. De ex. Chlamidiile, Riketsiile, Mycoplasmele nu au perete bacterian și deci Penicilinele și Cefalosporinele nu vor acționa asupra lor ; Sulfamidele nu acționează asupra bacteriilor care nu-și sintetizează acid folic.

- *dobândită* – este rezultatul unor modificări genetice și a unor procese de selecție. Anumite specii microbiene erau sensibile la un anumit chimioterapic, dar în timp s-au dezvoltat tulpini rezistente ; se poate întâmpla ca numărul tulpinilor devenite rezistente să fie așa de mare, încât întreaga specie a devenit rezistentă. De ex. Stafilococul auriu este rezistent la Penicilina G.

Totalitatea speciilor sensibile la un anumit antibiotic alcătuiesc spectrul de acțiune al antibioticului. În funcție de numărul de specii sensibile există 2 categorii de antibiotice :

antibiotice cu spectru îngust – active pe un număr limitat de specii microbiene. De ex. Penicilinele, Cefalosporinele, Macrolide, Aminoglicozide.

Antibiotice cu spectru larg – active pe un număr foarte mare de specii. De ex. Tetraciclinele, Cloramfenicol, Sulfamide.

Datorită apariției rezistenței dobândite, spectrul se îngustează progresiv în timp. Uneori, în cursul unui tratament, prin mutațiile rapide pe care le suferă bacteriile, apar mutații care sunt rezistenți la antibioticul respectiv.

Există 2 modalități de apariție a rezistenței dobândite :

- **brusc** - prezența medicamentului este un mecanism de selecție care înlătură germenii sensibili și favorizează dezvoltarea celor rezistenți. Persoana în cauză poate să se vindece, dar dacă transmite boala unei alte persoane acesta nu va mai putea fi tratat cu antibioticul respectiv. Acest fenomen poartă numele de: **single step**: Streptomicina, Rifampicina, Eritromicina.

- **lent (multiple step)** – pe parcursul unui tratament care a fost prost condus (s-au dat doze mici, sau tratamentul a fost de scurtă durată, sau administrarea dozelor s-a făcut la intervale mari) pot apare microbi toleranți la chimioterapicul respectiv ; dacă un alt bolnav este tratat tot incorect apar mutații care au toleranță și mai mare la medicamentul respectiv, și tot așa până apar tulpini rezistente. Această cale de apariție a rezistenței poate fi evitată prin practicarea de tratamente corecte. De ex. Penicilinele, Cefalosporinele, Cloramfenicol, Sulfamide.

În funcție de locul unde este situată gena care codifică rezistența, avem :

- *rezistență cromozomială* – gena se află la nivelul cromozomului bacterian.
- *rezistență extracromozomială* – la nivelul plasmidelor.

Rezistența cromozomială se poate transmite numai de la o generație la alta și nu este foarte penetrantă la nivel populațional. Se poate dezvolta la un bolnav, dar numărul bolnavilor infectați cu germeni rezistenți nu este mare. De ex. Chinolonele dezvoltă rezistență cromozomială.

Rezistența plasmidică se poate transmite între bacterii care aparțin unor tulpini diferite și uneori și la bacterii din specii diferite → anumite specii pot deveni rezistente la chimioterapice cu care nu au venit niciodată în contact primind rezistența de la alte tulpini.

Se pot dezvolta specii polirezistente → o specie microbiană este rezistentă la mai multe clase de chimioterapice neînrudite între ele.

Materialul genetic și plasmidele se pot transmite prin mai multe mecanisme :

Conjugarea – 2 bacterii se apropie una de alta, și una emite un pil sexual ; se transmite o plasmidă care poate conține 2 gene : una care codifică rezistența la un anumit chimioterapic (factorul R) și una care codifică pilul sexual (factorul de transfer al rezistenței =RTF). Dacă cealaltă bacterie primește ambele gene, devine rezistentă la antibioticul respectiv.

Transducția – trecerea unui factor RTF prin intermediul unui bacteriofag de la o bacterie la alta. De ex. Penicilinele.

Transformarea – bacteriile înglobează material genetic liber în mediul înconjurător (de ex. de la bacterii moarte) și bacteria devine rezistentă. Acest lucru se întâmplă în cazul infecțiilor plurimicrobiene și se poate transmite rezistența la specii diferite.

Transpoziția – este schimbul de fragmente de ADN între plasmide sau între o plasmidă și o parte a cromozomului.

Mecanisme prin care microorganismele pot deveni rezistente :

- uneori genele microbiene codifică enzime care distrug antibioticele. De ex. majoritatea Penicilinelor pot fi distruse de penicilază, Cefalosporinele de cefalosporinază.

- unele chimioterapice sunt foarte polare și nu pot pătrunde decât prin pori apoși (aminoglicozidele) → s-au dezvoltat microbi la care numărul acestor pori a scăzut foarte mult, adaptare care scade permeabilitatea și transportul membranelor pentru chimioterapicul respectiv.

- anumite chimioterapice se leagă de o anumită structură care presupune o anumită conformație sterică → s-au dezvoltat tulpini cu conformație sterică modificată. De ex. la Tetraciclină, Cloramfenicol.

- dezvoltarea unei căi metabolice alternative care scurtcircuitează reacția inhibată de chimioterapic (de ex. bacteriile rezistente la sulfamide utilizează direct acid folic).

- **toleranța microbială**

Reprezintă raportul între concentrația minimă bactericidă și concentrația minimă bacteriostatică.

Toleranța depinde de tipul de antibiotic.

Concentrația minimă inhibitorie (CMI)= concentrația cea mai mică de medicament care inhibă creșterea microorganismelor.

Concentrația minimă bactericidă (CMB) = concentrația cea mai mică de medicament care omoară microorganismele.

Toleranța depinde și de microbi : de ex. Stafilococul auriu poate fi tolerant față de Penicilina G. Față de Eritromicină, microbii au o toleranță intermediară ; aceasta poate fi folosită și la doze bacteriostatice și la doze bactericide.

- **farmacocinetica:**

Absorbția - unele antibiotice sunt distruse de aciditatea sucului gastric (de ex. majoritatea Penicilinelor), de aceea, sunt administrate numai injectabil. Alte antibiotice nu sunt distruse în tubul digestiv, dar având molecula foarte polară, nu se absorb (ex. Gentamicina, Kanamicina).

Aminoglicozidele administrate pe cale orală, realizează în tubul digestiv concentrații foarte mari și nu au efecte sistemice.

Alte chimioterapice se absorb bine, dar absorbția poate fi influențată de diverși factori.

Tetraciclonele formează cu ionii metalelor grele chelați inactive și neabsorbabili, de aceea nu se administrează concomitent cu lapte, iaurt sau medicamente antiacide.

Distribuția se face în mai multe structuri și țesuturi:

Aminoglicozidele nu străbat bariera hematoencefalică și deci nu sunt eficiente în tratamentul meningitelor, deși majoritatea microbilor care produc meningita sunt foarte sensibili la ele.

alte chimioterapice se concentrează preferențial în anumite structuri : Ampicilina realizează în bilă concentrații de 200 de ori mai mari ca în sânge, fiind foarte utilă în

tratamentul infecțiilor biliare. Cloramfenicolul se concentrează în ganglionii limfatici, fiind util în tratamentul febrei tifoide (în acest caz este mai activ ca Ampicilina care este bactericid).

Aminoglicozidele se concentrează în urină și în urechea internă (sunt oto și renotoxice) → sunt foarte active în infecțiile urinare.

Eliminarea se face urinar și prin metabolizare hepatică.

Aminoglicozidele se elimină pe cale urinară deci trebuie prudență în insuficiența renală (fie se evită, fie se administrează doze mici și la intervale mai mari de timp).

Penicilinele se elimină pe cale urinară ; sunt atât de puțin toxice, încât nu există nici un risc.

Tetracilinele, Cloramfenicolul se elimină prin metabolizare hepatică, deci trebuie prudență în insuficiența hepatică. Excepție : Doxiciclina (o tetraciclină) – se elimină prin retrodifuzie la nivelul colonului.

Reacții adverse – sunt de 3 tipuri:

Toxice – depind de doză și sunt cu atât mai intense cu cât dozele au fost mai mari. Există organe țintă pentru fiecare chimioterapic.

Aminoglicozidele sunt toxice pentru rinichi și perechea VIII de nervi cranieni.

Tetracilinele sunt toxice pentru ficat.

Cloramfenicolul este toxic pentru sânge și poate produce aplazie medulară.

Etambutolul poate produce nevrită optică retrobulbară.

Reacții alergice – Penicilinele și Sulfamidele. Cea mai sensibilizantă cale este cea cutaneo-mucoasă, și prin urmare nu se recomandă administrarea lor pe această cale. Manifestările sunt variate : urticarie, febră medicamentoasă, astm bronșic, până la șoc anafilactic.

Reacții biologice – sunt o particularitate a chimioterapicelor antibacteriene. Orice administrare a unui chimioterapic realizează o intervenție brutală în ecologia organismului. Dacă se administrează chimioterapice cu spectru larg pe cale orală este posibil să se distrugă flora saprofită a tubului digestiv și se creează posibilitatea repopulării colonului cu alți microbi. Pentru că repopularea se realizează în cursul tratamentului chimioterapic, se face cu microbi rezistenți. Pot apărea diaree, micoze ale tubului digestiv, etc. Unele specii saprofite produc vitamine (B și K). Tratamente foarte lungi cu chimioterapice cu spectru larg pot să produc fenomene de hipovitaminoză.

Dacă se administrează doze mari de chimioterapice bactericide în tratamentul unor boli produse de microbi care secretă endotoxine, prin distrucția masivă a microbilor, apar cantități crescute de endotoxine în sânge cu agravarea spectaculoasă a bolii → **reacția Herxheimer** – în sifilis, febră tifoidă, tuse convulsivă etc. În asemenea situații nu se oprește tratamentul (este o dovadă a eficacității tratamentului) ; este bine, însă să evităm acest lucru pentru că starea pacientului poate evolua până la șoc. Se începe tratamentul cu doze mai mici care se cresc ulterior.

În tratamentele cu chimioterapice imunitatea poate fi deprimată – dacă se administrează un tratament într-o boală suficient de precoce, microbii sunt omorâți atât de repede, încât contactul organismului cu microbii este atât de scurt încât nu se mai dezvoltă imunitate (de ex. fenomen descris la scarlatină).

Alte reacții adverse biologice se referă la dezvoltarea germenilor rezistenți și apariția suprainfecțiilor în cazul infecțiilor multimicrobiene prin înlăturarea componentei sensibile la chimioterapic.

- **antibioticoprofilaxia**

În pofida celor mai bune tehnici de asepzie și antisepsie, unele intervenții chirurgicale prezintă inerent un risc crescut de complicații infecțioase. Acestea pot fi semnificativ reduse prin utilizarea judicioasă a antibioticoterapiei profilactice. Riscul relativ de apariție a unei infecții postoperatorii este redat în următoarele.:

- risc 2-5% - intervenție „curată”, fără infecție preoperatorie și fără deschiderea unui tract (digestiv, genital etc).

- risc < 10% - intervenție „curată”, cu deschiderea tractului digestiv, biliar, genital și contaminare minimă (colecistectomie „programată”, rezecție gastrică, apendicectomie „simplă”, histerectomie).

- risc > 20% - intervenție în care există o contaminare tisulară inevitabilă (rezecție colonică, apendicectomie pentru apendicită gangrenoasă/perforată).

- risc > 30% - intervenție efectuată în prezență, sau impusă de o infecție pre-existentă (peritonite bacteriene difuze, abcese intraperitoneale, supurații retroperitoneale, perforații intestinale).

- risc > 50% - chirurgie colonică de urgență pentru perforații sau obstrucții lumenale.

Profilaxia antibiotică poate reduce cu până la 75% infecțiile postoperatorii în cazul intervențiilor cu risc de contaminare crescut, iar pentru operațiile cu risc mai mic poate chiar să elimine în totalitate acest pericol.

Administrarea profilactică a antibioticelor nu poate substitui măsurile riguroase de asepsie și antisepsie, executia tehnică atentă, pentru reducerea la minim a posibilităților de contaminare septică. Pentru a fi eficientă, profilaxia antibiotică trebuie să asigure concentrații serice ridicate ale drogului, superioare concentrației minime inhibitorii pe toată durata contaminării microbiene. Antibioticele vor trebui administrate imediat înaintea intervenției, astfel încât cheagurile de fibrină, seroamele, sau hema-toamele formate în aria operației, să conțină concentrații suficient de mari de chimioterapie. Realizarea acestui scop este posibilă prin administrarea primei doze de antibiotic cu cel mult o oră înaintea intervenției, sau preferabil imediat înaintea inducției anestezice. Este inutilă inițierea antibioticoprofilaxiei cu mai mult de 1-2 ore înainte de începerea operației. Antibioticele vor fi administrate în dozele și la interele utilizate în antibioticoterapia curativă. O singură doză este suficientă dacă antibioticul administrat parenteral atinge rapid concentrația bacteri-cidă, dacă intervenția nu durează excesiv de mult, dacă inocularea septică este minimă și dacă intervenția nu decurge cu pierdere importantă de sânge. Când aceste condiții nu sunt îndeplinite, este preferabilă repetarea dozei de antibiotic la un interl de circa 4-6 ore. Alegerea antibioticului trebuie făcută în concordanță cu germenii presupuși a fi implicați în contaminarea chirurgicală. Astfel, în chirurgia intestinală trebuie acoperit spectrul aerobilor gram-negativi și al anaerobilor fecali (*Bacillus fragilis*), pentru sfera biliară se dă atenție gram-negativilor enterici (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococi*, *Pseudomonas*), iar în chirurgia ginecologică ținta principală o constituie germenii anaerobi (*Bacteroides*, *Clostridium*), dar și *Staphylococcus aureus*, enterococii (*Enterococcus faecalis*). Ori de câte ori este posibilă conturarea spectrului microbial (bilicultură, secreții peritoneale), acest lucru este extrem de benefic pentru eficiența antibioticoprofilaxiei. Antibioticele nu trebuie să aibă niveluri ridicate de toxicitate și risc crescut de reacții adverse, nu trebuie să fie de „prima linie”; de exemplu, se evită utilizarea „profilactică” a cefalosporinelor de generația a III-a. Alegerea lor trebuie să țină seama și de raportul cost-eficiență. Antibioticoterapia în regimuri „standard” nu fi aplicată de rutină tuturor intervențiilor chirurgicale.

Este total nerecomandabilă o astfel de strategie în operațiile „curate” din următoarele motive:

- plagile operatorii se- pot contamina cu flora microbiana insensibila la antibioticul utilizat in profilaxie;

- se pot selecta tulpini rezistente ce implica riscuri crescute de aparitie a unor infectii intraspitalicesti;

- costurile si reactiile adverse posibile reduile (insuficienta renala, hipoacuzie, anafilaxie, eruptii cutanate, infectii fungice, enterocolite pseudomem-branoase), depasesc evident minimele antaje obtinute prin antibioticoprofilaxie in operatiile „curate”.

Principalele tipuri de interventii chirurgicale in care antibioticoprofilaxia si-a dovedit beneficii clinice evidente:

1. Interventii cu risc septic in sfera gastroduo-denala: stenoza pilorica, hemoragie digesti superioara, ulcer sau cancer gastric.

2. Interventii cu risc septic in sfera hepato-bili-ara: colecistita acuta, angiolita, pancreatita acuta, litiaza de cale biliara principala.

3. Rezektii de intestin subtire sau rezektii co-lonice; cand astfel de operatii se efectueaza „programat”, profilaxiei antibiotice intravenoase tre-buie sa i se adauge pregatirea mecanica a intestinului (wash-out) si reducerea septicitatii intralumenale prin administrarea per os de Neomicina si Eritromicina inaintea interventiei.

4. Apendicectomie.

5. Amputatii de membre pentru ischemie acuta sau cronica.

6. Cura chirurgicala a eventratiilor prin protezare cu plasa.

7. Arsuri intinse, cu indice prognostic peste 40.

8. Plagi accidentale ale membrelor cu potential septic ridicat.

9. Plagi penetrante si/sau perforante toraco-pulmonare si abdominale.

10. Fracturi deschise.

Scheme uzuale de antibioticoprofilaxie in chirurgie:

- Chirurgia gastroduodenala: Cefalosporina.

- Chirurgia biliara: Cefalosporina + Aminoglicozid:Unasyn sau Augmentin.

- Chirurgie intestinala si colonica: Cefalosporina + Metronidazol; Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol; Unasyn sau Augmentin + Metronidazol.

- Apendicectomie: Metronidazol (iv sau rectal) ± Cefalosporina.

- Amputatiile unor segmente ale membrelor: Penicilina + Metronidazol.

- Plagi penetrante toraco-abdominale: Cefalosporina + Metronidazol. Ciprofloxacina + Metronidazol.

- Politraumatisme: Cefalosporina; Aminoglicozid + Clindamicina.

- Arsuri intinse: Cefalosporina; Unasyn sau Augmentin.

- Chirurgia ginecologica: Cefalosporina + Metronidazol.

Daca in cursul interventiei chirurgicale apare un timp septic important neprezut (deschiderea accidentala a unui lumen septic, deschiderea de colectii purulente, granuloame suprainfectate), se recomanda administrarea imediat a unui antibiotic corespunzator florei obisnuite a segmentului respectiv. Cand contaminarea este importanta, se poate continua antibioterapia postoperator cu inca 2-3 administrari. Conduita cea mai corecta in aceste cazuri o constituie insa trecerea fara rezerve de la intentia antibioticoterapiei profilactice la o antibioticoterapie curativă propriu-zisa.

- **antibioticoterapia curativa**

Adeseori, in practica chirurgicala, pentru tratamentul optim al unui proces septic, in completarea interntiei operatorii, este necesara instituirea cat mai precoce a antibioticoterapiei. Acesta se bazeaza pe anumite principii care se cer respectate cu strictete:

1. silirea oportunitatii antibioticoterapiei, formularea unui diagnostic etiologic pe baza datelor clinice si paraclinice. Antibioticul nu este un anti-piretic. Febra singura nu constituie indicatie pentru antibioticoterapie. in febra de origine neclara, este obligatorie efectuarea hemoculturilor atat pe medii aerobe (pe cel putin trei substraturi nutriti diferite), cat si pe medii anaerobe (cel putin doua), de preferinta in timpul frisonului sau al ascensiunilor febrile.

2. inaintea initierii antibioticoterapiei, este obligatorie evaluarea potentialului de reactii alergice printr-o anamneza atenta si efectuarea testului intra-dermic de sensibilitate fata de drogul ce urmeaza a fi utilizat.

3. Orice antibioticoterapie trebuie sa se bazeze in final pe izolarea agentului etiologic. in lipsa acestei posibilitati, pentru inceput trebuie ales antibioticul pe criteriile clinico-statistice; in baza examenului clinic, a semnelor si simptomelor, se incearca silirea unui diagnostic etiologic de probabilitate.

Cunoscand germenii mai frecnt implicati in respectivul proces infectios si sensibilitatea acestora fata de dirse antibiotice, chirurgul trebuie sa aleaga drogul susceptibil a fi cel mai indicat (ca actiune, spectru, penetrabilitate, reactii adrse, pret de cost). Se initiaza ceea ce se numeste in mod obisnuit terapia antiinfectioasa \"empirica\".

Efectuarea unui preparat microscopic lama-lamela in coloratie gram (bacterioscopie directa), permite de multe ori orientarea diagnosticului etiologic cu 1-3 zile mai devreme decat o poate face rezultatul bacteriologic al mediilor de cultura.

4. Ulterior, tratamentul initial poate fi reconsiderat in functie de evolutia clinica a pacientului, toleranta fata de antibiotic, evolutia in dinamica a datelor de laborator, rezultatul examenului bacteriologic si al antibiogramei. Adeseori, chirurgul este pus in fata unor decizii dificile datorate diferentelor dintre datele bacteriologice si raspunsul clinic la terapia initiala antimicrobiana. Trebuie cunoscut faptul ca in anumite circumstante, datele de laborator nu sunt in mod necesar superioare unei decizii bazate pe criterii clinice, mai ales cand raspunsul clinic sustine ferm diagnosticul etiologic initial si alegerea antibioticului.

5. Antibioticul ales trebuie sa raspunda urmatoarelor cerinte:

- sa cuprinda in spectrul sau de actiune etiologia microbiana presupusa/precizata de examenul bacteriologic; nu se vor folosi antibiotice cu acoperire larga atunci cand cele cu spectru mai ingust sunt eficiente;

- sa dezvolte o concentratie suficient de ridicata (bactericida) in focarul infectios;

- sa fie cat mai putin toxic pentru organism (extrem de important in conditiile in care pacientul prezinta sau este susceptibil de a dezvolta insuficiente multiple de organ);

- toleranta antibioticului sa fie connabila, pentru ca prin entualele reactii adrse sa nu afecteze suplimentar conditia biologica a bolnavului;

- sa nu fie contraindicat (sarcina, reactii alergice in antecedente), sa fie compatibil cu entualele tare biologice ale pacientului (insuficienta hepatica sau renala, diabet), sa nu produca interferente medicamentoase majore cu alte droguri administrate simultan;

- ori de cate ori este posibil, se va da preferinta monoterapiei antibiotice;

- la calitati similare (mai sus), se va prescrie antibioticul cu pret de cost mai redus.

6. Silirea schemei de tratament are in dere urmatoarele aspecte:

- dozele se fixeaza in functie de gravitatea infectiei, greutate corporala, pragul de toxicitate a antibioticului, importanta reactiilor adrse, existenta unor disfunctii organice sere (renale sau hepatice);

- administrarea va fi efectuata parenteral, intra-muscular sau intranos (in perfuzie sau in bolus). Se va da preferinta unei variante sau alteia in functie de starea pacientului (la cei cu afectiuni chirurgicale calea orala rareori este utilizabila), caracteristicile farmacodinamice ale antibioticului, forma sa de prezentare, de seritatea procesului septic. Infectiile sere

constituie spre exemplu indicatie ferma pentru administrarea endonoasa. Cand un antibiotic trebuie administrat intranos, sunt de luat in dere anumite precautii: dizolvarea in solutii izotone saline sau glucozate, evitarea amestecului cu orice alt drog in solutia perfuzabila, ritm intermitent de administrare pentru a preni iritarea nelor si tromboflebita, schimbarea abordului nos pentru antibioterapie dupa 72 de ore in scopul evitarii suprainfectiei;

- intervalul de administrare este conditionat in primul rand de timpul de injumatatire a concentratiei serice pentru fiecare antibiotic in parte, precum si de rata de inactivare si de eliminare a acestuia din organism;

- durata antibioticoterapiei prezinta o anumita variabilitate in functie de natura procesului septic impotriva caruia se adreseaza. in general, un antibiotic ce se dodeste a fi eficient (clinic, biochimic si paraclinic), va fi administrat pe o perioada de cel putin cinci zile, media fiind de sapte zile. Oprirea terapiei antiinfectioase este indicata dupa cel putin 48 ore de afebrilitate a pacientului. Exista fireste si situatii in care durata antibioticoterapiei este cu mult mai mare, de chiar trei-patru saptamini, asa cum este cazul in anumite forme de septicemii, supuratii torpide retroperi-toneale etc.

7. Nu se vor inlocui intempestiv antibioticul sau asocierea de antibiotice daca deferscenta nu se produce imediat (dupa prima administrare). Chiar si sub cele mai eficiente asocieri de antibiotice, febra poate sa scada abia dupa 36-48 de ore. Cand antibioticoterapia nu produce rezultatul scontat in trei-patru zile, sunt de luat in considerare urmatoarele cauze posibile:

- etiologie microbiana gresit interpretata (atentie la virusuri sau fungi), rezultate eronate ale examinarii preliminare pe frotiu sau ale examenului bacteriologic dupa insamintarea pe medii de cultura;

- alegere gresita a antibioticului din punct de dere al spectrului de actiune;

- antibioticul nu ajunge in focarul septic sau este inactivat la acest nil de modificarile locale de pH si/sau de aerofilie;

- schema de tratament inadecvata ca doze, interval si cale de administrare;

- aparare antiinfectioasa deficitara a organismului;

- persistenta febrei care poate aa si alte cauze decat cele infectioase: febra medicamentoasa, flebita de cateter, infectie urinara dupa sondaj cal, tromboflebita profunda, febra paraneopla-zica etc.

- **antibiograma - ghid pentru antibioticoterapie**

Antibiograma constituie metoda paraclinica de apreciere a sensibilitatii/rezistentei germenilor micro-bieni fata de diferite antibiotice. O prima categorie de informatii sunt oferite de antibiograma calitati ce apreciaza germenii ca fiind sensibili, rezistenti sau cu un comportament intermediar. A doua maniera de efectuare este determinarea cantitati a sensibilitatii germenilor fata de antibiotic; prin aceasta se stabileste atat concentratia minima inhibitorie cat si concentratia minima bactericida. Constituie singura metoda prin intermediul careia se poate realiza o antibioticoterapie cu aderat „tintita\” asupra bacteriilor implicate etiologic in procesul septic. Pentru a raspunde insa acestui deziderat, antibiograma trebuie sa indeplineasca anumite conditii:

- Recoltare corecta a produsului biologic, transport si stocare adecata.
- Standardizare a metodologiei de lucru.
- Reproducerea cat mai fidela „in vitro\”, a conditiilor de dezvoltare bacteriana „in vivo\” (medii de cultura si de pH adecate, temperatura, conditii de aerobioza/anaerobioza).
- Utilizarea unor concentratii de antibiotice abile cu nivelele realizabile terapeutic.
- Testare la o gama suficient de larga de antibiotice; pentru germenii rezistenti la drogurile uzuale sunt obligatorii retestari cu antibiotice de „rezervă”.

Interpretarea datelor oferite de antibiograma

Practica antibioticoterapiei a evidentiat pregnant un aspect de mare importanta: exista adeseori discrepante majore intre rezultatele oferite de antibiograma si cele obtinute „in vivo\”. Este bine ca datele antibiogramei sa fie interpretate cu prudenta deoarece pana la 20% din rezultate pot fi fals-pozitive sau fals-negative deoarece:

- Germenii izolati din produsul patologic nu sunt cei responsabili pentru procesul infectios.
- Dintre germenii patogeni implicati, doar o parte sunt selectati si testati. Antibioticul astfel ales, poate insa sa nu acopere si spectrul celor neselectati pe mediile de cultura.
- Antibioticele nu pot niciodata inlocui drenajul, ecuarea si debridarea corecta a unei colectii purulente.
- Suprainfectia constituie o eventualitate reduita in special in cursul antibioterapiei prelungite, cand noi germeni ii „inlocuiesc” pe cei initiali.
- Antibioticul nu poate realiza in focarul infectios concentratii suficient de ridicate ca urmare a particularitatilor de absorbtie, distributie si penetrare tisulara, a inactirii prin conditii locale defavorabile (pH, aerobioza).

- Posibilitatea aparitiei de tulpini rezistente.
- Cauze metodologice, efectuarea antibiogramei fara metode standardizate, vicii de tehnica in executare.

Utilizarea practica a datelor oferite de antibiograma se sprijina pe anumite reguli rezultate din „confruntarea” permanenta dintre clinica si laboratorul de microbiologie:

- Se vor putea administra numai antibioticele dovedite active (calitativ si cantitativ) in urma efectuarii antibiogramei.

- Daca mai multe droguri sunt active fi ales acela care intruneste cele mai multe calitati: poso-logie, penetrabilitate, concentratie inalta si efect bactericid maxim in focarul septic, toleranta si reactii adverse minime.

- Utilizarea unui antibiotic „activ” se face cu precautie, tinand seama de posibilele discrepante prezentate anterior.

- Nu se utiliza niciodata un antibiotic fata de care s-a constatat rezistenta microbiana.

- **asocieri de antibiotice in practica chirurgicala**

Indicatiile asociilor antibiotice in tratamentul infectiilor chirurgicale trebuie silite cu mult discernamant. Dintre acestea sunt:

- Tratamentul imediat al infectiilor severe la pacienti aflati in stare grava, cu insuficienta multipla de organe sau imunodeprimati.

- Infectii masive cu flora microbiana mixta (aeroba si anaeroba) virulenta, la politraumatizati, peritonite neglijate hiperseptice, procese supurative extensive.

- Pentru a obtine un efect bactericid sinergie in anumite situatii in care o combinatie de antibiotice este mai probabil sa stapaneasca sepsisul decat ar putea sa o faca un singur drog. Activitatea si-nergica sau aditiva este definita prin reducerea concentratiei inhibitorii minime sau a celei bactericide minime pentru fiecare din drogurile asociate. in acest fel, fiecare dintre antibiotice dobandeste o eficienta sporita. Exemplul clasic il constituie asocierea p-lactamina si un aminoglicozid.

Sinergismul antimicrobian se poate obtine prin mai multe modalitati:

- unul dintre droguri inhiba enzima microbiana susceptibila de a-l inactiva pe cel de-al doilea; exemplu este asocierea inhibitor de p-lactamaza (sulbactam, acid clavulanic, tazobactam), cu p-lactamine;

- blocarea secventiala a etapelor meolice bacteriene. Asa este cazul combinatiei Trimetoprim (ce inhiba reducerea folatilor), cu Sulfometoxazol (care blocheaza utilizarea extracelulara a acidului para-aminobenzoic);

- unul dintre droguri favorizeaza patrunderea celuilalt in microorganism, amplificand deci efectul bactericid. Aceasta interrelatie sinergica este exemplificata de asocierea p-lactamina ce fragilizeaza peretele bacterian, facand facila penetrarea in interior a aminoglicozidelor.

Dintre cele mai frecvente asocieri antibiotice utilizate in practica chirurgicala retinem sunt:

1. p-Lactamina + Aminoglicozid +/- Clindamicina sau Metronidazol.
2. p-Lactamina + inhibitor p-lactam + Aminoglicozid.
3. Cefalosporina + Aminoglicozid.
4. Cefalosporina + Metronidazol.
5. Ciprofloxacina + Metronidazol.
6. Aminoglicozid + Clindamicina.

Astfel, in peritonitele acute difuze sau localizate, supuratiile retroperitoneale, colecistite acute, angiocolite, deoarece in cele mai multe cazuri etiologia bacteriana nu poate fi precizata inainte de 48 de ore, este imperios necesara instituirea unei asocieri antibiotice care sa acopere in medie trei-cinci specii aeroabe si anaerobe. Daca procesul infectios nu pare de o gravitate deosebita se poate incepe cu:

- Cefalosporina de generatia a II-a si aminoglicozid.
- Aminoglicozid si Clindamicina sau Metronidazol.
- Ticarcilina / Clavulanat.
- Ampicilina / Sulbactam.
- Amoxicilina / Clavulanat.

Cand potentialul septic este major se poate recurge la asocieri mai agresive:

- Cefalosporina de generatia 1 II-a + Metronidazol sau Clindamicina.
- Piperacilin / Tazobactam.
- Imipenem / Cilastatin ± Clindamicin sau Metronidazol.

Principalele dezavantaje ale asocierilor antibiotice se pot sintetiza in urmatoarele: Odata cu instituirea unei astfel de terapii anti-infectioase, chirurgul poate incerca falsa senzatie de siguranta in ceea ce priveste evolutia pacientului, cu diminuarea eforturilor de a incerca silirea unui diagnostic etiologic. Cu cat numarul de droguri este mai mare, cu atat

crește riscul și severitatea potențială a reacțiilor adverse. Nu se asociază niciodată antibiotice din aceeași grupă. În unele situații, un antibiotic îl poate antagoniiza pe celălalt. Exemple clasice sunt: Tetraciclina sau Cloramfenicolul versus Penicilina sau Ampicilina. Blocarea multiplicării de către cele bacterio-statice, nu mai permite acțiunea p-lactaminelor active doar în cursul diviziunii bacteriene.

- **clasificarea chimioterapicelor - după structura lor chimică de bază.**

Antibiotice:

1. **p-Lactaminele** - în această grupă sunt incluse: penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii și monobactamii.

a. Penicilinele pot fi clasificate în:

- Benzilpeniciline (Penicilina G).
- Fenoxipeniciline (Penicilina V).
- Peniciline antistafilococice (Oxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina)
- Aminobenzilpeniciline (Ampicilina, Amoxicilina, Pivampicilina).
- Amidinopeniciline (Mecilinam, Pivmecilinam).
- Carboxipeniciline (Carbenicilina, Ticarcilina, Temocilina).
- Ureidopeniciline (Azlocilina, Mezlocilina, Piperacilina, Apalcilina).

b. Cefalosporinele constituie în prezent cel mai larg și mai frecvent folosit grup de antibiotice. Sunt în mod obișnuit împărțite în trei generații, însă la fel de importante sunt diferențele între membrii aceleiași grupe.

- Generația I (Cefalotina, Cefazolina, Cefalexin, Cefadroxil, Cefradin).
- Generația II (Cefamandola, Cefuroxim, Cefoxitim, Cefotiam, Cefaclor).
- Generația III (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Latamoxef, Cefixim).

c. Carbapenemii reprezentați de Imipenem, Mero-penem.

d. Monobactamii au ca principal exponent Aztreonamul.

2. **Aminoglicozidele** sunt împărțite în trei generații:

- Generația I (Streptomycină, Kanamicină, Neomicină).
- Generația II (Gentamicină, Tobramicină, Sisomicină).
- Generația III (Netilmicină, Amikacină, Dibekacină, Sagamicină).

3. **Tetraciclina**

- Generația I cuprinde Tetraciclina, Oxitetraciclina, Rolitetraciclina
- Generația II este reprezentată de Doxicilina și Minocilina.

4. **Macrolidele:** Eritromicina, Spiramicina, Josamicina, Claritromicina, Azitromicina, Roxitromicina.

5. **Cloramfenicolul**

6. **Lincosamidele:** constituie o grupa redusa de antibiotice din care fac parte Lincomicina si Clindamicina.

7. **Glicopeptide:** Vancomicina constituie in prezent singurul antibiotic disponibil in practica.

8. **Polipeptide ciclice**

9. **Ansamicinele**

10. **Griseofulvina**

Chimioterapicele de sinteză:

1. **Antibacteriene:**

- sulfamidele și sulfonele
- trimetroprimul
- acidul aminosalicilic
- etambutolul
- nitrofurantoina
- izoniazida
- chinolonele

2. **Antifungice:**

- derivații imidazolici
- tolnaftatul

3. **Antiprotozoare:** Metronidazolul

1. β -lactamicele

1. **Penicilinele** sunt unele dintre primele antibiotice, fiind descoperită înaintea lui Alexander Fleming, în anul 1928, de medicul englez John Scott Burdon-Sanderson, dar neputând fi purificat, a cauzat o serie de intoxicații. Ea acționează în special asupra bacteriilor gram pozitive. În prezent multe tulpini de bacterii au devenit prin folosirea irațională a antibioticului penicilino-rezistente. Sunt derivați de la acidul penicilanic. Modificarea foarte mică a structurii duce la inactivarea proprietăților antibiotice.

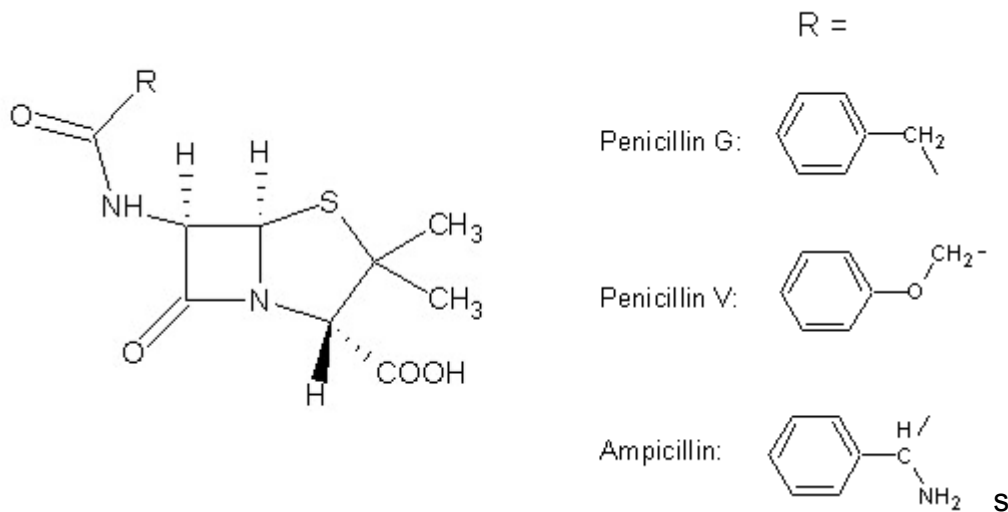
- **structura:** are formula chimică $C_{14}H_{18}N_2O_4S$

- o legătură β lactamica, ce poate fi desfacută de unele enzime bacteriene numite β lactamaze \rightarrow acidul penicilanic este inactivat.

- o legătură amidică, ce poate fi desfacută de unele enzime bacteriene \rightarrow amidaze. Înlocuirea unui radical cu alt radical de sinteză duce la formarea penicilinelor de semisinteză, ce păstrează nucleul de origine naturală. Radicalul de sinteză R_1 este important pentru că, de regulă, acest radical influențează spectrul activității antibacteriene.

- radicalul R \rightarrow are importanța farmacocinetică.

Nucleul comun explică proprietățile comune ale penicilinelor, inclusiv mecanismul de acțiune.



- **mecanism de acțiune** : împiedică formarea peretelui bacterian, având efect bactericid degenerativ.

La sinteza peretelui bacterian participă 30 de enzime bacteriene. Sinteza are loc în 3 etape, intra și extracelular.

În mare, peretele bacterian este format din lanțuri peptidice (peptidoglican), paralele cu membrana celulară. Ulterior, în cursul sintezei, aceste lanțuri sunt solidarizate de legături transpeptidice.

Penicilina G se leagă în principal, de enzime ce funcționează ca transpeptidaze. Proteinele enzimele bacteriene de care se leagă penicilina G sunt PBP (Penicilin binding proteins). Nu toate penicilinele se leagă de aceste PBP → se pot asocia 2 peniciline, efectul obținut fiind de sumativitate.

Unele PBP nu contribuie la formarea peretelui bacterian. Foarte probabil, există PBP implicate în formarea septului transbacterian ce asigură forma bacililor, iar fixarea penicinelor de aceste PBP duce și la o modificare de formă a microbului → bacilii devin sferici, filamentosi → se degradează mai ușor.

a. Benzilpeniciline

Înlocuirea radicalului R_1 , din structura acidului penicilanic, cu benzil → *Benzilpenicilina* = **Penicilina G**.

Ea există în două forme: potasică și sodică.

este un antibiotic bactericid față de cocci gram-pozitivi și gram-negativi, unii bacili gram-pozitivi, spirochete și actinomicete. Sunt deosebit de sensibili streptococii, pneumococii, gonococii, meningococii, germenii gangrenei gazoase, bacilul carbunos, actinomicetele, spirochetele; majoritatea tulpinilor de stafilococ au devenit rezistente (stafilococi penicilinazosecretori). Efectul antibacterian este rapid și de durată relativ scurtă. Realizează concentrații plasmatiche mari (ativ cu Penicilina V și cu Moldamin).

- indicații:

Infecții cu germeni sensibili: pneumonie, empiem, meningită cu pneumococ, endocardită cu streptococ ridans (în asociație cu streptomycină sau gentamicină), meningocemie, meningită cu meningococ, infecții severe cu anaerobi, sifilis (neurosifilis, sifilis cardiovascular, sifilis congenital la nou-născuți), actinomicoză, antrax, gangrenă gazoasă, tetanos, infecții cu *Listeria*; sterilizarea purtătorilor de bacili difterici; profilactic, la bolnavii cu valvulopatii care suferă intervenții dentare (se asociază cu streptomycină) și cu ocazia intervențiilor pe intestin sau tractul genito-urinar (se asociază cu streptomycină, kanamicină sau gentamicină). Se preferă penicilinei G sodice în caz de retenție hidrosalină.

- **mod de administrare:**

In injectii intramusculare, in injectii intravenoase sau in perfuzii intravenoase, obisnuit 1 200 000-6 000 000 u./zi la adulti si 400 000-1 200 000 u./zi la copii, fractionat, la 4-8 ore interval; in infectiile grave, injectii sau perfuzii intravenoase cu 10-50 milioane u.i./zi.

- **reactii adverse:**

Reactii alergice: urticarie (relativ frecvent), edem angioneurotic, febra, inflamatii articulare (rar), dermatita exfoliativa, soc anafilactic (foarte rar) - atentie! sunt posibile accidente anafilactice acute letale, suprainfectii cu Proteus, Pseudomonas, Candida; convulsii (la doze mari, intravenos), anemie hemolitica, leucopenie, trombocitopenie, nefropatii (la dozele mari, rareori); reactie Herxheimer, uneori, la prima injectie de penicilina in sifilis; durere la locul injectiei intramusculare.

- **contraindicatii:**

Alergie la penicilina - instituirea tratamentului cu Penicilina G sau alte peniciline (alergia este incrucisata), pe orice cale si in orice doze, impune investigarea anamnestică ingrijita, pentru decelarea eventualelor reactii alergice specifice in antecedente si etarea accidentelor de acest tip; prudenta la bolnai cu diferite afectiuni alergice; folosirea in aplicatii locale trebuie etata (provoaca frecvent sensibilizare). Prudenta cand se administreaza doze mari la bolnai cu insuficienta cardiaca (aport de potasiu). Poate interfera cu determinarea urobilinogenului si a glucozei urinare.

Procain-Penicilina este putin solubila in apa → medicamentul se absoarbe relativ greu de la locul injectarii i.m. avand efect retard. Aceasta absorbtie lenta prelungeste timpul de mentinere a Penicilinei G in organism → exista concentratii serice active si la 24 de ore de la administrare. De aceea, intervalul intre 2 administrari este mai mare decat la Penicilina G → este mai usor acceptata de bolnavi. De asemenea, un alt avantaj ar fi faptul ca Procain-Penicilina este mai putin dureroasa la administrarea i.m.

- **reactii adverse:** la reactiile adverse al Penicilinei G (in special cele alergice) se adauga si riscul alergiei la Procaina (atentie la pacientii tratati cu Gerovital).

Benzatin Bezilpenicilina (Moldamin): este mai putin solubil decat Procain Penicilina G si se absoarbe mai greu decat aceasta de la locul administrarii → realizeaza concentratii serice mici pe durata foarte lunga (raman urme plasmatiche si la 28 de zile de la 1 administrare i.m.). De aceea, este putin activa in tratamentul infectiilor acute.

Se foloseste in :

- profilaxia infectiilor streptococice la pacientii ce au avut reumatism articular acut.
- in tratamentul sifilisului, pentru ca realizeaza concentratii constante pe termen lung de Penicilina G.

Se administreaza 1 data pe saptamana.

b. Phenoxipeniciline (Penicilina V) este sarea de potasiu a acidului 3,3 dimetil-7-oxo-6((fenoxiacetil)amino)-4-tio-1-azabicyclo(3,2,0)heptan-2-carboxilic. Fenoximetilpenicilina este un antibiotic din clasa penicilinelor sensibile la beta-lactamaze. Actiunea sa bactericida se datoreaza inhibarii biosintezei mucopeptidelor din membrana celulara. Este foarte activa in vitro fata de streptococi (grupele A, C, G, H, L si M), exceptand *Streptococcus faecalis*, fata de pneumococi si stafilococi neproducatori de penicilinaza. Alte microorganisme sensibile la penicilina V: *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*, *Neisseria gonorrhoeae*. *Treponema pallidum* este foarte sensibila la fenoximetilpenicilina potasica. Sunt rezistenti la penicilina V stafilococii producatori de penicilinaza si bacilii gramnegativi. Rezistenta observata indeosebi la anumite tulpini de stafilococi este legata de producerea unei penicilinaze care scindeaza nucleul beta-lactamic, anihiland astfel activitatea antibacteriana.

- **farmacocinetica:**

Absorbtie si distributie: Penicilina V este o penicilina naturala acido-rezistenta, putand fi administrata pe cale orala. Se poate administra si in timpul meselor, desi s-au observat nivele serice usor mai ridicate in cazul administrarii à jeun. Pentru formularea propusa de Europharm S.A s-a obtinut la dizolvarea efectuata in vitro o constanta de viteza k (min⁻¹) egala cu 0,139, dizolvarea fiind completa in 25 de minute. Nivelele sanguine sunt de 5 ori mai ridicate decat in cazul penicilinei G administrate oral (aceeasi doza). Picul seric este de aproximativ 0,7 mcg/ml dupa o doza de 125 mg (200 000 UI) si variaza intre 3-5 mcg/ml dupa o priza de 250 mg (400.000 UI) respectiv 500 mg (800.000 UI). Dupa absorbtie, penicilina V se leaga de proteinele plasmatice in proportie de 80 %. Timpul de injumatatire biologica este de aprox. 30 de minute. Concentratiile tisulare sunt mai ridicate la nivelul rinichilor si sunt mai scazute in ficat, intestine, piele. S-au gasit concentratii mici in toate tesuturile organismului. Penetrarea in lichidul cefalorahidian este slaba, exceptand cazurile

de meningita. *Metabolizare:* Penicilina V nu suferă o biotransformare decât într-o proporție foarte redusă. Deși este acido-rezistentă, poate fi transformată parțial la nivelul stomacului în acid penicilinoic, inactiv din punct de vedere terapeutic. *Excreție:* Este excretată renal prin secreție tubulară, inhibată de probenecid. La subiecții cu funcția renală normală, fenoximetilpenicilina este excretată rapid, imediat după absorbție. După cantitățile regăsite în urină, se pare că numai 25 % din doza administrată este absorbită, ceea ce semnifică și o biodisponibilitate de aprox. 25%. Penicilina V se elimină și prin bilă într-o proporție foarte scăzută. La nou-născuți, la copii și la adulții cu insuficiență renală, excreția este încetinită într-un mod semnificativ, fiind necesară o ajustare a dozelor.

- **indicații:**

Terapeutice: Tratamentul infecțiilor usoare cauzate de micro-organisme sensibile la penicilina. Nu se vor trata cu penicilina V următoarele afecțiuni pe durata fazei lor acute: pneumonia gravă, emfizemul, bacteriemia, pericardita, meningita, artrita. Următoarele infecții răspund la un tratament cu doze adecvate de penicilina V: *infecții streptococice* (fără bacteriemie): infecții usoare sau moderate ale tractului respirator inferior, scarlatina, erizipel, angina. Streptococii de grup D (enterococi) sunt rezistenți la penicilina; *infecții cu pneumococ:* infecții lejere sau moderate ale căilor respiratorii; *infecții stafilococice* (exceptând cei producători de penicilinază): infecții ale pielii și țesuturilor moi; *fuzospirochetoza:* faringita și angina Plaut-Vincent.

Profilactice: Prevenirea recăderilor în cazul reumatismului articular acut. Prevenirea endocarditelor bacteriene la pacienții suferind de cardiopatie congenitală, leziuni reumatismale sau de alte valvulopatii înainte unei intervenții dentare sau a unei intervenții chirurgicale la nivelul tractului respirator superior. Nu se va utiliza penicilina V la pacienții cu risc crescut de endocardită: purtători de valve cardiace sau cei ce au suferit o anastomoză sistemo-pulmonară.

- **mod de administrare:** Posologia se stabilește în funcție de sensibilitatea microorganismului, de gravitatea infecțiilor, ținându-se cont apoi și de răspunsul clinic pentru fiecare bolnav în parte.

Adulți și copii peste 12 ani: ***Doze***

Infectii streptococice: 125-250 mg (200 000-400 000 UI), de 3-4 ori/zi, timp de infectii ale tractului respirator superior (inclusiv scarlatina si erizipel) 10 zile.

Se pot administra si 625 mg (100 000 UI) la 12 ore, timp de 10 zile.

Infectii pneumococice: 250-625 mg (400 000-1 000 000 UI), de 4 ori/zi. infectii ale aparatului respirator, otita medie Tratamentul se continua cel putin 2 zile de la disparitia febrei.

Infectii stafilococice: 250-625 mg (400 000-1 000 000 UI), de 3 sau 4 ori/zi. infectii ale pielii si tesuturilor moi (se recomanda determinarea sensibilitatii germenului)

Fuzospirochetoza: infectii usoare sau moderat grave 250-625 mg, de 3-4 ori/zi.

Prevenirea recidivelor pentru reumatismul articular acut 125-250 mg (200 000-400 000 UI) la 12 ore

Prevenirea endocarditei bacteriene 2 g (3 200 000 UI) penicilina V (1 g sau 1 600 000 UI la *copiii* avand greutatea corporala mai mare de 27 kg), cu o ora inaintea interventiei si 1 g (500 mg sau 800 000 UI la *copiii* cu greutatea mai mica de 27 kg), dupa 6 h.

Infectiile streptococice ale tractului respirator si otita medie 50 mg/kg greutate corporala/zi, divizate in doua prize egale, timp de 10 zile.

Copii sub 12 ani: Doza zilnica recomandata: 15-56 mg/kg corp (25 000-90 000 UI/kg), impartita in 3-6 prize. Dozele se calculeaza in functie de greutatea corporala

- **contraindicatii:** hipersensibilitate la peniciline.
- **reactii adverse:** In general, administrarea penicinelor poate duce la reactii de hipersensibilitate de gravitate diversa, incluzand aici si socul anafilactic. Asemenea

manifestari grave survin mai rar la administrare orala (penicilina V). Reactiile alergice sunt mult mai probabile la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la diversi alergeni. S-au observat la bolnavii cu antecedente de alergie la penicilina reactii de hipersensibilitate grave cand au fost tratati cu cefalosporine (reactie alergica incrucisata cu cefalosporinele). La aparitia unei reactii alergi-ce, se va intrerupe tratamentul cu penicilina V si se vor administra, in functie de gravitatea manifestarilor, vasoconstrictoare, antihistaminice, glucocorticoizi. Cele mai frecvente reactii adverse care pot aparea in decursul tratamentului cu penicilina V sunt: greata, varsaturile, diareea, durerile epigastrice. Reactiile de hipersensibilitate se manifesta prin eruptii cutanate sub forma dermatitei exfoliative maculopapulare, urticarie, fenomene de tip boala serului, edem laringian, anafilaxie. Deseori febra si eozinofilia sunt singurele simptome care apar. Utilizarea indelungata a antibioticului poate duce la proliferarea microorganismelor rezistente.

- **precautii:** Se impune prudenta la pacientii cu antecedente de astm si reactii de hipersensibilitate fata de diferite alergene. Penicilina V nu este eficienta in cazul unor infectii grave la pacientii cu tulburari digestive sau hipermotilitate intestinala. In aceste cazuri, bolnavul nu va putea absorbi in doze terapeutice penicilina administrata oral.

- **sarcina si alaptare:** Penicilinele traverseaza bariera placentara. Desi aceste antibiotice se considera a fi inofensive pentru fat, nu se vor administra la femeia grvida decat in caz de stricta necesitate. Penicilina V se excreta in cantitati mici si in laptele matern. Deoarece nu se cunosc, inca, consecintele pentru sugar, se va administra cu mare prudenta la mamele care alapteaza.

- **interactiuni:** Administrarea simultana a probenecidului va scadea viteza de excretie a penicilinei. Neomicina administrata oral poate diminua absorbtia penicilinei V.

Poate interfera dozarea glucozei din urina cu sulfatul de cupru, dand valori fals ridicate sau scazute. Nu interfera inasa metoda enzimatica a glucozo-oxidazei.

- **supradozare:** Penicilinele prezinta o toxicitate scazuta pentru om. La doze masive de penicilina V pot aparea tulburari digestive fara alte simptome grave de toxicitate. Nu exista un antidot pentru penicilina. Ea poate fi eliminata prin hemodializa, nu inasa si prin dializa peritoneala.

c. Peniciline antistafilococice

Oxacilina este o penicilină semisintetică aparținând grupei izoxazolilpenicilinelor. Penicilinele aparținând acestei grupe sunt eficiente în infecțiile provocate de majoritatea stafilococilor, fapt pentru care se mai numesc și peniciline antistafilococice. Datorită catenei voluminoase prezente în moleculă, oxacilina este rezistentă la acțiunea hidrolitică a penicilinazei, beta-lactamaza secretată de stafilococii rezistenți la penicilina G (protecția stereochemică împiedică enzima să atingă nucleul beta-lactamic și să îl desfacă). Acțiunea bactericidă față de stafilococul auriu este sinergică cu cea a aminoglicozidelor. În rest spectrul antibacterian al oxacilinei este asemănător celui al penicilinei G, dar sensibilitatea germenilor este mai mică.

- **rezistența la izoxazolilpeniciline:** Există o rezistență intrinsecă legată de o structură diferită a peretelui celular, în cazul germenilor rezistenți (modificarea sau absența unei proteine țintă). Este cazul unor tulpini de stafilococi și tulpini de *Streptococcus epidermidis*. Stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la toate penicilinele și cefalosporinele, la streptomycină și tetraciclină, dar sunt sensibili la rifampicină, vancomicină și eritromicină. Rezistența unor germeni gramnegativi (*Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*) se datorează faptului că oxacilina nu poate traversa peretele exterior al celulei, ca și unei afinități reduse pentru proteinele membranare specifice.

- **farmacocinetică:** Este relativ stabilă față de acidul clorhidric din stomac, dar absorbția intestinală este limitată, astfel că biodisponibilitatea sistemică, după administrare orală, este de numai 30%. O doză unică de 250 mg administrată oral realizează o concentrație plasmatică de 1,65 mcg/ml după o oră. Aceeași doză injectată intramuscular realizează în 30 min o concentrație plasmatică maximă de 5,3 mcg/ml. Oxacilina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 94,2%. Efectul este de scurtă durată, corespunzător unui timp de înjumătățire de 30-40 minute. Se distribuie larg în țesuturi și în lichidele pleural, pericardic, peritoneal și sinovial; realizează niveluri corespunzătoare celor din plasmă. Concentrațiile din oase sunt suficiente pentru eradicarea stafilococilor; nivelurile în lichidul cefalorahidian sunt însă mici. Trece prin placentă și se excretă în laptele matern. Epurarea se face atât prin metabolizare (45% din doza administrată), cât și prin eliminare renală (30%), în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Oxacilina prezintă o inactivare destul de rapidă în organism; din această cauză tendința de acumulare este mai scăzută la pacienții cu insuficiență renală față de celelalte izoxazolilpeniciline.

- **indicații:** Tratamentul infecțiilor stafilococice. Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi: dermatite, furunculoze, antrax, flegmoane, limfadenite, mastite, plăgi și arsuri infectate. Infecții ORL: abcese dentare, otite externe. Infecții ale tractului urogenital: sunt rareori datorate stafilococilor penicilino-secretori (pielonefrite, pielocistite, endometrite). Alte infecții: osteomielite, artrite purulente, enterocolite cu stafilococ. În cazul endocarditelor sau al septicemiilor stafilococice se va recurge la tratament parenteral

- **mod de administrare:** Durata tratamentului depinde de tipul și gravitatea infecției, de răspunsul clinic al bolnavului la medicație. În infecțiile stafilococice severe, tratamentul va dura minimum 14 zile. Acesta trebuie continuat cel puțin 48 de ore de la dispariția febrei și a simptomelor bolii. În cazul endocarditei și al osteomielitei, durata terapiei cu oxacilină poate fi și mai lungă.

Doze		<i>Copii</i> (cu greutatea < 40 kg)	
<i>Adulți</i>			
Infecții ușoare	Infecții severe	Infecții ușoare	Infecții severe
500 mg la 6 h	1 g la 6 h	50 mg/kg	100 mg/kg
Doza max: 6 g/zi	Continuare cu corp/zi, fracționat în corp/zi la 4-6 h	6 h	Continuare cu tratament parenteral

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la peniciline și cefalosporine.

- **reacții adverse:** *Reacțiile alergice* la peniciline apar la 0,7-10 % din bolnavi. Sensibilizarea rezultă de obicei printr-un tratament anterior, dar anumiți pacienți prezintă fenomene alergice la primul contact cu o penicilină. Au fost observate două tipuri de reacții alergice: imediate și întârziate. Reacțiile imediate survin de obicei la 20 de minute de la administrare și se manifestă în funcție de severitate prin urticarie și prurit până la edem angioneurotic, laringospasm, bronhospasm, hipotensiune, colaps vascular și exitus. Asemenea reacții anafilactice sunt foarte rare. Un alt tip de reacție imediată poate să apară în intervalul 20 de minute - 48 de ore de la administrare și se manifestă prin urticarie, prurit, febră; mai rar pot să apară edem, spasm laringian și hipotensiune. Reacțiile întârziate la peniciline apar după 48 de ore de la ingestie, uneori chiar după 2-4 săptămâni de la debutul tratamentului. Simptomele sunt cele caracteristice unui sindrom de tip boala serului, urticarie, mialgii, febră, artralгии, dureri abdominale, erupții cutanate. Pot să apară și simptomele unei tulburări gastrointestinale: greață, vărsături, diaree, stomatită. *Sistemul nervos central:* Pot surveni reacții neurotoxice similare celor observate în decursul unui tratament cu penicilină

G, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. *Sistemul urogenital:* S-a semnalat apariția unei nefrite interstițiale la utilizarea izoxazolilpenicilinelor. Aceasta se poate manifesta prin erupție cutanată, febră, eozinofilie, hematurie, insuficiență renală. Aceste reacții sunt reversibile, dispărând după întreruperea tratamentului. *Sistemul gastrointestinal:* Se va ține cont de posibilitatea unei colite pseudomembranoase la apariția diareei în urma tratamentului cu oxacilină. Izoxazolilpenicilinele pot să modifice flora normală a colonului, favorizând astfel proliferarea germenilor din genul Clostridium. Studiile efectuate au arătat că o toxină produsă de Clostridium difficile constituie cauza esențială a colitei legate de utilizarea antibioticelor. Cazurile ușoare de colită răspund la simpla oprire a tratamentului. În cazurile severe se recurge la administrare de vancomicină pe cale orală. *Alte reacții:* Pot să apară agranulocitoză, neutropenie, depresie medulară. Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate, manifestate prin febră, grețuri și vărsături, asociate unei creșteri GOT.

- **precauții:** Penicilinele antistafilococice nu se administrează la persoanele cu hipersensibilitate la peniciline. Se impune prudență la bolnavii cu antecedente de astm sau diateză alergică. Se evită administrarea per os la bolnavii cu infecții severe sau cu tulburări gastrointestinale. Poate să apară o suprainfecție cu microorganisme rezistente, în care caz se întrerupe administrarea oxacilinei. În cazurile grave în care se suspectează o infecție cu stafilococi secretori de penicilază, tratamentul cu oxacilină se începe înainte de a obține rezultatul examenului microbiologic. Se vor supraveghea funcțiile: renală, hepatică și hematopoietică în cursul unei terapii îndelungate cu oxacilină. Se vor urmări numărul de hematii, leucocite, nivelul ureei și al creatininei serice; dozele vor fi adaptate în funcție de evoluția acestor valori. Se va urmări periodic și nivelul seric al transaminazelor, pentru a depista o posibilă apariție a unor anomalii ale funcției hepatice. Neexistând studii controlate care să demonstreze inocuitatea izoxazolilpenicilinelor, acestea se vor administra la femeia însărcinată doar în caz de strictă necesitate. Deoarece oxacilina se excretă în laptele matern, se va lua în considerare posibilitatea apariției unei sensibilizări la peniciline a sugarului.

- **interacțiuni:** Se va evita asocierea cu antibiotice bacteriostatice (ex: tetraciclina), acestea putând să antagonizeze efectul bactericid al penicilinelor.

Dicloxacilina

Flucloxacilina

d. Aminobenzilpeniciline

Ampicilina este un antibiotic din familia beta-lactaminelor, din grupul penicilinelor de tip A. Spectrul antibacterian natural cuprinde: *specii sensibile*: streptococi, pneumococi, gonococi, meningococi, leptospire, Corynebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Fusobacterium, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, Brucella, Vibrio cholerae, Staphylococcus aureus (tulpini neproducătoare de penicilinază); *specii rezistente* (CMI \geq 16 mcg/ml): stafilococi producători de penicilinază, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus rettgeri, Providentia, Pseudomonas, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Acinetobacter.

- **farmacocinetică**: După injectare i.m. a 1 g, picul seric este în jur de 15-18 mcg/ml și este atins după aproximativ o oră. După administrare i.v., picul seric este în jur de 50 mcg/ml. La persoane cu funcția renală normală, timpul de înjumătățire este în medie de o oră. Difuzează în cea mai mare parte a țesuturilor și mediilor biologice; la doze terapeutice s-a constatat prezența ampicilinei în secrețiile bronșice, în sinusuri, în lichidul amniotic, în salivă, în umorile apoase, în LCR, seroase și în urechea medie. Trece în laptele matern. Legarea de proteinele plasmatică este de ordinul a 20%. Practic nu este metabolizată în organism. Eliminarea se face în principal prin urină (75%), sub formă activă (70-80%) și prin bilă (aprox. 20%).

- **indicații**: Infecții cu germeni sensibili, manifestate la nivelul aparatului respirator, infecții ORL și stomatologice, infecții digestive și biliare, renale și urogenitale, ginecologice, infecții ale meningelui, septicemii și endocardite.

- **contraindicații**: Alergie la peniciline; infecții cu virusuri din grupul herpetic, în special în mononucleoza infecțioasă (risc crescut de accidente cutanate).

- **reații adverse**: Manifestări alergice: urticarie, eozinofilie, edem Quincke, dispnee, în mod excepțional șoc anafilactic. Manifestări cutanate: erupții maculopapuloase. Tulburări digestive: grețuri, vărsături, diaree, candidoze. Manifestări hematologice: anemie, leucopenie, trombocitopenie reversibile. Tulburări renale: nefrite interstițiale acute. Alte manifestări: rare cazuri de enterocolită pseudomembranoasă, creșterea tranzitorie a transaminazelor serice.

- **mod de administrare**:

Adulți: în infecții grave, 6-12 g/zi i.m. sau i.v., în prize la 4-6 ore. **Copii**: i.m. 50 mg/kg corp/zi; i.v. 100-300 mg/kg corp/zi; în funcție de gravitatea infecției. **Nou-născut**: i.v. 100-300 mg/kg corp/zi.

În insuficiența renală se adaptează dozele în funcție de clearance-ul creatininei:

Clearance creatinină (ml/min)	Doză de atac	Doză de întreținere
30-10	Doza normală (după indicații)	1/2 din doza normală (în 2 prize)
10	Doza normală (după indicații)	1/4 din doza normală (în 2 prize)

În caz de hemodializă, trebuie administrată o doză de 500 mg la sfârșitul acesteia.

- **precauții la administrare:** Apariția oricărei manifestări alergice impune întreruperea tratamentului; risc de reacții alergice încrucișate la asociere cu cefalosporinele. Sarcină și alăptare.

- **interacțiuni medicamentoase:** Nu este recomandată asocierea cu alopurinol; pot surveni fenomene cutanate grave.

Amoxicilina este o penicilină cu spectru bactericid larg, Spectrul amoxicilinei se lărgiște astfel incluzând organisme care în mod normal sunt rezistente datorită capacității lor de a produce beta-lactamaza. Este un bactericid pentru o gamă largă de bacterii grampozitive și gramnegative inclusiv organisme rezistente la penicilină, producătoare de beta-lactamază, aflate atât în mediul spitalelor cât și în mediul de practică generală. *Grampozitivi:* Aerobi: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans etc; Anaerobi: Clostridium species, Peptococcus species. *Gramnegativi:* Aerobi: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella species, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae etc; speciile bacteriene; anaerobe, inclusiv Bacteroides fragilis, inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamază rezistente la ampicilină și amoxicilină.

- **indicații:** Produsul Amoxicilină trihidrat și clavulanat de potasiu este indicat în tratamentul infecțiilor bacteriene comune la care se indică terapia cu antibiotice, inclusiv: infecții ale tractului respirator superior (sinuzite, tonsilite, otite medii); infecții ale tractului respirator inferior (bronșite acute și cronice, bronhopneumonii, empiene, abcese ale plămânilor; infecții ale pielii și țesuturilor moi. Ex.: arsuri, abcese, celulite, răni infectate; infecții ale tractului genito-urinar: cistite, artrite, pielonefrite, avort septic, febră puerperală, infecții pelviene, șancre, gonoree).

- **interferența produsului cu testele de laborator:** Administrarea orală a amoxicilinei trihidrat și clavulanat de potasiu va avea drept rezultat concentrații ridicate de amoxicilină în urină. Aceste concentrații ridicate pot da reacții fals pozitive la testul de glucoză în urină folosind Clinitest soluțiile Benedict sau Fehling. Deoarece acest efect nedorit poate să apară în cazul amoxicilinei (deci a amestecului amoxicilină trihidrat și clavulanat de potasiu), se recomandă testul enzimatic pentru glucoză (cu glucozidază)-clinitix sau banda-test. La gravide, în urma administrării ampicilinei s-a observat o scădere a nivelurilor în plasmă, a estriolului conjugat, estriol-gluconidei și a estradiolului. Acest efect poate apărea, de asemenea la administrarea amoxicilinei (deci și a amestecului de amoxicilină trihidrat și clavulanat de potasiu).

- **contraindicații:** Reacție alergică față de orice tip de penicilină semnalate, anamneza pacientului.

- **precauții:** Deși produsul are o toxicitate scăzută caracteristică pentru antibioticele din grupul penicilinei, se recomandă, totuși, o investigație periodică a funcțiilor de sistem (printre care funcția renală, hepatică și hematopoietică) în cazul tratamentului de lungă durată. Pe durata gravidității mai ales pe durata primului trimestru se recomandă evitarea terapiei cu Amoxicilină trihidrat și clavulanat de potasiu.

- **efecte secundare:** Efectele secundare legate de amoxicilină sunt netipice și mai ales de natură tranzitorie (diaree, colite pseudomembranoase, indigestie, greață, vomă și candidoză). Dacă apar efecte secundare gastrointestinale în cazul terapiei orale ele pot fi reduse prin administrarea produsului la începutul mesei. Apariția unei urticarii arată hipersensibilitatea la penicilină și tratamentul trebuie întrerupt. Rash-urile eritematoase sunt adesea ușoare și trecătoare, dar pot fi severe când se asociază cu mononucleoza infecțioasă, în care caz tratamentul trebuie întrerupt. S-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și dermatita exfoliativă. Deși șocul anafilactic este mai frecvent în cazul terapiei parenterale, el a apărut și la pacienții cu administrare orală. Aceste reacții apar mai probabil la indivizi cu un trecut de hipersensibilitate la penicilină și/sau sensibilitate la mulți alergeni. S-au raportat cazuri de icter hepatic și de colecist.

- **posologie:**

Copii între 7-12 ani: 10 ml suspensie de 3 ori pe zi; *copii între 2-7 ani:* 5 ml suspensie de 3 ori pe zi; *copii între 9 luni-2 ani:* 2,5 ml suspensie de 3 ori pe zi; *copii între 0-9 luni:* nu

există formă orală disponibilă actualmente. În cazul infecțiilor severe, dozele pot fi duble. Tratamentul nu se va extinde peste 14 zile fără reexaminare.

Pivampicilina

e. Amidinopeniciline: Pivmecilinam, Mecilinam

f. Carboxipeniciline

Carbenicilina este o penicilina de semisinteza cu spectru larg, superpozabil spectrului Ampicilinei, înglobând în plus, *Pseudomonas aeruginosa* (*Bac. pyocyaneum*), speciile indolpozitive de *Proteus morgani*, *rettgeri* și *vulgaris*, rezistente la ampicilina și la cefalosporine. Mai sunt sensibile la Carbenicilina aproximativ 10-15% din tulpinile de *Acrobacter/Klebsiella* și unele tulpini de *E. coli*, rezistente la ampicilina. Flora gram pozitivă rezistentă la Penicilina G, este obligatoriu, rezistentă la carbenicilina; în cazul celei gram negative rezistentă încrucișată fiind parțială (totală la *Proteus mirabilis*). Dezvoltarea rezistenței la carbenicilina este posibilă în special când se administrează doze insuficiente pentru obținerea efectului bactericid (de aici necesitatea testării periodice a sensibilității germenilor, în timpul tratamentului). Mecanismul de acțiune al carbenicilinei este același cu al celorlalte peniciline. Ne fiind acidorezistentă, carbenicilina se resoarbe în cantitate neînsemnată după administrare per os, fiind indicată practic, exclusiv calea parenterală (mai ales i.v., deoarece injectarea i.m. este dureroasă). Carbenicilina difuzează în lichidul peritoneal, exsudatul pleural, bila, organe parenchimatose, oase și LCR, aproximativ 80-90% din doza injectată se elimină în urină, în formă activă (carbenicilina nu se metabolizează în organism). Toleranța generală a carbenicilinei este foarte bună.

- **indicații:** Infecții urinare (pielite, pielonefrite, uretrite, inclusiv cea generată de *Neisseria gonorrhoeae*) sistemice grave (meningite, endocardite, peritonite, osteomielita), septicemii, infecții respiratorii (în special cele acute) și ale tesuturilor moi (arsuri și plăgi suprainfectate) provocate de *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, germeni coliformi s.a., sensibili la carbenicilina.

- **contraindicații:** Sensibilizare la peniciline (obligatorie e analizarea riguroasă în acest sens pentru evitarea unor eventuale reacții anafilactoide severe).

- **precautii:** Intrucat 1 g de carbenicilina contine 47 mval. (108 mg) de sodiu, se va tine seama de aceasta la bolnavii cu restrictii in acest sens. La bolnavii cu leziuni renale se vor respecta strict dozele prescrise pentru a se preveni eventualele fenomene hemoragice.

- **posologie si mod de administrare:**

Adulti: Infectii cu Pseudomonas - 2 g i.m. la 6 ore sau 5 g i.v. la 4 ore. Infectii cu Proteus si alti germeni sensibili - 1 g i.m. la 6 ore sau 2-5g i.v. la 5 ore.

Copii: Infectii cu Pseudomonas - 50-500 mg/kg corp/24 ore, i.m. sau i.v., fractionat in 4-6 reprize. Infectii cu Proteus si alti germeni sensibili - 50-400 mg/kg corp/24 ore i.m. sau i.v., in 4-6 reprize. *Nou nascuti:* in septicemii cu Pseudomonas, Proteus si E. coli 225-300 mg/kg corp/24 ore i.m. sau i.v. (perfuzii de 15 minute) in 3-4 reprize. Administrarea i.v. se poate face in forma la injectie lenta (3-4 minute) sau perfuzie rapida (30-40 minute). Injectarea i.v. se poate asocia cu administrarea i.m. sau in meningita, cu cea intrarahidiana (40 mg/24 ore la adulti si 10-20 mg/24 ore la copii).

- **reactii adverse:** Pot aparea fenomene de intoleranta locala (dureri si induratii la locul injectarii i.m., tromboflebite dupa administrarea i.v.) sau generala (reactii cutanate de tip alergic, greata - leuco si trombopenie, hiperexcitabilitate neuromusculara), hemoragii, care necesita intreruperea tratamentului la bolnavii cu leziuni renale.

Ticarcilina

Temocilina

g. Ureidopeniciline

Azlocilina este o penicilina de semisinteza din grupa penicinelor acilureidice cu spectru larg de actiune bactericida asupra bacteriilor gramnegative si grampozitive (si comparativ cu alte antibiotice beta-lactamice) avand efect crescut fata de Pseudomonas aeruginosa (b. piocianic). Activitatea antibacteriana este de 4-8 ori mai mare decat a carbenicilinei.

- **indicatii:** Medicament de electie in toate infectiile sistemice si/sau locale provocate de Pseudomonas aeruginosa: infectii ale rinichilor si cailor urinare , endocardite, meningite, infectii ginecologice, peritonite, infectii ale tubului gastrointestinal, infectii ale cailor respiratorii, infectii ale cailor biliare, infectii osoase.

- **mod de administrare:** Produsul se administreaza i.v. sub forma de injectie sau perfuzie din solutia care contine cel mult 100 mg azlocilin/ml. Prin perfuzie se administreaza

50-100 ml solutie in aproximativ 30 minute. In infectii grave (la pacientii cu functii renale normale) doza este de 5 g azlocilin la 8 ore. In infectiile urinare doza este de 2 g la 8 ore.

- **reactii adverse:** Pot aparea unele efecte secundare specifice antibioticelor beta-lactamice: urticarie, diaree , meteorism , febra, depresie leucocitara, cresterea trecatoare a fosfatazei alcaline, eozinofilie. Este contraindicata administrarea produsului la pacientii care prezinta hipersensibilitate la peniciline si cefalosporine.

- **contraindicatii:** Alergie.

Mezlocilina

Piperacilina

Apalcilina

2. *Cefalosporinele* sunt antibiotice semisintetice, bactericide și cu mecanism de acțiune asemănătoare penicinelor. Sunt rezistente la penicilinaza stafilococilor și la unele enzime ale bacililor gram-negativi. Sunt inactive față de piocinic și proteus, dar active pe cocii gram-pozitivi. Si unele tulpini de germeni gram-negativi. Nu se vor administra bolnavilor sensibilizați la cefalosporine, cât și la cei sensibilizați la penicilină.

Cefalosporinele sunt considerate antibiotice de rezerva, utile in cazul in care antibioticele clasice nu sunt eficiente terapeutic. Indicatiile terapeutice difera in functie de generatia din care fac parte:

Cefalosporinele de generatia I sunt utile in infectii cu bacterii Gram pozitive rezistente la peniciline.

Cefalosporinele din generatia a II-a sunt indicate in infectii cu germeni rezistenti la peniciline si la cefalosporine de generatia I.

Cefalosporinele din generatia a III-a se utilizeaza in cazuri grave cum ar fi infectiile nozocomiale, septicemiile, meningite, iar generatia a IV-a sunt rezervate exclusiv pentru tratamentul infectiilor nosocomiale si a infectiilor grave, eventual in asociere cu aminoglicozidele.

Spectrul antimicrobian al cefalosporinelor este diferentiat in functie de generatia din care fac parte, astfel:

Generatia I:

- bacterii Gram(+): streptococ piogen, pneumococ, stafilococ auriu penicilinazosecretor, Clostridium perfringens, bacilul difteric;

- bacterii Gram(+): meningococ, gonococ, Proteus mirabilis, K. pneumoniae, E. coli.

Generatia a II-a:

- bacterii Gram(+): streptococi, pneumococ, stafilococ auriu penicilinazosecretor metilino-sensibil;

- bacterii Gram(+): meningococ, gonococ, H. influenzae, K. pneumoniae, E. coli, Proteus mirabilis.

Generatia a III-a:

- bacterii Gram(+): streptococi, stafilococi, bacilul difteric, Clostridium perfringens, peptostreptococcus;

- bacterii Gram(-): meningococ, gonococ si bacili cu rezistenta multipla: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Citrobacter, Providencia, Shigella, Yersinia, H.influenzae, Bordetella pertussis, Moraxella.

- **reactii adverse:**

Reactiile de hipersensibilitate care apar cel mai adesea sunt eruptiile cutanate maculo-papulare, urticarie, febra, bronhospasm, soc anafilactic. Reactiile alergice sunt incrucisate cu penicilinele, de aceea trebuie evitate la bolnavii care au avut in antecedente reactii alergice la peniciline.

Reactii hematologice: neutropenie si trombocitopenie. Produc sangerari prin tulburari de coagulare, cu scaderea concentratiei de protrombina.

Nefrotoxicitatea cefalosporinelor apare destul de rar atunci cand sunt folosite in doze terapeutice si in cazul in care nu sunt asociate cu aminoglicozide.

Combinatia cefalosporine-aminoglicozide creste semnificativ toxicitatea renala, nefiind recomandata decat in cazuri extreme.

Hepatotoxicitatea se manifesta prin cresterea transaminazelor si a fosfatazei alcaline. Pot produce litiaza reversibila la intreruperea tratamentului. Reactii gastro-intestinale: greturi, varsaturi, diaree, colita pseudomembranoasa cu Clostridium, Candida sau stafilococi metilino-rezistenti. Reactii adverse locale pot aparea la locul administrarii (flebita, durere). In insuficienta renala moderata si severa, dozele de cefalosporine trebuie reduse.

Cefalosporinele se pot administra in sarcina cu precautie, ele avand categoria de risc B. De asemenea, administrate la femeile care alapteaza, cefalosporinele nu au cauzat efecte adverse la sugar, chiar daca acestea trec in lapte.

a. Cefalosporinele de generația I

Cefalotina are rol bactericid in faza de multiplicare a bacteriilor ca urmare a inhibarii sintezei peretelui celular al acestora. Aceasta cefalosporina de semisinteza are un spectru de actiune cuprinzand bacterii grampozitive: Staphylococcus aureus sensibil sau rezistent la penicilina.

- **indicatii:** Stari dureroase de diverse etiologii: colica renala, dureri postoperatorii. Mialgii, nevralgii, lumbago, sciatica, cefalee, gripa, stari febrile.

- **mod de administrare:**

Pentru adulti: 1-2 comprimate de 1-2 ori pe zi sau 2-5 ml de 1-2 ori pe zi, in injectii intramusculare profunde sau 1-3 supozitoare pentru adulti pe zi.

Pentru copii: 1/4-1 1/2 comprimat, dupa varsta sau 1-3 supozitoare pentru copii pe zi. Pentru comprimate, se recomanda desfacerea acestora in putina apa inainte de administrare.

- **efecte secundare:** Ca toti derivatii pirazolonici, poate determina in cazuri foarte rare si la tratament prelungit reactii alergice si modificari ale formulei leucocitare: daca in cursul unui tratament prelungit cu algocalmin apare leucocitopenie sau granulocitopenie se va intrerupe tratamentul.

Cefalexin este un antibiotic bactericid din clasa cefalosporinelor din prima generație. Acestea sunt mai puțin active decât penicilinele G și V asupra microorganismelor gramnegative, dar tulpinile de Staphylococcus aureus penicilino-secretoare sunt mai sensibile la cefalexină. Cefalosporinele au acțiune bactericidă, acționând prin împiedicarea formării legăturilor transversale la nivelul polimerului peptidoglicanic din structura peretelui celular bacterian prin acilarea unor transpeptidaze. Acțiunea depinde de abilitatea de legare de proteinele din membrana citoplasmatică. Bacteriile care se divid rapid sunt mai susceptibile la acțiunea cefalosporinelor. Rezistența la cefalexină este mediată plasmidic sau cromozomial prin sinteza unor beta-lactamaze, dar se poate datora și scăderii permeabilității membranare la gramnegativi.

Grampozitivi:	Sensibilitat
	e
Staphylococcus aureus penicilino-sensibil sau rezistent	+++
Staphylococcus aureus meticilin-rezistent	-
Staphylococcus epidermidis penicilino-sensibil sau rezistent	+++
Staphylococcus epidermidis meticilin-rezistent	-
Streptococcus pyogenes grup A beta-hemolitic	+++
Streptococcus grup B, C, G	+++
Streptococcus pneumoniae	+++
Streptococcus grupul viridans	+++
Streptococcus faecalis grup D	-
Bacillus anthracis	+++
Corynebacterium diphtheriae	+++
Gramnegativi:	
Bordetella pertussis	+++
Haemophilus influenzae (numeroase tulpini sunt rezistente)	+
Neisseria gonorrhoeae	+++
Neisseria meningitidis	+++
Escherichia coli	+++
Enterobacter spp	-
Klebsiella spp	+++
Proteus spp indol-negativ	+++

Proteus spp indol-pozitiv	-
Proteus vulgaris	-
Shigella spp, Salmonella spp	+++
Pseudomonas spp, aeruginosa	-
Serratia spp	-

Anaerobi:

Clostridium difficile	-
Clostridium spp	+++
Bacteroides spp	+++

+++ microorganismele sensibile; + microorganismele inconstant sensibile; - microorganismele rezistente

- **farmacocinetică:** Administrată oral, cefalexina este rapid absorbită la nivelul duodenului. Absorbția este încetinită dar nu și diminuată de prezența alimentelor în stomac. După administrarea orală de 250 mg, 500 mg și 1g, maximele concentrațiilor serice obținute după o oră variază între 8-10 mcg/ml, 18-20 mcg/ml, respectiv 32-40 mcg/ml. Administrarea concomitentă a probenecidului întârzie eliminarea cefalexinei și crește nivelul seric al acesteia cu 50 până la 100%. Timpul de înjumătățire biologică este de aproximativ 1 oră, dar este mult mai mare la nou-născut. Legarea de proteinele plasmatică este slabă: 10-25%. Difuzia și distribuția tisulară sunt foarte bune, regăsindu-se în plămâni, ficat, inimă și mai ales în rinichi. Nu difuzează decât într-o măsură foarte mică în lichidul cefalorahidian. Traversează bariera placentară și este excretată în cantități mici în laptele matern. Cefalexina nu este metabolizată; este excretată de rinichi prin filtrare glomerulară și secreție tubulară sub formă activă (80-100% în 24 de ore).

- **indicații:** Infecții datorate unor germeni sensibili la cefalexină: infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare, ale căilor genitourinare (inclusiv gonoree), ale pielii și țesuturilor moi, infecții ale țesutului osos.

. Cefalexina nu reprezintă antibioticul de primă alegere pentru tratamentul infecțiilor cu Neisseria gonorrhoeae. În caz de alergie la peniciline sau cefalosporine se vor utiliza alte antibiotice, neapartenând clasei beta-lactaminelor. Cefalexina nu se indică în tratamentul meningitei, chiar dacă este provocată de germeni sensibili.

- **mod de administrare:**

Adulți: 1- 2 g/zi (în infecții grave până la 4g/zi), împărțită în 3 prize. În infecțiile urinare, doza zilnică poate fi administrată în 2 prize egale. În cazul infecțiilor cu streptococul beta-hemolitic, tratamentul va dura cel puțin 10 zile. Penicilinele G și V rămân antibioticele de elecție pentru eradicarea acestui germen și pentru prevenirea recăderilor. Tratamentul gonoreei: bărbați: 1 doză unică de 3 g cefalexină + 1 g probenecid; femei: 1 doză unică de 2 g cefalexină + 0,5 g probenecid.

Copii: 25-50 mg/kg corp/zi (în infecții grave, până la 100 mg/kg corp/zi), divizate în 3 prize. Doza maximă pe 24 de ore este de 4 g. La *copiii mai mari de 2 ani*, în infecțiile căilor respiratorii, ale căilor urinare și ale țesuturilor moi, doza zilnică poate fi administrată în 2 prize.

În insuficiența renală posologia va fi adaptată în funcție de clearance-ul creatininic:

Clearance creatininic (ml/min)	Doza maximă pentru adult (g/zi)
5-20	1,5
< 5	0,5

Pacienții hemodializați vor primi o doză suplimentară de 500 mg după fiecare hemodializă (până la 1 g/zi). Copiii vor primi o doză suplimentară de 8 mg/kg corp/zi. În cadrul studiilor clinice efectuate la Clinica Chirurgicală Colțea și Spitalul Clinic "N.Ghe.Lupu" - în serviciul de Ortopedie-Traumatologie, Cephalexin produs de Europharm Brașov s-a folosit pentru antibioterapia preventivă, în cazul unor intervenții chirurgicale de amploare și de lungă durată: 1,5 g/zi (2 capsule la 8 ore) timp de 3 zile. Nu s-au înregistrat nici o infecție postoperatorie, nici reacții adverse. La bolnavii cu diverse afecțiuni, la care existau deja infecții de diferite grade sau la care infecțiile au apărut postoperator (cauzate de germeni grampozitivi sau gramnegativi), s-a obținut dispariția simptomelor clinice după un tratament de 5-6 zile cu 2 g cefalexină/zi în 4 prize. Stingerea infecțiilor osteoarticulare, cu sterilizarea secrețiilor sero-hemato-purulente, s-a obținut după un tratament de lungă durată: 14, 15, 19 zile. La Clinica Pediatrie III-UMF Cluj Napoca și Clinica de Boli Infecțioase Cephalexin s-a utilizat ca antibiotic de elecție în infecția de tract urinar la copii, folosind doze de 50 mg/kg corp/zi, timp de 10 zile. Cefalexina s-a dovedit a fi foarte eficientă, obținându-se sterilizarea uroculturilor de control și dispariția simptomatologiei clinice în proporție de 90%.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la peniciline, penicilamină sau cefalosporine. Se va lua în considerare raportul risc/beneficiu în cazul unor tulburări digestive: colită ulcerativă, enterite, colite datorate antibioterapiei.

- **reacții adverse:** În mod excepțional s-au semnalat reacții anafilactice. Tulburări gastrointestinale: greață, vărsături, diaree. Erupecii maculo-papulare, rash cutanat. Foarte rar s-au observat apariția unor leucopenii reversibile, neutropenii reversibile, trombocitopenii sau creșterea tranzitorie a transaminazelor și a fosfatazelor. Utilizarea prelungită poate duce la suprainfecții cu germeni rezistenți (candidoze) sau la apariția colitei pseudomembranoase.

Precauții particulare: Se va administra cu precauție la bolnavii cu antecedente de astm, diateză alergică sau colită. Tratamentul se va opri la apariția manifestărilor alergice, a diareei sau a colitei pseudomembranoase. Ca și în cazul celorlalte cefalosporine este posibilă pozitivarea testului Coombs, fără hemoliză asociată. Se pot obține valori false la determinarea glucozuriei (Benedict, Fehling, dar nu și pentru metoda glucozo-oxidazei). Poate să interfereze dozarea creatininei cu picrați alcalini.

Sarcină și alăptare: Cefalexina se va administra doar în caz de strictă necesitate.

- **interacțiuni:** Se va supraveghea funcția renală în cazul asocierii cu furosemid, acid etacrinic sau bumetanid. Administrarea concomitentă a unor antiagregante plachetare va crește riscul unei hipoprotrombinemii. Se va evita asocierea cu antibiotice bacteriostatice, acestea din urmă putând interfera acțiunea bactericidă a cefalosporinelor.

Supradozare: Concentrațiile serice pot fi reduse prin dializă peritoneală sau hemodializă.

Cefadroxil are acțiune bactericidă prin supresia sintezei peretelui celulei bacteriene. Următoarele microorganisme sunt extrem de sensibile la cefadroxil: streptococii beta-hemolitici (=Streptococcus pyogenes), pneumococii și stafilococii (coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi, precum și tulpinile producătoare de penicilinază). Parțial sensibile la cefadroxil sunt Klebsiellae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Salmonella spp. și Shigella spp. Cefadroxil-ul nu are nici un efect asupra majorității tulpinilor de Enterobacter, Proteus, Pseudomonas și Streptococcus faecalis.

- **farmacocinetică:** După administrarea orală, cefadroxilul este practic complet absorbit la nivelul segmentului superior al intestinului subțire, iar concentrațiile serice maxime sunt atinse după 1-2 ore. Ingestia simultană de alimente nu are nici un efect asupra nivelului absorbției. Cefadroxilul este eliminat mult mai lent în comparație cu celelalte cefalosporine,

astfel încât intervalul dintre administrări poate fi prelungit la 12-24 ore. Legarea de proteinele plasmatice este de 15-20%. Concentrații de cefadroxil relevante din punct de vedere clinic sunt atinse în mod particular la nivelul amigdalelor, țesuturilor și secrețiilor tractului respirator, secrețiilor urechii medii, la nivel cutanat, ocular, la nivelul țesuturilor musculare, a oaselor și articulațiilor, a ficatului și a bilei, precum și în urină, la nivelul prostatei și a organelor genitale feminine. Concentrațiile de cefadroxil atinse în sângele fetal și fluidul amniotic reprezintă aproximativ o treime din concentrațiile serice materne. Este cunoscut faptul că cefadroxil-ul se regăsește în laptele matern, deși în concentrații scăzute. Aproximativ 90% din substanță este eliminată sub formă nemodificată pe cale renală. Eliminarea este întârziată la pacienții cu insuficiență renală avansată, astfel încât trebuie prelungite intervalele dintre administrări.

- **indicații:** este indicat în tratamentul infecțiilor determinate de microorganisme sensibile la cefadroxil, ca de exemplu: Infecții ale tractului respirator superior (ca de ex. otita medie acută și cronică, sinuzită, faringită, amigdalită, laringită). Infecții ale tractului respirator inferior (ca de ex. bronșită acută și cronică, bronhopneumonie, pneumonie bacteriană). Infecții ale tractului urinar (infecții necomplicate și complicate ale tractului urinar ca de exemplu cistită, pielonefrită, anexită, uretrită, prostatită, salpingită). Infecții ale pielii și țesuturilor moi (abcese, furuncule, impetigo, piodermie, erizipel, limfadenită, infecții ale rănilor). Infecții osteo-articulare (osteomieliță). Biodroxil-ul nu trebuie folosit în infecții sistemice severe, în care cefalosporinele rezistente la beta-lactamază sunt mult mai eficiente.

- **mod de administrare:** Suspensia preparată este administrată cu o cantitate variabilă de lichid. Capsulele și tabletele se înghit fără a fi mestecate cu ajutorul unei cantități suficiente de lichid. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează efectul terapeutic.

- **posologie:** Doza medie pentru *copiii cu funcție renală normală* este de 25-50 mg/kg corp/zi, administrată în doză unică sau fracționată în două doze egale (administrare la interval de 12 ore). Doza poate fi crescută până la 100 mg/kg corp/zi în funcție de severitatea infecției precum și de susceptibilitatea agentului patogen cauzal. *Copiii între 9 și 12 ani* (30-40 kg greutate corporală) li se administrează 2 capsule de Cefadroxil 500 mg pe zi în doză unică sau divizate în două administrări egale. În caz de infecții severe doza poate fi crescută sau chiar dublată. În general în cazul infecțiilor blânde sau moderat severe, la *adulții și adolescenții cu greutate peste 40 kg și cu o funcție renală normală* se administrează 1-2 g

Cefadroxil pe zi în doză unică sau fracționată în două administrări egale. În caz de infecții severe doza poate fi crescută sau chiar dublată.

Vârstă (greutate)	Doza zilnică de Cefadroxil
Copii cu vârsta până la 2 luni (5 kg):	2 x 1/2 linguriță de măsură de suspensie 125 mg/5 ml
Copii cu vârsta între 2 și 12 luni (5-10 kg):	2 x 1 linguriță de măsură de suspensie 125 mg/5 ml sau 2 x 1/2 linguriță de măsură de suspensie 250 mg/5 ml
Copii cu vârsta între 1 și 5 ani (10-20 kg):	1 x 2 sau 2 x 1 lingurițe de măsură de suspensie 250 mg/5 ml sau 1 x1 sau 2 x 1/2 linguriță de măsură de suspensie 500 mg/5 ml
Copii cu vârsta între 5 și 12 ani (20-40 kg):	1 x 2 sau 2 x 1 lingurițe de măsură de suspensie 500 mg/5 ml
Copii cu vârsta între 9 și 12 ani (30-40 kg):	1 x 2 sau 2 x 1 capsule 500 mg
Adolecenți și adulți (peste 40 kg)	1-2 x 1 comprimate filmate 1 000 mg administrate într-o singură doză zilnică sau fracționată în două doze egale

- **contraindicații:** Antecedente și/sau suspiciune de hipersensibilitate la cefalosporine. La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la peniciline se va acorda atenție posibilei apariții a reacțiilor de alergie încrucișată (incidență 5-10%). Cefadroxil -ul trebuie indicat cu precauții deosebite la persoane cu antecedente de alergie severă sau astm. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu insuficiență renală.

Sarcină și alăptare: Următoarele aspecte trebuie avute în vedere dacă medicamentul este indicat femeilor în perioada de sarcină și alăptare: Până în prezent nu sunt disponibile rezultate ale unor experiențe clinice adecvate privind utilizarea produsului Biodroxil în cursul perioadei de sarcină și alăptare, astfel încât să poată fi recomandat un tratament lipsit de riscuri. În cazul în care este necesar tratamentul cu produsul Cefadroxil la mamele aflate în perioada de alăptare, se recomandă extracția și aruncarea laptelui matern pe tot parcursul tratamentului, până la sfârșitul celor 2 zile de la încheierea tratamentului.

- **efecte secundare:** În general, Cefadroxil, la fel ca și alte cefalosporine, este bine tolerat de către pacienți. Efecte adverse au fost descrise la aproximativ 6% din totalul pacienților tratați. Cele mai frecvente efecte secundare sunt tulburările gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, durere abdominală) și simptome dermatologice (prurit, exantem alergic sau eritem, urticarie, febră medicamentoasă, dureri articulare sau, rar, angioedem). În cazuri foarte rare sunt posibile și alte reacții secundare ca glosită, vertij, nervozitate, somnolență, etc., precum și de o reacție alergică imediată (șoc anafilactic). În cazuri izolate se mai pot întâlni și aspecte clinice datorate dezvoltării unor microorganisme oportuniste (fungi), precum micozele vaginale, candidoza, etc. Au fost descrise, deși rar, apariția sindromului Stevens Johnson și a eritemului multiform. În cazul unui tratament prelungit au fost descrise, deși în cazuri rare, modificări hematologice cum ar fi de exemplu eozinofilia, trombocitopenia, leucopenia și neutropenia, modificări reversibile la încetarea tratamentului. În cazuri izolate s-a descris o ușoară creștere a transaminazelor serice (ALAT, ASAT).

- **interacțiuni:** Cefadroxil nu trebuie combinat cu antibiotice/ chimioterapice bacteriostatice ca de exemplu tetraciclina, eritromicina, sulfonamide sau cloramfenicol deoarece sunt posibile efecte antagoniste. Dacă probenecid-ul este administrat concomitent pot apărea concentrații serice de Cefadroxil ridicate și de lungă durată. Apariția diareei poate afecta absorbția altor medicamente și în consecință influențează activitatea acestora. La fel ca și în cazul celorlalte peniciline și cefalosporine este posibilă falsă pozitivare a rezultatelor testului Coombs. Pacienții tratați cu Cefadroxil pot avea rezultate fals pozitive la determinarea glucozuriei dacă sunt folosiți la această determinare reactivi nonenzimatici. Tratamentele antibiotice combinate, care includ Cefadroxil în asociere cu antibiotice din clasa aminoglicozidelor, polimixina B, colistin sau doze mari de diuretice de ansă trebuie evitate, deoarece astfel de combinații pot potența efectul nefrototoxic. La fel ca și în cazul tratamentului cu alte cefalosporine (în doze mari), în cazul tratamentului îndelungat cu anticoagulante sau cu inhibitori ai agregării plachetare, este necesară monitorizarea parametrilor coagulării, pentru a evita complicațiile hemoragice. Similar tuturor antibioticelor, Cefadroxil poate diminua efectul contraceptivelor orale. *Interacțiuni cu testele de laborator:* În timpul sau după tratamentul cu cefadroxil este posibilă pozitivarea tranzitorie a rezultatelor testului Coombs direct. Acest aspect este valabil și în cazul testelor Coombs efectuate la nou-născuții a căror mamă a urmat un tratament cu cefalosporine înainte de naștere. De asemenea, în cursul tratamentului cu cefadroxil, determinarea glucozei în urină trebuie realizată prin metode

enzimatice (ex. utilizând benzile reactive), deoarece testele bazate pe reacții de reducere pot furniza valori fals ridicate.

Atenționări speciale, precauții la utilizare: Pentru cefadroxil, la fel ca și în cazul tuturor celorlalte antibiotice din clasa cefalosporinelor, trebuie luate măsuri de precauție speciale în cazul pacienților cu antecedente de alergie la peniciline, deoarece există posibilitatea apariției reacțiilor de alergie încrucișată (incidență 5-10%). Similar celorlalte antibiotice (și mai ales în cazul unor tratamente de durată) se recomandă verificarea frecventă a valorilor hemoleucogramei, precum și efectuarea în mod regulat de teste funcționale renale și hepatice. Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă apar simptome de natură alergică (urticarie, exantem, prurit, hipotensiune arterială asociată cu tahicardie, tulburări respiratorii, colaps etc.), iar medicul va trebui să ia măsurile adecvate (simpatico-mimetice, corticosteroizi și/sau antihistaminice). În cazul prezenței de diaree severă și persistentă trebuie suspionată colita pseudo-membranoasă (asociată tratamentului antibiotic) care are risc vital. În aceste cazuri tratamentul cu cefadroxil este întrerupt și se va iniția un tratament adecvat (ex. vancomicină oral 250 mg de patru ori pe zi). Medicația antiperistaltică este contraindicată. Ca și în cazul tuturor celorlalte antibiotice, suprainfecțiile cu fungi (ex. candida), ca și simptome ale deficitului de vitamina K (hemoragie) sau ale deficitului de vitamina B (stomatită, glosită, nevrită, anorexie) pot să apară în cazul tratamentului prelungit cu cefadroxil. Pacienții cu afectare gastrointestinală severă nu trebuie tratați cu cefadroxil. Infecțiile severe cu risc vital trebuie tratate inițial cu cefalosporine injectabile.

Atenționări speciale pentru bolnavii diabetici: Datorită zahărului conținut granulele pentru suspensie necesită, în cazul administrării, avizul medicului. Măsuri ce trebuie a fi luate în cazul supradozării de cefalosporine: Nu există până în prezent date clinice referitoare la cefadroxil în această privință. Cu toate acestea, în baza experienței acumulate în raport cu alte cefalosporine, următoarele simptome pot apărea: greață, halucinații, hiperreflexie, simptome extrapiramidale, tulburări ale stării de conștiență mergând până la stadiul de comă, precum și insuficiență funcțională renală. Măsurile de prim ajutor care urmează ingestiei unei doze toxice sunt: inducerea vărsăturilor ca primă intenție sau lavaj gastric, iar dacă este necesar, hemodializă. A se monitoriza și, la nevoie, a se corecta balanța hidro-electrolitică, ca și funcția renală.

Cefradin

Cefazolina

b. Cefalosporinele de generația a II-a

Cefoxitim axetil este un antibiotic din familia beta-lactaminelor, din grupa cefalosporinelor din generația a 2-a. Spectrul antibacterian natural al Cefuroxim axetilului corespunde spectrului cefuroximului la care se ajunge după resorbție: *specii sensibile*: Staphylococcus sensibil sau nu la peniciline, Streptococcus (cu excepția streptococilor din grupa D), Corynebacterium, Clostridium (cu excepția Clostridium difficile), Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Providentia, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae (inclusiv tulpinile de Haemophilus influenzae rezistente la ampiciline), Haemophilus parainfluenzae, Branhamella catarrhalis, Neisseria meningitidis și N. gonorrhoeae (producători sau nu de penicilinaze); *specii de obicei rezistente* (CMI 32 mcg/ml): Staphylococcus meticilin-rezistent, Streptococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Bacteroides fragilis, Proteus vulgaris, Serratia, Pseudomonas spp, Clostridium difficile, Campylobacter spp, Acinetobacter; *specii inconstant sensibile*: Proteus morgani, Proteus rettgeri, Enterobacter, Citrobacter.

- farmacocinetică:

Absorbție: După administrare orală, Cefuroxim axetilul este absorbit rapid pe cale digestivă. Nivelele plasmatică realizate după administrarea dozelor adecvate sunt comparabile cu cele obținute la administrare parenterală de cefuroxim sodic. Cefuroxim axetil este stabil la beta-lactamază, îndeosebi față de enzima produsă de Enterobacter, Serratia, Proteus indol-pozitiv. Legătura esterică a Cefuroxim axetilului este rapid hidrolizată de esteraze nespecifice ale mucoasei intestinale și antibioticul este rapid absorbit în sânge sub formă de cefuroxim, care apoi este distribuit ca atare de lichidul extracelular. Radicalul axetil este metabolizat în acetaldehidă și acid acetic. S-a constatat că absorbția produsului este mai ridicată după administrarea pe stomacul gol: 50-60% față de 30-40% după administrare postprandială. Indiferent de diferențele de absorbție, s-a constatat că eficacitatea clinică și bacteriologică a produsului nu este influențată de momentul administrării.

Distribuție: Picul plasmatic de 4,6 mg/l este obținut după 2-3 ore de la administrarea postprandială a unei doze de 250 mg. După o doză orală unică de 250 mg administrată după masă, concentrațiile urinare sunt superioare celei de 70 mg/l. Timpul de înjumătățire biologică este de cca 1,2 ore la subiecții normali. După doze repetate, nu s-au constatat

fenomene de cumulare. Legarea de proteine este numai de 33,57%. Difuziunea tisulară după administrare orală nu a fost încă studiată.

Eliminare: Cefuroximul nu este metabolizat și se elimină ca atare mai ales pe cale renală, 85-100% din cantitatea absorbită regăsindu-se, nemodificată, în urină în primele 12 ore de la administrare. Pentru un clearance 50 ml/min, timpul de înjumătățire biologică este puțin modificat. Pentru un clearance cuprins între 50 ml/min și 10 ml/min, perioada de înjumătățire se prelungeste de la 3 ore la 28 ore.

- **indicații:** Se limitează la infecții mono- sau polimicrobiene cu germeni sensibili la cefuroxim, numai când aceste infecții admit o antibioterapie pe cale orală (cu excepția meningitelor, unde este interzisă administrarea). Infecții ale tractului respirator inferior: bronșite acute și cronice, pneumonii. Infecții ale tractului respirator superior: otite medii, sinuzite, amigdalite și faringite. Infecții ale tractului genitourinar: pielonefrite, cistite și uretrite; gonoree acută, uretrită gonococică necomplicată și cervicită. Infecții ale pielii și țesuturilor moi: furunculoze, pilodermite și impetigo.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la antibiotice din clasa cefalosporinelor.

- **reacții adverse:** Rare, în general ușoare și tranzitorii. Tulburări digestive: diaree, vărsături, grețuri; rare manifestări de colită pseudomembranoasă. Reacții alergice: erupții maculo-papulare, urticarii, prurit, febră. Rar, cefalee. Manifestări hematologice (hipereozinofilie). Creșterea tranzitorie a transaminazelor ASAT și ALAT. Nefrotoxicitate: alterarea funcțiilor renale a fost observată mai ales la antibiotice din aceeași grupă și la asocierea cu aminoglicozide sau cu diuretice.

Supradozare: Poate produce iritație cerebrală, exprimată prin convulsii. Nivelele serice se pot reduce prin hemodializă sau dializă peritoneală.

- **mod de administrare:** Se administrează după masă pentru obținerea unei absorbții maxime. În amigdalite și faringite: *Adulți:* 500 mg/zi, în 2 prize, câte 1 capsulă. *Copii (mai mari de 5 ani):* 15 mg/kg corp/zi, 250 mg/zi, în 2 prize. În sinuzite: *Adulți:* 500 mg/zi în 2 prize. În otite acute ale urechii medii: *Adulți și copii peste 5 ani:* 500 mg/zi, în 2 prize. În bronșite acute sau cronice: *Adulți:* 500 mg/zi, în 2 prize. În pneumopatii bacteriene: *Adulți:* 1000 mg/zi, în 2 prize.

- **precauții la administrare:** Prescrierea cefalosporinelor necesită o anamneză prealabilă. În cazul oricăror manifestări alergice, se impune oprirea tratamentului. Alergia la peniciline este încrucișată cu cea la cefalosporine în 5-10% din cazuri. Utilizarea

cefalosporinelor la pacienții sensibili la peniciline trebuie aplicată sub control medical și cu o prudență deosebită începând cu prima administrare, deoarece reacțiile de hipersensibilitate (anafilaxie) observate la aceste două tipuri de antibiotice pot avea manifestări foarte grave, uneori chiar fatale. Forma farmaceutică nu este adaptată pentru copii sub 5 ani. În cazul insuficienței renale, se adaptează posologia în funcție de clearance-ul creatininei sau al creatininemiei. Este indicat ca în timpul tratamentului să se urmărească funcțiile renale mai ales în cazul asocierii Cefuroxim axetilului cu antibiotice posibil nefrotoxice (în special aminozide) sau diuretice de tip furosemid sau acid etacrinic. Utilizarea prelungită poate cauza dezvoltarea selectivă a germenilor rezistenți ca: enterococi, Clostridium difficile, Candida. În această situație trebuie întrerupt tratamentul. În cazul apariției colitei pseudomembranoase, manifestată prin diaree, tratamentul trebuie întrerupt. Nu s-a constatat acțiune teratogenă la animalele de experiență, dar este indicată *prudență la administrare în timpul sarcinii*: se administrează doar în cazuri de strictă necesitate. Antibioticul se regăsește în laptele matern; este indicată oprirea alăptării în perioada tratamentului mamei.

- **interacțiuni cu alte medicamente:** Reacție alergică încrucișată cu penicilinele. Potențează sensibilizarea la cefalosporine și peniciline, putând conduce până la șoc anafilactic.

Ceclor este o formă farmaceutică modificată a cefalosporinei orale, cefaclor. Ceclor este bine absorbit la nivelul tractului gastrointestinal după administrare orală. Indiferent că Ceclor este luat cu sau fără alimente, absorbția totală este îmbunătățită cu alimente. Când a fost administrat la o oră după masă, biodisponibilitatea Ceclor a fost de peste 90%, comparativ cu a cefaclorului. Când se administrează pe nemâncate, biodisponibilitatea Ceclor a fost 77% comparativ cu a cefaclor. Comparat cu cefaclor (administrat pe nemâncate), peak-ul plasmatic al Ceclor (în ambele cazuri: pe mâncate și pe nemâncate), a fost întârziat cu 40 până la 90 de minute și a fost mai scăzut. Timpul de înjumătățire la subiecți sănătoși este independent de doză și este de aproximativ o oră (0,6 - 0,9).

- **indicații:** Cefaclor retard este indicat în tratamentul următoarelor infecții determinate de tulpini susceptibile ale microorganismelor evidențiate. Bronșita acută și exacerbări acute ale bronșitei cronice determinate de Str. pneumoniae, Haemophilus influenzae (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamaze), H. parainfluenzae, Moraxella catarrhalis (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamaze) și S. aureus. Faringita și amigdalita, cauzate de Str. pyogenes (streptococi beta-hemolitici de grupă A) și Moraxella catarrhalis. *Notă:* Penicilina

este medicamentul de elecție în tratamentul și prevenirea infecțiilor streptococice, inclusiv în profilaxia reumatismului articular acut. Cefaclor este în general eficace în eradicarea streptococilor din orofaringe; totuși, date substanțiale evidențiind eficacitatea cefaclor în prevenirea secundară fie a reumatismului articular acut ori a endocarditei bacteriene, nu sunt disponibile în prezent. Pneumonii cauzate de *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamaze), *Moraxella catarrhalis*. Infecțiile tractului urinar, inclusiv cistită și bacteriuria necomplicată, cauzate de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* și *S. saprophyticus*. Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi determinate de *Str. pyogenes* (streptococi beta-hemolitici de grupă A), *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamaze) și *S. epidermidis* (inclusiv tulpini producătoare de beta-lactamaze).

- **contraindicații:** Hipersensibilitate cunoscută la cefaclor și alte cefalosporine.
- **precauții speciale în folosire:** Înainte de introducerea terapiei cu cefaclor retard, trebuie luate în considerare cu multă grijă preexistența unor reacții de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte medicamente. Dacă acest produs va fi administrat pacienților sensibili la penicilină, trebuie să aveți grijă pentru că au fost înregistrate și cazuri de șoc anafilactic după administrarea antibioticelor beta-lactamice în cazul pacienților hipersensibili. Medicamentul trebuie administrat cu multă grijă și în cazul pacienților cu episoade alergice cunoscute. Colita pseudomembranoasă a fost raportată în cazul administrării majorității antibioticelor cu spectru larg.

Sarcină și alăptare: Nu s-a stabilit siguranța utilizării acestui produs în timpul sarcinii la femei. Evaluarea studiilor experimentale realizate pe animale nu indică nici un efect nociv, fie el direct sau indirect, în ceea ce privește dezvoltarea embrionului sau a fătului, a cursului dezvoltării lui peri- și postnatale. Cefaclor trebuie folosit în timpul sarcinii numai dacă este absolută nevoie. Cefaclor este excretat în laptele uman. Cum nu se cunosc efectele asupra nou-născutului, cefaclorul trebuie administrat cu multă grijă femeilor aflate în perioada de alăptare. *Pediatrie:* Siguranța și eficiența administrării cefaclor retard la copii nu au fost stabilite.

- **reacții adverse:** Un număr mic de pacienți au prezentat diaree și, rar, greață și vărsături. Au fost raportate reacții asemănătoare bolii serului (eritem, polimorf, erupții eritematoase sau alte manifestări dermatologice însoțite de artrită/artralgie, cu sau fără febră). Ca și în cazul altor cefalosporine, reacții alergice cum ar fi erupțiile morbiliforme,

urticaria și pruritul au fost observate. Mult mai rar au fost raportate reacții de hipersensibilitate mult mai grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson, epidermoliza necrotică toxică și șocul anafilactic. Ca și în cazul unor peniciline și a altor cefalosporine au fost raportate cazuri rare de hepatită tranzitorie, de icter colestatic și prelungire a timpului de protrombină la pacienții luând cefaclor și warfarină concomitent. Au fost semnalate cazuri rare de trombocitopenie tranzitorie. Foarte rar a apărut nefrita interstițială reversibilă.

Supradozare: Semne și simptome: pot include greață, vărsături, disconfort epigastric și diaree, intensitatea acestor tulburări fiind funcție de doză. Tratament: pe lângă măsurile generale care ar fi necesare, administrarea cărbunelui activ, în locul ori împreună cu golirea gastrică, poate reduce absorbția. Se recomandă protejarea căilor aeriene ale pacientului când se folosește golirea stomacului sau cărbunele activ. Supradoza de cefalosporine poate produce convulsii.

- **dozare și administrare:** Cefaclor poate fi administrat oral cu sau fără alimente. Absorbția este crescută în cazul administrării cefaclor retard cu alimente. Comprimetele nu se vor diviza, zdrobi sau suge. Doza recomandată pentru faringită și amigdalită, piodermită și infecții ale țesuturilor moi, este de 375 mg de două ori pe zi. Pentru infecții ale tractului urinar inferior doza recomandată este de 375 mg de două ori pe zi sau 500 mg o dată pe zi. Doza recomandată în bronșită este de 375 mg sau 500 mg de două ori pe zi. În pneumonie se recomandă 750 mg de două ori pe zi. În infecțiile cu *S. pyogenes* (streptococi de grup A) cefaclor retard se va administra timp de cel puțin 10 zile.

Cefamandola

Cefotiam

c. Cefalosporinele de generația a III-a

Cefotaxim este un antibiotic din grupul cefalosporinelor de generația a III-a. Produsul acționează ca bactericid beta-lactamic. Spectrul de activitate cuprinde germeni grampozitivi și gramnegativi după cum urmează: tulpini de *Streptococcus* (exclusiv grupul D), *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus subtilis*, *Mycoides*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelotrix insidiosa*, *Gonococcus* (producător sau neproducător de beta-lactamază), *Meningococcus*, alte tulpini de *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*-indol pozitiv și negativ, *Salmonellae*, *Citobacter*, *Providencia*, *Shigellae*, *Yersinia*, *Haemophilus influenzae*, *para-influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella*, *Peptococcus*,

Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium perfringens, Eubacterium, Propionibacterium, Fusobacterium. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Alcaligenes campylobacter, Bacteriodes fragilis sunt inconstant sensibile la produs. După administrarea i.m. sau i.v. a dozei terapeutice, antibioticul difuzează rapid în țesuturi pătrunzând și în lichidul cefalorahidian, meninge, urechea medie, prostata, trece în secreția bronșică, lichidul pleural, lichidul de ascită, laptele matern, traversează bariera placentară. Produsul se elimină pe cale urinară ca atare sau metabolit dezacetilat și pe cale biliară.

- **indicații:** Infecții severe cu germeni sensibili la cefotaxim, având diferite localizări: la nivelul tractului respirator, sistemului genito-urinar, inclusiv gonoree, infecții ale țesuturilor moi, ale sistemului osteo-articular, infecții intra-abdominale și generalizate - septicemii. Profilaxia infecțiilor chirurgicale.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la cefalosporine, femei în cursul sarcinii sau care alăptează.

- **precauții:** Se impun în administrarea la pacienții cu alergii cunoscute la penicilină și la cei cu afectarea funcției renale.

- **efecte adverse:** Pot apărea reacții alergice, tulburări digestive (diaree, colită pseudomembranoasă), hematologice (eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie tranzitorie), tulburări hepatice (creșterea tranzitorie a transaminazelor și fosfatazei alcaline), nefrotoxicitate, tulburări nervoase - de conștiență sau crize convulsive (la concentrații mari - care, uneori, se datorează excreției renale reduse la cei cu afectarea funcției renale) flebita la locul administrării, alergii la locul administrării i.m.

- **mod de administrare:** Tratamentul este individualizat în funcție de starea și evoluția pacientului. În general, se administrează astfel: Adulți - intramuscular sau intravenos, 1 g la 6-8 ore fără a se depăși 12 g/24 ore. Infecție sistemică cu Neisseria gonorrhoeae, 1 g i.m. în doză unică. Meningită: 6 g/zi. Doza va fi scăzută cu 50 % la pacienții cu un clearance la creatinina mai mic de 20 ml/min. Copii: i.v. 50 mg/kg corp/zi în 1-3 prize și se va desfășura sub strictă supraveghere medicală. Asocieră cefotaximei cu produse nefrotoxice (aminoglicozide, colimicina, vancomicina) crește efectul toxic al tratamentului.

Ceftriaxon este o cefalosporină semisintetică din grupul antibioticelor beta-lactamice care este rezistent la majoritatea beta-lactamazelor. Medicamentul are un larg spectru antibacterian, incluzând bacterii gram pozitive ca: Streptococcus spp., Staphylococcus spp., bacterii gram negative ca: Haemophilus influenzae, Neisseria spp., Escherichia coli,

Klebsiella spp., Salmonella spp., Serratia spp., Yersinia spp., și multe anaerobe ca: Clostridium spp., și Bacteroides spp. Timpul de înjumătățire a concentrației serice este de cca. 8 ore; la copii și sugari de 6,5 ore, iar la pacienții de peste 70 ani de 12,5 ore. Aceste valori mari ale timpului de înjumătățire fac posibil tratamentul cu doză unică pe zi. Ceftriaxon este destinat administrării parenterale. După injectarea intravenoasă produsul trece rapid în fluidele sistemice. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 90%. Aproximativ 60% din doză este eliminată prin urină sub formă neschimbată, cantitatea rămasă este eliminată prin fecale. În cazul unei insuficiențe renale excreția prin bilă este oarecum mărită. În insuficiență hepatică excreția renală este sporită. Doar în cazuri de insuficiență renală și hepatică, simultane, poate avea loc o acumulare a medicamentului.

- **indicații:** Ceftriaxon este utilizat extensiv în tratamentul infecțiilor severe cauzate de bacterii sensibile la cefalosporină. Acestea sunt: infecții ale tractului urinar; septicemii; meningite; infecții abdominale (peritonite, colangită, infecții gastrointestinale); osteite și artrite; infecții ale pielii și a țesuturilor subcutanate; infecții genitale; gonoree; infecții O.R.L. și stomatologice. Medicamentul poate fi utilizat profilactic înaintea operațiilor și în tratamentul infecțiilor postoperatorii ca și la pacienții compromiși d.p.d.v. imunologic.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate față de cefalosporine.

- **precauții:** În cazul unei hipersensibilități cunoscute față de penicilină, Ceftriaxon va fi administrat cu grijă din cauza unor posibile interacții cu acesta. Precauțiile sunt obligatorii în cazul tulburărilor renale și hepatice, sarcinii (în special în primul trimestru) și în perioada alăptării. În cazul unor insuficiențe renale și hepatice serioase, dozajul Ceftriaxonului trebuie redus, iar numărătoarea celulelor sanguine se va efectua regulat. Se recomandă dozarea nivelului medicamentului.

- **interacțiuni:** Antibioticele aminoglicozidice și diureticele puternice nu potențează, de obicei, nefrotoxicitatea ceftriaxonului, dar aceasta poate să apară la doze foarte mari.

- **efecte secundare:** Ceftriaxonul este de obicei bine tolerat, efectele negative fiind rare, ușoare și care dispar după încetarea tratamentului. Toleranța locală este bună. Injectția intramusculară asociată cu lidocaină este lipsită de dureri. Efectele secundare cele mai frecvente sunt: simptome gastrointestinale: diaree, greață, vomă, stomatite; reacții locale alergice: eczeme, mâncărimi; modificări hematologice: eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică. Foarte rar se semnalează cefalee, activitate crescută a

enzimelor hepatice, creșterea nivelului creatininei serice, candidoză genitourinară, frisoane, șoc anafilactic, flebită după injecțiile intravenoase.

- **posologie:**

Adulți și copii (peste 12 ani): 1-2 g ca doză unică. În cazuri severe, sau dacă bacteriile sunt moderat sensibile, doza zilnică poate fi crescută la 4 g, doza fiind divizată în două subdoze administrate la interval de 12 ore.

La sugari și copii mici: 20-80 mg/kg corp pe zi. Durata tratamentului depinde de severitatea bolii. Se recomandă să se continue tratamentul 3 zile după dispariția simptomelor și a febrei.

Posologia în cazuri speciale: la prematuri cu imunitate nedezvoltată nu va fi administrat mai mult de 50 mg/kg corp pe zi; în gonoree se administrează o doză de 250 mg intramuscular; doza pentru adulți va fi administrată persoanelor în vârstă fără modificare; în tulburări ale funcției renale nu este necesară reducerea dozelor de Ceftriaxon dacă funcția hepatică este bună; în afecțiuni hepatice nu este necesară reducerea dozei de Ceftriaxon dacă funcția renală este normală; în tulburări hepato-renale severe se va efectua regulat numărarea celulelor sanguine și nivelul concentrației medicamentului, dacă este posibil.

- **mod de administrare:**

Intramuscular: Ceftriaxon este injectat adânc în mușchi după solvirea a 500 mg în 2 ml, sau 1 g în 3,5 ml în soluție de lidocaină 1%.

Intravenos: după solvirea a 1 g de ceftriaxon în 10 ml de apă pentru injecții, soluția este injectată intravenos timp de 2-4 minute.

Perfuzie intravenoasă: soluția se obține prin solvirea Ceftriaxonului în 40 ml de soluție de NaCl 0,9%, 5% glucoză, 5% levuloză sau soluție Hartman, sau în 6% dextran în soluție de glucoză 5%. Perfuzia durează 5-15 minute.

Ceftazidim

Latamoxef

Cefixim

3. *Carbapenemii* au un nucleu beta-lactamic cu câteva diferențe structurale față de celelalte antibiotice din aceeași clasă, fapt ce le conferă rezistență față de cele mai multe beta- lactamine și un spectru antibacterian foarte larg.

Imipenemul (tienam) este un inhibitor puternic al sintezei peretelui bacterian și are acțiune bactericidă împotriva unui spectru larg de agenți patogeni grampozitivi și gramnegativi, aerobi și anaerobi. Imipenemul are, ca și cefalosporinele și penicilinele mai noi, un spectru larg de activitate împotriva speciilor de germeni gramnegativi, dar prezintă particularitatea unor puternice proprietăți bactericide și împotriva speciilor grampozitive, comparabile doar cu antibioticele beta-lactamice mai vechi, cu spectru îngust. Spectrul de activitate al Imipenemului include *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* și *Bacteroides fragilis*, un grup divers de germeni patogeni problemă, care sunt de obicei rezistenți la alte antibiotice. Imipenemul rezistă la acțiunea de degradare a beta-lactamazelor bacteriene, ceea ce îi conferă activitate împotriva unui număr mare de germeni patogeni cum sunt *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, și *Enterobacter* spp. care sunt în mod normal rezistenți la majoritatea antibioticelor beta-lactamice. Spectrul antibacterian al Imipenemului este mai larg decât cel al oricărui alt antibiotic studiat și include practic toți germenii patogeni semnificativi din punct de vedere clinic.

- **indicații:**

Tratament: Activitatea Tienam împotriva unui spectru neobișnuit de larg de patogeni îl face deosebit de util în tratamentul infecțiilor polimicrobiene și mixte cu agenți aerobi/anaerobi, precum și în tratamentul inițial, înainte de identificarea agenților etiologici microbieni. Tienam este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții cauzate de microorganisme sensibile: infecții abdominale, infecții ale căilor respiratorii inferioare; infecții ginecologice, septicemii; infecții ale tractului genitourinar; infecții ale oaselor și articulațiilor; infecții ale pielii și țesuturilor moi; endocardite. Tienam este indicat pentru tratamentul infecțiilor mixte cauzate de tipuri sensibile de bacterii aerobe și anaerobe. Majoritatea acestor infecții sunt legate de contaminarea cu floră fecală, floră vaginală, floră cutanată sau floră bucală. În aceste infecții mixte, *Bacteroides fragilis* este agentul anaerob cel mai frecvent întâlnit și este de obicei rezistent la aminoglicozide, cefalosporine și peniciline. Totuși, *Bacteroides fragilis* este de obicei sensibil la Tienam. Tienam are un efect demonstrat în tratarea multor infecții cauzate de microorganisme aerobe și anaerobe, grampozitive și gramnegative, rezistente la cefalosporine, incluzând cefazolin, cefoperazon, cefalotin, cefoxitin, cefotaxim, moxalactam, cefamandol, ceftazidim și ceftriaxon. În mod similar, multe infecții provocate de microorganisme rezistente la aminoglicozide (gentamicină, amikacină, tobramicină) și/sau peniciline (ampicilină, carbenicilină, penicilină G, ticarcilină, piperacilină,

azlocilină, mezlocilină) răspund la tratamentul cu Tienam. Tienam nu este indicat în tratamentul meningitei.

Profilaxie: Tienam este de asemenea indicat pentru prevenirea anumitor infecții postoperatorii la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale cu timp septic sau cu potențial de contaminare (septic) sau atunci când apariția unor infecții postoperatorii ar fi foarte gravă.

- **posologie și mod de administrare:** Tienam este prezentat ca perfuzie intravenoasă. Recomandările de posologie pentru Tienam vizează cantitatea de imipenem administrat. Evident, doza administrată va conține o cantitate echivalentă de cilastatin. Doza zilnică de Tienam trebuie stabilită pe baza tipului și/sau gravității infecției și se va administra în doze egale, luându-se în considerare gradul sensibilității germenului(ilor) patogen(i), funcția renală și greutatea corporală. În scop terapeutic: *Posologia la adultul cu funcție renală normală.* Dozele din tabelul 1 sunt calculate pentru un pacient cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei >70 ml/min/1,73 m²) și greutate corporală >= 70 kg. Doza trebuie redusă pentru pacienții cu clearance al creatininei <= 70 ml/min/1,73 mp (vezi tabelul 2) și/sau greutate corporală < 70 kg. Reducerea dozei datorită greutății corporale este importantă mai ales pentru pacienții cu greutate corporale mult mai mici și/sau insuficiență renală moderată sau severă. Majoritatea infecțiilor răspund la o doză zilnică de 1-2 g, administrată i.v. divizat în 3-4 doze. Pentru tratamentul infecțiilor de gravitate medie se poate folosi de asemenea un regim de administrare de 1 g de două ori pe zi. În infecții datorate unor germeni mai puțin sensibili, doza zilnică de Tienam i.v. poate fi crescută până la maximum 4 g/zi sau 50 mg/kg corp/zi, alegând valoarea mai mică. Fiecare doză de Tienam i.v. mai mică sau egală cu 500 mg trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 20 până la 30 de minute. Fiecare doză mai mare de 500 mg trebuie administrată în perfuzie cu durata de 40 până la 60 de minute. La pacienții la care apare greață în timpul administrării, debitul perfuziei poate fi redus.

3. Monobactamii au un nucleu beta- lactamic, fiind activi față de bacilii gram negativi anaerobi, inclusiv față de pseudomonas, chiar și față de majoritatea celor care secretă beta-lactamaze.

Aztreonamul (azactam) Antibiotic monobactam cu acțiune bactericida față de germenii gramnegativi, chiar în condiții de anaerobioză. Nu este activ față de microorganismele gram-

pozitive sau anaerobe. Este activ fata de *Pseudomonas aeruginosa* rezistent la piperacilin, cefoperazon si aminoglicozide. In combinatie cu piperacilin, cefoperazon sau cefotaxim actioneaza sinergic fata de multe tulpini de Enterobacteriacee. Nu are efect toxic renal si nu afecteaza coagularea sanguina.

- **indicatii:** Infectii severe cauzate de microorganisme sensibile.

- **mod de administrare:** I.v. sau i.m., doza si calea de administrare fiind individualizate in functie de sensibilitatea agentului cauzal, severitatea infectiei si starea pacientului.

Adulti: infectii ale tractului urinar 0,5-1 g la 8-12 ore; infectii sistemice severe 1-2 g la 8-12 ore; infectii severe 2 g la 6-8 ore. Doza maxima recomandata este de 8 g pe zi. Doza trebuie redusa in caz de insuficienta renala, dializa, hemodializa sau afectare hepatica grava. Doza este redusa la jumatate cand *clearance*-ul la creatinina este intre 10-30 ml/min.

Copii: doza uzuala pentru copii mai mari de 1 luna este de 30 mg/kg corp, administrat la fiecare 6-8 ore. In infectii severe la copiii mai mari de 2 ani se recomanda 50 mg/kg corp la fiecare 6-8 ore.

- **reactii adverse:** Pot aparea reactii locale, rash, greata, diaree.

2. Aminoglicozidele

Aminoglicozidele sunt o grupă de antibiotice amino-ciclitol-aminoglicozidice, prezentând asemănări cu unele polizaharide din capsula și peretele celulelor bacteriene.

Aminoglicozidele au activitate *bactericidă*, în special pe bacilii Gram negativ aerobi.

- **indicații:**

- în tratamentul empiric al pacienților febrili neutropenici

- în infecții severe cu germeni Gram negativ aerobi (inclusiv Enterobacteriaceae și *Pseudomonas aeruginosa*). Pentru infecții sistemice cu *Pseudomonas* se folosesc combinații cu peniciline antipseudomonazice sau cefalosporine. Aceste combinații se folosesc nu numai pentru efectele sinergice, ci și pentru prevenirea dezvoltării rapide a rezistenței la β -lactami.

- în tratamentul endocarditei bacteriene cu enterococi și streptococi numai în combinație cu β -lactami sau glicopeptide. Aceste combinații sunt sinergice, în ciuda faptului că enterococii sunt rezistenți la β -lactami și glicopeptide.

Unele aminoglicozide au o activitate specifică pe anumiți germeni:

- Mycobacterium tuberculosis – streptomycină, kanamicină
- Mycobacterium avium intracelulare – amikacină, isepamicină
- Nocardia asteroides – amikacină
- Giardia lamblia, Entamoeba histolytica- paromomicină
- Staphylococcus coagulazo-negativ, metilino-sensibil- tobramicină
- Neisseria gonorrhoeae – spectinomycină
- Brucella, Francisella, Bartonella – streptomycină

- **mecanisme de rezistență:**

Unele mecanisme au fost propuse pentru a se explica rezistența unor bacterii la aminoglicozide:

1. Scăderea preluării aminoglicozidelor de către microorganisme (acționează asupra fazei 2 energo-dependentă)
2. Sisteme de eflux active care scot aminoglicozidul din celule
3. Mutații la nivelul genelor care codifică subunitatea 30s ribozomală sau proteinele ribozomale
4. Modificări enzimatică ale moleculelor de aminoglicozide determină scăderea afinității pentru ribozomi (modificarea fazei 3 energo-dependentă = cel mai important mecanism).

- **farmacocinetica:**

Structura comună explică farmacocinetica foarte asemănătoare a lor :

- toate au o moleculă polară → nu se absoarbe din tubul digestiv → se administrează injectabil.
- moleculă polară explică particularitatea distribuției aminoglicozidelor :
 - nu străbat bariera hematoencefalică (nu ptrund în LCR) → nu se folosesc în tratamentul meningitei.
 - nu ptrund intracelular → nu se folosesc în infecția cu bacilul Koch (deoarece b. Koch se dezvoltă intracelular).
 - toate se elimină urinar.
 - se concentrează foarte mult în endolimfă (explică toxicitatea pentru urechea internă) putând determina hipoacuzie până la surditate. De asemenea, afectează ramura vestibulară a nervului VIII → tulburări de echilibru.

- **reacții adverse:**

Aminoglicozidele sunt una din cauzele cele mai cunoscute de nefrotoxicitate. Dacă detectarea factorilor de risc legați de pacient și de medicația acestuia se face la timp, iar administrarea de aminoglicozide se face în doza unică, se poate asigura o toxicitate scăzută.

Nefrotoxicitatea se manifestă prin leziuni ale celulelor tubulare proximale și este reversibilă. Se manifestă clinic prin insuficiență renală acută nonoligurică, creșterea ușoară a creatininei serice și hipoosmolaritate urinară, apărute la câteva zile de la începutul tratamentului.

Se poate aprecia că 8-26% din pacienții care primesc aminoglicozide pentru mai mult de 7 zile dezvoltă o ușoară afectare renală în succesiune: afectarea renală ușoară: enzimurie; afectarea moderată: proteinuria, scăderea capacității de concentrare renală, apariția în urină a cilindrilor granulari sau hialini; leziunea severă: creșterea creatininei serice, hipokaliemia, hipofosfatemia. Din aceste motive se recomandă îmbunătățirea posibilităților de laborator în vederea depistării precoce a: β_2 -microglobulină, α_1 -microglobulină, enzime lizozomale, fosfolipide urinare. Creșterea creatininei serice înseamnă existența afectării renale severe. Există teste recente pentru depistarea urinară a β_2 -microglobulinei și a NAG (N-acetil-beta-D-glucozaminidaza) ca markeri precoci ai toxicității tubulare indusă de aminoglicozide

Ototoxicitatea se referă la disfuncțiile sistemului auditiv și/sau vestibular determinate de diverse substanțe

Tipic, ototoxicitatea este bilaterală, cu scăderea acuității auditive pentru sunetele de frecvență înaltă și tinitus. Pierderea auzului poate fi temporară, dar mai frecvent ireversibilă pentru majoritatea substanțelor implicate. În general, antibioticele determină scăderea auzului bilateral, simetric. Aminoglicozidele determină lezarea celulelor ciliate (celulele receptoare auditive) situate la nivelul organului Corti. Se observă scăderea acuității auditive pentru sunetele cu frecvență înaltă, ulterior pentru cele cu frecvența joasă, însoțită sau nu de tinitus. Nu există tratament pentru aceste disfuncționalități.

Leziunile vestibulare sunt o altă reacție adversă importantă a aminoglicozidelor datorată afectării crestei ampulare. Afectarea poate fi lent instalată, unilaterală, fără a fi remarcată. Leziunile grave și rapid instalate se pot manifesta inițial prin vertij, vomă, nistagmus.

Este important ca pe parcursul tratamentului să fie evaluate periodic funcțiile vestibulocohleare, știindu-se că majoritatea cazurilor de surditate sunt ireversibile.

Blocarea transmisiei neuromusculare se datorează inhibării eliberării acetilcolinei din terminațiile presinaptice și scăderii reactivității postsinaptice la mediatorul chimic. Este un mecanism dependent de calciu, de aceea dacă apare blocaj neuromuscular sărurile de calciu sunt eficiente; trebuie avută în vedere și posibilitatea protezării respiratorii.

a. Aminoglicozidele de generația I

Streptomicina este un antibiotic bactericid fata de *M. tuberculosis* și o serie de bacterii grampozitive și gramnegative: *Streptococcus viridans*, enterococi (sinergic cu penicilina). *Pasteurella tularensis* și *pestis*. *Brucella*; rezistența se instalează, de regulă, dacă tratamentul este prelungit.

- **indicații:** Tuberculoza (în asociație cu alte antituberculoase, pentru a evita dezvoltarea rezistenței); septicemie și endocardite cu streptococ *viridans* sau enterococ (în asociație cu tetraciclina), pesta.

- **mod de administrare:**

Adulți: intramuscular 1 g de 2 ori/săptămână (la nevoie 1 g zilnic) în tuberculoza, 1-2 g/zi (fracționat la 4-12 ore) în alte infecții.

Copii: 20-30 mg/kg corp și zi.

- **reacții adverse:** Acțiune toxică asupra nervului vestibular, cu cefalee, greață, vomă, vertij, ataxie, mai puțin asupra nervului cohlear, cu tinitus și surditate (tulburările, de obicei reversibile, sunt favorizate de dozele mari, tratamentul îndelungat, vârsta înaintată, insuficiența renală și injectarea intrarahidiană a antibioticului); dozele mari sunt hepatotoxice și nefrotoxice; ocazional parestezie periorală, cefalee, oboseală, rareori scotoame, fenomene nevritice, erupții alergice, febră, adenopatii, foarte rar dermatită exfoliativă, șoc anafilactic, neutropenie, trombocitopenie, anemie aplastică. Injectată în cantități mari în pleură sau în peritoneu poate paraliza musculatura striată (mai ales în condiții de insuficiență renală, stări hipoxice și în asociație cu miorelaxante, curarizante sau anestezice generale). Injectarea intrarahidiană poate fi cauza de dureri radiculare și fenomene de mielită (nu este recomandabilă). Poate interfera determinarea glucozei urinare și a urobilinogenului.

- **contraindicații:** Boli ale urechii, în special otită medie supurată, tulburări labirintice, miastenie gravă, alergii la streptomicină; prudență la dozare în insuficiența hepatică, renală (în condiții de anurie doza recomandată la adult este de 0,5 g o dată la 4-6 zile). În insuficiența circulatorie și la bătrâni; prudență mare sau se evită asocierea cu cefalosporine

(nefrotoxicitate), furosemid si acid etacrinic, antibiotice aminoglicozidice (oto- si nefrotoxicitate), eter, halotan, metoxifluran, curarizante (paralizie respiratorie).

Kanamicina este un antibiotic din grupa aminoglicozidelor, are un larg spectru de actiune. Hidrocortizonul este glucocorticoid cu actiune antiinflamatoare si antialergica. Prin asocierea kanamicinei cu hidrocortizon este inlaturat pericolul mascarii unei eventuale infectii microbiene, dupa cum se intampla in cazul folosirii unguentelor oftalmice care contin numai hidrocortizon. In componenta unguentului oftalmic, atat kanamicina cat si hidrocortizonul alcool, actioneaza strict local, fara efecte sistemice. In aplicarea locala la nivelul ochiului, hidrocortizonul determina disparitia rapida a durerii si a fotofobiei, mai ales la leziunile corneene. Substanta inlatura si alte aspecte ale procesului inflamator ca hiperemia, infiltratia celulara, vascularizatia corneei si proliferarea fibroblastica (combatand-o pe aceasta din urma, previne simblefaronul in arsurile oculare termice si chimice).

- **indicatii**: Procese inflamatorii acute ale polului ocular anterior (in cele cronice unguentul este mai putin eficace); blefarite ulceroscuamoase si ulcerocrustoase, conjunctivite alergice, kerato-conjunctivite flictenulare, keratite superficiale nespecifice, keratite traumatice, sclerokeratite, episclerite.

- **contraindicatii**: Unguentul este contraindicat in afectiunile tuberculoase si fungice ale ochiului, de asemenea, in supuratiile acute ale acestuia. Alte contraindicatii: anumite infectii virotice (herpes corneean, leziuni provocate de vaccina sau varicela), ulcere corneene simple sau supurate, glaucom, antecedente de hipersensibilitate la vreuna din componentele unguentului.

- **mod de administrare**: La inceputul tratamentului, in formele severe ale inflamatiilor oculare, se introduce in sacul conjunctival cu ajutorul spatulei, o cantitate mica de unguent, repetand procedura la 1 ora in timpul zilei si la 2 ore noaptea. De indata ce acuitatea fenomenelor inflamatorii se atenuaza, se poate trece la 3-4 aplicatii pe zi (eventual sub pansament, care se mentine timp de 30 de minute).

- **efecte secundare**: Desi toleranta unguentului este in general buna, pot aparea fenomene iritative sau de sensibilizare, necesitand intreruperea tratamentului. In cazul utilizarii prelungite, se poate inregistra (rar) formarea unei cataracte subcapsulare posterioare sau cresterea presiunii intraoculare in unele cazuri.

Neomicina

b. Aminoglicozidele de generatia a II-a

Gentamicina este un antibiotic cu spectru larg, din familia aminoglicozidelor. Ea are o acțiune bactericidă, interferând sinteza proteinelor bacteriene. Spectrul său antimicrobian cuprinde germeni grampozitivi și gramnegativi, incluzând așa-numiții "germeni problemă", care sunt rezistenți la alte antibiotice.

În general, sunt foarte sensibili la gentamicină următorii germeni: E. coli, Proteus, Shigella, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Providencia, Haemophilus, gonococi și stafilococi, incluzând pe cei rezistenți la penicilină (producători de penicilinază).

- **farmacocinetică:** Produsul se administrează intramuscular sau intravenos; gentamicina administrată oral nu este absorbită. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aprox. 2 ore. Gentamicina nu este metabolizată fiind eliminată în forma activă. Eliminarea are loc predominant pe calea filtrării glomerulare, astfel încât flora intestinală rămâne neafectată.

- **indicații:** Gentamicina este indicată în infecții provocate de germeni sensibili la gentamicină, cum sunt: Infecții ale tractului respirator, ex: bronșite și pneumonii, în special formele recidivate; prevenirea pneumoniei în caz de intubație endotraheală. Infecții ale căilor urogenitale, ex.: pielonefrite, cistite, uretrite și prostatite; infecții cu gonococi inclusiv cele provocate de specii rezistente la penicilină și alte antibiotice. Infecții oculare severe. Tratamentul infecțiilor în urma arsurilor grave. Septicemii. Gentamicina, datorită acțiunii sale, este foarte eficientă în combaterea infecțiilor intraspitalicești.

- **mod de administrare:** Administrare intramusculară sau intravenoasă. Pentru prevenirea pneumoniei, gentamicina se aplică prin instilații endotraheale. În infecții oculare severe administrarea se face subconjunctival. Se vor folosi numai soluții limpezi și necolorate.

- **posologie:** se utilizează în tratamente de scurtă durată, în general în asociere cu beta-lactamine. Un tratament asociat este indicat în cazul infecțiilor grave; el este de scurtă durată și se efectuează cu doze mari.

În cazul infecțiilor necomplicate, cu germeni sensibili, se administrează 2 mg/kg corp/zi în 2-3 prize. În cazul germenilor cu sensibilitate moderată sau în cazul în care nu se observă o ameliorare clinică rapidă, doza zilnică se va crește la 3 mg/kg corp.

În cazul infecțiilor grave se pot administra până la 5 ml/kg corp/zi repartizate în 3-4 prize. Pentru *septicemii* a se vedea tabelul. În priză unică, gentamicina este dată sub formă de perfuzie scurtă de 15 minute, în 50-100 ml de ser fiziologic; altfel administrarea este i.m.

sau i.v. *Durata tratamentului*: 3 până la 7 (10) zile. Dozele de mai sus se administrează persoanelor slabe; pentru femei și bărbați obezi, dozele se vor reduce cu 15% (o medie de 80 mg/zi). Nivelul sanguin al aminoglicozidului se va determina în ziua a 2-a (nu mai târziu)

- **contraindicații**: Sensibilitate cunoscută la gentamicină sau aminoglicozide și/sau agenți de conservare (alergie para-grup). Pacienților cu afecțiuni vestibulare sau/și cohleare nu li se vor administra aminoglicozide decât în cazul unor indicații vitale. Se va evita administrarea simultană sau imediat consecutivă de alte antibiotice ototoxice sau/și nefrotoxice. În scopul evitării acumulării medicamentului, o prudență deosebită se impune la pacienții cu funcție redusă. De asemenea prudența este indicată și în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, cu boli neuromusculare (ex. miastenia gravis sau boala Parkinson) cât și la vârstnici.

Sarcină și alăptare: În timpul sarcinii, substanța nu se va administra decât în cazul unei indicații vitale și dacă nu pot fi administrate alte antibiotice. Dacă gentamicina este administrată în timpul alăptării, laptele trebuie aruncat (gentamicina trece în lapte).

- **efecte secundare**: În anumite condiții, aminoglicozidele au efect ototoxic și/sau nefrotoxic. În general, efectele nedorite sunt în funcție de concentrația plasmatică înaltă și susținută care tinde să apară dacă doza de gentamicină nu este adaptată la funcția renală. Semne ale ototoxicității se traduc în principal prin alterarea funcțiilor nervului vestibular sub formă de vertij, tinitus, nistagmus (spontan sau provocat), sindrom Meniere și tulburări de echilibru. Aceste tulburări survin la aproximativ 2% din cazuri și se observă în decurs de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului. Simptome ale afectării nervului cohlear sunt mult mai rare și se manifestă prin hipoacuzie la tonuri înalte, conducând rar la surditate completă. Nefrotoxicitatea se manifestă prin leziuni glomerulare și necroze tubulare. Se observă o creștere reversibilă a ureei și a creatininei serice. Albumina, leucocitele și eritrocitele pot fi prezente în urină. Afecțiunile renale sunt în general reversibile și apar la 3% din cazuri. Alte efecte secundare posibile: Neuropatie periferică: parestezii faciale și ale extremităților, tremor și spasm muscular. Reacții alergice (la mai puțin de 0,5% din pacienți): prurit, febră, artralgiile, edem glotic. Tulburări hematologice: granulocitopenie, granulocitoză, eozinofilie, trombocitopenie cu purpură, anemie. Alte efecte secundare observate: suprainfecții, febră medicamentoasă, greață, stare de vomă, scădere ponderală, alopecie, hipersalivație, fibroză pulmonară, hipotensiune sau hipertensiune arterială, dureri localizate la locul injectării. La

doze extrem de mari pot surveni blocaje neuromusculare și paralizii ale musculaturii respiratorii.

- **interacțiuni medicamentoase:** Utilizarea simultană de alte substanțe ototoxice și/sau nefrotoxice (ex. alte aminoglicozide, cefalosporine din primele generații, narcotice sau diuretice ca furosemid și acid etacrinic) potențează ototoxicitatea și/sau nefrotoxicitatea gentamicinei. Administrarea simultană de blocați neuromusculari potențează blocajele neuromusculare preexistente. O cross-alergie parțială poate să se manifeste cu alte antibiotice din clasa aminoglicozidelor. Penicilinele și aminoglicozidele au o acțiune sinergică. Deoarece ambele sunt bine tolerate, utilizarea combinată poate fi foarte utilă în infecțiile severe. Având în vedere posibilitatea inactivării chimice nu se va amesteca gentamicină cu o beta-lactamină în aceeași seringă.

Atenționări speciale: În timpul tratamentului cu gentamicină se va urmări funcția renală (creatinină serică și clearance-ul de creatinină), în special la pacienții cu disfuncții renale. Se vor supraveghea funcțiile vestibulare și cohleare, hepatice și hematologice. Pacienții sub tratament cu aminoglicozide vor primi multe lichide pentru a asigura o hidratare adecvată. La pacienții cu funcții renale reduse, mărimea dozelor și/sau intervalele de administrare trebuie adaptate la severitatea insuficienței renale. La bolnavii care prezintă o funcție renală instabilă (de ex. arsuri grave, septicemie, meningită, pacienți sub dializă), supravegherea nivelului sanguin al gentamicinei poate îmbunătăți siguranța tratamentului. Reacțiile alergice apărute implică oprirea tratamentului și instituirea unui tratament simptomatic adecvat. La pacienți cu simptome toxice sau de supradozare, eliminarea gentamicinei poate fi accelerată prin hemodializă (efectul dializei peritoneale asupra eliminării gentamicinei este mai puțin prompt și este discontinuu).

Tobramicina (nebcin) este rapid absorbită după administrarea intramusculară. Concentrațiile de vârf ale tobramicinei în ser apar după 30-90 min după administrarea intramusculară. După administrarea unei doze intramusculare de 1mg/kg corp, concentrația maximă în ser este atinsă după aproximativ 4 ore, nivelele măsurabile persistând până la 8 ore. Nivelele terapeutice în ser se consideră, în general, de la 9,2 până la 28,9 mcg/ml. Aceste nivele scad până la 11 mcg/ml într-un interval de 15 min. La pacienții cu funcții renale normale, cu excepția nou-născuților, tobramicina sulfat administrată la 8 ore nu se acumulează în ser. La pacienții cu funcții renale reduse și la nou-născuți, concentrațiile serice ale antibioticului sunt de obicei mai mari decât cele măsurate de-a lungul unor perioade mai

lungi de timp la adulți sănătoși. Dozajul pentru acești pacienți trebuie modificat în concordanță cu specificul lor. După administrarea parenterală, apar modificări metabolice foarte mici, atunci când apar, și tobramicina este eliminată total prin filtrare glomerulară. Eliminarea renală este asemănătoare cu cea a creatininei endogene. Studiile de ultrafiltrare demonstrează că nu apare practic nici o legătură proteică la nivelul serului. La pacienții cu funcții renale normale, până la 84% din doză se regăsește în urină după 8 ore și 93% după 24 ore. Concentrații maxime în urină cuprinse între 75-100 mcg/ml au fost observate după injectarea intramusculară a unei doze unice de 1 mg/kg. După câteva zile de tratament, cantitatea de tobramicină excretată prin urină se apropie de doza zilnică administrată. Când există disfuncții renale, excreția de tobramicină sulfat este încetinită și acumularea medicamentului poate cauza nivele sanguine toxice. Timpul de înjumătățire seric la indivizii sănătoși este de 2 ore. Există o relație invers proporțională între timpul de înjumătățire seric și eliminarea de creatinină; deci, dozajul trebuie modificat în funcție de gravitatea bolii renale (vezi "Dozare și administrare"). La pacienții care fac dializă, doza poate fi redusă cu 25 -70%, aceasta depinzând totuși de durata și tipul de dializă. *Microbiologie*: Teste in vitro au demonstrat că tobramicina are efect bactericid și că acționează inhibând procesul de sinteză de proteine în celulele bacteriene. Tobramicina are un efect activ asupra majorității tulpinelor următoarelor organisme in vitro și în infecții clinice: *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus* spp. (indol-pozitiv și indol-negativ), inclusiv *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* și *Proteus vulgaris*; *Escherichia coli*; grupul *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*; *Citrobacter* spp.; *Providencia* spp., inclusiv *Providencia rettgeri* (fosta *Proteus rettgeri*); stafilococii, inclusiv *Staphylococcus aureus* (coagulazo-pozitiv și coagulazo-negativ). Aminoglicozidele au o activitate scăzută în ceea ce privește marea majoritate a organismelor grampozitive, inclusiv *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și enterococi. Deși majoritatea tulpinilor de enterococi au demonstrat rezistență in vitro, unele tulpini din acest grup sunt susceptibile. Studiile in vitro au demonstrat că aminoglicozidele administrate în combinație cu un antibiotic care intervine în sinteza peretelui celular au un efect sinergic asupra unor tulpini enterococice. Combinația de penicilină G și tobramicină duce la un efect sinergic in vitro asupra unor anumite tulpini de *Enterococcus* (*Streptococcus*) *faecalis*.

- **indicații**: Tobramicina sulfat este indicată în tratamentul infecțiilor bacteriene grave cauzate de tulpini susceptibile ale microorganismelor răspunzătoare de producerea următoarelor boli: Septicemia la nou-născuți, copii și adulți cauzată de *P. aeruginosa*, *E.coli*

și Klebsiella spp. Infecții ale tractului respirator inferior, cauzate de P. aeruginosa, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., E. coli și S. aureus (tulpini producătoare și non-producătoare de penicilinază). Infecții grave ale SNC (meningita), cauzate de organisme susceptibile. Infecții intraabdominale, inclusiv peritonite, cauzate de E.coli, Klebsiella spp. și Enterobacter spp. Infecții ale structurilor osoase, tegumentare (inclusiv arsurile), cauzate de P. aeruginosa, Proteus spp., E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp. și S. aureus. Infecții ale tractului urinar, complicații și recurențe cauzate de P. aeruginosa, Proteus spp. (indol-pozitiv și indol-negativ), E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., S. aureus, Providencia spp. și Citrobacter spp.

- **contraindicații:** Hipersensibilitatea la aminoglicozide reprezintă o contraindicație pentru utilizarea tobramicinei. Preexistența unei hipersensibilități sau a unor reacții toxice la aminoglicozide poate duce la contraindicația de folosire a oricărei aminoglicozide, datorită cunoscutei intersensibilizării a pacienților la această clasă de medicamente.

- **precauții suplimentare:** Tobramicina conține sodiu bisulfid, un sulfid care poate produce reacții de tip alergic, inclusiv simptomele șocului anafilactic și amenințarea vieții sau episoade mai puțin severe la persoanele susceptibile. Prevalența generală a sensibilității la sulfid este necunoscută și probabil foarte scăzută. Sensibilitatea la sulfid apare mai frecvent la persoanele astmatice, decât la cele care nu au astm.

Sarcină și alăptare: Aminoglicozidele pot afecta fătul, când sunt administrate femeilor însărcinate. Antibioticele aminoglicozidice trec prin placentă și s-au raportat cazuri de surzire congenitală totală, bilaterală la copiii ale căror mame au primit streptomycină în timpul sarcinii. Efecte secundare serioase la mamă, făt sau nou-născut nu au fost întâlnite în cazul tratamentului cu alte aminoglicozide. Dacă tobramicina este administrată în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu tobramicină, trebuie să fie informată asupra efectelor potențiale pe care le poate avea asupra fătului.

- **reacții adverse:**

Neurotoxicitatea: Au fost observate reacții adverse asupra ramurilor vestibulare și auditorii ale nervului VIII, mai ales la pacienții care primesc doze mari și au un tratament prelungit, la pacienții care au mai făcut tratamente cu substanțe ototoxice și în cazuri de deshidratare. Simptomele includ: amețeală, vertigo, tinitus, zgomote puternice în urechi și pierderea auzului. Pierderea auzului este de obicei ireversibilă și se manifestă inițial prin

pierderea acuității auditive la tonurile înalte. Tobramicina și gentamicina sulfat sunt foarte asemănătoare în ceea ce privește potențialul lor ototoxic.

Nefrotoxicitatea: Schimbări ale funcțiilor renale, demonstrate de creșterea valorilor testelor ureei și ale creatininei serice, de oligurie, cilindrurie și proteinurie crescută au fost raportate în special la pacienții cu boli renale, care au fost tratați perioade lungi de timp cu doze mai mari decât cele recomandate. Reacții adverse renale pot să apară și la pacienții care au avut inițial funcții renale normale. Studiile clinice și studiile experimentale efectuate pe animale au fost realizate pentru a se compara potențialul nefrotoxic al tobramicinei și gentamicinei. În unele din studiile clinice și studiile pe animale, tobramicina a avut efect nefrotoxic mult mai rar decât gentamicina. În alte studii clinice, n-a fost găsită nici o diferență semnificativă între tobramicină și gentamicină în ceea ce privește efectele nefrotoxice. Au existat rapoarte în ceea ce privește reacțiile adverse ale tobramicinei, care au inclus: anemie, granulocitopenie și trombocitopenie; febră, erupții, dermatită exfoliativă, prurit, urticarie, greață, vărsături, diaree, dureri de cap, letargie, durere la locul de injectare, confuzie mentală și dezorientare.

Supradozare:

Semne și simptome: Severitatea semnelor și simptomelor unei supradoze de tobramicină sunt dependente de doza administrată, de funcțiile renale ale pacientului, de gradul de hidratare, vârstă și de administrarea concurențială a unei medicații cu toxicitate similară. Toxicitatea poate să apară la pacienții tratați mai mult de 10 zile, la adulții care primesc o doză zilnică mai mare de 5 mg/kg/zi, la copiii cărora li se administrează o doză mai mare de 7,5 mg/kg/zi sau la pacienții cu funcții renale reduse, a căror doză nu a fost ajustată corespunzător. Nefrotoxicitatea este mult mai probabilă dacă minimele concentrației în sânge scad sub 2 mcg/ml și este, de asemenea, proporțională cu media concentrației în sânge. Pacienții în vârstă, care au funcții renale reduse, care primesc și alte medicamente nefrotoxice sau se află în stare de deshidratare prezintă un risc crescut să facă necroză tubulară. Toxicitatea auditivă și vestibulară a fost asociată cu supradoza de aminoglicozide. Aceasta apare la pacienții tratați mai mult de 10 zile, la pacienții cu funcții renale reduse, la pacienții deshidratați sau la cei care primesc o medicație cu toxicitate auditivă suplimentară. Acești pacienți pot să nu prezinte semne și simptome sau pot să aibă amețeli, tinitus, vertigo și pierderea acuității pentru tonurile înalte, caracteristică în dezvoltarea ototoxicității. Semnele și simptomele de ototoxicitate pot să nu apară decât la multă vreme după încetarea

tratamentului. Blocajul neuromuscular sau paralizia respiratorie și chiar oprirea respirației pot să apară în special la pacienții cu miastenia gravis sau boala Parkinson. Paralizia respiratorie prelungită poate să apară la pacienții care iau decamethoni, tubocurarină sau succinilcolină. Dacă apare blocajul neuromuscular, acesta poate fi tratat prin administrarea de săruri de calciu, dar se poate să fie nevoie și de respirație artificială. Dacă tobramicina a fost ingerată, riscul de toxicitate este redus, pentru că aminoglicozidele sunt foarte slab absorbite la nivelul tractului gastrointestinal.

- **dozare și administrare:** Tobramicina sulfat poate fi administrată intramuscular sau intravenos. Dozajele recomandate sunt aceleași în ambele cazuri. Trebuie cunoscută greutatea pacientului înainte de inițierea tratamentului, pentru calcularea corespunzătoare a dozei. Este de dorit să se măsoare concentrațiile maxime și minime ale concentrației serice. Administrarea în cazul pacienților cu funcții renale normale:

Adulți cu infecții grave: Doze egale cu 3 mg/kg/zi, de trei ori pe zi, la 8 ore. La adulții cu funcții renale normale, infecțiile ușoare sau moderate ale tractului urinar au răspuns la doze de 2-3 mg/kg/zi, administrate ca doză unică intramuscular. *Adulți cu infecții severe:* Doze de până la 5 mg/kg/zi pot fi administrate în 3-4 doze egale. Dozajul trebuie redus la 3 mg/kg/zi de îndată ce este posibil. Pentru a preveni toxicitatea crescută datorată nivelelor sanguine excesive, dozajul nu trebuie să depășească 5 mg/kg/zi, decât dacă nivelele serice sunt monitorizate. Pentru a obține nivele serice terapeutice la pacienții cu fibroză chistică, este necesar să se administreze 8-10 mg/kg/zi, în doze egale. Concentrațiile serice ale tobramicinei variază de la un pacient la altul, deci trebuie să fie atent monitorizate.

Copii: 6-7,5 mg/kg/zi, în 3-4 doze egale (2-2,5 mg/kg la fiecare 8 ore sau 1,5-1,89 mg/kg la fiecare 6 ore).

Nou-născuții la termen sau prematurii care au o săptămână sau mai puțin: Se pot administra până la 4 mg/kg/zi, în 2 doze egale, la 12 ore. Este de dorit limitarea tratamentului la o perioadă scurtă. Durata obișnuită a tratamentului este de 7-10 zile. O terapie mai lungă poate duce la complicații. În aceste cazuri, trebuie monitorizate funcțiile renale, auditorii și vestibulare, pentru că în cazul tratamentelor mai lungi de 10 zile poate apărea neurotoxicitatea.

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală: Dacă este posibil, în cazul acestor pacienți, nivelul concentrației serice a tobramicinei trebuie monitorizat în timpul terapiei. După o doză inițială de 1 mg/kg, dozele următoare trebuie ajustate, fie prin reducerea dozelor

administrare la 8 ore, fie prin mărirea intervalelor la care se administrează dozele. Aceste două metode sunt recomandate atunci când nivelul seric al tobramicinei nu poate fi măsurat direct. Aceste doze trebuie să se bazeze fie pe nivelul de eliminare a creatininei sau nivelul ei în ser, aceste valori putând fi corelate cu timpul de înjumătățire al tobramicinei. Programul tratamentului derivat din una din aceste metode trebuie utilizat împreună cu observarea clinică și de laborator a pacientului și trebuie modificat în consecință. Nici una din metode nu se folosește împreună cu dializa. Determinarea reducerii dozajului la intervale de 8 ore (pentru pacienții ale căror valori serice constante ale creatininei sunt cunoscute) se face prin împărțirea dozei recomandate la valoarea creatininei serice a pacientului.

Doza pentru pacienții obezi: Doza potrivită poate fi calculată folosind în calcul greutatea normală estimată a pacientului plus 40% excesul la greutatea normală, la care se calculează cantitatea medicamentului în mg/kg.

Administrarea intramusculară: Tobramicina sulfat poate fi administrată prin aspirarea dozei necesare direct din fiolă.

Administrarea intravenoasă: Pentru administrarea intravenoasă, volumul obișnuit de dizolvant (clorura de sodiu 0,9% sau dextroza 5%) este de 50-100 ml pentru dozele administrate adulților. Pentru copii, volumul de dizolvant trebuie să fie proporțional mai mic decât cel pentru adulți. Soluția diluată trebuie perfuzată o perioadă de 20-60 min. Perioade de perfuzare mai mici de 20 min nu sunt recomandate, pentru că nivelele de vârf din ser pot să depășească 12 mcg/ml. Tobramicina sulfat poate să fie administrată încet, prin injecții intravenoase directe sau prin tubare printr-un set special. Când tobramicina sulfat este administrată astfel, nivelele serice pot să depășească 12 mcg/ml pentru o perioadă scurtă de timp. Tobramicina sulfat nu trebuie să fie preamestecată cu alte medicamente și trebuie administrată separat, în funcție de doză și modul specific de administrare.

c. Aminoglicozidele de generația a III-a

Netilmicina

Amikacina (amikin) este un agent antibacterian, activ împotriva bacteriilor grampozitive și în special împotriva bacteriilor gramnegative.

- **farmacocinetică:** Amikin este absorbit rapid după administrare intramusculară și difuzează rapid în spațiul extracelular. Concentrația sanguină cu acțiune bactericidă se menține timp de 10-12 ore. Folosind administrarea intravenoasă pentru Amikin, concentrația

sanguină eficientă terapeutic a medicamentului apare după 30-60 min. Concentrația în lichidul cefalorahidian la sugarii normali este de 10-20% din concentrația din ser, crescând până la 50% în meningite. Aproximativ 20% din medicamentul aflat în circulație este legat de proteinele serice. Amikin este excretat nemodificat prin urină, în special prin filtrare glomerulară. Amikin își exercită acțiunea bactericidă prin blocarea sintezei proteice în microorganisme. Amikin este eficient, în special, față de multe microorganisme gramnegative și mai puțin față de grampozitive. Organismele gramnegative sensibile la Amikin includ: Pseudomonas, E. coli, Proteus (indol-pozitiv și negativ), Klebsiella, Enterobacter-Serratia, Salmonella, Shigella, Mima+Herellea, Citrobacter freundii, Providencia. Multe dintre tulpinile acestor organisme sunt rezistente la gentamicină, tobramicină și kanamicină (care sunt tot aminoglicozide), dar sunt sensibile la Amikin. Microorganismele grampozitive cele mai sensibile la Amikin sunt speciile de stafilococi atât penicilinazo-secretori cât și nesecretori, incluzând și tulpinile rezistente la meticilină.

- **indicații:** Infecții cauzate de tulpini microbiene sensibile la Amikin. Acestea includ unele tulpini ale căror teste de sensibilitate au arătat că sunt rezistente la alte aminoglicozide. Amikin este eficace în bacteriemie și septicemie (inclusiv infecția neonatală); în infecții grave ale tractului respirator, ale oaselor și articulațiilor, ale sistemului nervos central (incluzând meningitele), ale pielii și ale țesuturilor moi; infecțiile intraabdominale (incluzând peritonita); în infecțiile la arși și post-operatorii (incluzând chirurgia vasculară). Amikin mai este indicat și în infecții grave, complicate și repetate ale tractului urinar. În episoadele inițiale ale infecțiilor tractului urinar, când încă nu există complicații, Amikin se indică în cazul în care nu există răspuns terapeutic la alte antibiotice cu potențial toxic mai mic.

- **dozaj și mod de administrare:** Amikin poate fi administrat atât pe cale intramusculară (i.m.), cât și pe cale intravenoasă (i.v.). Este necesară evaluarea funcției renale prin testarea concentrației serice a creatininei și prin clearance-ul creatininei. Periodic, pe durata tratamentului, trebuie reevaluată funcția renală.

Pacienți cu funcție renală normală: Doza uzuală i. m. sau i. v. pentru adulți, copii și sugarii mari, cu funcția renală normală este de 15 mg/kg corp/zi, divizată în două sau trei doze egale administrate la 8-12 ore. Tratamentul pacienților cu o greutate corporală mai mare, nu trebuie să depășească 1,5 g/zi. La pacienții cu funcție renală normală (clearance la creatinină > 50ml/min), poate fi administrată o singură doză zilnic, intravenos, 15 mg/kg corp la adulți sau 20 mg/kg corp la copii de 4 săptămâni sau mai mari, în caz de bacteriemie,

septicemie, infecții ale tractului respirator, infecții complicate ale tractului urinar, infecții intraabdominale sau tratamente empirice în neutropenia febrilă. Când Amikin este indicat în infecții necomplicate ale tractului urinar poate fi administrată o doză totală zilnică de 500 mg, într-o singură priză sau divizată în două (250 mgx2). Nou-născuții ar trebui să primească 10 mg/kg corp ca doză de atac și 7,5 mg/kg corp la 12 ore interval. La prematuri doza recomandată este de 7,5 mg/kg corp la 12 ore. Cu mare atenție trebuie calculate dozele corespunzătoare. Soluția de 50 mg/ml trebuie diluată mai mult pentru a permite administrarea corectă a dozelor la sugarii prematuri. Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 15-20 mg/kg corp în infecțiile dificil de tratat sau complicate, unde tratamentul durează peste 10 zile, utilizarea Amikinului trebuie reevaluată și, dacă se continuă, trebuie monitorizate funcțiile renală, auditivă și vestibulară. Dacă nu apare răspuns clinic în 3-5 zile, tratamentul trebuie oprit și se verifică din nou sensibilitatea la antibiotice a microorganismelor invadante.

Pacienții cu funcție renală afectată: La pacienții cu afectare renală (clearance la creatinină < 50 ml/min) nu se recomandă administrarea Amikinului într-o doză unică zilnică. Dozele trebuie să fie ajustate fie prin administrarea de doze normale la intervale de timp prelungite, fie prin administrarea unor doze reduse la intervalele fixate anterior, în felul următor: *Doze normale la intervale prelungite:* dacă starea pacientului este stabilă și clearance-ul la creatinină nu este cunoscut, intervalul de administrare a unor doze poate fi calculat multiplicând valoarea creatininei serice a pacientului cu 9; de exemplu, dacă în ser concentrația creatininei este de 2 mg/100 ml, doza unică recomandată (7,5 mg/kg corp) trebuie să fie administrată la interval de 18 ore. *Doze reduse la intervale de timp fixate:* Dacă starea pacientului este stabilă, creatinina serică sau clearance-ul la creatinină pot fi utilizate ca indicatori în stabilirea dozei. Tratamentul trebuie început cu doza normală, 7,5 mg/kg corp, ca doză de atac. Pentru a stabili doza de întreținere care să fie administrată la 12 ore interval, trebuie să fie redusă doza de atac, proporțional cu rata de reducere a clearance-ului la creatinină a bolnavului.

O altă alternativă de stabilire a dozei reduse, administrată la interval de 12 ore (pentru pacienții care au o valoare crescută a creatininei serice) este aceea prin care se împarte doza normală recomandată, la valoarea creatininei serice a pacientului. Schema de tratament de mai sus nu reprezintă niște recomandări rigide, sunt orientative, dar pot fi utilizate atunci când valoarea nivelului seric al amikacinei nu poate fi determinată.

Administrarea intravenoasă: prepararea soluției: Soluția pentru administrare intravenoasă la adulți se prepară adăugând doza dorită la 100 ml sau 200 ml diluant steril. Soluția se administrează timp de 30-60 min. La pacienții din pediatrie, cantitatea de soluție utilizată va fi dependentă de volumul tolerat de fiecare pacient. Ar trebui să fie o cantitate suficientă de amikacin pentru a fi administrată intravenos timp de 30-60 min. Sugarii pot primi perfuzie timp de 1-2 ore. Amikin nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente înainte de administrare; trebuie introdus separat, respectându-se doza recomandată și calea intravenoasă. Stabilitatea în soluții i.v.: Amikin la o concentrație de 2,5-5,0 mg/ml este stabil în timp de 24 de ore la temperatura camerei, în următoarele soluții: Dextroză 5%; Dextroză 5% și Clorură de sodiu 0,2%; Dextroză 5% și Clorură de sodiu 0,45%; Clorură de sodiu 0,9%; Sol. Ringer lactat.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la amikacin în antecedente. *Atenție/Precauții:* Pacienții tratați cu aminoglicozide pe cale parenterală trebuie să fie sub observație clinică foarte atentă datorită potențialului de ototoxicitate și nefrotoxicitate asociat administrării lor. Poate apărea ototoxicitate uni- sau bilaterală, riscul fiind mai mare la pacienții cu funcție renală afectată și la cei care primesc doze mari, sau când tratamentul este prelungit. Prezența surdității care poate fi detectată numai prin teste audiometrice, este de obicei primul indiciu de ototoxicitate. De asemenea, pot să apară zgomote în urechi, surditate bilaterală, vertij și leziuni vestibulare. Pacienții cu zona cohleară sau vestibulară afectată, pot să nu acuze nici un simptom specific în timpul tratamentului care să atragă atenția asupra lezării toxice a nervului acustico-vestibular (aVIII-a pereche de nervi cranieni). Ototoxicitatea indusă de aminoglicozide este de obicei ireversibilă. Riscul de nefrotoxicitate este mai mare la pacienții cu funcția renală afectată, la cei care primesc doze mari de antibiotice sau la cei la care durata tratamentului este prelungită. Riscul nefrotoxicității poate fi mai mare la pacienții vârstnici, care au funcția renală redusă dar care nu se poate evidenția în urma testelor de rutină. Perechea a VIII-a de nervi cranieni și funcția renală trebuie în mod particular monitorizate îndeaproape la pacienții cu afecțiuni renale cunoscute sau doar suspectate la debutul tratamentului și, bineînțeles, la cei care dezvoltă semne de disfuncție renală pe parcursul tratamentului. Deoarece funcția rinichiului se poate modifica semnificativ în timpul curei terapeutice, trebuie urmărit nivelul creatininei serice. Evidențierea ototoxicității și nefrotoxicității necesită reducerea dozelor sau întreruperea temporară a tratamentului. Amikin trebuie întrerupt temporar la orice pacient care acuză zgomote în urechi sau

hipoacuzie, sau dacă următoarele audiograme indică o diminuare a audiopercepției pentru frecvențe înalte. Deoarece Amikinul se concentrează la nivelul tubilor renali, pacienții trebuie să fie bine hidratați. Dacă apar semne de iritație renală (vărsături, leucocite, hematii sau albumină în urină), hidratarea trebuie crescută; se mai recomandă și o reducere a dozei. Astfel de simptome, până la sfârșitul tratamentului sunt rezolvate. Totuși, dacă apare hiperazotemia sau oliguria, tratamentul trebuie să fie imediat întrerupt. În timpul administrării parenterale a Amikinului împreună cu anestezice sau cu relaxante musculare, poate apărea blocaj neuromuscular cu paralizie a mușchilor respiratori. Amikin, ca și alte aminoglicozide trebuie să fie administrat cu atenție la pacienții cu Miastenia gravis sau cu boala Parkinson. Produsul conține bisulfat de sodiu. Această substanță poate provoca, la pacienții sensibili, reacții alergice și crize de astm bronșic. Asocierea cu alte medicamente ototoxice și/sau nefrotoxice (de exemplu streptomicina, polimixina B, polimixina E-colistin-, neomicina, gentamicina, viomicina) trebuie evitată datorită potențialului de toxicitate cumulativă. În același mod, administrarea concomitentă cu diuretice cu acțiune rapidă (derivați ai acidului etacrinic, furosemid, amilorid, mercaptomerin sodic și manitol), reprezintă un risc major de surditate ireversibilă și de aceea trebuie evitată această combinație.

- **reacții adverse:** Ototoxicitate, nefrotoxicitate și blocaj neuromuscular. Alte reacții adverse care au fost raportate în cazuri rare: erupție cutanată, febră, parestezii, eozinofilie, anemie, artralгии, hipomagnezemie, greață, vărsături și hipotensiune.

Sarcină și alăptare: Nu a fost stabilită încă cu certitudine siguranța administrării de Amikin în timpul sarcinii. Aminoglicozidele pot traversa placenta și astfel există posibilitatea apariției surdității congenitale la acest tip de antibiotice. Totuși, la femeia gravidă (ca și la nou-născut), acest produs trebuie să fie utilizat numai când este absolut necesar și sub directă supraveghere medicală.

Dibekacina

Sagamicina

3. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunt antibiotice bacteriostatice cu spectru larg, a căror utilizare este actualmente limitată. Acționează asupra: Bacillus anthracis, Chlamydia, Haemophilus

influenzae, Klebsiella, Leptospira, Legionella, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum, Yersinia pestis, Borellia recurensis

Absorbția orală este bună, fiind influențată de alimente, sau de anumiți ioni metalici (Ca^+ , Fe^{++} , Al^{+++}) datorită formării cu acești ioni a unor combinații complexe, care apoi sunt greu absorbabile. La nivel rectal absorbție este redusă, putând chiar apărea efecte adverse. Nu se aplică pe seroase, mucoasă nazală.

Sunt indicate în pneumonie cu pneumococ, infecții streptococice, stafilococice, tifos, tularemie, psitacoză, bruceloză, holeră, antrax, gonoree. Mai poate fi utilizată și în tratarea posibilei infecții[2] cu Helicobacter Pylori, o bacterie identificată la bolnavii cu ulcer gastric.

- **mecanismul de rezistență**

Tetraciclinele inhibă dezvoltarea bacteriană prin legarea de subunitățile 30S ale ribozomilor, (secvența 16S), împiedicând astfel legarea aminoacil-ARN_t de complexul ARN_m-ribozom. Celulele bacteriene devin rezistente la acțiunea tetraciclinelor prin 3 mecanisme:

Enzimatic-modificarea enzimatică a nucleului tetraciclinelor (printr-o reacție de acetilare)

Eflux-mecanism de apărare a organismului, care "respinge" substanțele toxice sau antibioticele. O genă codează o proteina care activează „pompa” de tetraciclină

Protecție ribozomală. O genă activează o proteină, care poate avea diverse efecte în funcție de genă:

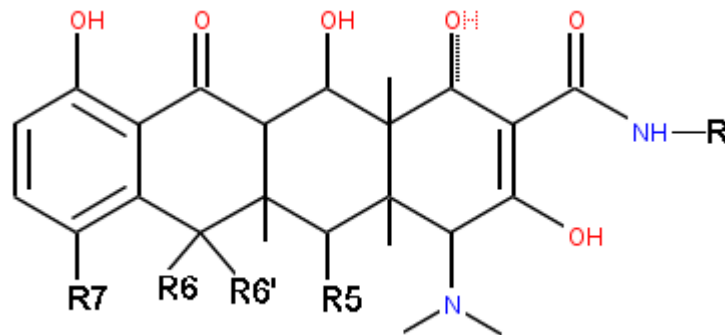
- blocarea legării tetraciclinei de ribozomi
- legarea de ribozomi, concomitent cu deformarea sterică ceea ce permite legarea de ARN_t
- legarea de ribozomi concomitent cu deslocuirea tetraciclinei.

- **farmacocinetica**

Profilul tetraciclinelor diferă între cele 2 generații: Tetraciclinele de prima generație au un timp de înjumătățire scurt, absorbție de circa 80% la nivelul stomacului, duodenului. Absorbția este influențată de alimente, de prezența cationilor divalenți (Ca^{++} , Fe^{++}) sau trivalenți (Al^{+++}). Din contră, tetraciclinele din a doua generație un timp de înjumătățire mult mai mare (20 ore în cazul doxicilinei), o biodisponibilitate mult mai bună, (minociclina difuzează foarte bine în LCR). Datorită liposolubilității crescute realizează concentrații mari în plămâni, salivă, bilă, organe genitale.

- **toxicologie**

Toxicitatea tetraciclinelor este relativ redusă. Însă în cazul administrării pe perioade îndelungate pot apărea efecte digestive (anorexie, greață, vomă). La nivel hepatic determină efecte toxice cu evoluție mortală (nu se administrează la bolnavii cu insuficiență hepatică). La nivel renal determină afectarea toxică. Se acumulează în oase și dinți, determinând astfel afectarea smalțului dentar, a pigmentației dentare (nu se administrează la gravide în a 2-a jumătate a sarcinii, la copii sugari și mai mici de 8 ani). La nivel SNC produc (mai ales minociclina) așa numitul sindrom „Pseudotumor cerebri” (sindrom fals de hipertensiune craniană)



a. Tetraciline din I generație

Tetraciclina este un antibiotic bacteriostatic cu spectru larg, activ față de numeroase microorganisme grampozitive și gramnegative, aerobe și anaerobe. Acțiunea bacteriostatică se datorează legării specifice de subunitățile ribozomiale 30 S, cu inhibarea consecutivă a sintezei proteice. Rezistența bacteriană, a cărei frecvență este relativ mare la tetraciclina, este mediată plasmidic. Ea se datorează în principal interferării sistemului transportor care asigură pătrunderea tetraciclinei în celule.

- **farmacocinetică:** Biodisponibilitatea după administrare orală este în jurul a 77%. Administrarea pe această cale a unei doze de 500 mg realizează în 1-2 h o concentrație plasmatică ce variază între 2,5 și 3,5 mcg/ml. Aceste valori sunt superioare CMI pentru bacteriile sensibile. Alimentele, îndeosebi produsele lactate, ca și preparatele conținând calciu, magneziu și fier reduc considerabil absorbția. Timpul mediu de înjumătățire biologică este de 10,6 h. Tetraciclina se fixează de proteinele plasmatică în proporție de 65%. Difuzează foarte bine în majoritatea țesuturilor și lichidelor biologice. Concentrații foarte mari se ating în urină și în bilă. Nu difuzează în lichidul cefalorahidian decât într-o proporție mică.

Se acumulează în țesutul reticuloendotelial, oase, dentină și smalțul dentar. Eliminarea prin scaun reprezintă 20-50%, iar cea urinară 30-60% din doza administrată oral.

- **indicații:** Infecții cauzate de microorganisme sensibile la tetraciclină. Infecții ale tractului respirator superior și inferior: episoade acute ale bronșitei cronice, pneumonia interstițială cauzată de Chlamydia, Rickettsia sau Mycoplasma; sinuzită. Infecții urogenitale: uretrite cu Mycoplasma sau Chlamydia, prostatită, anexită, gonoree, sifilis (dacă bolnavul este hipersensibil la peniciline), limfogranulom inghinal. Infecții ale căilor biliare: colecistite. Infecții ale tractului gastrointestinal: holeră, infecții cu Campylobacter, Shigella (antibiograma este obligatorie), maladia Whipple. Forme severe de acnee vulgară și rozacee. Conjunctivite cu Chlamydia, trahom, alte infecții cauzate de bacterii sensibile. Alte afecțiuni: bruceloză, rickettsioză, listerioză, borrelioză, actinomicoză, leptospiroză.

- **mod de administrare:** Se administrează de preferință după mese, cu o cantitate mică de lichide. Pentru a evita recidivele, tratamentul se va continua 2-3 zile după dispariția simptomelor: durata minimă este de 8 zile. Dacă nu apare o ameliorare după 2-3 zile de la debut, continuarea administrării tetraciclinei este inutilă. Doza uzuală este de 1 g/zi, în cazuri grave 2 g/zi, împărțită în 2-4 prize. *Copiii peste 14 ani* vor primi doza adultului. În *acnee* se vor folosi 500 mg/zi. *Bruceloză:* 500 mg la 6 h, timp de 3 săptămâni, paralel cu administrare de streptomycină 1 g, i.m., la fiecare 12 h, prima săptămână, și 1 g i.m., o dată pe zi, săptămâna a doua. *Gonoree:* 500 mg la 6 h, timp de 5 zile. *Sifilis:* 500 mg la 6 h, timp de 15-30 zile. *Copiii între 8 și 14 ani:* 6,25-12,5 mg/kg corp la 6 ore sau 12,5-25 mg/kg corp la 12 ore. În caz de insuficiență renală se vor reduce dozele în funcție de clearance-ul renal.

- **contraindicații:** Alergie la tetraciline. Tulburări grave ale funcției hepatice. Insuficiență renală. Copii sub 8 ani. Sarcină și perioada de alăptare.

- **reacții adverse:** Pot să apară grețuri, neplăcere epigastrică, diaree. Apariția în intestin a germenilor tetraciclino-rezistenți provoacă o diaree severă. S-au semnalat și cazuri de colită pseudomembranoasă. În aceste cazuri se va întrerupe terapia cu tetraciclină. De asemenea, sunt frecvente suprainfecțiile cu Candida, mai ales după tratament prelungit. Au fost raportate cazuri izolate de fotosensibilizare. Ocazional se produc reacții ototoxice. Manifestări alergice apar foarte rar și dispar la oprirea tratamentului. S-au raportat cazuri de anemie hemolitică, leucopenie și trombocitopenie. O reacție Jarish-Herxheimer este posibilă în cazul brucelozei, leptospirozei sau al infecțiilor cu spirochete. Tetraciclina se acumulează sub forma unui chelat cu ionul calciu în țesutul osos în timpul osteogenezei și odontogenezei,

provocând la copii o discromie dentară (colorarea dinților în galben sau brun) și hipoplazia definitivă a emailului. Aceste reacții adverse apar mai frecvent în cazul administrării tetraciclinei pe perioade lungi, dar au fost observate și în cazul unor tratamente scurte, dar repetate. La nou-născut s-a observat o retardare reversibilă a creșterii osoase. Există riscul agravării unei insuficiențe renale preexistente.

- **precauții:** Capsulele se administrează cu o cantitate suficientă de lichide, evitându-se poziția culcat după o priză. Au fost semnalate ulceratii esofagiene în cazul unor administrări incorecte. Posologia și durata tratamentului se vor fixa cu mare atenție la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală. În insuficiența renală, chiar și doze uzuale pot provoca o acumulare excesivă în organism. Se va evita expunerea la soare și mai ales la raze UV pe tot parcursul tratamentului, care va fi oprit la apariția primelor semne de eritem solar.

- **interacțiuni:** Tetraciclinele potențează acțiunea sulfonilureelor și a insulinei; influențează acțiunea anticoagulantelor cumarinice, putând fi necesară o reducere a dozelor acestora din urmă. Toxicitatea metotrexatului este mărită prin administrare concomitentă de tetraciclină. Interferează dozarea glucozei și urobilinogenului prin metode neenzi-matice. În tratamentul concomitent cu preparate pe bază de fier, prizele vor fi separate de un interval pe cât posibil de larg. Laptele, colestiramina și antiacidele conținând săruri de aluminiu, calciu sau magneziu diminuează absorbția tetraciclinei. Pierderea de apă și electroliti indusă de diuretice poate accentua nefrotoxicitatea tetraciclinelor. S-a semnalat diminuarea acțiunii contraceptive a progestativelor în decursul tratamentului cu tetraciclină. Acțiunea bactericidă a beta-lactaminelor poate fi inhibată de tetracicline.

Clortetraciclina

Oxitetraciclina

Demeclociclina

b. Tetracicline de a II-a generație

Doxiciclina este un antibiotic aparținând generației a doua de tetracicline, activă și față de unele tulpini bacteriene rezistente la tetraciclinele clasice. Este o tetraciclină semisintetică, cu un grad ridicat de liposolubilitate și o afinitate scăzută pentru ionul de calciu, foarte stabil în serul uman. Spectrul antimicrobian este asemănător celui al tetraciclinei. Pneumococii, streptococii și stafilococii sunt sensibili la concentrații mici de antibiotic, numărul tulpinilor

rezistente fiind mai redus. Este mai activă decât tetraciclina față de bacilii gramnegativi aerobi, de gonococi, de Bacteroides fragilis și este eficace în infecțiile cu Chlamydia și Legionella. Dezvoltarea rezistenței bacteriene este comparativ puțin importantă.

Microorganisme sensibile la Doxiciclină:

CMI: 0,1-1 mcg/ml	CMI: 1-10 mcg/ml
Staphylococcus aureus (numeroase tulpini sunt rezistente)	Escherichia coli (anumite tulpini pot deveni rezistente)
Streptococcus pneumoniae	Enterobacter spp
Streptococcus pyogenes	Klebsiella spp
Streptococcus faecalis	Bacteroides spp
Haemophilus influenzae	Clostridium spp
Neisseria gonorrhoeae	Rickettsia
Neisseria meningitidis	Chlamydia psitacci
Listeria monocytogenes	Chlamydia trachomatis
Brucella spp	
Mycoplasma spp	

Majoritatea tulpinilor de Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia și Mycobacterium tuberculosis sunt rezistente la doxiciclină (CMI: 10-100 mcg/ml).

- farmacocinetică:

Absorbție: După administrarea per os, doxiciclina se absoarbe aproape complet din intestin. Absorbția nu este influențată de prezența alimentelor sau a laptelui. În prezența metalelor bi- sau trivalente formează chelați inactivi. Ca atare se va evita administrarea simultană a doxiciclinei cu antiacide sau cu preparate pe bază de fier. Doza de 200 mg administrată oral realizează o concentrație plasmatică maximă de 2-3 mcg/ml după 2 ore. După 24 de ore concentrațiile medii ating 1,5 mcg/ml. Distribuție: Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 89-91 %. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 12-22 de ore pentru o doză unică și de 18-22 de ore pentru doze multiple. Volumul de distribuție exprimat în procente de greutate corporală este de 158 % (1,58 l/kg corp). Datorită faptului că este de 5 ori mai liposolubilă decât tetraciclina, doxiciclina are o penetrabilitate tisulară superioară.

Concentrațiile realizate sunt de 3-5 mcg/ml pentru țesutul bronșic, pulmonar și secrețiile respiratorii; concentrația în țesutul renal, chiar și în cel alterat patologic este mare, ajungând la valori duble față de nivelul plasmatic.

Metabolizare și excreție: Doxiciclina nu se metabolizează într-un procent semnificativ. Totuși, în cazurile în care s-a administrat concomitent un inductor enzimatic s-a constatat o scădere a timpului de înjumătățire biologică. Excreția doxiciclinei se face în majoritate prin retrodifuziune în colon, cu formare de chelați inactivi, care se elimină prin scaun (nu influențează flora bacteriană intestinală). Aproximativ 40% din doza absorbită se elimină pe cale renală. Nu există o diferență semnificativă între timpul de înjumătățire la omul sănătos și la cel cu insuficiență renală gravă. La acesta din urmă, excreția intestinală devine preponderentă, asigurând eliminarea doxiciclinei.

- **indicații:** Infecții cauzate de microorganisme sensibile la Doxiciclină: Infecții ale aparatului respirator: este antibioticul de elecție în episoadele acute ale bronșitelor cronice provocate de pneumococi, streptococi, Haemophilus influenzae și în pneumonii atipice, când agentul patogen este Chlamydia sau Mycoplasma. Infecții ale aparatului urogenital: antibiotic de primă alegere în infecțiile provocate de Chlamydia, Calymmatobacterium granulomatis (granulom inghinal), Ureaplasma urealyticum. Ca alternativă la tratamentul cu penicilină, în infecțiile provocate de gonococi (gonoree, uretrite), Haemophilus ducrey (șancrul moale) și Treponema pallidum, agentul etiologic al sifilisului. Infecții gastrointestinale: gastroenterite cu Shigella, enterite cauzate de Campylobacter - ca alternativă pentru eritromicină; holeră, maladia Whipple. Infecții oculare, ale pielii și țesuturilor moi. Numeroase tulpini de stafilococi sunt rezistente la tetraciclina Alte infecții: rickettsioze, febră tifoidă, maladia Brill-Zinsser, borrelioză, leptospiroză, artrita Lyme, bruceloză (asociat cu streptomycină), actinomicoză, endocardite cu Listeria, tularemie. Acnee juvenilă polimorfă, cauzată de Propionibacterium acnes. La Clinica de Obstetrică și Ginecologie din Iași, Doxiciclina s-a folosit cu succes pentru antibioprofilaxie în întreruperea legală de sarcină, în schema recomandată de Conferința de Consens asupra antibioprofilaxiei de la Paris din 1992: 200 mg (2 capsule) cu 2 ore înainte de intervenție, urmate de 200 mg la 12 h.

- **mod de administrare:**

Doza obișnuită la *adult* este de 200 mg doxiciclină în prima zi (într-o singură priză sau în două prize egale), urmată de 100 mg/zi. În infecțiile grave, doza de întreținere va fi de 200 mg. Tratamentul se va continua cel puțin 2 zile de la dispariția simptomelor bolii. În infecțiile

streptococice, tratamentul va dura min.10 zile pentru prevenirea reumatismului articular acut sau a glomerulonefritei.

La copiii peste 8 ani: 4 mg/kg corp în prima zi (doză unică sau fracționat în două prize), urmată de 2 mg/kg corp /zi - într-o singură priză sau în două prize egale. În infecțiile grave se vor folosi 4 mg/kg corp /zi.

La copiii cu greutatea corporală mai mare de 50 kg se va utiliza doza pentru adult.

Posologie particulară: *Uretrita gonococică acută la bărbat:* O doză unică de 300 mg sau 100 mg de 2x/zi, timp de 2-4 zile. *Infecții gonococice acute la femei:* 2 x 100 mg/zi, până la vindecare. *Șancrul primar, sifilisul secundar:* 300 mg/zi (fracționat în mai multe prize), cel puțin 10 zile. *Uretrita cu Chlamydia:* 2 x 100 mg/zi timp de 7 zile. *Trahom:* 200 mg/zi timp de 40 de zile

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la doxiciclină. Copiii sub 8 ani. Sarcină și perioada de alăptare.

- **reacții adverse:** Absorbția doxiciclinei fiind aproape completă, reacțiile adverse la nivelul tractului gastrointestinal sunt rare. Pot să apară totuși: anorexie, greață, vărsături, diaree, glosită, enterocolite sau colită pseudomembranoasă. S-au semnalat suprainfecții cu Candida, cu apariția unor leziuni inflamatorii în regiunea anogenitală. Reacții cutanate: erupții maculo-papulare, eritem, dermatită exfoliativă. Reacțiile alergice se pot manifesta prin urticarie, edem angioneurotic, anafilaxie, pusee acute de lupus eritematos diseminat. S-a observat bombarea fontanelii la nou-născut, după ingestia unei doze terapeutice complete. Oprirea medicației duce la dispariția rapidă a acestei manifestări.

- **precauții:** Se va evita administrarea capsulelor de Doxiciclină la bolnavii prezentând alterări funcționale ale esofagului. Pot să apară ulceratii esofagiene prin reținerea capsulelor la acest nivel. Pasajul normal spre stomac poate fi favorizat de o cantitate adecvată de alimente sau lichide. Doxiciclina poate provoca la copii o discromie dentară ireversibilă (colorarea dinților în galben sau brun) sau hipoplazia definitivă a emailului. Aceste reacții adverse apar mai frecvent în cazul administrării doxiciclinei pe perioade lungi. La nou-născuți s-a constatat o retardare reversibilă a creșterii osoase. Se va opri tratamentul cu Doxiciclină la apariția primelor semne de eritem datorat unei reacții de fotosensibilizare. Efectul antianabolic al tetraciclinelor poate duce la creșterea azotului ureic în sânge. Experiența clinică a demonstrat că acest fenomen nu reprezintă un pericol pentru cei cu insuficiență renală.

- **interacțiuni:** Se vor reduce dozele anticoagulantelor cumarinice, dacă acestea se folosesc simultan cu doxiciclina. Se recomandă evitarea asocierii cu beta-lactamine, bacteriostaticele fiind susceptibile de a împiedica acțiunea lor bactericidă. Preparatele pe bază de fier se vor administra la un interval pe cât posibil de lung față de prizele de doxiciclină. Asocierea barbituricelor sau a carbamazepinei va scădea timpul de înjumătățire biologică a doxiciclinei. Ca atare, eficacitatea terapeutică va rămâne aceeași doar dacă se va administra de 2 ori pe zi. S-a constatat o creștere a nefrotoxicității metoxifluranului la anumiți bolnavi tratați cu doxiciclină.

Minociclină

Rolitetraciclina

4. Macrolidele

Macrolidele au proprietăți antibacteriene unele, iar altele au proprietăți antifungice. Prin introducerea în terapeutică a unui număr mare de macrolide naturale sau de semisinteză, acestea se împart în: macrolide adevărate, azalide și sinergistine.

a. Macrolidele adevărate

Eritromicina are proprietăți bacteriostatice sau bactericide în funcție de concentrația antibioticului, specia microbiană, faza de creștere și densitatea inoculului. Este activă și față de germenii intracelulari. Antibioticul pătrunde în bacteriile grampozitive în concentrații mult mai mari decât cele realizate în bacteriile gramnegative. Acțiunea eritromicinei se datorează fixării de subunitatea ribozomială 50 S, cu blocarea reacțiilor de transpeptidare și/sau translocare și împiedicarea sintezei polipeptidelor. Acționează asupra cocilor și bacililor grampozitivi, cocilor aerobi gramnegativi (*Branhamella catarrhalis*, gonococi, meningococi), bacililor gramnegativi aerobi (*Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*) și asupra bacililor gramnegativi anaerobi: *Campylobacter jejuni*. Alți germeni sensibili la eritromicină: *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Unele tulpini de *Streptococcus pneumoniae*, streptococ A beta-hemolitic, *Haemophilus* și *Streptococcus viridans* sunt rezistente la eritromicină. La stafilococi, rezistența poate să apară și în decursul tratamentului. În toate cazurile rezistența este mediată plasmidic. Ea se explică prin intervenția unor enzime metilante care modifică specific ARN-ul ribozomial. Rezistența este încrucișată pentru antibioticele macrolidice și cele lincosaminice. O tulpină este sensibilă dacă CMI este inferioară valorii de 2 g/ml și este rezistentă la CMI 4 mcg/ml. Când valorile CMI sunt situate în intervalul 2-4 mcg/ml, probabilitatea eșecului terapeutic prin utilizarea eritromicinei ca agent antiinfecțios este relativ crescută.

- **farmacocinetică:** *Absorbție și distribuție:* Propionatul de eritromicină este stabil față de acidul clorhidric din stomac și are o absorbție digestivă superioară eritromicinei bază. Propionilesterul, inactiv ca atare, este hidrolizat la nivelul tractului gastrointestinal și în sânge, eliberând eritromicina bază activă terapeutic. Absorbția poate fi influențată de prezența alimentelor, din care cauză comprimatele se vor administra cu o 1/2 de oră înainte de masă. Eritromicina difuzează ușor în majoritatea lichidelor biologice, exceptând lichidul cefalorahidian unde, chiar și în cazul unei infecții, nivelul eritromicinei este foarte scăzut. Trece bariera placentară și se excretă în laptele matern. Se fixează de proteinele plasmatică în proporție de 42-90%. Timpul de înjumătățire biologică este de aprox. 2 h. *Metabolizare și excreție:* Eritromicina se acumulează în ficat și se elimină prin bilă în concentrații mari. Este inactivată în mică măsură prin demetilare la nivelul ficatului. Eliminarea urinară, în forma nemodificată, cuprinde 5% din doza administrată oral.

- **indicații:** Tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile: infecții bronho-pulmonare, ORL, cutanate, genitale, osoase. Poate fi utilizată de către bolnavii alergici la peniciline. Infecții ale tractului respirator cu *Streptococcus pyogenes* (streptococ A beta-hemolitic), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Infecții acute ale pielii și țesuturilor moi, cauzate de *Staphylococcus aureus* (numeroase tulpini sunt rezistente), *Streptococcus pyogenes*. Este medicația de ales în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Difterie (indicație de prima alegere): eradicarea bacilului la purtători și profilactic. Tratamentul pneumoniei cu *Chlamydia trachomatis*, mai ales la femeia însărcinată și la copiii la care tetraciclina este contraindicată. Forme grave de enterocolită cu *Campylobacter fetus jejuni*, infecții cu *Bordetella pertussis*. Ca alternativă pentru tratarea tulburărilor inflamatorii pelviene cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* la pacienții hipersensibili la penicilină. Este însă din ce în ce mai puțin folosită în gonoree, din cauza frecvenței mari a recăderilor. Sifilis.

Infecții cu *Listeria monocytogenes* (exceptând meningitele). Profilaxia recăderilor de reumatism articular acut și a endocarditei la pacienții care suferă de boli cardiace congenitale sau de cardiopatie reumatismală, înaintea unei intervenții dentare sau chirurgicale la nivelul tractului respirator superior. Acneea vulgaris. Otită medie (asociată cu sulfamide).

- **mod de administrare:**

Adulți: 1,5-2 g/zi, în 2-3 prize, cu o jumătate de oră înainte de mese. În infecțiile grave, doza zilnică poate să crească la 4 g/zi (divizate în 4 prize).

Copii: în general 50 mg/kg corp/zi, în 2-3 prize. În infecții grave se dublează doza.

Posologie particulară: *Șancrul primar, sifilisul secundar și latent* (1 an): 3-4 g/zi, timp de 10-15 zile. *Infecții acute pelviene:* 500 mg i.v., la 6 h, timp de 3 zile, urmate de 500 mg oral, de 2 ori/zi (la 12 h), timp de 7 zile. *Uretrita gonococică:* 500 mg de 2-3 ori/zi, timp de 14 zile. *Infecții cu Bordetella pertussis:* 40-50 mg/kg corp/zi, 5-14 zile (dozele și durata optimă a tratamentului nu s-au stabilit cu exactitate). *Conjunctivite cu Chlamydia la copii:* 12,5 mg (eritromicină bază) /kg corp la 6 h, timp de 10-14 zile.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la antibioticele din clasa macrolidelor. Insuficiență hepatică gravă. Nu se asociază cu alcaloizi vasoconstrictori proveniți din secară cornută, mai ales cu ergotamina și dihidroergotamina.

- **reacții adverse:** Eritromicina nu provoacă decât rareori efecte secundare, iar atunci când apar, acestea nu prezintă gravitate. Cel mai adesea s-au semnalat tulburări gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale. Deși aceste efecte sunt minore, uneori este necesară o diminuare a dozelor. În cazul unui tratament îndelungat cu doze mari, există riscul suprainfecției cu microorganisme rezistente la eritromicină. Simptomele unei colestaze hepatice pot să apară după 10 zile de tratament: grețuri, vărsături, dureri abdominale, febră, prurit, icter și eozinofilie. În cazul unei reacții alergice manifestate prin urticarie și erupții cutanate, se va recurge la întreruperea tratamentului. La cei hemodializați sau la bolnavii cu insuficiență renală gravă, eritromicina poate duce la apariția unei hipoacuzii tranzitorii și reversibile.

- **precauții particulare:** Se va administra cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cu funcția hepatică alterată, urmărind cu atenție rezultatele testelor hepatice și reducând eventual dozele. La pacienții astmatici tratați cu teofilină se vor controla concentrațiile plasmatiche ale antiastmaticului, urmărind o eventuală apariție a simptomelor caracteristice intoxicației cu teofilină. Deși nu s-au observat până astăzi efecte teratogene

sau embriopate, eritromicina nu se va administra la femeile însărcinate decât în caz de strictă necesitate.

- **interacțiuni medicamentoase:** Asociată teofilinei, inhibă metabolizarea acesteia, crescându-i concentrația plasmatică, respectiv riscul unei reacții toxice. De asemenea, mărește efectul hipoprotrombinemiant al anticoagulantelor cumarinice. Au fost semnalate reacții ischemice la asociere cu ergotamină sau DH-ergotamină. Medicamentele metabolizate prin citocromul P450 vor avea nivele plasmatiche mai ridicate (ex: carbamazepina, ciclosporina, hexobarbitalul, fenitoina). Dacă se asociază cu bromocriptina, se va ține cont de o eventuală creștere a activității antiparkinsoniene, putând să apară semnele unei supradozări dopaminergice (diskinezia). Macrolidele par să modifice metabolismul terfenadinei, putând provoca astfel aritmii cardiace. Poate inhiba acțiunea bactericidă a penicilinelor și a cefalosporinelor. In vitro există un antagonism între eritromicină și clindamicină, lincomicină respectiv cloramfenicol.

Supradozare: Simptomele sunt de obicei cele ale unei tulburări gastrointestinale. Oprirea tratamentului va duce la dispariția lor. Nu se elimină prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Claritromicina este un antibiotic aparținând familiei macrolidelor. Claritromicina își exercită activitatea antibacteriană prin inhibarea sintezei proteice legate de subunitatea ribozomală 50S. Klacid este activ in vitro împotriva următoarelor microorganisme: Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrhoeae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter pylori, Campylobacter jejuni, Chlamydia trachomatis, Brahmanella catarrhalis, Bordetella pertussis, Staphylococcus aureus, Propionibacterium acnes. Studiile clinice au demonstrat apariția nivelelor plasmatiche maxime la două ore de la administrarea orală a unei doze unice de Claritromicină, cu valori de 0,35 mcg/ml după o doză de 100 mg, și respectiv de 3,97 mcg/ml după o doză de 1.200 mg. Timpul de înjumătățire al drogului pare a fi dependent de doză. Mai mult, alimentația nu s-a dovedit a avea o influență semnificativă asupra biodisponibilității acestei forme farmaceutice. După absorbție, Claritromicina difuzează rapid în majoritatea țesuturilor, mai puțin în SNC, fără diferențe semnificative de concentrație. Claritromicina este metabolizată de ficat, metabolitul cel mai important fiind 14-hidroxi-N-desmetil-claritromicina, care atinge nivele plasmatiche maxime de 0,5 0000mcg/ml și de 1,2

mcg/ml la 2-4 ore după administrarea unei doze de 250 și, respectiv, de 1.200 mg Numai după administrarea unei doze de 1.200 mg au putut fi identificate nivelele plasmatice scăzute de descladinozil-claritromicină. Procesul metabolic tinde la saturație la doze mai mari. La 5 zile de la administrarea orală sau i.v. de Claritromicină marcată cu C14, 35% din doză a fost excretată în urină și 52% în materiile fecale.

- **indicații:** Tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili la Claritromicină. Infecțiile tractului nazofaringean (amigdalite, faringite), și ale sinusurilor paranasale. Infecțiile tractului respirator inferior: bronșite, pneumonii bacteriene și pneumonii atipice. Infecții ale pielii: impetigo, erizipel, foliculite, furunculoze și plăci septice.

- **mod de administrare:** Dozele recomandate pentru *adulți* sunt de o tabletă de 250 mg la 12 ore. În caz de infecții severe, doza poate fi mărită la 500 mg la 12 ore. Administrarea trebuie să fie continuată, după severitatea infecției, până la 6-14 zile. La pacienți cu afectări renale cu un clearance al creatininei mai mic de 30 mg/min, doza trebuie redusă jumătate. Administrarea nu trebuie continuată la acești pacienți mai mult de 14 zile.

Supradozare: Dacă au fost ingerate doze mari de Claritromicină, pot surveni tulburări gastro-intestinale. Pot surveni de asemenea reacții sistemice, care trebuie tratate imediat cu spălături gastrice și prin măsuri de susținere. Deoarece Claritromicina nu poate fi eliminată din organism prin hemodializă sau prin dializă peritoneală, este necesar să fie luate măsuri energice pentru eliminarea din tractul digestiv a drogului încă neabsorbit, aplicând în același timp o terapie simptomatică adecvată.

- **contraindicații:** Claritromicina este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la macrolide. Sarcină. Alăptare. Insuficiență hepatică severă.

- **precauții:** Claritromicina, fiind în principal metabolizată și excretată de către ficat, trebuie luate precauții speciale când este administrată la pacienții cu afectări ale funcțiilor hepatice; de asemenea la pacienții cu insuficiență renală severă și la vârstnici (peste 65 ani). S-a demonstrat că: Claritromicina poate interfera cu nivelele plasmatice ale carbamazepinei, acestea putând crește semnificativ. Pacienții cărora li s-a administrat o asemenea combinație trebuie să fie monitorizați clinic și, dacă este necesar, trebuie operate modificări semnificative ale posologiei. Claritromicina poate produce o creștere a concentrațiilor plasmatice de teofilină, totuși fără să justifice modificarea posologiei acesteia. Ca și la alte macrolide, sunt posibile interacțiuni cu warfarina și cu ciclosporinele.

- **reacții adverse:** După administrarea orală a Claritromicinei, s-au raportat unele tulburări gastro-intestinale (greață, pirozis, dureri abdominale, diaree), cefalee și rash cutanat. La folosirea macrolidelor, sunt posibile creșteri tranzitorii ale GOT - GPT, care sunt în mod normal reversibile după întreruperea administrării. Deoarece în timpul testelor clinice cu Claritromicină nu s-au experimentat probleme mai severe privind ficatul, trebuie luat în calcul că pentru antibioticele din această clasă pot surveni, în mod excepțional, episoade de hepatită colestatică. Ca și în cazul altor antibiotice, în timpul tratamentului cu Claritromicină se pot rareori înregistra suprainfecții cu bacterii rezistente sau cu fungi, necesitând întreruperea administrării și adoptarea unei conduite terapeutice adecvate.

b. Azalidele: Azitromicina

c. Sinergistinele: Pristinamicina

5. Cloramfenicolul

Cloramfenicolul este un antibiotic de sinteză cu spectru larg de acțiune. Fiind solubil în apă, poate fi utilizat în injecții intramusculare și intravenoase. În organism este absorbit rapid și suferă un proces de hidroliză (în special la nivelul ficatului), prin care se pune în libertate cloramfenicol activ. Se elimină în cea mai mare parte prin rinichi, în formă biologică inactivă. Este eficient în infecții biliare. Are un spectru antibacterian larg, având acțiune bacteriostatică asupra multor germeni gramnegativi și grampozitivi.

- **indicații:** Infecții severe provocate de germeni sensibili la cloramfenicol: febra tifoidă, meningite purulente, peritonite purulente, pneumonii și bronhopneumonii; septicemii cu germeni sensibili la cloramfenicol și rezistenți la alte antibiotice.

- **contraindicații:** Leucopenie, anemie, agranulocitoză, boli hepatice grave; insuficiența renală și la nou-născuții la femei gravide, în ultima perioadă de sarcină; în profilaxia infecțiilor.

- **reacții adverse:** La tratamente prelungite și repetate se pot produce: deprimarea severă a hematopoiezei, anemie aplastică, purpură trombopenică, agranulocitoză (la doze mari), uscăciunea gurii, greață, erupții cutanate, reacții neurotoxice (cefalee, confuzie

mintala, nevrita optica); la nou-nascuti, mai ales prematuri, dozele obisnuite pot provoca un sindrom toxic mortal (sindromul cenusiu).

- **precautii:** Se vor evita curele repetate (chiar cele scurte), fiind posibila aparitia unor depresiuni ale maduvei hematogene. Se va administra cu prudenta la hepatici si renali, la gravide, la sugari.

- **mod de administrare:** Continutul unui flacon se dizolva in 10 ml solutie izotonica de clorura de sodiu.

Adulti: 0,5 g cloramfenicol la 6-8 ore;

Copii: 25-50 mg/kg corp/zi; *Nou nascuti:* 10 mg/kg corp/zi.

6. Lincosamidele

Lincosamidele sunt înrudite ca structură chimică cu eritromicina, fapt care explică mecanismul de acțiune comun al celor două antibiotice. Deși utilizarea lor practică este limitată datorită reacțiilor adverse frecvente și importante, ele prezintă interes terapeutic prin eficacitatea față de bacteriile gram – și față de germenii anaerobi. Au efect bactericid prin fixarea pe subunitățile 50S cu inhibarea sintezei proteice bacteriene.

Clindamicina (klimcin) Activitatea antibacteriană a clindamicinei rezultă din inhibarea sintezei proteice bacteriene și a scăderii ratei de sinteză a acizilor nucleici. În funcție de concentrație și de susceptibilitatea microorganismelor, antibioticul poate avea fie o acțiune bacteriostatică, fie una bactericidă.

După administrare parenterală, fosfatul de clindamicină este rapid hidrolizat în clindamicină activă. Biodisponibilitatea clindamicinei din fosfat este de peste 75%. Timpul de înjumătățire este de 2,7 ore. Nivelele serice ale clindamicinei pot fi menținute deasupra concentrațiilor minime inhibitorii pentru cele mai sensibile microorganisme prin administrarea de fosfat de clindamicină la fiecare 8 - 12 ore la adulți și la fiecare 6 - 8 ore la copii. Clindamicina nu traversează meningele chiar dacă acesta este inflamăat.

Clindamicina administrată peroral este absorbită în proporție de 87%. Administrarea concomitentă de mâncare nu afectează absorbția clindamicinei. Pătrunde ușor atât în fluidele, cât și în țesuturile organismului (inclusiv în oase). Concentrația serică maximă este

atinsă după 45 min. Este biotransformată în ficat. Atât clindamicina, cât și metaboliții acesteia sunt eliminați în special prin urină, parțial și prin fecale.

Clindamicina este indicată în tratarea infecțiilor anaerobe, inclusiv a celor provocate de *Bacteroides* spp. Are o acțiune antibacteriană asupra microorganismelor Gram pozitive (exceptând enterococii), asupra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (inclusiv asupra tulpinilor producătoare de penicilinaze și respectiv meticilinorezistenți), *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes*.

Este necesar ca tratarea infecțiilor provocate de streptococul beta - hemolitic să dureze cel puțin 10 zile.

Clindamicina este foarte activă împotriva *Propionibacterium acnes*, astfel se explică utilitatea sa în tratarea acneei.

Au fost demonstrate reacții de rezistență încrucișată între clindamicină și lincomicină, iar între clindamicina și eritromicină s-au evidențiat reacții de antagonism.

Clindamicina s-a arătat eficientă în reducerea leziunilor din acneea vulgară prin două mecanisme: acțiune antibacteriană și reducerea acizilor grași din sebum care au o acțiune comedogenică.

După administrare locală clindamicina este absorbită într-un procent mic. După aplicări locale multiple ale soluției de Klimicin 1%, nivele foarte scăzute sunt prezente în ser (0 - 3ng/ml) și mai puțin de 0,2% din doză se regăsește în urină sub formă de clindamicină.

- **indicații:** Clindamicina este indicată în tratarea infecțiilor grave provocate de microorganisme sensibile: infecții ale căilor respiratorii; infecții ale pielii și țesuturilor moi (răni infectate, abcese, celulită); osteomielită acută și cronică;

bacteriemii (îndeosebi cele provocate de microorganisme anaerobe); infecții intraabdominale (peritonite, abcese);

infecții ginecologice; toxoplasmoză cerebrală la pacienți cu SIDA.

Klimicin T soluție 1% și Klimicin T gel 1% sunt indicate în tratamentul acneei vulgare.

- **contraindicații:** Clindamicina este contraindicată pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la lincomicină sau clindamicină și sugarilor sub 30 zile.

Măsuri de precauție: Clindamicina trebuie prescrisă cu multă atenție vârstnicilor și celor cu afecțiuni ale aparatului digestiv (îndeosebi colită) în antecedente.

Folosirea în graviditate: Siguranța administrării medicamentului în perioada sarcinii nu a fost confirmată și de aceea la gravide trebuie administrat doar dacă este clar indicat.

Mame care alăptează: Clindamicina apare în lapte în concentrații de 0,7 până la 3,8μg/ml și de aceea va fi administrat mamelor care alăptează doar atunci când este clar indicat.

În cazul unor tratamente mai îndelungate este necesar ca periodic să se facă numărătoarea elementelor figurate ale sângelui și să se testeze buna funcționare a ficatului.

În cazul pacienților suferinzi de insuficiență renală și/sau hepatică gravă se impune fie o micșorare corespunzătoare a dozei, fie mărirea intervalului dintre administrări.

La copii este necesar controlul periodic al leucocitelor și al funcției hepatice.

Clindamicina trebuie administrată cu atenție pacienților cu alergii în antecedente.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate sau diaree, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Soluția de Klimicin T 1% conține alcool care ar putea cauza arsuri sau iritații ale ochilor. Trebuie folosit cu prudență la pacienții cu escoriații ale pielii sau mucoaselor. Se va aplica cu atenție soluția pe pielea din jurul gurii pentru că aceasta are un gust neplăcut.

În cazul unui contact accidental cu ochii, mucoasele sau escoriațiile pielii acestea trebuie spălate cu cantități mari de apă rece.

- **interacțiuni medicamentoase:** Clindamicina nu trebuie administrată în soluții conținând vitamine din complexul B.

Întrucât clindamicina și eritromicina exercită acțiuni antagonice, se interzice administrarea lor concomitentă.

Ampicilina, difenilhidantoina, barbituricele, aminofilina, gluconatul de calciu și sulfatul de magneziu sunt incompatibile fizic cu clindamicina.

Administrarea concomitentă de blocați neuromusculari crește blocada neuromusculară.

Clindamicina inactivează aminoglicozidele in vitro. Administrarea concomitentă de antidiareice crește riscul colitei pseudomembranoase.

Administrarea concomitentă de preparate locale cu acțiune descumantă (peroxid de benzoil, tretinoin, rezorcinol, acid salicilic, sulf) trebuie efectuată cu prudență pentru ca poate provoca iritarea pielii. Atenție trebuie avută și la folosirea concomitentă de cosmetice care conțin alcool pentru că pot cauza iritarea pielii afectate.

Avertizări speciale: Clindamicina administrată oral sau parenteral a fost asociată cu colita pseudomembranoasă. După aplicare locală, clindamicina este absorbită în cantități

foarte mici; chiar și în aceste condiții au fost raportate diaree, diaree sangvinolentă și colită (inclusiv pseudomembranoasă). Simptomele pot apărea la câteva zile, săptămâni sau luni după începerea tratamentului cu clindamicină sau după întreruperea lui. Când apare diareea, administrarea trebuie oprită imediat.

Metronidazolul sau vancomicina s-au dovedit eficiente în tratamentul colitei pseudomembranoase. Agenții antiperistaltici pot prelungi sau înrăutăți diareea.

- dozare și administrare:

Administrare parenterală: Adulți: de 2 ori pe zi câte 300 mg, intravenos sau intramuscular; în cazul infecțiilor moderate se vor administra de 2 - 4 ori pe zi câte 150 - 300 mg. În infecțiile grave se vor administra câte 1200 - 2700 mg pe zi, divizate în 2 - 4 doze. În cazul infecțiilor ce pun în pericol viața pacientului, putem mări doza până la 4,8 g administrate intravenos. *Copii:* 10 - 40 mg/kgcorp/zi, divizate în 3 - 4 doze intravenos sau intramuscular.

În cazul administrării intravenoase, medicamentul va trebui diluat prin adăugarea a minimum 50 ml de dizolvant la un flacon de 300 mg (6 mg/ml sau concentrații și mai mici).

Clindamicina nu trebuie injectată intravenos în bolus, nediluată, ci numai prin perfuzare lentă, într-un interval de 10 - 60 min, a soluției diluate.

Nu este indicată perfuzarea unei doze depășind 1200 mg de clindamicină într-un interval de o oră. Soluția de fosfat de clindamicină își păstrează eficiența timp de 24 ore din momentul preparării.

Administrarea perorală: Adulți: 1 capsulă de 150 mg la fiecare 6 ore; în cazul infecțiilor grave doza poate fi crescută la 300 - 450 mg (1 capsulă de 300 mg sau 2 - 3 capsule de 150 mg la fiecare 6 ore). *Copii:* 8 - 16 mg/kgcorp/zi și respectiv 16 - 20 mg/kgcorp/zi în cazul infecțiilor grave, divizate în 3 - 4 prize. Pentru a evita posibilitatea iritației esofagiene, capsulele de Klimicin trebuie înghițite cu un pahar întreg de apă.

Klimicin T soluție 1%, Klimicin T gel 1%: Se aplică zilnic de două ori pe zonele afectate o peliculă fină de soluție 1% sau de gel 1%. A se curăța cu rigurozitate zonele afectate înainte de aplicare. După folosire să se mențină strict închise tubul cu gel 1% sau flaconul cu soluție 1%.

Supradozare: Nu au fost raportate date despre supradozare. Nu există antidot specific. Se poate efectua lavaj gastric. Hemodializa și dializa peritoneală nu sunt eficiente în

îndepărtarea clindamicinei din ser. În cazul supradozării pot apărea reacții adverse gastrointestinale (greață, vărsături, durere abdominală, diaree).

- **reacții adverse:** Au fost raportate tulburări gastrointestinale (durere, vomă, greață, diaree, esofagită). În cazurile de diaree puternică, trebuie să se întrerupă tratamentul sau, dacă este necesar, să se administreze sub strictă supraveghere medicală. Trebuie eliminat riscul colitei pseudomembranoase. În mod trecător se pot produce stări de leucopenie și respectiv de neutropenie. În câteva cazuri s-a remarcat prezența unor valori patologice ale testelor hepatice și o creștere a bilirubinei serice. În cazul administrării intramusculare poate apărea o senzație de durere la locul injectării, iar în același timp al administrării intravenoase, tromboflebita. Aceste reacții pot fi atenuate prin injectarea medicamentului profund intramuscular și prin evitarea utilizării pe termen lung a cateterului intravenos. Stopul cardiorespirator și hipotensiunea pot apărea după o injectare intravenoasă prea rapidă. Au fost observate reacții de hipersensibilitate, rash și urticarie. Pacientul trebuie să semnaleze imediat medicului apariția oricărei reacții adverse.

7. Antibioticele glicopeptidice

Vancomicina (vanmixan) este un antibiotic cu structură glicopeptidică. Activitatea sa bactericidă se exercită prin inhibarea biosintezei peretelui bacterian. Nu există rezistență încrucișată între vancomicină și alte clase de antibiotice. Activitate antibacteriană: spectrul antibacterian al vancomicinei este următorul: Specii obișnuit susceptibile (CMI < 4 mcg/ml): Stafilococi, Staphylococcus aureus, stafilococi coagulazo-negativi, inclusiv tulpinile meticilin-rezistente, streptococi, inclusiv Enterococi, Pneumococi, Clostridium (cu excepția unor tulpini de Clostridium ramosum), Listeria, Corinebacteria, Rodococcus equi. Specii inconstant susceptibile: Lactobacili, Actinomyces. Specii rezistente (CMI > 16 mcg/ml): bacili gram-negativi, Mycobacteria, Pedicoccus, Nocardia, Erysipelothrix, Leuconostoc. Pentru testarea sensibilității la vancomicină tehnica difuziei, folosind discuri impregnate cu antibiotic, oferă cele mai precise informații. Cu un disc impregnat cu 30 mcg de antibiotic, o zonă de inhibiție ≥ 17 mm indică sensibilitatea tulpinilor. Dacă această zonă este < 17 mm, atunci între zona de inhibiție și CMI nu se poate face o conexiune și CMI va fi determinată.

- **farmacocinetică:**

Distribuție: Administrarea intravenoasă a unei doze de 1 g permite obținerea unor concentrații serice de 25 mcg/ml la 2 ore după injectare. Timpul de înjumătățire plasmatic variază considerabil de la o persoană la alta (3 - 12 ore). Legarea de proteinele plasmatică este de 55% la concentrații terapeutice. Difuziunea vancomicinei este bună în lichidele pleural, sinovial, peritoneal și pericardic; este nulă în lichidul cerebrospinal, când meningele este sănătos, și întâmplătoare, când este inflammat. Biotransformare: Vancomicina nu este metabolizată în organism.

Eliminare: Aproximativ 90% din doza administrată se elimină pe cale renală.

- **indicații:** Acestea rezultă din activitatea antibacteriană și caracteristicile farmacocinetice ale vancomicinei și țin cont de rezultatele studiilor clinice la care a fost supus medicamentul și de locul pe care îl ocupă în clasificarea substanțelor antibacteriene existente. Calea de administrare este totdeauna cea intravenoasă. Indicațiile sunt limitate la infecții produse de germeni sensibili la vancomicină (cu excepția meningitei), în special infecții stafilococice severe, inclusiv stafilococi meticilin-rezistenți (infecții respiratorii comune, osteită, endocardită, septicemie), streptococi (inclusiv Enterococi), sau la pacienții alergici la beta-lactamine. S-a determinat că vancomicina este activă singură sau în asociere cu aminoglicozide pe *S. viridans* sau în endocardita cu *S. bovis*. În cazul endocarditei cu *Enterococcus* (inclusiv *S. faecalis*), vancomicina trebuie asociată cu un aminoglicozid.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate cunoscută la vancomicină.

- **precauții speciale:** Vancomicina trebuie administrată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Vancomicina nu se administrează pacienților care au avut deja tulburări auditive. Dacă totuși trebuie utilizată la acești pacienți, doza de vancomicină va fi ajustată în funcție de concentrația plasmatică. Tinnitus-ul poate precede apariția surdității. Riscul de tulburare a auzului este mai mare la vârstnici. Experiența cu alte antibiotice sugerează că surditatea poate continua chiar și după întreruperea tratamentului.

La pacienții cu tulburări ale funcției renale și la vârstnici, trebuie controlate funcția renală și auditivă, iar concentrațiile serice ale vancomicinei trebuie măsurate periodic. Datorită riscului de necroză, medicamentul trebuie administrat exclusiv pe cale intravenoasă. Riscul iritației venoase poate fi redus prin administrarea produsului sub formă de soluție diluată (2,5 până la 5 g/l) și prin injectarea în vene diferite. Prezența anesteziei în timpul perfuziei poate induce tulburări ca: hipotensiune, roșeață, urticarie și prurit. Aceste reacții pot

fi evitate prin administrarea vancomicinei în perfuzie cu cel puțin 60 de minute înaintea anesteziei.

Sarcină: Siguranța acestui produs în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

- **interacțiuni medicamentoase:** Se va evita asocierea vancomicinei cu alte medicamente ototoxice și/sau nefrotoxice.

- **reacții adverse:** O administrare intravenoasă rapidă poate determina o reacție anafilactică manifestată prin prurit, erupție pe față și gât, umeri și spate, sau durere pulsatilă în mușchii spatelui și gâtului. În cele mai multe cazuri, aceste reacții pot fi evitate prin perfuzarea lentă (pe durata a cel puțin 60 de minute). Nefrotoxicitate – Ototoxicitate: la pacienții cu insuficiență renală, riscurile ototoxicității și nefrotoxicității sunt considerabil crescute când concentrațiile vancomicinei în sânge sunt ridicate, sau când tratamentul este prelungit. Altele: la unii pacienți care au primit vancomicină, s-au observat greață, vomă, febră, urticarie și erupții maculare cutanate. Au fost raportate cazuri de neutropenie, rapid reversibile la întreruperea tratamentului.

- **mod de administrare, posologie:**

Adulți: 2 g/zi (sau aproximativ 30 mg/kg corp/zi). Doza uzuală este 500 mg la fiecare 12 ore.

Copii și sugari: 40 mg/kg corp/zi (10 mg/kg corp la fiecare 6 ore). În cazul afectării sistemului nervos central, doza poate fi crescută la 15 mg/kg corp la fiecare 6 ore (60 mg/kg corp/zi).

Nou-născuți (la termen sau prematuri): 0 - 7 zile: 30 mg/kg corp/zi (15 mg/kg corp în perfuzie de 30 de minute, la fiecare 12 ore) ca doză de atac, apoi 10 mg/kg corp la fiecare 12 ore. 7 - 30 zile: 45 mg/kg corp/zi (15 mg/kg corp în perfuzie, la fiecare 8 ore), cu monitorizare simultană a concentrației serice a antibioticului.

Pacienți cu insuficiență renală: la pacienții cu anurie sau la cei cu insuficiență renală în stadiul final, doza inițială este 1 g, urmată, la fiecare 7 - 10 zile, dependent de rezultatele obținute după controlarea concentrației serice, de 1 g sau de 500 mg. La pacienții cu insuficiență renală, doza rămâne aceeași, dar se măresc intervalele de administrare. Datorită variabilității foarte mari a parametrilor farmacocinetici la pacienții cu insuficiență renală, intervalul de administrare trebuie stabilit în funcție de monitorizarea concentrațiilor serice.

8. Antibioticele polipeptidice ciclice

Colistin este un antibiotic din grupul polipeptidelor care mai cuprinde Polimixina B si Polimixina E (relativ recent s-a dovedit identitatea acesteia din urma cu Colistina), bacitracina, tyrotricina, viomicina si capreomicina. Spectrul antibacterian al Colistinei se extinde asupra urmatoarelor germeni gramnegativi: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Brucella* (numai in vitro). Prezinta rezistenta la Colistina; *Proteus*, toti cocii si bacilii grampozitivi, *Neisseria*, *Micobacterium*, *Corynebacterium*, bacilii sporulati, inclusiv clostridiile, de asemenea agentii patogeni ai micozelor. Actiunea Colistinei este de tip bacteriostatic si bactericid; ea se exercita prin deteriorarea membranei celulare a germenilor microbieni, atat in stadiul de multiplicare, cat si in repaus. Sulfatul de colistina este destinat cu precadere administrarii orale (pentru calea parenterala se utilizeaza metansulfonatul de colistina, mai bine tolerat local). Administrat per os, sulfatul de colistina nu se resoarbe practic din tubul digestiv, asa incat actiunea lui se exercita numai asupra florei patogene intestinale, produsul fiind lipsit de actiunea sistemica. La sugari insa, dupa administrarea per os a unor doze mari, o cantitate mica de antibiotic se poate resorbi, inregistrandu-se prezenta lui in serul sanguin si in urina. Sulfatul de colistina se elimina prin fecale, in majoritate inactivat. Antibioticul nu perturba microflora fiziologica a tractului digestiv. In clinica nu s-a constatat dezvoltarea rezistentei microbiene, chiar dupa tratamente prelungite. Colistina prezinta rezistenta incrucisata completa cu Polimixina B.

- **indicatii:**

1) Infectii digestive cu germeni sensibili, atat la copii (diaree-infectioasa, gastroenterite toxicoze - in asociere cu forma injectabila - profilactic in cursul epidemiilor intraspitalicesti), cat si la adulti (gastroenterite, enterocolite, dizenterie bacilara, profilaxia suprainfectiilor la cirotici - in asociere cu tratamente clasice - colite meta- si postamibiene, diverticulite, rectocolite hemoragice, neoplasme infectate ale colonului).

2) Sterilizarea (eventual asociat cu sulfamide) intestinului in cadrul pregatirii preoperatorii pentru interventii pe tubul digestiv.

3) In febra tifoida si paratifoida A si B se administreaza asociat cu cloramfenicolul, prezentand interes mai ales in infectiile tifo-paratifice rebele, in recaderi si in sterilizarea purtatorilor de germeni.

- **contraindicatii:** Hipersensibilitate la Colistin in antecedente.

- **posologie si mod de administrare:** *Prematuri si nou-nascuti* - aproximativ 50.000 U.I./kg corp/zi, in 3-4 prize. *Sugari* - 100.000-150.000 U.I./kg corp/zi, in 3-4 prize. *Copii intre 1 si 12 ani* de 3-4 ori pe zi cate 1.000.000 U.I. *Copii peste 12 ani si adulti* de 4 ori pe zi cate 2.000.000 U.I.

- **reactii adverse:** Nu se semnaleaza dupa administrarea per os

Bacitracina este activă pe majoritatea bacteriilor gram pozitive precum și pe gonococ, meningococ, Troponema pallidum. Are acțiuni de tip degenerativ-bactericid, prin împiedicarea formăei peretelui bacterian. Nu se folosește pe cale sistemică, ci doar în aplicații locale pentru afecțiuni oftalmologice sau cutanate, în asociere cu noemicină.

9. Griseofulvin

Griseofulvinul este un antibiotic fungistatic activ împotriva dermatofitelor din genul Epidermophyton, Microsporum și Tricophyton.

- **indicații:** Dermatofitii ale regiunilor păroase ale pielii capului și feței - favus, tricofitie, microsporie, sicozis parazitar-, dermatofitii ale unghiilor (cu excepția candidozei); toate tipurile de dermatofitii cutanate (în epidermomicoze se va asocia obligatoriu medicație antifungică externă).

- **contraindicatii:** Alergie specifică, porfirii hepatice, insuficiență hepatică gravă, lupus eritematos diseminat, nefropatii. Nu se folosește în primul trimestru de sarcină.

- **reactii adverse:** Sunt de obicei minore și trecătoare (cefalee, rash, uscăciunea gurii, modificarea percepției gustative, tulburări gastrointestinale). Ocazional, s-au semnalat angioedem, eriteme multiforme, dermatită exfoliativă, proteinurie, leucopenie și alte discazii sanguine, candidoză, parestezii, fotosensibilitate și cefalee severă; s-au mai raportat depresie, confuzie, amețeli, insomnie și oboseală. În special la copii, în unele cazuri au apărut anormalități ale organelor sexuale și ale sânilor.

- **interacțiuni medicamentoase:** Griseofulvina poate diminua efectele anticoagulantelor cumarinice și ale contraceptivelor orale, posibil prin creșterea ratei de metabolizare a acestora. Absorbția gastrointestinală a griseofulvinei este diminuată de barbiturice.

- **mod de administrare:** Se recomandă administrarea în timpul meselor sau după mese.

Adulți: 500 mg/zi (1 comprimat de 4 ori pe zi sau 4 comprimate o dată pe zi), zilnic (timp de 4-8 săptămâni pentru micozele superficiale, 6-8 luni în onicomicoze ale degetelor mâinii, 12-18 luni în onicomicoze ale degetelor picioarelor); în cazurile grave, doza se poate crește la 1 g/zi.

Copii: 10 mg/kg corp/zi, după vârstă.

10. Sulfamidele

Sulfamidele sunt chimioterapice cu acțiune bacteriostatică și cu spectru larg de acțiune. Absorbția lor digestivă este bună, cu excepția celor neresorbabile (formol). Difuzează bine în țesuturi, concentrându-se în ficat și rinichi. Difuzează bine în lichidul cefalorahidian. Sulfamidele solubile se elimină prin urină. Sunt bine tolerate pe cale digestivă. Pot produce fenomene adverse ca: grețuri, vărsături, hemoliză. Principala indicație a sulfamidelor o constituie infecțiile urinare acute. Nu sunt administrate bolnavilor sensibilizați la sulfamide, infecții cu germeni rezistenți, insuficiență hepatică și renală acută, sau la gravide.

Datorită îngustării importante a spectrului antibacterian, cât și a reacțiilor adverse, toxice și alergice, foarte frecvente, sulfamidele sunt din ce în ce mai rar folosite azi.

Mecanismul de acțiune este bacteriostatic, prin interferarea procesului de sinteză a acidului folic la nivelul microorganismelor sensibile. Molecula sulfamidelor antagonizează competitiv acidul para-aminobenzoic datorită asemănării structurale cu acesta.

Au un spectru de acțiune larg: coci gram-pozitivi (streptococ, pneumococ), coci gram-negativi (meningococ, gonococ), bacili gram-negativi (dizenteriei, salmonelle, coli). Există rezistența încrucișată între diferitele sulfamide, dar nu și față de alte antibiotice. Toleranța digestivă și i.m. este mediocră, dar cea i.v. este relativ bună. Administrarea intrarahidiană

este inutilă și contraindicată. Absorbția digestivă este bună, cu excepția sulfamidelor neresorbabile (sulfaguanidina, formosulfatiazol). Ca reacții adverse pot apărea: tulburări gastro-intestinale (greturi, varsături), renale (prin precipitare în tubii renali, când diureza este redusă și pH-ul urinar acid), tulburări hematologice (hemoliza, anemie aplastică, agranulocitoză, purpură), manifestări alergice. Sunt indicate în infecții urinare, respiratorii, digestive, meningite. Sulfamidele se pot asocia cu antibioticele (penicilina). Sunt contraindicate în insuficiențele acute hepatice sau renale, leucopenie, în cazul sensibilizării la sulfamide. În cursul tratamentului cu sulfamide se alcalinizează obligatoriu urina cu bicarbonat de sodiu (oral) și se administrează lichide abundente.

În funcție de absorbția pe cale digestivă, se disting:

- sulfamidele resorbabile, cu acțiune generală (majoritatea sulfamidelor) și
- sulfamide de tip intestinal, practic neresorbabile: formosulfatiazol (1%), ftalil-sulfatiazol (5%), succinil sulfatiazol (5%), sulfaguanidina (10%).

După viteza de eliminare se împart în trei categorii:

- sulfamide cu eliminare rapidă: sulfatiazol, neoxazol, gantrizin, sulfametazina etc. Doza este de 4 - 6 g în prize la 6 h. Nu se mai folosește.
- Sulfamide cu eliminare medie: sulfacetamida, sulfametoxazol (Gantanol), sulfa-moxol (Sulfono), sulfafenazol (Orisul), sulfadiazina și sulfamerazina. Se administrează în doze de 2 g în prima zi și câte un gram în zilele următoare (în două prize la 12 h);
- Sulfamide cu eliminare și acțiune lentă, de tip retard: Madribon, sulfametoxidiazina (Sulfametin, Durenat, Bayrena). Doza este de 1 g în prima zi și 0,5 g în zilele următoare;
- Sulfamide cu eliminare foarte lentă (Ultraretard): Fanasil. Se administrează 2 g/zi, ceea ce permite o concentrație bactericidă o săptămână;

Deși și-au păstrat un loc în terapia antimicrobiană, sunt mult mai puțin folosite ca în trecut. Se administrează pe cale orală. În prezent, se folosește următoarea clasificare:

1. Sulfamide cu durată de acțiune scurtă și medie:

Sulfofurazolul (Neoxazol, Gantrisin) este o sulfamidă cu spectru antibacterian larg și acțiune de scurtă durată. O parte din tulpinile unor bacterii inițial sensibile au devenit în prezent rezistente. Se absoarbe repede din tubul digestiv, având o biodisponibilitate de 96%. Doza de 2000 mg/zi, administrată oral, realizează după 2-4 ore o concentrație plasmatică

maximă în jurul a 110 mcg/ml. Se distribuie în compartimentul extracelular, difuzând bine în lichidul cefalorahidian. Are un timp de înjumătățire de 6 ore. Se elimină prin urină aproape 50% nemodificat, iar restul ca metaboliți (30% ca N-acetil derivat). Este solubil în urină, unde realizează concentrații mari bactericide față de unii germeni sensibili.

- **indicații:** Infecții urinare acute cu germeni sensibili (îndeosebi *Escherichia coli*), meningită meningococică (când germenii sunt sensibili), nocardioză, trahom, limfogranulomatoză veneriană, dermatită herpetiformă, toxoplasmoză.

- **mod de administrare:** *Adulți:* oral, în infecții urinare inițial 4 comprimate (2000 mg), apoi câte 2 comprimate (1000 mg) la 6 ore; în infecții sistemice inițial 6 comprimate (3000 mg), apoi câte 2 comprimate (1000 mg) la 4 ore; *copii:* inițial 50 mg/kg corp, apoi câte 25 mg/kg corp la fiecare 6 ore.

- **reacții adverse:** Uneori erupții cutanate, febră, cefalee, greață, vomă, diaree; rareori hepatită, colestază, pancreatită, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, nevrite, fotosensibilizare, sindrom Lyell sau Stevens-Johnson, congestie conjunctivală, purpură, hematurie, cristalurie (se ingeră lichide multe, se alcalinizează urina).

- **contraindicații:** Alergie sau intoleranță la sulfamide, porfirie, insuficiență hepatică sau renală gravă, hemopatii cu leucopenie, eritem exsudativ multiform, sarcină (primul trimestru și ultimele săptămâni), nou-născuți (în prima săptămână), perioada de lactație.

- **interacțiuni medicamentoase:** Prudență în asocierea cu sulfamide antidiabetice, anticoagulante cumarinice, metotrexat; nu se asociază cu acidul para-aminobenzoic, procaina, acidul folic și cu metamina. Se poate asocia cu diferite antibiotice, trimetoprim, pirimetamină.

2. Sulfamide cu acțiune de lungă durată: nu se prescriu în mod curent, deoarece au un grad mare de toxicitate. În SUA, acestea au fost retrase din uz, cu excepția sulfadoxinei, care se asociază cu pirimetamina în tratamentul malariei.

Sulfasalazina (Salazopyrin) este indicat în tratamentul bolilor intestinale inflamatorii și în artrita reumatoidă. În colon sulfasalazina este scindată de flora bacteriană intestinală în sulfapiridina și acid 5-aminosalicilic. Sulfasalazina și metaboliții săi au efecte antiinflamatorii, imunosupresive și antibacteriene.

- **indicații:** Colita ulcerativă: în tratamentul formelor de colită ulcerativă medie și moderată și ca terapie adjuvantă în colita ulcerativă severă. De asemenea, ca tratament de întreținere a remisiunii colitelor ulcerative. Boala Crohn: în tratamentul bolii Crohn active, în special la pacienții cu afectare colonică.

- **dozare:** Dozele vor fi ajustate în funcție de răspunsul pacientului la tratament și de toleranța la medicament. Tabletele vor fi administrate la intervale regulate în timpul zilei, de preferință în timpul meselor. La pacienții care nu au fost tratați anterior cu Salazopyrin se recomandă creșterea dozelor în mod progresiv în perioada primelor săptămâni. Bolile inflamatorii intestinale Atacurile acute: **Adulți:** atacurile severe: 2-4 tablete de 3-4 ori pe zi ce pot fi date în combinație cu corticosteroizi ca parte a unui regim intensiv; formele moderate și blânde: 2 tablete de 3-4 ori pe zi.

Copii: 40-60 mg/kg corp/zi divizat în 3-6 doze.

Profilaxia recăderilor: **Adulți:** în colita ulcerativă în faza de remisiune se recomandă de regulă 2 tablete de 2-3 ori pe zi ca doză de întreținere pentru evitarea apariției simptomelor. Tratamentul cu această doză se continuă până la apariția efectelor adverse. În cazul agravării, doza este crescută la 2-4 tablete de câte 3-4 ori pe zi. **Copii:** 20-30 mg/kg corp/zi divizat în 3-6 doze. Poliartrita reumatoidă: Experiența clinică a demonstrat că efectul clinic apare după 1-2 luni de tratament. Tratamentul concomitent cu analgezice și/sau antiinflamatorii nesteroidiene se recomandă cel puțin până apar modificările determinate de Salazopyrin. **Adulți:** 2 tablete de două ori pe zi; la începutul tratamentului se recomandă următoarea schemă:

	Dimineața	Seara
I		1 cp
săpt.		
II	1cp	1 cp
săpt		
III	1 cp	2 cp
săpt		
IV	2 cp	2 cp
săpt și		

după

Dacă nu apare un răspuns după 2 luni, doza poate fi crescută la 3 g pe zi. *Copii:* în prezent nu se recomandă tratamentul cu Salazopyrin în artrita cronică juvenilă.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la sulfonamidă sau salicilați. Porfirie acută intermitentă.

- **precauții:** Pacienții tratați cu Salazopyrin vor fi ținuți sub observație medicală. Au fost raportate depresie medulară și leucopenie, de obicei în primele trei luni de la începerea tratamentului. În marea majoritate a pacienților, acestea au fost reversibile la întreruperea medicamentului. Hemoleucograma va fi efectuată înainte de inițierea tratamentului și urmărită atent în primele trei luni de tratament. În continuare pacienții vor fi urmăriți dacă situația lor se modifică sau dacă prezintă simptome de infecție, chiar și forme ușoare clinic. O evaluare globală a hemoleucogramei este un indicator mai bun decât valorile singulare. Numărătoarea eritrocitelor și a trombocitelor va fi efectuată periodic înainte și în timpul tratamentului. Salazopyrin va fi utilizată cu precauție la pacienții cu funcție hepatică sau renală redusă. Teste funcționale hepatice și sumarul de urină vor fi efectuate înainte și periodic în timpul tratamentului. În caz de reacție toxică severă sau hipersensibilitate, se va întrerupe imediat administrarea medicamentului. Pacienții cu deficiență de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază vor fi atent supravegheați pentru eventuala apariție a semnelor de anemie hemolitică.

Sarcină și alăptare: Folosirea pe perioade lungi și studiile clinice au arătat că nici un fel de risc teratogenic nu se asociază sulfasalazinei. Cantitatea de sulfasalazină ce trece în laptele matern este neglijabilă. Concentrația sulfapiridinei din laptele matern este în jur de 40% față de cea din ser. Totuși, riscul de icter la copilul sugar sănătos a fost apreciat ca fiind scăzut la doze terapeutice, deoarece sulfapiridina are o capacitate redusă de dislocare a bilirubinei.

- **interacțiuni:** A fost raportată o scădere a absorbției digoxinei atunci când este administrată concomitent cu sulfasalazina. De asemenea, poate induce o deficiență a folaiilor, dat fiind că sulfasalazina inhibă absorbția acestora.

- **reacții adverse:** Este dificil de evaluat o reacție adversă în cazuri individuale, atât timp cât multe din semnele și simptomele ce apar în timpul tratamentului cu Salazopyrin pot fi manifestări ale bolii. Câteva efecte adverse sunt dependente de doză și simptomele pot fi

frecvent atenuate prin reducerea dozei. Efectele adverse cele mai comune sunt: Greață; Anorexie; Creșterea temperaturii; Eritem și prurit; Cefalee. Următoarele efecte au fost raportate foarte rar și sunt legate de doză: Reacții hematologice: anemie hemolitică, macrocitoza, cianoza; Reacții gastro-intestinale: tulburări gastrice și dureri abdominale; Reacții SNC: amețeala și tinitus; Reacții renale: proteinurie și hematurie; Reacții dermatologice: piele galbenă. Următoarele reacții nu sunt legate de doză: Reacții hematologice: depresie medulară cu leucopenie, agranulocitoză sau trombocitopenie; Reacții gastro-intestinale: hepatită, pancreatită; Reacții SNC: neuropatie periferică, meningită aseptică; Reacții dermatologice: exantem, urticarie, eritem multiform/sindrom Stevens-Johnson, dermatita exfoliativă, sindrom Lyell, fotosensibilitate. Reacții pulmonare: complicații pulmonare (alveolită fibroasă cu dispnee, tuse, febră, eozinofilie). Afectarea funcțiilor: oligospermie cu infertilitate (modificările sunt reproductiv reversibile la întreruperea tratamentului). Alte reacții de edem periorbital, boala serului, sindrom nefrotic, hipersensibilitate, sindrom lupoid.

Supradozare: în caz de supradozare, apar greață și vomă.

11. Trimetoprimul și asociațiile lui cu sulfamidele

Trimetoprimul are un spectru asemănător sulfamidelor, dar o potență superioară acestora. Este activ pe majoritatea bacililor gram -. El acționează bacteriostatic prin inhibarea dihidrofolatreductazei bacteriene. El împiedică astfel transformarea acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic care este activ biochimic. Trimetoprimul se administrează oral deoarece are o absorbție intestinală bună. Concentrația lui urinară este de 100 de ori mai mare decât cea plasmatică de aceea este medicamentul de elecție în tratarea și prevenirea infecțiilor urinare.

Asociații:

Sumetrolim: Sulfametoxazolul și trimetoprimul, substanțele active din Sumetrolim, blochează două niveluri succesive ale aceluiași proces biochimic și își potențează reciproc efectele; inhibă sinergic biosinteza de acid folic de la nivelul enzimelor microbiene. În competiție cu acidul para-amino-benzoic, sulfametoxazolul inhibă sinteza acidului dihidrofolic.

Trimetoprimul inhibă selectiv enzima de conversie a acidului dihidrofolinic în acid tetrahidrofolinic. În acest fel cele două componente bacteriostatice devin bactericide atunci când se folosesc în combinație. Sumetrolimul are un larg spectru antimicrobian și este mai puțin susceptibil de a induce rezistența decât sulfametoxazolul sau trimetoprimul luate separat.

- **indicații:** Infecții de căi respiratorii superioare și inferioare, bronșiectazie, pneumonii inclusiv cea cu *Pneumocystis carinii*, sinuzite, faringite, otite medii, amigdalite. Infecții de tract urinar: pielonefrite acute și cronice, cistite, uretrite. Infecții gastrointestinale: salmoneloze, dizenterie bacilară, enterocolite, colecistite, colangite. Infecții ale pielii și ale părților moi ; piodermite, furunculoza, abcese. Infecții ale sferei genitale: uretrite gonococice, prostatite, anexite. Alte infecții bacteriene: osteomielite acute și cronice, bruceloză acută, nocardioză.

- **contraindicații:** Hepatită acută, insuficiență hepatică gravă, insuficiență renală severă, discrazii sanguine, sensibilitate cunoscută la sulfonamide sau trimetoprim, sarcină (în primul trimestru și cu câteva săptămâni înainte de naștere), alăptare.

- **mod de administrare:** *Adulți:* doza de atac este de 2, maximum 3 tablete de două ori pe zi (la 12 ore interval), iar doza de întreținere este de 2 tablete x 2/zi. *Copii: în vîrsta de 1 an:* 1/4 tb sau 4 ml sirop x 2/zi; *între 2 și 6 ani:* 1/4 tabletă sau 1/2 tabletă sau 6 - 8 ml sirop x 2/zi; *între 7 și 12 ani:* 1/2 sau 1 tabletă sau 8 - 16 ml sirop x2/zi. Doza recomandată este de 6 mg/kg corp/zi trimetoprim și 30 mg/kg corp/zi sulfametoxazol. În cazul afectării renale: poate fi administrată doza uzuală în cazul în care clearance-ul la creatinina endogenă depășește valoarea de 30 ml/min Se va administra 1/2 din doza uzuală dacă clearance-ul la creatinină este între 15 și 30 ml/min Terapia cu Sumetrolim nu este recomandată la un clearance de creatinină sub 15 ml/min în pneumonia cu *Pneumocystis carinii*: dozele zilnice recomandate sunt semnificativ mai mari, 20 mg/kg corp trimetoprim și 100 mg/kg corp sulfametoxazol divizate în 4 prize egale.

- **efecte secundare:** La nivelul tractului gastrointestinal; disconfort abdominal, vărsături, diaree, stomatite, glosite, pancreatite, afectări hepatice, tranzitoriu niveluri crescute ale transaminazelor și bilirubinei. Manifestări alergice: exantem, conjunctivite, fotofobie, dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, miocardită alergică, foarte rar epidermoliză toxică (sdr. Lyell). Manifestări neurologice: cefalee, slăbiciune, insomnie, ataxie. Manifestări hematologice: trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică. Reacțiile adverse hematologice sunt rare și reversibile.

Manifestări de afectare renală: nefrotoxicitatea medie a preparatului care poate apărea la pacienți cu afectare renală anamnetică se atribuie sulfametoxazolului. Alte simptome: artralгии, mialгии.

- **interacțiuni medicamentoase:** Anticoagulante orale (potențarea efectului anticoagulant); fenitoina (nivelurile plasmatiche ale fenitoinii pot crește până la nivelul toxic); antidiabetice orale (riscul apariției hipoglicemiei); metotrexat (nivelurile plasmatiche ale metotrexatului pot atinge valori toxice); salicilați, fenilbutazonă, naproxen (nivelurile plasmatiche ale sulfametoxazolului pot atinge valori toxice).

- **precauții:** La prematurii sub vârsta de 1 an se va administra numai în mod excepțional. Nu se administrează la nou-născuți și sugari sub vârsta de 6 săptămâni. Tratamentul cu Sumetrolim se va administra în mod excepțional sub vârsta de 3 luni (risc de hiperbilirubinemie).

Biseptol (Septrin) are acțiune bacteriostatică. Este o asocieră de trimetoprim și sulfametoxazol, ambele componente acționând sinergic și prezentând o inhibare a creșterii bacteriilor atât in vitro cât și in vivo. Acțiunea lor duce în final la inhibarea sintezei compusilor purinici din celulele bacteriilor, prin influența asupra diferitelor faze din formarea și transformarea acidului folic (sulfametoxazolul împiedică intercalarea acidului p-aminobenzoic în ciclul metabolic al acidului folic, iar trimetoprimul inhibă în schimb reductaza acidului dihidrofolic). Astfel ambele componente inhibă sinteza acidului dezoxiribonucleic al bacteriilor. Pe baza acestui dublu atac, preparatul devine foarte activ și numai rareori apar surse de microbi rezistenți față de acesta. Biseptol inhibă dezvoltarea agenților gram pozitivi și gram negativi. Este ineficace față de microbacterii, virusuri și fungi. Preparatul se pretează mai ales la tratamentul infecțiilor microbiene ale rinichilor și ale căilor urinare, provocate mai ales de *Escherichia coli* și *Proteus vulgaris*. Este bine resorbit din traseul gastrointestinal și atinge concentrația bacteriostatică după 1 oră de la administrare (concentrația maximă după 2-4 ore) care se menține circa 12 ore. Concentrațiile cele mai mari apar în rinichi și în plămâni. Se elimină nemodificat prin rinichi în interval de 24 ore.

- **indicații:** Infecții ale căilor respiratorii, bronșită cronică, sinuzită, infecții ale rinichilor și ale căilor urinare, pielonefrită cronică, infecții ale traseului digestiv provocat de

Salmonella, Shigella și Escherichia coli. Infecții genitale, inclusiv uretrita gonococică, alte infecții bacteriene sistemice, infecții cutanate, septicemii.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate, față de sulfamide sau față de trimetoprim, sarcina și perioada de alăptare. La modificări importante ale tabloului sanguin se recomandă precauții în caz de insuficiență hepatică sau renală, precum și la predispoziție marcantă la alergii, la astmul bronșic. Să nu se administreze la nou-născuți și la prematuri.

- **reacții adverse:** Modificări ale tabloului sanguin: agranulocitoză, anemii, leucopenii. Infecții cutanate alergice, Erythema multiforme, urticării, prurit, dermatită exfoliativă. Tulburări digestive. Inflamații ale parenchimului hepatic, cefalee, tulburări temporare ale sistemului nervos central

- **posologie:** *Adulți.* Doza inițială 1-3 comprimate Biseptol 480, de 2 ori pe zi. Doza de întreținere: 1 comprimat de 2 ori pe zi. *Copii de la 1-3 ani:* 1-2 comprimate Biseptol 480, de 2 ori pe zi. *Peste 14 ani* ca la 1-2 comprimate Biseptol 120, de 2 ori pe zi. *De la 12-14 ani:* adulți.

12. Chimioterapice active în TBC

Antibioticele și chimioterapicele antituberculoase cuprind un grup de substanțe cu structură chimică diferită care acționează bactericid sau bacteriostatic asupra Mycobacterium tuberculosis și a unor micobacterii atipice. Tratamentul antituberculos asociază obligatoriu mai multe chimioterapice și este îndelungat, deoarece tuberculoza este o boală cronică. Bacilii tuberculoși sunt situați în majoritate intracelular și în regiuni greu accesibile, au perioade de inactivitate metabolică, dezvoltă repede rezistență și se prezintă uneori sub două forme atipice puțin vulnerabile.

Există două tipuri de chimioterapice antituberculoase:

- majore, primare sau de primă alegere;
- minore, secundare sau de rezervă.

1. Chimioterapicele antituberculoase majore

Rifampicina este un este un chimioterapic antituberculos de primă alegere. Este un derivat semisintetic al rifamicinei B, antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei*. Rifampicina este foarte activă față de micobacterii și bacteriile grampozitive:

	CMI în
	mcg/ml
Mycobacterium tuberculosis	0,005-0,2
Mycobacterium kansasii	0,1-1
Staphylococcus aureus	0,0005-0,001
Staphylococcus epidermidis	0,003-0,005

M. leprae este de asemenea sensibil. Antibioticul este activ și față de tulpinile de stafilococi rezistente la penicilină G, la meticilină și/sau vancomicină. Alți germeni sensibili la concentrații mici de rifampicină: *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus*, *Neisseria gonorrhoeae* și *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium difficile*, *Legionella pneumoniae*. Unele tulpini de *Klebsiella*, *E. coli* și *Shigella* sunt sensibile la concentrații mai mari de antibiotic. Rifampicina are acțiune bactericidă, fiind eficace îndeosebi față de bacteriile în diviziune rapidă. Este activă asupra germenilor extracelulari și asupra celor cuprinși în fagocite. Antibioticul formează un complex stabil cu ARN-polimeraza celulei bacteriene, dependentă de ADN, blocând consecutiv inițierea procesului de formare a ARN. Rezistența la rifampicină se dezvoltă repede atât in vitro, cât și in vivo, fiind mediată cromozomial. În tuberculoza rezistentă primară este foarte rară, dar administrarea rifampicinei ca medicație unică selecționează germenii rezistenți, antibioticul devenind ineficace la circa 25 % din bolnavii cu tuberculoză după 45 de zile de tratament. Asocierea cu izoniazida micșorează mult frecvența dezvoltării rezistenței.

- **farmacocinetică**: Se absoarbe în întregime după administrare orală. Administrarea unei doze de 600 mg la adult realizează după 1-4 ore o concentrație plasmatică maximă de 7 mcg/ml. Se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 89 %. Timpul de înjumătățire biologică variază între 2-3 ore. Se distribuie larg în țesuturi și în lichidele organismului.

Realizează niveluri superioare celor plasmaticice în plămâni, ficat, bilă și urină. Trece în lichidul cefalorahidian, atingând concentrații în jurul a 1 mcg/ml la bolnavii cu meningită. Pătrunde în cazeumul tuberculos și în abcesele stafilococice. Rifampicina este treptat dezacetilată în ficat, metabolitul păstrând activitatea antituberculoasă. Se elimină prin bilă, intrând în circuitul enterohepatic. Ca urmare a dezacetilării, reabsorbția intestinală este redusă treptat, fiind facilitată eliminarea. 30% din doza administrată se elimină prin urină (jumătate sub formă neschimbată).

- **indicații:** Rifampicina este folosită în primul rând pentru tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare. Este de ales în boala extensivă sau cavitara, în care se asociază cu cel puțin un antituberculos major, de regulă izoniazida. Infecții cu *M. avium* complex (micobacterii necromogene din grupa a III-a Runyon) și *M. kansasii*, sub toate formele lor existente. Se va utiliza în asociere cu alte substanțe antimicobacteriene. Tratarea leprei, forma lepromatoasă sau tuberculoidă, în asociație cu un alt medicament antilepros. Infecții cauzate de microorganisme sensibile, ca stafilococul auriu sau *S. epidermidis*, inclusiv germenii rezistenți la meticilină. Infecții cauzate de enterococi, pneumonia cu *Legionella* (se asociază cu eritromicina). Profilaxia meningitei meningococice, pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici.

- **mod de administrare:** *Tratamentul tuberculozei pulmonare active:* Regim continuu (administrare zilnică): Isoniazidă (300 mg/zi la adult; 10-20 mg/kg/zi la copii) + rifampicină (600 mg/zi la adult, 10-20 mg/kg/zi la copii, fără a depăși 600 mg), timp de 9 luni. Regim intermitent supravegheat: Schema standardizată de tratament intermitent, strict supravegheat, aplicată în România (administrare bisăptămânală timp de 9 luni): Isoniazidă (15 mg/kg și doză) + rifampicină (750 mg pentru cei cu greutatea < 60 kg, 900 mg peste 60 kg) + etambutol (40-50 mg/kg), 3 luni, apoi izoniazidă + etambutol sau streptomycină, timp de 6 luni. Se indică în formele comune de tuberculoză pulmonară. *Alte infecții cauzate de microorganisme sensibile la rifampicină:* 15-20 mg/kg/zi, repartizate în două prize. Se asociază cu un alt agent antibacterian pentru a preveni dezvoltarea tulpinilor rezistente. *Profilaxia infecțiilor meningococice:* la adulți 600 mg la fiecare 12 h, timp de 2 zile; la copiii de peste un an se administrează 10 mg/kg la 12 ore, timp de 2 zile. Rifampicina se administrează à jeun, cu 30 de minute înainte sau 2 ore după mese.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la rifamicine, porfirie, insuficiență hepatică severă.

- **reacții adverse:** Principalul efect nedorit al rifampicinei constă în afectarea toxică a ficatului. La mai puțin de 1 % din bolnavi se dezvoltă o hepatită cu icter, de regulă ușoară și reversibilă. Bolile hepatice prealabile, alcoolismul pot crește riscul afectării ficatului. În insuficiența hepatică se va reduce doza la 5 mg/kg/zi. Nu se recomandă asocierea cu izoniazidă la hepatici. Alte reacții adverse constau în tulburări digestive (greață, vărsături, dureri abdominale, diaree), erupții alergice, prurit, febră, leucopenie, oboseală, somnolență, cefalee, amețeli, confuzie. Reacțiile adverse care survin de obicei la un regim de administrare intermitent sunt probabil de origine imunoalergică: un sindrom care simulează gripa, constând în episoade de febră, frisoane, cefalee, vertij; apare de obicei între lunile a 3-a și a 6-a de tratament la aproape 20 % din bolnavi; scăderea presiunii arteriale, anemie hemolitică acută; insuficiență renală acută, datorată unei necroze tubulare sau unei nefrite interstițiale. S-au semnalat și cazuri de trombocitopenie cu sau fără purpură, reversibilă dacă oprirea tratamentului se face imediat după apariția purpurei. Rifampicina colorează în roșu urina, sputa și saliva. Lentilele de contact se pot, de asemenea, colora.

- **precauții:** Bolnavii cu insuficiență hepatică nu vor primi rifampicină decât în caz de absolută necesitate și sub strictă supraveghere medicală. Dacă apar semnele alterării funcției hepatice, se va sista administrarea rifampicinei. Un nivel ridicat al bilirubinemiei și/sau al transaminazelor nu constituie o indicație pentru întreruperea tratamentului. Decizia va fi luată după repetarea testelor și urmărind evoluția stării pacientului. Tratamentul intermitent se efectuează sub strictă supraveghere medicală, datorită posibilității apariției reacțiilor imunoalergice.

Sarcină și alăptare: Nu se va administra la femeia însărcinată decât în caz de strictă necesitate. Rifampicina, excretându-se în laptele matern, nu se va administra pe timpul alăptării, decât în cazul în care medicul consideră că beneficiul potențial pentru pacientă justifică eventualul risc pentru sugar.

- **interacțiuni:** Rifampicina este un inductor al enzimelor microzomiale hepatice, putând să favorizeze metabolizarea și să scadă concentrațiile plasmatice pentru o serie de medicamente, cărora le poate reduce eficacitatea: glucocorticoizi, sulfamide antidiabetice, anticoagulante orale, digoxină, asociații estroprogestative, barbiturice, cloramfenicol. Asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată. Rifampicina crește hepatotoxicitatea izoniazidei. Prescrierea concomitentă a altor inductoare enzimatică va crește în plus toxicitatea asocierii rifampicină - izoniazidă. Antiacidele sau acidul

paraaminosalicilic vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea rifampicinei, pentru a se evita diminuarea absorbției antibioticului. Rifampicina poate interfera determinările microbiologice standard ale acidul folic și vitaminei B12.

Supradozare: Se va trece pe cât posibil de repede la spălături gastrice. Tratament simptomatic, dacă este necesar. Deși nu s-a demonstrat niciodată apariția ei la om, studiile efectuate pe animale au arătat o posibilă acțiune neurodepresivă a rifampicinei la doze mari.

Etambutolul este un chimioterapic antituberculos major cu acțiune bacteriostatică asupra *M. tuberculosis* și *M. kansasii*. Etambutolul se absoarbe bine din intestin, în 2-4 ore, cu o biodisponibilitate de 77%, fără a fi interferat de alimente. Circulă în sânge legat de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 20-30% și este metabolizat în ficat în proporție de aproximativ 22% după administrarea orală. Se elimină predominant urinar (aproximativ 50% din doza administrată oral se elimină în formă neschimbată) și numai 25% prin scaun. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3,1 ore. Nu trece în lichidul cefalorahidian decât în meningită; trece bariera placentară; nu ajunge în laptele matern.

- **indicații:** Tuberculoza pulmonară, tuberculoza miliară, pleurezia tuberculoasă, peritonita tuberculoasă, meningita tuberculoasă, tuberculoza genito-urinară, tuberculoza osteo-articulară și ganglionară. Se va asocia obligatoriu cu alte chimioterapice și antibiotice antituberculoase (administrat singur germeii dezvoltă rezistență).

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la etambutol. Nevrită optică. Prudență în sarcină, la copiii sub 13 ani, la bătrâni, la cei cu acuitate vizuală redusă, cu cataractă sau retinopatie diabetică, în insuficiența renală, la alcoolici și la marii fumători. Bolnavii tratați concomitent cu: antiinflamatorii nesteroidiene, disulfiram sau antimalarice de sinteză trebuie urmăriți cu atenție existând riscul nevritei optice. Apariția tulburărilor de vedere în timpul tratamentului impune oprirea acestuia. Preventiv, se va face controlul oftalmologic înainte de începerea tratamentului.

- **interacțiuni medicamentoase:** Antiacidele gastrice cu aluminiu în compoziție diminuează absorbția intestinală a etambutolului.

- **reacții adverse:** Nevrita optică cu pierderea parțială a vederii (reversibilă în câteva luni dacă se suprimă tratamentul imediat), febră, artralgiile, erupții cutanate alergice, prurit, cefalee, grețuri, vărsături, dureri abdominale, parestezii, stări confuzive, rareori nevrite periferice sau alterări pasagere ale funcției hepatice, hiperuricemie.

- **mod de administrare:** *Adulți:* oral, 15 mg/kg corp/zi, priză unică, pe stomacul gol, zilnic sau 40-50 mg/kg corp/zi de 2 ori pe săptămână asociat cu alt tuberculostatic (izoniazida, rifampicina, streptomina). În insuficiență renală: 10 mg/kg corp/zi, pentru un clearance al creatininei de 70 ml/min. *Copii:* oral, 25 mg/kg corp/zi.

Pirazinamida este un himioterapic antituberculos cu acțiune antibacterică intensă și rapidă. Se absoarbe practic în întregime, după administrarea orală și se distribuie larg în țesuturi. Traversează bariera hematencefalică numai în meningită. Este epurat în mare parte prin metabolizare. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 9 ore.

- **indicații:** Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară cu germeni rezistenți la izoniazidă și/sau rifampicină. Se va administra în asociere cu antituberculoase majore pentru a se evita instalarea rapidă a rezistenței.

- **contraindicații:** Alergie sau rezistență a germenilor la pirazinamidă. Afecțiuni hepatice, boală ulceroasă. Hiperuricemie, gută, porfirie. Prudență în diabet zaharat. Se evită sau se administrează cu prudență în sarcină și nu se administrează în timpul alăptării. Se va administra cu prudență la copii.

- **reacții adverse:** Relativ frecvente leziuni hepatice, icter (se recomandă controlul funcției hepatice, înainte de a începe tratamentul și în timpul acestuia, pentru evitarea lor). Uneori grețuri, vărsături, anorexie, febră, artralgi, urticarie, fotosensibilizare, disurie, anemie sideroblastică, hiperuricemie și gută.

- **mod de administrare:** *Adulți:* oral, 30 mg/kg corp - 1,5-2 g /zi, în 3-4 prize, postprandial sau 60 mg/kg corp (fără a depăși doza de 4 g) de 2 ori pe săptămână. *Copii:* 20mg/kg corp pe zi.

Isoniazida este un medicament utilizat în tratamentul tuberculozei, administrat de obicei pe cale bucală. Deoarece baciliile tuberculozei devin rapid rezistenți la izoniazidă, aceasta se administrează frecvent în asociere cu alte antibiotice. Efectele sale adverse includ: tulburări digestive și uscarea mucoasei bucale; dozele mari sau tratamentul prelungit pot produce inflamarea nervilor, care poate fi combatută prin includerea piri-doxinei (vitamina B6) în preparat. Sinonime: INH, hidrazida acidului izonicotinic.

2. *Chimioterapicele antituberculoase minore*

Etionamida acționează pe M. Tuberculozis, atât pe germenii extracelulari, cât și pe cei intracelulari, prin inhibarea sintezei proteice bacteriene. Provoacă frecvent tulburări digestive, psihice, neurologice și afective.

Cicloserina, Capreomicina, Rifabutina

13. Chinolonele

Acidul nalidixic (negram) este un chimioterapic de sinteza, foarte activ impotriva unor germeni gram negativi (Proteus mirabilis, Proteus morgani, Proteus vulgaris, Escherichia coli, Aerobacter, Klebsiella si unele tulpini de Pseudomonas). Dupa administrare per os, preparatul se resoarbe rapid din tractul digestiv, este metabolizat partial in ficat si se elimina rapid in urina (numai 4% prin fecale) impreuna cu un metabolit al sau - acidul hidroxinalidixic - dotat cu activitate antibacteriana similara. Valorile maxime ale concentratiei serice sunt atinse la aproximativ 2 ore dupa administrarea a 1 g de preparat. Acidul nalidixic isi mentine activitatea bactericida indiferent de pH-ul urinar. Administrarea preparatului nu este urmata de cristalurie, nici de micoze. Nu s-a constatat rezistenta incrucisata cu alte preparate antibacteriene.

- **indicatii:** Infectii urinare (cistita, uretrite, pielonefrite acute si cronice, litiaza si tuberculoza renala suprainfectata cu germeni gramnegativi, sensibili la acid nalidixic). Profilactic, inainte si dupa interventii in sfera urogenitala (adenomectomii de prostata, uretero- si uretroplastii, nefrectomii, cistectomii).

- **contraindicatii:** Infectii cu germeni rezistenti la acid nalidixic. Nu se recomanda administrarea in primul trimestru al sarcinii si in prima luna de viata.

- **precautii:** La bolnavii cu hepatopatii, nefropatii grave, epilepsie si ateroscleroza cerebrala.

- **reactii adverse:** Tulburari gastrointestinale (dureri abdominale, greata, varsaturi, diaree), fenomene alergice (rasuri cutanate, prurit, urticarii, eozinofilie, redoare articulara), reactii cutanate de fotosensibilizare. Mai rar se observa somnolenta, cefalee, ameteli, colestaza, parestezii, trombopenie sau anemie hemolitica. Uneori se inregistreaza tulburari de vedere (modificari in perceptia coloratiei obiectelor, diplopie, scaderea acuitatii vizuale),

reversibile la diminuarea posologiei. Psihoze toxice sau convulsive pot apărea la doze mari la persoane predispuse (cu epilepsie s.a.). La sugari și la copii se observă (rar) semne de hipertensiune intracraniană (bombarea fontanelor, edem pailar, cefalee) care dispar rapid, fără sechele, după întreruperea tratamentului.

- **mod de administrare:**

Adulți: 4 g/zi în primele 1-2 săptămâni (de 4 ori pe zi câte 2 capsule), apoi dacă este nevoie să se continue tratamentul câte 2 g/zi (de 4 ori pe zi câte o capsulă).

Copii: 0,055 g/kg corp/zi în 4 prize egale. În caz de terapie prelungită se impune scăderea dozei la 0,033 g/kg corp/zi. Se va evita asocierea cu nitrofurantoină care îi reduce activitatea.

Dacă tratamentul se continuă peste 14 zile, se impune efectuarea periodică a examenului hematologic și a probelor funcționale hepatice și renale. În cursul tratamentului bolnavii vor evita expunerea la soare (la apariția fotosensibilității se întrerupe tratamentul). Se impune, de asemenea, testarea periodică a sensibilității germenilor la acid nalidixic (rezistența se instalează relativ rapid).

Norfloxacin Agent antimicrobian oral cu spectru larg de activitate din grupa fluorochinolonelor. Spectrul său antimicrobian cuprinde o mare varietate de bacterii gramnegative incluzând *Pseudomonas aeruginosa* și enterobacteriacee (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* spp.), bacterii grampozitive (*Staphylococcus* spp., incluzând *S. aureus*, *S. saprophyticus*), tulpini rezistente la acidul nalidixic și alți agenți antimicrobieni. Nu este activă față de streptococi și anaerobi, cu excepția *Bacteroides ureolyticus*, *Clostridium perfringens* și unele specii de *Eubacterium*. Are acțiune slabă față de *Acinetobacter* și enterococi. Norfloxacină acționează prin afectarea replicării ADN din celula microbiană ca urmare a inhibării specifice a subunităților A ale ADN-girazei (efect bactericid)

- **farmacocinetică:** După administrare orală norfloxacină este rapid dar incomplet absorbită din tractul gastrointestinal, picul concentrațiilor serice de 1,5 -2 mcg/ml atingându-se în 1-2 ore după o doză de 400 mg. Absorbția este puțin întârziată când administrarea se face odată cu alimentele. Circulă slab legată de proteinele plasmatică (14%). Este larg distribuită în organism realizând concentrații terapeutice în ser, țesuturi și urină. În bilă, parenchimul renal și prostatic realizează concentrații ridicate (2 -14 ori) față de concentrațiile plasmatică simultane. Este metabolizată în ficat, metaboliții fiind excretați în urină

neconjugăți. Se elimină în urină ca atare (cca 30%) prin secreție tubulară și filtrare glomerulară. Clearance-ul renal ridicat și T1/2 de aproximativ 4 ore conduc la nivele terapeutice ale medicamentului în urină pentru 12 -24 ore după administrarea unei singure doze de 400 mg. În disfuncțiile renale, T1/2 variază de la 6,5 ore (forme ușoare și medii) la 7,7 ore (forme severe) ceea ce impune ajustarea dozelor.

- **indicații:** Infecții acute necomplicate, complicate și cronice ale tractului urinar; gastroenterita bacteriană acută; infecții gonococice acute (uretrite, faringite, cervicite); profilaxia stărilor septice la pacienții cu neutropenie, profilaxia diareei de călătorie și a infecțiilor cronice recurente ale tractului urinar.

- **mod de administrare:** Tratamentul se individualizează. Dacă nu este indicat altfel se recomandă: infecții urinare acute: 400 mg/zi, timp de 7-10 zile: la femei cu cistite necomplicate: 3 zile; infecții urinare cronice: 400 mg/zi timp de 12 săptămâni; dacă în primele 4 săptămâni rezultatele obținute sunt bune, doza poate fi redusă la 400 mg/zi; infecții gonococice acute (uretrite, faringite, cervicite): 800 mg ca doză unică sau 400 mg x 2/zi timp de 3-7 zile; gastroenterite bacteriene acute: 400 mg x 2/zi timp de 5 zile. În scop profilactic se recomandă în: profilaxia stărilor septice la pacienții cu neutropenie: 400 mg x 2/zi timp de 8 săptămâni; profilaxia diareei (de turism, călătorie): 400 mg/zi cu 24 ore înainte și 48 ore în timpul călătoriei; profilaxia infecțiilor recurente urinare: 200 mg seara timp de 1-2 ani. Se poate administra pacienților cu insuficiență renală dacă se menține diureza. În disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) dozele se reduc la jumătate sau intervalele se dublează. Nu se administrează la copii pentru că eficacitatea și siguranța nu sunt suficient testate.

- **reacții adverse:** În general este bine tolerat; reacțiile adverse cresc cu creșterea dozei și de obicei apar în primele 4 zile de tratament. Cele mai comune sunt: gastrointestinale: greață, vomă, dureri abdominale, constipație, diaree; neurologice: cefalee, amețeală, insomnie, depresie, agitație, somnolență, tremor, tulburări de vedere (mai rar); reacții alergice și dermatologice: erupții, eritem, urticarie, sindrom Stevens-Johnson (foarte rar); creșteri ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, ureei și creatininei serice; leucopenie, eozinofilie, scăderea valorilor hematolitelului (foarte rar).

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la medicament sau la oricare altă chinolonă; femei însărcinate și care alăptează.

- **precauții:** Se administrează cu prudență pacienților vârstnici, epileptici, cu antecedente neurologice, cu disfuncții hepatice și renale, miastenia gravis: se recomandă ajustarea dozelor și monitorizarea strictă a pacienților; în timpul tratamentului se va urmări cu atenție menținerea diurezei normale a pacientului.

- **interacțiuni:** Administrarea concomitentă cu: xantine (teofilină) conduce la creșterea concentrațiilor plasmaticice ale acestora și apariția reacțiilor adverse - se impune ajustarea dozelor; antiacidele ce conțin hidroxid de aluminiu, magneziu și sărurile de calciu, fier și zinc: reduc absorbția norfloxacinii - se recomandă ca administrarea norfloxacinii să se facă cu 4 ore înainte sau cu 2-4 ore după administrarea antiacidelor sau sucralfatului; anticoagulantelor: pot produce o creștere a timpului de sângerare - se recomandă controlul fracvent al timpului de protrombină; anestezicele: pot determina creșterea incidenței reacțiilor adverse ale norfloxacinii; probenecidul: reduce excreția urinară a norfloxacinii.

Supradozare: În cazul supradozării acute se impun: măsuri de golirea stomacului (lavaj gastric, laxative, cărbune); tratament simptomatic și asimptomatic dacă este nevoie. Este foarte importantă administrarea de lichide pentru prevenirea cristalizării.

Cinoxacina (cinobac) este un antibiotic de sinteză, destinat administrării orale. Cinoxacina este o chinolonă. Apare ca o substanță de culoare albă sau galben deschis, cristalizată. Cinoxacina se comercializează sub formă de capsule de 250 mg (0,95 mmol) și 500 mg (1,9 mmol). Formula moleculară a cinoxacinii este: $C_{12}H_{10}N_2O_5$, iar greutatea moleculară este de 262,22.

Cinoxacina este activă in vitro împotriva multor bacterii gramnegative aerobe, în special împotriva Enterobacteriaceae-lor. Cinoxacina inhibă sinteza acidului dezoxiribonucleic bacterian (ADN) și are acțiune bactericidă la orice pH urinar. A fost demonstrată rezistența încrucișată cu acidul nalidixic. Cinoxacina s-a dovedit a fi activă, atât in vitro cât și în infecțiile clinice, împotriva majorității tulpinilor bacteriene, după cum urmează (vezi "Indicații și utilizare"): Aerobi gramnegativi: Enterobacter species. Escherichia coli. Klebsiella species. Proteus mirabilis. Proteus vulgaris. Tulpinile de Enterococcus, Pseudomonas și Staphilococcus sunt rezistente. Rezistența bacteriană la cinoxacină s-a evidențiat în 4% dintre cazurile tratate.

- **indicații:** Cinoxacina este indicată în tratarea infecțiilor urinare la adult, atât a primoinfecțiilor cât și a celor recurente, cauzate de următoarele microorganisme: Escherichia Coli, Proteus vulgaris, Klebsiella (inclusiv Klebsiella pneumoniae) și tulpini de Enterobacter.

Cinoxacina este eficientă în prevenirea infecțiilor de tract urinar până la 5 luni, la femeile cu infecții de tract urinar recurente în antecedente. Testarea in vitro a sensibilității germenului, va fi efectuată înaintea administrării produsului sau în cazul în care este indicată clinic, în timpul tratamentului.

- **contraindicații:** Cinoxacina este contraindicată pacienților cu antecedente de hipersensibilitate la cinoxacină sau la alte chinolone.

- **precauții:** Siguranța și eficacitatea cinoxacinei la copii, adolescenți (sub 18 ani), gravide și femei care alăptează, nu a fost încă stabilită. Reacții de hipersensibilitate: (reacții anafilactice) grave, uneori letale, ce apar chiar la prima doză, au fost raportate la pacienții tratați cu agenți antimicrobieni aparținând clasei chinolonelor. Unele reacții au fost acompaniate de colaps cardiovascular, pierderea conștienței, tremurături, edem faringian sau facial, dispnee, urticarie și prurit. Doar câțiva pacienți prezintă în antecedente reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție alergică la cinoxacină, tratamentul se va întrerupe. Reacțiile acute de hipersensibilitate pot necesita un tratament cu epinefrină și alte măsuri de resuscitare, inclusiv oxigenoterapia, administrare de lichide și antihistaminice intravenos, corticosteroizi, amine presoare și protejarea căilor aeriene superioare, dacă starea clinică o indică. Convulsii și modificări ale electroencefalogramelor au fost raportate la câteva cazuri tratate cu chinolone. Nu a fost stabilită însă relația de cauzalitate. Convulsii, creșteri ale presiunii intracraniene și psihoze toxice au fost, de asemenea, raportate la pacienții tratați cu antibiotice aparținând acestei clase de produse. Chinolonele pot afecta sistemul nervos central (SNC), măbind excitabilitatea acestuia și favorizând apariția tremurărilor, agitației, confuziilor și halucinațiilor. Dacă aceste reacții apar la pacienții tratați cu cinoxacină, este necesară întreruperea tratamentului și inițierea măsurilor generale terapeutice. Ca și alte chinolone, cinoxacina va fi utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni ale SNC, cunoscute sau suspectate, ca ateroscleroza cerebrală, epilepsia și în prezența altor factori care favorizează apariția convulsiilor.

- **precauții speciale:** Deoarece cinoxacina este eliminată în special de rinichi, doza la pacienții cu insuficiență renală va fi mai mică decât doza uzuală. Administrarea cinoxacinei nu este recomandată la pacienții anurici. Expunerea la soare în cursul tratamentului cu cinoxacină poate determina reacții de fotosensibilizare moderate până la severe. Va fi evitată expunerea excesivă la soare, iar tratamentul va fi întrerupt la apariția fotosensibilizării. Cinoxacina se va utiliza cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică. Informații pentru

pacient. Pacienții vor fi informați că cinoxacina poate fi administrat concomitent cu alimentația sau independent de orarul meselor. Pacienții vor ingera o cantitate crescută de lichide. Deoarece antiacidele sau sucralfatul afectează absorbția anumitor chinolone, nu se vor administra antiacide sau sucralfat două ore înainte și după administrarea cinoxacinei. Pacienții vor fi avertizați să evite expunerea excesivă la soare în timpul tratamentului cu cinoxacină. Dacă fotosensibilizarea apare, terapia cu cinoxacin va trebui întreruptă. Administrarea cinoxacinei poate fi asociată cu apariția reacțiilor de hipersensibilizare chiar după o singură doză. Terapia va fi întreruptă la apariția primului semn de reacție alergică sau a eritemului cutanat. Cinoxacina poate determina amețeli și fotofobie; de aceea este indicat ca pacienții să cunoască efectele secundare ale terapiei înainte de conducerea automobilului, manipularea mașinilor sau angajarea într-o activitate care solicită capacitatea de concentrare și atenția. Pacienții vor fi avertizați asupra faptului că cinoxacina poate amplifica efectele teofilinei și cofeinei. Există posibilitatea acumulării cofeinei, atunci când în cursul terapiei cu cinoxacină sunt consumate produse ce conțin cofeină.

- **interacțiuni medicamentoase:** Nivele plasmatică ridicate ale teofilinei au fost raportate la utilizarea concomitentă de anumite chinolone. Există rapoarte asupra apariției reacțiilor adverse ale teofilinei la utilizarea concomitentă a teofilinei și chinolonelor. De aceea, monitorizarea nivelurilor plasmatică ale teofilinei va fi luată în considerare și dozele de teofilină vor fi ajustate în funcție de acestea. Chinolonele au demonstrat, de asemenea, că interferează cu metabolismul cofeinei. Acest fapt poate duce la scăderea clearance-ului cofeinei și la o prelungire a timpului de înjumătățire a acesteia. Cu toate că aceste interacțiuni nu au fost raportate în cazul cinoxacinei, precauția este necesară în cazul în care se asociază cu produse ce conțin cofeină. Antiacidele sau sucralfatul interacționează semnificativ cu absorbția anumitor chinolone, fapt reflectat în nivele urinare scăzute. De asemenea, administrarea concomitentă a cinoxacinului și a preparatelor de fier sau a multivitaminelor conținând zinc, scad nivelele urinare ale cinoxacinei. Chinolonele, inclusiv cinoxacina, pot amplifica efectul anticoagulantelor orale de tipul warfarinei și derivaților acesteia. Când aceste produse sunt administrate concomitent, va trebui monitorizat cu atenție timpul de protrombină și celelalte teste care explorează coagularea. Convulsiile au fost raportate la pacienții care utilizează alte chinolone concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene de tipul fenbufenului. Studiile efectuate pe animale au demonstrat creșterea probabilității de apariție a convulsiilor atunci când aceste două produse sunt administrate concomitent. Medicii au pus

la dispoziție această informație cu scopul de a atrage atenția asupra seriozității interacțiunii dintre cinoxacin și anumite antiinflamatoare nesteroidiene atunci când acestea sunt administrate concomitent. Creșteri ale nivelelor plasmatiche ale ciclosporinei au fost observate la administrarea concomitentă de chinolone și ciclosporină. *Sarcină*, efecte teratogene: Studii efectuate pe șoareci și șobolani cu doze de cinoxacină de 10 ori mai mari decât doza umană zilnică, nu au evidențiat afectarea fertilității sau a fătului la administrarea de cinoxacină. Nu există studii adecvate și riguroase ale efectului asupra sarcinii la femei. Cinoxacina va fi utilizată în sarcină numai dacă beneficiul justifică riscul potențial pe care acesta îl reprezintă pentru făt. *Femeile care alăptează*: Nu se cunoaște excreția cinoxacinei în laptele matern. Deoarece alte medicamente din această clasă sunt excretate prin laptele matern și din cauza reacțiilor adverse pe care cinoxacina le poate da la sugari, va trebui luată o decizie în ceea ce privește întreruperea alăptatului sau a tratamentului, luându-se în calcul importanța tratamentului pentru mamă. Utilizarea la *copii*: Siguranța și eficiența produsului la copii și adolescenți sub 18 ani nu a fost încă stabilită.

- **reacții adverse:**

Gastrointestinale: Greața a fost raportată cel mai frecvent și apare la cel puțin 3 pacienți din 100. Alte efecte adverse, mai rar întâlnite (1 din 100), au fost: anorexia, vărsăturile, colici/dureri abdominale, gust neplăcut și diaree. Sistem nervos central: Cele mai frecvente efecte adverse au fost cefaleea și amețelile, raportate la 1 pacient din 100. Alte efecte adverse posibil legate de administrarea cinoxacinei au fost: insomnia, amețelile, tremurăturile, fotofobia și tinnitus. Acestea au fost raportate la mai puțin de 1 la 100 de pacienți.

Hipersensibilitate: Eritem cutanat, urticarie, prurit, edeme, angioedeme și eozinofilie, au fost raportate la mai puțin de 3 pacienți din 100. Cazuri rare de reacții anafilactice au fost, de asemenea, raportate. Necroliza toxică tegumentară a fost extrem de rar raportată. Eritemul multiform și sindromul Stevens-Johnson au fost raportate atât la cinoxacină cât și la alte antibiotice din această clasă.

Hematologice: Rare cazuri de trombocitopenie.

Alte reacții: Ocazional au fost raportate creșteri tranzitorii ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, ureei, clearance-ului la creatinină. Toate reacțiile adverse observate la această clasă de medicamente sunt reversibile.

Supradozare:

Semne și simptome: Simptomele consecutive supradozajului de cinoxacină pot include: anorexie, grețuri, vărsături, epigastralgiile și diaree. Severitatea epigastralgiilor și a diareei este legată de doză. Cefaleea, amețelile, insomnia, fotofobia, tinnitus și tremurăturile au fost raportate la câteva cazuri. Dacă sunt prezente și alte simptome, acestea sunt probabil secundare unei boli de bază, unei reacții alergice sau ingestiei unui alt medicament cu potențial toxic.

Tratament: În tratamentul supradozajului se va lua în considerare posibilitatea unor supradoze multiple, interacțiunile medicamentoase și o neobișnuită cinetică a medicamentului la pacientul respectiv. Pacienții care au ingerat o supradoză de cinoxacină vor fi hidratați corespunzător pentru a preveni cristaluria. Este indicată protejerea căilor aeriene superioare, iar ventilația și circulația vor fi susținute. Printr-o monitorizare meticuloasă vor fi menținute în limite acceptabile semnele vitale ale pacientului, gazele sanguine, electroliții etc. Absorbția medicamentului din tractul gastrointestinal poate fi redusă prin administrarea de cărbune activ, care în multe cazuri este mai eficient decât vărsăturile provocate sau lavajul gastric; cărbunele va fi administrat singur sau va fi însoțit de lavajul gastric. Repetarea în timp a dozelor de cărbune activ poate accelera eliminarea unor medicamente deja absorbite. Căile aeriene superioare vor fi protejate când se încearcă efectuarea lavajului gastric sau administrarea cărbunelui. Diureza forțată, dializa peritoneală, hemodializa sau hemoperfuzia cu cărbune, nu s-au stabilit a fi benefice în tratarea supradozajului cu cinoxacină.

- **posologie:** Doza uzuală pentru tratarea infecțiilor urinare la adult este de 1 g/zi, administrat pe cale orală în 2 sau 4 prize (500 mg respectiv 250 mg), timp de 7 până la 14 zile. Doza pentru infecțiile de tract urinar recurente, cronice sau complicate este de 1 g/zi administrat în două doze a 500 mg fiecare sau patru doze a 250 mg fiecare. Uroculturi frecvente și aprecierea stării clinice sunt necesare în cursul tratamentului infecțiilor cronice de tract urinar și pot fi necesare încă câteva luni după încheierea tratamentului. Cu toate că microorganismele susceptibile pot fi eradicate la câteva zile după inițierea tratamentului, acesta va fi continuat respectând indicațiile. Afecțiuni renale: Când funcția renală este compromisă, reducerea dozelor este necesară. După o doză inițială de 500 mg va fi utilizată o terapie de întreținere. Dozarea se va face funcție de valoarea clearance-ului la creatinină, mergând de la 250 mg de 3 ori pe zi (insuficiența renală moderată: Cl creatinină= 80-50 ml/min.), până la 250 mg o dată pe zi (insuficiența renală severă: Cl creatinină= < 20 ml/min.).

Administrarea cinoxacinei la pacienții anurici este contraindicată. Tratamentul profilactic: O singură doză de 250 mg înainte de culcare, timp de cinci luni, s-a demonstrat a fi eficientă la femeile cu infecții de tract urinar în antecedente. Păstrarea se va face la temperatura camerei, între 15 - 30 grade Celsius.

Nitrofurantoina (nitrofurantoin) este un antibacterian cu spectru larg, realizează în urină concentrații bacteriostatice sau bactericide pentru mare parte din germenii infecțiilor urinare; sunt sensibili majoritatea colibacililor și alți bacili coliformi, parte din tulpinile de *Klebsiella-Aerobacter*, stafilococul auriu și enterococul; rezistența se dezvoltă rar. După administrarea orală realizează concentrații eficiente numai în urină.

- **indicații:** Infecții urinare acute - bacteriurie vezicală, pielonefrită, profilaxia de durată a infecțiilor urinare recurente (după ce urina a fost sterilizată printr-un chimioterapic eficient).

- **mod de administrare:** *Adulți:* în infecțiile acute 1/2-1 comprimat (50 sau 100 mg de 4 ori/zi, la mese), 1-2 săptămâni; pentru profilaxie 1/2-1 comprimat în fiecare seară, timp îndelungat. *Copii (mai mari de 1 an):* 4-5 mg/kg corp și zi în 4 prize, în infecțiile acute; 2,5 mg/kg corp și zi în infecțiile cronice.

- **reacții adverse:** Uneori greață, vomă, diaree, colici abdominale, erupții cutanate, edem angioneurotic, reacții antifilactoidice, febră, infiltrații pulmonare alergice, cefalee, amețeli, nistagmus, somnolență, dureri musculare; rareori parestezii, polinevrite (mai ales la bolnavi cu insuficiență renală, diabet, hipovitaminoză B, dezechilibru electrolitic, debilitate marcată), anemie megaloblastică, anemie hemolitică (la cei cu deficit de glucoză-6-fosfat-dihidrogenază), leucopenie, parotidită, hepatită, icter colestatic, fibroză pulmonară, sindrom lupoid.

- **contraindicații:** Alergie la nitrofurantoină, deficit de G-6-PD, oligurie, anurie, insuficiență renală avansată (clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut); prudență în timpul sarcinii și alăptării, se evită în ultima perioadă a sarcinii, la nou-născuți și sugari (poate provoca hemoliză și culoarea galbenă a dinților); prudență la debilitați, în insuficiența renală ușoară (doze mai mici), în prezența dezechilibrului electrolitic și la diabetici; tratamentul se întrerupe dacă apar parestezii sau reacții pulmonare. Nu se asociază cu acid nalidixic (antagonism).

14. Antifungicele

Fungii sunt un mare grup de organisme multinucleate, cu nucleii de tip eucariot, dispersați într-un unocit micelial lipsit de pigmenți fotosintetici și acoperit cu un perete celular polizaharidic, adesea septat. Structura celulară și nutriția absorbtivă individualizează suficient aceste organisme pentru a forma un regn separat, regnul *Fungi*. Majoritatea fungilor sunt organisme saprofite care trăiesc pe materie organică moartă. În mediul umed se multiplică bine la temperatura camerei, unii și la temperatura frigiderelor, dar creșterea este sensibil accelerată în atmosfera caldă. Prezența zaharurilor în mediu le favorizează creșterea. În aceste condiții pot acapara și medii acide defavorabile dezvoltării bacteriilor.

Studiul substanțelor antibiotice antifungice este în plină dezvoltare datorită necesității de a combate îmbolnăvirile micotice de suprafață sau viscerale care sunt în deplină creștere datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și imunosupresivelor. După modul și locul de acțiune aceste substanțe pot fi împărțite în fungicide care acționează local și fungicide care pot acționa și sistemic.

Antimicoticele sunt substanțe active față de diferite ciuperci patogene, având un spectru îngust sau larg; multe au toxicitate mare și sunt folosite doar local.

Amfotericina B (amphotericin B, fungizone) este un antibiotic macrolidic polienic produs de *Streptomyces nodosus*. Structura chimică este caracterizată printr-un inel lactonic de dimensiuni mari (cu 38 atomi de carbon) și prin prezența a 7 duble legături conjugate (heptenă). Foarte eficace față de câțiva fungi patogeni, îndeosebi față de levurile din genul *Candida*, este folosită intravenos pentru tratamentul infecțiilor sistemice grave. Toxicitatea mare, mai ales pentru rinichi, reprezintă un factor limitativ important. Administrată oral sau topic, amfotericina B poate fi utilă pentru tratamentul și profilaxia candidozelor cutaneo-mucoase, fiind lipsită de riscurile toxice ale administrării sistemice, deoarece nu se absoarbe practic prin mucoase și piele.

Spectrul antimicotic cuprinde, pentru concentrații inhibitorii de 0,03-1 μg/ml (care pot fi obișnuite în plasmă la dozele terapeutice), următorii fungi: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatidis*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhodotorhula*, *Sporothrix schenki*, *Torulopsis glabrata*, ca și amebele din genul *Naegleria*. Sensibilitatea *in vitro* nu este

întotdeauna corelată cu eficacitatea terapeutică. Alte antibiotice, asociate amfotericinei B, pot avea efecte sinergice: flucitozina față de *Candida*, *Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus*, rifampicina față de *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum* și *Candida*, minociclina față de *Candida* și *Cryptococcus neoformans*.

Amfotericina B acționează fungistatic sau fungicid, în funcție de agentul patogen și de concentrație. Molecula, care cuprinde porțiuni lipofile și hidrofile, se leagă ireversibil de ergosterol și alți steroli specifici din membrana celulelor fungice. Se formează pori membranari prin care se pierde potasiu, alți ioni, macromolecule, cu consecințe toxice. Acțiunea sinergică cu alte antibiotice este atribuită ușurării pătrunderii acestora în celule prin membrana lezată. Este posibil ca anumite efecte toxice la nivelul organismului gazdă să fie datorate legării de colesterolul din compoziția membranei celulelor organismelor superioare.

Deși rezistența poate fi indusă *in vitro* pentru anumite tulpini ale unor fungi (*Candida albicans*, *Coccidioides immitis*), dezvoltarea rezistenței *in vivo* este excepțională. Rezistența este atribuită scăderii cantității de ergosterol din membrană sau modificării structurii acestuia, cu micșorarea capacității de legare a antibioticului.

În afara acțiunii antibiotice, amfotericina B are proprietăți imunostimulante referitoare atât la imunitatea umorală, cât și la cea celulară. Semnificația clinică a acestei proprietăți nu este precizată.

După injectarea intravenoasă a unei doze de 50 mg se realizează o concentrație plasmatică maximă de 0,5-2 μg/ml; concentrația în platou se menține în jurul a 0,3-0,5 μg/ml. Antibioticul se leagă în proporție de peste 90% de proteinele plasmatică. Are un volum de distribuție de 0,76 l/kg. Pătrunde în pleură, peritoneu și sinovială, realizând concentrații de 60-70% față de cele plasmatică când seroasele sunt inflamate. Concentrația în lichidul cefalorahidian este mică. Trece în umoarea apoasă, dar puțin în umoarea vitroasă. Traversează placenta cu ușurință, trece în cantități mici în lichidul amniotic. Este epurată îndeosebi prin metabolizare și se elimină lent prin urină, în cea mai mare parte sub formă de metaboliți. Se elimină și prin bilă. Timpul de înjumătățire este de 15 zile.

Amfotericina B se introduce în perfuzie intravenoasă (atunci când este indicată în micozele sistemice). Doza pentru o dată se dizolvă în 500 ml soluție glucozată izotonă (la un pH mai mare de 4,2) și se introduce în decurs de 8-10 ore. Soluția trebuie preparată extemporaneu. Adăugarea altor medicamente în soluția per-fuzabilă trebuie evitată. Tratamentul se începe cu o doză test de 1 mg (introdusă în timp de 20-30 minute, sub

controlul presiunii arteriale, pulsului, respirației și temperaturii). În continuare se crește treptat cu câte 5 mg, ajungând până la 0,5-1 mg /kg și zi (în funcție de gravitatea infecției), fără a depăși 50 mg. Perfuziile se fac zilnic sau la 2 zile. Doza totală pentru o cură este în mod obișnuit de 1-3 g, administrate în decurs de 6-12 săptămâni, în candidozele sistemice sunt suficiente doze mai mici - 100-300 mg - introduse în decurs de 4-18 zile. Pentru evitarea unor reacții adverse se pot administra acid acetilsalicilic, antihistaminice sau, la nevoie, 25 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos la începutul perfuziei, în meningite este necesară injectarea intrarahidiană (în plus față de administrarea intravenoasă), câte 0,1-0,5 mg dizolvate în 5 ml apă distilată, apoi diluate cu lichid cefalorahidian și introduse lent, de 1-3 ori/săptămână. Antibioticul poate fi introdus direct în vezica urinară, în cavitățile pulmonare (prin cateter), intraarticular; în infecțiile oculare poate fi instilat în sacul conjunctival (ca soluție 1‰); de asemenea poate fi injectat intravitros, subconjunctival sau episcleral.

Amfotericina B este indicată în unele infecții micotice sistemice grave, în care poate salva viața bolnavului. Beneficiul terapeutic este evident în meningita cu *Candida* (mai puțin în septicemie și în endocardită), în aspergiloza invazivă (când ciuperca este sensibilă), în histoplasmoza progresivă severă sau forma cavitară cronică, în coccidioidomicoza diseminată sau meningeală, în meningită și alte forme diseminate de criptococoză (în asociație cu flucitozina), în toate formele active de blastomicoză. De asemenea este eficace în meningoencefalita cu *Naegleria gruberi*.

Toxicitatea amfotericinei B este mare, în timpul perfuziei se produc, deseori, stare de rău, febră și frisoane, anorexie, greață, vomă, diaree, mialgii, artralгии, flebită locală; modificările tensionale și aritmiile cardiace (excepțional fibrilație ventriculară) sunt mai rare. Ocazional apar reacții alergice manifestate prin congestie, hipotensiune, dispnee, în cursul tratamentului se instalează progresiv o anemie normocitară normocromă (datorită probabil unui deficit de eritropoietină); leucopenia și trombocitopenia sunt rare.

Principala problemă în folosirea amfotericinei este nefrotoxicitatea sa marcată.

Circa 80% din bolnavi prezintă valori crescute ale creatininei și ureei în sânge, hematurie, cilindrurie; urina este diluată, se pierde potasiu și bicarbonat. Hipokali-emia cu acidoză, relevantă în 20% din cazuri, determină slăbiciune musculară și modificări electrocardiografice. Rareori apare o insuficiență renală acută, cu stare de șoc. Aspectul anatomopatologic este de tubulopatie distală. Fenomenele sunt de regulă lent reversibile. Afectarea rinichiului este severă pentru dozele mari (depășind 3 g/cură).

Introducerea intrarahidiană poate fi cauză de cefalee, dureri lombare și în membrele inferioare, paretezii și alte tulburări de sensibilitate, dificultate în micțiune.

Tratamentul cu amfotericină B trebuie efectuat obligatoriu în spital. Este necesară supravegherea funcției renale (dozarea ureei și a creatininei săptămânal); afectarea rinichiului impune oprirea medicației sau micșorarea dozei (în funcție de situația clinică). De asemenea, se controlează formula sanguină și echilibrul electrolitic. Nu se asociază cu alte medicamente nefrotoxice.

Flucitozina (flucytozine, ancobon, ancotil) este o fluorpirimidină înrudită cu fluorouracilul.

Spectrul antifungic, mai îngust decât cel al amfotericinei B, cuprinde majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans* și parte dintre tulpinile de *Candida*, care sunt inhibitate la concentrații până la 25 μg/ml. Unele tulpini de *Aspergillus*, ca și unele specii de *Cladosporium*, sunt de asemenea sensibile. Rezistența se dezvoltă frecvent în timpul tratamentului, mai ales dacă dozele utilizate sunt prea mici.

Acțiunea antifungică este exercitată prin intermediul fluorouracilului, care se formează din flucitozină la nivelul microorganismelor sensibile. Fluorouracilul inhibă timidilat sintetaza, împiedicând consecutiv sinteza ADN.

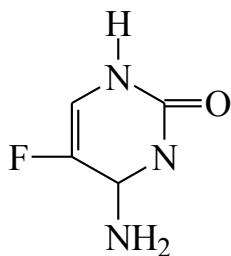
Flucitozina se absoarbe repede din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 84%. Doza de 2 g administrată oral realizează după 2-4 ore o concentrație plasmatică maximă de 30-40 μg/ml. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de numai 4%. Timpul de înjumătățire este de 4,2 ore. Se distribuie larg în țesuturi. Trece în lichidul cefalorahidian, unde realizează o concentrație de 75% față de cea plasmatică. Se elimină prin urină, 99% sub formă neschimbată. Insuficiența renală crește nivelul plasmatic.

Flucitozina se administrează obișnuit pe cale orală în doză de 100-200 mg/kg și zi, fracționat la intervale de 6 ore. Intervalul între doze se prelungește în insuficiența renală, în funcție de clearance-ul creatiniei (când clearance-ul este de 10-20 ml se administrează o singură doză în 24 de ore); în aceste condiții este de dorit controlul concentrației plasmatică. În cazurile grave pot fi folosite temperai- perfuzii intravenoase cu aceleași doze. Există și preparate destinate aplicării locale (introducere prin sondă, pansamente).

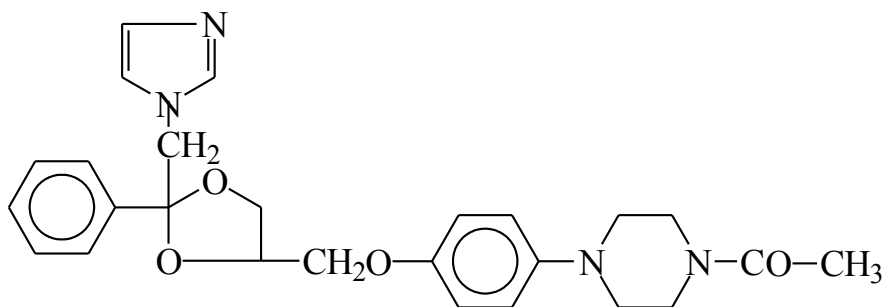
Flucitozina este indicată în infecții cu lungi sensibili: în candidoze - infecții urinare, septicemii, granuloame, în criptococoză pulmonară și meningeală, în cromomicoze și în

unele forme de aspergiloză. Uneori este avantajoasă asocierea cu amfotericină B - de exemplu în meningita criptococică.

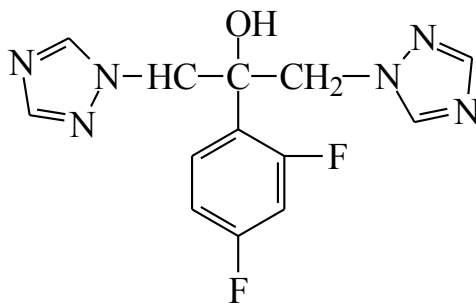
Flucitozina este mai bine suportată decât amfotericină B, reacțiile adverse grave fiind rare. Provoacă frecvent greață și diaree, mai rar vărsături. Uneori apar erupții maculopapulare. La circa 5% din bolnavi se produc trombocitopenie, leucopenie, anemie, rareori aplazie medulară și agranulocitoză; afectarea sângelui apare mai ales la dozele mari (când nivelurile plasmatice depășesc 100 ug/ml) și la bolnavii cu insuficiență renală. Dozele mari pot provoca, de asemenea, alopecie. Ocazional se produc creșteri ale transaminazelor și fosfatazei alcaline, care semnaleză afectarea toxică a ficatului.



Flucitozina



Ketoconazol



Fluconazol

Structura chimică a flucitozinei, ketoconazolului și fluconazolului

Ketoconazolul (ketoconazole, fungicide, nizoral, sostatin) este un antimicotic din grupa derivaților de imidazol, eficace oral în micozele sistemice.

Are activitate antimicotică cu spectru larg. Este activ, *in vitro*, față de numeroase fungii și mucegaiuri, dar rezultatele nu pot fi întotdeauna transpuse în terapeutică. Miconazolul s-a dovedit eficace clinic în infecții sistemice cu *Blastomyces dermatitidis*, *Candida sp.*,

Coccidioides immitis, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora sp.*
Dezvoltarea rezistenței este rară.

Intoxicarea ciupercilor se datorește, probabil, împiedicării transformării lanosterolului în ergosterol, o componentă esențială a membranei celulelor fungice. Ketoconazolul, ca și alți derivați imidazolici, inhibă enzima responsabilă de această reacție - lanosterol demetilaza - posibil secundar afectării citocromului P 450.

Ketoconazolul administrat oral se dizolvă în sucul gastric acid și se absoarbe. Doza de 200 mg realizează după 1-2 ore concentrația plasmatică maximă de 3,5 μg/ml. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de peste 99%. Se distribuie limitat. Pătrunde în lichidul cefalorahidian în cantități mici, ineficace. Este epurat în majoritate prin metabolizare în ficat. Se elimină în mare parte prin bilă, mai puțin prin urină (mai puțin de 1% neschimbat). Timpul de înjumătățire este dependent de cantitatea administrată - 1 1/2 ore pentru doza de 200 mg, 4 ore pentru 800 mg.

Ketoconazolul este indicat în diferite infecții micotice sistemice și de organ: histoplasmoză, blastomicoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză.

De asemenea, poate fi util în candidoze (cutaneo-mucoasă, orală, vaginală) și în micoze ale pielii, părului și mucoaselor, care nu răspund la tratamentul local. Deoarece răspunsul este lent, ketoconazolul este avantajos în formele cronice, mai puțin în infecțiile acute, grave.

Se administrează oral, obișnuit o singură doză a 200 mg/zi (la masă), crescând la nevoie la 400 mg o dată/zi. Tratamentul se face până când testele clinice și de laborator indică terminarea infecției, în micozele sistemice sunt deseori necesare 6 luni de tratament sau mai mult. În candidoză administrarea se face cel puțin 2 săptămâni; formele cutaneo-mucoase cronice necesită obișnuit un tratament de întreținere.

Ca reacții adverse, sunt relativ frecvente (1-3%) greața și voma, durerile abdominale, pruritul, ceva mai rare cefaleea, amețelile, somnolența, diareea. Ketoconazolul poate provoca creșterea enzimelor hepatice, obișnuit tranzitorie; uneori apar simptome clinice de hepatită toxică. Leziunile, de tip hepato-celular, sunt de regulă reversibile la oprirea medicației, dar au fost semnalate cazuri rare cu evoluție gravă, în timpul tratamentului este necesar controlul transaminazelor și oprirea medicației dacă disfuncția hepatică se menține. Dozele mari de ketoconazol inhibă formarea testosteronului și a corticosteroidilor (probabil

consecutiv micșorării activității enzimelor citocromului P 450). În cazuri rare se produc oligospermie, impotență sexuală, ginecomastie. Reacțiile anafilactice sunt posibile, dar rare.

Au fost descrise câteva interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Medicația inhibitorie a secreției gastrice acide - anticolinergicele și, mai ales, cimetidina - micșorează disponibilitatea ketoconazolului pentru absorbție (mediul acid condiționează dizolvarea substanței). Rifampicina scade concentrația plasmatică a ketoconazolului (prin inducție eozimatică), de aceea cele 2 medicamente nu trebuie administrate concomitent. Asocierea cu fenitoina modifică metabolizarea ambelor substanțe (este necesar controlul concentrației plasmatică). Ketoconazolul crește concentrația plasmatică a ciclosporinei.

Asocierea cu anticoagulantele cumarinice mărește riscul accidentelor hemoragice, iar asocierea cu antidiabeticele orale poate fi cauză de reacții hipoglicemice (se ajustează dozele).

Miconazolul (miconazole, daktar) este un alt derivat imidazolic, care are proprietăți antimicotice cu spectru larg. Este folosit mai ales local. Introdus în perfuzie intravenoasă este de utilitate limitată, fiind indicat în diferite micoze sisternice și de organ, mai ales când alte chimioterapice adecvate s-au dovedit ineficace sau sunt contraindicate. Poate provoca reacții adverse, uneori grave, datorite atât substanței active, cât și solventului (polioxietilen 40 - oleu de ricin). Au fost semnalate reacții alergice, chiar șoc anafilactic, dureri anginoase și, pentru tratamentul prelungit, hiperlipidemie, inhibarea agregării plachetare, modificarea proprietăților reologice ale sângelui.

Fluconazolul (fluconazole, diflucan, syscan) este un bistriazol, care *in vitro* are potență antimicotică mai mică decât ketoconazolul. Este mai activ în infecțiile fungice provocate la animalele de laborator - mărește supraviețuirea în condițiile unui inocul letal de *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*. Ca și în cazul derivaților de imidazol, acțiunea antimicotică se datorește împiedicării sintezei sterolilor membranari specifici, datorită inhibării enzimelor citocromului P 450.

Fluconazolul se absoarbe bine după administrarea orală, având o biodisponibilitate mai mare de 90%. Absorbția nu este modificată de alimente, antiacidele gastrice sau cimetidină. Doza de 100 mg și 400 mg realizează o concentrație plasmatică maximă de 1,9 μg/ml, respectiv 6,7 μg/ml; după un tratament de 6-10 zile nivelele plasmatică maxime cresc de 2,5 ori. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 11%. Distribuția este largă, în apa totală din organism (volum de distribuție 0,8 l/kg). Concentrația în lichidul cefalorahidian,

salivă, spută și secreția vaginală corespunde aproximativ celei plasmatice. Este epurat în majoritate prin eliminare renală - se elimină 80% sub formă neschimbată prin urină. Timpul de înjumătățire este de circa 30 ore, fiind prelungit de insuficiența renală.

Fluconazolul se administrează obișnuit pe cale orală. Este indicat în *candidoza digestivă superioară* - după o doză inițială de 200 mg se recomandă 100 mg o dată/zi, timp de cel puțin 2 săptămâni pentru localizarea orofaringiană și cel puțin 5 săptămâni pentru cea esofagiană. Rezultatele obținute la bolnavii cu SIDA și candidoză orofaringiană asociată, au arătat o vindecare clinică a micozei în 88-100% din cazuri și negațivarea culturilor în proporție de 50-90%, eficacitatea fiind similară cu cea a ketoconazolului. În candidoză vaginală acută o singură doză orală de 150 mg provoacă vindecare la aproximativ 80% din femei (evaluare după 1-2 luni de la terminarea tratamentului), rezultat comparabil cu cel obținut prin clotrimazol intravaginal 3 zile sau ketoconazol oral 5 zile. În candidoză severă se administrează o doză inițială de 400 mg, apoi câte 200 mg o dată/zi (la nevoie 400 mg), timp de cel puțin 4 săptămâni, în meningita criptococică se recomandă aceleași doze mari, timp de 10-12 săptămâni după negativarea culturilor din lichidul cefalorahidian; la bolnavii cu SIDA se continuă cu 200 mg/zi, ca tratament supresiv. Pentru această indicație s-au obținut vindecări sau ameliorări nete în aproximativ 60% din cazuri, comparabil cu rezultatele realizate de amfotericina B. Există și preparate injectabile - doza intravenoasă este aceeași cu cea orală, în caz de insuficiență renală cantitatea de medicament pentru 24 ore se scade la 1/2 sau la 1/4 pentru un clearance al creatininei de 21-50 ml, respectiv 11-20 ml/ minut.

Fluconazolul este relativ bine suportat. Frecvența globală a reacțiilor adverse este în jurul a 16%; în 1,5% din cazuri ele fac necesară întreruperea tratamentului. Se pot produce greață, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, erupții cutanate, pozitivarea testelor hepatice. Rareori apar fenomene hepatotoxice, favorizate de starea generală alterată sau de asocierea cu alte medicamente potențial toxice pentru ficat. La bolnavii cu SIDA au fost semnalate câteva cazuri de dermatită exfoliativă, dar legătura cu medicamentul nu este certă.

Fluconazolul poate crește concentrația plasmatică a fenitoinii, anticoagulantelor orale, sulfamidelor antidiabetice, ciclosporinei. Rifampicina poate micșora concentrația plasmatică a fluconazolului (prin inducție enzimatică), iar diureticele tiazidice o pot crește. Aceste asocieri trebuie evitate sau dozele trebuie ajustate corespunzător.

Itraconazolul (itraconazole, orungal, sempera, siros, sporanox), un alt antimicotic tiazolic activ pe cale orală, este recomandat pentru tratamentul aspergilozei invazive, al meningitei criptococice și în alte micoze grave. Se administrează 200 mg de 2 ori/zi timp de câteva luni. Doze mai mici - 100 mg de 2 ori/zi timp de 1-3 săptămâni - pot fi utile în dermatomicoze și în keratitele micotice. Ca reacții adverse poate provoca tulburări gastrointestinale, cefalee, amețeli, reacții alergice, ocazional creșterea enzimelor hepatice, foarte rar sindrom Stevens-Johnson. Pentru dozele mari administrate timp îndelungat se pot adăuga hipokaliemie (uneori marcată), edeme, căderea părului, foarte rar nevrită periferică.

Rifampicina și fenitoina pot scădea nivelul plasmatic al itraconazolului (prin inducție enzimatică), de aceea asocierea este contraindicată. Itraconazolul mărește concentrația plasmatică a ciclosporinei - doza acesteia trebuie redusă. Antiacidele și cimetidina pot micșora biodisponibilitatea itraconazolului - se administrează la cel puțin 2 ore pentru antimicotic.

Terbinafina (terbinafine, lamisil), un derivat alilaminic, este un antimicotic cu spectru larg. Se absoarbe bine din intestin. Se distribuie preferențial în piele, sudoare, sebum și unghii. Este epurată prin metabolizare hepatică și eliminare renală, cu un timp de înjumătățire lung. Se administrează oral pentru tratamentul dermatofitiilor. Doza recomandată este de 250 mg o dată/zi câteva săptămâni (sau câteva luni pentru localizările unghiale). În insuficiența hepatică și renală doza se reduce. Este utilizată și topic sub formă de cremă 1%. Ca reacții adverse provoacă uneori anorexie, greață, diaree, dureri abdominale, erupții cutanate, artralgii, mialgii. Au fost semnalate cazuri rare de disfuncție hepatică, hepatită, reacții cutanate grave de tip eritem multiform sau sindrom Stevens-Johnson. Cimetidina poate crește concentrația plasmatică a terbinafinei, iar rifampicina o poate scădea

15. *Chimioterapicele active în boli produse de protozoare*

1. *Chimioterapicele antimalarice* sunt chimoiterapice cu acțiune elctivă asupra paraziților din genul plasmodium (vivax,, malaria, ovale, falciparum). Ele reprezintă agentul etiologic al malariei.

Există mai multe grupe chimice:

- derivați de 4- aminochinolină: **Clorochina**;
- derivați de 8- aminochinolină: **Primachina**;
- diaminopirimidine: **Pirimetamina și Trimetoprimul**;
- derivați chinolonici: **Chinina și Meflochina**.

Antimalaricele acționează în diferite faze ale dezvoltării și înmulțirii parazitului având acțiune schizontocidă hematică și tisulară sau gametocidă. Acestea din urmă se pot folosi pentru profilaxia epidemiologică a bolii, deoarece pot opri răspândirea malariei.

Clorochina este chimioterapicul folosit în mod obișnuit în tratamentul curativ sau profilactic al malariei. Acțiunea ei plasmodică se datorează fixării de ADN, cu inhibarea consecutivă a sintezei acizilor nucleici și a proteinelor. Ea se acumulează în concentrații mari în eritrocitele parazitare, fapt ce explică acțiunea sa selectivă.

Clorochinei i se mai atribuie și proprietăți antiinflamatoare de tip particular, ea putând fi utilizată în tratamentul de fond al pliartritei.

Primachina are acțiune plasmodicidă față de paraziții din ficat și de formele sexuate din sânge. Acționează similar clorochinei.

În doze mari, poate provoca methemoglobinemie de natură toxică, la doze obișnuite, aceasta poate fi idiosincrazică. Poate cauza și anemie hemolitică la bolnavii cu hematii lipsite de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Pirimetamina (daraprim)

- indicații:

Malarie: Profilaxie. Daraprim acționează ca un agent profilactic și supresiv împotriva malariei produsă de *Plasmodium falciparum*. Daraprim acționează, de asemenea, ca agent supresiv împotriva infecțiilor produse de *Plasmodium vivax*. Daraprim are o acțiune sporontocidă împotriva *P. falciparum* și *P. vivax* care pot conduce la reducerea transmisiei ciclice când este folosit pe scară largă.

Tratament: Daraprim acționează sinergic cu sulfonamidele în doză unică de tratament pentru malaria cauzată de *P. falciparum*, *P. vivax* și *P. malariae*.

Toxoplasmoza: Daraprim în combinație cu o sulfonamidă este eficient în tratarea infecțiilor congenitale și dobândite.

- dozaj și administrare:

Malarie: Profilaxie.

Adulți și copii peste 10 ani O tabletă (25 mg pirimetamină) pe săptămână

Copii între 5-10 ani O jumătate de tabletă (12, 5 mg pirimetamină) pe săptămână.

Copii sub 5 ani Nu se aplică formularea.

Profilaxia trebuie să înceapă în sau cu puțin înainte de a ajunge în aria endemică și trebuie continuată o dată pe săptămână. Când se revine la o zonă fără malarie, doza trebuie menținută încă 4 săptămâni.

Tratament: Daraprim trebuie administrat simultan cu sulfalen sau sulfadoxină.

Adulți și copii peste 14 ani: 2 sau 3 tablete de Daraprim (50-75 mg pirimetamină) în asociere cu 1000-1500 mg sulfalen sau sulfadoxină în doză unică.

Copii sub 14 ani: ca doză unică.

		Sulfalen sau sulfadoxină
9-14 ani	2 tablete (50 mg pyrimetamină)	1000 mg
4-8 ani	1 tabletă (25 mg pyrimetamină)	500 mg
sub 4 ani	1/2 tabletă (12, 5 mg pyrimetamină)	250 mg

Vârșnici: Nu există informații despre efectul produs de Daraprim la pacienții în vârstă. În doza recomandată pentru prevenirea sau tratarea malariei este puțin probabil ca Daraprim să aibă efecte adverse asupra pacienților normali sănătoși.

Toxoplasmoză: Daraprim trebuie administrat simultan cu sulfadiazina sau o cu altă sulfonamidă similară. Utilizarea unei sulfonamide alternative poate necesita o ajustare a dozei. Tratamentul trebuie să dureze 3-6 săptămâni. Dacă este necesară continuarea terapiei, între cele două tratamente este necesară o perioadă de pauză de două săptămâni.

Adulți și copii peste 6 ani: Daraprim: O doză inițială de două tablete (50 mg pirimetamină) urmată de o tabletă (25 mg pirimetamină) zilnic. Sulfadiazină: 150 mg/kg corp (maxim 4 g) zilnic în 4 doze separate.

Copii între 2 și 6 ani trebuie să primească o doză inițială de 2 mg pyrimetamină/kg corp (până la doza maximă de 50 mg) urmată de 1 mg/kg corp/zi (până la doza maximă de 25 mg); la copiii mai mici se administrează 1 mg/kg corp/zi. Utilizând dozele calculate în funcție de greutatea corporală, dozele de Daraprim recomandate pentru copiii sub 6 ani sunt, în general, următoarele:

Copii între 10 luni și 2 ani: Daraprim: O jumătate de tabletă (12,5 mg pirimetamină) zilnic. Sulfadiazina: 150 mg/kg corp (maxim 1,5 g) zilnic în 4 doze divizate.

Sugari între 3 și 9 luni: Daraprim: Nu este aplicabil. Sulfadiazina: 100 mg/kg corp (maxim 1 g) zilnic în 4 doze divizate. Sugari sub 3 luni: Daraprim: Nu este aplicabil. Sulfadiazina: 100 mg/kg corp (maxim 750 mg) în zile alternante în 4 doze divizate. **Precauții:** Riscurile administrării de sulfadiazină sau de alte sulfonamide la nou-născuți trebuie comparate cu beneficiile terapeutice aduse de aceasta. **Vârstnicii:** Nu există informații în legătură cu efectul Daraprim asupra pacienților în vârstă. Teoretic este posibil ca pacienții în vârstă tratați pentru toxoplasmoză să fie mai susceptibili la depresia acidului folic cauzate de administrarea zilnică de Daraprim.

- **contraindicații:** Daraprim nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la pirimetamină.

- **precauții:** *Rezistența la medicamente transmisă prin plasmide:* În zonele cunoscute sau suspectate ca fiind cu organisme rezistente la pirimetamină sau compuși similari trebuie utilizat un alt medicament profilactic. Daraprim trebuie administrat cu atenție la pacienții cu afecțiuni hepatice sau renale sau cu deficiență de acid folic datorată fie unei boli congenitale, fie malnutriției. În tratamentul toxoplasmozei, la toți pacienții care primesc Daraprim trebuie administrat și un supliment de folați pentru a reduce riscul unei depresii a măduvei osoase. De câte ori este posibil, trebuie administrat calciu folinat sau, alternativ, acid folic. Monitorizarea elementelor figurate sanguine trebuie făcută săptămânal în timpul terapiei și se continuă încă 2 săptămâni după încetarea tratamentului. Dacă apar semne de deficiență de acid folic, tratamentul trebuie oprit și trebuie administrat calciu folinat. Când se administrează și sulfonamidă, trebuie asigurat un regim hidric adecvat pentru a se reduce riscul de cristalurie.

- **interacțiuni:** Daraprim, prin modul său de acțiune, poate deprima metabolismul folaților, la pacienții tratați cu alți inhibitori de folați. Rapoarte ocazionale au sugerat că pacienții tratați cu pirimetamină pentru profilaxia malariei, în doze ce depășesc 25 mg

săptămânal, pot dezvolta anemie megaloblastică dacă se prescrie simultan o combinație de trimetoprim/sulfonamidă. Administrarea simultană de lorazepam și Daraprim poate induce hepatotoxicitate. Daraprim poate cauza exacerbarea efectelor mielosupresive ale agenților citostatici, în special metotrexatul. Au apărut convulsii după administrarea simultană de metotrexat și pirimetamină la copiii cu leucemia sistemului nervos central, iar cazuri de aplazie fatală a măduvei osoase au fost asociate cu administrarea de daunorubicin, citozină arabinozidă și pirimetamină la pacienții cu leucemie mieloidă acută. Legarea crescută de proteinele plasmatică a pirimetaminei poate preveni legarea proteică a altor compuși. Acest lucru are mare importanță când nivelul medicamentului nelegat, administrat simultan (de ex. chinină sau warfarină) afectează eficacitatea sau toxicitatea.

- **efecte secundare:**

Malarie: Profilaxie: La doza recomandată efectele secundare sunt rare. S-a observat ocazional rush care a dispărut la întreruperea tratamentului. S-au semnalat și cazuri de insomnie la doze mai mari decât cele recomandate.

Tratament: S-au înregistrat rareori simptome de greață, colici, vomă și diaree. Frecvența scăzută a acestor rapoarte este reflectată și de dificultățile în depistarea faptului că simptomele se datorează bolii sau medicației. Dereglări ale ritmului cardiac și hematurie apar rar la doze de 75 mg și pot fi asociate într-o oarecare măsură cu natura infecției.

Toxoplasmoză: S-a demonstrat că dozele terapeutice de Daraprim deprimă hematopoieza la aproape 25% din pacienți. Probabilitatea dezvoltării leucopeniei, anemiei sau trombocitopeniei este redusă prin administrarea simultană de calciu folinat. La începutul tratamentului se semnalează greață, colici, vomă sau diaree. Rareori este necesară întreruperea tratamentului. Efecte secundare mai rar întâlnite sunt migrena, amețea, uscăciunea gurii sau gâtului, febra, dermatita, pigmentarea neobișnuită a pielii și depresia. Hiperfenilalaninemia s-a semnalat la 3 nou-născuți tratați pentru toxoplasmoză congenitală. S-au semnalat colaps circulator și ulcerație bucală asociate cu Daraprim, dar numai la pacienții care au primit doze mai mari decât cele recomandate. La un pacient predispus la epilepsie s-a semnalat precipitarea unui atac de grand mal, dar semnificația clinică a acestui atac nu a fost definită.

Sarcină și alăptare: Deși există un risc teoretic pentru anomalii ale fătului datorate inhibitorilor de folați administrați în timpul sarcinii, nu există date despre efectele Daraprim la oameni în astfel de cazuri.

Malaria: În dozele recomandate pentru profilaxie și tratament, Daraprim nu este contraindicat în timpul sarcinii. Totuși, trebuie administrat un supliment de foliați.

Toxoplasmoză: În timpul infecției riscurile rezultate din administrarea în doze mari de Daraprim trebuie comparate cu riscul avortului și malformațiilor fetale. Se crede că toxoplasmoza nu infectează fătul înainte de 6 săptămâni și extrem de rar mai devreme. *Tratamentul în timpul gravidității:* este indicat numai pentru: femeile ale căror teste serologice devin pozitive în timpul sarcinii sau pentru femeile care au un titru în creștere de anticorpi împotriva toxoplasmei în timpul sarcinii. Deși ochii sunt uneori afectați în timpul unui atac acut, majoritatea specialiștilor consideră că toxoplasmoza oculară este, de obicei, o manifestare târzie a infecției congenitale. Astfel, în majoritatea cazurilor, afecțiunile oculare nu reprezintă un pericol pentru făt. Femeile însărcinate trebuie tratate în prezența creșterii titrului de anticorpi sau dacă leziunea oculară amenință vederea. Administrarea concomitentă de calciu folinat se recomandă atunci când Daraprim este utilizat în tratamentul toxoplasmozei în timpul sarcinii. Cantitatea de pirimetamină excretată în laptele matern este insuficientă pentru ca Daraprimul să fie contraindicat mamelor care alăptează. Totuși, administrarea simultană de agenți antifoliați la sugari trebuie evitată pe cât posibil.

Supradozare: Trebuie aplicat un tratament de rutină ce include menținerea căilor aeriene libere și controlul convulsiilor. Trebuie administrate fluide adecvate pentru a se asigura diureza optimă. Lavajul gastric poate fi ridicat în două ore de la ingestie datorită absorbției rapide a Daraprim. Pentru a contracara o posibilă deficiență de acid folic, trebuie administrat calciu folinat până când apar semne de reducere a toxicității. Poate apărea o întârziere de 7-10 zile înainte ca efectele adverse ale leucopeniei să devină evidente; prin urmare, în perioada de risc trebuie continuată terapia cu calciu folinat.

Chinina este un alcaloid care acționează gametocid, prin interferarea sintezei proteinelor, datorită legării de ADN. Chinina are și alte acțiuni, pentru care însă nu este utilizată în mod curent (afect analgezic și antipiretic foarte slab, anestezic local, deprimant cardiac și hipotensor, deprimant al excitabilității plăcii terminale motorii).

Este de ales în malaria severă, în care caz se administrează pe cale intravenoasă, precum și în cazurile de malarie cu plasmodium falciparum rezistent la clorochină și la pirimetamină.

Provoacă Hta și aritmii severe după injectarea i.v, iar în doze mari sau la idiosincrazici poate dezvolta un cinconism acut, manifestat prin tinitus, vertij, surditate, cefalee, tulburări de vedere, greață, diaree, febră, erupții cutanate diverse.

2. *Chimioterapicele active în amebiază, tricomoniază și giardiază*

Metronidazolul (supplin) este un agent chimioterapeutic care este activ în câteva boli cauzate de protozoare și în infecții bacteriene determinate de microorganisme obligat anaerobe. Acțiunea lui este bactericidă. După administrarea orală, metronidazolul este absorbit rapid și complet.

Nivelele serice maxime se obțin în 1-2 ore. Ingestia concomitentă de alimente poate întârzia absorbția, dar nu o reduce. Nivelele serice de metronidazol sunt dependente de doză. La *aduți* o doză orală de 250 mg produce niveluri serice maxime de aproximativ 5 mg/l. După administrarea i.v. de 500 mg vârful nivelului seric ajunge la 10 mg/l. Metronidazolul este rapid distribuit în țesuturile corpului. Concentrația în LCR, salivă și lapte matern este asemănătoare celei serice. La *aduții* normali timpul de înjumătățire este de 8 ore. *Nou-născuții până la 2 luni* și prematurii au timp de înjumătățire mai mare de până la aproximativ 18 ore, respectiv aproximativ 100 ore. Eliminarea metronidazolului este predominant renală (în urină se regăsește 60-80%). În urină sunt prezenți atât medicamentul în sine cât și metaboliții, ex: metaboliții hidroxi și un metabolit acid format prin oxidarea sau glucurono-conjugare. Medicamentul nemodificat este mai puțin de 20% din întreaga cantitate eliminată urinar. Atât molecula de bază cât și metaboliții sunt trichomonocide și bactericide in vitro. Clearance-ul renal al metronidazolului este de aproximativ 10 ml/min/1,73 mp. Reducerea funcției renale nu interferează substanțial cu farmacocinetica medicamentului, dar poate duce la o acumulare de metaboliți raportată la pacienții cu tratament prelungit. La pacienții cu insuficiența funcției hepatice clearance-ul plasmatic al metronidazolului este redus.

Metronidazolul are o acțiune trichomonocidă directă și amoebicidă împotriva *Trichomonas vaginalis* și *Entamoeba histolytica*. Concentrațiile minime inhibitorii in vitro pentru cei mai mulți din acești patogeni sunt de 1 mcg/ml sau mai puțin. Metabolitul hidroxi al metronidazolului este activ împotriva *Gardnerella vaginalis*. *Microorganisme anaerobe:* în vitro metronidazolul este activ împotriva tuturor patogenilor obligatoriu anaerobi, cu excepția

propionibacteriei și actinomicetei. Cu toate acestea, el nu are o acțiune clinică relevantă împotriva microorganismelor facultativ anaerobe. Metronidazolul este bactericid pentru patogenii sensibili la concentrații echivalente sau puțin mai ridicate față de concentrația minimă inhibitorie. Metronidazolul este activ in vitro și clinic împotriva: Bacterii gramnegative anaerobe. Specii Bacteroides incluzând grupul de Bacteroides fragilis (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotao-micron, B. vulgatus); specii fusobacteriene. Tulpini grampozitive anaerobe: Specii Clostridium și tulpini sensibile de Eubacterium. Coci grampozitivi anaerobi: Specii peptococice și peptostreptococice. *Teste de sensibilitate:* Microorganismele sunt considerate sensibile dacă CMI-ul metronidazolului nu depășește 16 mcg/ml. La un CMI peste 16 mcg/ml microorganismele ar trebui considerate ca rezistente.

- **indicații:** Trichomoniază. Infecții cu trichomonas la femei și bărbați. Metronidazolul are un rol în tratamentul vaginitelor nespecifice ("amine colpitis") cauzate de Gardnerella vaginalis. Giardiază. Diareea datorată infecției cu Giardia lamblia (Lamblia intestinalis). Amoebiaza. Tratamentul manifestărilor intestinale (dizenterie amoebiană acută) și extra-intestinală (ex: abces hepatic amoebian) cauzate de infecția cu Entamoeba histolytica. Cu toate acestea, în cazul abceselor hepatice amoebiene, tratamentul cu metronidazol nu elimină necesitatea aspirației sau drenajului puroiului. Infecții cauzate de germeni patogeni sensibili la metronidazol ca în: peritonite, abcese hepatice și intraabdominale; infecții tegumentare și ale țesuturilor moi; infecții în sfera ginecologică, ex: endometrite, endometriometrite, abcese tubare sau ovariene; septicemii bacteriene; infecții ale oaselor și articulațiilor; infecții ale SNC, inclusiv meningite și abcese cerebrale; infecții ale tractului respirator inferior ca pneumonii, empieme, abcese pulmonare; endocardite (cauzate de Bacteroides species); profilaxia antibacteriană în general și în chirurgia ginecologică. În infecțiile mixte aerobe și anaerobe este necesar un tratament adițional cu un antibiotic adecvat pentru acoperirea componentei aerobe. Tratamentul infecțiilor anaerobe severe se începe cu metronidazol intravenos, dar oricând poate fi înlocuit cu forma orală dacă condițiile pacientului o permit.

- **forme de administrare:** Comprimate pentru administrarea orală. Soluții pentru perfuzie i.v. lentă (peste aprox.30 min.). A se utiliza doar soluțiile clare.

- **dozaj:**

Trichomoniază: Adulți: 500 mg la 12 ore (de 2 ori pe zi) timp de 7 zile, sau o singură doză de 2,000 mg. *Vaginită nespecifică* (infecție cu Gardnerella vaginalis): *Adulți:* 500 mg la

12 ore (de 2 ori pe zi) timp de 7 zile, sau o singură doză de 2,000 mg ce poate fi repetată, dacă este necesar, în ziua următoare *Giardiază: Adulți si copii peste 12 ani:* 250 mg la 8 ore (de 3 ori pe zi) timp de 5-10 zile. *Copii sub 12 ani:* 250 mg o data pe zi sau la fiecare 12 ore (depinzând de vârsta copilului) timp de 5-10 zile. *Amoebiază, dizenterie acută amoebiană: Adulți:* 500-750 mg la fiecare 8 ore (de 3 ori pe zi) timp de 5-10 zile. *Copii:* 50 mg/kg corp zilnic divizate în 3 doze egale timp de 5-10 zile. *Abcese hepatice amoebiene: Adulți:* 500-750 mg la fiecare 8 ore (de 3 ori pe zi) timp de 5-10 zile. *Copii sub 12 ani:* 250 mg la fiecare 8 ore (de 3 ori pe zi) timp de 5-10 zile. *Infecții bacteriene anaerobe: Adulți:* cu o greutate corporală de aproximativ 70 kg, o doză orală de 500 mg la fiecare 8 ore (de 3 ori pe zi) (100 ml la fiecare 8 ore prin perfuzie) este de obicei suficientă. Dacă este necesar, tratamentul poate fi început cu o doză de atac de 15 mg/kg corp (aproximativ 1 g pentru 70 kg). Anumite forme severe de boală necesită doze zilnice crescute. Dar nu trebuie să depășească nivelul de 4 g în 24 ore. *Copii sub 12 ani* se administrează 7,5 mg/kg corp la fiecare 8 ore (de 3 ori pe zi), oral sau i.v. (7,5 mg = 1,5 ml). *Profilaxie perioperatorie antibacteriană: Adulți:* 15 mg/kg corp (aproximativ 1 g pentru 70 kg) preoperator prin perfuzie i.v. ce trebuie oprită cu 1 oră înainte de operație și 2 doze de 7,5 mg/kg corp (aproximativ 500 mg pentru 70 kg) postoperator la un interval de 6-8 ore. *Copii:* se administrează doze scăzute în funcție de greutatea corporală.

Mod de administrare și dozaj la pacienții cu reducerea funcției renale: în timp ce farmacocinetica moleculei nemetabolizate de metronidazol este neafectată de insuficiența renală, reducerea funcției renale poate duce la o acumulare a metaboliților. La pacienții cu un clearance al creatininei de 30 ml/min sau mai puțin, intervalul de administrare trebuie deci prelungit și doza zilnică nu trebuie să depășească 500 mg la fiecare 12 ore (administrare de 2 ori pe zi). Trebuie monitorizate concentrațiile serice ale metronidazolului și metaboliților.

Pacienții cu hemodializă: Atât metronidazolul cât și cei 2 metaboliți sunt rapid dializați. Clearance-ul dializei depinde de timpul de dializă și de membranele folosite. Clearance-ul ureei și creatininei al sistemului de dializă nu se corelează cu cel al metronidazolului. Cum hemodializa poate reduce substanțial timpul de înjumătățire al metronidazolului (ex: la aproximativ 3 ore), după dializă poate fi necesară administrarea unei doze suplimentare.

Mod de administrare și dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică doza și intervalul de dozaj trebuie adaptat la severitatea afectării funcției.

Mod de administrare și dozaj la pacienții cu boli gastrointestinale: O reducere cu 2/3 din doza normală este necesară doar la pacienții cu ileostomie.

Mod de administrare și dozaj la pacienții în vârstă: Pacienții peste 70 ani, frecvent au timpul de înjumătățire prelungit și concentrații serice ridicate ale metronidazolului, chiar dacă funcțiile hepatice și cele renale sunt normale. De aceea, se recomandă reducerea dozei standard.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la metronidazol sau derivați de nitroimidazol; Boli acute SNC; Boli ale sistemului hematopoietic; Primul trimestru de sarcină; Lactație; Ingestie de alcool în timpul tratamentului; Atenție la pacienți cu boli hepatice.

Sarcină și alăptare: Metronidazolul este mutagen pentru bacterii și cancerigen pentru unele tulpini. La oameni nu a fost stabilit un efect teratogen. Concluzia este că metronidazolul nu trebuie folosit niciodată în primul trimestru de sarcină. Administrarea în trimestrul doi sau trei de sarcină trebuie făcută doar în caz de indicații vitale. Metronidazolul trece în laptele matern. De aceea, nu trebuie administrat în timpul alăptării. Femeile care alăptează, dacă au infecții cu *Trichomonas* pot primi o singură doză și trebuie atenționate să întrerupă alăptarea pentru cel puțin 3 zile.

- **reacții adverse:**

Tract gastrointestinal: Dintre toate reacțiile adverse, cele care aparțin tractului gastrointestinal sunt cele mai frecvente: inapetență, greață, vărsături, diaree sau constipație. Excepțional, pot apărea dureri în epigastru sau crampe abdominale. Au fost descrise câteva cazuri de colită pseudomembranoasă.

Reacții de hipersensibilitate: urticarie, eritem, ocazional chiar febră. *Sistemul nervos central:* vertij, ataxie, confuzie, depresie, convulsii, cefalee, fatigabilitate, insomnie, la fel ca și cele periferice, majoritatea neuropatiilor senzoriale sunt rare și apar numai după tratamente prelungite cu doze mari.

Cavitatea bucală și nas: Gust neplăcut, metalic arzător; uscăciunea gurii, limbă încărcată, nas înfundat; glosită sau stomatită asociată câteodată infecției cu *Candida albicans*.

Sistem hematopoietic: Neutropenie reversibilă (leucopenie), trombocitopenie și anemia plastică.

Sistem cardiovascular: Tromboflebită după administrare parenterală; aplatizarea undei T pe EKG.

Tract urinar: Disurie, cistită. Culoarea urinei mai închisă, brun-roșcată datorită eliminării metaboliților.

Ficat: Hepatita poate apare sporadic.

- **interacțiuni:** Consumul de alcool poate produce manifestări disulfiram-like cu greață, vărsături, roșeață și scăderea tensiunii arteriale. Băuturile alcoolice capată gusturi neobișnuite. Adăugându-se la efectul citotoxic și teratogen al aldehidei acetice, consumul de alcool la gravide cu tratament cu metronidazol poate determina sindrom alcoolic fetal. Folosirea combinației de metronidazol și disulfiram poate produce simptome psihotice. Folosirea combinației de metronidazol și aztreonam reduce concentrațiile serice maxime ale aztreonamului cu aproximativ 10%. Administrarea concomitentă de doxiciclină poate crește activitatea metronidazolului împotriva organismelor anaerobe. Cimetidina poate inhiba metabolismul hepatic al metronidazolului și în consecință produce creșterea nivelurilor serice de metronidazol. Metronidazolul potențează acțiunea anticoagulantă a warfarinelor racemice. Tratamentul îndelungat cu medicamente care stimulează enzimele microsomale ex: fenobarbital, poate modifica farmacocinetica metronidazolului, astfel încât concentrațiile adecvate nu mai pot fi obținute prin folosirea dozelor uzuale standard: Efecte asupra parametrilor de diagnostic. Metronidazolul poate modifica nivelele de laborator ale ASAT (GOT), ALAT (GPT), LDH și trigliceride.

16. Antihelmiticele

Antihelmiticele sunt chimioterapice active față de diferiți viermi ce parazitează intestinul omului precum și alte țesuturi și organe.

Mebendazolul (vermox) acționează asupra formării tubulinei celulare a viermelui, perturbând atât absorbția glucozei cât și funcțiile digestive normale ale viermelui, astfel încât apare un proces autolitic.

- **farmacocinetică:** Mebendazol este slab absorbit după administrarea orală. În doza antihelmintică normală, biodisponibilitatea sa este scăzută datorită combinației între o metabolizare de prim pasaj crescută și solubilitatea scăzută a mebendazolului. 90% din fracția absorbită se leagă de proteinele plasmatiche.

- **indicații:** Vermox este indicat pentru tratamentul infestațiilor simple sau mixte cu *Enterobius vermicularis* (oxiuroza), *Trichuris trichiura* (tricocefaloza), *Ascaris lumbricoides* (ascaridioza), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* (ankilostomiaza), *Strongyloides stercoralis* (strongiloidioza), *Taenia* spp. (teniază).

- **contraindicații:** Vermox este contraindicat persoanelor cu hipersensibilitate la medicament.

- **precauții:** Experiența documentată corespunzător nu este suficientă la copii sub 1 an, și cum în această grupă de vârstă s-au raportat în mod excepțional cazuri de convulsii, Vermox trebuie administrat copiilor la această vârstă doar dacă infecțiile helmintice interferează semnificativ cu starea nutrițională și dezvoltarea fizică.

- **interacțiuni cu alte substanțe:** Tratamentul concomitent cu cimetidina poate inhiba metabolismul mebendazolului la nivelul ficatului, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale mebendazolului mai ales în tratamentul prelungit. În acest caz, este recomandată determinarea concentrațiilor plasmatice, pentru a permite ajustarea corespunzătoare a dozei.

Sarcină și alăptare: La șobolani și șoareci în doze orale unice, Vermox exercită o activitate embriotoxică și teratogenică. Aceste efecte nu au fost observate la iepuri, câini, oi sau cai. Deși până în prezent experiența la oameni a dovedit că administrarea Vermoxului în timpul sarcinii nu comportă riscuri, trebuie puse în balanță beneficiile terapeutice și riscurile posibile ale prescrierii medicamentului în special în primul trimestru al sarcinii. Nu se cunoaște dacă mebendazol este excretat în laptele uman. De aceea, administrarea de Vermox femeilor care alăptează trebuie făcută cu prudență.

- **dozaj și administrare:**

Enterobiază: 1 tabletă sau 5 ml de suspensie administrate ca singură doză. De vreme ce reinfecțiile cu *Enterobius vermicularis* sunt foarte frecvente, se recomandă ca tratamentul să fie repetat după 2 și 4 săptămâni, mai ales în cadrul programelor de eradicare.

Ascaridioză, tricocefaloză, ankilostomiază și infecții mixte: 1 tabletă de 2 ori pe zi sau 5 ml suspensie dimineața și seara timp de 3 zile consecutiv. Acest dozaj se aplică atât la *copii* cât și la *adulți*.

Teniază și strongiloidioză: Adulți: deși au fost obținute rezultate favorabile și la doze mai mici, este recomandabil a se prescrie 2 tablete de 2 ori pe zi sau 2 x 5 ml dimineața și seara timp de 3 zile consecutiv, pentru a obține vindecarea completă. Chiar și la această doză

ridicată, efectele secundare sunt rare. Doza pentru *copii* este menținută la 1 tabletă de 2 ori pe zi sau 1 x 5 ml de două ori pe zi timp de 3 zile consecutiv. Nu sunt necesare măsuri speciale cum ar fi regimul dietetic sau folosirea laxativelor. Flaconul cu suspensie se agită înainte de folosire.

- **reacții adverse:** La administrarea de Vermox, au fost raportate numai reacții adverse minore. Dureri abdominale tranzitorii și diaree au fost raportate rar, în cazul unor infestări masive și al expulzării viermilor. Reacții de hipersensibilitate ca exantem, rash, urticarie și angioedem au fost rar observate.

Supradozare:

Simptome: În cazul unei supradozări accidentale, pot apărea crampe abdominale, greață, vărsături sau diaree. Deși durata maximă recomandată a tratamentului cu Vermox este de 3 zile, au fost semnalate cazuri rare și reversibile de disfuncții hepatice, hepatită și neutropenie la pacienții cu hidatidoză care au fost tratați cu doze masive pentru perioade prelungite de timp.

Tratament: Nu există un antidot specific. În prima oră de la ingerare, se poate efectua lavaj gastric și, dacă se consideră necesar, se poate administra cărbune activ.

Albendazol (zentel)

- **indicații:** Zentel este un antihelmintic cu spectru larg, folosit pentru tratarea parazitozelor cu unul sau mai mulți dintre următorii paraziți: oxiuri, limbrici, tenie, giardioza la copii.

- **posologie și mod de administrare:** Cu prescripție medicală.

Doza uzuală pentru adulți și copii în vârstă de peste 2 ani: 400 mg (două comprimate de Zentel 200 mg sau 20 ml Zentel suspensie) într-o priză unică în cazul parazitozelor cu: *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma duodenale* și *Necator americanus*. În caz de strongiloidoză sau teniază, se administrează 400 mg Zentel în prize unice, 3 zile consecutiv. Dacă pacientul nu este vindecat la trei săptămâni după tratament, se indică o a doua cură.

În giardioză (la *copii cu vârsta între 2-12 ani*), o doză zilnică de 400 mg în priză unică, timp de 5 zile. Comprimatele pot fi mestecate, înghițite sau zdrobite și amestecate cu alimentele. Nu este necesar să fie administrate jeun sau să se practice purgația.

- **precauții:** *Folosirea în cursul sarcinii:* Deoarece s-a demonstrat că albendazolul este embriotoxic și teratogen la șobolan și la iepure, folosirea sa la femeile gravide sau la cele cu

suspiciunea de sarcină este contraindicată. Pentru femeile aflate la vârsta procreerii (15-40 de ani), Zentel trebuie administrat în primele 7 zile de la debutul menstruațiilor normale.

- **reacții adverse:** S-au raportat câteva cazuri de disconfort gastro-intestinal și cefalee, fără a se stabili o legătură clară cu medicamentul.

Informații suplimentare: Eficacitatea Zentelului a fost evaluată la copii sub vârsta de 2 ani, găsindu-se că o singură doză de 200 mg este eficace în infecțiile helmintice comune. În infecțiile cu *Hymenolepis nana*, o doză de 400 mg administrată 3 zile consecutiv s-a dovedit eficace. În plus față de proprietățile vermicide, s-a demonstrat că albendazolul are la om și proprietăți ovocide și larvicide.

Levamisol (decaris)

- **indicații:** Infestări cu: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* și *Ankylostoma duodenale*.

- **contraindicații:** Alăptare - principiul activ trece în laptele matern. Se va administra cu prudență în sarcină și la copiii sub 3 ani.

- **mod de administrare:** Comprimatele de 150 mg sunt contraindicate copiilor

Adulți: 1 comprimat de 150 mg în doză unică.

Copii: 2,5mg/kg corp, sub forma comprimatelor de 50 mg. Aceasta înseamnă 25-50 mg (1/2-1 comprimat) copiilor având vârsta de 3-6 ani și 50-100 mg (1-2 comprimate) celor de 6-14 ani, în doză unică. Este preferabil ca administrarea medicamentului să se facă seara, la culcare. La nevoie, tratamentul se va repeta după o pauză de 14 zile.

- **efecte secundare:** Greață, vomă, cefalee, diaree. După tratament, pot apărea simptome SNC (uneori, encefalopatie). La doze mai mari ori în tratamente repetate, se pot instala: leucopenie, agranulocitoză, eritem tegumentar, nefropatie.

- **interacțiuni medicamentoase:** Se va evita administrarea concomitentă cu: mebendazol (toxicitate crescută); substanțe lipofile (toxicitate crescută).

- **precauții:** Se va evita consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului și încă 24 ore după terminarea lui. Timp de 3-4 săptămâni de la administrarea medicamentului (perioada se va stabili individual), se vor evita conducerea vehiculelor sau efectuarea unor munci periculoase, comportând iminență de accident.

Tiabendazol (mintezol) este un antihelmintic eficace în tratamentul diverselor infecții cu nematode la om. Mintezol asigură un tratament sistemic împotriva larvei migrans cutanată și larvei migrans viscerală. De asemenea, este eficient ca tratament oral pentru *Dracunculus*

medinensis. Mintezol determină eliminarea spontană a viermilor din chisturile cutanate sau ușurează îndepărtarea lor manuală. În unele cazuri viermele devitalizat nu este eliminat și se produce închistarea cu liză. La unii pacienți medicamentul a fost util în tratamentul trichinelozei.

- **indicații:** Mintezol este indicat ca tratament în: strongiloidoză, larva migrans cutanată (erupție serpiginoasă), dracunculoză, larva migrans viscerală. Mintezol este de asemenea indicat pentru ameliorarea simptomelor și febrei în trichineloză, în timpul fazei invazive a bolii. Cu toate că este indicat ca primă terapie, când apare enterobioza (oxiuriaza) asociată cu oricare dintre afecțiunile enunțate la indicații, la cei mai mulți dintre pacienți nu este necesară o terapie adițională. Mintezol ar trebui folosit în uncinarioză (*Necator americanus* și *Ancylostoma duodenalis*), trichiuriază și ascaridiază numai atunci când o terapie mai specifică nu este disponibilă sau nu poate fi folosită, sau când se dorește asocierea unui al doilea agent în continuarea terapiei.

- **posologie și mod de administrare:** Mintezol este disponibil ca suspensie conținând 0,5 g tiabendazol la 5 ml și ca tablete care se mestecă, conținând 0,5 g tiabendazol. Dacă este posibil, Mintezol trebuie administrat în timpul meselor. Tabletele de Mintezol trebuie mestecate înainte de înghițire. Nu sunt necesare restricții alimentare, medicație complementară sau clisme evacuatorii. Schema uzuală de administrare pentru toate parazitozele este de două doze pe zi. Mărimea dozei este determinată de greutatea pacientului. Doza este independentă de afecțiunea tratată și se calculează în modul următor: Pacienții care cântăresc mai puțin de 60 kg-25 mg/kg corp/doză; pacienții care cântăresc 60 kg și peste - 1,5 g/doză. Doza maximă zilnică de Mintezol pentru adulții cântărind peste 60 kg este de 3 g. La anumiți pacienți două doze zilnice pot conduce la o incidență crescută a efectelor adverse. În aceste cazuri, în prima zi se administrează 25 mg/kg corp după masa principală și se repetă aceeași doză după 24 de ore tot după masa principală.

Regimul de tratament pentru fiecare indicație:

Regim terapeutic: Strongiloidoză: 2 doze pe zi timp de 2 zile succesiv; poate fi folosită ca schemă alternativă o singură doză de 50 mg/kg corp dar, în acest caz, ne putem aștepta la o incidență crescută a reacțiilor adverse.

Larva migrans cutanată (erupție serpiginoasă): 2 doze pe zi timp de 2 zile succesiv; dacă la 2 zile după terminarea tratamentului sunt încă prezente leziuni active se recomandă repetarea schemei terapeutice.

Dracunculoză: 1 sau 2 viermi vizibili: 25 mg/kg corp de două ori într-o singură zi; 3 sau mai mulți viermi: până la 100 mg/kg corp în două doze egal divizate într-o singură zi; 10 sau mai mulți viermi: o a doua doză de 50 mg/kg corp la 8 zile după tratamentul inițial dacă se consideră necesar.

Larva migrans viscerală: 2 doze pe zi timp de 7 zile succesiv; datele despre siguranță și eficacitate pentru tratamentul de 7 zile sunt limitate.

Trichineloză: 2 doze pe zi timp de 2-4 zile succesiv, în funcție de răspunsul pacientului; doza optimă pentru tratamentul trichinelozei nu a fost stabilită.

Alte indicații: viermi cilindrici intestinali (incluzând ascaridiază, uncinarioză și trichiuriază) 2 doze pe zi timp de 2 zile consecutiv; o singură doză de 50 mg/kg corp poate fi folosită ca schemă alternativă, dar este de așteptat o incidență crescută a reacțiilor adverse.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre componentele acestui medicament.

- **precauții:** Dacă apar reacții de hipersensibilitate, medicamentul trebuie întrerupt imediat și nu se va mai relua administrarea. Tratamentul cu tiabendazol a fost însoțit uneori de eritem multiform. În cazurile severe (sindrom Stevens-Johnson) s-au produs și reacții fatale. Pentru că pot apărea destul de frecvent reacții adverse asupra sistemului nervos central, trebuie evitate activitățile care solicită menținerea atenției. Ideal ar fi să se institue terapia de susținere înaintea începerii tratamentului medicamentos antihelmintic în cazul pacienților anemici, deshidratați sau malnutriți. Pacienții cu afecțiuni hepatice sau renale trebuie urmăriți atent. Mintezol nu trebuie folosit în scop profilactic ci numai în scop curativ la pacienții la care au fost diagnosticate infestări cu specii sensibile.

Sarcină și alăptare: Siguranța folosirii acestui medicament la gravide și la mame care alăptează nu a fost stabilită.

- **interacțiuni cu alte medicamente:** Tiabendazolul poate intra în competiție cu alte medicamente, cum ar fi teofilina, pentru locusurile de metabolizare din ficat, producând creșterea nivelului seric al unor asemenea produși până la niveluri potențial toxice. De aceea, când se preconizează administrarea concomitentă de tiabendazol și derivați xantinici este necesară monitorizarea nivelurilor sanguine sau reducerea dozelor pentru acești compuși. Un astfel de tratament concomitent trebuie administrat sub atentă supraveghere medicală.

- **reacții adverse:** Reacțiile adverse cele mai des întâlnite sunt: anorexia, greața, vărsăturile și amețeala. Mai puțin frecvent au apărut: diaree, jenă epigastrică, prurit, oboseală, toropeală, confuzie și cefalee. Reacții adverse care au apărut rar sunt: tinitus, hiperiritabilitate, amorțeală, senzații anormale la nivelul ochilor, încețoșarea vederii, xantopsie, hipotensiune, colaps, enurezis, creșteri tranzitorii ale floculării cefalinei și ale GOT, icter, coleastă intrahepatică și afectarea parenchimului hepatic, hiperglicemie, leucopenie tranzitorie, erupție perianală, miros neplăcut al urinei, cristalurie, hematurie, apariția de ascarizi vii în cavitatea bucală sau nas, convulsii, tulburări psihice, uscăciunea mucoaselor (bucală, conjunctivală etc.). Reacțiile de hipersensibilitate includ: febră, eritem facial, frisoane, hiperemie conjunctivală, angioedem, reacție anafilactică, erupții cutanate, eritem multiform (incluzând sindromul Stevens-Johnson) și limfadenopatii. *Teste de laborator:* Rareori, la pacienții tratați cu Mintezol a apărut o creștere tranzitorie a floculării cefalinei și a GOT.

17. Antiviroticile

Virusurile sunt paraziți intracelulari a căror replicare depinde în primul rând de ADN-ul, ARN-ul și procesele de sinteză proteică ale celulei gazdă. În consecință, multe chimioterapice care inhibă replicarea virală influențează negativ și unele funcții ale celulei gazdă, având astfel riscuri toxice majore. În prezent, una dintre cele mai active arii de investigații farmacologice este căutarea chimioterapicelor care inhibă specific funcționalitatea virusurilor. Afectarea specifică a virusurilor este posibilă numai dacă se acționează asupra unor procese proprii acestora:

- legarea de membrana celulară și pătrunderea în interiorul celulei gazdă;
- comanda sintezei proteice specifice de către genomul propriu;
- asamblarea (maturarea) particulelor virotice cu eliberarea lor din celulă.

Majoritatea chimioterapicelor antivirotice acționează prin inhibarea sintezei specifice a proteinelor și acizilor nucleici și mai puțin asupra celorlalte procese metabolice proprii virusurilor.

1. *Antiviroticile active față de virusul gripal și virusul sincițial respirator*

Amantadina (viregyt) este un antiparkinsonian dopaminergic; antivirotic eficace fata de virusul Influenzae A si virusul varicelo-zosterian.

- **indicații:** Boala si sindrom Parkinson (postencefalitic, dupa intoxicatia cu oxid de carbon, asociat aterosclerozei); pentru profilaxia si tratamentul precoce al gripei cu virus A (indeosebi la persoanele cu risc crescut) si al infectiei cu virus varicelo-zosterian.

- **mod de administrare:** In Parkinson: doza initiala este de 100 mg (1 caps.) pe zi timp de 4-7 zile, urmata de o doza de intretinere de 200 mg (2 caps.) pe zi administrata dupa masa; doza zilnica, maxima este de 300 mg (3 caps.) pe zi. Aceasta posologie trebuie scazuta la o doza minima eficace dupa obtinerea imbunatatirii simptomatologiei. In infectia cu herpes zoster virus se va administra in doza de 100 mg de 2 ori pe zi timp de 2 saptamani.

- **efecte secundare:** Uneori stare de excitatie, insomnie, ameteli, ataxie, confuzie, chiar fenomene psihotice, greata, constipatie, retentie de urina, livedo reticularis si edeme periferice, insuficienta cardiaca, hipotensiune ortostatica.

- **contraindicatii:** Alergie la amantadina; prudenta la epileptici, la bolnavii cu insuficienta cardiaca sau cu edeme in antecedente, la hipotensivi, in insuficienta renala (doze mici), la hepatici, la cei cu eruptii eczematoide recurente, la psihotici; prudenta sau se evita in timpul sarcinii, nu se administreaza in perioada de alaptare si la copiii mici; atentie in folosirea ambulatorie la soferi si in alte meserii care impun atentie. Se vor evita bauturile alcoolice; prudenta in asocierea cu excitante centrale, simpatomimetice (fenomene de excitatie) si parasimpatolitice (efecte nedorite de tip atropinic frecvente).

Ribavirina este un analog al unui nucleozid purinic care inhibă replicarea virusului sincițial respirator, a virusurilor gripale A și B, a virusului herpetic. Inhibă replicarea virusurilor ADN și ARN prin împiedicarea sintezei GTP și a enzimelor virotice GTP- dependente. Nu dezvoltă rezistență.

Este utilizată în aerosoli, exclusiv în infecțiile respiratorii severe cu virus sincițial respirator ale sugarului, deoarece este un medicament greu de mânuit, cu riscuri toxice mari.

2. *Antiviroticile active față de virusurile herpetic, varicelo-zosterian și citomegalic*

Aciclovirul (cevinolon) este un antiviral cu o activitate puternic inhibitorie in vitro împotriva virusului Herpes-simplex de tip I și II. Acționează ca inhibitor al ADN-polimerazei virale prin inhibarea creșterii virusului fără să afecteze funcționarea fiziologică normală a celulei umane. Forma activă a medicamentului este cea de aciclovir-trifosfat. În cazul administrării per os a unei doze uzuale de Cevinolon, aproximativ 20% din medicament este absorbit la nivel intestinal. Timpul de înjumătățire al medicamentului la pacienții cu funcție renală normală este de 3 ore, iar la pacienții care prezintă anurie este în jur de 24 ore.

- **indicații:** Afecțiunile pielii și ale mucoaselor cauzate de Herpes-simplex virusuri (inclusiv pentru pacienții imunodepresați); tratamentul infecțiilor cu Herpes zoster, varicelă.

- **contraindicații:** Hipersensibilitate cunoscută la acest medicament.

- **reacții adverse:** Pot apare în cursul tratamentului creșteri temporare ale acidului uric, creatininei și a unor enzime hepatice.

- **precauții:** La pacienții cu funcție renală alterată (clearance-ul creatininei sub 10 ml/min.) este recomandată o doză de 200 mg, la fiecare 12 ore. În multe studii efectuate in vivo și in vitro, efectul mutagen al aciclovirului nu a fost demonstrat.

- **interacțiuni medicamentoase:** Probenecidul crește timpul de înjumătățire al aciclovirului. Medicamente cu efecte la nivel renal pot interfera farmacocinetica aciclovirului. În general, în urma experimentelor clinice nu s-au evidențiat interacțiuni medicamentoase importante între aciclovir și alte medicamente.

- **mod de administrare:** În infecții cu Herpes zoster: *Adulți:* 800 mg, de 5 ori pe zi (la 4 ore) timp de 7 zile. Tratamentul se întrerupe în cursul nopții. La pacienții cu imunosupresie sau la cei cu absorbție intestinală scăzută este preferabilă administrarea i.v. Tratamentul trebuie început cât mai precoce. În cazul reapariției infecțiilor, tratamentul trebuie repetat. *Copii:* imunosupresați cu vârsta de peste 2 ani se recomandă aceleași doze ca și la adulți; imunosupresați cu vârsta sub 2 ani, doza este jumătate din cea pentru adulți. Pacienții cu funcție renală grav alterată: 800 mg de 2 ori/zi (la 12 ore). Pacienții cu funcție renală moderat alterată: 800 mg de 3-4 ori/zi (la 6-8 ore). În infecții cu Herpes-simplex: *Adulți:* 200 mg aciclovir de 5 ori pe zi (la 4 ore) timp de 5 zile. Tratamentul se întrerupe în cursul nopții. La pacienții imunosupresați, precum și la cei cu absorbție intestinală scăzută, doza poate fi crescută cu 400 mg/zi. Tratamentul trebuie început cât mai precoce. În cazul reapariției infecțiilor, tratamentul trebuie repetat. Supresia infecției cu Herpes-simplex: Pacienți imunosupresați: 200 mg, aciclovir de 4 ori pe zi (la 6 ore) sau 400 mg aciclovir de 2 ori pe zi

(la 12 ore). Tratamentul trebuie oprit gradual în 6-12 luni pentru a observa eventualele schimbări în evoluția infecției. Prevenirea infecției cu Herpes-simplex: pacienți imunosupresați: 200 mg, aciclovir de 4 ori pe zi (la 6 ore). La persoanele cu imunosupresii puternice precum și în cazurile de absorbție intestinală redusă, doza trebuie dublată sau trebuie trecut la tratamentul i.v.

Valaciclovirul (valtrex) este indicat pentru tratamentul herpesului zoster (vezicule). Valtrex accelerează dispariția durerii: reduce durata episodului și proporția pacienților cu durere asociată herpesului, care include atât neuralgia acută, cât și cea post-herpetică.

- **mod de administrare:** *Dozajul la adulți:* Pentru tratamentul herpesului zoster se recomandă 1000 mg Valtrex de trei ori pe zi, timp de 7 zile. *Dozajul la copii:* Nu există date disponibile. *Dozajul la persoane în vârstă:* Modificarea dozajului nu este necesară decât dacă funcția renală este semnificativ afectată (vezi "Dozajul în afectarea renală"). Hidratarea adecvată trebuie menținută. *Dozajul în afecțiuni renale:* Doza de Valtrex trebuie modificată la pacienții cu afectare semnificativă a funcției renale.

La pacienții hemodializați cu un clearance al creatininei mai mic decât 15 ml/min, doza de Valtrex recomandată se va administra numai după ce hemodializa a fost efectuată. *Dozajul în afecțiuni hepatice:* Modificarea dozei nu este necesară la pacienții cu ciroză ușoară sau moderată (funcția de sinteză hepatică menținută). Datele farmacocinetice la pacienții cu ciroză hepatică avansată (funcția de sinteză hepatică afectată și dovezi de șunt porto-sistemic) nu indică necesitatea ajustării dozelor, cu toate că experiența clinică este limitată. *Dozajul la grupe speciale de pacienți:* Nu se recomandă un dozaj specific. *Monitorizare:* Nu este necesară monitorizare. *Instrucțiuni pentru utilizare:* Nu există instrucțiuni speciale.

- **contraindicații:** Valtrex este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la valaciclovir, Aciclovir sau orice alt component al tabletei.

- **precauții:** *Utilizarea la pacienții în vârstă:* Modificarea dozei nu este necesară la pacienții în vârstă numai dacă funcția renală este serios afectată. Hidratarea adecvată trebuie menținută. *Utilizarea în afecțiuni renale:* Doza de Valtrex trebuie modificată la pacienții cu afectare semnificativă a funcției renale (vezi dozajul în afecțiuni renale). *Mutagenicitate:* Rezultatul testelor de mutagenicitate in vitro și in vivo indică faptul că valaciclovir nu pare să prezinte un risc genetic pentru oameni. *Carcinogenicitate:* Valaciclovir nu este carcinogenetic în testele biologice efectuate pe șoareci și șobolani. *Teratogenicitate:* Valaciclovir nu este

teratogenic la șoareci și iepuri. Administrarea subcutanată de valaciclovir în studii internaționale omologate nu a produs efecte teratogenice la șoareci și iepuri. În studii adiționale la șoareci, anormalități fetale au fost observate la doze subcutanate ce determinau nivele plasmatiche de 100 mcg/ml și toxicitate maternă. *Fertilitate:* Valaciclovir nu afectează fertilitatea la șoarecii masculi sau femele care au primit tratament oral. *Graviditate:* Nu există date despre folosirea Valtrex în sarcină. Valtrex se va administra în sarcină doar dacă potențialul beneficiu pentru mamă este mai mare decât posibilul risc pentru făt. În studii prospective nu s-a observat o creștere a incidenței defectelor de naștere la aproximativ 300 femei expuse la Aciclovir pe cale sistemică (majoritatea dozelor orale erau de 800 până la 1000 mg pe zi) în cursul primului trimestru de sarcină, în comparație cu incidența la nivelul populației generale. Defectele raportate au arătat că nu există o etiologie comună. După administrarea de Valtrex 3000 mg zilnic, suprafața acoperită de Aciclovir sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (AUC) este de aproximativ 4 sau 5 ori mai mare decât cea rezultată în urma administrării de Aciclovir oral 800-1000 mg pe zi.

Sarcină și alăptare: Nu există date disponibile despre excreția Valaciclovir în laptele matern. Se recomandă precauție dacă Valtrex este administrat la femeia gravidă. Aciclovir a fost detectat în laptele matern în concentrații de 0,6-4,1 ori comparativ cu concentrația plasmatică. Se estimează că în urma administrării a 200 mg Zovirax de 5 ori pe zi, concentrația plasmatică stabilă maximă este 3,1 mMol (0,7 mcg/ml). Aceasta poate potențial supune fătul la o concentrație de 1 mg/zi. Cu toate acestea Zovirax este utilizat pentru tratamentul herpesului simplex neonatal la doza intravenoasă de 30 mg/kg corp/zi.

- **interacțiuni medicamentoase:** Nu au fost identificate interacțiuni clinice semnificative. Cimetidina și probenecidul cresc concentrația plasmatică de Aciclovir în raport cu timpul, prin reducerea eliminării renale, cu toate că o ajustare de doză nu este necesară, datorită indexului terapeutic mare al Aciclovirului. Alte medicamente, care afectează fiziologia renală, pot afecta nivelele plasmatiche de Aciclovir.

- **reacții adverse:** Valtrex a fost bine tolerat în timpul studiilor clinice când a fost utilizat pentru tratamentul herpesului zoster. Cele mai obișnuite reacții adverse au fost durerea de cap de intensitate medie și greața, dar acestea au fost raportate într-o proporție similară la pacienții tratați cu valaciclovir, Aciclovir și placebo. Au fost raportate insuficiență renală, anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie (uneori în combinație) la pacienții sever imunocompromiși care au primit doze mari (8 g pe zi) de valaciclovir pentru

perioade lungi de timp în cursul studiilor clinice. Aceste constatări au fost observate și la pacienții netratați cu valaciclovir dar care prezentau aceleași condiții concurente.

Supradozare: *Semne și simptome:* În prezent nu există date disponibile despre supradozarea cu Valtrex. Doze până la 2000 mg administrate de 4 ori pe zi pentru perioade lungi de timp (>12 luni) au fost bine tolerate în cadrul studiilor clinice de pacienții cu alt diagnostic decât herpes zoster. O doză unică intravenoasă (până la 80 mg/kg corp) în urma administrării neadecvate a 15 g Valtrex nu a avut efecte adverse. ***Măsuri:*** În cazul apariției de simptome în urma supradozajului cu Valtrex, scăderea concentrației sanguine se poate face prin hemodializă.

Idoxuridina (dendrid) Virusul Herpes simplex utilizează timidina în sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN), un metabolit necesar pentru reproducere. Idoxuridina este identică în privința structurii chimice cu timidina, exceptând faptul că gruparea 5-metil este înlocuită de iodină. Când idoxuridina este înlocuită de timidina în structura ADN, celula devine incapabilă să utilizeze ADN-ul și reproducerea încetează.

- **indicații:** În tratamentul keratitei cauzate de virusul Herpes simplex.
- **contraindicații:** Hipersensibilitate față de oricare din componentele acestui produs.

Sarcină și alăptare: Idoxuridina trebuie administrată cu precauție în timpul sarcinii sau la femeile în perioada de fertilitate. S-a constatat că idoxuridina traversează bariera placentară și produce malformații fetale la iepuri, atunci când este instilată ocular la femelele gravide, în doze similare cu cele utilizate clinic. S-a constatat că idoxuridina produce malformații fetale și la șobolan după administrarea intraperitoneală și orală, precum și la șoarece după administrare subcutanată. Nu se va alăpta în timpul tratamentului cu idoxuridină, întrucât medicamentul și metaboliții pot fi excretați în laptele uman.

Potențial mutagenic: S-a constatat că idoxuridina produce aberații cromozomiale la șoareci și este mutagenică pentru celulele de mamifer în cultură (ex: limfoblaste umane adipoide și celule limfomatoase de șoarece), *Drosophila melanogaster* și într-un sistem de analiză utilizând celule de mamifer.

Potențial oncogenic: Studiile efectuate asupra idoxuridinei sunt inadecvate pentru evaluarea potențialului carcinogenetic. Acest produs citotoxic trebuie privit ca având potențial oncogenic. Poate inhiba sinteza sau funcția ADN și este încorporat în ADN-ul celulelor de mamifer, ca și în genomul ADN-ului viral. S-a constatat că idoxuridina induce producerea de virusuri tumorale ARN (particule tip C) din celule de șoarece virus-negative. Gradul activității

oncogenice a oncornavirusurilor induse de idoxuridină nu a fost suficient studiat. Totuși, câteva oncornavirusuri activate de idoxuridină au cauzat transformarea celulară in vitro și inducerea de neoplasme specifice (leucemii limfatice și carcinoame) după inocularea la șoareci singenici.

- **precauții:** Numai pentru uz local. A nu se depăși frecvența sau durata administrării recomandate. Idoxuridina nu este eficace în inflamațiile corneene secundare keratitei cu Herpes simplex în care virusul nu este prezent. Câteva specii de Herpes simplex par să fie rezistente la acțiunea idoxuridinei.

- **reacții adverse:** Au fost raportate cazuri de iritație oculară incluzând punctarea corneei, senzații de arsură și înțețoșarea vederii. După administrarea prelungită de idoxuridină, au fost raportate cazuri de iritație oculară, manifestate prin conjunctivită foliculară, blefarită cu edem punctiform, hiperemie conjunctivală bulbară și pătarea epitelului comean. În oricare din aceste cazuri se impune întreruperea administrării medicamentului.

- **mod de administrare:** Se instilează o picătură în ochiul afectat, în fiecare oră. În herpesul acut, tratamentul continuă cu instilări la fiecare două ore, apoi de patru ori pe zi, până la întrerupere (tratamentul va fi urmat timp de cel puțin șapte zile).

3. Antiviroticile active pe virusul imunodeficienței umane

După mecanismul de acțiune, antiviroticile active în infecția HIV se împart în:

- analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei;
- compuși non-nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei;
- inhibitori ai proteazei virotice.

Zidovudina se transformă, prin fosforilare, într-un compus cu afinitate mare pentru reverstranscriptază, enzimă care caracterizează retrovirusurile. De asemenea, se încorporează în ADN-ul virotic, împiedicând creșterea acestuia prin adăugarea de nucleotide.

Zidovudina este antiviroticul de primă alegere la bolnavii cu HIV, care prezintă un număr mic de limfocite. Acesta provoacă ameliorări trecătoare ale infecțiilor oportuniste și reduce mortalitatea în primul an de tratament.

Toxicitatea zidovudinei este mare, putând provoca, relativ frecvent, anemie, leucopenie, mai rar trombocitopenie.

10. Medicația în infecția cu HIV

În condițiile în care eforturile pentru prepararea vaccinului anti-HIV sunt încă departe de a da roade în ciuda faptului că cel puțin cu două tipuri de vaccin a fost declanșată prima fază de testare clinică (în Franța și SUA), terapia etiologică împotriva HIV, a agenților infecțioși oportuniști (virusuri, bacterii, paraziți și fungi), a tumorilor precum și cea de restaurare a funcției imunologice (prin substituție și/sau stimulare — modulare a răspunsului imun) rămân obiectivele principale în ameliorarea condiției clinice a celor infectați cu HIV.

Cu privire la stadiul actual în terapia infecției cu HIV, caracteristic este modul de exprimare din subtitlul unui articol apărut la 23 noiembrie 1987 sub semnătura lui Ron Dagani în revista *Chemical & Engineering News* (număr special dedicat sindromului de imunodeficiență umană câștigată SIDA/AIDS) au fost studiate zeci de medicamente potențiale pentru tratamentul SIDA/AIDS, dar nu este clar când unul dintre ele se va alătura zidovudinei (AZT) în farmaciile din Statele Unite .

Ținând seama de faptul că SIDA/AIDS este „o boală cu cap de hidră” în tratament se recurge la mai multe tipuri de medicamente:

- Medicamente care inhibă replicarea HIV (terapie etiologică).
- Medicamente care restabilesc funcția sistemului imun.
- Medicamente cu care se tratează infecțiile oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice).
- Terapia antitumorală (tratamentul tumorilor secundare).
- Tratament nutrițional și de recuperare.

1. Medicamente care inhibă replicarea HIV

În infecția cu HIV terapia etiologică se sprijină pe faptul că replicarea virală este deopotrivă implicată în patogenie și în progresia infecției.

În aceste condiții ținta terapiei antivirale vizează secvențele ciclului de replicare (fig. 1).

Așa cum se poate sesiza din fig. 1 primul grup de medicamente intervine asupra penetrării și decapsulării virusului (pierderea anvelopei); al doilea grup de medicamente intervine asupra reverstranscriptazei, al treilea grup acționează asupra transcripției și translației virale; al patrulea asupra asamblării și eliberării particulei virale.

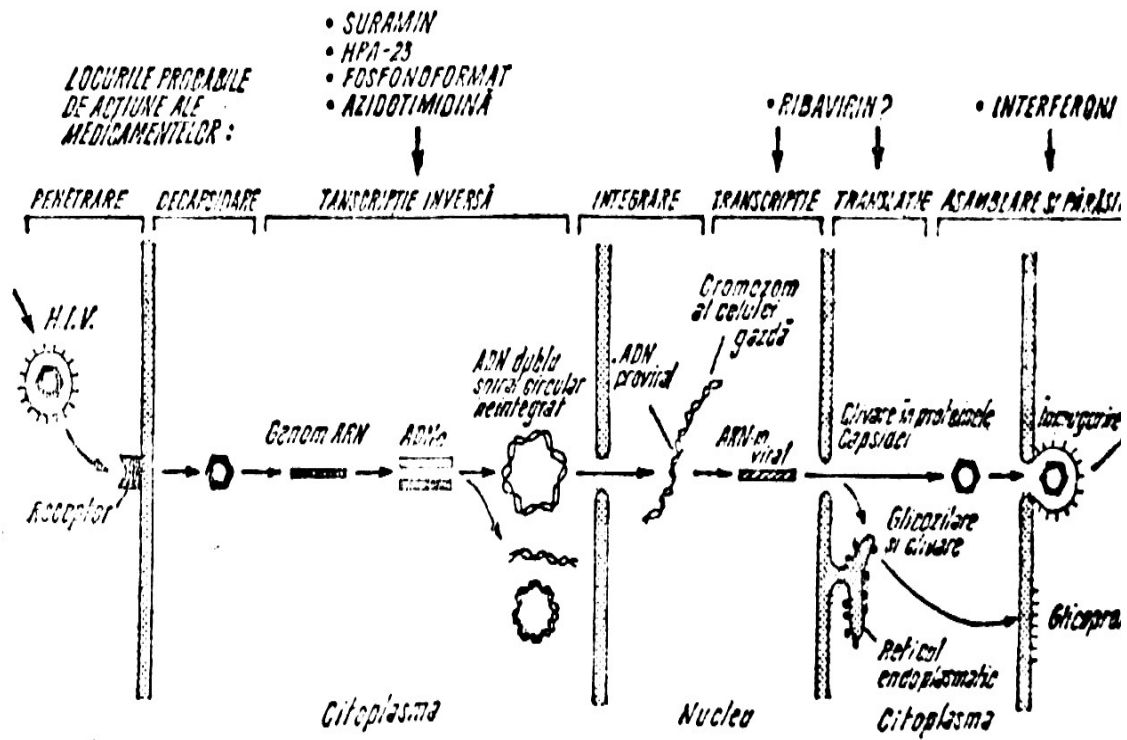


Fig. 1 Ciclu de replicare HIV și locurile probabile de acțiune ale drogurilor

În tabelul 1 sunt prezentate detalii cu privire la secvențele replicării care pot fi „ținte” pentru intervenția terapeutică antivirală.

Până în prezent numai unele dintre secvențele replicării virale au putut fi abordate prin compuși medicamentoși care să împiedice replicarea.

Din primul grup de substanțe, cele care ar împiedica pierderea anvelopei virale într-o secvență anterioară acțiunii reverstranscriptazei, face parte Amantadina care și-a probat activitatea de a bloca pierderea anvelopei virale asupra virusului gripal A.

Compușilor din al doilea grup care intervin ca inhibitori ai reverstranscriptazei li s-a acordat cea mai mare atenție (Suraminul, HPA-23, Fosfonoformatul, Amidotimidina) și pentru faptul că activitatea reverstranscriptazei este esențială pentru replicarea virală.

Tabelul 1

Secvențe ale replicării HIV care pot fi „ținte” pentru intervenția terapiei

<i>Secvența</i>	<i>Intervenția posibilă</i>
Alașarea pe celula țintă (virală)	Anticorpi antivirali sau antireceptori celulari
Penetrarea în celula țintă și „dezvelirea” AKN-pierderea anvelopei.	Medicamente care acționează similar cu antagoniștii calmodulinei pentru infecția cu virusul Epstein-Barr sau Amantadine pentru virusul gripal A
Transcripția ARN în ADN de către reverstranscriptază.	Inhibitori ai reverstranscriptazei
Degranularea ARN prin acțiunea ARN-azei (codificată de gena virală pol)	Inhibitori ai ARN-azei II
Integrarea ADN în genomul gazdei	Agenți care inhibă secvența de integrare codificată de gena <i>pol</i> (nu au fost încă descoperiți)
Transcripția ADN în ARN	Inhibitori specifici pentru această secvență la retrovirusuri nu s-au descoperit încă
Translația ARN	Inhibitori ai <i>tat</i> III sau <i>art/trs</i>
Realizarea și asamblarea componentelor virale	Inhibitori ai miristilației, glicosilației sau modificatori ai proteazei.
Eliberarea particulei virale	Interferoni, anticorpi față de antigenele virale

Analogii de guanozină, cei care fac parte din grupul al treilea de substanțe, acționează asupra translației și transcripției virale și a formării de proteine virale.

În grupul al patrulea sunt incluse medicamentele, care acționează asupra secvențelor, ce se dezvoltă posttranscripțional prin aminoacizi analogi ai cisteinei și valinei respectiv D și L penicilinamine.

Alfa – interferonul acționează asupra eliminării virusului.

Asocierea unor medicamente antivirale, care acționează asupra reverstranscriptazei pot acționa după această secvență blocând producerea de virus sau protejând celulele neinfectate împotriva infecției cu HIV.

După multe încercări, în care au fost utilizate numeroase medicamente antivirale, ce acționează asupra reverstranscriptazei (Suramin, HPA-23, Fosfonoformatul) sau asupra transcripției și translației virale (Ribavirina) ori asupra eliminării virusului (alfa-interferonul), s-a ajuns la concluzia că „replicarea virală se intrerupe numai pe perioada administrării medicamentului”. Din această concluzie decurge o a doua care are implicații majore în asociație cu prima: „efectele adverse într-un tratament îndelungat — nedefinit în acest caz — determină întreruperea tratamentului”. În final se impune o a treia concluzie: necesitatea obținerii unor compuși medicamentoși antivirali cu toxicitate redusă și aplicarea unei terapii etiologice cu asocieri de medicamente antivirale (HIV) care să potențeze efectul antiviral dar să nu amplifice efectele adverse singulare.

Ținând seama de faptul că reverstranscriptaza dezvoltă o funcție virală unică, esențială pentru replicare, aceasta a devenit obiectivul principal pentru terapia antivirală în infecția cu HIV între medicamentele antivirale cu acțiune asupra reverstranscriptazei (grupul doi), analogii dideoxinucleozizi (AZT) întrunesc în momentul de față cele mai multe aprecieri pozitive din partea celor care au experiență în acest domeniu.

O particularitate farmacologică a analogilor dideoxinucleotizilor este aceea că pot fi metabolizați în celulele mamiferelor (diferențiat pe specii de mamifere și pe celule - organe) pentru a deveni inhibitori ai replicării HIV.

Din studiile efectuate cu 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) analog al timidinei au reieșit efectele sale favorabile asupra infecției cu HIV inclusiv asupra tulburărilor nervoase.

Efectele favorabile privesc: a) manifestările clinice: câștigul în greutate, dispariția unor infecții fungice ale unghiilor și a altor manifestări clinice; b) tulburările imunologice (în special la acei bolnavi care au primit doze mari de AZT): creșterea numărului limfocitelor T *helper/inducer*, pozitivarea intradermoreacțiilor și chiar ameliorarea efectului citotoxic al celulelor T.

Aceste efecte favorabile au fost obținute într-un experiment clinic cu o durată de 6 săptămâni, cu regimuri (doze) de AZT diferențiat, la 19 bolnavi ce sufereau de SIDA/AIDS sau ARC (AIDS Related Complex). Medicamentul a fost administrat la intervale de 4 ore intravenos (5 mg/kgcorp) timp de două săptămâni și oral patru săptămâni în doză dublă față de administrarea i.v. (10 mg/kgcorp) obținându-se niveluri terapeutice, AZT a fost bine absorbit din intestin și a traversat bariera hematoencefalică. Efectele adverse în acest studiu nu au determinat întreruperea tratamentului, dar în alte lucrări se subliniază efecte toxice, în special, depresie medulară.

Tratamentul cu AZT a fost aplicat fie oral, fie asociat i.v. și oral obținându-se rezultate clinice bune, cu ameliorări evidente, pe durata tratamentului, în afară de bolnavul cu paraplegie; au fost de asemenea obținute ameliorări ale testelor imunologice. La reducerea dozei după tratament îndelungat (peste 5 luni), starea clinică s-a deteriorat iar la două săptămâni după întreruperea tratamentului a intervenit decesul.

În concluzie, 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT), un analog al timidinei, utilizat ca agent terapeutic în infecția cu HIV determină, în doze de 5 mg/kgcorp i.v. și 10 mg/kgcorp oral la fiecare 4 ore, modificări clinice inclusiv neurologice și, de asemenea, modificări ale imunității, leziunilor și funcțiilor nervoase. Aceste modificări se mențin numai pe durata tratamentului și la dozele sus-menționate. În cursul terapiei apar și efecte adverse dintre care cel mai important este depresia medulară.

Un alt compus analog dideoxinucleozid este 2',3'-dideoxycitidine (DDC) care este de zece ori mai potent decât AZT și se activează în celulele T uzând de diferite căi de fosforilare.

Acest medicament antiviral a fost administrat i.v. timp de două săptămâni și apoi oral patru sau mai multe săptămâni, în 5 dozaje diferite, la 20 bolnavi cu SIDA/AIDS sau ARC. Medicamentul este bine absorbit din intestin și traversează bariera hematoencefalică.

Aceste date confirmă efectul DDC împotriva HIV *in vivo*, și atrage atenția asupra efectelor adverse, care sunt diferite de cele ale AZT.

Medicamentul a fost administrat în doze de 0,03—0,09 mg/kg corp la 4 ore. Asocierea AZT în doze de 200 mg la fiecare 4 ore la dozele de DDC a putut prelungi durata tratamentului și efectele favorabile clinice și imunologice până la 28 săptămâni.

Este necesar să subliniem că încă la sfârșitul anului 1987 o publicație din SUA preciza că FDA (*Food and Drug Administration*), organismul responsabil cu aprobarea utilizării

medicamentelor în practica clinică nu aprobaseră pentru terapia etiologică în infecția cu HIV decât AZT, deși așa cum se poate observa din tabelul 2 mai există și alte medicamente în experimentare clinică dar din diferite motive (efecte limitate, efecte adverse importante) nu au fost admise pentru practica clinică.

Un alt medicament cu acțiune împotriva HIV, D-penicilamina a fost experimentat putându-se face o apreciere asupra efectelor sale terapeutice.

Din punct de vedere chimic D-penicilamina (DPA) este un agent chelator, care a fost utilizat pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii, inclusiv reumatismul, în doze de 2 g/zi.

D-penicilamina s-a arătat inhibitoare pentru HIV *in vitro* cu toate că nu se știe exact locul în care acționează, dar se pare că după revers-transcriptază, D-penicilamina un analog structural al cisteinei, are mare afinitate în a forma legături stabile interdisulfide cu reziduurile de cisteină ale proteinelor, afectându-le sever activitatea funcțională prin inducerea schimbărilor în structura lor.

Forma chimică L-penicilamină are acțiune similară dar și unele particularități farmacologice. Cu toate efectele favorabile, pe care le produc cele două medicamente, care împiedică replicarea virală și induc modificări clinice și imunologice, efecte limitate însă la perioada aplicării terapiei (eel puțin pentru AZT) și reacțiile adverse observate fac ca, deși la sfârșitul anului trecut numărul bolnavilor tratați cu AZT era de 16 000, concluziile finale să solicite prelungirea studiilor.

În același timp alți agenți terapeutici antivirali (vezi tabelul 2) sunt în curs de experimentare dintre care unii într-un stadiu mai avansat: AL 721 (o mixtură lipidică de gliceride neutre, lecitină și fosfatidiletanolcoline în proporție de 7:2:1), Ribavirina și Foscarnet.

Tabelul 2

Agenți virali în experimentarea clinică

<i>Nr</i>	<i>Denumirea medicamentului</i>	<i>Observații</i>
1.	AL – 721	Reduce RT (reverstranscriptaza HIV), modifică funcțiile imune și simptomele clinice; nu dă reacții adverse

2. Carrisyn Are efecte antivirale și imunomodulante.
3. DDG Este studiat în combinație cu zidovudina (AZT)
4. Doxorubicin Antibiotic citotoxic, agent anticanceros; inhibă
hydrocloride infectivitatea HIV și replicarea *in vitro*. Se găsește în
(adriamicină) faza a doua de testări clinice în terapia SK
5. Foscarnet Inhibă RT (revers-transcriptaza HIV), inhibă se-
lectiv ADN polimeraza virală, dă nuraeroasc reacții
adverse
6. Ganciclovir Este studiat împreună cu zidovudina (AZT)
7. HPA – 23 Inhibă replicarea HIV *in vitro* prin inhibare. RT
(reverstranscriptaza), reduce RT la bolnavi dar nu
induce modificări imunologice și clinice. Produce
trombocitopenie, are timp de înjumătățire scurt (2
ore după administrarea i.v.) și nu trece bariera
hemato-encefalică
8. Interferon Induce supresia replicării HIV *in vitro*; beta-
beta interferonul recombinat are efect limitat, asupra
sarcomului Kaposi asociat SIDA/AIDS
9. Penicilamina Dozele mari inhibă replicarea HIV la bolnavii cu
pre-SIDA/AIDS cu o persistență de 24 Săpt. după
încetarea terapiei. Se continuă sludiile în vederea
determinării dozei optime.
10. Peptida T Blochează infecția HIV *in vitro*.
Rezullatele clinice sunt controversate; faza I de
cercetări clinice se desfășoară în continuare.
11. Ribavirina Efectele asupra HIV controversate
12. Rifabutin Inhibă replicarea HIV *in vitro* și trece bariera
hemato-encefalică
13. Zidovudină Blochează replicarea virală Hiv, pe durata
(singurul tratamentului se îmbunătățește slarea clinică,
medicament bolnavul câștigă în greutate și are și mai puține
aprobat de infecții oportuniste. Produce depresie medulară la
FDA pentru mulți bolnavi ducând la scăderea numărului
tratamentul eritrocitelor și limfocitelor. Studiile clinice sunt în

bolnavilor cu curs.
 SIDA/AIDS și
 ARC în
 SUA)

Există și medicamente cu acțiune antivirală (HIV), care se găsesc în etapa studiilor preclinice (tabelul 3); trei dintre aceste medicamente (CS87, D₄C, DDA) au structuri și acționează similar AZT-ului și DDC iar două acționează diferențiat [AME asupra celulei țintă iar Castanospermina asupra glicosilării virusului].

Tabelul 3

Medicamente care acționează împotriva HIV — în studii preclinice

<i>Denumirea medicamentului</i>	<i>Categoria de agenți asupra cărora este activ</i>
1. AME	Antibiotic antifungic, solubil în apă, mai puțin toxic decât Amfotericina B cu proprietăți virale. AME interferează cu infectivitatea virală prin legarea reversibilă cu colesterolul din membrana celulară și alterarea majoră a funcției și permeabilității celulei țintă. Interferă cu glicosilarea virionului HIV, alternând și
2. Castanospermina	glicoproteinele din anvelopă și prevenind intrarea HIV în celula țintă. Diminuă fuziunea celulară inhibând astfel transmiterea virusului de la celulă la celulă. Inhibă replicarea HIV <i>in vitro</i> . Este de 50 ori mai puțin
3. CS 87	activ decât zidovudina (asemănătoare ca structură chimică) dar și de 23 ori mai puțin toxic pe măduvă.
4. D ₄ C	Inhibă RT (reverstranscriptaza HIV) de o manieră similară zidovudinei.
5. DDA	Este studiată pentru activitate anti-HIV. Este mai puțin toxică dar și mai puțin toxică decât DDC.

Actualmente, posibilitățile terapeutice antiretrovirale se schematizează astfel:

Tratamente etiologice:

Posibilități terapeutice antiretrovirale

Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (NRTI)

- AZT (ZDV, Zidovudina, Retrovir);
- ddC (Zalcitabina, HIVID);
- ddl (Didanosina, VIDEX);
- 3TC (Lamivudina, EPIVIR);
- d4T (Stavudina, ZERIT).

Inhibitori ne-nucleozidici de reverstranscriptază

- Nevirapin (VIRAMUNE);
- Delavurdin (RESCRIPTOR);
- Lovirid.

Inhibitori de protează

- Saquinavir (INVIRASE);
- Ritonavir (NORVIR);
- Indinavir (CRIXIVAN);
- Helfinavir (VIRACEPT);
- V_{X478} (VERTEX).

Blocanți ai atașării virusului de receptorii celulei gazdă

- molecule CD4 recombinante, solubile;
- complexe hibride CD₄ - IgG;
- molecule de polizaharide - sulfat (exemplu: dextran sulfat);
- peptide scurte (peptidul T);
- anticorpi antivirali;
- substanțe polianionice (suramin, acid glicirizinic, polimer de acid sulfonic).

Principii de tratament antiretroviral

- Tratamentul trebuie început înainte ca imunodeficiența să devină manifestă;
- este necesară o colaborare medic - pacient pentru stabilirea unui tratament individualizat cât mai eficace, ținându-se cont de stadiul infecției și de stabilirea sensibilității/rezistenței virusului, cu care este infectată fiecare persoană; înainte de începerea tratamentului, este bine să se cunoască de către ambele părți dacă medicamentele și analizele necesare pentru monitorizare vor fi disponibile pe toată perioada preconizată;

- se profilează scheme de tratament combinate, cu două sau mai multe preparate.

Cele mai frecvente asocieri medicamentoase pentru adolescenți și adulți sunt:

- Zivoduvină + Lamivudina.
- Stavudina + Lamivudina.
- Stavudina + Didanozină + un inhibitor de protează.
- Zidovudina + Zalcitabina.
- Zidovudina + Didanozină.

Nici unul dintre inhibitorii de protează nu este până în prezent recomandat pentru tratamentul copiilor sub 2 ani:

Efectele tratamentului antiretroviral, se manifestă începând cu 2-4 săptămâni de la inițierea schemei terapeutice sau de la reluarea seriei.

În vederea asigurării unui rezultat optim al terapiei antiretrovirale se recomandă:

- *Asigurarea calității schemei terapeutice;*
- *Frecvența corectă a seriilor*
- *Interpretarea corectă;*
- *Luarea în considerare a unor factori care pot influența răspunsul terapeutic.*

Impedimentele tratamentului antiretroviral

- Folosirea pe scară largă a inhibitorilor reverstranscriptazei virale, s-a soldat cu apariția unor mutante genotipice rezistente, ceea ce impune decelarea acestora prin tehnici adecvate de biologie moleculară:

- actualele combinații terapeutice nu garantează vindecarea, ele având și reacții adverse;

- testele pentru stabilirea sensibilității/rezistenței virusului cu care este infectată fiecare persoană, medicamentele, testele pentru monitorizarea tratamentului, sunt scumpe.

2. Medicamente care restabilesc funcția sistemului imun

Terapia de restaurare a răspunsului imun constituie un obiectiv esențial ținând seama de implicațiile infecției cu HIV asupra răspunsului imun, îndeosebi a imunității celulare dar și a celei umorale. Efectele favorabile determinate de terapia antivirală asupra imunității sunt extrem de limitate atât ca efect cât și ca durată.

În *tabelul 4* sunt înscrși imunomodulatorii în experimentare clinică

în SUA; diversitatea acestor substanțe în majoritate stimulante ale imunității și experiența limitată face ca opiniile să se reducă la cei care le-au experimentat, destul de puțin numeroși (tabelul 4).

În literatura de specialitate au apărut două studii în care sunt subliniate efectele pozitive ale Ampligenului asupra HIV și a tulburărilor imunității induse de HIV ca și efectul sinergic și reducerea dozei necesare de azidothymidină (AZT) în tratamentul infecției cu HIV. Un alt preparat care pare a fi promițător în practica clinică este granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM – CSF, un hormon uman glicoproteină, care are atât proprietatea de a întări răspunsul imun ca și cea antivirală (anti-HIV).

În prima experimentare clinică a GM-CSF recombinat s-a observat creșterea leucocitelor circulante pe perioada administrării și scăderea la încetarea tratamentului; este de reținut că GM-CSF nu stimulează limfocitele T₄, dar stimularea leucocitelor poate fi utilă în combaterea infecțiilor oportuniste.

Asocierea GM-CSF cu zidovudina (AZT) a dus la evidențierea unui efect sinergic. Alfa-interferonul recombinat a fost de asemenea utilizat cu succes în terapia sarcomului Kaposi dar se pare că eficiența acestui tratament se limitează la stadiile inițiale de sarcom Kaposi în care limfocitele T₄ se păstrează încă în număr de peste 400/mm³; la bolnavii cu sarcom Kaposi care au răspuns la terapia cu alfa-interferon s-a observat și un efect antiviral (HIV) atestat prin cultura virusului din sânge. În asociere cu zidovudina, alfa-interferonul s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al HIV.

Tabelul 4

Imunomodulatori în experimentare clinică (3)

<i>Denumirea medicamentului</i>	<i>Acțiunea în organism</i>	<i>Observații</i>
Ampligen	Anti-HIV induce producția de interferon, activează celulele killer naturale, mățește un mecanism antiviral celular	Modifică funcțiile imune și semnele clinice. Se aplică la bolnavi care încă nu au dezvoltat SIDA/AIDS
Imunoglobulină Antiinterferon	Se leagă cu acid-labil alfa-interferon care are niveluri	Este în faza I de experimentare clinică

	în exces în sângele bolnavilor infectați cu HIV (ARC și SIDA/AIDS), restaurează funcția imună normală	
GM-CSF	Reglează dezvoltarea și funcția celulelor sistemului imun inclusiv a granulocitelor și macrofagelor	Crește numărul leucocitelor după 14 zile de administrare i.v.; la încetarea tratamentului numărul leucocitelor scade.
Imreg-1	Stimulează producția de interleukină 2 interferon și alți reglatori biologici și modifică capacitatea funcțională a celulelor T helper	În ARC și SIDA/AIDS modifică funcția imună și unele semne clinice și scade rata de progres a bolii. Nu are efecte toxice. Se va încheia în curând faza a 3-a a studiului în ARC și SIDA/ AIDS.
Imuthiol	Agent metal chelator induce diferențierea celulelor T și maturarea	Produce modificări clinice la bolnavii cu ARC și SIDA/ AIDS, crește nivelul limfocitelor T4 dar nu modifică semnificativ alte funcții imune.
Alfa-1 interferon	Efect anti-HIV îndeosebi la persoanele pozitive pentru anticorpi anti-HIV asimptomatice	Produce reducerea parțială sau totală a tumorilor din SK
Interleukin- 2	Mijloc de stimulare a proliferării limfocitelor T și restaurarea funcției imune	În studiile clinice nu s-a probat efectul presupus, se studiază eficiența în asociație cu zidovudina (AZT)
Isoprinosine	Efect imunomodulant și antiviral <i>in vitro</i>	În studii dublu-orb la bolnavii cu ARC, Isoprinosina a produs creșterea numărului celulelor NK și celulelor T4 care persistă luni după încetarea tratamentului

Tumor necrosis factor (TNF) și gama-interferonul Nu se cunoaște precis mecanismul TNF singur a fost aplicat în SK. În combinație cu alfa-interferonul, se experimentează faza I clinică în ARC

O metodă de a combate SIDA/AIDS este de a administra medicamente capabile să inducă producerea de alfa-interferon propriu în organism. Ampligenul (ARN sintetic) și Imreg-1, o peptidă derivată din leucocitele umane, sunt două medicamente, care realizează stimularea de alfa-interferon propriu și pe lângă aceasta ambele declanșează și alte răspunsuri biologice imune în organism.

S-a încercat terapia asociată a zidovudinei (AZT) cu transplantul de măduvă; metoda este limitată de necesitatea de a avea un geamăn identic neinfectat care să servească ca donator (3).

3. *Medicamente pentru terapia infecțiilor oportuniste*

Terapia infecțiilor oportuniste este deosebit de importantă întrucât infecțiile oportuniste sunt în majoritatea cazurilor de SIDA/AIDS cauza directă de deces.

Acest tratament trebuie diferențiat și adaptat, în funcție de etiologie (bacteriană, fungică, virală, parazitară). Tratamentul este precoce, agresiv și prelungit.

În tabelul 5 este prezentat sintetic stadiul terapiei actuale în infecțiile oportuniste, unele date recente vor fi expuse în continuare.

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* o dezvoltă 60-80% dintre bolnavii cu SIDA/AIDS constituit și în majoritate supraviețuiesc primului episod dar mai mult de jumătate decedează în cursul anului următor; se utilizează două medicamente: Cotrimoxazolul (trimetoprim asociat cu sulfametoxazol) și Pentamidina, amândouă eficiente dar cu efecte adverse în 50% din cazuri chiar la administrarea parenterală, ceea ce limitează efectele favorabile. Administrarea Pentamidinei în aerosoli a dus la rezultate foarte bune și a îndepărtat practic reacțiile adverse.

Administrarea i.v. a unui medicament anticanceros în experimentare Trimetrexate asociat cu acid folic (întrucât Trimetrexate blochează acidul folic) s-a dovedit eficient în terapia pneumoniei produsă de *Pneumocystis carinii* la 370 bolnavi.

Tabelul 5

Tratamentul infecțiilor oportuniste

<i>Microorganismul</i>	<i>Infecțiile cele mai curent determinate</i>	<i>Tratamentul</i>
1. Paraziți:		
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonie	Cotrimoxazol sau Pentamidină (Lomidine)
<i>Toxoplasma gondi</i>	Cerebrală Pneumopatie	Sulfadiazină Pyrimethamină mai rar Cotrimoxazol;
<i>Cryptosporidium</i>	Febră-adenopatie	Sulfadoxină + Pirimetamină
<i>Isospora belli</i>	Diaree cronică	Nu există tratament eficient
<i>Anquille</i>	Diaree	Mai puțin eficient Spiramicină (Rovamicină)
<i>(Strongyloides stercoralis)</i>	SNC	Nu există tratament eficient Tiabendazol (Mintezol)
Bacterii:		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculoză pulmo-nară ganglionară sau diseminată.	Antituberculoase clasice Nu există tratament eficient
<i>Mycobacterium avium intracellu-lararum</i>	Tuberculoză pulmo-nară ganglionară sau diseminată	Ampicilină, Cloramfenicol
<i>Salmonella non typhi</i>	Diaree Febră Retinită	
<i>Virusuri</i>	Encefalită	Nu există tratament; în experimentare
<i>Citomegalovirus</i>	Pneumonie interstițială	Foscarnet
<i>Herpes simplex</i>	Enterocolită	Acyclovir (Zovirax)
<i>Virusul Epstein-Barr</i>	Ulcerații cutano-mucoase	Nu există tratament
<i>Papovavirus</i>	Enterocolită	Nu există tratament
	Febră	
	Adenopatii	
	Encefalită	

Ciuperci:				
<i>Cryptococcus</i>	Pneumopatie		Itraconazol, Amfotericină	B
<i>neoformans</i>	Meningoencefalită		(Fungizone)	5
<i>Candida albicans</i>	Infecții bucale	Esofagită	fluorocytosină (Ancotil)	Ketoconazole
	Septicemie		(Nizoral)	

Spre deosebire de pneumonia cu *P. carinii* este de notat că terapia curentă pentru multe infecții bacteriene care amenință viața bolnavilor cu SIDA/ AIDS, de exemplu cele provocate de *Mycobacterium avium*, este inadecvată întrucât această bacterie care provoacă infecții de tip tuberculos este rezistentă la medicația antituberculoasă uzuală. Un alt parazit oportunist cumplit este *Cryptosporidium* care produce o diaree apoasă incontrollabilă la bolnavii cu SIDA/AIDS care sfârșesc prin a muri datorită malnutriției și deshidratării.

Aceste infecții evoluează în maniera citată datorită faptului că sistemul imun este depresat, incapabil să acționeze asupra acestor agenți infecțioși.

4. *Terapia antitumorală (tratamentul tumorilor secundare)*

Acest tratament comportă o grijă deosebită, schemele sale depinzând de natura tumorii, de gradul de agresivitate, stadiul și statusul imun.

Se impune prudență la aplicarea chimioterapiei și a radioterapiei, pentru a evita accentuarea imunodepresiei profunde cumulate (prin factori imunosupresivi prezenți în orice formă de malignitate și prin depresia HIV - indusă a imunității).

Tumorile care se asociază cu SIDA/AIDS: sarcomul Kaposi și limfomul malign necesită o apreciere terapeutică în contextul bolii de bază.

La mulți bolnavi sarcomul Kaposi nu produce decesul și prognosticul este grevat de imunodeficiență. În mod exceptional boala se manifestă masiv la nivelul plămânilor sau abdominal, determinând hemoragii importante.

Nodulii Kaposi izolați pot fi tratați prin iradiere, repetată dacă este necesar. Edemul în general ca și edemul feței și leziunile din cavitatea bucală pot fi de asemenea, tratate prin iradiere ca și leziunile sângerânde de la palat, penis, membrele inferioare. Chimioterapia intralezională cu Vinblastină este dureroasă și nu dă rezultate mai bune decât iradierea. SK care progresa rapid poate fi tratat cu imunoterapie și chimioterapie. Se asociază

interferonul alfa în doze mari cu Etoposide (UP-16) sau Vinblastină, obținându-se răspuns favorabil în 30-80%, dar remisiunile sunt incomplete și de scurtă durată.

Tratamentul limfomului este dificil, chimioterapia produce remisia unipasageră, iradierea adâncește imunodeficiența iar infecțiile oportuniste grăbesc sfârșitul.

Metodologia terapeutică care-și face loc este asocierea constantă a medicației etiologice anti-HIV sau anti-germeni oportuniști cu medicație imunomodulantă și de restaurare a imunității.

5. Tratamentul nutrițional și de recuperare

Nutriția trebuie să fie hipercalorică, hipolipidică, lipsită de lactaze. Etapele și indicațiile asistenței nutritive ale pacientului HIV-pozitiv:

- dietă orală corectă - când pierderea în greutate este moderată și sub 10%;
- tratament medicamentos - pentru stimularea apetitului și tratarea anorexiei;
- nutriția enterală - când pierderea în greutate este peste 10% sau albulinemia este sub 3 g/dl;
- nutriția parenterală - când există tulburări digestive severe, când nutriția enterală este imposibilă și ineficace.

Terapia de recuperare constă în fiziokinetoterapie.

Înainte de a încheia capitolul „tratament”, menționăm, cu titlu informativ, o posibilă cale terapeutică de viitor, prin introducerea în organism, a unui virus HIV standard „defectiv”, competitiv cu virusul natural în „ocuparea” limfocitului.

11. Histamina și antihistaminicele

Histamina este o amină biogenă care rezultă prin decarboxilarea histidinei, reacție catabolizată de histidin-decarboxilază. Majoritar, histamina este formată în mastocite și în leucocitele bazofile, unde se găsește depozitată în formațiuni granulare, împreună cu heparina, condroitin sulfati și ATP, iar cantități mici se formează în mucoasa gastrică, unii neuroni și în țesuturile care se dezvoltă repede.

Eliberarea din granule se face pe 2 căi:

1. Imunologica - pe suprafața mastocitelor se leagă Ig E sau Ig G, având drept efect eliberarea de histamina cu consum de energie și Ca^{2+} . Refacerea depozitelor se face după câteva zile sau săptămâni.

2. Prin mecanism de feed-back negativ, prin receptorii H_2 ce se găsesc pe mastocitele din piele și bazofilele din sânge.

Din punct de vedere farmacologic, este importantă eliberarea chimică (morfina și tubocurarina) și mecanica de histamina. Orice agresiune chimică sau mecanică duce la eliberarea de histamina.

Principalele cai de metabolizare constau în N-metilare, urmata de dezaminarea oxidativa sub influenta MAO, cu formare de acid imidazol acetic, sau sub influenta DAO, cu formare de acid imidazol acetic, care este în parte ribozoconjugat.

În cursul administrării orale, histamina este practic în întregime inactivata de flora intestinala, cu formare de N-acetilhistamina.

- **mecanisme de acțiune**

Mecanismul de acțiune este reprezentat de acționarea specifica pe receptorii situați pe membranele celulare.

Receptorii histaminici sunt de 3 tipuri;

- **H₁** - localizat la nivelul musculaturii netede endoteliale, în creier (pe membrana postsinaptică). Sunt cuplați cu o proteina G legata de fosfolipaza C → acționează prin creșterea ITP și DAG. Un agonist parțial selectiv este Fluorofenil histamina.

- **H₂** - se găsesc în mucoasa gastrica, miocard, mastocite (mecanism de feed-back), creier (postsinaptic). Acest receptor este cuplat pozitiv cu adenilat cilaza (crește AMPc). Ca agonist parțial selectiv: Dimaprid.

- **H₃** - se găsesc în creier (presinaptic), plex mienteric. Sunt cuplați cu proteinele Gi → scad concentrația de AMPc.

- **efectele histaminei**

1. Pe aparatul cardiovascular:

- hipotensiune explicata printr-o vasodilatație directa mediata H₁ (cel mai important) și H₂ la nivelul arteriolelor și sfincterelor precapilare

- tahicardie reflexa și tahicardie prin acțiune directa mediata H₂ pe miocard.

- cefalee pulsatile, senzație de căldură, înroșirea tegumentelor, prin efecte vasodilatatoare prin secreție de EDRF.

- crește permeabilitatea vasculara → edem.

2. Pe aparatul digestiv:

- stimulează puternic secreția gastrica de HCl, pepsina și factor intrinsec (H₁).

- contracție a musculaturii gastrointestinale - la doze mari se produce diaree (H₁).

- stimulează secreția intestinala și cea a colonului.

3. Pe aparatul respirator: bronhoconstricție - efect slab la omul sănătos și efect marcat la astmatici.

4. La nivelul terminațiilor nervoase: introdusă intradermic provoacă durere, prurit și dezvoltă rapid o reacție vasculară caracteristică, asemănătoare papulei urticariene, numita **tripla reacție**: la nivelul injectării apare o pată roșie circulară care este rapid înlocuită de o papulă, înconjurată de o areolă roșie, neregulată.

5. Pe musculatura netedă a aparatului genitourinar efectele sunt nesemnificative, dar unele femei gravide cu reacții anafilactice au avortat.

6. La doze mari este stimulată secreția MSR.

Reacții adverse:

- hipotensiune cu caracter ortostatic
- cefalee
- căldură, înroșirea pielii.

Histamina nu se administrează ca medicament ! În terapeutică se folosesc antihistaminicele.

1. Antihistaminicele H_1 (Antagoniștii H_1 selectivi)

Din punct de vedere al cronologiei descoperii lor avem:

1. Antihistaminice de generația I - dau sedare
2. Antihistaminice de generația II - nu dau sedare pentru că nu străbat bariera hematoencefalică.

Antihistaminicele se absorb rapid și în proporție mare din intestin, și se distribuie larg în organism. Sunt metabolizate intensiv în ficat, majoritatea având efect relativ scurt: 4-6 ore. Medizina acționează 24 de ore, fiind antihistaminic cu acțiune lungă.

Antihistaminicele sunt amine ce prezintă metaboliți activi.

Antihistaminicele au 2 categorii de acțiuni:

1. Acțiune care apare prin blocarea H_1 - acțiune antagonistă complet reversibilă. Au efect slab pe H_3 , iar efectul pe H_2 este aproape neglijabil. Antihistaminicele H_1 au efect antialergic.

2. Acțiuni care apar prin alte mecanisme - pentru ca are structura asemănătoare cu substanțele care acționează pe receptorii colinergici, serotoninergici, α_1 adrenergici. Au următoarele efecte:

- sedare de intensitate variabilă în funcție de produs (la copii pot să apară fenomene de excitație).
- antiemetic - dacă sunt administrate în profilaxia răului de mișcare
- efect anticolinergic - prin blocarea receptorilor muscarinici. Aceste medicamente pot avea efecte favorabile și în unele rinite nonalergice prin efecte parasimpatolitice.
- efect antiparkinsonian - prin efect anticolinergic.
 - antagoniști pe α_1 adrenergici - Fenotiazine - produc hipotensiune arterială ortostatică.
 - pot bloca receptorii serotoninergici fără manifestări clinice importante.
 - acțiune anestezică de tip local: Difenilhidramina și Prometazina blochează receptorii din canalele de Na^+ .

1. Antihistaminice din generația I:

a. Dimenhidrina - are efect sedativ puternic; se folosește pentru profilaxia răului de mișcare.

b. Pirilamina - are efect sedativ moderat, ajutând la instalarea somnului (nu induce somnul).

c. Ciclizina și Meclizina - antihistaminice H_1 cu efect sedativ slab, cu durată lungă de acțiune, folosite și pentru profilaxia răului de mișcare.

d. Clorfeniramina - este un sedativ slab, fiind un antialergic puternic; mai este folosit în asociații medicamentoase în tratamentul răcelii.

e. Prometazina - este fenotiazina cu efect sedativ destul de puternic. Efectul antihistaminic se instalează lent și este durabil - circa 12 ore. Are efect antiemetic eficient. Are oarecare acțiune anticolinergică și antiserotoninergică; este anestezic local și analgetic.

Se administrează oral sub formă de clorhidrat, maleat sau teoclat de Prometazina, în doze de 25 mg seara la culcare. În urgențe se dau 50 mg i.m. sau în perfuzie i.v. Este folosit și ca medicație preanestezică sau ca sedativ și pentru combaterea insomniei, 25-50 mg seara.

f. Ciproheptadina - are cea mai marcată acțiune antiserotoninergică.

2. Antihistaminice din generația II:

a. Astenizolul (Hismanal) - are structura piperidinică și efect de lungă durată; se administrează o dată /zi și nu are efecte sedative sau anticolinergice.

b. Terfenadina - are structura piperidinică și efect de lungă durată ce se instalează rapid.

c. Loratadina (Claritine) - are structura piperidinică și efect de lungă durată.

d. Cetirizina este un compus cu structura piperazinică și are aceleași caracteristici ca cele de mai sus.

- **indicații:**

1. Reacții alergice - sunt de primă alegere pentru profilaxia și tratamentul reacțiilor alergice slabe și moderate: în rinite alergice; în astm bronșic nu se administrează antihistaminice H₁ pentru că au efect foarte slab. În reacțiile alergice au efecte: sedativ, efecte de tip atropinic (retenție de urină), hipotensiune ortostatică, aritmii.

2. Dermatite atopice - are efect sedativ și antipruriginos. Nu se poate stabili care antihistaminic H₁ este mai bun; de aceea se testează. În terapiile de lungă durată, efectul poate să scadă.

3. Rău de mișcare - pentru profilaxie, în special Dimenhidrina și Prometazina (cele de generația I de obicei). Sunt indicate în afecțiuni vestibulare (sindrom Meniere), greață matinală la gravide (nu toate antihistaminicele se pot da la gravide: piperazinele sunt contraindicate).

Tratamentul gutei

Guta este o afecțiune metabolică familială caracterizată prin episoade recente de artrită acută produsă prin depozitarea uratului monosodic în articulații și cartilaje. De asemenea, pot să apară calculi de acid uric în rinichi. Guta este asociată cu creșterea concentrației de acid uric în plasmă.

Tratamentul are ca scopuri:

îndepărtarea atacului acut de gută.

prevenirea recurențelor atacurilor și litiazei urice.

Patogenie:

Crește concentrația de acid uric în lichidul sinovial, acidul uric cristalizează, iar cristalele sunt fagocitate de celulele sinoviale; aceste celule eliberează prostaglandine,

enzime lizozomale, IL1, etc. Aceste substanțe acționează ca factori chemotactici pentru PMN, producându-se astfel amplificarea procesului inflamator în articulații.

Cele mai eficiente medicamente, ca tratament cronic, de prevenire a recurențelor, sunt cele care inhibă activitatea leucocitelor. Tratamentul se prescrie numai la bolnavii cu gută și/sau cu litiază urică. Deci, dacă pacientul are hiperuricemie fără manifestări clinice, nu se dă tratament.

Colchicina – este un alcaloid care se absoarbe foarte ușor și are un efect spectacular pentru pacient: atenuează durerea și inflamația de la nivelul articulațiilor în 12-24 de ore și le înlătură în 2-3 zile. Nu are alte efecte metabolice și nu modifică metabolismul acidului uric.

Mecanism de acțiune: se leagă de tubulină (o proteină intracelulară) și inhibă polimerizarea sa în microtubuli ⇒ leucocitele nu mai pot migra la locul inflamației și nu se realizează fagocitoza cristalelor de acid uric. De asemenea, diminuează producerea de acid lactic ⇒ scade depunerea uratului (depunerea este favorizată de mediu acid).

Indicații: se administrează în atacul acut de gută. Doza este de 0,5 mg, apoi câte 0,5 mg din 2 în 2 ore până când dispare durerea sau apar reacțiile adverse. Dacă tratamentul este bine suportat se administrează și tratament cronic.

Reacții adverse: are un efect toxic mitotic, împiedicând formarea fusului de diviziune, prin legarea de proteina microtubulară din structura sa. Astfel, se blochează mitoză în metafază ⇒ nucleii devin anormali, iar celulele pot muri ⇒ toxicitatea ei este mare. Poate provoca: greață, vomă, diaree, colici, gastroenterită acută. În administrarea cronică poate deprima hematopoieza, cu risc de agranulocitoză și anemie aplastică. Dacă apare diaree, se înlocuiește Colchicina cu un antiinflamator nesteroidian. Se pot folosi toate, dar de obicei se folosește Indometacina: 50 mg la 6 ore; după 3-4 prize apare răspuns favorabil ⇒ se scade doza: 25 mg de 3-4 ori pe zi, timp de 4-5 zile.

Nu sunt indicați salicilații, pentru că aspirina la doze mici favorizează retenția de acid uric.

Uricosurice

Probenecid – crește secreția urinară a acidului uric, ca urmare a inhibării sistemului transportor implicat în reabsorbția tubulară a acestuia. Are un efect destul de lung.

Reacții adverse: în doze mari inhibă secreția tubulară a penicilinelor, ducând la creșterea nivelului plasmatic al acestora. Poate da: erupții cutanate alergice, fenomene de iritație gastrointestinală (se administrează cu prudență în ulcer).

Poate favoriza formarea de calculi renali de acid uric; de aceea se administrează lichide și se alcalinizează urina.

Sulfipirazona (Anturan) – este un metabolit al Fenilbutazonei. Este, de asemenea, inhibitor al reabsorbției tubulare la nivel renal. Efectul este comparabil cu Probenecidului și este antagonizat de salicilați

Administrare în perioadele asimptomatice dintre accesele de gută și în artrita cronică tofică, scade valorile uricemiei către normal, împiedică sau reduce frecvența acceselor și micșorează complicațiile viscerale și osoase.

Allopurinol - este un analog sintetic al hipoxantinei (precursor al acidului uric) care inhibă etapele terminale ale biosintezei de acid uric pentru că inhibă xantinoxidaza (transformă hipoxantina în xantină și pe aceasta în acid uric). Se folosește pe perioadă lungă (câțiva ani sau toată viața), la pacienții cu tofi gutoși sau care elimină cantități crescute de acid uric.

Reacții adverse: este în general bine suportat. Se recomandă ca la începutul tratamentului să se asocieze cu doze mici de Colchicină, pentru a preveni crizele gutoase. Poate da intoleranță gastrointestinală, nevrită periferică și vasculită necrozantă.

Pe timpul tratamentului pacientul nu trebuie să consume baze purinice (carne).

Medicamente care influențează metabolismul oaselor

Reglarea metabolismului Ca^{2+} și fosfaților:

Parathormonul este hormonul principal – crește concentrația de Ca și scade fosfatemia. La nivelul oaselor crește activitatea și numărul osteoclaștilor. În rinichi crește reabsorbția de Ca și scade reabsorbția fosfaților.

Vitamina D – se formează în piele din 7 dehidro-colesterol sub acțiunea razelor UV. Din punct de vedere farmacologic ne interesează vitamina D_3 . Efectele vitaminei D: crește absorbția intestinală de Ca și a fosfaților, scade excreția renală a acestora, stimulează procesul de resorbție osoasă \Rightarrow crește calcemia și fosfatemia.

Calcitonina – scade calcemia și fosfatemia prin inhibarea resorbției osoase și prin scăderea reabsorbției tubulare.

Glucocorticoizii – inhibă transportul Ca prin peretele intestinal, crește excreția renală a Ca, crește resorbția osoasă și blochează sinteza fibrelor de collagen la nivelul oaselor.

Grupe de medicamente:

Bifosfonați

Etidronat

Pamidronat

Alendronat

Bifosfonații întârzie formarea cristalelor de hidroxiapatită. Absorbția de Ca din intestin este redusă (maxim cu 10 %). Alimentele ingerate scad acest procent; de aceea se administrează pe stomacul gol).

Reacții adverse: reflux gastro-esofagian ⇒ pacientul trebuie să stea în ortostatism circa 1 oră. Se acumulează în oase unde rămâne câteva luni (acesta este $T_{1/2}$).

Indicații: se administrează în hipercalcemia asociată cu procesele maligne, osteoporoză, sindromul de calcificare ectopică, boala Paget.

Plicamicina este un antibiotic citotoxic indicat în unele forme de hipercalcemie. Principala indicație este boala Paget.

Mecanism: se leagă de ADN și inhibă sinteza de ARN.

Reacții adverse: are toxicitate mare.

Diureticele – diureticele tiazide (de ansă Henle) scad excreția renală a Ca.

Hipercalcemia

Trebuie tratată pentru că se însoțește de o deprimare progresivă a SNC ce poate evolua spre comă sau deces.

Cauze: hiperparatiroidism, cancer însoțit sau nu de metastaze osoase, terapia cu diuretice tiazinice.

Medicamente administrate:

diuretice saline

Bifosfonați: Pamidronat – perfuzie i.v. cu 60-90 mg

calcitonină – nu are efecte puternice, dar este lipsită de reacții adverse.

nitrat de galiu (în USA) – inhibă resorbția osoasă; se administrează în perfuzii i.v. timp de 5 zile, 200 mg/ zi / m².

plicamicină

de obicei se dau fosfați – cea mai rapidă cale: administrare de soluții perfuzabile: 1.5 g de fosfat elementar în perfuzie i.v. 6-8 ore.

glucocorticoizii.

Hipocalcemia

Are următoarele manifestări: tetanie, parestezii, risc de laringospasm, convulsii.

Cauze: hipoparatiroidism, deficit de vitamina D, insuficiență renală.

Medicamente administrate:

a). se administrează Ca i.v., i.m., intern:

gluconat de Ca – este preferat pentru perfuzii și administrare i.v. fiind mai puțin iritant pentru vene.

carbonat de Ca – preferat pentru uz intern.

b). vitamina D (calcitriol) – efectul apare în 24-48 de ore.

c). preparatele ce asociază Ca și vitamina D – se evită pentru că nu se pot doza exact.

Hiperfosfatemia

Apare ca o complicație a insuficienței renale. Se poate rezolva în cadrul dializei.

Medicamente administrate:

-perfuzii cu glucoză și insulină

-se utilizează controlul dietei

-antiacide cu aluminiu - Al(OH)₃, ce formează fosfat de aluminiu, care nu se absoarbe.

Hipofosfatemia – se administrează oral fosfați.

Osteoporoza:

Este o pierdere anormală a densității osoase cu predispoziție la fracturi. Este mai frecventă la femei în perioada menopauzei, dar poate să apară și după administrarea de glucocorticoizi, în tireotoxicoză, hiperparatiroidism, alcoolici, astronauți.

Medicamente administrate:

După menopauză se dau ciclic estrogeni pe o perioadă lungă; pentru că există riscul de cancer de miometru, se asociază cu progesteron.

Se mai recomandă o dietă bogată în Ca și vitamina D.

Este o afecțiune osoasă localizată, caracterizată printr-o resorbție osoasă datorită activității crescute a osteoclaștilor, însoțită de o formare osoasă secundară anormală.

Cauza acestei boli este incertă.

Din punct de vedere paraclinic crește fosfataza alcalină în plasmă și crește concentrația hidroxiprolinei în urină.

Tratament: scăderea durerii la nivel local, prevenirea fracturilor.

Calcitonină subcutanat sau i.m. 50-100 UI o dată la 2 zile.

Bifosfonați, dar dau ca reacție adversă osteomalacie.

Plicamicina.