

FARMACOLOGIE

BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele considerate de organism ca substanțe nespecifice (xenobiotice) sunt supuse în consecință unor procese de epurare cu modificări ale proprietăților fizico-chimice cât și ale acțiunii lor biologice.

Biotransformarea (metabolismul) medicamentelor definește, în general transformările chimice suferite de acestea în organism sub acțiunea enzimelor microzomiale sau nemicrozomiale.

Efectul acestui proces constă în principal în reducerea liposolubilității, respectiv modificarea acțiunii biologice a medicamentului.

Majoritatea medicamentelor se transformă în unul sau mai mulți metaboliți (ex.: Clorpromazina are identificați până în prezent 20 de metaboliți).

Metaboliții pot fi: - inactivi (majoritatea);
- la fel de activi sau chiar mai activi decât medicamentul;
- toxici (uneori).

! Observație: unele medicamente devin biologic active numai după metabolizarea lor în organism; aceste medicamente care nu au activitate farmacologică decât prin metabolizare se numesc: pro-medicamente (pro-drugs).

Exemple:

- Medicament activ → metabolit inactiv (majoritatea)
- Medicament activ → metabolit activ metabolit toxic
Codeina, Heroina → Morfină
Fenacetina → Paracetamol → N-acetil-p-benzo-chinon-imina
Diazepam → Nordiazepam → Oxazepam
- Medicament activ → metabolit activ
Amitriptilina → Nortriptilina
Propranolol → 4-hidroxi-propranolol
- Medicament inactiv (pro-medicament) → metabolit activ
Ciclofosfamida → 4-hidroxi-ciclofosfamida aldofosfamida
Pivampicilina }
Bacampicilina } Ampicilina
Levodopa → Dopamină
Enalapril → Enalaprilat

Locul biotransformării

Metabolizarea medicamentelor ar putea avea loc virtual în orice țesut al organismului, dar cantitativ cele mai importante sisteme enzimatică pentru biotransformarea substanțelor exogene sunt localizate în ficat. Principalul loc al metabolizării este în ficat, în microzomiile hepatice, dar există și alte țesuturi unde medicamentele pot fi metabolizate: plămâni, rinichi, sânge, mucoasa intestinală.

Exemple:

- hidroliza procainei are loc în sânge;
- izoprenalina este metabolizată de enzimele prezente în mucoasa intestinală.

Efectul primului pasaj hepatic

Medicamentele administrate oral ajung prin vena portă în ficat înainte de a pătrunde în circulația sistemică. Dacă medicamentul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic => diminuarea acțiunii farmacologice. Acest metabolism este cunoscut sub denumirea de efectul primului pasaj sau metabolism presistemic.

Exemple de medicamente care suferă o eliminare presistemică semnificativă:

FARMACOLOGIE

Acid acetil salicilic	Nitroglicerina
Alprenolol	Nortriptilina
Clorpromazina	Petidina
Isosorbid dinitrat	Propranolol
Levodopa	Salbutamol
Metoprolol	Verapamil
Morfina	Xilina

Consecința: în cazul unui medicament cu o metabolizare semnificativă după primul pasaj hepatic, doza necesară unei administrări intravenoase va fi mult mai mică decât în cazul administrării sale pe cale orală.

Alte medicamente (ex.: Xilina) suferă o metabolizare importantă și rapidă la primul pasaj hepatic încât nu pot fi utilizate pe cale orală.

Etapele biotransformării medicamentelor

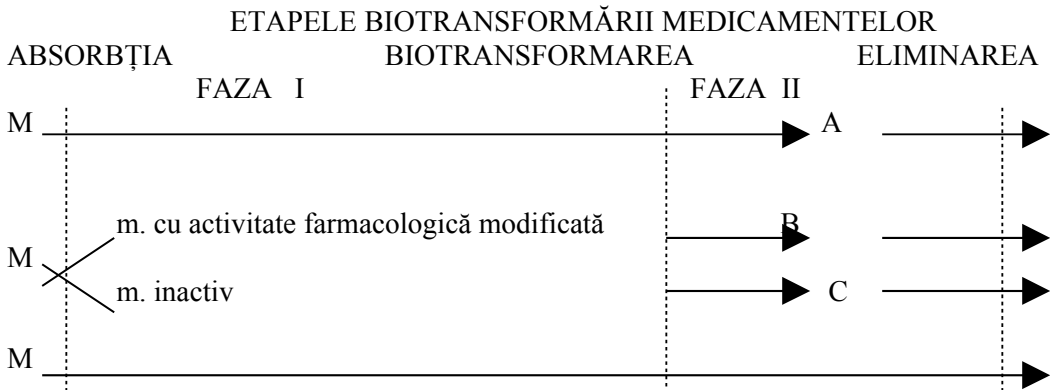
Biotransformarea medicamentelor în metaboliți mai puțin polari (hidrosolubili) cuprinde un număr important de reacții biochimice.

Biotransformarea este catalizată de enzime microzomiale (localizate mai ales în ficat) sau nemicrozomiale (localizate în plasmă, ficat, etc.).

Exemple:

- enzime microzomiale hepatice: monooxigenaze, hidroxilaze, esteraze;
- esterazele (din plasma sanguină);
- proteaze, lipaze, decarboxilaze (din mucoasa intestinală);
- reductaze, decarboxilaze (din bacteriile intestinale);
- oxidaze (din plămân);
- MAO, decarboxilaze (din sistemul nervos).

În general se consideră că procesul de metabolizare are loc în două faze care deseori deși nu invariabil decurg secvențial, fiind cunoscute ca: reacțiile fazei I, respectiv ale fazei II.



M = substrat medicamentos (medicament)

m = metabolit

A, B, C = metaboliți conjugați

Reacțiile fazei I

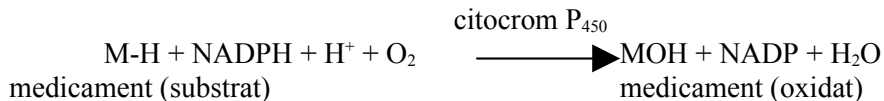
În prima fază au loc procese de: oxidare, reducere și/sau hidroliză. Medicamentele liposolubile se transformă în compuși mai polari, mai hidrosolubili. Oxidarea este considerată reacția metabolică cea mai importantă. Reacția de oxidare poate fi:

a) oxidare microzomială a M = reacție foarte importantă catalizată de enzimele microzomiale hepatice sau din alte organe; ea necesită sistemul:

- citocrom P₄₅₀; • NADPH; • O₂.

Oxidarea se produce simplificat după formula:

FARMACOLOGIE



b) oxidare nemicrozomială

Unele medicamente pot fi oxidate sub acțiunea unor enzime prezente în citozolul sau microzomiile celulelor:

- alcool dehidrogenaza;
- aldehyd dehidrogenaza (oxidează alcoolul etilic la acetaldehidă și acetat);
- monoaminooxidaza.

Alte reacții ale fazei I sunt reacții: de reducere (Prednison), de hidroliză (hidroliza Procainei), de decarboxilare.

Reacțiile fazei II:

În a II-a fază au loc procese de conjugare.

Reacția de conjugare implică cuplarea moleculei de M sau a metabolitului său cu un substrat endogen (grupare glucuronil, sulfat, metil, acetyl) și formarea compusului conjugat. Acesta este:

- metabolit inactiv (în general);
- mai hidrosolubil decât precursorul său;
- eliminat mai ușor prin urină sau bilă.

Glucoronoconjugarea este cea mai obișnuită reacție a fazei a II-a. Are loc în ficat, dar și în plămân sau rinichi.

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR

Metabolismul M poate fi influențat de numeroși factori: factori de mediu, vârsta, sexul, specia, factorii genetici, starea fiziologică particulară, stările patologice, interacțiunea cu alte medicamente.

a) Factorii de mediu

Pot contribui la variația individuală a metabolismului unui M.

Exemple:

- fumătorii metabolizează unele medicamente mai rapid decât nefumătorii (prin fenomenul de inducție enzimatică)

b) Vârsta

Una dintre cele mai durabile axiome din farmacologie este afirmația potrivit căreia vârstele extreme (nou-născutul și respectiv vârstnicii) sunt cele mai sensibile la acțiunea medicamentelor.

Exemple:

- la nou-născut echipamentul enzimatic este în general insuficient dezvoltat; anumite procese de conjugare (glucoronoconjugarea) se realizează mai lent. Au toxicitate crescută: Cloramfenicolul care nu se metabolizează și provoacă "sindromul gri", opiaceele. Nou - născutul poate metaboliza unele medicamente care traversează placenta (Fenitoina, Carbamazepina) ca și adultul.

- vârstnicul: metabolizarea la vârstnic este modificată față de adult și tânăr atât prin reducerea activității enzimelor hepatice, a masei ficatului cât și a perfuziei sale sanguine.

Exemple de M cu clearance hepatic diminuat: Diazepam, hipnotice barbiturice, Paracetamol, Fenilbutazona, Teofilina.

c) Sexul:

- diferențe de metabolizare dependente de sex au fost semnalate pentru: Propranolol, hormoni estrogeni, benzodiazepine, salicilați (sunt datorate hormonilor androgeni).

d) Factorii genetici

Influențează activitatea enzimelor metabolizante.

Exemplu: metabolizarea prin acetilare a izoniazidei este sub control genetic. Există:

- acetilatori lenți care sunt expuși riscului toxicității izoniazidei prin acumularea M;
- acetilatori rapizi la care dozele uzuale de izoniazidă pot deveni doze subterapeutice.

e) Starea fiziologică particulară

Starea de graviditate, de stress poate influența metabolizarea anumitor M.

FARMACOLOGIE

f) Stările patologice

Bolile hepatice acute și cronice (hepatita alcoolică, hepatita cronică activă, ciroza hepatică, hepatita acută virală) afectează marcat metabolismul hepatic al unor M. Dintre enzimele microzomiale cele mai afectate sunt oxidazele microzomiale.

Exemplu:

- timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) al Diazepamului este mult prelungit la pacienții cu ciroză hepatică sau cu hepatită virală acută (administrarea unei doze terapeutice de Diazepam poate cauza în aceste situații chiar comă);

Bolile cardiace reduc metabolizarea unor M (dependent de fluxul sanguin hepatic).
Exemple: Xilina, Morfina, Propranolol, Verapamil.

g) Asocierea medicamentelor

Activitatea enzimelor metabolizante poate fi influențată determinând stimularea sau diminuarea biotransformării M administrate simultan.

1) inducția enzimatică = stimularea metabolismului M, fenomen care determină accelerarea metabolizării M coadministrat, dar și diminuarea eficienței lui farmacologice. Efectul inductor acționează asupra enzimelor microzomiale hepatice (mai ales) și este dependent de M, doză și durata administrării. Inducția enzimatică apare după 1 - 3 zile și are o durată variabilă (câteva zile → câteva luni) după întreruperea tratamentului.

Consecințele inducției enzimatică sunt: accelerarea metabolizării unor medicamente existente în organism, a unor compuși endogeni (bilirubina) sau pentru unele M chiar a propriei metabolizării (fenomenul de autoinducție enzimatică la Fenobarbital).

Un inductor enzimatic foarte activ este Fenobarbitalul.

Exemple de inductori enzimatici (M):

- Fenobarbitalul și alte barbiturice, Carbamazepina, Fenitoina;
- Rifampicina, Griseofulvina;
- Diazepam, Clordiazepoxid;
- Fenilbutazona.

! În asocierea Fenobarbital + anticoagulante orale NU se întrerupe brusc inductorul → risc crescut de hemoragie.

2) inhibiția enzimatică

Administrarea concomitentă a două M poate determina și o diminuare a metabolizării unui M cu consecința creșterii efectului său terapeutic, dar și a incidenței și gravității efectelor adverse.

Exemple:

Substanțe inhibitoare	M. cu biotransformare diminuată
Cloramfenicol	Dicumarol, Tolbutamida
Izoniazida	Diazepam, Warfarina, Xilina, Teofilina
Cimetidina	

! De reținut: Fenilbutazona poate avea fie efect de inductor fie de inhibitor enzimatic.

ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Reprezintă împreună cu etapa de metabolizare, etapa de "epurare" a M în organism.

Căile fiziologice de eliminare sunt: - calea renală;

- căile extrarenale.

CALEA RENALĂ DE ELIMINARE A MEDICAMENTELOR

Este principala cale de eliminare a M din organism.

Depinde de: - starea funcțională a rinichiului;

- pH-ul urinar;

FARMACOLOGIE

Se elimină prin urină: metaboliți hidrosolubili (de elecție) și nelegați de proteinele plasmatic; M nemetabolizate (în al II -lea rând).

Eliminarea renală implică trei mecanisme:

- 1) filtrarea glomerulară;
- 2) reabsorbția tubulară;
- 3) secreția tubulară activă.

1) Filtrarea glomerulară = proces pasiv prin care majoritatea M trec prin capilarele glomerulare în urina primară (excepție: compușii macromoleculari).

Această trecere a M este în funcție de: - volumul de plasmă filtrată în unitatea de timp exprimat prin clearance-ul creatininei;
- procentul legării M de proteinele plasmatic (factor limitativ al procesului).

2) Reabsorbția tubulară

Constă în trecerea M din urina primară prin epiteliul tubular în interstițiu și sânge. Este un proces pasiv sau activ, se realizează prin difuziune și depinde de pH-ul urinar. Se reabsorb: moleculele liposolubile. Modificarea pH-ului urinar este importantă în caz de intoxicații.

3) Secreția tubulară activă

Este cel mai important și mai rapid mecanism de eliminare al M din organism. Se realizează prin transport activ cu ajutorul a două sisteme transportoare pentru:

- acizii organici (ex.: salicilați, peniciline, diuretice);
- baze organice (ex.: antimalaricele, curarizantele).

Modificarea eliminării renale poate fi în două moduri:

a) eliminarea renală poate fi accelerată în intoxicații prin modificarea pH-ului urinar.

Exemple: - în intoxicația cu acizi slabi (Fenobarbital) se alcalinizează urina cu

bicarbonat de sodiu → crește disocierea M acid → crește eliminarea sa;

- în intoxicația cu alcaloizi, baze (Procaina) se acidifică urina cu clorură de amoniu → crește eliminarea sa.

b) în stări patologice (insuficiență renală) eliminarea renală a M este încetinită, producându-se o acumulare a M chiar la doze terapeutice.

Exemplu: Streptomycină, în insuficiență renală are un timp de înjumătățire crescut (de la 4,5 ore la peste 100 ore) se acumulează și se intensifică ototoxicitatea și nefrotoxicitatea sa.

Viteza de eliminare renală este exprimată cantitativ prin clearance-ul renal care este scăzut în caz de insuficiență renală.

Factorii care influențează viteza de eliminare renală sunt:

- diureza;
- pH-ul urinei;
- mecanismul de eliminare;
- procentul de legare de proteinele plasmatic;
- vârsta;
- stările patologice.

Eliminarea renală poate avea și consecințe nefavorabile asupra rinichiului (ex.: sulfamidele pot precipita în tubii renali → produc cristalurie).

CĂI EXTRARENALE DE ELIMINARE A MEDICAMENTELOR

1) Eliminarea pe cale respiratorie

Se realizează: - prin secreția glandelor bronșice: iodurile (cu efect expectorant);
- prin secrețiile nazale;
- prin epiteliul alveolar: substanțe gazoase și volatile (narcotice, alcoolul etilic).

2) Eliminarea pe cale cutanată este o cale minoră de eliminare a M

Se realizează: - prin secreția glandelor sudoripare;
- prin celulele cornuase și fanerele care se pierd.

FARMACOLOGIE

Exemple: - prin transpirație (salicilații, Vitamina C, metale grele);
- prin stratul cornos și fanere: Griseofulvina (cu importanță terapeutică).

Importanța toxicologică: Arsenul și mercurul sunt prezente în păr de unde se pot doza chiar după un timp îndelungat la cei decedați prin intoxicații cu aceste elemente.

3) Eliminarea pe cale digestivă

a) eliminarea prin secreția salivară este o cale minoră.

Se pot elimina: Cofeina, Fenitoina, Morfina, metalele grele (Pb, Hg). Eliminarea prin salivă poate fi importantă pentru dozarea unor M care realizează în salivă aceeași concentrație ca și în plasmă (ex.: Diazepam, litiu, salicilați).

b) eliminarea prin mucoasa gastrică

Se elimină: Rezerpina, Morfina.

c) eliminarea prin secreția biliară

Eliminarea biliară se realizează prin transport activ; se obține o concentrație mai mare de M în bilă decât în plasmă. Numeroase M (în primul rând cele cu GM mai mare de 300) și metaboliții glucuroconjugăți sunt eliminate pe această cale. Se elimină și: antibiotice (Tetraciclina, Cloramfenicol, Eritromicina, Rifampicina) hormonii steroizi, citostatice (Vinblastina) glicozizi cardiotonici.

 Celulele hepatice posedă trei sisteme transportoare:

- pentru acizii organici și metaboliții glucuroconjugăți;
- pentru bazele organice;
- pentru hormonii steroizi și glicozizi cardiotonici.

 Utilitatea farmacoterapeutică: - colecistografia;

 - utilizarea în infecțiile biliare a antibioticelor

 eliminate biliar (Ampicilina).

Aspecte particulare ale eliminării M prin bilă:

- întârzierea eliminării în insuficiența hepatică → intoxicații;
- participarea la circuitul entero-hepatic; unele M (Morfina, Tetraciclina, Ampicilina, Paracetamol) și mai ales metaboliții glucuroconjugăți pot intra în circuitul entero-hepatic → realizează o concentrație biliară mai mare de M și un efect prelungit, dar și toxicitate crescută. Prin administrarea repetată pot produce intoxicații.

4. Eliminarea prin secreția lactată

Cale nedorită de eliminare a M. Se pot elimina numeroase substanțe și M: Codeina, Morfina, barbiturice, alcool, nicotina, etc.

Abreviere: M = medicament

FARMACODINAMIA GENERALĂ

 Studiază interacțiunile dintre M și organism. Pentru un tratament rațional, este indispensabilă cunoașterea acțiunii M.

 Modul de acțiune al medicamentelor

 Medicamentele pot acționa: - specific (la nivelul receptorilor);
 - nespecific.

FARMACORECEPTORII

 Numeroase M se fixează specific pe receptori medicamentoși.

Receptorii medicamentoși (farmacoreceptori) = structuri macromoleculare proteice capabile să interacționeze specific cu molecula de M formând complexe care comandă anumite acțiuni biologice.

 Receptorii (R) pot fi situați: - la suprafața membranei celulare;
 - în interior, în citoplasmă;
 - în nucleu.

FARMACOLOGIE

Receptorii pot fi constituiți din: enzime, proteine, acizi nucleici, polizaharide, lipide sau electroliți.

R pot avea funcții diferite:

- enzimatic: colinesterazele sunt R pentru M anticolinesterazice (ex.: Fizostigmina care blochează colinesteraza);
- pot interveni ca mecanisme transportoare prin membrane: ATP-aza Na^+/K^+ dependentă (ex.: pentru digitalice);
- pot intra în structura celulelor: acizii nucleici sunt R pentru agenții alchilanți citotoxici.

Există mai multe tipuri de R:

1) R care folosesc canalele ionice când acestea sunt incluse în structura R-ului (ex.: R colinergic subtipul nicotinic, R pentru GABA).

2) R care folosesc sistemul mesagerilor secunzi (AMPc, Ca^{2+}). Complexul format agonist - receptor prin intermediul unor proteine reglatoare acționează asupra adenilat ciclazei astfel:

a) o proteină activează adenilatciclaza care transformă AMP-ul în AMPc;

Ex.: - efectele β -adrenergice ale catecolaminelor;

- efectele H_2 ale histaminei.

b) o altă proteină reglatoare inhibă adenilatciclaza ceea ce determină scăderea AMPc;

Ex.: - efectele α_1 ale adrenalinei, noradrenalinei;

- efectul peptidelor opioide endogene (enkefaline, endorfine pe receptorii μ și δ).

c) se știe că prin depolarizarea celulelor se deschid canalele lente de calciu și astfel crește concentrația de calciu intracelular.

În același sens cu depolarizarea acționează și activarea fosfolipazei C care determină eliberarea calciului din depozite.

Ex.: - vasoconstricția produsă de noradrenalină (efect α_1 -adrenergic).

3) R hormonilor (steroizi, pentru insulină)

Sunt R intracelulari. Hormonii steroizi se combină cu un R din citoplasmă și formează un complex; acesta pătrunde în nucleu unde se fixează de ADN și modifică procesul de transcripție al ARN-ului (determină formarea unui ARNm specific și consecutiv sinteza unor proteine specifice responsabile de anumite efecte hormonale). Ex.: lipocortina - proteină specifică răspunzătoare de efectul antiinflamator al hormonilor glucocorticoizi.

În general structura R este mai puțin cunoscută. Din punct de vedere structural există 4 tipuri distincte: - R în serpentină;

- R membranari cu funcție enzimatică;

- R formați dintr-o proteină care include un canal membranar;

- R intracelulari.

M pentru a acționa trebuie să posed:

a) afinitate = capacitatea M de a forma în prezența unui R un complex M - R. Potența farmacologică a unui M este direct proporțională cu afinitatea sa.

b) eficacitate = activitate intrinsecă = capacitatea M de a produce modificări în structura R și deci activarea sistemului efector asociat lui. Eficacitatea depinde de: numărul de R pe care se fixează M și de durata fixării.

Potența = cantitatea de M necesară pentru a produce 50% din efectul său maxim. Este măsurată prin doza de M.

M se pot comporta față de R ca: - agoniști deplini/parțiali;

- antagoniști.

Agoniștii sunt SM care se fixează pe R, îi acționează și produc efecte caracteristice.

Pot fi:

- agoniști deplini → determină la nivelul R specifici o activitate intrinsecă maximă → produc efect maximal;

- agoniști parțiali → determină la nivelul R specifici o activitate intrinsecă submaximală → efect submaximal.

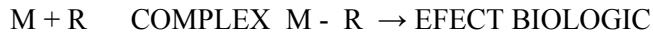
FARMACOLOGIE

Antagoniștii sunt SM care se fixează pe R (au afinitate), dar nu îi acționează nu produc efect farmacologic.

Ei împiedică acțiunea agoniștilor (sunt utili în intoxicațiile medicamentoase) și pot fi: competitivi sau necompetitivi, reversibili sau ireversibili.

Interacțiunea M - R cu formarea complexului M-R se realizează prin legături: ionice, de hidrogen, Van der Waals, covalente (mai rar).

În general interacțiunea M-R este reversibilă. Dacă legarea este covalentă se formează complexe stabile (ex.: agenții alchilanți se fixează de ADN), iar acțiunea este: de lungă durată, greu sau deloc reversibilă, deseori cu caracter toxic.



Exemple de R (dintre cei mai studiați):

- 1) R colinergici (muscarinici M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 și nicotinici);
- 2) R adrenergici (α_1, α_2 și β_1, β_2);
- 3) R histaminergici (H_1, H_2);
- 4) R opioizi (subtipurile μ, K, δ);
- 5) R corticosteroizilor fiziologici.

FARMACOCINETICA este partea farmacologiei care studiază drumul parcurs de medicamente în organism: absorbție, distribuție, eliminare.

Latența este timpul scurs de la administrare până când medicamentul ajunge la locul de acțiune. Durata efectului depinde de perioada de contact dintre medicament și receptori.

Un proces de bază al farmacocineticii este traversarea membranei biologice. Traversarea depinde de structura membranei celulare. Membrana celulară este o structură bimoleculară lipidică traversată de pori apoși.

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

Procesul cel mai frecvent este difuziunea, 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 membrana. Dar, un medicament trebuie să fie și hidrosolubil. 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.

Capacitatea de disociere depinde de pH-ul soluției și de constanta de disociere pK_a a medicamentului.



$$\text{Log } \frac{[AH]}{[A^-]} = \text{pH} - \text{pK}_a \quad \frac{[A^-]}{[AH]} = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}$$

Dacă $\text{pH} = \text{pK}_a$ al substanței, $[A^-] = [AH]$ (cantitatea disociată = cantitatea nedisociată).

FARMACOLOGIE

Dacă $pH > pK_a$, raportul este subunitar, deci cantitatea nedisociată $>$ cantitatea disociată (medicamentul se absoarbe mai ușor).

Dacă $pH < pK_a$, raportul este supraunitar, deci cantitatea nedisociată $<$ cantitatea disociată (medicamentul se absoarbe mai greu).

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.

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.

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.

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.

Absorbția este procesul prin care medicamentele trec de la locul administrării în circulația sanguină. Medicamentele se pot administra pe diverse căi: oral (prin înghițire), parenteral, sublingual, prin inhalație. Administrarea orală este cea mai frecventă. Toate căile de administrare presupun procese de absorbție, cu excepția administrării intravasculare.

Absorbția digestivă depinde de polaritatea moleculei respective (cu cât molecula este mai liposolubilă, cu atât absorbția este mai intensă). Medicamentele liposolubile se absorb repede și complet. Medicamentele hidrosolubile se absorb puțin sau deloc; cele care sunt parțial liposolubile se absorb parțial.

Absorbția digestivă poate fi influențată de factori funcționali; de exemplu, în cazul medicamentelor care se absorb parțial, o importanță deosebită o are tranzitul intestinal: dacă este accelerat diminuează absorbția, iar dacă este încetinit crește absorbția.

Absorbția poate fi influențată și de alți factori:

- sucurile digestive – pot inactiva unele medicamente prin digerare. De exemplu, în stomac, acidul clorhidric inactivează benzilpenicilina, fermenții proteolitici inactivează medicamentele cu structura peptidică sau proteică (de exemplu, insulina).
- factori fizici – pH-ul acid inactivează unele medicamente (de exemplu, penicilina G).
- procesele de metabolism din interiorul celulelor parietale ale tubului digestiv.

După absorbție, medicamentele trec în sânge, în teritoriul de distribuție al venei porte, și de aici ajung la ficat. Aici, unele medicamente pot fi metabolizate foarte intens și nu mai ajung în circulația

FARMACOLOGIE

sistemică. Medicamentele care se metabolizează intens la nivelul ficatului suferă un fenomen de prim pasaj hepatic (spre exemplu, lidocaina nu se administrează oral pentru că este inactivată la primul pasaj hepatic).

Absorbția medicamentelor este influențată de vascularizația de la locul administrării; cu vascularizația este mai intensă, cu atât absorbția este mai rapidă (de exemplu, o injecție intramusculară se absoarbe mai repede decât una subcutanată).

Absorbția medicamentelor, mai ales cea digestivă, poate fi influențată de modul de preparare a medicamentelor. Astfel, absorbția este crescută pentru soluții apoase față de cele uleioase. Pentru medicamentele solide (comprimate, de exemplu) absorbția este mai mică decât pentru soluții. Absorbția depinde de capacitatea formelor farmaceutice de a se dezagrega.

Biodisponibilitatea reprezintă procentul de medicament care ajunge de la locul administrării în circulația sistemică și este disponibil pentru acțiune.

Biodisponibilitatea este completă pentru administrarea intravenoasă (100 %). Pentru alte căi de administrare biodisponibilitatea este mai mică de 100 %.

Biodisponibilitatea poate fi influențată de:

- liposolubilitatea moleculei (medicamentele liposolubile au biodisponibilitate crescută).
- factori fiziologici (tranzitul intestinal, fenomenul de prim pasaj hepatic).
- forma farmaceutică.
- calitatea comprimatului și procesul de fabricație.
- lotul de medicamente în cadrul aceleiași firme (poate să difere de la un lot la altul).

Medicamentele bioechivalente sunt medicamentele care au aceeași biodisponibilitate.

În sânge multe medicamente se pot lega de proteine plasmatică (de regulă se leagă de albumine); legarea este stereospecifică și reversibilă.

Forma legată este inactivă farmacodinamic, cea liberă este activă, iar între cele 2 există un echilibru dinamic. Cu cât medicamentul se leagă mai puțin de proteinele plasmatică, cu atât forma liberă este mai activă, având efecte mai intense și latență mai scurtă. Există situații patologice când scade cantitatea de proteine plasmatică (ciroze, insuficiență renală) ⇒ crește forma liberă a medicamentelor, cu efecte mai intense, dar crește și riscul de intoxicații. Legarea de proteinele plasmatică se face competitiv; astfel, unele medicamente le pot deplasa pe altele de pe proteinele plasmatică. Medicamentele deplasate devin libere, crescând concentrația formei active; se poate ajunge astfel la fenomene toxice.

Exemplu: fenilbutazona + anticoagulante orale (Trombostop).

Medicamentele absorbite, ajunse în sânge, se pot distribui uniform în tot organismul → organismul este astfel considerat un singur compartiment. Uneori, medicamentele se concentrează mai mult în unele structuri decât în altele → avem 2 compartimente: sângele și organul (trebuie să existe un sistem de trecere a medicamentului dintr-un compartiment într-altul). Din punct de vedere al acțiunii, este important de cunoscut, în care din compartimente există receptorii farmacologici. Compartimentul în care se găsesc receptorii poartă numele de compartiment central.

În unele cazuri există 3 compartimente: compartiment de depozit, unul central și sângele. Exemplu: anestezicele generale intravenoase sunt foarte liposolubile și se concentrează în organele care conțin multe lipide (creier și țesut adipos). Medicamentul ajunge prin sânge la creier, apoi mai lent trece din sânge în țesutul adipos care este compartimentul de depozit; dacă se repetă administrarea la intervale de timp scurte, se realizează saturarea țesutului adipos, iar efectul farmacodinamic crește.

Eliminarea (excreția) medicamentelor

În general, se poate face prin excreție urinară sau prin metabolizare. Există și alte modalități de eliminare:

- prin fanere (păr și unghii); de exemplu, arsenicul.

FARMACOLOGIE

- excreție salivară → are importanță practică, făcându-se dozarea medicamentului în salivă
- pe cale pulmonară → se calculează concentrația medicamentului în aerul respirat.
- prin laptele matern → anumite medicamente se administrează cu prudență la femeile care alăptează.

Excreția urinară presupune 3 procese: filtrare, reabsorbție tubulară și secreție.

Medicamentele au dimensiuni care permit filtrarea glomerulară; se filtrează numai forma liberă, nu și cea legată. Cu cât un medicament se leagă mai mult de proteinele plasmatică, cu atât se filtrează glomerular mai puțin.

Reabsorbția tubulară este cu atât mai intensă, cu cât medicamentul este mai liposolubil. Deci, medicamentele liposolubile se elimină puțin prin excreție urinară. În schimb, medicamentele hidrosolubile se elimină în cantități mari.

Secreția tubulară – medicamentele care se elimină prin secreție tubulară se excretă mult și repede.

Metabolizarea

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 CO_2 și H_2O). 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 enzimatică, cum ar fi citocromul P-450; Activitatea sa poate fi influențată de diverse medicamente: medicamente inductoare enzimatică și medicamente inhibitoare enzimatică. Medicamentele inductoare enzimatică 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.

Toate procesele farmacocinetice pot fi cuantificate și apreciate cantitativ cu ajutorul unor parametrii farmacocinetici. Unii parametrii, numiți parametrii farmacocinetici primari, pot fi măsurați direct. Alții (parametrii farmacocinetici secundari) se calculează pe baza celor primari.

Un parametru primar de bază este concentrația plasmatică (C_p) a medicamentului. C_p variază în timp. De exemplu, după administrare intravenoasă, C_p crește brusc, apoi scade prin eliminarea medicamentului; după administrare orală, C_p crește mai lent și apoi scade.

Este foarte important momentul când se măsoară C_p . Mai nou, se apelează la parametrii sintetici: vârful C_p și aria de sub curbă (ASC).

Dacă cunoaștem C_p și doza administrată putem calcula volumul aparent de distribuție (V_d).

$V_d = D / C_p$. V_d măsoară volumul lichidian total în care s-a răspândit medicamentul, așa cum rezultă din concentrația realizată de medicament în plasmă.

Alt parametru este biodisponibilitatea (B_d) – măsoară proporția din doza administrată care ajunge în sânge și este disponibilă pentru acțiune

Se pornește de la premisa că administrarea intravasculară are biodisponibilitate 100 %.

FARMACOLOGIE

$$Bd \% = \frac{Q_x}{Q_{iv}} \cdot 100 = \frac{V_d \cdot C_x}{V_d \cdot C_p} \cdot 100 = \frac{C_x}{C_p} \cdot 100,$$

unde Q_x este cantitatea de medicament care se introduce în organism printr-o cale oarecare de administrare; Q_{iv} este cantitatea de medicament dată intravascular .

$$Bd \% = \frac{ASC_x}{ASC_{iv}} \cdot 100$$

Eliminarea medicamentelor poate fi și ea măsurată cu parametrii farmacocinetici; viteza de eliminare reprezintă variația cantității de medicamente în timp.

$$v = \frac{Q_2 - Q_1}{t_2 - t_1} = \frac{\Delta Q}{\Delta t} = \frac{dQ}{dt} = k \cdot C^n$$

k = constantă, C = concentrație plasmatică, n = ordinul cineticii de eliminare.

Dacă $n = 0 \rightarrow$ avem cinetică de ordinul 0 $\rightarrow v = k$, deci viteza este constantă (cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp este constantă); de exemplu, după cinetica de ordinul 0 se elimină alcoolul etilic.

Dacă $n = 1 \rightarrow$ cinetică de ordinul 1 $\rightarrow dQ / dt = k \cdot C$; $C = Q / V_d$ și rezultă:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{k \cdot Q}{V_d} \rightarrow \left(\frac{dQ}{Q} \right) = \frac{k}{V_d} = \text{constant} = \text{proporție de epurare}$$

Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) – este o constantă de substanță și reprezintă timpul în care cantitatea de medicament din organism ajunge la jumătate. Se consideră că, atunci când medicamentul a rămas în proporție de 1/16, el s-a eliminat complet din organism. Medicamentul care se elimină după o cinetică de ordinul 1 se elimină după o perioadă de timp de 4 ori mai lungă decât $T_{1/2}$.

De exemplu, digitoxina are proporție de epurare 10 % în 24 de ore; se administrează 0,1 mg zilnic.

În prima zi avem 0,1 mg în organism din care se elimină 10 %; rămân 0,09 mg.

A doua zi administrăm 0,1 mg; în total avem 0,19 mg din care se elimină 10 %; rămân 0,17 mg.

În ziua a 3-a se mai administrează 0,1 mg; în organism avem 0,27 mg, din care se elimină 10 %.

Se observă cum cantitatea crește de la o administrare la alta, iar digitoxina se acumulează până când în organism se realizează o cantitate la care cantitatea eliminată devine egală cu doza administrată.

Se obține o valoare de platou, constantă care depinde de doză și de proporția de epurare. Platoul se atinge după un timp de 4 ori mai lung decât $T_{1/2}$.

Clearance-ul plasmatic al medicamentelor (Cl) – reprezintă volumul de plasmă epurat complet de medicament într-un minut.

$Cl = D / ASC \rightarrow$ ne permite să calculăm doza necesară menținerii constante a unei anumite cantități de medicament în organism. Se administrează exact aceeași cantitate care se elimină din organism între 2 administrări.

$D = t \cdot Cl \cdot C_p$; Cl reprezintă epurarea indiferent de calea de epurare.

Cl este o sumă a clearance-urilor de organ.

$$Cl_p = Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{hepatic}} + Cl_{\text{alte organe}}$$

Cl de organ reprezintă volumul de plasmă epurat complet de un medicament într-un interval de timp, prin activitatea organului respectiv. Cl de organ depinde de: debitul sanguin și Cl intrinsec (capacitatea organului de a extrage medicamentul din sânge). De exemplu, în insuficiența cardiacă, scade debitul circulator hepatic și respectiv Cl_{hepatic} .

FARMACOLOGIE

Comparația între Cl_{renal} și $Cl_{\text{creatinină}}$ ne permite să apreciem modul de eliminare prin rinichi. Dacă $Cl_{\text{medicament}} = Cl_{\text{creatinină}} = 120 \text{ ml} \Rightarrow$ medicamentul se filtrează glomerular și nu se reabsoarbe tubular; dacă $Cl_{\text{medicament}} < Cl_{\text{creatinină}}$ are loc reabsorbție tubulară; dacă $Cl_{\text{medicament}} > Cl_{\text{creatinină}}$ are loc secreție tubulară.

FARMACOTOXICOLOGIA – reprezintă o parte a farmacologiei care studiază reacțiile adverse și efectele nedorite ale medicamentelor.

Reacțiile adverse sunt efecte nedorite cu caracter nociv pentru sănătate, care apar la dozele obișnuite folosite în terapeutică. Ele trebuie deosebite atât de efectele nedorite de ordin farmacodinamic, care nu sunt dăunătoare sănătății (de ex. uscăciunea gurii provocată de atropină), cât și de fenomenele de intoxicație acută, care sunt manifestări nocive care apar la doze foarte mari, ce depășesc pe cele utilizate în terapeutică. Intoxicațiile cu substanțe chimice nu intră în studiul farmacologiei, ci al toxicologiei; pot interveni în mod accidental (intoxicația cu nicotină), în scop criminal, sau în cazurile de suicid (de ex. coma barbiturică).

Unele reacții adverse pot duce la moarte, altele la infirmități sau pot genera o întreagă patologie (patologie iatrogenă). Orice reacție adversă la medicamente este foarte variată în funcție de: medicament, tipul de reacție adversă, nivelul de pregătire al doctorilor, posibilitatea de supraveghere a bolnavului. Frecvența reacțiilor adverse depinde de grupa terapeutică a medicamentului; cea mai frecventă reacții adverse se înregistrează la medicamentele anticanceroase, medicamentele cardiovasculare (la cele cardiovasculare, frecvența este de peste 20%). Frecvența reacțiilor depinde și de tipul reacțiilor adverse, adică unele sunt mai frecvente. Când frecvența este relativ mare, acestea sunt depistate înaintea introducerii medicamentelor în terapeutică. Cele cu frecvență mai mică de 1/1000 nu pot fi decelate decât ulterior printr-un sistem de supraveghere continuu a produselor medicamentoase. Acest sistem se numește farmacovigilență. În cadrul său, fiecare doctor are obligația de a semnaliza orice reacție adversă.

Exemplu: Cloramfenicolul produce aplazie medulară, cu mortalitate de aprox. 80 %; frecvența acestei reacții adverse este de 2 – 4 cazuri la 100 000 de pacienți tratați.

Se apreciază că un medicament este bine definit cam la 5 ani de la intrarea în uz.

În funcție de mecanismele de producere, există 3 categorii de reacții adverse:

- A. Reacții adverse toxice
- B. Reacții adverse idiosincrazice
- C. Reacții adverse alergice

La acestea se adaugă toxicomania și dependența.

A. Reacții adverse toxice – sunt reacții dependente de doză; sunt cu atât mai frecvente și mai grave cu cât dozele sunt mai mari. Acestea reacții adverse sunt cele care pot fi depistate înainte de introducerea în terapeutică, respectiv din faza de cercetare pe animale de laborator.

Cea mai severă reacție de tip toxic este moartea. Pe o populație de animale se poate decela o relație doză – efect; sensibilitatea animalelor se distribuie după curba lui Gauss. Pentru evaluarea toxicității acute se determină doză letală 50 (DL50) → este doza care omoară jumătate din animalele de laborator.

DL 50 este un parametru prin care se determină toxicitatea unei substanțe. Este importantă compararea lui DL50 cu DE 50, și se calculează, cu ajutorul celor 2, un indice terapeutic (este raportul dintre DL50 și DE50).

Normele internaționale stabilesc ca indicele terapeutic să fie mai mare decât 10, adică, dacă doza letală este de cel puțin de 10 ori mai mare, decât doza eficace medicamentele se pot folosi în terapeutică. Pentru medicamentele anticanceroase, se acceptă indici < 10 . Există situații când nu se poate determina DL50, și atunci se calculează alți parametri; doza letală minimă DL1 (doza care omoară 1% dintre animale) și doza letală maximă DL 99 (doza care omoară 99 % dintre animale). Se determină și limitele mortalității (DL1 – DL99) care permite aprecierea pantei curbei lui Gauss, astfel obținându-se informații despre riscurile medicamentelor.

FARMACOLOGIE

Toxicitatea cronică – se determină pe animale de laborator astfel: se administrează zilnic substanța de cercetat pe o anumită perioadă de timp (perioadă corelată cu durata tratamentului la om). Dacă se prevede tratamentul la om pe timp nedefinit, se vor realiza experiențe pe cel puțin 2 specii de animale (dintre care una nu trebuie să fie rozătoare). Animalele se vor examina periodic și se studiază funcționarea diverselor aparate și sisteme. Apoi se sacrifică și examinează organele anatomopatologic. Astfel de cercetări trebuiesc confirmate și la om, deoarece se pot întâlni efecte toxice la persoanele tratate, care nu au fost decelate la animalele de experiență.

Mecanisme de producere:

1. Exagerarea efectului terapeutic, în urma acțiunii medicamentului prin același mecanism și asupra aceluiași receptor ca în cazul efectului terapeutic.

De ex. medicamentele care scad frecvența cardiacă, folosite la tratarea tahicardiei; la doze foarte mari apar reacții adverse, scăzând tensiunea arterială sub valoarea normală.

2. Medicamentele care acționează prin intermediul aceluiași receptor, dar în alt organ decât cel vizat de tratament.

De ex. medicamentele care stimulează receptorii adrenergici produc bronhodilație (folosite în astmul bronșic); acestea acționează și asupra receptorilor adrenergici de la nivelul cordului, crescând consumul de O₂ și activitatea inimii și putând produce cardiopatie ischemică sau miocardită acută.

3. Medicamente care produc reacții adverse printr-un alt mecanism decât cel prin care produce efect terapeutic.

De ex. aminoglicozidele – (Streptomicina, Kanamicina) pot fi toxice pentru rinichi și pentru nervul VIII.

Explicații de apariție a toxicității:

a. Există persoane mai sensibile la medicamente. Un organ bolnav este mai sensibil decât unul sănătos; de aceea nu administrează medicamente care sunt pot fi toxice pentru anumite organe bolnave (nu se administrează medicamente care pot fi toxice pentru ficat unui bolnav cu insuficiență hepatică).

b. Mărirea dozei pentru a obține un efect mai intens. Pot apărea probleme de ordin farmacocinetic care să crească nivelul plasmatic al medicamentului (administrarea unui medicament la un bolnav cărui îi este afectat organul de excreție pentru medicamentul respectiv, duce la creșterea nivelului seric al medicamentului; de asemenea, dacă organul afectat este ficatul, scad proteinele plasmatic, și crește forma liberă a medicamentelor care se leagă de acestea).

O reacție de tip toxic se tratează, iar tratamentul este același cu tratamentul intoxicației respective. Se iau următoarele măsuri:

Oprirea tratamentului și înlăturarea toxinei. Dacă substanța este ingerată și ingestia s-a realizat în mai puțin de 8 ore, se provoacă vărsături sau se fac spălături gastrice. Acestea nu se realizează pentru ingerarea de substanțe caustice.

1. Administrarea de purgative pentru eliminarea mai rapidă prin scaun.

2. Administrarea de cărbune medicinal, care absoarbe medicamentul; precede spălătura gastrică.

3. Administrarea de antidoturi și medicamente care acționează invers decât toxicul, prin mecanism antagonist competitiv. Legarea antidotului, fiind competitivă, înlătură toxicul de pe receptori.

De ex. în intoxicația cu organofosforice crește nivelul acetilcolinei; de aceea se administrează un blocant al receptorilor colinergici – atropina. Sau, în intoxicația cu atropină, se administrează Pilocarpină.

Se mai pot administra substanțe care inactivează chimic medicamentul toxic: în supradozarea de heparină, se administrează protamină.

4. Grăbirea eliminării toxicului din organism – se realizează prin creșterea diurezei (se administrează diuretice). Se poate modifica pH-ul urinei pentru grăbirea eliminării: pentru o bază slabă (amfetamina) se acidifică urina.

Se poate grăbi metabolizarea hepatică a medicamentului. De ex. în intoxicația cu metanol se administrează cantități crescute de etanol pentru inactivarea competitivă a enzimei alcool dehidrogenază, care transformă metanolul în formaldehidă.

Se mai poate apela și la dializă, pentru medicamentele care se leagă puțin de proteinele plasmatică.

Se mai pot administra anticorpi specifici care fixează medicamentul. De ex. digoxina, digitoxina.

5. Susținerea funcțiilor vitale (respirație artificială, etc.) și tratamentul specific manifestărilor intoxicației respective. De ex. în convulsii se dau anticonvulsivante.

Aceste măsuri se aplică în intoxicațiile propriu-zise.

B. Reacții adverse idiosincrazice – apar de obicei la doze mici, dar numai la anumite persoane care prezintă o sensibilitate crescută (responsivitate) la anumite substanțe. De regulă, această sensibilitate este determinată genetic. În funcție de defectul genetic se pot manifesta ca și o intoxicație cu medicamente, sau se pot manifesta complet diferit.

Cele care se manifestă ca o intoxicație se datorează unui deficit de enzimă care intervine în metabolismul medicamentului. De ex. Suxametoniu folosit în anestezie, este metabolizat de colinesterază; deficitul ei produce paralizie musculară striată.

Unele medicamente se metabolizează prin acetilare. În funcție de viteza de acetilare (metabolizare) a medicamentului indivizii se împart în acetilori lenți și acetilori rapizi. La cei lenți apar intoxicații la doze terapeutice.

Pot apărea reacții adverse și la deficitul de glucozo 6 fosfat dehidrogenaza (enzimă implicată în menținerea formei hematice). Astfel, pot apărea anemii hemolitice la multe medicamente.

C. Reacții alergice – sunt efecte nocive datorate intervenției unor mecanisme imune. se produc la doze foarte mici de medicament dacă persoana a fost sensibilizată la medicamentul respectiv. Aceste reacții implică un mecanism imun antigen – anticorp (Ag-Ac).

De regulă, medicamentele nu sunt antigenice. Cel mai adesea ele funcționează ca haptene, cuplându-se cu proteinele organismului și modificându-le structura astfel încât nu mai sunt recunoscute ca self (\Rightarrow devin antigene). Aceste proteine modificate determină sinteza de Ac. Ca haptena poate funcționa și un metabolit al medicamentului respectiv.

Reacția alergică nu se produce la primul contact cu medicamentul, dar se produce o sensibilizare generatoare de Ac. La un nou contact, dacă Ac sunt în exces se produce o reacție alergică.

Alergia la medicamente este încrucișată pe grupe chimice de medicamente: cine este alergic la un medicament este alergic la mai mulți produși înrudiți structural din grupul respectiv. Pentru dezvoltarea alergiei trebuie ca medicamentul să formeze conjugați prin legarea covalentă cu o proteină sau un polipeptid din organism.

Reacțiile alergice pot apărea prin cele 4 mecanisme imunologice:

1. Mecanism de tip I – anafilactic – presupune formarea de Ac Ig E care se fixează pe suprafața mastocitelor și bazofilelor; când Ag (medicamentul) se cuplează cu Ac., aceste celule eliberează o serie de substanțe tisular active (histamina, leucotriene, prostglandine etc.) care provoacă simptome caracteristice.

Manifestările clinice sunt variate: apar leziuni urticariene, febră medicamentoasă, bronhospasm. Cel mai sever este șocul anafilactic care se manifestă prin: scăderea tensiunii arteriale mult sub valoarea normală (colaps), bronhospasm sever, edem laringotraheobronșic, cianoză, dispnee acută. Evoluția este letală dacă nu se face în timp util tratamentul adecvat. Șocul anafilactic impune administrarea de adrenalină și cortizon.

2. Mecanism de tip II – citotoxic - medicamentul se cuplează de anumite proteine de pe suprafața celulelor, le modifică și le transformă în Ag. Acest fapt duce la sinteza de Ac Ig. G împotriva celulelor respective. Astfel se produc anemii, leucopenii, lupus eritematos difuz, poliartrită reumatoidă. De ex. Hidralazina.

FARMACOLOGIE

Un caz particular este cel al reacțiilor citotoxice autoimune, în care sub influența unor medicamente se formează Ac față de Ag nativi de pe suprafața unor celule. Acesta este mecanismul anemiei hemolitice produse de metildopa, sau al hepatitei cronice active produse de fenilbutazonă, sulfamide, izoniazidă.

3. Mecanism de tip III – presupune formarea de complexe imune Ag (medicament) -Ac, ce se depun la nivelul vaselor de dimensiuni mici de la nivelul rinichilor, articulațiilor. Se activează complementul care determină fenomene inflamatorii. Aceste complexe imune produc vasculite, glomerulonefrite, boala serului, urticarie, edem Quinke.

4. Mecanism de tip IV – constă în sensibilizarea limfocitelor, producându-se reacții adverse de tip întârziat. Manifestele sunt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind dermatita de contact, provocată de exemplu de antibiotice cu aplicare locală (ex. neomicină, gentamicină).

Nu toate persoanele dezvoltă alergii, ci există persoane susceptibile (atopice).

Nu toate medicamentele sunt alergizante. Printre cele mai alergizante sunt penicilinele și sulfamidele.

Alergia se poate dezvolta după orice cale de administrare (cea mai sensibilizantă este cea cutaneo-mucoasă – de aceea nu se administrează medicamente alergizante pe această cale).

Calea de prevenire a alergiilor o reprezintă anamneza minuțioasă: dacă a venit în contact cu medicamentul și cum l-a suportat:

- a venit în contact de mai multe ori cu medicamentul și l-a suportat bine

- a venit în contact, dar a făcut alergie

- a venit în contact o singură dată cu medicamentul și l-a suportat bine. Acesta poate fi primul contact sensibilizant.

- nu a luat niciodată medicamentul respectiv (dar poate să ia contact cu un medicament din aceeași grupă). De aceea se impune prudență, iar prima administrare trebuie să se facă în prezența medicului.

Toxicomania și dependența sunt cazuri particulare de reacții adverse toxice.

În general, presupun 4 tipuri de manifestări:

1. Dependență psihică

2. Dependență fizică

3. Toleranță

4. Psihotoxicitate

Nu în toate cazurile se dezvoltă toate 4 manifestările, iar intensitatea manifestărilor depinde de caz.

Dependența este o stare de intoxicație cronică. Substanțele capabile să provoace dependență au de cele mai multe ori acțiuni psihofarmacologice (euforizantă, halucinogenă, stimulantă psihomotorie). Principalele medicamente sau substanțe toxice, care dau dependență sunt: morfina, opioidele, cocaina, amfetaminele, barbituricele, tranchilizantele, LSD, alcoolul, și în mai mică măsură nicotina și cafeina.

1. Dependența psihică - este determinată de interacțiunea unui complex de factori de ordin farmacologic, psihologic și social. Dependența psihică este influențată și de o serie de manifestări patologice înlăturate prin administrare. Efectul plăcut, direct sau indirect (consecutiv calmării unor simptome neplăcute ca durerea sau anxietatea), îl obligă pe toxicoman să recurgă la repetarea administrării drogului respectiv. Foarte frecvente sunt efectele plăcute și favorabile pe care le are drogul.

Ex. amfetaminele înlătură oboseala și dă o slabă senzație de bună-dispoziție; benzodiazepinele dau o stare de liniște.

În anumite situații, factorii sociali pot fi importanți. Pentru unele toxice, ale căror acțiuni pot avea inițial un caracter predominant disforic (neplăcut), este necesară învățarea componentei plăcute a efectului psihic făcând abstracție de reacțiile neplăcute; de exemplu, tutunul dezvoltă dependență, deși provoacă inițial fenomene neplăcute. O contribuție importantă o au: influențele de grup, nivelul cultural, dezvoltarea socială și acceptarea socială a drogului respectiv.

FARMACOLOGIE

2. Dependența fizică - constă în apariția unui sindrom caracteristic fiecărui drog la oprirea bruscă a administrării. Procesul este favorizat de prezența continuă a unor concentrații mari de substanță activă la nivelul țesuturilor. Oprirea administrării este urmată de sindromul de abstenență care constă în manifestări clinice zgomotoase, severe, care pot avea urmări periculoase. Sindromul de abstenență este caracteristic pentru fiecare grupă de medicamente care dezvoltă dependență. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse decât cele provocate de drog.

Exemple: la alcool și barbiturice, sindromul de abstenență se manifestă prin: tremor, delir, convulsii; la benzodiazepine prin anxietate severă; la amfetamine prin oboseală exagerată și hiperfagie; la opioide, manifestările sunt severe producând colaps și chiar moartea.

3. Toleranța - experimente pe animale și cercetări pe om au arătat că toleranța și dependența fizică încep să se dezvolte de la primele doze și se măresc progresiv în decurs de zile, săptămâni sau luni, în funcție de cantitatea de medicament și de frecvența administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică, dar mai ales farmacodinamică. Toleranța apare mai ales pentru efectele nervos-centrale cu caracter subiectiv, și mai puțin pentru efectele periferice. Toleranța poate avea o explicație farmacocinetică. Astfel, administrarea repetată de alcool, barbiturice și alte hipnotice face ca aceeași doză să realizeze progresiv, concentrații sanguine mai mici datorită stimulării procesului de metabolizare a medicamentului respectiv, prin autoinducție enzimatică. De regulă, însă, toleranța este în principal de natură farmacodinamică - se produce o scădere a reactivității neuronilor respectivi, ca urmare a intervenției unor mecanisme adaptative. Deci, aceleași concentrații de medicament produc progresiv răspunsuri mai slabe. Componenta farmacodinamică explică apariția sindromului de abstenență. Drogul determină efecte prin care organismul se opune acțiunilor lui; când administrarea lui se oprește brusc, mecanismele opuse sunt în exces și determină manifestările legate de sindromul de abstenență.

4. Psihotoxicitatea - se manifestă prin tulburări de comportament, uneori cu aspect psihotic, care apar în cazul folosirii îndelungate de substanțe care dezvoltă dependența. Psihotoxicitatea determină modificarea grosolană a ierarhiei valorilor, mergând până la acte antisociale.

Tratamentul dependenței este foarte dificil; urmărește 2 aspecte:

A. Aspectul psihosocial

B. Aspect medical - se referă la înlăturarea utilizării drogului fără riscuri (fără apariția sindromului de abstenență).

Sunt necesare măsuri profilactice: acțiuni educative, folosirea judicioasă a medicamentelor cu potențial de dependență, reglementări care să prevină abuzul de medicamente. Tratamentul curativ al dependenței se face în condiții de spitalizare, cu supraveghere medicală strictă, utilizând medicamente simptomatice și psihoterapie.

Se utilizează diverse metode:

- scăderea progresivă a dozelor
- înlocuirea unui drog cu altul, la a cărui oprire sindromul de abstenență este mai blând, mai puțin zgomotos (ex. morfina, heroina se înlocuiește cu metadonă).
- tratament de aversiune - utilizează medicamente care fac neplăcută folosirea unor toxice (ex. terapia cu disulfiram la alcoolici).
- utilizarea de medicamente sedative, stimulante, sau antidepresive, care contribuie la înlăturarea unor simptome ce motivează folosirea toxicului.

FARMACOLOGIE

CURS 4

Medicamentele influențează în special sistemele de reglare. Există 3 mari sisteme de reglare:

1. Sistemul nervos

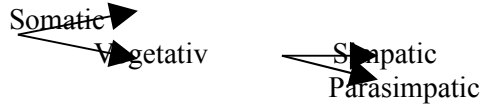
FARMACOLOGIE

2. Sistemul endocrin
3. Sistemul substanțelor tisular active

Medicația cu acțiune asupra sistemului nervos

Sistemul nervos este format din:

- Sistem nervos central
- Sistem nervos periferic



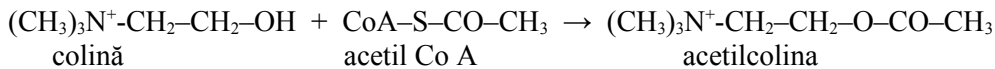
Modificarea funcției sistemului nervos vegetativ se datorează, de regulă, influențării procesului de transmisie sinaptică a impulsului nervos.

Din punct de vedere farmacologic, sistemul nervos cuprinde 3 sisteme:

1. Sistemul colinergic – utilizând ca neurotransmițător acetilcolina
2. Sistemul adrenergic - utilizând ca neurotransmițători adrenalina și noradrenalina
3. Sistemul nervos non-adrenergic, non-colinergic.

Sistemul nervos colinergic

Sinapsele colinergice folosesc ca mediator chimic acetilcolina; se găsesc în: SNC, ganglioni vegetativi, sistem nervos somatic, în medulosuprarenală (MSR), în sinapse parasimpatice terminale. Acetilcolina este sintetizată în citoplasma neuronilor colinergici din colină (captată din mediul extracelular) și din acetil coenzima A, sub influența colinacetil transferazei.

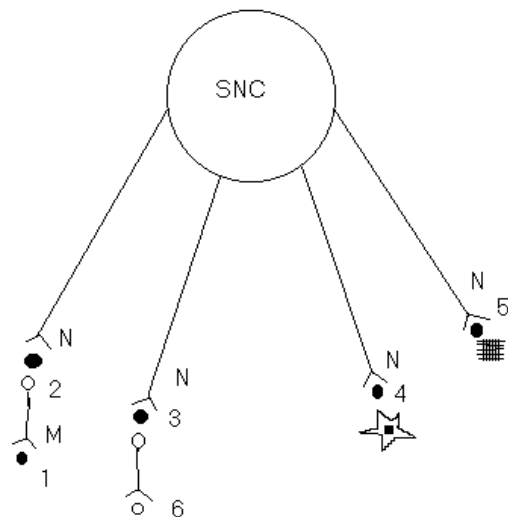


Acetilcolina este inactivată de colinesterază ce se găsește în eritrocite și în țesutul nervos. Acetilcolina mai este inactivată de butiril colinesteraza (pseudocolinesteraza) din plasmă.

Acetil colina este depozitată sub formă inactivă în vezicule sinaptice, la nivelul membranei presinaptice. Potențialul de acțiune, ajuns la capătul axonului colinergic, provoacă depolarizare, cu influx de ioni de Ca^{2+} , ceea ce determină eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică.

O sinapsă colinergică este formată din:

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



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

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 acetyl 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. Există 2 alcaloizi (alcaloid = substanță de origine vegetală, cu pH alcalin, care are efect biologic), care arată că receptorii nu sunt omogeni. Acești alcaloizi sunt **muscarina** și **nicotina**. Există, astfel, 2 tipuri de receptori colinergici: muscarinici (M) și nicotinici (N).

Date experimentale arată că nicotina se fixează numai de anumiți receptori colinergici – de la nivelul MSR, creierului, sinapsei somatice, ganglionilor vegetativi simpatici și parasimpatici. Acești receptori se numesc receptori nicotinici.

Muscarina se leagă la nivelul sinapselor parasimpatice efectoare și nu se fixează pe ceilalți receptori. Aceștia se numesc receptori muscarinici.

Receptorii nicotinici – sunt cuplați cu canalele de Na; sunt formați din 5 subunități: 2 subunități α , și 3 subunități β , γ , δ . Subunitățile formează spre exterior o rozetă; aici se fixează acetilcolina la nivelul unor situsuri de legare specifică, aparținând subunităților α .

Fixarea a 2 molecule de acetilcolină deschide canalele de Na⁺, iar Na intră în celulă și depolarizează membrana.

Receptorii nicotinici nu sunt omogeni: există 2 substanțe care se fixează numai de anumiți receptori nicotinici. Aceste substanțe sunt:

Hexametoniu – $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_6 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ – se fixează pe receptorii din ganglionii vegetativi, MSR și SNC.

Decametoniu – $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_{10} - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ – se leagă pe receptorii somatici.

Aceste substanțe se leagă pe receptori cu radicalul $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$.

Receptorii nicotinici sunt împărțiți în 2 subtipuri: N_M sau musculari situați în placa motorie și N_N sau neuronali situați în ganglionii vegetativi, MSR și SNC. Diferența dintre cele 2 subtipuri de receptori este dată de distanța dintre cele 2 subunități α : de 6 atomi de C, în cazul N_N și de 10 atomi de C, în cazul N_M.

Receptorii muscarinici – există 5 subpopulații de receptori muscarinici: M₁.....M₅.

Receptorii M₁ sunt situați la nivelul unor neuroni din SNC, în ggl. vegetativi și la nivelul unor terminații presinaptice; M₂ se găsesc în miocard și probabil la nivelul unor mușchi netezi; M₃ – în celule glandulare, mușchi netezi și în endoteliul vascular; localizarea M₄ și M₅ în sistemul nervos ganglionar și SNC.

FARMACOLOGIE

Receptorii M_1 , M_3 și M_5 sunt cuplați cu proteine G_q ; se activează fosfolipaza C formându-se inozitol trifosfat (ITP) și diacilglicerol (DAG), cu creșterea consecutivă a disponibilului de Ca^{2+} în celulele respective.

M_2 și M_4 se cuplează cu proteinele G_i cu scăderea cantității de AMPc intracelular.

Acetilcolina provoacă acțiuni de tip muscarinic și nicotinic. Pentru dozele terapeutice predomină efectele muscarinice adică cele datorate stimulării receptorilor colinergici de la nivelul celulelor efectoare inervate de parasimpatic. Acetilcolina exogenă poate produce și acțiuni nicotinic: stimularea ganglionilor vegetativi, stimularea plăcii terminale motorii, stimularea unor structuri receptoare senzitive (de ex. chemoreceptorii glomusului carotidian).

Efecte digestive:

- crește secreția salivară
- crește secreția gastrică de HCl și pepsină
- crește peristaltismul stomacului, relaxează pilorul, grăbind evacuarea conținutului gastric.
- crește secreția glandelor intestinale.
- crește motilitatea și scade tonusul sfincterelor grăbind evacuarea intestinală.

Efecte cardiovasculare:

- asupra cordului are efecte deprimante: scade frecvența, scade viteza de conducere atrio-ventriculară, scade excitabilitatea și contractilitatea; efectele sunt mai intense la nivelul atriilor, decât la nivelul ventriculelor.
- provoacă vasodilatație prin mecanism indirect: acționează asupra celulelor endoteliale care eliberează factorul relaxant endotelial (monoxid de azot=NO), prin GMPc.

Efecte pe musculatura organelor cavitare:

- contractă musculatura vezicii biliare și relaxează sfincterele
- contractă vezica urinară, ureterele, uterul și relaxează sfincterele

Efecte pe ochi:

- crește secreția lacrimală
- contractă musculatura circulară a irisului producând mioză
- contractă musculatura ciliară, bombând cristalinul, adaptând ochiul pentru privirea de aproape.
- favorizează absorbția umorii apoase, scăzând presiunea intraoculară.

Efecte pe glandele exocrine:

- crește activitatea secretorie.

Efecte la nivelul sinapselor:

La acțiunea unui impuls electric, se deschid canalele ionice de Na^+ , și rămân deschise o anumită perioadă de timp; timpul cât rămân deschise se numește constanta de timp a canalului, și este de ordinul milisecundelor. Acest fapt are drept urmare pătrunderea ionilor de Na în celulă și depolarizarea celulei. Depolarizarea deschide la rândul ei canalele de K^+ .

La nivelul membranei presinaptice există și canale de Ca^{2+} . Impulsul nervos face ca acestea să se deschidă, și apare un influx masiv de Ca^{2+} ; intrarea Ca^{2+} în celulă are drept urmare creșterea concentrației intracelulare de Ca ; acest fapt determină veziculele cu acetilcolină să se apropie de membrana presinaptică, să se spargă și să elibereze în fanta sinaptică acetilcolina.

Apoi, acetilcolina liberă este hidrolizată rapid sub influența colinesterazei. Procesul decurge în 3 etape: fixarea acetilcolinei de enzimă, hidroliza cu eliberarea de colină și desfacerea acetatului de pe enzimă.

Colinesteraza are o specificitate mare pentru acetyl colină și este responsabilă de inactivarea mediatorului la nivelul sinapselor colinergice. Pseudocolinesteraza este mai puțin specifică și inactivează probabil acetilcolina difuzată în afara sinapselor.

Substanțele medicamentoase pot interveni în diversele etape ale formării și acțiunii acetilcolinei.

1. Se poate împiedica captarea colinei prin Hemicolinium și trietilcolină; acești analogi ai colinei împiedică competitiv transportul colinei la locul de formare al acetil colinei. Se produce un bloc presinaptic cu paralizia structurilor colinergice.

2. Împiedicarea captării acetilcolinei în vezicule – se folosește Vezamicolul.

3. Blocarea canalelor de Na – cu tetradotoxină.

4. Împiedicarea eliberării acetil colinei în fanta sinaptică cu toxină botulinică.

5. Grăbirea eliberării acetilcolinei în fanta sinaptică – toxina produsă de un păianjen numit “ văduva neagră “ duce la descărcare de cantități crescute de acetilcolină în fantă.

6. Blocarea colinesterazei – se face cu anticolinesterazice care blochează colinesteraza determinând acumularea acetil colinei în sinapse și efecte colinergice.

7. Acțiunea asupra receptorilor colinergici – se folosesc substanțe agoniste, cu același efect, sau antagoniste care produc efecte inverse. Aceste substanțe pot acționa selectiv asupra unor structuri:

- medicamentele parasimpatomimetice (vagogimetic) – stimulează receptorii muscarinici și provoacă consecutiv efecte asemănătoare celor ale excitării nervilor parasimpatici.

- medicamente parasimpatolitice (vagolitice) – blochează receptorii cu scoaterea din funcție a parasimpaticului.

8. Influențarea receptorilor nicotinici:

- substanțe nicotinic – stimulează ganglionii vegetativi

- substanțe ganglioplegice – paralizează ganglionii vegetativi

9. Influențarea receptorilor nicotinici de la nivelul plăcii motorii:

- substanțe curarizante depolarizante, care acționează stimulator asupra plăcii motorii.

- substanțe curarizante antidepolarizante, care blochează placa motorie.

Receptorii nicotinici sunt mai puțin sensibili decât cei muscarinici; deci sunt necesare doze mai mari de medicamente pentru stimularea receptorilor nicotinici.

Acetilcolina nu poate fi folosită ca medicament datorită mai multor factori:

- răspândirea largă a receptorilor colinergici în organism.

- acțiune prea intensă, neselectivă și de scurtă durată

- este metabolizată rapid de către colinesterază.

Există analogi ai acetilcolinei care se utilizează în terapie: metacolina și carbacolina. Alte substanțe utilizate sunt pilocarpina și muscarina.

Pilocarpina – alcaloid din *Pilocarpus Jaborandi*. Are acțiuni muscarinice puternice și acțiuni nicotinic slab. Deoarece are toxicitate mare, nu se folosește pe cale sistemică. Se utilizează în oftalmologie, în tratamentul glaucomului. La nivelul ochiului provoacă mioză, spasm de acomodare cu creșterea convergenței cristalinului și fixarea vederii pentru aproape, și scade presiunea intraoculară prin grăbirea absorbției umorii apoase. Acțiunile oculare se mențin până la 24 de ore pentru că nu este hidrolizată de colinesterază.

Medicamente parasimpatolitice

Acționează antagonist la nivelul sinapselor parasimpatice terminale împiedicând efectele excitării nervilor parasimpatici, ca și efectele muscarinice ale acetilcolinei, ale substanțelor parasimpatomimetice și ale anticolinesterazicelor. Acțiunea parasimpatolitică se datorează blocării specifice a receptorilor colinergici muscarinici, competitiv cu acetilcolina.

1. Atropina – este un alcaloid conținut în câteva plante: *Atropa belladonna* (mătrăgună), măselariță, laur.

Efectele farmacologice ale atropinei se datorează diminuării sau suprimării controlului parasimpatic al diferitelor structuri.

FARMACOLOGIE

Atropina are acțiune antispastică. Alcaloidul antagonizează specific acțiunea spastică a acetilcolinei.

Pe tubul digestiv:

- provoacă uscăciunea gurii; adică scade secreția salivară.
- scade secreția clorhidro-peptică; la ulceroși acțiunea antisecretorie gastrică este relativ slabă. Efectul antisecretor și efectul antispastic care apar în urma administrării pe cale sistemică durează 3-4 ore.
- scade secreția glandelor intestinale, scade peristaltismul producând constipație. Poate fi eficace în diferite afecțiuni spastice digestive.

Aparatul cardiovascular:

- provoacă tahicardie, crește frecvența cordului, viteza de conducere atrioventriculară, crește excitabilitatea. Se folosește în caz de bradicardie excesivă, bloc atrioventricular sau în intoxicațiile cu digitală.
- suprimă reflexele vagale cardioinhibitorii
- în doze mari dilată vasele

Pe organele cavitare:

- relaxează muscularura netedă a organelor cavitare
- relaxează moderat musculatura căilor biliare
- scade motilitatea ureterelor, diminuează tonusul vezicii urinare, crește tonusul sfincterului vezical favorizând retenția de urină.

Pe aparatul respirator:

- bronhodilatator; scade secrețiile nazală, faringiană, bronșică

La nivelul ochiului:

- provoacă midriază, cicloplegie și crește presiunea intraoculară.

Midriaza se datorează paraliziei mușchiului circular al irisului.

Cicloplegia (paralizia mușchiului ciliar) are drept consecință aplatizarea cristalinului cu împiedicarea vederii de aproape.

Atropina este folosită și în profilaxia sinecriilor – în inflamații ale irisului, apar punți între iris și cristalin. Acțiunea midriatică folosește pentru examenul fundului de ochi.

Este antidot în intoxicația cu parasimpatomimetice și anticolinesterazice.

Ca efecte nedorite pot apărea uscăciunea gurii, fotofobie și cefalee, dificultatea în vederea de aproape, constipație și retenție de urină. Se folosește ca atare sau sub formă de preparate de belladonnă. Sulfatul de atropină se administrează de obicei în injecții subcutanate, câte 0,25 – 1 mg o dată. Durata efectului este de aproximativ 6 ore pe cale sistemică și aproximativ o săptămână pe cale oculară.

2. Scopolamina – are aceleași efecte ca și atropina, cu diferențe la nivel de SNC.

Atropina este excitator SNC, iar Scopolamina este un sedativ psihomotor cu acțiune marcată. Se folosește ca sedativ în stările de agitație motorie marcată.

Toxicitatea Scopolaminei este relativ mare.

Substituenții semisintetici și sintetici de atropină

Substituenții de atropină cu acțiune antispastică și antisecretorie gastrică au avantajul unei frecvențe și intensități mai mici a efectelor adverse și au durată mai lungă de acțiune.

Butilscolamina (Scobutil) – are acțiuni parasimpatolitice intense la nivelul musculaturii netede digestive; are acțiune antisecretorie gastrică.

Spre deosebire de Atropină nu se absoarbe – deci, nu se administrează în colică renală, biliară pentru că nu se obțin efecte sistemice. Compușii cuaternari de amoniu trec cu greutate prin membrane, au o disponibilitate redusă pentru absorbția în intestin și nu provoacă efecte nervos-centrale.

FARMACOLOGIE

Propantelina, Metantelina – sunt compuși cuaternari de amoniu, utilizați în tratamentul ulcerului pentru acțiunea antispastică, antisecretorie. Ca reacție adversă, produc constipație.

Pirenzepina (Gastrozepin) – blochează selectiv receptorii muscarinici M_1 de la nivelul plexului nervos din peretele stomacului. Este indicată în ulcer. La dozele terapeutice inhibă secreția gastrică, fără a avea alte efecte anticolinergice.

Alți substituenți de Atropină, aplicați la nivelul ochiului, au efecte de durată mai scurtă și provoacă mai puține reacții adverse.

Homatropina – are aceleași efecte oculare, dar cu efect scurt de 24 de ore. Se utilizează în examenul oftalmoscopic.

FARMACOLOGIE

CURS 5

Influențarea receptorilor nicotiniци se face cu ajutorul medicamentelor nicotiniци și ganglioplegice.

Medicamentele nicotiniци

Nicotiniциele, în doze obișnuite, stimulează ganglionii vegetativi, iar la doze mari produc paralizie. Acțiunea se exercită asupra receptorilor colinergici de pe membrana postsinaptică la nivelul membranei neuronilor ganglionari. Activarea receptorilor nicotiniци provoacă depolarizare și excitație. La doze mari, într-o a 2-a etapă, membrana se repolarizează și devine inexcitabilă, ceea ce explică paralizia.

Nicotina – este un alcaloid obținut din frunzele de tutun. Se prezintă ca un lichid uleios, incolor, inodor și foarte volatil, solubil în apă; în contact cu aerul capătă culoare ușor gălbuie.

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 țigaretă), 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 abstenență, fumează din nou. Intoxicația acută severă survine accidental la muncitorii din industria tutunului. În forma ușoară apar: greață, vomă, diaree, crampe abdominale, salivăție, 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. 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, abstenența determină agravarea bolii.

Efectele nicotinei:

- stimulează receptorii ganglionari simpatici (S) și parasimpatici (PS), cu efecte muscarinice și efecte adrenergice.
- pe organele cu inervație dominant PS, determină efecte muscarinice.
- pe organele cu inervație dominant S (de ex. majoritatea vaselor), determină efecte adrenergice.

FARMACOLOGIE

- pe organele cu inervație echilibrată (S și PS), la doze mici determină efecte muscarinice, la doze medii dă efecte adrenergice, iar la doze mari determină paralizie (deci, ganglionii PS sunt mai sensibili, ei reacționând la doze mici). De ex., pe inimă 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 suprarenală, 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.

Medicamentele ganglioplegice

Principalele substanțe ganglioplegice sunt:

1. Pentolinu
2. Trimetafan

Acestea produc paralizia ganglionilor vegetativi S și PS.

Asupra aparatului cardiovascular, inervat dominant S: 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 simpatice și nu se mai permite redistribuirea sângelui în ortostatism. Hipotensiunea ortostatică excesivă poate duce la colaps sau lipotimie (bolnavii trebuie să stea culcați câteva ore după administrarea medicamentului).

Asupra aparatului digestiv: scot din funcție PS 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.

Pentoliniul și trimetafanul 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.

O structură denervată este mai sensibilă: de aceea, prin administrarea lor se sensibilizează inima la catecolaminele circulante, agravând aritmiile.

Medicamentele care acționează asupra sinapselor nicotinică de la placa motorie

Substanțele curarizante

Sunt blocante neuromusculare care relaxează, apoi paralizează musculatura striată.

În funcție de volumul moleculei curarizantele se împart în:

1. Pahicurare – gruparea de amoniu se găsește pe o moleculă voluminoasă, care se metabolizează greu: tubocurarina, galamina, pancuroniu.
2. 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:

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

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

1). 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 injecție, 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 anestezic.

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.

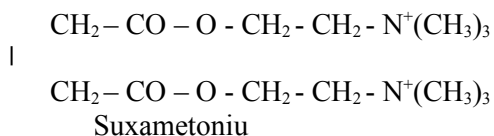
Pahicurarerele au o perioadă de latență lungă și efect lung. Latența este cu atât mai lungă și efectul este mai lung, cu cât doza este mai mare. De aceea, aceste curarizante nu pot fi folosite la relaxarea musculaturii gâtului pentru intubare.

2). Leptocurarele

Dintre leptocurarele amintim:

1. 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.

2. 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 nicotiniци, ci îi stimulează producând depolarizare. Dar, stimularea prelungită a receptorilor nicotiniци 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.

Inhibitorii de colinesterază

Sunt substanțe care inhibă colinesteraza, determinând creșterea cantității de acetilcolină în sinapse și având efecte muscarinice și nicotiniice.

Asupra organelor cu inervație dominant PS, determină efecte muscarinice

Asupra organelor cu inervație dominant S (de ex. majoritatea vaselor), determină efecte adrenergice.

Există 2 categorii de inhibitori:

1. Inhibitori ce au în structura lor grupări de amoniu – se fixează reversibil pe colinesterază, inhibând activitatea acesteia pentru o perioadă scurtă de timp (câteva ore). Acești inhibitori se absorb greu din tubul digestiv și de la nivelul tegumentelor și mucoaselor, și nu străbat bariera hematoencefalică (deci nu au efecte pe SNC). Aceste substanțe pot fi folosite ca medicamente.

Fizostigmina – este un alcaloid foarte toxic care se poate folosi în tratarea glaucomului, având un efect asemănător cu pilocarpina, dar fiind mai iritantă. Datorită toxicității mari, nu poate fi folosită pe cale generală decât ca antidot în intoxicația acută cu atropină.

Neostigmina – rezultă prin modificarea structurii chimice a fizostigminei. Are structură cuaternară de amoniu și are toxicitate mai mică decât fizostigmina.

Se administrează i.v., în doze mici.

FARMACOLOGIE

Efecte:

A. Efecte muscarinice:

- pe musculatura netedă gastrointestinală, cu stimulare puternică. Este recomandată în: hipotonia sau atonia gastrointestinală (ileus paralytic, cu excepția ileusului mecanic), constipație.
- pe musculatura netedă a vezicii urinare, cu stimulare puternică. Este recomandată în: hipotonia, atonia și paralizia vezicii urinare.
- datorită creșterii de acetilcolină se produce: bradicardie și încetinirea conducerii atrioventriculare, bronhospasm și hipersecreție bronșică → agravarea astmului, hipersecreție gastrică, creșterea peristaltismului și a secreției glandelor intestinale.

B. Efecte nicotinic:

- stimularea musculaturii striate, datorită acumulării acetilcolinei. Dacă stimularea este prelungită (ca urmare a excesului de acetilcolină), apare paralizia. În miastenia gravis (boală datorată unui deficit de transmitere a excitației la nivelul plăcii terminale motorii) neostigmina reface funcționalitatea musculaturii striate. Boala se caracterizează printr-o stare de oboseală patologică datorită scăderii numărului de receptori nicotinic. Neostigmina se folosește și ca test pentru diagnosticare.
- acționează ca antidot în intoxicația cu substanțe curarizante antidepolarizante (tubocurarină și galamină).

Reacții adverse: poate provoca colici intestinale și diaree. Este contraindicată la astmatici, în insuficiența cardiacă, în timpul sarcinii, la parkinsonieni. La administrare, neostigmina se poate asocia cu atropina pentru blocarea efectelor adverse.

2. Inhibitori cu structură organofosforică – se fixează ireversibil pe colinesterază, inhibând activitatea acesteia pentru o perioadă lungă de timp (sute de ore). Aceste substanțe nu au structură polară, deci se absorb ușor pe cale respiratorie, digestivă sau cutanată, și străbat bariera hematoencefalică (deci au efecte pe SNC). Acești inhibitori nu sunt folosiți ca medicamente.

Sunt substanțe foarte toxice și se folosesc ca insecticide sau ca arme chimice. Intoxicația cu aceste substanțe este gravă, mortală, dar poate fi tratată. Simptomatologia este încadrată în așa numita criză colinergică, iar simptomele variază cu doza și cu calea de absorbție.

Principalele simptome sunt:

- greață
- vomă
- hipersecreția glandelor exocrine: rinoree, sialoree, bronhoree, diaree, transpirații.
- emisiuni involuntare de urină
- hipotensiune arterială cu bradicardie
- mioză – semn caracteristic
- fasciculații musculare – la început; convulsii – mai târziu
- confuzie mintală; comă

Tratamentul constă în:

- îndepărtarea toxicului
- respirație artificială; bronhoaspirație
- injectare de doze mari de atropină – 2mg i.v. din 2 în minute.

FARMACOLOGIE

Curs 6

Sistemul adrenergic

Domeniul adrenergic are 2 componente :

1. Nervoașă

FARMACOLOGIE

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 L-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 ; 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. Receptorii de tip α - se împart în 2 subclase:

1. Receptorii α_1
2. Receptorii α_2

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

1. Receptorii β_1
2. Receptorii β_2
3. Receptorii β_3

A. Receptorii de tip α

1. Receptorii α_1 – sunt receptori cuplați cu proteina Gq ce activează fosfolipaza C ; aceasta desface fosfatidil-inozitolul în ITP și DAG . ITP stimulează eliberarea de ioni de Ca din depozitele celulare .

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 Gi 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

FARMACOLOGIE

- 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 Ga, 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.

Bioinactivarea catecolaminelor este realizată de 2 sisteme enzimatiche 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. Monoamin oxidaza (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 , mărind disponibilitatea NA în fanta sinaptică.

A. Simpatomimeticele = stimulante adrenergice = adrenomimetice .

B. Simpatolitice = blocante adrenergice = adrenolitice .

C. Alcaloizii din seara cornută.

A. Simpatomimeticele

Sunt substanțe care provoacă efecte asemănătoare celor ale stimulării nervilor simpatici acționând agonist la nivelul sinapselor simpatice terminale.

FARMACOLOGIE

Marea majoritate a simpatomimeticelelor au în structura lor un nucleu feniletilaminic. La catecolanime (adrenalină, 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.

1. 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)

2. 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 antihipertensive 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 \rightarrow 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.

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.

FARMACOLOGIE

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 palpații .

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 .

Efecte 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.

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 .

FARMACOLOGIE

Izoprenalina (bronhodilatator) – este un bronhodilatator cu efect intens și durată relativ scurtă. Se administrează în inhalatii (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.

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

Salbutamolul este util și ca relaxant uterin.

B. Simpatolitice

Sunt substanțe care inhibă funcția sinapselor adrenergice. Sunt clasificate în:

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

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

A. Blocantele adrenergice directe

1. Blocantele α adrenergice

- împiedică acțiunile α ale adrenalinei prin blocarea selectivă 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.

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.

2. Blocantele β adrenergice

Împiedică selectiv efectele β ale substanțelor simpatomimetice și ale excitării fibrelor simpatică . 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.

Principalele efecte sunt:

FARMACOLOGIE

- pe inimă: 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 privirea 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:

- antiaritmie, 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.

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).

B. 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 simpatomimeticelelor indirecte, deoarece împiedică eliberarea de NA. Potențiază acțiunea simpatomimeticelelor 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 simpatică, 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 pericolos presiunea de perfuzie în teritoriile ischemice), insuficiență renală, insuficiență cardiacă.

Rezerpina (Hiposerpil, Raunervil) – este alcaloid indolic cu acțiune inhibitoare asupra terminațiilor simpatică 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 acțiune 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 selectiv receptorii α_2 , provoacă inhibiție simpatică, împiedicând eliberarea de NA .

C. Alcaloizii din seară cornută

Alcaloizii din seara 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 serotonina.

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

Se împart în 2 grupe chimice:

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

2. Amide ale acidului lisergic: ergometrina, metilergometrina, metisergida și lisergida (LSD).

Ultimele 3 substanțe sunt obținute prin sinteză.

Acești alcaloizi au un spectru larg de acțiune:

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

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

1. 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 selectiv venele → este util 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.

2. Amidele acidului lisergic

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

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

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

Anestezicele

Anestezicele generale sau narcoticele sunt substanțe care provoacă deprimarea funcțiilor SNC, manifestată prin:

- somn anestezic – pacientul nu poate fi trezit prin stimulii obișnuiți
- analgezie
- suprimarea reflexelor viscerale
- relaxarea musculaturii striate

Analgezia – efectul principal al anestezicelor – constă în :

- lipsa recepționării durerii
- blocarea reacțiilor motorii și vegetativi ca răspuns la stimulii dureroși.

Suprimarea reflexelor vegetative și relaxarea musculaturii striate sunt necesare pentru majoritatea intervențiilor chirurgicale.

Un anestezic trebuie să aibă câteva caracteristici pentru a obține efectele dorite :

- să producă toate efectele de mai sus (somn, analgezie ...) la concentrații care să permită o bună oxigenare a țesuturilor .

- să fie stabil chimic
- netoxic și inflamabil
- ușor de administrat

Instalarea și dezvoltarea anesteziei generale se face într-o succesiune de 3 perioade , fiecare perioadă cuprinzând mai multe faze. Durata acestor faze este diferită de la un anestezic la altul, iar simptomele produse sunt influențate de medicația preoperatorie și de intervenția chirurgicală.

Aceste perioade sunt:

1. Perioada de inducție – are 2 faze :
 - A. Faza de beție sau analgezie inițială
 - B. Faza de excitație sau delir
2. Perioada de anestezie generală propriu-zisă – are 3 faze :
 - A. Faza de somn superficial
 - B. Faza de somn profund
 - C. Faza de alarmă
3. Perioada toxică.

1. Perioada de inducție a anesteziei generale este caracterizată prin :

- analgezie
- amnezie
- respirație neregulată
- excitație motorie și senzitivă – deoarece prima structură atinsă de anestezic este scoarța cerebrală .

Prin medicația preoperatorie cu hipnotice și sedative se reduce excitația.

- deprimare slabă

A. Faza de beție – se manifestă prin abolirea treptată a conștienței , bolnavul rămânând prezent în mediu (răspunde la întrebări). Pot apărea euforie, stări onirice, halucinații, de care bolnavul nu-și mai amintește. În această fază, este păstrată percepția senzorială, dar este redusă sensibilitatea dureroasă.

B. Faza de excitație – începe odată cu pierderea conștienței . Se caracterizează prin :

- pierderea conștienței
- fenomene de excitație psihomotorie (pacientul poate cânta, râde, vorbi necontrolat).

FARMACOLOGIE

- tonus muscular crescut.
- amnezie totală .

Această fază este bine să fie cât mai scurtă, acest fapt realizându-se cu ajutorul medicației preoperatorii.

2. Perioada de anestezie generală propriu-zisă – se caracterizează prin :

- somn anestezic – bolnavul nu poate fi trezit prin stimuli externi.
- analgezie completă, celelalte percepții senzoriale fiind abolite.
- respirație și activitate cardiovasculară normale . În fazele avansate ale acestei perioade respirația este deprimată , iar tensiunea arterială scade. De aceea, intervențiile chirurgicale au loc la începutul acestei perioade.

A. Faza de somn superficial – se manifestă prin somn liniștit , analgezie, reflexe spinale prezente, tonus normal al musculaturii . Mușchii maseteri sunt contractați la începutul acestei faze, poate apare spasmul laringian, dispare reflexul de clipire la atingerea genelor.

B. Faza de somn profund – se caracterizează prin dispariția treptată a reflexelor (inclusiv cele spinale) și relaxarea musculaturii. Mișcările respiratorii sunt ample și rare . În această fază se realizează intervenția chirurgicală.

C. Faza de alarmă – se manifestă prin deprimarea progresivă și marcată a funcțiilor cardiovasculare și respiratorii ; dacă nu este sesizată, se trece în perioada toxică și se poate produce stop cardio-respirator.

3. Perioada toxică (sau de apnee) – este caracterizată prin deprimarea puternică, până la oprire, a respirației, a inimii , producându-se colaps.

Evoluția diferiților indici fiziologici este caracteristică pentru fiecare perioadă a anesteziei și definește gradul de anestezie. Acești indici sunt : respirația, circulația, pupila, reflexele, musculatura, metabolismul.

I. Respirația :

- în perioada de inducție: este rapidă și neregulată datorită: îndepărtării mecanismelor frenatoare, excitării reflexe prin iritație locală a căilor respiratorii, stimulării prin hipoxie și hipercapnie a centrului respirator.

- în perioada de anestezie propriu-zisă respirația devine regulată , apoi diminuează progresiv , datorită scăderii sensibilității centrului respirator la CO₂ și deprimării mușchilor respiratori.

- în perioada toxică – se pot produce accidente → apnee toxică : încetarea respirație. De asemenea, prin iritarea mucoasei respiratorii se stimulează secrețiile traheobronșice ce nu pot fi eliminate datorită deprimării mecanismelor de curățire. Acest fapt determină obstrucția căilor respiratorii. Premedicația cu atropină previne hipersecreția. Un alt accident posibil este spasmul laringian.

II. Circulația – este în general deprimată de anestezia generală. După stimulare inițială în perioada de inducție, revine la normal în perioada de anestezie propriu-zisă, și este deprimată în faza de alarmă. La anestezicele generale cu indice terapeutic mic (aproximativ 2-3), o creștere ușoară a dozelor poate ajunge în domeniul dozelor toxice cu risc de deprimare cardiacă. La începutul anesteziei apar reflexe vagale, care scad frecvența cordului; de aceea se dă atropină i.v.

III. Pupila – în perioada de inducție și cea toxică se produce midriază, iar în perioada de anestezie propriu-zisă este normală.

IV. Reflexele sunt hiperactive în perioada de inducție, apoi sunt abolite treptat . În funcție de gradul de abolire a reflexelor se poate determina perioada sau faza în care se găsește bolnavul (abolirea fiind considerată marker) :

- reflexul cornean de clipire este abolit în faza de somn superficial.
- reflexul pupilar la lumină este abolit în faza de alarmă.
- reflexul faringian, laringian, de deglutiție este abolit în faza de somn superficial.
- reflexul glotic este abolit la limita dintre faza de somn superficial și faza de somn profund.
- reflexele peritoneale sunt abolite în faza de somn profund

V. Tonusul muscular – este crescut în perioada de inducție , apoi este deprimat progresiv, în funcție de tipul anesteziului. Majoritatea anesteziilor nu produc abolire totală decât la doze foarte mari , când sunt toxice. De aceea, se administrează în paralel cu acestea substanțe paralizante de tipul curarizantelor.

FARMACOLOGIE

Mecanisme de acțiune ale anestezicelor

Anestezicele au acțiune nespecifică : provoacă o deprimare cu hiperpolarizare și scăderea excitabilității neuronilor din diferite etaje SN, fiind implicate canalele de K^+ .

Mecanismul molecular nu se cunoaște.

Reușita anesteziei generale depinde de medicația preoperatorie și medicația din timpul anesteziei. Scopul medicației preoperatorie este de :

- a calma bolnavul
- a scurta perioada de inducție
- a accentua analgezia
- a reduce influențele vagale reflexe .
- a împiedica producerea aritmiilor ectopice de cauză simpatico-adrenergică
- a micșora dozele de anesteziac.

Se folosesc ca medicamente preoperatorii :

- benzodiazepinele – au efect sedativ, tranchilizant, hipnotic.
- unele miorelaxante – curarizantele
- neuroleptice – au efect sedativ, tranchilizant, antiemetic.
- atropina – scad reflexele vagale.
- scopolamina – parasimpatolitic, sedativ, amnezic.
- opioide (morfină, peptidina) – accentuează efectul analgezic.
- propranololul – previne riscul aritmiilor induse prin descărcare de catecolamine.

Anumite anestezice pot produce efecte deprimante respiratorii, și de aceea se asociază cu alte medicamente: doxocram, flumazenil, maloxonă, ce înlătură deprimarea respiratorie .

Tipuri de anestezii generale

1. Anestezia echilibrată – se administrează anesteziac și medicație colaterală pre- , intra- și postoperatorie.
2. Anestezie totală – administrare i.v. de benzodiazepine și opioide.
3. Neurolepanestezia – se administrează neuroleptice, analgezic opiod, anesteziac general inhalator.
4. Anestezia disociativă – se administrează ketamină .

Parametrii farmacocinetici ai anestezicelor generale

Parametrii farmacocinetici ai anestezicelor generale sunt următorii:

1. Presiunea parțială a anesteziacului în aerul inspirat – va influența în mod direct pătrunderea anesteziacului în organism . Presiunea parțială a anesteziacului din aerul alveolar (care deseori nu este egală cu cea din aerul inspirat) crește cu fiecare respirație, până la atingerea unui echilibru. Acest echilibru se atinge cu atât mai repede cu cât presiunea parțială din aerul inspirat este mai mare.

2. Coeficientul de partiție sânge – gaz este egal cu raportul dintre concentrație anesteziacului în sânge și concentrația anesteziacului în amestecul gazos.

Există 2 tipuri de anestezice generale:

A. Anestezice liposolubile – trec în cantități crescute în sânge (deci au coeficientul de partiție mare), dar necesită un timp mai lung pentru dizolvarea în plasmă și, deci, pentru a ajunge la SNC. Exemple: metoxifluran, eter. Acestea produc o perioadă de inducție lungă, iar revenirea din anestezie ia timp mai mult.

B. Anestezice cu liposolubilitate mică – au un coeficient de partiție mic în sânge trece rapid o cantitate mică de anesteziac, și ajunge repede la SNC. Exemple: ciclopropan, protoxid de azot. Acestea au perioadă de inducție și revenire din anestezie scurte.

Potența unui anesteziac este dată de $MAC = \text{concentrația alveolară minimă} = \text{concentrația de anesteziac general din aerul alveolar ce provoacă 1 nivel de anestezie generală, ce permite intervenția chirurgicală la 50 \% din pacienți.}$

FARMACOLOGIE

Pe baza MAC și a coeficientului de partiție, se calculează doza anestezică relativă = $MAC \times \text{coeficientul de partiție}$.

Distribuirea anesteziilor generale în țesuturi – majoritatea fiind liposolubile, se vor distribui în țesuturile cu membrane celulare bogate în lipide se vor concentra în SNC realizând o deprimare progresivă (pentru că este bogat vascularizat). Apoi se redistribuie țesutului muscular, iar în final se depozitează în țesutul adipos (pentru că este mai slab vascularizat).

Eliminarea – se face frecvent pe cale pulmonară , eliminându-se primele anesteziile cu coeficient de partiție mic.

Tipuri de anesteziile generale

A. Anesteziile generale inhalatorii – în funcție de starea de agregare, pot fi :

1. Lichide volatile : halotan, metoxifluran, enfluran, izofluran, eter dietilic.
2. Gazoase : protoxid de azot, ciclopropan.

1. Lichide volatile

a. Halotanul – este o hidrocarbură fluorată , cu potență și solubilitate medie . Efectul se instalează în aproximativ 10 minute. Provoacă o analgezie cu deprimare musculară slabă → trebuie medicație curarizantă. Reflexele faringian și laringian sunt deprimare precoce, fiind ușurată intubația traheală. Deprimă respirația și produce bradicardie și hipotensiune.

Dezavantaje : este aritmogen în anumite condiții (anoxie), sensibilizând cordul la acțiunea catecolaminelor. La câteva zile după operație poate apare o afectare hepatică, până la necroză, prin mecanism idiosincrazic. Poate produce hipertermie malignă : creșterea temperaturii corpului cu rigiditate musculară.

Este contraindicat la cei cu afecțiuni hepatice, miocardice. Nu se asociază cu adrenergice, cu substanțe care scad tensiunea (β blocante, neuroleptice) sau cu opioide (pentru că deprimă respirația).

b. Metoxifluran- este un eter halogenat , cu liposolubilitate mare, determinând o inducție lentă (15 min.) și o revenire după anestezie lentă.. Determină o analgezie bună cu o relaxare musculară incompletă. Avantaje : nu inhibă motilitatea uterină , fiind utilizat în realizarea analgeziei în timpul nașterii. Reacții adverse: nefrotoxicitatea datorită fluorurii care se formează prin metabolizare.

c. Enfluran – este un eter halogenat asemănător, ca efect, cu halotanului. În plus față de halotan, produce o blocare neuromusculară bună; în schimb, are efect analgezic mai slab. Dezavantaje : deprimare respiratorie puternică ;nu realizează o deprimare cardiacă foarte mare.

Are inducție rapidă.

d. Izofluran- este un izomer al enfluranului. Datorită toxicității reduse, tinde să înlocuiască enfluranul și halotanul. Nu influențează inima și poate da vasodilatație cu scăderea tensiunii arteriale. Determină relaxarea musculaturii uterine.

e. Eter dietilic – nu se mai folosește. Este un gaz foarte iritant, determinând pe mucoasa traheobronșică hipersecreție și bronhospasm, iar pe mucoasa gastrică , greață și vărsături. Are liposolubilitate crescută deci inducție crescută.

2. Gazoase

a. Protoxidul de azot – se folosește în amestec cu O_2 : 70% protoxid de azot și 30% O_2 . Potența efectului anestezic este scăzută, folosindu-se, în general, pentru completarea altor anesteziile generale. Are liposolubilitate scăzută → are inducție rapidă; produce analgezie rapidă și marcată, și o relaxare musculară moderată.

b. Ciclopropan – dă reacții cardiace adverse, cu aritmii; nu se mai folosește.

B. Anesteziile generale intravenoase

1. Barbituricele – prin modificarea structurii rezultă compuși cu anumite particularități :

a. tiobarbituricele – sunt barbiturice cu un atom de S la carbonul 2, în locul atomului de O_2 ; de exemplu: tiopentalul sodic (pentotal).

b. barbituricele N-metilate – adăugarea unui CH_3 la N_1 ; de exemplu : metohexital sodic.

Barbituricele au o liposolubilitate foarte mult crescută, deci ajung repede și în concentrații crescute în SNC, realizând deprimarea rapidă a SNC, cu somn anestezic. Se redistribuie foarte rapid din SNC, având deci un efect de scurtă durată: efectul se instalează în 30 sec. și durează 15-20-30 min.

Barbituricele pot folosite pentru intervenții de scurtă durată :în manevrele ortopedice este analgezic și miorelaxant, în manevre endoscopice.

Reacții adverse :deprimare respiratorie și cardiacă, pot provoca bronhospasm (crește reflexivitatea laringiană și traheobronșică); dacă ajung paravenos, determină necroză locală.

2. Benzodiazepinele – Diazepamul și Miadzolamul determină o deprimare centrală lentă și de intensitate mai mică decât barbituricele administrate i.v. Au și efect miorelaxant.

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

3. Opioidele:

a. Ketamina (ketalar) – se înrudește chimic cu petidina . După injectarea i.v. are efect rapid în aproximativ 30 sec. , durata fiind până la 30 min. Produce “anestezie disociativă”, fiind caracterizată prin desprinderea de mediu, urmată de somn superficial cu o analgezie marcată . Are efecte stimulante circulatorii. Acționează la nivelul scoarței cerebrale și al creierului limbic fiind antagonist competitiv față de efectele acidului glutamic pe receptorii specifici NMDA.

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

C. Neuroleptanalgezice – se folosește asociația droperidol (neuroleptic din clasa butirfenone) cu fentanil (opioid înrudit cu petidina . Asociația dropridol - fentanil (innovar) induce în aproximativ 4 min somnul , care durează 2-6 ore.

Efecte : deprimare respiratorie și circulatorie marcată, analgezie bună, stare de liniște; uneori prin inhibarea sistemului dopaminergic pot apare fenomene de tip extrapiramidal și rigiditate musculară.

Anestezice locale

Sunt substanțe care, prin acțiune locală pe neuroni și formațiunile nervoase periferice, determină pierderea reversibilă a senzației dureroase . Nu afectează conștiința sau funcțiile vitale ale organismului. Se indică în cazul unor intervenții chirurgicale mici, de scurtă durată, în endoscopii, sau diferite afecțiuni medicale. Anestezicele locale acționează pe neuroni și fibre nervoase. Cele mai sensibile sunt: fibrele nervoase subțiri, cele amielinice, și axonii scurți. Fibre groase și mielinizate, somatice motorii sunt sensibilizate ultimele. De asemenea, fibrele nervoase superficiale sunt afectate înaintea celor profunde, la care anestezicele difuzează mai greu.

Ordinea influențării este următoarea :

1. Fibrele vegetative
2. Fibrele dureroase
3. Fibrele termice.
4. Fibrele proprioceptive și tactile.
5. Fibrele motorii.

Pierderea sensibilității se datorează diminuării permeabilității membranelor pentru ionii de Na^+ , urmată de împiedicarea fluxului transmembranar de Na^+ prin creșterea pragului de excitabilitate, și, în final nu se mai realizează depolarizarea (nu se mai poate transmite influxul nervos).

Anestezicele locale folosite clinic conțin constant în structura lor un rest aromatic lipofil legat printr-o catenă de 4-5 atomi de o grupare $-\text{NH}_2$ terminală hidrofilă. După natura catenei de legătură a celor două resturi (aromatic și aminic) anestezicele locale pot fi amide sau esteri. Anestezicele locale se folosesc sub formă de săruri solubile în apă, frecvent clorhidrați în soluții stabile. În funcție de pK_a și PH-ul local , poate predomina

FARMACOLOGIE

forma disociată sau nedisociată. De exp., Lidocaina are $pK_a = 7,9$ iar la un $pH = 7,35$ predomină forma neionizată (liposolubilă); deci, are efect rapid și destul de puternic. Procaina are un pK_a de $8,9$ iar la un pH de $7,35$ predomină forma ionizată ; deci , are efect mai lent și intensitate mai mică.

Tipuri de anestezii locale

1. de suprafață sau de contact – se aplică direct pe tegumente sau pe mucoase.
2. de infiltrație – constă în injectarea anesteziei în piele sau țesuturi, strat cu strat
3. de conducere sau regională – injectarea anesteziei în apropierea unei formațiuni nervoase: nerv periferic (anestezie tronculară) sau plex nervos (anestezie plexală) . Se realizează astfel un bloc nervos.

Rahianestezia – injectarea anesteziei 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 anesteziei în spațiul epidural. Poate difuza subarahnoidian , sau paravertebral.

Farmacocinetică

1. potența – este în funcție de liposolubilitate : cele liposolubile sunt active în doze mici
2. intensitatea acțiunii – este direct proporțională cu concentrația anesteziei(concentrația este variabilă în funcție de gradul de anestezie)
3. durata de acțiune locală a anesteziei – este în funcție de 2 factori :
 - legarea de proteinele plasmatic și tisulare(legarea determină efect prelungit)
 - vascularizația locală- în zone bogat vascularizate sau în cazul unui anestezic cu efect vasodilatator , durata de acțiune este scurtă; de aceea se asociază cu vasoconstrictoare(adrenalină).

Tipuri de anestezice

A). anestezice cu structură amidică- sunt metabolizate hepatic prin dezaminare→ au durată de acțiune mai lungă

1. anestezice locale cu potență crescută și acțiune prelungită (mai mare de 3 ore) : Bupivacaină , Etidocaina , Tetracaina, Cineocaină.
2. anestezice locale cu potență și durată de acțiune medii(1-2 ore) : Lidocaină , Mepivacaină , Prilocaina

B). Anestezice cu structură esterică – au durată de acțiune mai scurtă (20-60 min.) și potență scăzută; sunt rapid inactivate de colinesterazele plasmatic. Exemple : Procaina , Clorprocaina.

Efecte adverse :

- anestezice amidice : stimulare SNC- pot apărea convulsii , stări de excitație psihomotorie ,hipertermie malignă.Sunt deprimante ale miocardului,producând scăderea tensiunii arteriale; Lidocaina are și efect antiaritmic.
- anestezice esterice : pot da reacții alergice locale sau generale (se testează înainte de administrare). Procaina are și efect de tip biotrofic , stimulând regenerarea neuronală; este produsul activ din Gerovital.

FARMACOLOGIE

CURS 9

NEUROLEPTICE

FARMACOLOGIE

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 vegetativo-litic 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 acestea 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 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

FARMACOLOGIE

(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 vegetativo-litic 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.

- creștere apetitul, fiind asociat cu creșterea în greutate.

- hipotensiune ortostatică - se pot întâmpla accidente la trecerea din clino- 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 al neurolepticelor

Neurolepticele blochează receptorii dopaminergici. Intensitatea efectului este direct proporțional 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).

Receptorii dopaminergici sunt cuplați cu o proteină G:

- receptorii D₁ sunt cuplați cu G_s → crește cantitatea de AMPc

- receptorii D₂ sunt cuplați cu G_i → scade cantitatea de AMPc

- receptorii D₃ (D₂-like) este o varietate de D₂, fiind deci cuplați cu G_i

- receptorii D₄ (D₂-like) este o varietate de D₂, fiind deci cuplați cu G_i

- receptorii D₅ (D₁-like) este o varietate de D₁, fiind deci cuplați cu G_s

De efectele antipsihotice și extrapiramidale sunt responsabili doar D₂-like nu și D₁-like.

Utilizarea neurolepticelor

- 1). În tratamentul psihozelor - unele neuroleptice au efect sedativ foarte mare în comparație cu efectul extrapiramidal; acestea se numesc neuroleptice de tip sedativ cu potență relativ mică. Alte neuroleptice se deosebesc puțin, dar au efect extrapiramidal intens; se numesc neuroleptice de tip incisiv (acestea au potență crescută).

În tratament se fac asocieri între acestea și blocantele colinergice centrale.

FARMACOLOGIE

2). Cura cu neuroleptice are mai multe etape:

I. Inițial se administrează doze, ce cresc până la atingerea unui platou cu obținerea răspunsului maxim posibil.

II. Apoi doza se scade până se obține doza minimă, la care bolnavul are comportament normal.

III. Se menține doza minimă pentru o perioadă lungă de timp, deoarece astfel scade frecvența recăderilor. Recăderile frecvente determină evoluție spre demență.

Dozele administrate și suportate de bolnavul psihic sunt foarte mari în comparație cu o persoană normală.

Grupele chimice

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 (cp 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. În doze mici (1 cp 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.

- nucleu piperidinic - Tiolidazina - 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 N din inelul mijlociu este înlocuit de carbon. Flupentixolul și Clorprotixenul - sunt folosite în tratamentul de întreținere.

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

FARMACOLOGIE

CURS 10

INFLUENȚAREA STĂRII AFECTIVE

Influențarea stării afective se realizează cu ajutorul medicamentelor antidepresive, antimaniacale, anxiolitice.

Depresia psihotică - are 3 parametri de caracterizare:

- tristețe profundă
- scăderea activității intelectuale
- scăderea activității motorii

În cadrul ei apare noțiunea de "durere morală": tristețe profundă însoțită de idei delirante de inutilitate și de autoacuzare. Este însoțită de:

- imobilitate psihointelectuală,
- gândire lentă,
- latență mare la elaborarea răspunsului la întrebări,
- vocea este șoptită,
- stare de imobilitate fizică (motorie): umeri căzuți, privește în pământ (nu-și privește interlocutorul).

FARMACOLOGIE

Datorită acestor manifestări, apare dorința de sinucidere, dar bolnavul nu se sinucide (lipsa capacității de a trece de la idei la fapte = ABULIA).

Depresia psihotică apare în pusee, la aproximativ 10 % din populație, mai frecvent la vârsta de 40-60 de ani și mai rar la adolescenți. Ca perioadă de apariție, este mai frecventă la sfârșitul primăverii și începutul verii.

Când episoadele de depresie alternează cu episoadele de manie, rezultă psihoza maniaco-depresivă.

Mania - este o stare de euforie, de "hipertrofie a eu-ului". Maniacul se crede frumos, tânăr, deștept; face numai lucruri bune, are idei de autoapreciere și are o hiperactivitate psihointelectuală și motorie.

Maniacul are o atitudine specifică: are pieptul înainte, vorbește mult și repede cu o voce puternică, tunătoare; este vesel, jovial, privește pe deasupra interlocutorului; are o atenție vie, dar nu fixează prea mult un obiect; uneori derulează ideile mai repede decât capacitatea sa de exprimare, și atunci renunță la unele cuvinte (adjective, adverbe), și folosește multe verbe în exprimare. Trece cu ușurință de la o idee la alta chiar dacă nu au o legătură logică, apărând idei disparate din contextul vorbirii = "fuga de idei". Maniacul nu are argumente pentru ideile sale și nu vrea să convingă interlocutorul că are dreptate.

MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE

Antidepressive triciclice

Medicamentele antidepressive au fost descoperite prin studierea neurolepticilor. Au un efect bine demonstrat după 2-3 săptămâni de tratament.

Nu toate manifestările depresive dispar concomitent; prima manifestare care dispare este abulia. 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 antidepressiv poate fi un mijloc de sinucidere (în doze mari). Aceasta este prima reacție adversă a medicamentelor antidepressive; 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.

Efectele antidepressivelor:

1. Efect antidepressiv
2. Efect în tratamentul copiilor ce au fobie de școală și au performanțe reduse.
3. Se folosesc în tratamentul enurezisului nocturn (copiii care fac pe ei noaptea), scăzând profunzimea somnului → copilul se trezește mai ușor.
4. Se folosesc în tratamentul bolilor cu dureri cronice în care pacientul este depresiv.
5. Se folosesc în tratamentul bolilor psihosomatice (ipohondria) → persoane cu simptomatologia unor boli bine definită, dar fără substrat organic.

Antidepressivele tratează și depresia mascată datorită autocontrolului.

6. 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.

7. Efect sedativ însoțit de un efect anxiolitic = medicamente antidepressive de tip sedativ (Amitriptilina).

8. Cresc ușor activitatea psihomotorie = medicamente anxiogene = medicamente antidepressive 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 antidepressiv a fost pus în legătură cu proprietatea antidepressivelor de a inhiba recaptarea unor mediatori chimici: noradrenalina, serotonina (creșterea cantității acestor 2 mediatori în fanta sinaptică determină efectul antidepressiv), dopamina (produce o creștere a activității SNC, fără consecințe antidepressive).

FARMACOLOGIE

Noradrenalina (NA) 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 → nu au reacții adverse cardiace. De asemenea, nu au proprietăți simpatolitice, au un efect slab sedativ și nu sunt anxiogene. Ex. Sertamina, Mianserina.

Mianserina are efecte antidepresive, nu are proprietăți simpatolitice. Are efect sedativ slab. Nu se știe cum acționează, dar efectul antidepresiv are o latență mai scurtă decât al celorlalte: efect după 2-3 zile de tratament.

Antidepresive inhibitoare de MAO

Inhibarea MAO duce la creșterea NA și serotoninei → scade sensibilitatea membranei postsinaptice. 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.

Acestea sunt contraindicate în:

- 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).

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

Tratamentul depresiilor:

- Depresia ușoară - tratamentul constă în psihoterapie și medicație antidepresivă.
- Depresie moderată - tratament cu antidepresive triciclice și cvadriciclice.
- Depresia severă - nu răspunde la tratamentul medicamentos → se fac electroșocuri.

MEDICAMENTE ANTIMANIACALE

LITIU

Litiu administrat la animale de laborator dă o ușoară sedare. La omul normal nu produce nimic. La bolnavii în criză maniacală înlătură criza împreună cu manifestările tipice. Latența efectului este de 5-10 zile; de aceea, la debutul tratamentului se administrează neuroleptice cu rol de a liniști pacientul. Neurolepticele se dau până își face efectul litiul; după aceea, se administrează numai litiu.

În mania acută se administrează Li și antipsihotice timp de 5-10 zile; după această perioadă se dă doar Li.

Reacții adverse - sunt de tip toxic:

- reversibile: crește retenția de Na^+ și H_2O → la început de tratament apar edeme pe gambe; crește volumul tiroidei cu hipertiroidism.

- ireversibile: tubulopatie renală → crește diureza; poliurie și polidipsie (apare ca mecanism compensator în poliurie) → apare diabetul insipid nefrogen.

Li devine periculos dacă concentrația plasmatică depășește de 2-3 ori concentrația sanguină terapeutică.

Biodisponibilitatea Li diferă de la persoană la persoană, dar este constantă la aceeași persoană. Se monitorizează permanent concentrația plasmatică a Li, și astfel frecvența reacțiilor adverse scade.

FARMACOLOGIE

CURS 11

Medicamentele antiepileptice și antiparkinsoniene

Medicamentele antiepileptice și antiparkinsoniene influențează funcțiile motorii ale SNC.

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:

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

Medicamentele antiepileptice nu acționează pe toate crizele epileptice.

Se pot produce convulsii epileptice la animalele de laborator cu ajutorul șocurilor electrice. Dacă se aplică un șoc electric cu o frecvență mai mare de 30 Hz, apar stări foarte asemănătoare cu marele rău epileptic; dacă frecvența este mai mică de 6 Hz, apar stări foarte asemănătoare cu micul rău epileptic.

Pentetrazolul poate produce la șoareci și șobolani convulsii asemănătoare cu cele de la om.

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

- 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 lentoare 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.

1. 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).

2. CARBAMAZEPINA - 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).

3. FENOBARBITALUL - este activ în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic, fără a fi activ 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).

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

5. 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.

6. 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.

Alte medicamente:

VIGABATRINA - 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.

Medicamente ce acționează în “micul rău epileptic”

FARMACOLOGIE

ETOSUXIMIDA - 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)
- 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
- rar, dă manifestări gastrice și neurologice.

CLONAZEPAMUL - este eficace în micul rău epileptic, dar are un efect sedativ important. Administrat pe termen lung dă 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
- în ambele: Acidul valproic

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 → apare sindromul parkinsonian. Boala Parkinson reprezintă distrugerea, de cauză necunoscută (distrugere idiopatică), a neuronilor dopaminergici.

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

1. Mișcări ample și rapide, necontrolate și neprevizibile → mișcări coreice.
2. 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 serotoninergerici și colinergici (cei dopaminergici sunt distruși în Parkinson).

Pentru că trece în creier doar 1 %, trebuiesc 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:

FARMACOLOGIE

- 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 antivomitiv, 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.

2. 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).

CURS 13

Substanțele ontacoide

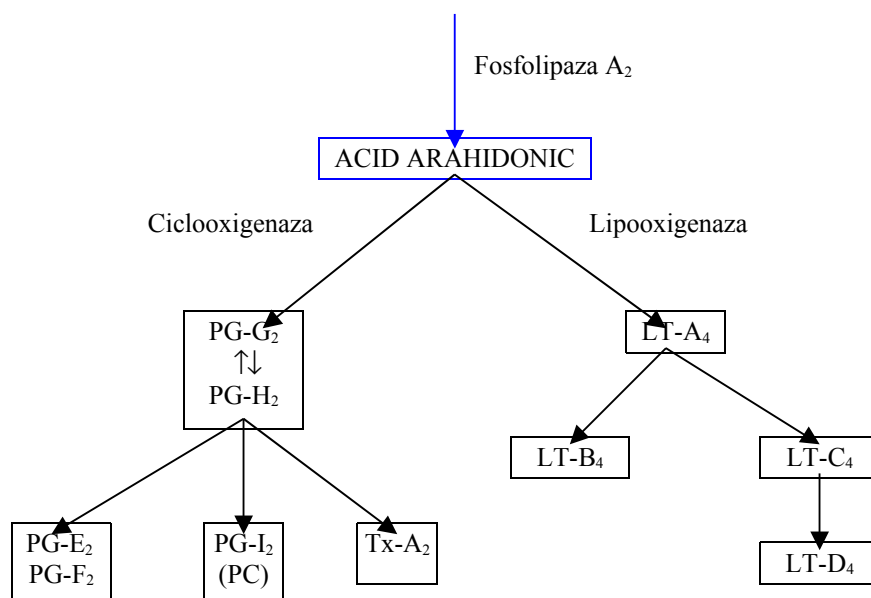
Substanțele ontacoide acționează în apropierea locului lor de formare și au diverse funcții fiziologice pe care și le exercită prin receptori specifici. Aceste substanțe sunt reprezentate de eicosanoide, care sunt de mai multe tipuri :

- prostaglandine (PG)
- prostaciline (PC)
- tromboxani (Tx)
- leucotriene (LT)
- factorul activator plachetar

Eicosanoidele sunt derivați ai acidului arahidonic din care rezultă o serie de substanțe, pe 2 cai :

1. Calea ciclooxigenazei → se formează PG, PC, Tx
2. Calea lipooxigenazei → se formează LT.

FOSFOLIPIDE
MEMBRANARE



Eicosanoidele au numeroase roluri :

1. Majoritatea PG produc vasodilatatie in multe teritorii ; PC are actiunea vasodilatatoare, iar Tx are actiune vasoconstrictoare.

LT-C₄ si LT-D₄ scad tensiunea arteriala , probabil prin deprimarea inimii si diminuarii volemiei prin favorizarea exudarii plasmatice.

2. Intervin in generarea senzatiei de durere si favorizeaza efectul algogen al altor substante tisular active , ca serotonina si histamina.

3. Intervin in generarea inflamatiei : au efect vasodilatator local, cresc permeabilitatea capilarelor, favorizand exudatia si are efect chemotactic pentru celulele proinflamatorii.

4. Intervin in producerea febrei.

5. Intervin in functionalitatea tubului digestiv : constituie un factor normal de aparare a mucoasei gastroduodenale fata de diverse agresioni, in special fata de HCl din stomac, probabil prin cresterea secretiei de mucus (PG-E si PC).

6. Intervin in reglarea motilitatii uterine : PG-F, PG-E₂ stimuleaza contractia uterina, atat cea fazica, care ajuta la expulzia fatului in timpul travaliului, cat si cea tonica.

7. Intervin in reglarea unor functii sanguine :

a. PG-I₂ se produce cu precadere la nivelul endoteliului vascular si are ca efect vasodilatatia si scaderea capacitatii de agregare a trombocitelor.

b. Tx A₂ - se produce cu precadere la nivelul trombocitelor si are ca efect vasoconstrictia si cresterea capacitatii de agregare a trombocitelor.

Deci intre PG-I₂ si Tx A₂ se creeaza un echilibru dinamic care asigura o agregabilitate normala a trombocitelor, contribuind la echilibrul homeostaziei sanguine.

8. PG-E₂ creste fluxul sanguin renal, mareste salurezasi stimuleaza secretia de renina.

9. PG-F contracta musculatura neteda bronsica , iar PG-E si PC o relaxeaza.

Efectele eicosanoidelor se datoreaza activarii unor receptori specifici cuplati cu proteina G.

ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

Antinflamatoarele nesteroidiene au 3 efecte majore :

1. Analgezic
2. Antiinflamator

FARMACOLOGIE

3. Antipiretic

1. ACIDUL ACETILSALICILIC (aspirina) - are actiune analgezica, antiinflamatoare si antipiretica , si actioneaza prin inhibarea ciclooxigenazei, care determina inhibarea sintezei de PG.

EFECTE :

- analgetic - difera de efectul analgetic al opioidelor, deoarece el actioneaza prin scaderea pragului sensibilitatii dureroase, si nu prin cresterea suportabilitatii. Actioneaza mai bine asupra durerii fazice decat asupra durerii tonice , si datorita faptului ca are si efect antiinflamator, actioneaza in special asupra durerilor produse de inflamatie. Pentru efectul analgetic este indicat in durerile din cefalee, mialgii, artralгии, nevralгии, dismenoree.

Efectul analgetic se manifesta la doze de 500mg-1g/ o data.

- actiunea antiinflamatorie este evidenta in diferite boli reumatice : reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoida si spondilita anchilopoitica. Actiunea antiinflamatoare se datoreaza deprimarii sintezei PG-E₁ si PG-E₂ ca urmare a inhibarii PG-sintetazei.

Efectul antiinflamator se manifesta la doze de 2-4g / 24 ore.

- actiune antipiretica - prin impiedicarea dereglarii centrului termoreglator sub influenta pirogenilor.

- intervine in modificarea agregabilitatii plachetare :

- dozele mici vor inhiba cu precadere ciclooxigenaza de la nivelul trombocitelor si mai putin ciclooxigenaza de la nivelul celulelor endoteliale ; deci scaderea sintezei de Tx A₂ are efect antiagregant
plachetar.

- dozele mari inhiba si ciclooxigenaza de la nivelul celulelor endoteliale ceea ce duce la scaderea sintezei de PC →efectul antiagregant
dispare pentru ca PC-I₂ inhiba agregarea plachetara.

Efectul antiagregant se manifesta la doze de 100-300 mg / o data .

- efect tocolitic (relaxeaza uterul) - este util in tratamentul dismenoreei ; se administreaza cu prudenta pentru combaterea contractiilor la femeile gravide (tratamentul trebuie intrerupt inaintea nasterii datorita riscului de sangerare .

Concentratiile sanguine de salicilat rezultat prin hidroliza sunt de circa 60 μ g/ml pentru o doza terapuetica unica si de 150-300 μ g/ml pentru administrarea cronica de doze antiinflamatorii. Fenomenele de salicilism pot aparea incepand de la 200 μ g/ml , iar tulburarile metabolice grave apar la peste 450 μ g/ml.

T_{1/2} este de circa 20 min. pentru acidul acetisalicilic si de 3-30 ore pentru salicilat. Eliminarea se face pe cale renala.

REAC|II ADVERSE :

- efect iritant pe mucoasa gastroduodenala : poate agrava sau produce gastritele si ulcerele .

- inhibarea ciclooxigenazei deviaza metabolismul acidului arahidonic spre sinteza de LT ceea ce poate duce la aparitia astmului bronsic sau la agravarea acestuia.

- poate produce afectari parenhimatoase hepatice si renale, reversibile.

- poate provoca reactii alergice (2% din cazuri).

- dozele mari provoaca fenomene de salicilism : ameteli, cefalee, trinitus si, tulburari de vedere, greata, voma, somnolenta sau excitatie cu stare convulsiva, hipertermie, eruptii acneiforme.

- la doze foarte mari produce intoxicatia acuta : tulburarile neuropsihice se agraveaza, apar fenomene psihotice si halucinatorii, convulsii, coma , colaps prin dilatare vasculara directa si paralizie vasomotorie centrala ; bolnavul poate muri prin insuficienta respiratorie.

INDICA|II :

FARMACOLOGIE

1. Ca analgetic in diverse dureri : 500mg-1g / o data ; la copii se recomanda 10-20 mg/ Kg la 6 ore.

2. Ca antiagregant plachetar, in doze de 100-300 mg pe cale orala.

3. Ca antiinflamator : 2-4 g / 24 ore. In tratamentul reumatismului articular acut se dau 5-8 g / zi fractionat , cate 1g o data ; in poliartrita reumatoida (3-5g/zi).

CONTRAINDICAȚII :

- insuficienta hepatica si renala severe
- la ulcerosi
- boli hematologice : hipoprotrombinemie , hemofilie.
- copii sub 5 ani.

2. DERIVAȚI DE PARA-AMINO-FENOL

a. Fenacetina - are actiune analgetica si antipiretica moderata si actiune antiinflamatorie slaba, fiind utilizata mai ales in asociatii antinevralgice.

Prin metabolizare se transforma in paracetamol, care este mai bine suportat, ea mai formand si alti metaboliti, care sunt toxici pentru rinichi (pot produce nefrita toxica). Actioneaza si la nivelul SNC unde inhiba ciclooxygenaza.

Reactii adverse :

- eruptii cutanate si leucopenie alergica
- folosirea cronica duce la methemoglobinemie si anemie hemolitica.

Se administreaza oral, 300-600 mg / o data.

b. Paracetamolul - are aceleasi proprietati ca fenacetina, dar provoaca mai putin methemoglobinemie si nu favorizeaza hemoliza. Poate produce insa trombocitopenie.

Reactii adverse - in doze mari produce o afectare toxica a ficatului.

Se administreaza oral, 500mg o data , maxim 2,5g / zi . Un comprimat are 500mg.

3. DERIVAȚI DE FENAZON {

a. Aminofenazona (Piramidon) - are proprietati analgetice antipiretice asemanatoare acidului acetilsalicilic, dar are efecte antiinflamatorii mai reduse.

Reactii adverse :

- poate produce aplazie medulara de natura alergica cu mortalitate mare
- prezinta risc cancerigen
- eruptii cutanate
- edem angioneurotic

Se administreaza oral cate 300-600 mg / odata .

b. Metamizolul sodic sau noraminofenazona (Algocalmin, Nevralgin) are toate proprietatile aspirinei, efectul analgetic fiind mai intens decat cel antipiretic, iar efectul antiinflamator fiind slab.

Nu prezinta risc cancerigen, dar poate declansa aplazia medulara si agranulocitoza la bolnavii cu agranulocitoza la aminofenazona in antecedente.

Un avantaj este faptul ca fiind solubil in apa, poate fi administrat si parenteral.

c. Fenilbutazona si Oxifenbutazona au actiune, in principal, antiinflamatorie (antireumatica). Calmeaza durerea si scad fenomenele inflamatorii in poliartrita reumatoida, spondilita anchilopoietica, reumatism cronic, criza gutoasa, tromboflebita.

Se leaga in proportie mare de proteinele plasmatiche si poate deplasa de pe proteine alte medicamente : anticoagulantele orale, sulfamide antidiabetice, sulfamide antibacteriene, carora le creste, astfel, efectul.

FARMACOLOGIE

Din metabolizarea Fenilbutazonei rezulta Oxifenbutazona (cu proprietati antiinflamatoare si de retentie hidrosalina) si γ -hidroxi-fenilbutazona (cu proprietati uricozurice, utila in tratamentul gutei).

Reactii adverse :

- iritatie gastrica cu arsuri, dureri epigastrice, greata, voma.
- activarea ulcerului gastroduodenal si favorizarea complicatiilor:, melena, perforatii, penetratii.
- retentie hidrosalina → edeme.
- risc de agranulocitoza si aplazie medulara .

Contraindicatii :

- la ulcerosi
- la cardiaci, hipertensivi
- in boli renale sau hepatice
- in boli de sange si in alergii.

Se administreaza oral, 600mg/zi timp de 7-10 zile, in 3 prize, dupa mese. Se poate administra si intramuscular si intrarectal.

4. 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 decat cel antipiretic si cel analgetic.

Indicatii :

- spondilita anchilopoietica
- coxartroza
- crize de guta
- dismenoree

Reactii adverse :

- anorexie, greata, epigastralgie, diaree, ulcer
- icter
- potenteaza efectul anticoagulantelor orale → risc de sangerare
- tulburari de vedere
- neutropenie, trombocitopenie, anemie aplastica (foarte rar)
- reactii alergice de tip anafilactic : eruptii urticariene, crize de astm.

Contraindicatii :

- ulcerosi
- psihotici, parkinsonieni, epileptici (poate agrava boala).

Se administreaza oral, in doze de 25 mg de 3-4 ori /zi, dupa mese.

5. PIROXICAMUL - are toate proprietatile antiinflamatoarelor nesteroidiene, dar durata efectului este lunga, astfel incat se poate administra o data/zi. Determina o iritatie gastrica puternica.

6. MELOXICAMUL - este inrudit cu Piroxicamul, are aceleasi efecte, dar riscul de afectare digestiva este mult mai mic. De asemenea, efectul antiagregant plachetar este mai mic.

Studierea acestu medicament a dus la concluzia ca ciclooxigenaza este de 2 tipuri :

- Ciclooxigenaza 1 care produce in mod tonic PG care sunt implicate cu precadere in mentinerea integritatii mucoasei digestive si in mentinerea normala a agregabilitati plachetare.
- Ciclooxigenaza 2 care actioneaza fazic producand PG implicate in durere, febra si inflamatie.

Deci, Meloxicamul inhiba mai mult ciclooxigenaza 2 decat ciclooxigenaza 1.

Alte medicamente care inhiba selectiv ciclooxigenaza 2 sunt : Rofecoxitolul si Colecoxitolul care au efect antiinflamator, antipiretic si analgetic, fiind utile in tratamentul durerilor articulare cronice, in tratamentul dismenoreei, fara efecte pe mucoasa gastrica. Deoarece nu inhiba ciclooxigenaza 1, nu pot fi utilizate ca antiagregante plachetare.

7.(Singular) - inhiba specific receptorii pentru LT-C₄ și LT-D₄ având efect antiastmatic, cu eficacitate maximă pe astmul provocat de antiinflamatoarele nesteroidiene (în special astmul produs de aspirina).

8. Alte antiinflamatoare sunt :

a. Ibuprofenul (Brufen) este un compus de sinteză cu structura aril-acetică, având efecte asemănătoare cu acidul acetilsalicilic.

Reacții adverse:

- tulburări dispeptice, mai ales gastralgii.
- hemoragii digestive și ulcer (foarte rar)
- citoliza hepatică
- tulburări de vedere
- tulburări hematologice

Contraindicații:

- ulcerul și afecțiunile hepatice
- tulburări hematologice.

b. Ketoprofenul și Diclofenacul (Voltaren) - sunt derivați aril-acetici cu proprietăți similare Ibuprofenului, dar mai activi ca acesta. Au în special efect antiinflamator.

CURS 14

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 sulfat 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. Imunologică - pe suprafața mastocitelor se leagă Ig E sau Ig G, având drept efect eliberarea de histamina cu consum de energie și Ca²⁺. Refacerea depozitelor se face după câteva zile sau săptămâni.

2. Prin mecanism de feedback negativ, prin receptorii H₂ ce se găsesc pe mastocitele din piele și bazofilele din sânge.

Din punct de vedere farmacologic, este importantă eliberarea chimică (morfină 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 oxidativă sub influența MAO, cu formare de acid imidazol acetic, sau sub influența DAO, cu formare de acid imidazol acetic, care este în parte ribozonconjugat.

În cursul administrării orale, histamina este practic în întregime inactivată de flora intestinală, cu formare de N-acetilhistamina.

Mecanisme de acțiune

Mecanismul de acțiune este reprezentat de acționarea specifică 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 proteină G legată de fosfolipaza C → acționează prin creșterea ITP și DAG. Un agonist parțial selectiv este Fluorofenil histamina.

FARMACOLOGIE

- H₂ - se găsesc în mucoasa gastrică, 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 explicată printr-o vasodilatație directă mediată H₁ (cel mai important) și H₂ la nivelul arteriolelor și sfincterelor precapilare

- tahicardie reflexă și tahicardie prin acțiune directă mediată H₂ pe miocard. - cefalee pulsatile, senzație de căldură, înroșirea tegumentelor, prin efecte vasodilatatoare prin secreție de EDRF.

- crește permeabilitatea vasculară → edem.

2. Pe aparatul digestiv:

- stimulează puternic secreția gastrică de HCl, pepsina și factor intrinsec (H₁).

- contracție a musculaturii gastrointestinale - la doze mari se produce diaree (H₁).

- stimulează secreția intestinală 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 intradermică provoacă durere, prurit și dezvoltă rapid o reacție vasculară caracteristică, asemănătoare papulei urticariene, numită triplă 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.

ANTIISTAMINICE H₁ (Antagoniștii H₁ selectivi)

Din punct de vedere al cronologiei descoperirii 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. Medicina 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 H₁ - acțiune antagonistă complet reversibilă. Au efect slab pe H₃, iar efectul pe H₂ este aproape neglijabil. Antihistaminicele H₁ au efect antialergic.

FARMACOLOGIE

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. Pirlamina - 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 H_1 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 H_1 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), grație matinală la gravide (nu toate antihistaminicele se pot da la gravide: piperazinele sunt contraindicate).

Medicația metabolică

1. Tratamentul gutei
2. Medicamente care influențează metabolismul oaselor.

1. 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.

Medicamente

1. 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 deprimă 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.
2. Uricozurice
 - A. 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 formare de calculi renali de acid uric; de aceea se administrează lichide și se alcalinizează urina.

- B.** Sulfpirazona (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

Administrate 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.

- 3.** 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).

2. 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 procesului 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 colagen la nivelul oaselor.

Grupe de medicamente:

1. Bifosfonați

- A. Etidronat
- B. Pamidronat
- C. 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 \Rightarrow 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.

- 2.** 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.

- 3.** 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, paretezii, 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 tireotxicoză, hiperparatiroidism, alcoolici, astronauti.

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.
- Calcitonină
- Fluor

- Bifosfonați.

Boala Paget:

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.

CURS 17

ANTIARITMICE

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 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).

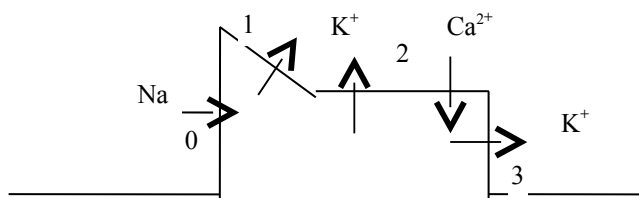
La nivelul fibrelor miocardice cu automatism propriu, de la nivelul nodului sinusal și atrioventricular, depolarizarea sistolică se face ceva mai lent și are o amplitudine mai mică datorită curentului de Ca de intensitate mai mică, de durată mai lungă, ce pătrunde prin canalele de Ca lente (sunt fibre 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 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.

FARMACOLOGIE

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.

FARMACOLOGIE

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, găsindu-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 scădea 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 unei 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 Vaugahn - 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.

Îngreunarea trecerii din starea inactivabilă în starea activă duce la creșterea PRE. Toate blocantele canalelor de Na cresc raportul PRE/PA.

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 → au PRE crescută, și mai există canale de Na de care nu s-a fixat medicamentul și au PRE normală.

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 Na → 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 - fiind un antiaritmie cu spectru larg, Chinidina este folosită în:

- 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 AV de grad III → intră în asistolie datorită deprimării focarului responsabil de ritmul idioventricular.

FARMACOLOGIE

- în blocul AV de grad II, dozele mari pot face trecerea în bloc AV de grad III.
- în fibrilații atriale cronice: sângele stagnează în atriul → se formează trombi în atriul, chinidina mobilizându-i → embolii.
- în insuficiența cardiacă, la hipotensivi.
- în intoxicația cu digitalică
- la bolnavii cu hiperkaliemie.

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.

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 deprimă 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.

FARMACOLOGIE

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 digitale, 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: Encaidina, Flecaidina, Lorcaidina, Propafenona.

ENCAIDINA - 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 cardiospecificitate. 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

FARMACOLOGIE

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. Blocați 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 contractia 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.

Tratamentul hipertensiunii arteriale(HTA)

Efectul antihipertensiv se poate datora:

FARMACOLOGIE

- 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 simpatică periferică (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).

ANTIHIPERTENSIVE 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 h; diferă de la un pacient la altul, dar este constantă pentru același pacient. De obicei, se testează durata efectului când se începe 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).

Alfa-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.

REAȚII ADVERSE

- uscăciunea gurii
- constipație

FARMACOLOGIE

- 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.

CONTRAINDICAȚII

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 simpaticice

Blocantele terminațiilor simpaticice inhibă terminațiile simpaticice 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.

REAȚII ADVERSE - sunt frecvente:

- ischemie în teritoriile afectate de ateroscleroză
- lipotimie
- colaps ortostatic

FARMACOLOGIE

- 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.

REAȚII 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.

4. Blocante α -adrenergice

FARMACOLOGIE

TOLAZOLINA 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 simpatiche presoare, deoarece nu afectează receptorii α_2 presinaptici → aceștia pot fi acționați de noradrenalina eliberată din terminațiile simpatiche, ceea ce are drept consecință inhibarea eliberării ulterioare a mediatorului.

Prazosinul scade TA în toate cazurile.

REAȚII 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.

5. Beta blocante

EFECTE

- blocarea receptorilor β adrenergici din creier → determină scăderea tonusului simpatic periferic.
- blocarea receptorilor β_1 adrenergici de la nivelul cordului → 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 sumă algebrică între tendința de a scăde 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.

REAȚII ADVERSE

- agravarea blocurilor AV
- 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 AV de grad mare
- bradicardie marcată
- afecțiuni vasculospastice.

Înteruperea bruscă a tratamentului poate determina agravarea anginei infarctul miocardic la bolnavii cu cardiopatie ischemică, aritmii severe.

II. ANTIHIPERTENSIVE CARE ACȚIONEAZĂ DIRECT PE FIBRELE MUSCULARE ALE VASELOR

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.

REAȚII 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

FARMACOLOGIE

- tremor, paretezii
- 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.

REAȚII 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 aseamănă cu diureticele tiazidice. Injectat i.v. în 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.

REAȚII 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.

III. 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 dihidropiridenelor de canalele de Ca este cu atât mai mare cu cât potențialul de

repaus este mai electropozitiv \Rightarrow la nivelul fibrelor cardiace vor fi foarte puține situsuri pentru Nifedipină, care practic nu acționează pe cord.

Blocantele canalelor de Ca sunt antihipertensive real eficiente.

Grupa Nifedipinelor este cea mai rar folosită. Dihydroxipiridinele 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.

IV. DIURETICELE

Acționează 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

REAȚII ADVERSE: 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.

V. ANTIANGIOTENSINELE

A. INHIBITORII ENZIMELOR DE CONVERSIE (IEC)

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 prostacilină (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 eficient utilizat atât în monoterapie, ca medicament de primă alegere, cât și în asociații. Se începe cu doze mici, care se cresc progresiv.

REAȚII ADVERSE

FARMACOLOGIE

- 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 K).
- rareori, leucopenie, chiar agranulocitoză (favorizată de doze mari și de insuficiență renală), și afectarea rinichiului.

ENALAPRIL – este un alt inhibitor al enzimei de conversie, bine suportat și cu efect mai durabil.

B. ANTAGONIȘTI AI ANGIOTENSINEI 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.

Diuretice

Diureticele sunt medicamente capabile să crească procesul de formare a urinei.

Formarea urinei:

1. filtrare glomerulară – în capsula Bowman
 2. 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:
 1. creșterea filtrării glomerulare
 2. 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 ≈ 2l.), în al doilea se vor reabsorbi ≈177 l. (diureza va deveni ≈ 3l.).

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:

FARMACOLOGIE

- 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
 - ◆ E 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 - prin mai multe mecanisme diferite d.p.d.v. al localizării și sensibilității la diferite medicamente:
 - Reabsorbție pasivă a Na^+ la nivelul polului luminal datorită gradientului electrochimic.
 - Reabsorbția ionilor Na^+ cuplați cu un anion organic
 - Transportul unor grupe de 4 ioni: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Cl}^-$
 - Transportul unor grupe de 2 ioni: $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$
 - Transportul ionilor de Na^+ prin schimb ionic cu K^+ sau cu H^+ .
- ❖ D.p.d.v. al localizării:
 - Tubul contort proximal: reabsorbția Na^+ - este foarte intensă: se absorb $\approx 75\%$ din ionii Na^+ ce au filtrat glomerular; mecanisme:
 - Reabsorbție pasivă (cel mai important mecanism la acest nivel)
 - Reabsorbție a ionilor Na^+ cuplați cu un anion organic
 - În mică măsură: schimb cu H^+-reabsorbția ionilor Na^+ determină absorbția echivalentului electrochimic de Cl^- => NaCl => atrage o cantitate echivalentă de apă => în tubul contort proximal: absorbție izoosmotică => la începutul ansei Henle: urină în cantitate redusă, dar izoosmotică.
 - 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.; 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.
-la nivelul medularei renale – osmolaritatea este f. mare.
-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.
 - 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.

FARMACOLOGIE

-schimburile ionice sunt cu atât mai intense cu cât concentrația Na^+ din lumenul tubului contort distal este mai mare.

- 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.
- ❖ Locul de acțiune al medicamentelor:
 - 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 => diureză 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 f. târziu => 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 f. slab: acționează tardiv; schimburile Na/H sunt cantitativ mai puțin importante ca cele Na/H .
 - Scad eliminările de H^+ => urină alcalină.
 - Diuretice osmotice
 - Filtrează glomerular, nu se reabsorb => se elimină împreună cu echivalentul osmotice de apă (astfel diferența de osmolaritate dintre tubul colector și medulara renală este mai mică).

Diureticele modifică metabolismul hidric și electrolitic:

- ❖ Metabolismul hidric: diureticele determină eliminarea unor cantități mari de apă => efecte pozitive:
 - Eliminarea apei din sânge determină creșterea osmolarității sângelui, cu mobilizarea apei dinspre țesuturi spre patul vascular => 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 => sunt medicamente de bază pentru tratamentul insuficienței cardiace.
 - Scăderea volemiei determină scăderea tensiunii arteriale => sunt medicamente de primă alegere în tratamentul HTA.
- și efecte negative:
 - Administrarea unor doze mari pe perioade lungi => deshidratare
 - Scăderea volemiei (mai ales brusc) poate determina hipotensiune arterială, leșin, sincopă.
 - Hemoconcentrația poate favoriza apariția trombozelor vasculare.

FARMACOLOGIE

- ❖ Metabolismul electrolic – diureticele interesează mai ales metabolismul Na^+ , K^+ , Ca^+ :
 - 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.
 - 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.
 - K^+ :
 - Diureticele de ansă și tiazidele cresc eliminările de K^+ => hipokaliemie – 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^+ => hiperkaliemie - ≈aceleași manifestări + EKG: unde T înalte.
 - Ca^{2+} :
 - Diureticele de ansă cresc eliminările de calciu => pot produce sau agrava hipocalcemie, tetanie.
 - Tiazidele scad eliminările de calciu => pot produce sau agrava o hipercalcemie; sunt utile în profilaxia litiazei urinare calcice recurente.

Diureticele de ansă

- furosemid, acid etacrinic
- efectul lor este foarte intens: dozele terapeutice cresc diureza de ≈5 ori; se poate ajunge până la o diureză de 10 l./24h.
- latența este foarte scurtă: intern ½ - 1½ h; injectabil: 3 – 15 min.
- 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 tensiunea arterială: furosemidul este cel mai utilizat medicament în criza de HTA.
- 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 => se folosește ca tratament cronic în edeme, insuficiență cardiacă, tratament de fond HTA.
- Efectul 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.

FARMACOLOGIE

- Dpdv 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)
 - Doze foarte mari la bolnavi cu insuficiență renală cronică (care determină un grad de acumulare a medicamentului în organism) pot determina surditate.

Diureticele tiazidice

- Au efect moderat; dozele terapeutice cresc diureza de ≈ 3 ori.
- Latența efectului este lungă: 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^{++} .
- pH-ul: la doze mici este acid; la doze mari este alcalin, pentru că dozele mari inhibă și anhidraza carbonică.
- Scade fluxul plasmatic renal, fără consecințe pe efectul diuretic, dar cu efect vizibil la cei cu insuficiență renală: nu sunt eficiente și pot agrava insuficiența renală.
- Datorită latenței lungi, nu se pot folosi în urgențe hipertensive sau în EPA.
- Se folosesc ca tratament cronic:
 - În orice tip de edem, în insuficiență cardiacă, în tratamentul de fond al HTA
 - În profilaxia calculozei renale calcice recurente
 - Adjuvante în tratamentul diabetului insipid, deoarece scad procesul de diluare a urinei.
- Sunt de primă alegere, fiind mai bine suportate ca furosemidul
- Efecte 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)
- În general, se dă furosemid fie când diureticele tiazidice nu au avut efect, fie când există contraindicații majore
- Administrarea este comodă, de două ori pe săptămână.
- Au și slab efect vasodilatator
- Medicamentele nu diferă între ele dpdv al intensității efectului, diferența fiind dată de potență.
 - Hidroclorotiazida (Nefrix) unitatea de doză = 25 mg
 - 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.

Medicamente antialdosteronice

Blochează receptorii pentru aldosteron:

Spironolactona:

FARMACOLOGIE

- efect slab sau foarte slab
- latența efectului: foarte lungă 2-3 zile
- durata efectului: foarte lungă 3-5 zile
- urina eliminată este bogată în Na^+ și săracă în K^+ .
- efectul este cu atât mai intens cu cât cantitatea de aldosteron este mai mare => nu acționează deloc în lipsa aldosteronului, iar efectul poate fi foarte intens în prezența unei cantități crescute de aldosteron
- 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
 - Spironolactona împiedică autolimitarea efectului diureticelor de ansă
 - Risc foarte mic de a produce tulburări ale poasemiei
- Reacții adverse:
 - Hiperkaliemie - mult mai frecventă dacă se asociază antialdosteronice cu săruri de potasiu => niciodată nu se asociază antialdosteronice și săruri de potasiu.
- 1. Acțiune inversă față de aldosteron
Amilorid, Triamteren.
 - Nu blochează receptorii pentru aldosteron
 - Efectul 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

Inhibitoare de anhidrază carbonică
Acetazolamida

 - Efect diuretic foarte slab, mai slab ca la antialdosteronice; nu se folosește ca diuretic
 - Urina eliminată: bogată în Na^+ , 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
 - Ulcer gastro-duodenal

Diuretice osmotice
Manitol

 - Este o substanță hiperosmolară
 - Se administrează inj iv, nu părăsește patul vascular
 - 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: ex cerebral

FARMACOLOGIE

- Crește diureza; menține funcționalitatea glomerulului renal, chiar în condiții extreme: foarte util în insuficiența renală acută (previne agravarea bolii)
- Este riscant: creșterea presiunii coloidosmotice, determină creșterea volemiei => e contraindicat în:
 - HTA
 - Poate decompensa o insuficiență cardiacă, producând chiar EPA; riscul de a produce EPA crește foarte mult la bolnavii cu insuficiență renală.

CURS 21 ANTIANEMICE

Anemia feriprivă

Fierul este indispensabil pt. organism, intrând în constituția unor enzime ale oxidoreducerii celulare și a hemoglobinei (Hb).

Fe –ul alimentar – 8-20 mg/zi , este de regulă suficient pt. nevoile fiziologice (1mg/zi la bărbatul adult , 1,4 mg la femeie).Aportul este la limită în ultimele luni de sarcină și la sugari , la care necesarul este de cca. 6mg/zi.

În caz de hemoragii semnificative , deficitul de Fe devine manifest și se traduce prin anemie.

Fe -ul se absoarbe numai dacă este sub formă de Fe feros , bivalent; frecvent Fe-ul se găsește în formă trivalentă și transformarea din Fe feric în Fe feros se face numai dacă PH-ul stomacului este acid. La bolnavii cu deficit de HCl sau la cei rezecați gastric absorbția duodenală de Fe este scăzută.

Substanțele care cresc aciditatea gastrică (ex. acidul ascorbic) cresc absorbția de Fe.

La persoanele sănătoase absorbția intest. de Fe nu depășește 10% , datorită unui mecanism limitativ reprezentat de proteine transportoare din celulele mucoasei duodenului terminal. În caz de deficit de Fe și când sunt scăzute marcat depozitele de Fe absorbția crește la 25-30%, apoi scade progresiv , pe măsură ce se corectează deficitul.

Administrarea Fe împreună cu alimentele micșorează considerabil absorbția (4-10%). Antiacidele gastrice micșorează disponibilitatea pentru absorbție.

În sânge , Fe circulă legat de o beta 1 glicoproteină plasmatică, transferina ; ea contribuie la limitarea absorbției Fe în funcție de nevoi. Fe este dus la măduva hematopoetică pentru sinteza de Hb.

Cantitățile excesive de Fe sunt stocate în macrofage , care constituie depozitele organismului în Fe.Nu se poate vorbi de o excreție de Fe → se elimină puțin , mai ales prin fanere și descuamarea tegumentelor.La femei , Fe se elimină fiziologic prin menstruație.

Carențele pot apare când nevoile organismului sunt mai mari decât posibilitățile de aport→ de ex. copiii în perioada de creștere accelerată , la femeia gravidă ; carențele apar prin pierderi exagerate de Fe nu pe căi fiziologice , ci prin sângerări (hemoragii abundente , sângerări digestive repetate).

Anemia feriprivă este hipocromă și microcitară. Pentru diagnostic , se investighează:

- capacitatea transferinei de a lega Fe-ul.
- cantitatea de Fe din macrofage
- se fac : hemograma , endoscopie , radiografie etc.

Tratamentul constă în administrarea de Fe.

Pe cale orală, se administrează săruri de Fe feros (sulfat, glutamat, fumarat de Fe²⁺). Absorbția medicamentului se face în funcție de gradul anemiei. În caz de deficit mare de Fe cu depozite scăzute, se absoarbe până la 30% ; pe măsură ce anemia se corectează, absorbția Fe scade astfel încât este greu de ajuns la o intoxicație cu Fe. Se administrează pe stomacul gol, înainte de masă (eventual în asociație cu substanțe care acidifică conținutul gastric) sau la cel puțin 3 ore după mese. Pentru a evita iritația gastrică, se recomandă începerea tratamentului cu doze mai mici care se cresc progresiv.

Durata tratamentului este de 4-6 luni.

Dozele necesare profilactic (la femeile gravide) sunt de 15-30 mg/zi.

FARMACOLOGIE

Absorbția Fe pe stomacul cu alimente este scăzută : scade atât prin scăderea acidității gastrice, cât și prin faptul că unele substanțe conțin chelatori care formează complexe cu Fe.

Pentru creșterea hemoglobinemiei cu 1 g % organismul are nevoie de 150 mg Fe elementar. Hematopoieza necesită aproximativ 1 săptămână, astfel încât, după 5-7 zile de la începerea tratamentului, apare un număr crescut de reticulocite, fiind semn patognomic pentru eficacitatea tratamentului (acest lucru poartă numele de criză reticulocitară). Hemoglobinemia crește progresiv, iar depozitele se completează relativ târziu.

Pentru fiecare pacient se calculează doza necesară corectării anemiei și completării depozitelor :

Cantitatea de Fe necesară = (deficitul de Hb x 150) + (400 mg-1000 mg – pentru completarea depozitelor)

În cazul în care o anemie microcitară și hipocromă nu răspunde la tratamentul cu Fe există 2 posibilități :

- nu este anemie feriprivă (face parte din anemiile sideroacrestice)

- este anemie feriprivă, dar continuă pierderile.

Fe pe cale orală este în general bine suportat.

REAȚII ADVERSE . Pentru că preparatele sunt iritante, reacțiile adverse sunt digestive : grețuri, vărsături, crampe abdominale. Deseori se produce constipație (datorită fixării hidrogenului sulfurat care este stimulent al tranzitului intestinal), alteori se produce diaree datorită iritației mucoasei. Colorează scaunul în negru.

CONTRAINDICAȚII. Ulcer gastric sau duodenal, enterite, leziuni ulcerative ale tubului digestiv.

Intoxicația acută este accidentală. Principalele manifestări sunt : gastroenterita acută, șoc, afectarea ficatului, acidoză, comă. Ca antidot se folosește Desferioxamina, chelator selectiv pentru Fe pe care îl detoxifică.

Injectarea de cantități excesive de Fe, sau administrarea îndelungată pe cale orală provoacă hemocromatoză → Fe se acumulează în ficat și pancreas și poate dezvolta ciroză și diabet.

PREPARATE:

A. Injectabile : sunt indicate în situații de excepție, când nu este oportună administrarea orală (deficit de absorbție, boli inflamatorii ale intestinului, intoleranță la fierul oral, bolnavi care nu cooperează) ; se folosesc complexe organice neionizabile. Se injectează i.v. sau i.m. În administrarea injectabilă concentrația sanguină a Fe crește foarte mult. O parte din Fe se elimină prin urină deoarece nu tot Fe se leagă de transferină. O parte din Fe este captată de macrofage (sistemul reticuloendotelial) ⇒ depozitele se refac mult mai repede, practic, înaintea corectării anemiei.

Latența cu care răspunde organismul este aceeași ca în cazul preparatelor orale → criza reticulocitară apare după aproximativ 7 zile.

Administrarea i.v. nu reprezintă o modalitate de tratament al urgențelor.

Dextriferonul – este un complex de Fe cu dextrină parțial hidrolizată. Există forme injectabile i.m (de ex. Fe polimaltozat) și preparate injectabile i.v. Fe dextranul și Fe sorbitolul sunt alte preparate injectabile.

Mod de administrare : injectabil, o dată la 2 zile. Doza pentru o dată este de 100 mg. La început se administrează doze mici (50 mg).

Reacții adverse:

- administrarea i.m. este adesea dureroasă, pielea putându-se colora în brun (injectarea se face prin deplasarea pielii).
- colorarea tegumentului la locul injectării.
- administrat i.v. poate da iritații ale venei, mergând până la flebită.
- preparatele injectabile sunt de obicei alergizante – febră, erupții cutanate, cefalee, amețeli, chiar șoc anafilactic.
- există un risc important de supradozare → pot apare depuneri de Fe în organe, de exemplu în ficat, pancreas, numite hemosideroză sau hemocromatoză, care pot evolua cu insuficiența organelor.

B. Orale : Fe se administrează obișnuit, pe cale orală.

Se folosesc :

FARMACOLOGIE

1. Sulfatul feros ce conține 20% Fe și se folosește în doză de 300 mg-1g /zi în scop curativ și 75-150 mg/zi profilactic.
2. Glutamatul feros (Glubifer) ce conține 21-22% Fe, dozele utile fiind de 300-900 mg/zi curativ, și de 75-150 mg /zi profilactic.

Anemiile megaloblastice

Anemiile megaloblastice se datorează deficitului de vitamină B12 sau deficitului de acid folic.

Vitamina B12 (numită și factor extrinsec) se cuplează în stomac cu o proteină numită factor intrinsec (produsă de celulele parietale din mucoasa stomacului) și formează un complex ; astfel vitamina B12 este protejată de sucul gastric. Acest complex străbate tubul digestiv și se absoarbe la nivelul ileonului terminal. Ajunsă în sânge, vitamina B12 este transportată de către proteinele plasmatic.

Roluri : vitamina B12 participă la procesele enzimatice :

- transformă metilmalonil – CoA în succinil – CoA . În deficitul de vitamină B12, această transformare nu mai are loc ⇒ apare o acumulare de acizi grași necorespunzători din punct de vedere metabolic. Acești acizi grași în exces se inseră în membrana celulelor, cel mai mare impact având asupra celulelor nervoase → apar fenomene neurologice caracteristice deficitului de vitamină B12.
- transformă homocisteina în metionină prin metilare. Gruparea CH₃ este furnizată de metiltetrahidrofolat (reprezintă forma de depozit a acidului folic) care se transformă în acid tetrahidrofolat (reprezintă forma activă a acidului folic).

Acidul Folic participă la formarea bazelor azotate contribuind la maturarea acizilor nucleici. În deficitul de vitamină B12, nu mai are loc transformarea metiltetrahidrofolatului în acid folic activ (capcana metiltetrahidrofolatului). Astfel, apare un deficit în acid folic activ ce împiedică maturarea nucleului celulelor, iar celulele vor avea asincronism de maturare nucleo-citoplasmatic (citoplasmă matură și nucleu tânăr). Acest asincronism vizează acele celule care au multiplicare rapidă (hematiile). Astfel, apare o abundență de celule cu nucleu tânăr în măduva hematogenă, care nu vor ajunge în periferie ⇒ apare anemia. Acest defect de maturare al nucleului se întâlnește și la alte tipuri de celule : leucocite, celule epiteliale digestive ⇒ este tulburat turn-over-ul celulelor tubului digestiv.

Deci, defectul de maturare al nucleului apare atât în deficitul de vitamină B12, cât și în deficitul de acid folic. Necesarul zilnic de vitamină B12 este foarte mic : 1-3 μg, aportul zilnic depășind cu mult acest necesar (30 μg). Vitamina B12 realizează depozite foarte mari în ficat, care se estimează că ajung cel puțin 5 ani.

Deci, deficitul de vitamină B12 apare doar în situații particulare :

- când nu există producție de factor intrinsec → anemie perniciosă sau Biermer (atrofie gastrică, rezeecție gastrică).
- la bolnavii cu ileită terminală, rezeecție de ileon terminal.
- la persoanele care nu consumă produse animale.

În astfel de situații, anemia se instalează tardiv, cam la 5 ani de la evenimentul respectiv.

Deficitul de acid folic apare mai frecvent:

- la persoanele care au un ritm de creștere accelerat
- la persoanele care au nevoie mai mare de acid folic (gravide).
- în carențe alimentare.
- la persoanele care nu consumă produse vegetale.

Anemia prin deficit de vitamină B12 are în tabloul său și manifestări neurologice. Anemia prin deficit de acid folic nu dă manifestări neurologice.

Tratamentul în aceste anemii se face cu vitamina B12 și cu acid folic. Vitamina B12 corectează exclusiv anemia megaloblastică determinată de deficitul de B12, nu și pe cea determinată de deficitul de acid folic. În schimb, acidul folic le corectează pe amândouă (????), însă nu și tulburările neurologice din anemia prin deficit de B12.

De obicei, dacă nu se fac testele de specialitate, tratamentul se începe cu vitamina B12.

FARMACOLOGIE

Administrarea de vitamina B12 – se dă injectabil i.m sau subcutanat. Dozele sunt variabile : 100 µg-1000 µg / o dată. La început, administrarea se face la intervale mai mici de timp, ulterior din ce în ce mai rar (până la o dată pe lună) : astfel :

- 100 µg o dată / 1 săptămână
- 100 µg o dată / 2 săptămâni
- 100 µg o dată / 1 lună (toată viața pentru cei cu anemie pernicioasă)

Se pot da și doze de 1000 µg / o dată deoarece nu există risc de supradozare.

Efectul tratamentului este spectaculos : în câteva zile apare o ameliorare clinică și biologică ; după o săptămână apare criza reticulocitară (crește mult numărul reticulocitelor).

Administrarea de acid folic – se face oral, 5 mg /zi.

La tratamentul cu B12 se mai poate adăuga acid folic și Fe pentru o perioadă, pentru corectarea anemiei, apoi se trece pe tratament de întreținere cu B12. La bolnavii rezecați gastric anemia apare în circa 5 ani, dar tratamentul trebuie început înaintea apariției.

În tratamentul de urgență al anemiilor se apelează la transfuzii.

Factorii de creștere hematopoietici

Factorii de creștere hematopoietici sunt substanțe care permit multiplicarea, dezvoltarea și maturarea anumitor tipuri de celule.

Există un precursor precoce numit factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage care stimulează precursorul comun al granulocitelor, monocitelor și macrofagelor. Acest factor se folosește în tratamentul anumitor cancere de sânge, pentru refacerea grefelor sau autogrefelor de măduvă osoasă , și reluarea funcțiilor acestora.

Există și factori de creștere care acționează mai tardiv.

Factorul de stimulare a coloniilor pentru granulocite este ERITROPOIETINA, ce are statut de hormon.

Eritropoietina este produsă la nivelul rinichiului și stimulează dezvoltarea hematiilor. Deci, toți bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC) au anemie (este aproape patognomonică) → se administrează eritropoietina pentru normalizarea hemoglobinei și hematiilor în sânge, împiedicând astfel, agravarea unor boli ischemice (cardiopatia ischemică).

Tratamentul cu eritropoietină este un tratament cronic, până la transplant sau până la sfârșitul vieții bolnavului.

Eritropoietina se mai poate folosi și în anemiile idiopatice, cu eficiență mai slabă.

Reacții adverse:

- sunt foarte rare la bolnavii cu IRC.
- în condiții de dopping apare creșterea exagerată a numărului de hematii ⇒ crește vâscozitatea sângelui cu creșterea tensiunii arteriale ⇒ pot apare tromboze.

În cancerele de sânge se recoltează măduvă osoasă de la bolnav, se tratează pentru distrugerea celulelor precursorare, apoi se reintroduce țesutul prelevat (autogrefă) ; introducerea de țesut compatibil = heterogrefă.

Procese de coagulare

Endoteliul: se opune vasoconstricției prin sinteza de NO (monoxid de azot); prostaglandinele sunt antiagregante plachetare, proteinele C și S sunt antitrombotice.

Când endoteliul e lezat (prin agresiune directă sau prin fisurarea ori ruperea unei plăci de aterom), se declanșează timpul plachetar, constând în 3 subtimpi:

- adeziune plachetară
- activare plachetară
- activare plachetară

FARMACOLOGIE

Ultimul subtip determină activarea cascadei coagularii -> se formează trombusul -> acesta este supus acțiunii plasminei => fibrinoliză.

Timutul plachetar: adeziune plachetar: lezarea endoteliului declanșează aderarea plachetelor prin 2 mecanisme: 1. eliberarea factorului von Willebrand; 2. leziunea endotelială descoperă microfibrilele de colagen. După adeziune, sunt lezate superficial membranele trombocitare și se declanșează activarea plachetară. Lezarea membranei trombocitare determină descoperirea și activarea receptorilor membranari trombocitari cu structură glicoproteică (GP). Receptorii sunt de mai multe tipuri:

- GP I b – leagă factorul von Willebrand
- GP II a – leagă colagenul
- GP II b IIIa - leagă fibrinogenul de alte molecule, având rol activ în agregare.

Tot lezarea endoteliului determină eliberarea de trombină și ADP plachetar.

Receptorii, odată activați, leagă mai bine fibrinogenul sau colagenul. Factorul von Willebrand, odată activat determină creșterea concentrației calciului intraplachetar. Activarea plachetelor, cu activarea receptorilor, duce de asemenea la creșterea concentrației calciului intraplachetar.

Consecințe ale creșterii concentrației Ca intraplachetar:

- determină agregarea plachetelor prin stimularea actinei și miozinei trombocitare (microcontractie de trombocit)
- activează tromboxan – sintetază, acționând pe fosfolipidele membranare => tromboxan A₂ = factor proagregant.

Astfel se amplifică activarea receptorilor, mai ales a lui GP II b III a, ceea ce duce la alipirea plachetelor între ele și alipirea la cele ce au aderat de endoteliu (cale comună).

Vitamina K redusă este activă, iar forma oxidată este inactivă.

Proteinele C și S influențează factorii XI a, VIII a, V a, prin down-regulation.

Medicamentatie:

I. Pe faza de lezare a endoteliului nu se prea acționează, decât eventual pt placile de aterom: se administrează hipolipemiente:

- statine : inhibă HMG Co A reductaza din hepatocit și crește nivelul HDL. Reacții adverse: afectare hepatică și afectare musculară cu rabdomioliză. Nu se dau singure, ci în asociație cu o alimentație săracă în grăsimi. Ex: simvastatin (zofor), atorvastatin (sortis) : scade mult și nivelul trigliceridelor serice.
 - pt scăderea trigliceridelor se folosesc fibrati, care sunt hipolipemianți cu acțiune la nivelul plasmii, stimulând lipoproteinlipaza. Reacții adverse: afectare musculară. Ex de fibrati: fenofibrat (lipanthil), gemfibrozil (lopid).
- II. pe timpul plachetar acționează agenții antiplachetari.
- III. Pe coagulare acționează anticoagulantele, administrate acut (injectabil) sau cronic.
- IV. Cu acțiune pe fibrinoliză: se urmărește stimularea ei prin medicamentatia fibrinolitica, în tromboze arteriale relativ recente (ex: IMA, tromboembolism pulmonar acut, ischemie acută)

Agenti antiplachetari:

Agenții antiplachetari: aspirina., dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina.

Aspirina: determină acilarea ireversibilă a cox, ceea ce duce la scăderea sintezei de tromboxan A₂. În doze mici, cox (ciclooxigenaza) plachetar este mai sensibil decât cox endotelial.

FARMACOLOGIE

Placheta, fiind anucleata, odata distrusa, cox nu se mai refaceti placheta respectiva nu mai elibereaza TX (tromboxan). In doze mari, inhiba constant si cox endotelial.

Reactii adverse si contraindicatii: iritatie gastrica, reactii alergice, hemoragii (mai ales in asociere cu anticoagulante).

Doza : 75 – 325 mg/zi ~ ½ cp / zi. In SUA, 160 mg/zi

Indicatiile tratamentului antiagregant:

- Boala coronariana ischemica: angina stabila, IMA transmural non q
- Bolnavi ce au avut un accident vascular ischemic: accident tranzitoriu
- Purtatori de valve, altele decat metalice (anticoagulante)
- Post by-pass.

Nu se recomanda profilaxia cu aspirina la sanatosi, mai ales la batrani, pt ca exista risc de hemoragii.

Dipiridamol: are efect antiagregant modest, folosit in doze mari creste sinteza de AMPc si Ca intraplachetar, dar are efect mai scazut ca aspirina. Produce usoara vasodilatatie coronariana pe arterele normale; in criza de angina pectorala apare „fenomenul de furt” = sangele e deviat si se agraveaza angina.

Se administreaza persoanelor cu alergii la salicilati, intoleranta la aspirina. E ieftin.

Doza: 50 mg de 3 ori/zi; dupa studii, s-a acceptat doza de 75 mg de 3 ori/zi.

Fenomenul de furt apare mai ales in administrarea intravenoasa in accidente ischemice tranzitorii.

Reactii adverse: flush, rush, usoara hipotensiune, tulburari gastrointestinale usoare.

Indicatii: se foloseste in asociere cu aspirina la bolnavii cu valve artificiale.

Sulfinpirazona (anturan) : inhiba ciclooxigenaza (cox), dar nu complet, avand proprietati antiagregante, dar fiind putin folosita in acest scop. E si uricozurica, de aceea folosita in tratarea artropatiei gutoase. E greu suportata.

Doza : 800 mg/zi, in 4 prize. Da frecvent reactii de intoleranta gastro-intestinala (pirozis, greata, diaree). Doza administrata e la limita superioara a suportabilitatii si la cea minima a efectului. Afecteaza si functia renala (nu se administreaza in insuficienta renala).

Contraindicatii: litiaza urica, ulcer.

Ticlopidina (ticlid): e un medicament eficient, inhiba ireversibil activarea GP II b III a.
Doza: 250 mg de 2 ori/zi.

Efecte secundare: tulburari gastrointestinale (microhemoragii digestive, rareori ulcer, fenomenele fiind mai usoare decat la administrarea de aspirina), neutropenie (de 1 %) reversibila care apare in primele 3 luni de la inceputul tratamentului; de aceea se repeta hemoleucogramele la 2 saptamani, pana la sfarsitul lunii a treia.

Clopidogrel (plavix): are acelasi mecanism de actiune ca si ticlopidina si aceleasi reactii adverse: tulburari gastrointestinale de tip hemoragic, neutropenia apare mai rar. Exista studii ce dovedesc eficienta lui superioara fata de ticlopidina la bolnavii cu dilatate transmurala percutana (TDCA).

Doza: 75 mg o data /zi.

Alti antiagreganti: antagonisti ai receptorilor GP II b III a :

- Abciximab (reopro): e anticorp monoclonal anti receptor II b III a
- Eptifibatide (integrilin) – e peptida sintetica
- Tirofiban (aggrastat) – e, de asemenea, peptida sintetica.

FARMACOLOGIE

Se dau injectabil; ultimele 2 se dau in angina instabila, IMA non q, accidente coronariene acute. Primul se da in dilatatie transmurala percutana (TDCA).

Anticoagulante:

Anticoagulante acute (A) si cronice (B)

(A). Anticoagulante acute:

Heparina clasica: e o mucopolizaharida anionica ce recunoaste ca mecanism de actiune cuplarea cu antitrombina III (anticoagulant natural), crescand de 1000 de ori proprietatile anticoagulante ale antitrombinei III. Actioneaza pe factorii VII a, IX a, II a. Actioneaza pe factorii activati, atat in vivo cat si in vitro.

Are structura polara, de aceea nu se absoarbe si e distrusa de sucurile gastrice, nu traverseaza bariera hematoencefalica si nici placenta, putandu-se administra gravidelor care fac tromboflebite profunde.

Are efect antitrombocitar prin inhibarea agregarii plachetelor, indusa de trombina.

Complexul heparina – antitrombina III actioneaza doar pe trombina libera.

Clarifica plasma lipemica prin activarea lipoproteinlipazei.

Se leaga de endoteliu, proteine plasmatice si macrofage, apoi se elimina renal. De aceea nu se administreaza in insuficiente renale.

Administrare: intravenos: perfuzie continua sau intermitenta.

Subcutanat: heparina sodica (se mai administreaza si I.V.)
heparina calcica.

Administrarea subcutanata e foarte dureroasa; se da profilactic in tromboflebite profunde si tromboembolism pulmonar, in interventii chirurgicale pe micul bazin – cand riscul trombogen e crescut. Doza administrata subcutanat: 5.000 – 10.000 U.I.

Dozele pt administrare intravenoasa: in perfuzie continua : 1000 U.I./ ora si se urmareste bolnavul.

Se mai pot administra 5000 UI, la 4 ore.

APTT = timpul de tromboplastina partial activata:

APTT = 1,5 – 2,5 x valoarea martor = 50 – 75 (80) secunde.

Indicatii: avand actiune rapida si durata scazuta, se da in:

- Tromboza a venelor superficiale (la inceput)
- IMA, angina instabila
- Tromboembolie pulmonara

Reactii adverse:

- Hemoragie; se foloseste ca antidot sulfatul de protamina, in perfuzie lenta, 1 mg la 100 UI heparina
- Trombocitopenie: reversibila
- Tromboze paradoxale datorita modificarii trombocitelor
- Alergie
- Osteoporoza, mai ales administrata timp indelungat gravidelor.

Heparine cu masa moleculara mica: dalteparina (fragparina), enoxaparina (flexana), nadroparina (fraxiparina), remiparina.

FARMACOLOGIE

Dalteparina se foloseste in tratamentul IMA non q, angina instabila, tromboza a venelor profunde (in acest caz, poate fi folosita si profilactic).

Se administreaza subcutanat de 2 ori pe zi (timpul de injumatatire si biodisponibilitatea sunt superioare celor a heparinei). Se pot administra fara controlul APTT.

Mecanism de actiune: ca heparina clasica, dar directionat mai mult pe Xa.

Dozare: se foloseste unitatea antifactor Xa.

Hirudina (?) se leaga direct cu afinitate mare fata de trombina deja legata de fibrina.

Inhiba si agregarea palchetara.

(B). Anticoagulante cronice:

Se mai numesc si cumarinice sau antivitamina K. Inhiba transformarea formei oxidate a vitaminei in forma redusa, prin nhibarea epoxidreductazei. Sunt active pe cale orala. Doar in vivo inhiba sinteza factorilor de coagulare sintetizati la nivel hepatic (VIII, IX, X, II).

Trombostop (acenocumarona)

Warfarina (mai ales in SUA) :timpul de injumatatire e mai mare.

Traverseaza bariera hematoencefalica si placenta (contraindicat gravidelor). Se leaga procentual mai mult de proteinele plasmatic. Are timp de latentă mai mare (timpul de latentă e egal cu timpul de viața al factorilor coagularii deja activati); are durata de actiune prelungita.

Tratamentul e verificat prin determinarea INR. INR normal = 0,85 – 1,2.

Tratamentul e eficient si sigur cand INR = 2-3.

De asemenea, se mai determina timpul Quick (care trebuie sa fie de doua ori valoarea martor), activitatea protrombinica (30 – 40 %).

Indicatii: tromboza venelor profunde, IMA, tromboembolism pulmonar (6 luni), fibrilatie atriala cu stenoza mitrala, fibrilatie atriala ce va fi convertita.

Reactii adverse:

- Sangerare: ca antidot se administreaza vitamina K fiola de 10 mg injectata intravenos lent (pt ca poate determina moarte subita), dar totusi hemoragia va dura ceva timp (minim 7 – 8 ore). Se mai administreaza plasma proaspata congelata si crioprecipitat.
- Rar, necroza tesutului gras din zona perfuziei, cu aparitia de microtromboze (medicamentul mai inhiba si proteinele C si S)
- La fat, in primul trimestru, medicamentul e teratogen, afecteaza mai ales oasele. In ultimul trimestru, exista risc hemoragic la fat.

Contraindicatii: sarcina, ulcer, alaptare, diateze hemoragice.

Interactiuni medicamentoase:

- Datorita inhibitei enzimatic, interactioneaza cu cimetidina, fenilbutazona. Datorita inductiei enzimatic, cu barbituricele, fenitoina, rifampicina.
- Datorita legarii in procent crescut de proteinele plasmatic, interactioneaza cu alte medicamente ce se leaga in cantitate mare: sulfamide antibacteriene sau antidiabetice, unele antiinflamatoare nesteroidiene (si la nivel gastric)
- Suferinta hepatice: se da doza scazuta
- Tireotoxicoza : doza scazuta
- Regimul vegetarian necesita o doza mai mare, pt ca legumele crude favorizeaza sinteza de vitamina K.

Cei ce iau acenocumarol nu au voie:

- Injectii intramusculare (fac hematom)
- Extractii dentare, lovituri etc

FARMACOLOGIE

- Trebuie dozat periodic INR.

Fibrinoliticele

Alteplaze (tPA, rtPA)

Streptokinaza

Urokinaza

Amistreplaze

- toate acestea determina liza cheagului de fibrina prin activarea sau stimularea plasminei.

Alteplaza e o enzima naturala ce se leaga de fibrina, la suprafata trombului si determina transformarea plasminogenului in plasmina. E tromboselectiva.

Indicatiile trombolizei: trombus arterial recent (IMA, trombembolism pulmonar) adica la maxim 6 – 8 ore dupa aparitia lui.

Contraindicatii: traumatisme recente, interventii chirurgicale recente, accident vascular recent, HTA severa, ulcer, 30 minute dupa masajul cardiac.

Contraindicatii pt alteplaza: in plus fata de cele amintite, intoleranta la glucoza.

Streptokinaza nu are efect direct pe plasminogen, se leaga de el formand un complex, stoichiometric. Actioneaza pe plasminogenul liber. Doza: 1,5 milioane U.

Contraindicatii: infectie recenta streptococica

Reactii adverse: alergii, hipotensiune severa.

Urokinaza se obtine din culturi celulare renale umane; activeaza direct plasminogenul. Reactiile adverse sunt mai usoare.

Amistreplaze sunt constituite dintr-un amestec de streptokinaza si plasminogen; se poate administra o injectie la domiciliu.

Toate cele patru au ca reactie adversa majora sangerarea masiva care se contracareaza cu acid tranexamic sau acid ε aminocaproic.

!! de citit medicatia hemostatica din carte!! - - - - - asta e tot, nu mai e nici o pagina 6.

CURS 24

MEDICAȚIA ANTIULCEROASĂ

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 :

I. Antiacide – reacționează chimic cu HCl și îl neutralizează.

II. Antisecretoare – scad secreția de HCl.

III. Protectoare ale mucoasei (citoprotectoare) – protejează mucoasa gastrică sau duodenală de agresiunea HCl și pepsinei.

I. 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 :

- A.** 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).
- B.** 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).
- C.** 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 Na 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 Ca 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 trebuie administrate).

II. Antisecretoare

1. 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 :

FARMACOLOGIE

- 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 :

- au efecte nedorite : uscăciunea gurii, tulburări de vedere, tahicardie, constipație, etc.
- 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 prelungeste 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.

2. 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 H_2 histaminergice, există 2 riscuri teoretice, nedemonstrate prin exemple în practica medicală :

1. 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.

2. 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 cancer.

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.

3. 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 H_2 . Dar, au fost semnalate rezultate net superioare în caz de secreție exagerată de HCl (de exemplu în sindromul Zollinger-Ellison, discriminii, mastocitoză).

Sunt comod de administrat – se administrează o singură dată pe zi.

Reacții adverse – diaree, datorită creșterii reflexe de gastrină.

Aceste medicamente au 2 riscuri teoretice :

1. Dispariția barierei antiinfecțioase a stomacului.

2. Risc de neoplazie.

Durata administrării este limitată – nu trebuie să depășească 2 săptămâni.

4. Inhibitorii anhidrazei carbonice

Acetazolamida – inhibă anhidraza carbonică, enzimă importantă în secreția ionilor H^+ . În tratament, se fac asocieri de acetazolamidă cu antiacide.

Reacții adverse : astenie, somnolență, dureri musculare, paretezii ale extremităților.

Preparatul numit Ulcosilvanil conține 400 mg acetazolamidă / comprimat într-o asociație complexă.

III. Protectoare ale mucoasei gastrice

1. Compușii de bismut (carbonat bazic de Bi, fosfat, subnitrat, subcitrant 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.

2. 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.

FARMACOLOGIE

3. 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.

FARMACOLOGIE

CURS 25

Medicația Aparatului Digestiv – II

Stimulantele și substituițele secreției digestive

1. Stimulantele secreției digestive (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. Substituițele secrețiilor digestive :

a. Acidul clorhidric diluat – 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.

b. Pepsina – este o enzimă proteolitică a sucului gastric, ce poate fi asociată cu HCl.

c. 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.

d. 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, colestată).

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.

FARMACOLOGIE

Fenilpropanolul (Carbicolul) este un produs de sinteză care are acțiune coleretică slabă și nu are efecte adverse.

Antivomitivle

Sunt medicamente capabile să înlăture senzația de greață și voma. Acestea acționează în special la nivelul centrilor nervoși implicații 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 :

1. 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.

2. 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).
3. Odansetron (Zofran) – este eficace în vărsăturile severe provocate de citostatice. Este antagonist al serotoninei, care este eliberată sub acțiunea citostaticelor.
4. Scopolamina – este anticolinergic și sedativ psihomotor. Este indicat în răul de mișcare, prin inhibarea unor receptori colinergici la nivelul nucleilor vestibulari.
5. Antihistaminice : Prometazina (Romergan), Difenhidramina, Clorfeniramina, deprimă centrul vomei și nucleii vestibulari. Sunt indicate în răul de mișcare, vărsăturile din sarcină, vărsăturile medicamentoase.

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.
- 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
 - reținerea apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice.
- } măresc conținutul în apă al materiilor fecale

FARMACOLOGIE

- 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

1. 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.

2. 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.
- Mg^{2+} 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.

3. 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 igienodietetice 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.

Fenoltaleina (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.

4. 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.

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.

Metoclopramida – 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.

A. Antidiareice

Sunt substanțe care acționează prin :

FARMACOLOGIE

- reducerea peristaltismului (opioidele și anticolinergicele)
- cresc vâscozitatea conținutului intestinal (substanțe absorbante și protectoare).

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 ulceroasă și ocluzia intestinală.

Alt opioid folosit este Codeina, având aceleași proprietăți constipante ca și morfina, 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.

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.

Butilscolopolamina (Scobutil) și Propantelina au acțiune mai electivă pentru tubul digestiv.

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 diaree acute, flatulență. În doze mari este indicat în intoxicațiile cu medicamente administrate oral.

B. Antispastice

Antispasticele se împart în 2 grupe :

- antispastice parasimpatolitice – împiedică influențele excitomotorii vegetative.
- antispastice musculotrope – acționează direct asupra musculaturii netede.

Antispastice Parasimpatolitice

Aceste medicamente reduc tonusul și peristaltismul gastrointestinal, fiind util în ulcer și în afecțiunile spastice ale tractului gastrointestinal.

FARMACOLOGIE

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.

Reacții adverse : în doze mari apar :

- uscăciunea gurii
- tulburări de vedere
- dificultate în urinare (se contraindică în adenom de prostată).
- constipație.

Butilscolamina 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 butilscolamină cu un analgezic (Noramidopirină metansulfonat).

Oxifenoniul și Propantelina - sunt compuși cuaternari de amoniu ce efecte mai electiv decât atropina.

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.

C. 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.

Sistemul Nervos Central Anestezice Generale

Sunt substanțe care deprimă SNC producând somn anestezic, analgezic, deprimarea reflexelor viscerale și relaxarea musculaturii striate.

Afectarea SNC se face începând cu structuri mai noi apărute filogenetic (primele afectate fiind emisferele cerebrale), ultima structură afectată fiind măduva spinării.

Anestezia generală are 3 perioade :

perioada de inducție care se caracterizează prin fenomene nedorite, din acest motiv este bine să fie cât mai scurtă

perioada de anestezie propriu zisă (adevărată)

perioada toxică sau a apneei la care apare stop cardio-respirator și colaps

În perioada de inducție și toxică, pupila este miotrică, apar tulburări de ritm cardiac și crește tensiunea arterială.

FARMACOLOGIE

În perioada de anestezie propriu-zisă, pupila este normală, deasemenea parametrii cardio-circulatori și respiratori se mențin în limite normale.

Anestezicele generale deprimă cordul și sensibilizează la acțiunea aritmogenă a catecolaminelor, deprimă respirația și centrul termoreglării.

Din punct de vedere farmacocinetic, anestezicele generale sunt de 2 tipuri:

- AG inhalatorii
- AG intravenoase

AG inhalatorii

Se administrează inhalator, se absorb la nivel pulmonar, sunt distribuite SNC, terminarea se face prin eliminarea respiratorie a anesteziului (ele nu sunt modificate hepatic și nici nu sunt eliminate renal).

Parametrii care influențează AG inhalatorii :

- factori care țin de anestezic :
 - mărimea moleculei de anestezic
 - concentrația anesteziului în aerul respirat și în aerul alveolar
 - concentrația anesteziului în sângele venos pulmonar
 - coeficientul sânge aer al anesteziului – acesta reprezintă raportul dintre solubilitatea anesteziului în sânge și solubilitatea acestuia în aer, cu cât acest coeficient este mai mare cu atât anestezicul este mai solubil în sânge și durata perioadei de inducție este mai lungă.
- Factori care țin de organism :
 - frecvența și amplitudinea respirației
 - afecțiuni cardiovasculare
 - afecțiuni respiratorii

Halotan

- este un anestezic cu potență medie
- perioada de inducție are durata medie, din acest motiv trebuie scurtată (scurtarea perioadei de inducție se face prin administrarea de AG intravenos sau prin administrarea inițială de protoxid de azot)
- analgezia produsă nu este completă, completarea se face prin administrarea de analgezice opioide
- relaxarea musculaturii striate se face prin administrarea de curarizante
- Halotanul deprimă cordul și îl sensibilizează la acțiunea aritmogenă a catecolaminelor
- Halotanul nu este iritant al traheei și bronșiilor, de aceea poate fi folosit la pacienți asmatici
- produce relaxarea uterină, din acest motiv este contraindicat în nașterea normală deoarece favorizează sângerarea postpartum, dar este avantajos în cazul nașterilor cu fetuși în poziție anormală deoarece în acest caz ușurează manevrele de versiune și extracție a fătului.
- ca reacții adverse halotanul poate produce :
 - afectare hepatică,
 - aritmii,
 - deprimare cardiacă
 - caracteristic determină hipertermie malignă caracterizată prin creșterea temperaturii corpului și rigiditate musculară
- contraindicații :
 - la pacienții cu afecțiuni hepatice
 - la pacienții cu risc de aritmii

- în nașterea normală
- la cei care au făcut febră anterior cu halota

Metoxifluran

- are aceleași proprietăți ca halotanul
- nu produce relaxare uterină
- nu determină hipertermia malignă
- dar poate produce afectare renală

Enfluran

- este asemănător metoxifluranului
- poate produce ca reacție adversă convulsii (contractia musculaturii scheletice)

Izofluran

- este asemănător cu enfluranul
- are avantajul că nu deprimă cordul și nu sensibilizează la acțiunea aritmogenă a catecolaminelor

Eterul (eterul dietilic)

- este un anesthetic cu perioada de inducție foarte lungă
- este un iritant foarte puternic traheobronșic, din acest motiv este contraindicat la asmatici și obligatoriu trebuie administrată atropină în preanestezie
- relaxarea musculaturii striate este completă
- este contraindicată asocierea eterului cu alte substanțe care produc bloc neuro-muscular cum sunt curarizantele sau antibioticele aminoglicozidice

Protoxidul de azot (NO)

- are perioada de inducție scurtă
- analgezia și relaxarea musculară nu sunt complete
- nu produce bronhospasm
- nu are efecte deprimante cardiace și aritmogene semnificative

Ciclopropanul

- are perioada de inducție scurtă
- este puțin folosit din cauza riscului mare de deprimare cardiacă și de producere de aritmii severe

Toate Ag inhalatorii acționează nespecific, intensitatea efectului depinde numai de numărul de molecule care ajung în SNC și nu depind de felul moleculei.

AG intravenoase

Se administrează intravenos, se distribuie rapid SNC, terminarea efectului se datorează metabolizării hepatice a substanței

Acționează specific o perioadă de inducție foarte scurtă, și o durată scurtă a acțiunii. Sunt folosite pentru intervenții de durată scurtă sau pentru inducerea anesteziei.

Anestezicele intravenoase sunt de 2 tipuri în funcție de structura și mecanismul lor de acțiune:

A. Barbituricele

Folosite ca AG, se folosesc tiobarbituricele care au efecte rapide și de durată scurtă. Acționează la nivelul receptorilor GABA favorizând acțiunea GABA inhibitor. Produc un somn anestezic de bună calitate, dar analgezia și relaxarea musculară nu sunt complete

Ca reacții adverse pot produce reacții alergice, afectare hepatică, hipotensiune, au acțiune enzimatică hepatică.

Sunt contraindicate la :

- la pacienții alergici la barbiturice
- la hipotensivi
- la hepatici

- la cei cu porfirie hepatică în boala Addison
1. Tiopental sodic
 2. Hexobarbital sodic

B. Derivați de peditină

Petidina este un analgezic opioid sintetic. Produc analgezie de bună calitate, dar somnul și relaxarea musculaturii striate sunt incomplete. Acționează la nivelul receptorilor endorfinici (opioizi).

Ca reacții adverse pot produce hipotensiune, bronhospasm, tulburări neuropsihice, deprimare respiratorie, tahiaritmii și reacții alergice.

În cazul supradozării se administrează ca antidot antagoniști ai morfinei cum sunt Nnalorfina și Nanoxalona.

1. Ketamina

- produce o anestezie particulară, numită anestezie disociativă.

2. Fentanil – Droperidol (asociație)

- asociază efectele analgezice ale fentanilului, care este derivat de peptidină; cu efecte neuroleptice ale droperidolului care este neuroleptic butirofenonic asemănător cu haloperidolul
- această asociație produce o anestezie caracteristică numită neurolept analgezic.

Anestezice locale

Sunt substanțe care produc pierderea reversibilă a sensibilității tactile, termice și dureroase delimitat la nivelul locului de administrare.

AL acționează ca stabilizatori membranari, ele blochează canalele de sodiu împiedicând influxul de sodiu și depolarizarea. Acționează inițial pe fibrele amielinice subțiri (mielina împiedică efectul AL).

AL sunt de 3 tipuri :

- anestezice de suprafață sau contact (anestezicul se aplică pe tegumente sau mucoase)
- anestezice prin infiltrație (anestezicul se injectează intramuscular în mai multe straturi perinervos)
- anestezie tronculară sau de conducere din care fac parte rahianestezia și anestezia epidurală (anestezicul se injectează în apropierea unui trunchi nervos)

Durata anesteziei locale depinde de mărimea moleculei de anestezic și de polaritatea ei, de concentrația soluției de anestezic și de nivelul vascularizației locale (cu cât vascularizația este mai bogată cu atât anestezia locală durează mai puțin, din acest motiv asocierea anestezicului cu substanțe vasoconstrictoare cum este adrenalina, este folosită pentru prelungirea duratei anesteziei).

Indicații terapeutice :

- administrate local
- sunt folosite ca anestezice pentru diferite intervenții chirurgicale
- pentru combaterea unor stări dureroase
- unele au și indicații sistemice (administrare intravenos sau intern)

Reacții adverse :

- cefalee
- senzație de frig
- amorțeală periorală și a limbii
- deprimare cardiacă, aritmii

FARMACOLOGIE

- hipotensiune
- reacții alergice manifestate diferit de la erupții cutanate , bronhospasm până la șoc anafilactic

Contraindicații :

- la pacienții cu alergii la substanță
- la copii
- la bătrâni
- la hipotensivi
- la asmatici

Din punct de vedere structural, AL sunt de 2 tipuri :

- AL cu structură amidică
- AL cu structură esterică

AL cu structură amidică

Au potență și durată a efectului medie sau lungă, prezintă risc mai mic de reacții alergice.

1. Lidocaina (Xilina)

- se folosește pentru toate tipurile de AL în concentrații între 0,5-5 %
- administrată sistemic intravenos este folosită ca anti-aritmic în tratamentul aritmiilor severe ventriculare (este un anti-aritmic de clasa I b)
- sistemic nu este utilă dacă se administrează intern deoarece este metabolizată rapid la primul pasaj hepatic, datorită metabolizării hepatice rapide substanța administrată ca anesteziec are efecte relativ scurte comparativ cu alte anesteziec amidice, din acest motiv este necesară frecvent asocierea ei cu adrenalina pentru prelungirea efectului

2. Supivacaina

3. Mevovacaina

} - au aceleași proprietăți cu ale xilinei, dar au efecte de durată mai lungă, din acest motiv sunt mai avantajoase la pacienții la care este contraindicată adrenalina; nu se folosesc ca antiaritmice

AL cu structură esterică

Au efecte și potență mică, prezintă un risc mare de reacții alergice.

1. Procaina

- este folosită pentru toate tipurile de AL în concentrații între 0,5-5 %
- are și unele indicații sistemic:
 - administrată intravenos este folosită ca analgezic pentru combaterea unor dureri severe (la pacienții canceroși, politraumatizați)
 - administrarea intravenos are efecte vasodilatatoare, din acest motiv este utilizată pentru combaterea vasospasmului la pacienții cu sindrom RAYNAUD, arterită obliterantă sau la pacienții cu degerături
 - administrată injectabil, intern au local, ultima sub formă de unguente, are efecte biotrofile (îmbunătățește metabolismul celulelor și împiedică îmbătrânirea lor) din acest motiv este folosită în diferite preparate um sunt : Gerovital și Aslavit care au efecte biotrofile
 - administrată intern sau injectabil, intramuscular sau intravenos are efecte de tip NOORTROP asemănătoare Piracetamului, din acest motiv este folosită în tratamentul tulburărilor de memorie la bătrâni.
- Procaina are efecte de durată foarte scurtă deoarece este metabolizată repede de colinesterază, din acest motiv este contraindicată în plus la pacienții cu deficit genetic de colinesterază și nu se asociază cu medicamente anti-colinesterazice.

2. Penzocaina

- se folosește ca anestezie numai în aplicații locale sub forma de soluții unguente utile pentru combaterea pruritului și a unor dureri locale
- administrată intrarectal sub formă de supozitoare, este utilă la pacienții cu hemoroizi sau fisuri anale.

3. Cocaina

- se folosește ca anestezie local de suprafață în ORL
- nu poate fi injectată deoarece datorită efectelor simpato-mimetice indirecte produce vasoconstricție puternică la locul injectării cu ischemie și necroză.

Hipnotice

Sunt substanțe care produc sau prelungesc somnul.

Din punct de vedere structural aparțin mai multor clase structurale.

Se împart în mai multe grupe importante:

A. Hipnotice barbiturice

B. Hipnotice nebarbiturice

Hipnotice barbiturice

Produc un somn diferit de somnul fiziologic care se caracterizează prin creșterea duratei totale de somn, dar cu scurtarea perioadei de somn rapid. Acționează la nivelul R GABA-ergici, favorizând acțiunea GABA inhibitorie.

În funcție de durata efectului hipnotic, barbituricele se împart în 2 grupe:

Barbiturice cu acțiune lentă și de efect de lungă durată

Cum sunt Barbiturul și Fenobarbiturul. Sunt indicate în tratamentul insomniei prin deficit de menținere a somnului. Au risc mare de a produce dependență și capacitate mare de a produce inducție enzimatică.

Barbiturice cu efecte rapide și de durată medie sau scurtă

Cum sunt Amobarbiturul, Ciclobarbiturul, Secobarbiturul și Pentobarbiturul. Sunt indicate în tratamentul insomniei prin deficit de inducere a somnului. Au risc mai mic de a produce toleranță și dependență. Produc mai puțin inducție enzimatică hepatică.

Barbituricele determină ca reacții adverse:

- somn neodihnitor
- reacții alergice
- somnolență
- toleranță și dependență

Pe lângă efectul deprimant nervos central barbituricele produc și inducție enzimatică hepatică. Datorită acestui efect ele sunt folosite terapeutic pentru profilaxia icterului nuclear la nou născuți și pentru tratamentul icterului colestatic. Din cauza acestui efect produc toleranță și dependență.

Produc interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente metabolizate hepatic, cum sunt antidiabeticele orale și anticoagulantele orale cărora le scade efectele. Din cauza acțiunii inductoare enzimatică, barbituricele sunt contraindicate la pacienții cu profilaxie hepatică.

Pe lângă aceasta, barbituricele mai sunt contraindicate:

- la pacienții cu insuficiență hepatică
- la cei cu alergii
- la pacienții vârstnici și la copii

Datorită acțiunii deprimante nervos centrale, barbituricele mai au și efecte sedative și anticonvulsivante

Hipnotice nebarbiturice

În această grupă sunt incluse mai multe categorii structurale:

Benzodiazepinele

- sunt folosite ca hipnotice
- au efecte sedative tranchilizante și miorelaxante
- unele dintre ele însă au și efecte hipnotizante
- Florazepamul, Nitrazepamul și Flunitrazepamul sunt benzodiazepine care au efecte hipnotice de durată relativ scurtă și care sunt utile în tratamentul insomniei primare, acționează la nivelul receptorilor GABA ergici favorizând acțiunea GABA inhibitoare
- Au avantajul ca aduc un somn asemănător celui fiziologic și au risc mai mic de a produce toleranță și dependență

Cloral hidratul

- este un compus cu structură alcoolică care are efecte hipnotice și anticonvulsive
- ca reacții adverse produce iritație puternică la nivelul tractului digestiv

Sedative și tranchilizante

Efectul sedativ este un efect de liniștire.

Efectul tranchilizant sau anxiolitic reprezintă efectul de înlăturare (oprire) a anxietății.

Cele două efecte nu pot fi separate complet unul de celălalt, din acest motiv substanțele care produc unul dintre efecte îl determină și pe celălalt.

Ca sedative s-au folosit bromurile și unele tincturi vegetale cum este valeriana; actual ca sedative se folosesc substanțe tranchilizante cum sunt Benzodiazepinele, Meproamat și Hidroxizina.

Benzodiazepine

Sunt substanțe care au efecte sedative, tranchilizante și miorelaxante, unele dintre ele au și efecte hipnotice și anticonvulsivante.

Benzodiazepinele acționează la nivelul receptorilor GABA ergici favorizând acțiunea GABA inhibitoare.

Principalele substanțe sunt :

- Diazepam
- Oxazepam
- Lorazepam
- Clonazepam

Benzodiazepinele sunt indicate în tratamentul :

- stărilor anxioase
- stărilor de agitație psihomotorie
- sindroamelor organice din cauze psihovegetative

Ca reacții adverse benzodiazepinele pot produce :

- sedare
- somnolență
- toleranță și dependență
- diminuarea capacității intelectuale și de efort fizic

Sunt contraindicate :

- la pacienții cu miastenia gravis
- la pacienții cu alergii la benzodiazepine
- la copii
- la femei însărcinate

FARMACOLOGIE

Benzodiazepinele se administrează intern sau injectabil majoritatea dintre ele nu sunt active, devenind active după metabolizare hepatică, acestea fiind contraindicate la persoane cu insuficiență hepatică, excepție făcând Oxazepamul și Lorazepamul care sunt active și care pot fi administrate și la pacienți cu insuficiență hepatică.

Meprobramatul

Are efecte sedative tranchilizante și hipnotice, produce și inducție enzimatică hepatică, din acest motiv este contraindicată la pacienți cu porfirie hepatică.

Hidroxizina

Este o substanță cu proprietăți antihistaminice, sedative și tranchilizante.
În tratamentul anxietății se folosesc și alte substanțe cum sunt Propanololul și Clonidina.

Deprimante ale SNC

Cuprinde substanțe cu acțiune :

- A. Antiparkinsoniană
- B. Anticonvulsivantele (antiepileptice)
- C. Miorelaxantele centrale

Antiparkinsoniene

Sunt substanțe utile în tratamentul simptomatic al bolii Parkinson, ele înlătură tulburările motorii și vegetative, dar nu influențează evoluția bolii.

Sunt de două tipuri :

- Antiparkinsoniene dopaminergice
 - Antiparkinsoniene anti-colinesterazice
- Antiparkinsoniene dopaminergice

Acționează prin creșterea controlului dopaminergic în sistemul extrapiramidal (nucleul caudat, nigrostriat și putamen).

L-Dopa

- acționează prin creșterea sintezei de dopamină în tractul nigrostriat
- se administrează intern, însă este degradat repede la periferie sub acțiunea decarboxilazei, din acest motiv numai o mică cantitate ajunge în SNC pentru producerea efectelor antiparkinsoniene (dopamina formată la periferie nu poate trece bariera hemato-encefalică și nu intervine în efectul antiparkinsonian)
- ea determină numai reacții adverse periferice

Bromocriptina

- este asemănătoare alcaloizilor din secara cornută
- are efecte antiparkinsoniene datorită stimulării directe a receptorilor dopaminergici
- produce și scăderea secreției de prolactină, din acest motiv este folosită în unele forme de cancer

Amantadina

- este o substanță cu acțiune antivirală și antiparkinsoniană
- efectul antiparkinsonian este datorat creșterii eliberării de dopamină în sistemul extrapiramidal

Antiparkinsoniene anticolinesterazice

Sunt substanțe cu acțiune parasimpaticolitică la nivel central. Ele influențează predominant tulburările vegetative din boala Parkinson și mai puțin tulburările motorii.

Trihexifenidil

Produce ca reacții adverse: sedare, uscarea gurii, tulburări de vedere, constipație și tulburări de micțiune. Este contraindicat la pacienții cu glaucom și la pacienții cu adenom de prostată.

B. Antiepileptice sau anticonvulsivante

Sunt substanțe utile în tratamentul epilepsiei. Ele împiedică producerea convulsiilor, dar nu influențează evoluția bolii.

Tratamentul antiepileptic se face toată viața, de obicei prin asocierea a două sau mai multor antiepileptice. Din acest motiv apar frecvent reacții adverse, cele mai importante fiind: tulburări hematologice cu anemie, leucopenie și trombocitopenie, sângerări (datorită hipovitaminozei K), osteoporoză, osteomalacie (datorate hipovitaminozei D), afectare hepatică, reacții alergice, pot fi teratogene (din acest motiv antiepilepticele sunt teoretic contraindicate în sarcină. Practic însă, deoarece criza epileptică poate produce afectare fetală severă în sarcină tratamentul antiepileptic se continuă cu doze minime eficiente terapeutic). Antiepilepticele aparțin mai multor grupuri structurale.

Hidantoinenele

Fenitoina

- este utilă în tratamentul crizelor majore
- este folosită și ca antiaritmie
- deoarece crește pragul sensibilității neuronale este folosită în tratamentul nevralgiilor severe, cum sunt cele de facial, trigemen, glosofaringian.
- principalele reacții adverse ale fenitoinii:
 - afectare hepatică,
 - hipovitaminozele K și D
 - caracteristic, produc hipertrofie gingivală.

Barbituricele și dezoxibarbituricele

Fenobarbitalul

- este util în tratamentul crizelor majore
- poate fi util și în tratamentul crizelor minore.

Primidona

- este asemănătoare fenobarbitalului
- este un dezoxibarbituric
- este utilă în tratamentul crizelor majore.

Derivați de iminostilben

Carbamazepina

- este utilă în tratamentul crizelor majore
- se folosește și în tratamentul nevralgiilor severe
- ca reacții adverse: sângerări, hipovitaminoze K și D

Acidul valproic și derivați

Acidul valproic

- este un antiepileptic cu spectru larg
- util în tratamentul crizelor majore și minore.

Valpromida

- este o amidă a acidului valproic
- are aceleași indicații ca și acidul valproic.

FARMACOLOGIE

Oxazolidin dionele

Trimetadiona

- este utilă în tratamentul crizelor majore
- ca reacții adverse produce mai frecvent reacții alergice care uneori pot fi severe, manifestându-se sub formă de sindrom lipoid sau sindromul Stevens – Johnson.

Succinimidele

Etosuximida

- la fel ca la trimetadiona

Benzodiazepinele

Diazepamul

- este util în tratamentul unor forme de epilepsie
- în general asociat altor antiepileptice
- injectat poate fi util în combaterea crizei.

Clonazepamul

- la fel ca la diazepam

Inhibitori de anhidrază carbonică

Acetazolamida

- are proprietăți :
 - antiepileptice,
 - antiulceroase
 - diuretice
- este folosit predominant ca antiepileptic

C. Miorelaxantele centrale

Sunt substanțe capabile să relaxeze musculatura striată spastică, indiferent dacă spasmele sunt datorate unor cauze locale sau dacă sunt produse prin mecanisme reflexe mono- sau polisinaptice.

Diazepam

Baclofen

Neuroleptice (antipsihotice)

Sunt medicamente utile în tratamentul tulburărilor psihice.

Efecte :

- Au efect sedativ caracterizat prin indiferența pacientului
- Efect anti psihotic
- Au efecte parasimpato și simpato – litice, produc produc hipotensiune prin blocarea receptorilor α_1 periferici, tot datorită deprimării controlului vegetativ au efecte antiemetice fiind folosite folosite pentru combaterea vomiei produsă de citostatice și au efecte hipotermizante fiind utile pentru obținerea hipotermiei controlate
- Influențează secrețiile endocrine, determinând creșterea secreției de prolactină manifestată prin ginecomastie, impotență sexuală, tulburări menstruale și galactoree. Produc și scăderea secreției de STH și corticosuprarenală
- Produc tulburări extrapiramidale de tip parkinsonian, sunt tratate prin antiparkinsoniene anticolinergice (este contraindicată administrarea de antiparkinsoniene antidopaminergice deoarece acestea antagonizează efectul neuroleptic). O manifestare severă a sindromului extrapiramidal este sindromul malign

Mecanismul de acțiune este că scționează ca antagoniști ai receptorilor dopaminergici D_1 și D_2

Indicații terapeutice :

- antipsihotice
- antiemetice
- pentru obținerea hipotermia controlată

Reacții adverse :

- sedare
- tulburări vegetative
- tulburări cardiace
- hipotensiune
- tulburări endocrine
- reacții alergice

Contraindicații :

- în sarcină
- la pacienții cu insuficiență hepatică și renală
- la cardiaci
- la hipotensivi
- la asmatici

Din punct de vedere structural neurolepticele sunt de mai multe tipuri :

- Neuroleptice fenotiazinice
 - Levomepromazina } { - au catena laterală alifatică și sunt
 - Clorpromazina } { neuroleptice sedative
 - Tioridazina : are un nucleu piperidinic în catena laterală, are toate efectele de intensitate medie
 - Flufenazina } { - au nucleu piperazinic în catena laterală
 - Trifluoperazina } { - sunt neuroleptice majore (au efecte antipsihotice puternice) și incisive sau dezinhibitorii
- Neuroleptice tioxantemice
 - Clorprotixen
- Neuroleptice butirofenonice
 - Haloperidol : este un neuroleptic major și incisiv, are efecte antiemetice puternice, produce puțină sedare și tulburări extrapiramidale

Antidepressivele și Litiu

În această categorie sunt cuprinse :

- antidepressivele triciclice,
- inhibitori de mono-amino oxidază
- litiu

Antidepressive triciclice

Sunt substanțe utile în tratamentul depresiei endogene (melancolie), acționează prin creșterea sintezei de catecolamine.

Indicații terapeutice :

- în tratamentul melancoliei
- pot fi utile ca medicație adjuvantă în tratamentul enurezisului nocturn

Reacții adverse :

- inversarea dispoziției afective, în primele luni de tratament crește riscul de sinucidere
- tulburări vegetative de tip atropinic
- sedare

FARMACOLOGIE

Imipramina

- are efecte antidepresive și parasimpatolitice
- este contraindicată la pacienții cu glaucom și adenom de prostată

Amtriptilina

Nortriptilina

Mianserina

} - au mai puține efecte de tip atropinic

- este un antidepresiv tetraciclic

Inhibitori de mono-amino oxidază

Au efecte antidepresive mai slabe decât compușii triciclici, sunt de ales la pacienții care nu răspund la tratamentul cu antidepresive triciclice

Au aceleași reacții adverse și contraindicații.

Tranilcipromina

Fenelzina

Litiu

Este un metal alcalin, care la omul normal nu produce modificări psihice, la pacienții cu manie are un efect antimaniacal.

Este util în tratamentul maniei și psihozelor ciclice maniaco-depresive.

Litiu are un indice terapeutic mic, din acest motiv tratamentul se face cu controlul litemiei.

Reacții adverse :

- diabet insipid nefrogen
- poliurie
- polidipsie
- afectare tiroidiană
- efecte teratogene

Contraindicații :

- la femei însărcinate
- la pacienții cu afectare renală
- la hipotensivi

Analgezice. Euforizante

Sunt substanțe care au efecte analgezice puternice și produc euforie

În această categorie sunt cuprinse 3 tipuri de substanțe :

- Derivați naturali din opiu
- Derivați sintetici și semisintetici de opiu
- Antagoniștii morfinei

Derivați naturali din opiu

Opiu

- este extractul uscat din macul alb
- conține numeroși alcaloizi, cei mai importanți fiind morfina, codeina; cu structură fenantrenică, având proprietăți analgezice și euforizante, și papaverina și noscapina cu structură izochinolinică și care nu au efecte analgezice, papaverina având un efect antispastic de tip musculotrop, iar noscapina este antitusiv

Morfina

- are numeroase efecte :
 - are efect analgezic puternic, dar se folosește limitat din cauza riscului de dependență
 - are efecte antitusive puternice, dar se folosește puțin ca antitusiv tot din cauza dependenței

FARMACOLOGIE

- deprimă respirația producând scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii, din acest motiv este folosită în tratamentul edemului pulmonar, dar poate produce ca reacție adversă deprimare respiratorie severă și respirație patologică
- scade peristaltismul intestinal producând constipație, este folosită ca antidiaree în sindroamele diareice severe
- are efecte emitizante dar ca agent emitizant se folosește un derivat – apomorfina
- produce spasme ale sfincterelor digestive în special al sfincterului Odi, din acest motiv este contraindicată la pacienții cu pancreatită acută necrotică hemoragică
- produce meioza
- produce stimularea sistemului nervos central și euforie
- produce eliberare de histamină având ca urmare vasodilatație și hipotensiune, bronhospasm și reacții alergice
- dozele mari produc intoxicație acută care se tratează prin antagoniști ai morfinei cum sunt Nalorfina și Naloxona
- administrarea timp îndelungat determină intoxicație cronică cu toleranță de tip farmacodinamic și dependență fizică și psihică, tratamentul intoxicației cronice se face prin scăderea treptată a dozelor de morfină sau prin înlocuirea morfinei cu metadona care apoi poate fi oprită brusc. Este contraindicată oprirea bruscă a administrării morfinei deoarece în acest caz apare un sindrom de abstenență grav care poate fi chiar mortal
- morfina crește presiunea lichidului cefalo rahidian (LCR) din acest motiv este contraindicată la pacienții cu hipertensiune intra-craniană
- acționează ca antagonist al receptorilor endorfinei M,K,O.
- se administrează intern sau injectabil

Codeina (metil-morfina)

- are efecte :
 - analgezice
 - antitusive
 - antidiareice
 - deprimă respirația și favorizează bronhospasmul
- se folosește des ca antitusiv și analgezic
- are avantajul că produce greu toleranța și dependența
- reacții adverse : constipație
- contraindicații :
 - la pacienții cu tuse productivă
 - la asmatici
 - la cei cu depresie respiratorie
- se administrează intern

Derivate sintetice și semisintetice

Petidina

- are efecte analgezice de intensitate mai mică comparativ cu morfina
- efectul spastic este mai slab, din acest motiv este de ales în tratamentul colicelor
- are același risc de toleranță și dependență ca și morfina
- spre deosebire de morfină produce mitriază

Metadona

- are aceleași proprietăți ca și morfina numai că sindromul de abstenență care apare la oprirea bruscă a metadonei este mai puțin sever

FARMACOLOGIE

- este folosită ca analgezic și pentru dezintoxicarea morfinomanilor și a intoxicațiilor cronice cu heroină

Pentazocina

- are aceleași proprietăți ca și morfina, dar se comportă ca agonist antagonist pe receptorii endorfinici
- este mai puțin spastică, dar riscul de tulburări psihice este mai mare ca la morfina

Antagoniștii morfinei

Sunt substanțe utile în tratamentul intoxicațiilor acute cu morfina. Sunt contraindicate la pacienții cu intoxicație cronică, deoarece declanșează sindromul de abinență.

Nalorfina

- se comportă ca agonist parțial al receptorilor endorfinici
- administrată singură are efectul la fel ca morfina, dar de intensitate mică
- administrată în prezența morfinei blochează efectele morfinei

Naloxona

Naltrexona

} - sunt antagoniști ai receptorilor endorfinici
- nu au efecte proprii, împiedică doar efectele morfinei

FARMACOLOGIE

CURS12

Influențarea SNC asupra sensibilității dureroase

Influențarea SNC asupra sensibilității dureroase se face cu analgezice. Cel mai puternic analgezic folosit este morfina.

Morfina este o substanță ce se găsește în opiu. Opiul este extras din macul alb.

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.

Efectele morfinei au unele particularități:

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 (asocierea cu deprimarea respirației fiind foarte gravă), 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 contractia sfincterului Oddi crește spasmul căii biliare. De aceea, se încearcă scăderea durerii colice prin alte medicamente. Dacă durerea nu se calmează, se dă morfina 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 morfina, ceea ce duce la apariția sindromului de abinență, 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 morfina, 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 morfina, se mai leagă agoniștii fiziologici. Inițial au fost descoperiți 2 agoniști fiziologici: 2 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

FARMACOLOGIE

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 , κ , δ produce:

- μ : analgezie supraspinală, deprimare respiratorie marcată, stare de euforie și dependență fizică.
- κ : analgezie spinală, deprimare respiratorie slabă, disforie și mioză.
- δ : potențează efectele analgezice ale activării receptorilor μ și κ → cooperare μ - δ și μ - κ .

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 κ → 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 abinență la morfină: administrarea cronică de doze mari de morfină duce la creșterea sintezei de AMPc.

Medicamente sintetice

Acestea sunt: agoniști, antagoniști, agoniști parțiali și agoniști - antagoniști (sunt agoniști pe unii receptori - κ și antagoniști pe alții - μ).

Agoniști

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.

FARMACOLOGIE

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.

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 abținere este mult mai slab → se utilizează în tratamentul toxicomaniei și dependenței.

Petidina - (Mialgina) - 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.

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.

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 abținere.

Agonist-antagoniști

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 abținere.

Antagoniști

Naloxona - este un antagonist pur. Combate toate simptomele caracteristice efectelor morfinei. Este contraindicat la toxicomanii dependenți de morfină sau heroină. Se utilizează în intoxicația acută cu morfină sau morfinomimetice. Spre deosebire de Nalorfina, 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.

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

DOMENIUL COLINERGIC

FARMACOLOGIE

Reprezintă totalitatea neuronilor și a sinapselor care folosesc ca mediator chimic acetilcolina.

Acetilcolina este sintetizată din colină și acetat activ sub acțiunea colin-acetilazei. După sinteză acetil-colina este depozitată în vezicule presinaptice din care este eliberată în fanta sinaptică în momentul depolarizării membranei presinaptice și sub influența ionilor de calciu. După eliberare acetil-colina acționează pe receptorii colinergici post sinaptici care sunt de 2 tipuri:

- a) muscarinici (M)
- b) nicotinici (N)

a) Receptorii muscarinici (M)

- sunt receptori în serpinină
- sunt stimulați specific de muscarină
- sunt de 5 tipuri: M₁, M₂, M₃, M₄, M₅
 - o receptori M₁ - sunt situați în SNC și în unele plexuri nervoase periferice
 - o receptori M₂ – sunt situați la nivelul efectorului vegetativ (glande endocrine, musculatura netedă)

b) Receptorii nicotinici (N)

- sunt receptori în serpinină
- 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 :
 - o receptori N ganglionari situați la nivelul ggl. vegetativ parasimpatic și la nivelul glandei medulosuprarenale
 - o 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. Parasimpato-mimetice
- B. Parasimpato-litice

Parasimpato-mimeticele

- sunt substanțe cu acțiune similară cu stimularea vagală
- sunt de 2 tipuri:
 - o a) Parasimpato-mimeticele directe
 - o b) Parasimpato-mimeticele indirecte

Parasimpato-mimeticele directe

Acționează ca agoniști ai RM (receptori muscarinici)

Notă: Agoniștii = o substanță care se fixează pe un receptor și produce stimularea receptorilor respectivi.

1. Acetil-colina

- stimulează RM și RN
- efecte :
 - o deprimare cardiacă și vaso-dilatație cu hipotensiune

- bronho-constricție și creșterea secrețiilor traheo-bronșice
- stimulează peristaltismul digestiv și crește secrețiile digestive
- 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
- 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.

2. Pilocarpina

- este un alcaloid vegetal
- are structură diferită de a acetil-colinei, din acest motiv nu este degradată de colin-esterază 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 %)

3. Muscarina

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

Parasimpato-mimeticele indirecte

Acționează prin inhibarea colin-esterazei determinând acumulare de aceti-colină în fanta sinaptică, din acest motiv numindu-se și anticolinesterazice. Sunt de 2 tipuri:

- I. reversibile
- II. Ireversibile

Anticolinesterazice reversibile

1. Filostigmină

- 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

2. Neostigmina

- are structură cuaternară de amoniu
- este mai puțin toxică
- acționează pe RM și RN
- indicații terapeutice datorită efectelor M este folosită în :
 - tratamentul ileusului paralytic postoperator
 - tratamentul atoniei sau hipotoniei vezicii urinare
 - tratamentul glaucomului

FARMACOLOGIE

- 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

3. 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 colin-esterazele, nu se folosesc terapeutic, sunt substanțe toxice folosite ca gaze toxice de luptă cum sunt Trilam, sau ca insecticide în agricultură cum sunt organo-fosforicele; de exemplu Parationul.

Organo-fosforicele : sunt substanțe foarte liposolubile, ele pătrund ușor în organism prin inhalare, ingestie sau trans-tegumentar. Intoxicația cu organo-fosforice se manifestă ca o criză colinergică endogenă.

Tratamentul intoxicației cu organo-fosforice 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 colin-esterază (oximele – Obidoxima)
- administrarea de anti-convulsivante

Notă : Absorbție = trecerea de substanțe de la locul de administrare în sânge

Parasimpato-litice

Sunt substanțe care împiedică producerea efectelor vagale.

Sunt de 2 tipuri :

- I. Parasimpato-litice directe
- II. Parasimpato-litice indirecte

Parasimpato-litice directe

Acționează ca antagonist al RM (antagonist = substanță care se fixează pe receptor, dar nu îl stimulează și astfel împiedică acțiunea agonistului)

Atropina

- este un alcaloid vegetal cu structură aminică
- efecte :

FARMACOLOGIE

- la nivelul ap. 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 ap. respirator produce scăderea secrețiilor și împiedică bronho-spasmul și bronho-constricția produse de anestezice
- la nivelul ap. digestiv scade secrețiile gastrice, din acest motiv poate fi folosită ca anti-ulceros, datorită scăderii secrețiilor digestive poate apare un efect advers de uscarea 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 mitriază datorită relaxării musculaturii circulare a irisului, datorită acestui efect este folosită pentru producerea mitriazei pentru examenul fundului de ochi și pentru a împiedica producerea aderențelor între iris și cristalin la pacienții cu irido-ciclite, datorită mitriazei atropina produce ca reacții adverse : fofobia, deoarece efectele atropinei sunt de lungă durată, ea nu mai este folosită pentru indicații oftalmologice decât foarte rar
- la nivelul ochilor 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 parasimpato-mimetice directe sau indirecte
- contraindicațiile atropinei sunt :
 - glaucomul (boala caracterizată prin creșterea presiunii intra-oculare)
 - adenomul de prostată
- administrare – se administrează intern și injectabil intra-venos (IV) în doze de 0,5-1mg odată

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 sistemul nervos central (SNC)
- este folosită limitat la pacienții cu agitație marcată și în tratamentul răului de mișcare
- ca reacții adverse produce :
 - uscarea gurii
 - constipație
 - tulburări de vedere
 - tulburări de micțiune
 - sedare marcată
- are aceleași contraindicații ca ale atropinei

Butil-scopolamina

- este butil derivatul cuaternar de amoniu al scopolaminei
- datorită structurii polare nu trece bariera hemato-encefalică și nu apar efecte deprimante pe SNC
- are numai efecte periferice antispastice și antisecretorii
- se folosește în principal în tratamentul colicelor digestive, biliare și renale
- se administrează fie intern fie injectabil

FARMACOLOGIE

Oxifen ciclimina
Propantelina

Metantelina

Oxifenoniu
Pirenzepina

- sunt substanțe cu proprietăți antisecretorii și antispastice
- sunt indicate ca antiulceroase și în tratamentul colicelor
- au aceleași reacții adverse și contraindicații ca și atropina

- este un parasimpato-litic 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

Homatropina

- este un parasimpato-litic de uz oftalmologic
- are aceleași indicații, reacții adverse și contraindicații oftalmologice ca și atropina, dar are avantajul unui efect de durată mult mai scurtă

Ipratropin

- este un parasimpato-litic folosit ca anti-asmatic
- se administrează inhalator

Parasimpato-litice indirecte

Toxina botulinică

Beta-bungaro toxina

- acționează prin împiedicarea eliberării de acetilcolină
- produce bloc presinaptic colinergic

Substanțe ganglionare

Acționează pe RN (receptorii nicotinici) ganglionari.

Sunt de 2 tipuri : nicotinic și ganglioplegice

Nicotinice

- produc inițial stimularea RN ganglionari parasimpatici, apoi a celor simpatici și apoi produce paralizii ganglionare
- 1. Nicotina
- este un alcaloid toxic din frunzele de tutun
- este foarte liposolubilă
- în mod obișnuit pătrund în organism prin fumat
- intoxicația cronică se numește tabagism, se caracterizează prin dependență psihică și se tratează prin oprirea bruscă a fumatului

Ganglioplegice

- sunt substanțe care blochează de la început RN ganglionar
- ele acționează ca antagoniști ai RNg
- produc oprirea controlului digestiv la nivel periferic, manifestată în principal prin vasodilatație cu hipotensiune și scăderea peristaltismului intestinal
- sunt indicate în tratamentul crizelor hipertensive severe și pentru obținerea hipotensiunii controlate
- sunt administrate injectabil intravenos
- ca reacții adverse pot produce:
 - o hipotensiune severă până la colaps
 - o tulburări ischemice în teritoriile cu artero-scleroză
 - o constipație până la ileus paralytic

FARMACOLOGIE

- sunt contraindicate la pacienții cu artero-scleroză cerebrală sau coronariană avansată
 2. Trimetafan
 3. Hexametonin

Substanțe curarizante

Aționează la nivelul RN muscular și produc relaxarea musculaturii striate. Afectarea musculaturii striate se face începând cu mușchii care fac mișcări fine și rapide (cum sunt mușchii feței sau ai mâinii), apoi sunt cuprinse alte grupe musculare, ultimul mușchi afectat fiind diafragma.

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

Curarizantele sunt indicate pentru:

- 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

Curarizantele sunt de 2 tipuri :

Curarizante anti-depolarizante

Aționează ca antagoniști ai RN muscular, produc de la început relaxare a musculaturii striate. În cazul supradozării se administrează ca antidot anti-colinesterazicele reversibile.

1. D-tubocurarina
2. Galamina
3. Pancuroniu

Curarizante depolarizante

Produc inițial stimularea RN muscular, manifestat prin fasciculație musculară urmată rapid de epuizare RN și relaxare musculaturii striate, în supradozarea lor este absolut contraindicată administrarea de anticolinesterazice.

1. Suxametoniu (succinil-colina)
 - este formată din 2 molecule de acetilcolină cuplate între ele
 - este rapid degradată de colinesteraze, din acest motiv are efecte de foarte scurtă durată.
2. Decametoniu

DOMENIUL ADRENERGIC

FARMACOLOGIE

Reprezintă toate sinapsele care folosesc ca neurotransmițător catecolaminele. Catecolaminele sunt :

1. Adrenalina
2. Noradrenalina
3. Dopamina

Domeniul adrenergic are 2 componente : nervoasă și umorală.

Umorală - reprezentat de medulo-suprarenală care secretă în circulație un amestec de adrenalină și noradrenalină. Sinteza catecolaminelor se face începând de la tirozină care este transformată în dopamină apoi în noradrenalină care la rândul ei se transformă în adrenalină.

După sinteză catecolaminele sunt depozitate în vezicule presinaptice de depozit din care sunt eliberate în fanta sinaptică în momentul depolarizării membranei presinaptice și sub influența ionilor de Ca^{+2} .

Catecolaminele acționează pe receptorii adrenergici. Receptorii adrenergici sunt receptori în serpentină și sunt de 4 tipuri:

- $R\alpha_1$
- $R\alpha_2$
- $R\beta_1$
- $R\beta_2$

Receptorii α_1

- produc vasoconstricție
- mitriază prin contracția musculaturii radiare a irisului
- stimularea tractului genito-urinar, datorită stimulării fosfatidial-inozitolic cu creșterea concentrației calciului intracelular

Receptorii α_2

- sunt de 3 tipuri :
 - $R\alpha_2$ postsinaptici : produc relaxarea tractului digestiv, creșterea secreției salivare, scad secreția de insulină și renină
 - $R\alpha_2$ presinaptici : care când sunt stimulați determină inhibarea eliberării de catecolamine (au rol într-un mecanism de feed-back negativ (-) simpatic)
 - $R\alpha_2$ extrasinaptici : sunt descriși în principal la nivelul trombocitelor și produc creșterea agregării trombocitare
- efectele $R\alpha_2$ sunt produse prin inhibarea adenilat-ciclazei cu scăderea consecutivă a cantității de AMPc (adenilat monofosfat ciclic)

Receptorii β_1

- produc stimularea tuturor funcțiilor cardiace (frecvența, viteza de conducere, forța de contracție, consum de oxigen)
- mai produc stimularea SNC cu anxietate și creșterea secreției de renină

Receptorii β_2

- produc vasodil., bronhodil., relaxarea tractului genito-urinar (relaxarea uterului se numește efect tocolitic)
- mai produc tremor al extremităților, cresc secreția de insulină, glucagon, cresc gluconeogeneza și glicogenoliza având efect hiperglicemiant

Efectele β_1 și β_2 sunt produse prin activarea adenilat-cilazei cu creșterea AMPc celular.

Terminarea efectului adrenergic se datorează recaptării în terminația presinaptică prin mecanisme active și parțial datorită degradării catecolaminelor prin 2 sisteme enzimatică :

- MAO (mono-amin-oxidaza) care este predominantă în mitocondrii
- COMT (catecol-o-metil-transferaza) predominantă în citoplasmă

FARMACOLOGIE

Indiferent de succesiunea în care acționează cele două sisteme enzimatic, produsul final de metabolizare este acidul vanil-mandelic care se elimină urinar, dozarea acestuia din urmă dă informații referitoare la tonusul simpatic.

SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ÎN DOMENIUL ADRENERGIC

Simpato-mimetice

Sunt substanțe care produc efecte similare stimulării adrenergice.

Sunt de 2 tipuri :

Simpato-mimeticele directe

Acționează ca agoniști ai receptorilor adrenergici, pentru ca o substanță să se poată fixa pe R adrenergici, ea trebuie să aibă în moleculă cele 2 grupări oxidil fenolice, în plus mărirea radicalului de la grupărea aminică, influențează și el fixarea pe R adrenergici, cu cât acesta este mai mare substanța va stimula mai puțin $R\alpha$ și mai mulți $R\beta$, în special $R\beta_2$.

Adrenalina (epinefrină)

- este o catecolamină, stimulează toți receptorii adrenergici
- produce în principal : vasoconstricție, stimularea cardiacă și vasodilatație coronariană
- este indicată în tratamentul :
 - o șocului anafilactic, în acest caz este utilă deoarece produce stimulare cardiacă, vasoconstricție, bronhodilatație
 - o crizelor severe de astm bronșic deoarece produce bronhodilatație
 - o hemoragiilor ca hemostatic deoarece produce vasoconstricție
 - o pentru potențarea (crește efectul) efectului anestezicelor locale prin vasoconstricție
- reacții adverse : tahicardii, aritmii cardiace, chiar fibrilație ventriculară
- adrenalina nu este utilă administrată intern deoarece oxidilii-fenolice sunt repede degradați de enzimele digestive prin sulfatare, în plus ea determină o polaritate crescută a moleculei din acest motiv ea nu se poate absorbi din tubul digestiv
- administrarea se face numai injectabil intravenos sau subcutanată.

Noradrenalina (norepinefrina)

- este o catecolamină care stimulează $R\alpha_1$, $R\alpha_2$ și foarte puțin $R\beta_1$
- principalul efect este vasoconstricția
- principala utilizare terapeutică este în tratamentul colapsului administrată prin perfuzie intravenoasă
- noradrenalina nu poate fi administrată intern din aceleași motive ca și adrenalina
- reacții adverse :
 - o hipertensiune severă cu accidente vasculare cerebrale sau coronariene
 - o vasa spasm la locul injectării cu tulburări ischemice, în acest caz se administrează fentalamină ca antidote

Fenilefrina

Etilefrina

Metoxamina

Metaraminol

Izoprenalina

- este o catecolamină sintetică care stimulează $R\beta_1$ și $R\beta_2$
- produce bronhodilatație și stimulare cardiacă
- indicații :

- sunt amine necatecolice de sinteză care stimulează $R\alpha_1$ producând vasoconstricție, efectele sunt de intensitate medie și de durată relativ lungă,
- sunt indicate în tratamentul colapsului și al hipotensiunii ortostatice, ca
- reacții adverse pot produce crize hipertensive severe cu accidente vasculare

FARMACOLOGIE

- tratamentul astmului bronșic prin administrație sublinguală și inhalator
- în tratamentul unor forme de insuficiență cardiacă administrate intravenos
- reacții adverse : tahiaritmii, palpitații, crize anginoase

Dobutamina

- stimulează numai $R\beta_1$
- este indicată în tratamentul șocului cardiogen
- se administrează în perfuzie intravenoasă

Dopamina

- stimulează receptorii dopaminergici periferici și $R\alpha_1$ și $R\beta_1$
- produce : stimulare cardiacă, vasoconstricție periferică, vasodilatație splenică (în teritoriul digestiv)
- este indicată în tratamentul colapsului
- se administrează în perfuzie intravenoasă

Salbutamol : are structură de saligenină

Derbutalina

Fenotecol

Orciprenalina

- au structură de rozercinol



- sunt substanțe care stimulează $R\beta_2$
- produc bronhodilatație și relaxare uterină
- indicații terapeutice :
 - în tratamentul astmului bronșic
 - pentru profilaxia nașterilor premature și a iminenței de avort datorită efectului tocolitic
- reacții adverse :
 - administrate injectabil pot produce:
 - tahiaritmii
 - palpitații
 - crize anginoase
 - mai pot determina anxietate
 - tremor al extremităților (membre)
- contraindicații :
 - la pacienții cu cardiopatie ischemică
 - la pacienții cu tahiaritmii

Simpato-mimeticele indirecte

Sunt substanțe care acționând prin mecanisme diferite determină creșterea cantității de catecolamine la nivelul sinapselor adrenergice.

L-dopa

- este un precursor al catecolaminelor
- acționează prin creșterea aștezei de catecolamine
- este folosită ca medicament anti-parkinson-ian dopaminergic în boala Parkinson

Efedrina

- acționează în principal prin creșterea eliberării de catecolamine

FARMACOLOGIE

- structura sa este caracterizată prin lipsa oxhidrililor fenolici, din acest motiv substanța nu se poate fixa direct pe receptorii adrenergici
- lipsa oxhidrililor fenolici face ca substanța să aibă o polaritate scăzută, motiv pentru care se absoarbe din tubul digestiv
- datorită lipsei oxhidrililor fenolici substanța este stabilă la acțiunea enzimelor digestive
- efecte :
 - o produce stimularea SNC
 - o produce stimulare cardiacă și vasoconstricție
 - o produce bronhodilatație și stimularea musculaturii scheletice
- indicații :
 - o în tratamentul hipotensiunii
 - o în tratamentul astmului bronșic
 - o în tratamentul miasteniei gravis
 - o aplicată local pe tegumente samucoase este indicată în tratamentul hemostatic (oprirea sângerărilor) dau decongestiv (scăderea edemului) al mucoaselor conjunctivale și nazale
- reacții adverse : insomnie, agitație, hipertensiune
- folosirea îndelungată produce tahifilaxie (toleranță instalată rapid) din acest motiv efedrina nu trebuie folosită mai mult de 7-10 zile
- se administrează inern sau injectabil sau în aplicații locale pentru efectele topice
- contraindicații : la copii, în sarcină, la cardiaci, la hipertensivi

Nafazolina

- are aceleași proprietăți ca efedrina, dar este mult mai toxică, din acest motiv nu este folosită sistemic
- se administrează local conjunctival sau nazal ca decongestiv sau hemostatic
- este contraindicată la copii

Amfetamina	}	- sunt substanțe cu efecte stimulante psiho-motorii anorexigene (lipsă de pofță de mâncare) și simpatomimetice datorită creșterii eliberării de catecolamine
Metil fenidatul		
Amfepramona		

Imipramida	}	- sunt substanțe cu structuri triciclice, folosite ca antidepresive - acționează prin împiedicarea recaptării catecolaminelor
Amitriptilina		
Nortriptilina		

Cocaină

- este un anestezic local cu structură esterică
- are și efecte simpatomimetice datorate împiedicării recaptării catecolaminelor prin blocarea sistemului transportor de la nivelul membranei presinaptice
- datorită efectelor simpato-mimetice cocaina nu poate fi administrată ca anestezic injectabil deoarece produce vasoconstricție marcată cu ischemie și necroză, este folosită ca anestezic numai în aplicații locale în ORL
- administrarea cronică a cocainei determină dependență psihică numită cocainomanie, tratamentul cocainomaniei se face prin oprirea bruscă a administrării de cocaină.

	}	- sunt substanțe folosite ca antidepresive, acționează prin inhibarea MAO (mono amin oxidazei) se mai numesc și inhibitori de mono amin oxidaze (IMAO)

Tranilcipramina

Fenelzina

Simpato-litice

Sunt substanțe care împiedică efectele stimulării adrenergice

Sunt de 2 tipuri :

- Simpato-liticele directe
- Simpato-liticele indirecte

Simpato-liticele directe

Aționează ca antagoniști ai receptorilor adrenergici.

Talazolina

- blochează $R\alpha_1$ și $R\alpha_2$
- produce (efecte) :
 - o vasodilatație
 - o tahicardie prin mecanism reflex
 - o creșterea peristaltismului digestiv și a secrețiilor gastrice prin efecte parasimpatomimetice și histamina eliberatoare
- este folosită în tratamentul :
 - o feocromocitomului (tumoare de suprarenală care secretă în exces catecolamine)
 - o sindromelor vasospastice (sindrom RAYNAUD)
- reacții adverse : hipotensiune, tahiaritmii, tulburări ischemice în teritorii cu arteroscleroză, pirozis, ulcer gastric
- contraindicații : la cei cu arteroscleroză avansată coronariană sau cerebrală și la cei cu ulcer
- substanța nu poate fi folosită ca antihipertensiv din cauza tahicardiei reflexe pe care o produce datorită blocării $R\alpha_2$ presinaptice

Fentolamina

- blochează $R\alpha_1$ și $R\alpha_2$
- are aceleași proprietăți ca și talazolina, nu are însă efecte parasimpato-mimetice și este mai bine suportată

Prazosin

- blochează selectiv $R\alpha_1$, producând vasodilatație, nu determină tahicardie reflexă deoarece nu blochează $R\alpha_2$ presinaptici
- este folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale cronice
- reacții adverse : produce fenomenul de prima doză caracterizat prin colaps și lipotimie, din acest motiv prima doză trebuie administrată sub controlul medical.

Propanololul

- blochează $R\beta_1$ și $R\beta_2$
- este folosit ca anti-hipertensiv deoarece prin blocarea β_1 scade debitul cardiac și secreția de renină, iar prin blocarea unor $R\beta$ în SNC scade controlul simpatic periferic
- este folosit ca anti-anginos deoarece prin blocarea $R\beta_1$ scade consumul de oxigen al cordului
- este folosit ca anti-aritmic deoarece împiedică influențele simpatic cardio-stimulatoare
- este folosit ca anti-migrenos deoarece prin blocarea $R\beta_2$ împiedică vasodilatație cerebrală marcată
- se administrează intern sau injectabil

FARMACOLOGIE

- reactii adverse : hipotensiune, bradicardie (scăderea frecvenței cardiace), blocuri, bronho-spasm, vaso-spasm
- contraindicații :
 - o la hipotensivi
 - o la bradicardici
 - o în insuficiența cardiacă acută
 - o la asmatici
 - o cei cu sindroame vasospastice
 - o la diabetici în tratamentul cu anti-diabetice

Atenolol }
Metoprolol } { - blochează selectiv $R\beta_1$, au aceleași indicații ca și propanololul, au însă avantajul că pot fi folosite la astmatici și la cei cu sindroame vasospastice

Simpato-liticele indirecte

Sunt substanțe care acționând prin mecanisme diferite, scad cantitatea de catecolamine în sinapsele adrenergice.

Alfa-metil dopa

- duce la sinteză de alfa-metil noradrenalină și alfa-metil adrenalină, neuro-transmițători falși cu efecte inhibitorii
- produce vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale
- este folosită ca antihipertensiv
- se administrează intern

Goanetidina

- este un alcaloid vegetal care împiedică eliberarea de catecolamine
- produce vasodilatație
- este folosită în tratamentul cronic al formelor severe de hipertensiune arterială
- reactii adverse : hipotensiunea, tulburări ischemice

Rezerpina

- este un alcaloid vegetal
- împiedică recaptarea catecolaminelor în veziculele presinaptice de depozit, determinând epuizarea veziculelor presinaptice
- este folosită ca anti-hipertensiv atât ca tratament cronic administrată intern cât și ca tratament de criză administrată injectabil
- are și efecte anxiolitice (scade stress puternic) și neuroleptice (anti-psihoză)
- reactii adverse :
 - o hipotensiune
 - o scăderea fluxurilor plasmatice tisulare inclusiv în teritoriul renal
 - o sedare, somnolență
- contraindicații :
 - o în insuficiența renală
 - o la pacienții cu arteroscleroză avansată

Clonidina

- este un agonist selectiv al $R\alpha_2$
- prin stimularea unor $R\alpha$ în SNC, determină scăderea tonusului simpatic periferic, iar prin stimularea $R\alpha_2$ presinaptici scade eliberarea de catecolamine în periferie
- produce vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale
- este folosită ca anti-hipertensiv
- reactii adverse : hipotensiune, sedare, somnolență

FARMACOLOGIE

- contraindicații : tratamentul nu trebuie oprit brusc deoarece pot apare crize hipertensive
Aparatul cardio-vascular

Medicația tonică cardiacă

Sunt substanțe care produc în principiu creșterea forței de contracție a cordului și sunt indicate în tratamentul insuficienței cardiace.

În această categorie sunt cuprinse :

- A. Glicozidele tonice cardiace
- B. Simpatomimetice β_1 stimulante
- C. Teofilina

Glicozidele tonice cardiace

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

Ele produc la nivelul cardio-vascular următoarele efecte :

- cresc forța de contracție a inimii (efect inotrop pozitiv); datorită acestui efect ele sunt folosite în tratamentul insuficienței cardiace
- scad conducerea atrio-ventriculară (efect dromotrop negativ); datorită acestui efect ele sunt utile în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare, dar pot produce ca reacții adverse diverse blocuri atrio-ventriculare, acestea sunt produse prin mecanism vagal și sunt tratate prin administrare de atropină
- scad frecvența cardiacă (efect cronotrop negativ)
- favorizează aritmiile ectopice (efect batmotrop pozitiv); din acest motiv ele pot produce ca reacții adverse aritmii ventriculare severe, mai frecvent produc bigeminism; aritmiile produse de digitalice se tratează cu antiaritmice care nu scad conducerea atrio-ventriculară ,cum sunt Fenitoina și Mexiletina
- pe ECG digitalicele produc creșterea intervalului RR și intervalul PR, scurtează durata complexului QRS și produc modificări de fază terminală cu subdenivelare a segmentului ST și aplatizarea sau negativizarea undelor T; modificări asemănătoare cu cele produse de ischemie
- la nivel vascular la omul normal produce vasoconstricție cu creșterea rezistenței periferice și care împiedică creșterea debitului cardiac, la cei cu insuficiență cardiacă produc vasodilatație cu creșterea marcată a debitului cardiac

Mecanism de acțiune : Digitalicele blochează Na^+/K^+ - ATP-aza, rezultă acumulare de sodiu intracelular care activează pompa $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ care scoate Na^+ și introduce Ca^{2+} în celulă rezultând în final creșterea Ca^{2+} intracelular care favorizează contracția.

Indicații :

- în tratamentul insuficienței cardiace
- în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare

Reacții adverse :

- blocuri cardiace
- aritmii
- tulburări digestive
- tulburări de vedere
- cefalee

Contraindicații :

- în miocardiopatia
- hipertrofia obstructivă

FARMACOLOGIE

- în sindromul WPW (în sindroame de preexcitație)
Digitalicele au o cinetică de ordinul I (toate medicamentele cu excepția alcoolului au o cinetică de ordinul I). Din puncte de vedere cinetice digitalicele se împart în 2 grupe :

1. Digitalice cu acțiune lentă și durată lungă
2. Digitalice cu acțiune rapidă și durată scurtă

Digitalice cu acțiune lentă și durată lungă

Sunt de ales în tratamentul de întreținere la pacienții care uită să ia medicamentele, au risc mult de acumulare și reacții toxice, din această cauză sunt contraindicate la pacienții cu risc de acumulare (în insuficiență hepatică).

Digitoxina

- are o singură grupare hidroxil în moleculă
- se administrează numai intern
- se absoarbe din tubul digestiv
- se leagă de proteinele plasmatic
- este eliminată prin metabolizare hepatică

Digitalice cu acțiune rapidă și durată scurtă

Sunt folosite în tratamentul urgențelor sau ca tratament de întreținere, sunt de ales la pacienții cu risc de acumulare.

Digoxina

- are 2 grupări hidroxile în moleculă
- se administrează intern sau injectabil
- se absoarbe bine din tubul digestiv
- se leagă moderat de proteinele plasmatic
- se elimină predominant renal

Lantozida C

- este asemănătoare digoxinei

Deslanozida

Strofantina G

- are 4 grupări hidroxil în moleculă
- nu se absoarbe în tubul digestiv – se administrează injectabil
- nu se leagă de proteinele plasmatic
- nu se elimină renal

Simpatomimetice β_1 stimulante

Se folosesc substanțe cu acțiune β_1 stimulante care 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.

Adrenalina

Izoprenalina

Dobotamina

Dobamina

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 adenoza.

Indicații terapeutice :

- în tratamentul unor forme de insuficiență cardiacă

FARMACOLOGIE

- 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

Injecția 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

Medicația antianginoasă

Sunt substanțe utile în tratamentul profilactic sau curativ al anginei pectorale.

Tratamentul antianginos poate acționa prin coronarodilatație cu creșterea aportului de O₂ la nivel cardiac sau prin scăderea consumului de O₂ al cordului care se poate realiza prin deprimarea activității cardiace sau prin scăderea muncii inimii prin scăderea postsarcinii (vasodilatație arterială) sau prinscăderea presarcinii (vasodilatație venoasă).

Din punct de vedere al coronarodilatației este utilă numai silatarea coronarelor mari, dilatarea coronarelor mici este dezavantajoasă deoarece poate produce fenomenul de furt sangvin coronar care agravează angina.

În tratamentul antianginos se folosesc :

- A. Nitrații organici
- B. Blocantele β adrenergice
- C. Blocantele canalelor de calciu
- D. Alte antianginoase

Nitrații organici

Produc :

- vasodilatație pe coronarele mari,
- creșterea aportului de O₂ la nivel cardiac
- dilatație venoasă cu scăderea presarcinii.

Mecanisme de acțiune : cresc producerea de oxid nitric (factor endotelial vasodilatator) cu efecte vasodilatatoare.

Nitrații se absorb bine în tegumente sau mucoase, însă sunt repede metabolizați la primul pasaj hepatic, din acest motiv sunt administrate doze mari care depășesc capacitatea ficatului de metabolizare și determină concentrații plasmatice sistemice active.

Reacții adverse :

- cefalee
- senzația de căldură facială
- hipotensiune care poate produce tahicardie reflexă care reactivează angina

Tratamentul cronic cu nitrați determină toleranță.

Nitroglicerina

- se administrează sublingual ca tratament de criză sau intern sau tegumentar ca tratament profilactic

FARMACOLOGIE

Izosorbid dinitralul

- se administrează sublingual ca tratament de criză sau intern ca tratament de fond
- Pentaeritritil tetranitratul
- se folosește administrat intern ca tratament de fond

Blocantele β_1 adrenergice

Scad frecvența cardiacă prin blocarea β_1 adrenergică și astfel scad consumul de O_2 al cordului. Sunt de ales în tratamentul profilactic al anginei stabile de effort.

Propranolol
Atenolol
Metoprolol

} Domeniul adrenergic

Blocantele canalelor de sodiu

Nifedipina

- produce vasodilatație arterială cu scădere a postsarcinii și vasodilatație pe coronarele mari cu scăderea aportului de O_2 .
- reacții adverse : cefalee, hipotensiune, uneori tahicardie reflexă

Verapamil
Diltiazem

- sunt blocante ale canalelor de Ca^{2+} care pe lângă efectele nifedipinei produc și deprimarea cardiacă cu scăderea consumului de O_2
- blocantele canalelor de Ca sunt folosite ca tratament profilactic în angina pectorală vasospastică (prins meta), iar cele cu acțiune deprimantă cardiacă sunt folosite în tratamentul de fond – în angina pectorală stabilă de effort
- Verapamil și Diltiazem pot produce ca reacții adverse : hipotensiune, bradicardie, blocuri, decompensare cardiacă
- contraindicații : la pacienții cu insuficiență cardiacă

Alte antianginoase

Dipiridamolul

- este puțin util ca antianginos deoarece dilată coronarele mici
- are însă efecte antiagregante plachetare, din acest motiv este utilizat pentru profilaxia trombozelor arteriale

Amrinona
Milrinona

} - sunt substanțe cu acțiune deprimantă cardiacă folosite ca antiaritmice și antianginoase
Medicația antiaritmică

Sunt substanțe utile în tratamentul profilactic sau curativ al aritmiilor cardiace produse în focare ectopice sau prin mecanisme de reintrare.

Antiaritmicele se împart în 4 clase :

Antiaritmicele(AA) care blochează canalele de Na^+

Acestea se împart în 3 subclase :

AA care cresc durata potențialului de acțiune

Chinidina

- este un antiaritmie cu spectru larg folosit în tratamentul aritmiilor atriale și ventriculare
- se administrează numai intern
- crește durata complexului QRS
- are proprietăți parasimpato-mimetice datorită cărora poate determina tahicardie

FARMACOLOGIE

Procainamida

Disopiramida

Lidocaina (Xilina)

- AA care scurtează durata potențialului de acțiune
- au proprietăți asemănătoare chinidinei, dar pot fi administrate și injectabil
- determină scurtarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare, însă raportul perioadei refractare supra durata potențialului de acțiune este crescută
 - este antiaritmie util numai în tratamentul aritmiilor ventriculare
 - este de ales pentru profilaxia aritmiilor la pacienții cu infarct miocardic deoarece deprimă în principal numai miocardul bolnav
 - se administrează injectabil, intravenos, administrarea internă nu este utilă deoarece este rapid metabolizată la primul pasaj hepatic
 - scade puțin conducerea atrio-ventriculară
 - reacții adverse :

- hipotensiune
- convulsii
- reacții alergice

Fenitoina

Mexiletina

Flecainida

- AA care nu influențează perioada potențialului de acțiune
- au proprietăți asemănătoare ca ale lidocainei, dar pot fi administrate și intern,
- nu scad conducerea atrio-ventriculară, din acest motiv sunt de ales în tratamentul aritmiilor produse de digitalice
- este un antiaritmie util în tratamentul aritmiilor ventriculare severe
 - este considerat de rezervă deoarece are risc numai aritmogenice

Blocantele β adrenergice

Împiedică influențele cardiostimulatoare datorită blocării receptorilor β_1 cardiace. Sunt de ales în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare produse prin hipertonie simpatică cum sunt cele de la hipertiroidieni.

Propranolol

Atenolol

Metoprolol

Domeniul Adrenergic

Antiaritmice care cresc caracteristic durata PA

Amiodarona

- este un compus iodat de sinteză cu acțiune vasodilatatoare și deprimantă cardiacă
- este util în tratamentul aritmiilor ventriculare severe
- se administrează intern
- se acumulează lent în organismul, din această cauză tratamentul trebuie făcut cu pauze compensatorii
- reacții adverse : produce modificarea testelor tiroidine hipo sau hiper tiroidie, depuneri pigmentare corneene sau tegumentare
- este contraindicată la tiroidieni și la cei cu insuficiență hepatică

Bretil

- este un compus cu acțiune deprimantă cardiacă
- folosit în tratamentul aritmiilor ventriculare severe

Blocantele canalelor de calciu

Sunt utile ca antiaritmice numai compușii cu acțiune deprimantă cardiacă

Sunt utile în tratamentul aritmiilor supraventriculare și joncționale. Acționează prin deprimarea nodului sinusal și a celui atrio-ventricular.

FARMACOLOGIE

Verapamil
Diltiazem

} reacții adverse : bradicardie, blocuri, hipotensiune
} contraindicații : în insuficiența hepatică și cea cardiacă
} Medicația anti-hipertensivă

Sunt substanțe utile în tratamentul hipertensiunii arteriale. Complanța pacientului la tratamentul cu anti-hipertensive este mică deoarece boala este în general asimptomatică, iar tratamentul se face cu 2 sau mai multe anti-hipertensive care costă mult și produc frecvent reacții adverse.

În tratamentul antihipertensiv se folosesc :

- A. Substanțe cu acțiune simpato-litică
- B. Blocante ale canalelor de calciu
- C. Vasodilatatoare musculotrope
- D. Inhibitori ai enzimei de conversie
- E. Diuretice

Substanțe cu acțiune simpatolitică

Simpatoliticele prin acțiune centrală

- nu scad fluxul plasmatic renal, din acest motiv pot fi folosite la pacienții cu insuficiență renală

- sunt simpatolitice indirecte :

Alfa – Metil Dopa

Clonidina

Ganglioplegice

- sunt folosite în tratamentul urgențelor hipertensive severe
- scad fluxul plasmatic tisular, inclusiv la nivel renal
- sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență renală

Trimetafen – substanță ganglionară

Blocantele terminațiilor periferice adrenergice

- sunt simpatolitice indirecte :

Rezerpina

Guanetidina

β – blocantele

- sunt simpatolitice directe :

Propranolol

Atenolol

Metoprolol

Blocantele α_1 adrenergice

Prazosin - simpato litice directe

Blocante ale canalelor de calciu

Nifedipina

- produce vasodilatație arterială cu scăderea tensiunii
- administrată intern este folosită ca tratament de fond, iar administrată sublingual este folosită ca tratament de criză

Verapamil

Diltiazem

} - produc vasodilatație arterială și deprimă cordul cu scăderea
} debitului cardiac

FARMACOLOGIE

Vasodilatatoarele musculotrope

Produc vasodilatație prin acționare directă asupra fibrelor musculare netede

Hidralazina
Dihidralazina

Minoxidilul
Diazoxidul
Nitroprusiatul de sodiu

{ cresc influxul plasmatic tisular inclusiv în teritoriul renal, pot fi utile și în tratamentul insuficienței cardiace
{ ca reacții adverse pot produce hipotensiune și sindromul lipoid
{ - sunt folosite în general în tratamentul urgențelor hipertensive, se administrează injectabil

Inhibitori ai enzimelor de conversie

Sunt substanțe care blochează peptidil-peptidaza (enzimă de conversie); și împiedică transformarea angiotensinei I în angiotensină II, determină creșterea reninemei. Sunt folosite ca antihipertensivi și în tratamentul insuficienței cardiace.

Captopril
Enalapril

Diuretice

Sunt substanțe care cresc eliminarea de sodiu și apă prin acțiunea la nivel renal.

Diureticele sunt împărțite în 4 categorii :

- A. Diuretice diazinice
- B. Diuretice de ansă
- C. Diuretice antialdosteronice
- D. Diuretice osmotice

A,B și C determină scăderea volemiei și sunt folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale și în tratamentul insuficienței cardiace.

Diureticele diazinice

- au efecte lente și de durată medie sau lungă
- acționează prin împiedicarea reabsorbției sodiului și a apei la nivelul segmentului de diluție al Ansei Henle
- dozele mari inhibă anhidraza carbonică, determinând alcalinizarea urinei
- urina produsă este de volum crescut, bogată în Na, K, Cl, Mg, dar săracă în calciu (diazidele scad eliminarea renală de calciu)
- urina este concentrată și alcalină
- diazidele nu sunt active la pacienții cu filtrat glomerular redus (la pacienții cu insuficiență renală)
- indicații :
 - datorită acțiunii diuretice sunt indicate ca antihipertensive pentru tratamentul edemelor și în tratamentul insuficienței cardiace
 - deoarece concentrează urina sunt indicate în tratamentul diabetului insipid nefrogen
 - deoarece scade eliminarea renală de Ca sunt indicație în tratamentul litiazei renale calcice (piatră la rinichi) și în tratamentul hipercalcimiei
- reacții adverse :
 - hipokalemie, diazidele sunt diuretice care pierd K din acest motiv trebuie suplimentat aportul de K sau se asociază cu diuretice antialdosteronice
 - deshidratare
 - creșterea glicemiei
 - creșterea uricemiei
- contra indicații :

- în insuficiența renală
 - în sarcină
 - la diabetici
 - la alergice la compușii respectivi
 - la cei cu gută
- diazidele se administrează intern, și sunt folosite doar în tratamentul cronic
- Hidroclordiazida
Clortalidona
Clopamida
- Diureticele de anșă
- au efecte de durată mai lungă, din această cauză sunt mai avantajoase în tratamentul antihipertensiv*
- sunt compuși care împiedică reabsorbția sodiului și a apei pe toată porțiunea ascendentă a Ansei Henle (împiedică astfel atât procesul de diluare cât și pe cel de concentrare al urinei)
 - urina produsă este de volum crescut, bogată în Na, K, Ca, Mg, Cl, și este hipotonă
 - sunt diuretice care pierd K din organism
 - au efecte rapide, intense și de durată scurtă
 - sunt folosite atât în urgențe, administrate injectabil intravenos cât și ca tratament cronic administrate intern
 - sunt active și în cazul unui filtrat glomerular redus
 - indicații :
 - în tratamentul edemelor severe (edem pulmonar, etc.)
 - în tratamentul hipertensiunii arteriale
 - în tratamentul insuficienței cardiace
 - în tratamentul insuficienței renale (cu condiția să nu fie anuric pacientul)
 - în tratamentul intoxicațiilor cu substanțe ce se elimină renal
 - reacții adverse :
 - hipocalcemie
 - hipotensiune
 - creșterea glicemiei și a glicuriei (mai puțin în cazul diazidelor)
 - la doze mari pot produce surditate și afectare renală
 - contra indicații :
 - la pacienții cu obstrucții mecanice pe căile urinare
 - la pacienții cu insuficiență renală în stadiul anuric
 - în primul trimestru de sarcină
- Diuretice antialdosteronice
- sunt substanțe care prin acțiunea la nivelul tubului contort distal împiedică efectele aldosteronului de reținere în organism a sodiului și a apei prin schimburi cu K și H⁺
 - efectul lor depinde de prezența aldosteronului în plasmă și este direct proporțional cu concentrația aldosteronului
 - antialdosteronicele cresc caracteristic raportul Na / K urinar
 - ele sunt diureticele care economisesc K, din acest motiv este contraindicată asocierea lor între ele sau cu săruri de K
- Spironolactona
- acționează ca antagonist al aldosteronului
- Amilorid
Triamteren
- Diureticele osmotice
- acționează prin mecanism invers aldosteronului, nu sunt antagoniști*
- sunt substanțe care filtrează glomerular, nu se reabsorb în tubi și rețin o cantitate mare de apă în tubi prin forțe osmotice

FARMACOLOGIE

- indicații :
 - în edemul cerebral
 - în criza acută de glaucom
 - în insuficiența renală în stadiul preanuric
 - în intoxicațiile cu substanțe eliminate renal
- contraindicații :
 - deoarece produc creșteri temporare ale volemiei, sunt contraindicate în insuficiența cardiacă,
 - în cazul obstrucțiilor mecanice pe căi urinare,
 - la pacienții cu insuficiență renală în stadiul anuric

Manitol

- se administrează injectabil intravenos

Medicația antiulceroasă

În tratamentul ulcerului se folosesc :

- I. Antiacide
 - II. Inhibitori ai secreției gastrice
 - III. Protectoare ale mucoasei
- Antiacide

Sunt substanțe care neutralizează acidul clorhidric împiedicând acțiunea clorhidropeptică asupra mucoasei.

Toate antiacidele alcalinizează urina.

Antiacidele se împart în două categorii :

Antiacidele nesistemice

- sunt antiacide care se absorb puțin în tubul digestiv și nu produc alcaloză metabolică
- sunt :
 - săruri de Mg (magneziu) :
 - oxid de Mg
 - hidroxid de Mg
 - sulfat de Mg
 - au efecte antiacide care se instalează relativ lent și sunt de durată medie
 - produc diaree la pacienții cu insuficiență renală
 - Mg absorbit poate produce deprimare SNC
 - sărurile de Ca (calciu) :
 - carbonat de Ca
 - pot produce ca reacții adverse : constipație, hipercalciurie și litiază, creșterea gastrenemiei cu revenire a hiperacidității
 - sărurile de Al (aluminu) :
 - oxid de Al
 - hidroxid de Al
 - efecte lente și de durată lungă
 - ca reacții adverse pot produce constipație și pierderea de fosfați din organism

Antiacidele sistemice

FARMACOLOGIE

- se absorb din tubul digestiv și pot produce alcaloză sistemică
- este reprezentat de bicarbonatul de sodiu
- are efecte rapide, intense și de durată scurtă
- produce revenirea hiperacidității
- poate determina creșterea volemiei cu decompensări ale hipertensiunii arteriale sau ale insuficienței cardiace
- este contraindicată la hipertensivi și la cei cu insuficiență cardiacă

Inhibitori ai secreției gastrice acide Blocantele H₂ histaminergice

- prin blocarea receptorilor H₂ la nivelul celulelor parietale
- împiedică efectele histaminei de stimulare a secreției gastrice

Cimetidina

- are efecte inhibitoare enzimatiche hepatice, din acest motiv crește efectul altor substanțe metabolizate hepatic
- poate produce ginecomastie

Ranitidina

- are mai puține efecte adverse

Blocantele pompei protonice

- sunt substanțe care împiedică acțiunea pompei protonice de la nivelul celulelor parietale și astfel scad formarea de acid clorhidric
- sunt indicate în tratamentul :

- ulcerului gastric sau duodenal
- esofagitei de reflux
- sindromului Zollinger – Ellison

Omeprazol

- se administrează intern sub formă de capsule enterosolubile sau injectabil

Parasimpatolitice

1. Atropina
2. Pirenzepina

Inhibitori ai hidrolazei carbonice

- sunt substanțe care împiedică formarea de acid carbonic sub acțiunea hidrolazei carbonice
- sunt indicate ca :
 - antiulceroase,
 - antiepileptice,
 - antiglaucomatoase,
 - au efecte diuretice

Acetazolamida

- ca reacții adverse poate produce alergii și paraestezii ale extremităților

Antigastrinice

- sunt substanțe care blochează receptorii pentru gastrină de la nivelul celulelor parietale gastrice și împiedică efectele gastrinei de stimulare a secreției gastrice acide

Proglumida

Protectoare ale mucoasei

FARMACOLOGIE

Sunt substanțe care administrate intern în mediu acid gastric, formează pelicule protectoare la suprafața mucoasei favorizând astfel vindecarea ulcerului

Sărurile de bismut

Citrat de bismut coloidal

- ca reacții adverse poate produce :

- diaree sau constipație
- colorează scaunul în negru-brun
- dozele mari la pacienții cu insuficiență renală pot produce encefalopatie mioclonică

ANTIARITMICELE

Clasificarea antiaritmicelelor:		Mecanismul de acțiune	Efecte electrofiziologice
Clasa I	<u>IA</u> Chinidina Procainamida Disopiramida	Blocante ale canalelor de Na Intense	Incetineste faza 0 de Incetinesc faza de repolarizare 3 (mareste QRS, ST)
	<u>IB</u> Lidocaina Mexiletin Fenitoina Tocainida	Blocante ale canalelor de NA Modeste	Scurteaza faza 3 de repolarizare (↓ K)
	<u>IC</u> Propafenona Flecainida Encainida	Blocante ale canalelor de Na Intense	Incetineste marcat faza 0 de depolarizare Nu modifica faza de repolarizare (3)
Clasa II	Atenolol Propranolol Metoprolol	Blocheaza receptorii β_1 adrenergici	Creste durata potentialului de acțiune Creste timpul de repolarizare Deprima faza 4 de depolarizare diastolica lenta
Clasa III	Amiodarona Sotalol Tonsilat de Bretilin	Blocheaza canalele lente de K	Prelungeste faza 3 de repolarizare Prelungeste timpul de depolarizare (creste durata potentialului de acțiune)
Clasa IV	Verapamil Diltiazem	Blocheaza canalele de Ca	Scurteaza potentialul de acțiune Determina si efecte inotrop negative: deprima nodul sinusal – bradicardie, NAV – inhiba conducerea AV

Clasificarea dupa locul de acțiune:

NSA	Beta blocante Digoxin Chinidina Amiodarona Verapamil
NAV	Digoxin Beta blocante Verapamil Diltiazem
Cai accesorii	Disopiramida

FARMACOLOGIE

	Amiodarona Flecainidă
Ventriculi	Lidocaina Procainamida Beta blocante Amiodarona Chinidina Fenitoina Mexiletin

(Encainida, Flecainida, Propafenona, Lorcainid – IC). Cresc mortalitatea in IMA.

Antiaritmice neclasificate:

- atropina bradicardia sinusala
- adrenalina stop cardiac
- izoprenalina blocuri cardiace
- digoxina Fia
- adenzozina TPSV
- cl de calciu TV prin
- sulfatul de Mg - FiV, intoxicatie digitalica si torsada de varfuri

Alegerea antiaritmicelelor – probleme majore:

- genereaza noi aritmii
- creste riscul mortii subite (la cei cu FiV)
- proaritmie generata prin mai multe mecanisme

Proaritmiiile sunt citate mai ales la:

- clasa I (subclasa Ia)
- clasa III (mai ales sotalolul)

Incidenta creste in:

- hipoK (postdiuretice)
- hipoMg
- pe fond de bradicardie

Decl fenomene de postdepolarizare pe fond de bradicardie → torsada de varfuri → FiV

Produc alungirea QT:

- Chinidina
- Disopiramida
- Amiodarona
- Bepridil – antianginos
- Sotalol
- Prenilamina – antianginos
- Derivati triciclici
- Fenotiazine
- Eritromicina
- Antihistaminice: Astemizol, fexofenadina

QT prelungit: concentratie scazuta de K, Mg

Torsada varfurilor:

- geneza-blocante K
 - antihistaminice
 - fenotiazine

FARMACOLOGIE

- antidepresive triciclice
- ketoconazol
- dieta proteica lichida
- largirea QT → apar complexe ventriculare premature
→ aparitia unde U
- TV e responsabila de 20% dintr totalul mortilor subite
- tratament:
 - Preventie – accelerarea ritmului cardiac (isoprenalina/sonda de electrostimulare sistolica)
 - Sulfat de magneziu

INDICATII

- Ia ↓ vitezei fazei 0
prelungirea potentialului de actiune
↓ viteza de conducere
tahiaritmii atriale, atrioventriculare, jonctionale, ventriculare
- Ib ↓ durata potentialului de actiune
scurteaza faza 3
TV (lidocaina) (prevenirea FiV in IMA)
TV, aritmie ventriculara cronica
- Ic Deprima marcat faza 0
Ectopii ventriculare
Aritmii ventriculare refractare
Propafenona – spectru larg aritmic: AV, ASV, WPW, FiA
- II Deprima panta fazei 4 (deprima automatismul, frecventa si contactilitatea)
Tahicardii prin predominanta simpatoadrenergica (inclusiv in IMA)
FiA, FIA, tahicardie nodala reintranta
- III Prelungirea fazei 3 de repolarizare (prelungirea duratei potentialului de actiune si a perioadei refractare efective)
Tulburari de ritm postinfarct sau din ischemie (Sotalol)
Aritmii ventriculare cu risc vital, FiV (Bretilin)
FIV sau TPSV (amiodarona – toxicitate mare)
- IV Scaderea depolarizarii spontane (faza 4)
Scaderea vitezei de conducere AV
Scurtarea PA
TPSV (verapamil) sau scaderea frecventei cardiace in FiA

Scheme de tratament:

1/ Tahicardie sinusala

-tratamentul cauzelor sau inlaturarea factorilor favorizanti: durere, hipovolemie, IC, tireotxicoze, anxietate

-atenolol/metoprolol 25-100 mg/zi po

-verapamil (eliberare lenta) – 160-480 mg/zi po

2/ FiA si FIA

-probleme: aritmia in sine si complicatiile tromboembolice posibile

-prevenirea acestui risc:

FARMACOLOGIE

- initial: anticoagulante heparinice
 enoxaparin 1mg/kg c, 2x/zi
 dalteparin 120 UI/kg. 2x/zi maxim 10000 UI
 heparina obisnuita 5000 UI iv apoi perfuzie 1000 UI/ora
- ulterior: antocagulant de sinteza
 warfarina 5 mg/zi po sau
 aspirina 325 mg/zi are 30-50% din eficienta warfarinei
 acenocumarol 10-20 mg initial 2-3 zile, monitorizare in functie de timpul de protrombina (TQ 2'40" normal)
- prima optiune: mentinerea controlului frecventei si nu a ritmului FiV, controlul vrecventei ventriculare pe termen lung
 Atenolol/Metoprolol 25-100 mg/zi (metoprolol 2x/zi)
 Diltiazem 180-360 / Verapamil 160-480
- la varstnici, sedentari se poate administra suplimentar digoxina: 62.5 mcg corelat cu clearance creatinina
- controlul de urgenta al frecventei cardiace necesita
 Metoprolol 5-10 mg iv
 Esmolol 500 mcg/kg iv
 sau Verapamil 1 mg/min iv pana la 15 mg cu monitorizarea TA
- profilaxia se poate realiza cu beta blocante

Efecte adverse	majore	CI relative la boala de fond
Amiodarona	Extracardiace	Af pulmonare, hepatice, tulburări neurologice
Beta blocante	Caracteristice grupului	Astm, diabet, diabet insulini dependent
Calciu blocante	ICC, BAV	Disfunctie ventriculara, tulburari de conducere
Disopiramida	ICC, torsada de varfuri	Disfunctie ventriculara, prelungirea QT, hipoK
Frecaïnida	Creste mortalitatea postinfarct Bradiaritmie	Boala coronariana
Lidocaina	Extracardiace	Parkinson, af convultivante
Procainamida	Extracardiace	Artrita cronica
Propafenona	Extracardiace, ICC bradiaritmii	Disfunctie VS, tulburari de conducere
Chinidina	Torsada de varfuri	Prelungirea QT, hipoK

Efecte adverse ale antiaritmiceleor

		Contraindicatii
Amiodarona	Fibroza pulmonara Neuropatie periferica Disfunctie hepatica si tiroidiana Depozite corneene	Boala pulmonara Boala hepatica Neuropatie
Beta blocante	Exacerbare bronhospasm Hiperglicemie	Astm Diabet insulinodependent
Ca blocante	ICC, BAV	Disfunctie ventriculara

FARMACOLOGIE

		Culburari de conducere
Disopiramida	ICC TVf Retentie urinara Creste presiunea intraoculara	QT prelungit IR Glaucom
Flecainida	Creste mortalitatea postinfarct Bradiaritmii	Boala cardiaca Tulburari de conducere
Procainamida	Agranulocitoza	Artrita cronica
Lidocaina	Tremor	Parkinson
Propafenona	Bronhospasm ICC	Parkinson
Chinidina	Torsada de varfuri	QT> hK
Sotalol	Bronhospasm Torsada de varfuri	Astm Diabet insulinodependent QT>, hK

Contraindicatii:

Cardiace: IC: Disopiramida, flecainida
 Disfunctie sinusala sau AV: digitalice, verapamil, diltiazem, beta blocante, amiodarona
 WPW: tulburari de cord infranodulare: digitalice, verapamil, diltiazem, blocanti can Na, amiodarona
 QT prelungit: chinidina, procainamida, sotalol
 Transplant cardiac: amiodarona

Asocieri nerecomandate:

- IA + IB (canale Na activate) (canale Na inactivate)
 Ex Mexiletina + Chinidina
 Mexiletina + Procainamida
- Nu se asociaza compusi din aceeasi clasa
- Pentru intervalul QT prelungit nu se adauga IA sau amiodarona sau sotalol
- Nu se asociaza amiodarona cu beta blocant (efecte beta blocante aditive)

Cele mai frecvente asocieri: I + beta blocant (nu sotalol)

Alte asocieri:

- Propranolol cu flecainida (domina efectul proaritmie al flecainidei)
- Mexiletin/procainamida cu sotalol/amiodarona
- IA cu sotalol (date clinice incomplete)
- Mexiletin cu propranolol
- Chinidina cu verapamil (!hipotensiune)
- Verapamil cu disopiramida
- Propafenona cu chinidina/procainamida

Propafenona:

- Structura similara cu beta blocantele adrenergice
- Blocheaza intens si stabil canalele de Na

FARMACOLOGIE

- Blocheaza si canalele de K (ca si flecainida)
- Beta blocant adrenergic, scade Fc indusa de efort
- Minora lungire a QT
- Indicatii: TASV, WPW, aritmii ventriculare, FiA si FiV recurente

Farmacologie clinica

Digestiv I

- Ulcer peptic
 - Medicatie pentru:
 - Eradicarea HP
 - Antisecretoare
 - Antiacide
 - Protectoare
- Reflux gastroesofagian
 - Prokinetice
- Constipatia
 - Polizaharide – celuloza
 - Emoliente
 - Lubrifiante
 - Stimulante – laxative
 - Laxative osmotice
- Diareea
 - Antiinflamatoare
 - Opioide
 - Rehidratare
- Emeza

Medicatia antiulceroasa

Categorie mecanism	Exemple	Mecanism actiune
Antiacide	Mg, oxid, hidroxid	Neutralizare
Anticolinergice	Propantelina	Blocheaza receptorii muscarinici
Antagonisti receptori H2	Cimetidina	Blocheaza r H2
Prostaglandinele	Misoprostol	Scade AMPc, scade H
Protectoare	Sucralfat de bismut	Protejeaza mucoasa
Inhibitori ai pompei prot	Omeprazol	Supresie HP
Antimicrobiene	Claritromicin	Scade ATPaza (H, K)
		Scade H
		Anti HP

Farmacoterapia antiulceroasa

Ulcer si HP+(D=90-95%,G=50-80%)

Antisecretoare → Omeprazol 40 mg/zi
 → Lansoprazol 15-30 mg/zi

FARMACOLOGIE

→ Pantoprazol 40 mg/zi
Bl r H2 → Cimetidina 800 mg/zi noaptea
→ Ranitidina 300 mg/zi noaptea
→ Famotidina 40 mg/zi noaptea

Protectoare Prep bismut 525 mg x 4/zi

Antimicrobiene → Metronidazol 400 mg x 3/zi
sau
→ Tinidazol
→ Claritromicin 500 mg x 2/zi
sau
→ Amoxicilin 500 mg x 3/zi

PRIMA OPTIUNE

Durata standard: 2 saptamani
Eradicare 87-91%

Ulcer si HP-

Duodenal

Bl r H2 → Cimetidina 800 mg/zi noaptea
sau
→ Ranitidina 300 mg/zi noaptea
→ Famotidina 40 mg/zi noaptea
→ Nizatidina 300 mg/zi noaptea

Durata: 4-8 saptamani
Vindecare 80-95%

Gastric

Bl r H2 → Cimetidina 400 mg x 2/zi noaptea
sau
→ Ranitidina 150 mg x 2/zi noaptea

Durata: 10-12 saptamani
Vindecare: 90%
Control gastrosec + biopsie
Suspiciune: malign
Persistenta ulcer: rezectia

Ulcer Intoleranta la scaderea aciditatii

Sucralfatul (complex dizaharid cu hidroxid de aluminiu)
→ Adera la baza ulceratiei
→ Complex cu pepsina si sarurile biliare
→ Creste productia locala de bicarbonat
→ Creste productia de mucus
→ Supresia HP
→ Aciditatea modest redusa

FARMACOLOGIE

- Doze: 1 g x 4/zi, 1 h inaintea meselor si la culcare
- Durata: max 8 saptamani
- Tratament intretinere: 1 g/zi
- Ef secundare: constipatia

1. Ulcer activ

- Bl r H2 → Cimetidina 800 mg/zi
→ Ranitidina 300 mg/zi
→ Famotidina 40 mg/zi

Se administreaza intre cina si culcare

2. Inhibitori ai pompei de protoni – se administreaza dimineata, inaintea micului dejun

- Omeprazol 20 mg
- Lanzoprazol 30 mg
- Pandoprazol

3. Tratament de intretinere

- a. Bl r H2 → Cimetidina 800 mg/zi noaptea
→ Ranitidina 300 mg/zi noaptea
→ Famotidina 40 mg/zi noaptea

b. Inhibitori ai pompei de protoni

- Omeprazol 20 mg
- Lanzoprazol 30 mg
- Pandoprazol

c. Preventia ulcerului indus de AINS:

- Nisoprostol 200 mcg x 3/zi
- Inhibitori de pompa de proton

Interactiuni medicamentoase

Cimetidina scade activitatea citP450:

1. scade emtabolismul hepatic
2. scade emtabolismul benzodiazepinelor
3. bloc canalele de Ca
4. carbamazepina
5. labetolol
6. metoprolol
7. metronidazol
8. fenitoin
9. ADT
10. chinidina
11. teofilina

Ranitidina, Famotidina, Nizatidina nu inhiba citP450

Efecte adverse: cefalee, somnolenta, fatigabilitate, stari confuze, halucinatii, insomnie, greata, voma, discomfort digestiv, diaree, constipatie, trombocitopenie, alopecie, ginecomastie, inapetenta, artalgie.

FARMACOLOGIE

Efecte secundare

Cimetidina: Vezi mai sus + galactoree

Ranitidina, famotidina: nu interfera cu citP450, nu au efecte semnificative antiandrogenice

Omeprazolul, Lanzoprazol: hipergastrinemia secundara de rebound, hiperplazia mucoasei gastrice

Antiacide

Saruri de Al si Mg (hidroxid de Al si Mg)

Comp de Al – constipatie

Comp de Mg – diaree

Protectoare

→ Sucralfat

→ Bismut coloidal

→ Misoprostal

f bine tolerat

stimulare uterina, diaree, greata

Clasificarea compusilor antiemetici

Clasa	Exemple	Eficienta
Antagonisti de receptori 5HT ₃	Ondansetron Granisetron	Emeza indusa de citotoxice
Antagonisti de receptori antidopaminergici centrali	Metoclopramid Prometazina	Emeza indusa de citotoxice
Antagonisti de receptori H ₃	Ciclizina si alte antihistaminice	Voma vestibulara (rau de miscare)
Blocanti receptori muscarinici	Scopolamina	Rau de miscare
Agonisti de receptori canabinoizi	Dronabinol	Emeza prin citotoxice

Antiemetice

Fenotiazide

→ Proclorperazina

→ Prometazina

Antiemetice antihistaminice

→ Difenhidramina

→ Ciclizina

Diverse → Hidroxizina

→ Butirofenonele

→ Corticoizii – dexametazona, metilprednisolon

Antagonisti ai receptorilor 5HT₃

→ Ondansetron iv 0.15 mg/kg corp x 3 (la 4-8h)

→ Granisetron

→ Dolasetron

Ef adverse: proteinurie, antiem

Neostigmina – ef colinergice: salivatie, transpiratii, lacrimare, defecatie, crampe, agravarea astmului (Crampe abdominale, spasme ale musculaturii striate, hipersalivatie, mioză, uneori chiar stări de colaps)

Metoclopramid (Somnolenta, stare de oboseală, ameteli si uneori: cefalee, insomnie, agitatie, constipatie sau diaree, meteorism; fenomene extrapiramidale (indeosebi la copii si

FARMACOLOGIE

tineri): spasme faciale, mișcări involuntare, torticolis, simptome care de regulă cedează la întreruperea tratamentului; diskinezie tardivă în cazul unor cure prelungite; efecte endocrine: amenoree, galactoree, ginecomastie, hiperprolactinemie)

Domperidom (antagonist al dopaminei)- antidopaminergice: ef parkinsoniene, hiperprolactinemie, galactoree

Clasa	Exemple	Mecanism de actiune
Colinergice	Betanecolol Prostigmina si altele	Activitate muscarinica Creste Ach
Antidopaminergice	Domperidom	Antagonizeaza receptorii D2
Modulari receptori serotonina	Metoclopramid	Activeaza r 5HT4 Antagonism r D2
Compusi motilin-mimetici	Exitromicin (macrolide)	Activarea r motilina

Motilina este un hormon peptidic care exista in celulele musculare netede intestinale si este simulator al motilitatii superioare.

Antidiareice

- Tratament etiologic
- Tratament simptomatic:
 - Opiacee:
 - Difenoxilat (5mg x 4/zi)
 - Loperamid (4 mg inintial, 2 mg dupa fiecare evacuarte, max 16 mg/zi)
 - Codeina
 - Protectoare
 - Bismut subsalicilat (cp 2x max 8/zi)
 - Rehidratare orala
 - Solutie polielectrolitica (OMS) ce contine electroliti si glucoza

Acizii biliari

Steroizi naturali sintetizati in ficat

Efecte: - cresc fluxul biliar
- FB + asupra sintezei de colesterol
- faciliteaza absorbtia lipidelor si vitaminelor liposolubile

Reprezentanti: → ac colic
→ ac chemodeoxicolic
→ ac deoxicolic

Proprietati terapeutice:
→ litolitice – dizolva calculii biliari formati din cristale de coleststerol monohidrat de pana la 15 mm in diametru

Preparate medicamentoase:

- Ac chemocolic
- Ac ursodeoxicolic (13-15 mg/zi in 2 prize)
Indicatii: calculi biliari din colesterol
 ciroza biliara

Medicamente destinate bolilor inflamatorii intestinale
(inflamatii cronice, etiologie nedeterminata)

Colita ulcerosa si boala Crohn

1. 5 aminosalicilati

- Sulfasalazina = mesalamina = sulfapiridina
Componenta activa majoritatea ajunge in intestinul gros
60-80% raspund la terapie in forme medii de colita ulcerativa
B Crohn raspunde slab la sulfasalazina
Doze: 4g/zi divizat in 4 prize

2. Glucocorticoizi

- Budesonid

3. Comp imunosupresori (a IIa optiune la pacientii care nu raspund la glucocorticoizi)

- Derivati de tioguanina
6 mercaptopurina (1.5 mg/kg corp/zi)
azotioprina (2-2.5 mg/kg corp/zi)
Eficienta buna pe termen lung (3-6 luni de tratament)
Ef secundare: supresia maduvei hematopoietice
- Metotrexat
Debutul actiunii este mai rapid decat la 6 mercaptopurina si azotioprina, eficienta buna in BC
Doza: 15-25 mg/saptamana im
Ef secundare: supresia medulara si epit intestinal, alopecie
- Ciclosporina
Eficienta ridicata in colita ulcerativa care nu raspunde la glucocorticoizi
Doza 4 mg/kg corp/zi infuzie
Necesita monitorizare

Alti compusi

- Tacrolimus
- Micofenolat

4. Modificatori ai raspunsului biologic

- Infliximab (nu are ef secundare)
- Ig (soarece si om) care leaga TNF α pe care-l neutralizeaza
Indicatii: BC medie si severa: 2/3 din pacienti raspund dupa prima infuzie
Administrare: infuzie unica iv 5 mg/kg corp
Ef adverse:
frecvente
10-45% dintre pacientii tratati
posibil: anemie megaloblastica (impiedica absorbtia acidului folic)

FARMACOLOGIE

R alergice: artralгии, hemoliza, agranulocitoza, trombocitopenie, urticarie
FARMACOLOGIE CLINICA

Indici de calitate in terapia medicamentoasa:

Alegerea medicamentului – complianta cu asortimentul recomandat

Costul medicamentului – complianta cu recomandarile medicale

Posologie – variatia individuala adaptata la greutate, varsta si fct renala

Asocieri de medicamente – interactiuni anticipate

Prescrierea de medicamente – devierea de la cerintele oficiale

Informatii despre medicament – numarul de pacienti care nu cunosc beneficiile si costurile tratamentului

Notiuni de baza

→ Biodisponibilitatea: viteza si marimea cu care un medicament (partea activa) patrunde in circulatia sistemica si devine disponibil la locul de actiune

Este influentata de:

- boli asociate
- alimentatie
- stare fiziologica
- varsta

Modalitati de evaluare:

- determinarea nivelului in sange (Cmax)
- determinarea excretiei urinare
- determinari farmacologice

→ Bioechivalenta este raportul dintre doua biodisponibilitati: a medicamentului cunoscut (etalon) si a medicamentului de studiat (pentru medicamente administrate pe cale orala)

Premaratele medicamentoase bioechivalente sunt definite drept echivalente farmaceutice sau alternative farmaceutice atunci cand viteza si marimea absorbtiei nu difera semnificativ.

→ Volumul de distributie: volumul ipotetic in care ar fi distribuit medicamentul la o concentratie cu cea gasita in sange

Medicament → distributie → transport prin membrana

- a) rapid (4 compartimente deschise)
- b) lent (2 compartimente deschise)

Vd = 5l - volumul circulator

Vdmin = volumul plasmatic (4.3% din greutate)

Vd = 10 – 20l = + extracelular

Vd = 25 – 30l = + intracelular

Vd = 40l = totalitatea lichidelor corpului

Daca Vd>G – depozitari in anumite tesuturi

Vd/G = coeficient de distributie valabil pt medicament

Aplicatii clinice ale Vd:

D de saturare (mg) = Csteady state (mg/l) x Vd (l)

Aplicatii clinice ale Cl

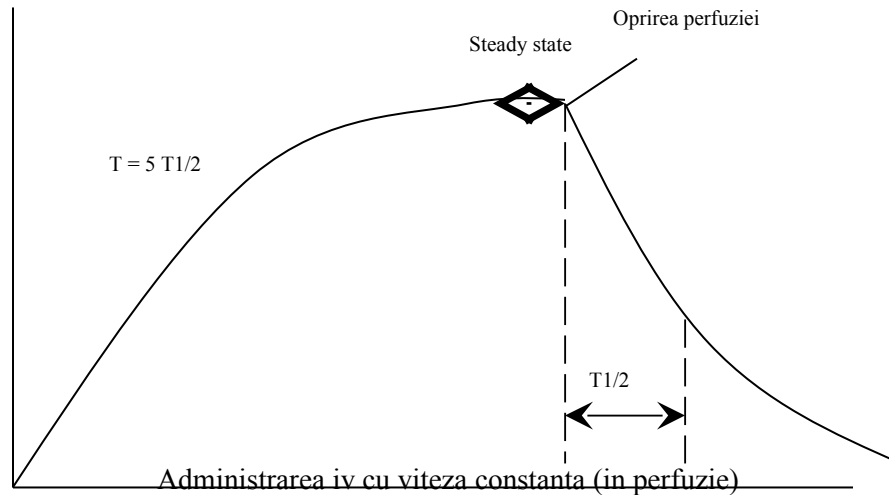
D de intretinere (mg/h) = Ctinta (mg/l) x Cl

Aplicatii clinice ale T1/2 = timpul necesar pentru ca C_{ss} sa ajunga la jumatate la doze repetate uzual

$T_{1/2} = (0.693 \times Vd) / Cl$

Compartiment: entitate caracterizata printr-un volum definit si o anumita concentratie de medicament continuta in acel volum.

Compartimentul central: suma tuturor organelor in care concentratia medicamentului intra in echivalenta instantanee cu cea din sange si plasma.



Relatia dintre administrare si concentratie:

Concentratia plasmatica scade daca:

- absorbtia e scazuta
- distributia e ampla
- metabolizarea e intensa
- excretia este crescuta

Concentratia plasmatica creste daca:

- absorbtia e crescuta
- distributia e scazuta
- metabolizarea scazuta
- excretia scazuta

Etape de selectie a tratamentului medicamentos rational:

- stabilirea obiectivului terapeutic
- medicamente uzuale sunt adecvate pentru pacient? Verificarea eficientei si sigurantei tratamentului
- elaborarea prescrierii – initierea tratamentului
- informarea si instruirea pacientului asupra tratamentului si avertizarea sa cu privire la reactiile adverse
- monitorizarea (si orirea) tratamentului

Definirea pacientului:

- boala sau simptom
- semne ale bolii de baza
- probleme psihice sau sociale
- efecte adverse
- polipragmazie
- abestenta aderentei la tratament
- solicitare de tratament profilactic
- combinatii diverse ale celor de mai sus

Etapele alegerii unui medicament:

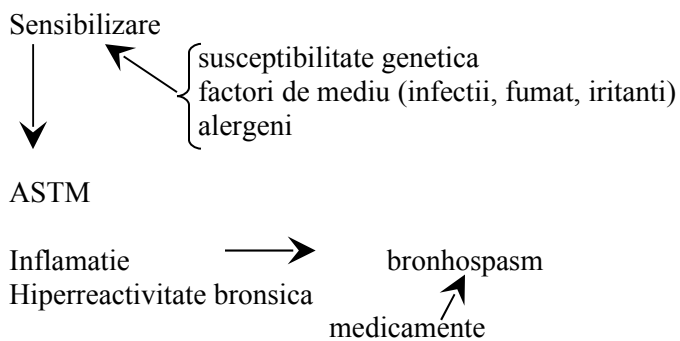
- precizarea diagnosticului
- precizarea obiectivului terapeutic
- inventar al grupelor terapeutice eficiente
- alegerea unui grup eficient terapeutic conform cu criteriile
- alegerea unui medicament

FARMACOLOGIE

Factori de risc crescut / grupe

- sarcina
- lactatie
- copii
- batrani
- IR
- IH
- alergii
- alte boli
- alte terapii medicamentoase

ASTMUL BRONSIC



Bronhospasm
Dispnee acuta
Hipersecretie mucus
Infl cai respiratorii
Hiperreactivitate bronsica

Farmacoterapia bronhospasmului corelata cu severitatea

Severitate	Tratament
Usor: < 2 crize / saptamana	agonisti β_2 adrenergici inhalatori (la nevoie) corticosteroizi inhalatori
Mediu: > 2 crize / saptamana	cromoglicani inhalatori glucocurticoizi
Grav: crize zilnice	glucocorticoizi inhalatori + po (alternative day therapy)

Scop terapeutic:

- combaterea crizei bronhospastice
- controlul crizelor recurente
- scaderea infl bronsice si a hiperreactivitatii asociate

Antiasmaticele bronhodilatatoare

FARMACOLOGIE

1. Prima linie – Agonisti β_2 adrenergici

- antagonisti necompetitivi pentru agentii spasmogeni
- efecte reduse sau absente asupra hiperreactivitatii
- exemple:
 - Salbutamol – efect imediat (30 de minute)
 - Terbutalin – durata 4-6 ore (durata scurta); perfuzie iv – status asmaticus
 - Fenoterol
 - Albuterol
- util la nevoie (BPOC), combaterea bronhospasmului acut
- Salmeterol (efecte prelungite)
- Formoterol
 - durata 12 ore (inhalator)
 - administrare 2 x pe zi
 - adjuvant pentru corticoterapie (asoc sinergica, control simptomatic de lunga durata)

2. Linia a doua:

Teofilina (metilxantina)

- antagonist necompetitiv pentru spasmogeni
- fereastra terapeutica ingusta
- efecte adverse cardiace, SNC, digestive

Administrare: - oral $T/2 = 12h$
- perfuzie (status asmaticus)

Interactiuni medicamentoase: antibioticele cresc timpul de injumatatire, antiepilepticele il scad. (Teofilina scade efectul sedativ al benzodiazepinelor si se comporta antagonist fata de curarizantele antidepolarizante. Dozele de Teofilina trebuie micorate sub tratament concomitent cu eritromicina, clindamicina sau cimetidina si crescute la fumatori. Supradozare: Simptome: voma, agitare, logoree, confuzie mintala, tulburari respiratorii si hiperventilatie, depresie respiratorie, hipertermie, convulsii, tahicardie, fibrilatie ventriculara, hipotensiune.)

Antimuscarinice (Ipratropiu, Oxitropiu)

Administrare: inhalatorii – durata 5-8 ore cu maxim 30-60 minute
- adjuvant pentru β_2 si CS
- in br cr cu bronhospasm

β_2 adrenergice uzuale:

metaproterenol	}	Actiune scurta-medie 3-6 ore
albuterol		
bitolterol		
pirbuterol		
terbutalina		
fenoterol		
salbutamol		
salmeterol	}	Actiune lunga >12 ore
formoterol		

mecanismul β_2 adrenergicelor antiasmaticice:

- bronhodilatatie

FARMACOLOGIE

- stabilizare mastocitara
- inhibarea eliberarii leukotrienelor
- scaderea permeabilitatii microvasculare
- scaderea exudatului si edemului cailor aeriene
- cresterea clearanceului mucociliar
- cresterea secretiei de mucus

reactii adverse β_2 adr

- tremor
- greata
- voma
- tahicardie
- aritmii
- HTA
- hK
- agitatie
- nervozitate
- cefalee
- roseata pielii
- slabiciune
- transpiratii
- toleranta

Initierea tratamentului cu teofilina

A. Copii (6-15 ani) si adultii (16-60 ani) fara factori de risc

	Copii sub 45 kg	Copii peste 45 kg si adulti
1. Doza initiala	12-14 mg/kg corp/zi la 12 h	300 mg/zi la 12 h
2 Dupa 3 zile, daca tolereaza, se ridica la	16 mg/kg corp/zi pana la maxim 400 mg/zi la 12 h	400 mg/zi la 12 h
3. Dupa alte 3 zile, daca tolereaza, se ridica la	20 mg/kg corp/zi pana la 600 mg/zi la 12 h	600 mg/zi la 12 h

B. Pacientii cu factori de risc: sub 16 mg/kg corp/zi pana la maxim 400 mg/zi

simptome ale intoxicatiei cu teofilina:

- voma, durere abdominala, diaree, hematemeza
- hK, hiperglicemie, tulburari acido-bazice, rabdomioliza
- tahicardie sinusala, supraventriculara, extrasistole, fibrilatie atriala, flutter, tahicardie atriala multifocala, aritmie ventriculara cu instabilitate hemodinamica
- nervozitate, tremor, dezorientare, convulsii
- moarte

interactiuni ($T_{1/2} = 8h$)

FARMACOLOGIE

Scad T1/2	Cresc T1/2
<u>Inductori enzimatici:</u> <ul style="list-style-type: none">- fenobarbital- rifampicina- fenitoina- carbamazepina Fumatul Alcoolismul cronic	<u>Inhibitori ai cit P450</u> <ul style="list-style-type: none">- contraceptive orale- eritromicina- ciprofloxacina- bloc de Ca- fluconazol- cimetidina Boli hepatice Insuficienta cardiaca Infectii virale

Concentratia serica a teofilinei poate creste la pacientii care folosesc cimetidina, chinolone, ex. ciprofloxacina, macrolide, ex. eritromicina si troleandomicina, concurential cu preparatele pe baza de teofilina. Cresteri ale concentratiei plasmatice a teofilinei au fost observate la administrarea de estrogeni, alopurinol si propranolol. Scaderi ale concentratiei plasmatice ale teofilinei pot aparea in timpul terapiei concomitente cu fenobarbital, fenitoina si rifampicina, deoarece aceste medicamente cresc clearance-ul teofilinei. S-a demonstrat ca teofilina scade concentratia plasmatice a litiului. Administrarea concomitenta de ketamina si teofilina poate reduce nivelul pragului de inducere a convulsiilor. Xantinele pot potentia hipokalemia rezultata in urma terapiei cu 2-agonisti, steroizi, diuretice si hipoxiei. Precautii suplimentare sunt recomandate in astmul sever. Se recomanda ca nivelele plasmatice ale potasiului sa fie monitorizate in aceste situatii.

Antiinflamatoarele anti AB

1. Glucocorticoizii

- nu produc bronhodilatatie
- nu antagonizeaza imediat un spasmogen
- status asmaticus – medicamentul salvator
- scade dezvoltarea tolerantei la agenti adrenergici (inhiba replicarea in jos a receptorilor adrenergici) sau creste numarul receptorilor

Administrare:

- inhalatorie (este un avantaj)

Beclametazon

Budesonid

Fluticazon

- orala (AB cronic sever) se recomanda cura scurta – Prednisolon (plus inhalator)

- IV (hemisuccinat de hidrocozison)

2. Stabilizante macrocitare – Cromoglicat de Na, Nedocromil

- profilactic
- nu e bronhodilatator
- previne spasmul, inflamatia si hiperreactivitatea bronsica
- previne criza indusa de efort, alergeni, iritanti
- copii raspund mai bine

Administrare: inhalatorie, pulbere sau solutie – nu se absorb pe cale orala

3. Antileukotriene (antagonisti ai receptorilor pentru LTC₃, LTC₄, LTE₅)

Exemple: Zafirlukast, Pranlukast, Montelukast (Singulair), Cinalukast

4. Inhibitori de 5-lipooxigenaza (blocarea formarii leukotrienelor)

FARMACOLOGIE

Exemple: Zileuton

Mecanismul antiinflamator al glucocorticoizilor

La nivel celular:

- scade afluxul si activitatea lucocitara (proces inflamator)
- scade activitatea mononuclearelor
- scade proliferarea vaselor de sange (bun in neoplasm)
- scade expansiunea clonala LB si LT

Asupra mediatorilor inflamatiei si proceselor imune:

- inhiba transcriptia genelor pentru COX₂ indusa de citokine (interleukine), moleculelor de adeziune intercelulara
- scade sinteza eicosanoidelor
- scade sinteza de IgG
- modifica transcriptia genelor pentru colagen

Rezulta:

- scaderea procesului inflamator
- scaderea intensitatii procesului si reactiilor autoimune
- reducerea proceselor de vindecare a plagilor si ale
- scade activitatea hiperreactivitatii br
- impiedica desensibilizarea

Corticoterapia locala (inhalatorie)in astmul bronic

Efecte confirmate:

- scaderea sau diminuarea nevoii de CS sistemici
- scaderea simptomatologiei sau exacerbarilor AB
- ameliorarea functiei pulmonare
- scaderea variatiilor diurne ale functiei pulmonare
- scaderea nevoii de bronhodilatatoare de urgenta (β_2 agonisti)
- scaderea crizelor nocturne si a echivalentelor AB nocturne (tuse)
- imbunatatirea indicilor calitatii vietii

Alte efecte posibile/probabile:

- scaderea spitalizarii si a cazurilor de deces
- scaderea vitezei de declin a functiei pulmonare
- cresterea perioadelor de remisie sustinuta a crizelor

QUALY - 1 an

– unitate de masura pentru caliatatea vietii

(Quality-Adjusted life years: An adjustment of life expectancy that reduces the overall life expectancy by amounts, which reflect the existence of chronic conditions causing impairment, disability, and/or handicap)

Efecte adverse:

- Metabolism: intoleranta glucidica, obezitate, dislipemie, proteoliza, inhibarea sintezei proteice
- Sist osos: scade absorbtia CA, osteoporoza, necroza avasculara a capului femural
- CV: retentie hidrosodica, HTA, ATS
- Supresia sistemului imun: vulnerabilitate la infectii
- Musculatura striata: miopatie, scaderea masei musculare
- Piele: atrofie, Ap reproducator: hipogonadism
- T digestiv: ulcer peptic
- Neuropsihice: euforie, depresie, tulburari de somn, ideatie psihotica
- Tulburari de crestere la copil: scaderea de hormoni de crestere mai ales inhibarea efectului factorilor de crestere insuline-like

FARMACOLOGIE

- Scade secretia de hormon tireostimulant

Strategii de reducere a efectelor adverse a glucocorticoizilor:

- Selectivitate tisulara (reduca de disponibilitatea in compusi selectivi)
- Mimarea secretiei circadiene a glucocorticoizilor
- Terapia alternanta
 - o Reduce supresia axului HHC
 - o Se mentine remisia afectiunilor tratate
 - o Se reduc si efectele adverse
- Administrare locala -inhalatori (potenta crescuta, ef de prima trecere)
 - intraarticulara (ef indelungat pentru medicamentele ce nu necesita pasaj hepatic pentru activare)
 - cutanat (potenta inalta, ef sistemice foarte reduse)

Efectele adverse ale glucocorticoizilor inhalatori

- Locale: -disfagie (favorizeaza dezvoltarea de fungi)
 - candidoza orofaringiana (favorizeaza dezvoltarea de fungi)
 - iritatia gatului si tuse
- Sistemice -supresia CSR
 - efecte asupra cresterii la copii
 - cresterea in greutate, obezitate truncala
 - atrofia pielii
 - cataracta, glaucom
 - osteoporoza
 - HTA, hiperglicemie
 - ulcer
 - alterarea dispozitiei, psihoza
 - diseminarea inf cu varicela

Exista si forme de astm bronic care necesita ca corticoterapie sistemica: efecte adverse + corticodependenta.

Stabilizatori ai mastocitelor

Reprezentanti: - Cromoglicat de Na
- Nedocromil

Mecanism de actiune: inhiba degranulara mastocitara probabil prin blocarea influxului de Ca

Efecte: - prima optiune de tratament la copii pentru prevenirea crizelor

- pentru controlul de durata lunga al astmului bronic
- pentru combaterea bronhospasmului la efort
- nu e eficient in criza
- efectul se instaleaza dupa 1-2 saptamani de tratament sau mai mult

Administrare: - inhalator de 3-4 ori pe zi
- la copiii mici – sirop (ketotifen)

Efecte adverse:-cefalee

- iritatie
- bronhospasm tranzitoriu
- tuse
- gat uscat
- roseata a tegumentelor

Modificatori ai leukotrienelor

Ef leukotriene: -bronhospasm
-cresterea permeabilitatii vasculare
-cresterea secretiei de mucus
-atractia si activarea celulelor proinflamatorii

FARMACOLOGIE

Inhibitori ai producției de leukotriene: ZILEUTON

Antag (competitivi) ai receptorilor pentru leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄): ZAFIRLUKAST, PRANLUKAST

Complianța la tratament

- explicați pacientului scopul tratamentului. Complianța crescută în măsura în care explicațiile corespund dorințelor pacientului
- tratament cât mai simplu (preparate retard)
- cât mai puține reacții adverse, cât mai puține doze pe zi, cât mai puține medicamente
- det obiceului de administrare a tratamentului zilnic
- raliati familia la context
- pastrati legatura cu pacientul

Ficat 4 cm sub rebord costal în astm bronșic => cautare limitei superioare (ficatul poate fi întins) și este în limite normale.

1/ Dg:

AB în criza indusă de tratamentul cu β blocant neselectiv (propranolol)

Tratamentul pentru AB + HTA std II:

- AB - β 2 agonisti (Salbutamol – inhalat 2 puffuri la 6 ore)
- Cortico terapie locală sau sistemică fără reacții adverse (retenție hidrosalină) – dexametazonă inh sau hexametazonă inh
- HTA - IEC (captopril)
+
- diuretic (Hidroclorotiazida)
sau
- Neficolol – β bloc supraseductiv
sau
- bloc de Ca

2/ Dg:

AB alergic sever persistent

Internare → stabilizare bolnav → oxigenoterapie → bicarbonat → teofilina → Prednisolon iv → M locală de urgență (β 2 agonisti: Salbutamol 2 puffuri, Cortizon local 2 puffuri la 10 minute după salbutamol (deschide bronșia) => efect de durată)

Dacă nu trece β 2 agonisti iv

LAXATIVE ȘI ALTE STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

- Sunt:
- Laxativele și purgativele
 - Medicamente anticolinesterazice

I. LAXATIVELE ȘI PURGATIVELE

Sunt medicamente care grăbesc tranzitul intestinal și/sau măresc conținutul în apă al materiilor fecale.

Acționează prin:

- stimularea directă a motilității intestinale;
- creșterea difuziunii și secreției active de apă și electroliți;
- reținerea apei în intestin prin forțe hidrofile sau osmotice;
- înmuierea directă a scaunului.

DIFERENȚA

LAXATIVE	PURGATIVE
----------	-----------

FARMACOLOGIE

<ul style="list-style-type: none"> • efect farmacologic mai blând → scaun normal ca aspect și consistență 	<ul style="list-style-type: none"> • efect farmacologic agresiv → scaune voluminoase, apoase ce produc golirea intestinului
<ul style="list-style-type: none"> • eliminarea scaunului are loc după 8-12 ore de la administrare (efect lent) 	<ul style="list-style-type: none"> • eliminarea scaunului are loc după 2-6 ore de la administrare (efect rapid)
<ul style="list-style-type: none"> • utilizate în: <ul style="list-style-type: none"> - constipație cronică funcțională; - pentru a ușura defecația la anumite categorii de pacienți (cu hemoroizi, fisuri anale, postoperator, hernii, cardiovasculare). 	<ul style="list-style-type: none"> • utilizate în: <ul style="list-style-type: none"> - intoxicații diverse pentru a grăbi eliminarea toxicului în organism; - asociate cu antihelmintice pentru a favoriza eliminarea viermilor intestinali; - preoperator; - pregătirea pentru examene radiologice, proctologice (irigografii, irigoscopii, colonografii)
<ul style="list-style-type: none"> • administrate seara, la culcare 	<ul style="list-style-type: none"> • administrate dimineața pe nemâncate
<ul style="list-style-type: none"> • efecte adverse pot apărea după administrări repetate: <ul style="list-style-type: none"> - accentuarea constipației; - "boala laxativelor" - (fenomen de colită) 	<ul style="list-style-type: none"> • efecte adverse pot apărea după administrări repetate: <ul style="list-style-type: none"> - sindrom de deshidratare

Contraindicații:

- sindrom dureros abdominal;
- abdomen acut chirurgical.

A. LAXATIVE DE VOLUM

Cuprind fibre vegetale nedigerabile sau coloizii hidrofilii cu structură polizaharidică care cresc conținutul intestinal → excită baroreceptorii → declanșează peristaltismul. Nu se digeră, nu se absorb, nu sunt toxice. Produc uneori flatulență. Se indică în constipația funcțională.

- Sunt:
- pâinea integrală;
 - tărâțele;
 - mămăliga;
 - fructe: prune, curmale, smochine, kiwi;
 - semințe de in, dovleac;
 - metilceluloza și carboximetilceluloza;
 - agarul sau geloza;
 - Galcorin[®] granule.

B. LAXATIVE PRIN ÎNMUIEREA SCAUNULUI

Sunt substanțe care pătrund în scaun, îl înmoaie și îi ușurează propulsia lui. Se utilizează la persoanele care prezintă o eliminare dificilă a scaunului: bătrâni, bolnavi la pat, afecțiuni rectoanale.

- Sunt:
- docusatul sodic ⇒ Sintolax[®]
 - este sodiu dioctil sulfosuccinat care se comportă ca un agent tensioactiv - pătrunde în scaun și devine un surfactant anionic atrăgând apa și grăsimile în bolul fecal; are potențial hepatotoxic;
 - uleiul de parafină → Agarol[®] emulsie, Paragel[®], Mil-par[®]
 - amestec de hidrocarburi alifaticе obținute din petrol; este nedigerabil, pătrunde în bol și îi ușurează progresia și eliminarea; interferează absorbția intestinală a factorilor liposolubili - inclusiv vit. A, D, E, K.

C. PURGATIVELE SALINE (PURGATIVELE OSMOTICE)

FARMACOLOGIE

Sunt săruri care administrate oral rețin apa în intestin prin osmoză → cresc volumul → cresc peristaltismul. Dozele mici => efect laxativ; dozele mari => efect purgativ.

- Se folosesc de obicei atunci când este necesară evacuarea rapidă a intestinului:
 - examen radiologic;
 - intervenții chirurgicale;
 - intoxicații alimentare sau medicamentoase.
- Efecte adverse sunt:
 - "acțiunea sare" → iritantă cu grețuri și vărsături
 - de cationii absorbiți - Mg ce determină intoxicație acută cu deprimare centrală; Na ce agravează o insuficiență cardiacă; fosfați ce produc hipocalcemie severă.

Sunt:

- Sulfatul de magneziu (sarea amară); 5g laxativ; 15g purgativ - în apă pe nemâncate
- Hidroxidul și oxidul de magneziu; 2g laxativ
- Citrat de magneziu = limonada Rogé;
- Sulfatul de sodiu = sarea Glauber; 15g cu multă apă
- Fosfatul de sodiu; 4g
- Tartrat de sodiu și potasiu = sarea Rochelle; 10g
- Lactulose® sirop;
- Enemax® fl 120 ml intrarectal

D. PURGATIVELE STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII INTESTINALE (PURGATIVELE IRRITANTE)

Sunt substanțe medicamentoase care acționează prin acțiune directă asupra mucoasei intestinului subțire sau colonului → purgative de contact:

- prin iritare și excitarea plexului submucos sau mienteric;
- prin creșterea permeabilității mucoasei care determină sporirea difuziunii de apă și electroliți.

Utile în evacuarea rapidă a intestinului:

- pregătirea pentru examenul radiologic;
- pregătirea pentru examenul endoscopic;
- pregătirea pentru intervenții chirurgicale.

Contraindicații:

- abdomen acut chirurgical.

Sunt:

- Oleul de ricin:
 - sub acțiunea lipazei pancreatice este descompus în acid ricinoleic ce stimulează peristaltismul intestinal;
 - se administrează când este nevoie de o singură purgație pe stomacul gol la copii (chiar și sub 2 ani) și adulți.

- Purgativele antrachinonice:

- frangula, rubarba, sena, aloe, cascara sagrada - produse vegetale;
- dantron - derivat sintetic.

Aceste substanțe sub acțiunea florei intestinale eliberează derivați antrachinonici: emodină și acidul grisofanic, care mai apoi au acțiune iritantă asupra colonului declanșând astfel unda peristaltică.

Utile în constipație funcțională rebelă la alte tratamente.

Efecte adverse:

- colici abdominale;
- obișnuință (chiar dependență);

- leziuni intestinale: colita, steatoree;
- pierdere de apă și electroliți cu hipokaliemie, hiponatremie, deshidratare.

Califig[®]; Tisasen[®]; Regulax[®]; Rixative[®] (Sena)

Ciocolax[⊕] (Fenofaleina)

Laxadin[®]; Dulcolax[®]; Laxatin[®]; Cortelax[®]; Carbocif[®] (Bisacodil)

II. MEDICAMENTE ANTICOLINESTERAZICE

Neostigmina: Miostin[⊕] - substanță colinergică prin mecanism anticolinesterazic

- stimulează motilitatea digestivă:
 - crește motilitatea porțiunii inferioare a esofagului;
 - crește motilitatea gastrică;
 - crește motilitatea intestinului subțire și colonului.
 - util în ileus paralytic postoperator;
- crește secreția gastrică acidă;
- contractă mușchiul detrusor al vezicii urinare și favorizează relaxarea trigonului și sfincterului extern - util în atonia vezicală postoperatorie;
- stimulează musculatura striată - util în miastenia gravis.

Administrație orală și injectabilă

Betanecol: Bethanecol[®] - substanță colinergică cu acțiune pe receptori rezistenți la colinesteraze cu efecte evidente pe musculatura netedă digestivă și urinară - util în atonie gastrică, distensie abdominală postoperatorie; retenție urinară.

Administrație orală și injectabilă

FARMACOLOGIE

ANTIVOMITIVE

Sunt substanțe medicamentoase care previn sau opresc reflexul de vomă. Antivomitivile acționează la nivelul formațiunilor centrale implicate în actul vomei (centru vomei, zonă chemoreceptoare declanșatoare din bulb și nucleul vestibular) sau interferează unii neurotransmițători (dopamina, GABA, acetilcolina, serotonina) oprindu-le acțiunea.

Utilizări terapeutice:

- stări patologice digestive: gastroenterite, colopatii, neoplazii, peritonite, ocluzii;
- stări patologice extradigestive cu greață și vomă: neurologice (meningită, hipertensiune intracraniană), dezechilibre metabolice;
- greața și voma induse prin anestezie, boala de iradiere, manevre chirurgicale, medicamente (opioide, antibiotice și mai ales chimioterapice).

Efecte adverse:

- somnolență, amețeli, sindrom extrapiramidal

I. Medicamente prokinetice

Sunt substanțe medicamentoase care stimulează motilitatea gastrointestinală prin mecanism antidopaminergic și/sau colinergic.

Metoclopramidă (Metoclopramid[®]; Cerucal[®]; Gastrotem[®])

Acțiune farmacodinamică:

- stimulează motilitatea stomacului și intestinului subțire;
- crește tonusul sfîncterului esofagian inferior;
- împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului;
- stimulează contracțiile antrale;
- relaxează sfîncterul piloric;
- relaxează duodenul;
- împiedică refluxul duodeno-gastric și gastro-esofagian și oprește reflexul de vomă - efect antivomitiv.

Mecanism de acțiune:

Blochează receptorii dopaminergici la nivel central și periferic:

Central: la zona chemoreceptoare "CTZ" din centrul vomei;

Periferic: - stimulează eliberarea de Acetilcolină și sensibilizarea musculaturii gastrice lezate la acțiunea ACC;

- crește tonusul sfîncterului inferior al esofagului (antireflux), stimulează contracția intestinului și colonului, accelerează tranzitul.

Util în:

- sindroame de vărsătură;
- sindromul de hipomotilitate gastrică;
- esofagita de reflux.

Contraindicat în:

- hemoragii gastrointestinale;
- ileus mecanic;
- perforație digestivă;
- feocromocitom (sunt posibile pusee hipertensive);
- cancer de sân (medicația provoacă hiperprolactinemie);
- asociere cu atropina, antiparkinsoniene anticolinergice, neuroleptice (acțiuni centrale comune), digoxina.

Efecte adverse:

- în general bine tolerat;

FARMACOLOGIE

- poate produce somnolență sau insomnie; cefalee; reacții distonice acute: trismus, torticolis, opistotonus; simptome extrapiramidale: akatisie.

Domperidona (Motilium®)

- antivomitiv de intensitate medie, dopaminergic (nu și colinergic);
- idem metoclopramida; efectele adverse, mai ales cele extrapiramidale sunt mai rare.

Mecanism de acțiune:

- antivomitiv pentru că:
 - central antagonizează receptorii dopaminergici în centrul vomei;
 - periferic crește viteza de golire gastrică; reglează motilitatea gastrointestinală și crește tonusul sfîncterului inferior al esofagului.

Cisaprida (Propulsin®; Propulsid®; Cordinax®)

idem metoclopramida + stimulează motilitatea colonului - util în constipația cronică idiopatică

- propulsiv prin mecanism periferic - stimulează eliberarea de acetilcolină la nivelul musculaturii gastrointestinale → ameliorează golirea stomacului + crește tonusul sfîncterului inferior al esofagului, crește peristaltismul colonului.

II. Fenotiazinele

Proclorperazina (Emetiral)

- antivomitiv prin blocarea receptorilor dopaminergici centrali;
- poate produce sindroame extrapiramidale și sedare;
- antivomitive moderate în tratamentul vărsăturilor după anticanceroase.

Clorpromazina (Plegomazin, Clordelazin)

Tietilperazina (Torecan)

III. Butirofenonele

- antivomitive prin blocarea receptorilor dopaminergici la nivelul zonelor declanșatoare din bulb. Util în sindromul de vărsătură după anticanceroase (Cisplatin).

Haloperidol

Droperidol

IV. Benzodiazepinele

Lorazepam

Alprazolam

Antivomitive utilizate în tratamentul profilactic al vărsăturilor

V. Corticosteroizii

Dexametazona

Metilprednisolonul

- antivomitive în tratamentul cu anticanceroase probabil prin sinteza de prostaglandine.

VI. Canabinoidele: - derivații de Marijuana

- Nabilona

- Dronabinola

- antivomitive în tratamentul cu anticanceroase utilizate limitat datorită efectelor adverse: sedare, halucinații, vertij, dezorientare

VII. Antiserotoninicele

- acționează prin antagonizarea serotoninei la nivelul receptorilor 5HT₃ centrali și periferici (stimularea receptorilor provoacă greață)

Anticanceroasele antimitotice (Cisplatin) pe cale orală => citoliza celulelor mucoasei digestive enterocromafine (bogate în serotonină) cu stimularea intensă a receptorilor 5HT₃ centrali și periferici => voma.

Blocarea acestor receptori inhibă voma indusă de anticanceroase (antimitotice). Se pot administra ca monodoză înainte de chimoterapia anticanceroasă pentru profilaxia vomei.

Sunt: Ondansetron

Granisetron

Tropisetron

VIII. Combinații de antivomitive posibile

Avantaje: crește efectul antivomitiv, scade toxicitatea.

ex.: Corticosteroizi + Metoclopramida + Fenotiazine; Benzodiazepine

ANTIDIAREICE

Sunt substanțe medicamentoase care scad tranzitul intestinal.

Sunt:

- antidiareice simptomatice
- antidiareice etiologice

A. Antidiareice simptomatice

1. Antipropulsive inhibitoare ale peristaltismului

- cresc tonusul fibrelor circulare și blochează peristaltica

Sunt derivați de opiu:

a) Loperamida = Imodium®

Este un analog structural al opiaceelor, cu acțiune selectivă și puternică pe fibrele musculare netede intestinale (fără efecte centrale așa cum se întâlnesc la Morfina). Prezintă toleranță bună și nu dezvoltă dependență. Se prezintă sub formă de comprimate orale.

b) Tinctura de opiu

Acțiune selectivă pe musculatura netedă pe care o contractă aproape uniform blocând peristaltica => scade propulsia conținutului intestinal; scade activitatea secretorie intestinală => efect antidiareic la doze mici (10-15 pic de 3 ori pe zi). Prezintă risc de dependență.

2. Antidiareice absorbante - acoperă mucoasa intestinală și scad iritația.

Sunt:

a) Cărbunele medicinal - acționează prin absorbția substanțelor nocive din tubul digestiv (produși de fermentație, putrefacție, toxine bacteriene, substanțe toxice).

Este utilizat limitat, datorită eficienței sale modeste doar în:

- dispepsii de fermentație sau putrefacție;
- flatulență;
- intoxicație acută cu alcaloizi.

Se administrează oral 1 comprimat de 3 - 4 ori/zi.

b) Diosmectita - Smecta

Particule mici de substanță medicamentoasă acoperă mucoasa digestivă asigurând citoprotecție globală întregii suprafețe. Fiind un silicat natural interacționează cu mucusul prezent la nivelul mucoasei digestive crescându-i rezistența gelului. Poate absorbi viruși și fixa bacterii (E.coli) toxine bacteriene sau gaze. Normalizează tranzitul intestinal în 72 ore la 80% dintre pacienți. Este bine tolerat chiar și la vârste mici (sugari).

Utilizat în :

- sindroame diareice acute;
- colon iritabil.

Prezentare: pulbere plicuri pentru suspensie buvabilă.

3. Antidiareice astringente

a) Taninul - formează un film protector și scade secrețiile intestinale precum și excitabilitatea fibrelor lezate; fixează apa și electroliții.

B. Antidiareice etiologice

Sunt substanțe medicamentoase neabsorbabile cu efect în sindroamele diareice, infecțioase:

a) Antibiotice:

- Colimicina; Polimixina
- Ampicilina; Amoxicilina
- Neomicina; Streptomicina

b) Antiseptice:

- Nifuroxazid - Antinal
- Furazolidon - Furazolidon
- Clorchinaldol - Saprozan
- Tilbroquinol - Intetrix

c) Antifungice (anticandidozice):

- Nistatin - Stamicin
- Natamicin - Pimafucin
- Miconazol
- Ketoconazol

d) Antidiareice microorganismе - sunt pulberi liofilizate de lactobacillus

- Enterolactil
- Flonivin

COLERETICE, COLAGOGHE ȘI ALTE MODIFICATOARE ALE SECREȚIEI BILIARE

Colereticele

Sunt substanțe medicamentoase care cresc cantitatea de bilă excretată la ficat.

Se disting două tipuri de produse:

- coleretice adevărate care modifică compoziția bilei prin creșterea excreției de compuși organici;
- hidrocoleretice care determină secreția unei bile diluate fără creșterea excreției de compuși organici.

Colagoge

Sunt substanțe medicamentoase care stimulează motilitatea căilor vezicii biliare.

a) Colereticele adevărate

1. Fenobarbitalul este un coleretic adevărat. Efectele sunt datorate inducției enzimaticе → scade concentrația sanguină a bilei conjugate și a sărurilor biliare în colestaza hepatică și extrahepatică.

Utilizări terapeutice: icter neonatal

b) Hidrocoleretice

Excretate prin bilă acționează prin mecanism osmotic.

1. Sărurile biliare - bila bovină uscată Colebil[®] dg
2. Acidul dehidrocolic - folosit ca drenor biliar după operațiile pe aparatul biliar Fiobilin[®]
3. Propilbenzen - lichid uleios coleretic și colecistokinetic Carbicol[®]
4. Cynara scolimus (Anghinara) Anghiro[®]

- coleretic, colecistokinetic;
- stimulează funcția antitoxică a ficatului;
- stimulează mobilizarea colesterolului;
- laxativ, spasmolitic, antiinflamator.

Utilizări terapeutice:

- colecistite acute și cronice;
 - ciroze hepatice;
 - constipație.
5. Terpene: sunt uleiuri volatile, amestec de mentol pinem, cineol în uleiuri vegetale; au efect coleretic și antispastic.

Bilichol[®]; Rowachol[®]

6. Alte produse vegetale cu efect colagog și coleretic Tarbedol[®]

c) Colagoge

Toate colereticele sunt colagoge.

Sulfatul de magneziu - colagog pur, adevărat.

Dizolvanții calculilor biliari

Colesterolul este insolubil în apă. Solubilitatea sa în bilă este foarte limitată. Cu toate acestea bila umană este fiziologic saturată în colesterol. În cazul suprasaturației → calculi biliari. Prin modificarea compoziției bilei, medicamentele împiedică precipitarea și favorizează dizolvarea calculilor biliari.

1. Acidul chenodezoxicolic - Chenofalk[®]; Henokol[®]

Există în mod fiziologic în ficat. Administrat per os el este captat de hepatocite, conjugat și excretat prin bilă.

- Inhibă o enzimă cu rol în sinteza hepatică a colesterolului;
- Diminuă secreția biliară a colesterolului;
- Favorizează dizolvarea calculilor biliari din colesterol.

2. Acidul urodezoxicolic - Ursofalk[®]; Ursicon[®] asemănător acidului chenodezoxicolic

Utilizări terapeutice:

- litiază biliară inoperabilă (cu calculi biliari necalcificați) - 6 luni - 2 ani tratament;
- ciroza biliară primitivă.

Contraindicații:

- sarcină;
- ulcer gastroduodenal;
- hepatită cronică;

Principii de utilizare rațională:

- Hidrocolereticele și colagoge sunt indicate în diskineziile biliare, contraindicate în calculoze biliare;
- Acidul chenodezoxicolic și urodezoxicolic sunt indicate în calculoza colesterolică (radiotransparentă) cu diametru mai mic de 15 mm.

ANTIPARAZITARE

Substanțe medicamentoase utile în diferite boli parazitare.

A. Antihelmintice

1. Cu acțiune pe nematode

a) Pe nematode intestinale: oxiuri, ascarizi, ankilostoma, trichinella

- Mebendazol - Vermox[®]
- Tiabendazol - Mintezol[®]
- Piperazina - Nematocton[⊕]
- Pirvinium Pamoat - Vermigal[⊕]
- Levamisol - Decaris[®]

Utile în: oxiuroză, ascaridioză, ankilostomiaza, trichineloză.

Decaris este și imunomodulator - util ca imunostimulant în PCE.

Efecte adverse: colici abdominale, greață, vomă

b) Pe nematode tisulare: filaris, teniasolium, trichinella

- Dietilcarbamazina - Loxuran[®]
- 2. Cu acțiune pe cestode: tenia saginata, himenolepsis nana
- Niclosamida - Niclosamid[®]

B. Antiamoebiene

1. Metronidazol - Metronidazol[⊕]; Flagyl[®]

Acționează pe:

- tricomonas vaginalis, giarda lamblia, balantidium coli, blastocystis hominis, gardnerella
- !!! bacterii anaerobe inclusiv Bacteroides și clostridii (vezi antibacterienele!)

Farmacocinetică:

Biodisponibilitatea este aproximativ 90-100% după administrare. Se poate administra oral, parenteral și topic (vaginal). Se absoarbe bine după aproximativ 3 ore. Se leagă de proteinele plasmatică 5-20%; T_{1/2} este de 8,5 ore. Se concentrează bine în peretele intestinal; se metabolizează hepatic, se elimină renal.

Utilizări terapeutice:

- vaginite cu tricomonas, gardnerella (250 mg - 1comp 3 ori/zi; 7-10 zile ambii parteneri);
- lambliază (giardioză) 250 mg de 3 ori/zi; 5 zile
- amoebiază;
- preoperator pentru profilaxia infecțiilor cu anaerobi în apendicectomii, chirurgia colorectală, histerectomii;
- ulcere de gambă, gingivita acută ulcerativă.

Efecte adverse:

- gust metalic, grețuri, vărsături, diaree, stomatită;
- cefalee, insomnie, amețeli, parestezii, ataxie;

FARMACOLOGIE

- efect antabuz (cu alcoolul);
 - arsuri uretrale;
 - rash cutanat;
 - teratogenitate (îndeosebi în trimestrul I de sarcină)
- Prezentare: comp. orale; comp. vaginale, soluție perfuzabilă.
2. Tinidazol - Fasiygin comp., suspensie orală, fl.
3. Ornidazol - Tiberall comp., fiole
- Contraindicații:
- sarcină;
 - în asociere cu alcoolul (efect antabuz).

FARMACOTOXICOLOGIA

Studiază efectele adverse post medicamentoase. Reacțiile adverse post medicamentoase apar la administrarea unor doze uzuale de M. Se diferențiază de efectele nedorite de ordin farmacodinamic (de ex.: xerostomia după Scobutil) și de reacțiile adverse prin nerespectarea contraindicațiilor unui M.

După mecanismul de producere și manifestările clinice, reacțiile adverse medicamentoase sunt de 4 tipuri:

A. reacții adverse toxice:

- propriu-zise;
- cancerigene;
- mutagene;
- teratogene.

B. reacții adverse idiosincrazice

C. reacții adverse alergice

D. toleranța și farmacodependența.

A. Reacții adverse medicamentoase de tip toxic

Sunt direct proporționale cu doza de M administrat.

Se datorează acțiunii directe a M pe diferite țesuturi, organe, sisteme. Factorii favorizanți particulari ai apariției reacțiilor toxice la M sunt:

a) reactivitatea particulară a bolnavului la unele M: unii bolnavi prezintă la administrarea de doze terapeutice de M, reacții toxice datorită unei metabolizări particulare a M și a unei sensibilități exagerate a țesutului țintă la acel M.

b) stări patologice asociate.

1) Reacții adverse toxice propriu-zise

Pot avea diferite localizări:

- hepatotoxicitate manifestată prin: necroză hepato-celulară, colestază, leziuni vasculare hepatice; Sunt hepatotoxice: Paracetamol, Isoniazida, Halotan.

- nefrotoxicitate manifestată prin tubulopatii acute și cronice;

Medicamente nefrotoxice: Furosemid, Fenacetina, aminoglicozide (Gentamicina).

- medulotoxicitate datorată: citostaticelor, Cloramfenicol.

- alopecie: anticanceroase.

2) Reacții adverse toxice cancerigene

Unele M pot favoriza apariția sau evoluția mai rapidă a cancerului.

Ex.: Aminofenazona, Cimetidina.

3) Reacții adverse mutagene

Unele M pot produce modificarea fenotipului care după mai multe generații poate determina modificarea genotipului.

M cu potențial mutagen: anticanceroase, Metronidazol, antiepileptice (Acid valproic), neuroleptice (Levomepromazina).

4) Reacții adverse toxice teratogene

Unele M administrate la gravide traversează ușor placenta și produc la făt sau embrion malformații congenitale. Riscul cel mai mare este atunci când se administrează M cu potențial teratogen în primele 3 luni de sarcină.

Medicamente teratogene: anticanceroase, aminoglicozide, Trombostop.

B. Reacții adverse idiosincrazice

Sunt reacții adverse independente de doza administrată. Ele se caracterizează prin apariția unui răspuns anormal calitativ și cantitativ al organismului după administrarea unui M, datorat particularităților genetice ale aceluși organism.

Idiosincrazia apare după prima doză de M administrat sau la scurt timp de la inițierea tratamentului.

a) în cazul administrării Isoniazidei (HIN) la pacienții acilatori rapizi respectivi lenți:

- acilatorii rapizi sunt mai expuși riscului hepatotoxicității HIN (prin eliberarea la aceștia în exces a unui metabolit hepatotoxic al HIN). Profilaxia se realizează cu: Vitamina B₆ (hepatoprotector).
- acilatorii lenți prezintă risc de polinevrită periferică. Profilactic se administrează: Vitamina B₆ (trofic și pentru celula nervoasă).

b) unii pacienți prezintă deficit genetic enzimatic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (eritrocitară) => risc de hemoliză severă după o doză terapeutică de: sulfamide, Furazolidon, Nitrofurantoin, Doxorubicina, Acid Nalidixic, Fenacetina.

C. Reacții adverse imuno-alergice

Sunt reacții nocive care implică mecanisme imune.

Pot fi date de:

- medicament (Penicilina G, Procaina, Acid acetilsalicilic);
- metaboliți medicamentoși;
- impurități proteice;
- auxiliari.

Aceste reacții implică o sensibilizare prealabilă.

Sunt 4 tipuri de mecanisme:

1. Reacția alergică de tip anafilactic (Tip I)

Este o reacție imediată, care se declanșează prin cuplarea antigenului circulant medicamentul, cu IgE care se găsesc fixate pe celule (mastocite celulare); se produce eliberarea mediatorilor umorali: histamina, leucotriene, prostaglandine, kinine.

Manifestare clinică acută: șocul anafilactic.

Survine după:

- injectarea i.v. a medicamentelor, în câteva minute;
- administrarea orală a M în câteva ore.

Se datorează: penicilinelor, Procainei.

Tratamentul șocului anafilactic:

- Adrenalină, i.v. lent 0,3 - 0,5 mg diluat în 10 ml ser fiziologic, administrată în 10 minute;
- Hemiscuccinat de hidrocortizon, perfuzie i.v. 250 - 500 ml;
- Romergan, o fiolă i.m.

Alte manifestări clinice: urticarie, rinită, astm bronșic.

2. Reacția de tip II (citotoxică)

Reacția dintre anticorpii circulanți (IgG și IgM) și celulele sanguine sau tisulare devenite antigenice prin fixarea medicamentelor.

Se activează complementul și se produce liza celulelor (ex.: a hematiilor).

Manifestări clinice:

- anemie hemolitică imună (penicilinele, Rifampicina);
- granulocitopenie (Aminofenazona);

- trombocitopenie (Chinidina, sulfamide, diuretice tiazidice).

3. Reacția de tip III (prin complexe imune)

Antigenul formează cu anticorpii circulanți IgG un complex; acesta se fixează în vasele mici (capilare) sau în membranele bazale, activează complementul și determină leziuni sau inflamații vasculare sau perivasculare.

Manifestări clinice:

- maladia serului (la 8 - 10 zile după sulfamide, peniciline, antiepileptice, antitiroidiene, ioduri);
- urticarie, edem Quincke (după Acid acetil salicilic, peniciline).

4. Reacția de tip IV (mediată celular)

Leziunea principală se datorează infiltrării cu limfocite sensibilizate care eliberează limfokine => inflamație, edem local.

Manifestare clinică: cutanată (dermatita de contact) după aplicarea locală de Neomicină, Gentamicină.

D. Toleranța și farmacodependența

1. Toleranța

Constă în diminuarea sau chiar dispariția sensibilității organismului față de unele acțiuni ale unui medicament.

Tipuri de toleranță:

- înăscută (de specie; de grup: acetilatorii rapizi prezintă rezistență la Isoniazidă, Hidralazină necesitând doze mai mari);

- dobândită

Toleranța dobândită poate fi:

- acută (tahifilaxie);
- cronică (obișnuință).

Toleranța acută (tahifilaxia)

Tahifilaxia este forma de toleranță medicamentoasă manifestată prin diminuarea progresivă a intensității efectului după administrări repetate la intervale scurte de timp. Apare frecvent la: Efedrină, bronhodilatatoare simpaticomimetice.

Se instalează rapid, este reversibilă și de scurtă durată după întreruperea tratamentului. Poate fi completă (până la dispariția efectului).

Mecanisme de producere a tahifilaxiei:

- prin epuizarea unor receptori sau factori intermediari (mediatori) în mecanismul de acțiune;
- prin mecanismul de desensibilizare.

Toleranța cronică (obișnuința)

Se manifestă prin:

- diminuarea treptată a unor efecte ale medicamentelor administrate repetat;
- necesitatea creșterii dozelor pentru obținerea aceluiași efect.

Caracteristici:

- se instalează lent și nu este niciodată completă;
- este reversibilă și are o durată variabilă;
- prezintă intensități diferite pentru diferite efecte ale unui medicament (ex.: Morfina poate determina toleranță intensă la acțiunea analgezică).

Consecința obișnuinței: necesită creșterea dozei pentru a obține același efect.

Obișnuința se poate instala pentru: nitrați organici (Nitroglicerina, Isosorbid dinitrat), hipnotice barbiturice (Fenobarbital), tranchilizante minore (Diazepam, Meprobamat).

Mitridatismul = o formă de obișnuință manifestată prin capacitatea organismului de a suporta doze toxice ale unei substanțe administrate în cantități progresiv crescânde, fără simptome deosebite (fumătorii prezintă mitridatism la nicotină).

2. Farmacodependența

Farmacodependența este o stare psihică sau/și fizică caracterizată prin modificări de comportament și alte reacții, incluzând nevoia de a lua substanța continuu sau periodic pentru a resimți efecte psihice sau a evita suferințele privațiunii (definiția OMS).

Tipuri de farmacodependență:

- farmacodependența psihică;
- farmacodependența fizică.

Farmacodependența psihică

Se caracterizează prin nevoia irezistibilă de ordin psihologic de administrare a unui medicament pentru a obține anumite stări (euforie după analgezice opioide) sau cu scopul înlăturării unui disconfort psihic.

Farmacodependența fizică

Este o stare patologică consecința administrării repetate a unei substanțe. Se evidențiază la reducerea importantă a dozelor sau la întreruperea administrării prin apariția sindromului de abstinență.

Sindromul de abstinență se manifestă prin simptome caracteristice (psihice, vegetative, somatice). Ex.: în cazul Morfinei acest sindrom constă în tahicardie, tahipnee, transpirații, grețuri, vărsături, stare de agitație, convulsii. Se tratează în spital prin administrarea antidotului specific.

PSIHOSTIMULANTE

(neurotrope, neurodinamice)

Sunt medicamente capabile să amelioreze funcțiile asociative și integrative superioare, mai ales când sunt tulburate prin procese hipoxice, toxice, traumatice sau involutive, în cazul unor suferințe cerebrale acute sau cronice. Efectele benefice se realizează prin influențarea pozitivă a metabolismului neuronal.

1. PIRACETAM

• derivat al acidului gama-aminobutiric (metabolit care funcționează ca neurotransmițător, inhibitor la unele sinapse din SNC)

Acțiune farmacodinamică

- efect protector față de consecințele negative ale hipoxiei cerebrale asupra performanțelor psihomotorii
- ameliorează procesele de învățare și memorizare

Mecanism de acțiune

- facilitează transferul de informație la nivelul emisferelor cerebrale, fiind semnalată o creștere a eficienței sistemelor colinergice și catecolaminergice din creier
- reduce consumul de oxigen al neuronilor, favorizează arderea glucozei, menține formarea de ATP și activează G-6-PD, fără să crească formarea de lactat

Utilizări terapeutice

- tulburările insuficienței cerebro-corticale: sindroame psihoorganice involutive și în sindroame de suferință cerebrală cronică după traumatisme, accidente vasculare cerebrale și la alcoolici
- suferințe cerebrale acute (delirium tremens, comă traumatică sau toxică)
- la copiii cu tulburări de comportament sau cu stări de întârziere a dezvoltării psihomotorii

Efecte adverse

- agitație și neliniște
- poate micșora pragul convulsiv la epileptici
- necesită administrarea în doze mai mici în caz de insuficiență renală
- este contraindicat în primul trimestru de sarcină

Prezentare și administrare: PIRACETAM cp. 400 mg 3 x/zi

f. 1 g/5 ml i.v./ i.m.

2. PIRITINOL

FARMACOLOGIE

- înrudit chimic cu piridoxina și penicilamina

Acțiune farmacodinamică

- ameliorează coordonarea psihomotorie;
- crește atenția și concentrarea;
- poate corecta tendințele depresive.

Mecanism de acțiune

- favorizează trecerea glucozei prin bariera hematoencefalică și utilizarea sa de către neuroni.

Utilizări terapeutice:

- astenia psihică;
- ateroscleroza cerebrală;
- sindromul funcțional al traumatismelor cerebrale;
- tendința depresivă;
- poliartrita reumatoidă;
- la copil: tulburări de comportament, întârzierea psihomotorie.

Efecte adverse

Sunt mai frecvente și uneori severe în cazul administrării îndelungate pentru tratamentul poliartritei reumatoide (pentru efectele neurotrope se folosește pe perioade scurte de timp)

- agitație, insomnie;
- erupții cutanate alergice;
- trombocitopenie, leucopenie;
- proteinurie.

Contraindicații:

- insuficiența renală și nefropatia cu proteinurie;
- LED, dermatoze severe, miastenia gavy;
- tulburări hematologice;
- insuficiență hepatică;

Prezentare și administrare: Piritinol dj. 100 mg;
Encephabol dj. 100; 200 mg.
susp. int.

3. MECLOFENOXAT

Acțiune farmacodinamică:

- stimulant central cu scăderea senzației de oboseală;
- ameliorează procesul de memorizare.

Mecanism de acțiune:

- ↑ rezistența la hipoxie;
- ameliorează metabolismul glucidic la nivelul neuronilor;
- vasodilatație cerebrală.

Utilizări terapeutice:

- insuficiență cerebrală;
- sechele de AVC, traumatisme craniene;
- anestezie → antagonizând deprimarea respiratorie.

Efecte adverse: insomnie.

Contraindicații: psihoze cu neliniște și agitație.

Prezentare și administrare: Meclofenoxat cp. 100 mg, 2x /zi
f - i.v. în situații acute și anestezie.

ANTIEPILEPTICE

Sunt substanțe anticonvulsivante capabile să împiedice specific crizele de epilepsie.

1. FENITOINA

FARMACOLOGIE

Acțiune farmacodinamică:

- anticonvulsivantă;
- antiaritmică;
- inductor enzimatic.

Mecanism de acțiune:

- blocarea canalelor de sodiu voltaj - dependente → prelungirea stării lor inactice și scăderea conductanței pentru Na⁺. Stabilizarea membranei → inhibarea generării de potențiale de acțiune repetitive.

Utilizări terapeutice:

- crizele majore tipice de epilepsie și crizele focale;
- nevralgii trigeminale.

Efecte adverse:

- ataxie, tulburări vizuale;
- nevrite periferice, mișcări coreiforme;
- gingivită hipertrofică;
- acnee, hirsutism;
- erupții cutanate;
- tulburări hematologice;
- hipovitaminoză.

Prezentare și administrare: cp. 100 mg - 2 - 3x /zi
f. 250 mg/5 ml - i.v. lent.

2. FENOBARBITAL

Acțiune farmacodinamică:

- anticonvulsivantă;
- sedativă și hipnotică;
- coleretic;
- inductor enzimatic.

Mecanism de acțiune: facilitarea acțiunii inhibitoare a GABA: se fixează pe receptorul GABA-ergic → favorizează acțiunea GABA de deschidere a canalelor Cl⁻ → hiperpolarizare.

Utilizări terapeutice:

- crize majore tipice de epilepsie, crizele focale + alte forme;
- sindrom convulsivant la copil.

Contraindicații: porfirie hepatică

Efecte adverse:

- sedarea;
- nistagmus, ataxie;
- acnee, hirsutism;
- osteomalacie, anemie megaloblastică.

Prezentare și administrare: cp. 100 mg; 15 mg - 1 - 3 x/zi;
f. 40 mg/1 ml, 200 mg/2 ml - i.m.

! Observații: - Asocierea fenitoină - fenobarbital este utilă deoarece fenitoina tratează crizele psihomotorii, iar fenobarbitalul combate fenomenele focale reziduale

- Efectul inductor enzimatic → interacțiuni medicamentoase. Asocierea cu alte medicamente necesită creșterea dozelor acelor medicamente.

3. CARBAMAZEPINA

Acțiune farmacodinamică

- anticonvulsivantă.

Mecanism de acțiune și utilizări terapeutice

- idem Fenitoină

Contraindicații

- sarcină (trimestrul I);

- blocul A - V;
- afecțiuni hepatice grave.

Efecte adverse

- sedare minimă;
- iritație gastrică;
- ataxie, uscăciunea gurii, tulburări de vedere;
- hipovitaminoze, hemoragii;
- reacții idiosincroze: discrazii sanguine, erupții cutanate;
- cardiace: HTA, bloc A - V.

Prezentare și administrare: cp. 200, 400 mg; oral: 2 x 100 mg/zi, apoi ↑ la 600 mg/zi.

4. ACIDUL VALPROIC

Acțiune farmacodinamică și mecanism de acțiune

- anticonvulsivantă prin blocarea canalelor de Na⁺ voltaj dependente.

Utilizări terapeutice

- toate formele de epilepsie.

Efecte adverse

- greață, vomă, epigastralgie;
- tremor, căderea părului, ↑ în G;
- ↑ FAL, GOT, GPT → hepatită, pancreatită;
- trombocitopenie, hipofibrinogenemie

Prezentare și administrare: oral cp. 150, 200, 300, 500 mg de 2 x/zi, dozele crescând progresiv;
i.v. lent: valproat sodic.

FARMACOLOGIE

ANTIPARKINSONIENE

LEVODOPA

- precursor metabolic al dopaminei

Acțiune farmacodinamică și mecanism de acțiune

- cel mai eficace antiparkinsonian atenuând rigiditatea, hipokinezia și apoi tremorul;
- favorizează formarea de dopamină: pătrunde în n. caudat → captată de terminațiile nervoase dopaminergice și transformată în dopamină;
- acționează receptorii dopaminergici D₂.

Farmacocinetică

- metabolizată hepatic → decarboxilare
- < 1% → creier → dopamină

Utilizări terapeutice

- boala Parkinson

Efecte adverse:

- mișcări anormale involuntare: diskinezie (clipire, deschiderea gurii, rotirea spontană a membrelor, torsiunea și înclinarea capului); apar la 1-4 ore de la administrarea medicamentului și lipsesc la trezirea din somn
- digestive (greață, vomă, anorexie, constipație) - apar mai ales dacă se administrează pe stomacul gol
- hTA ortostatică; necesită dietă bogată în sare și evitarea antihipertensivelor
- aritmii cardiace;
- tulburări de somn: somnolență (la bătrâni), insomnie (la tineri); insomnia și coșmarurile impun reducerea dozei administrate seara
- psihice: reacții maniacale, stări paranoide, halucinații

Contraindicații:

- psihoze severe;
- boli cardiace grave;
- melanom malign;
- sarcină în primele luni.

Administrare: oral, 4 doze zilnice

! Observație: Efectul terapeutic este diminuat de mesele bogate în grăsimi și proteine, de tensiunea psihică și este scurtat de efortul fizic.

ASOCIATIILE LEVODOPA - INHIBITORI DE DOPA DECARBOXILAZA

Inhibitorii de dopa decarboxilază sunt catecolamine de sinteză care acționează numai în periferie, diminuând astfel transformarea dozei în dopamină în țesuturile periferice → ↑ cantitatea de dopa disponibilă pentru refacerea depozitelor de dopamină din corpul striat.

Avantaje:

- permit utilizarea de doze mai mici de Levodopa (1/5-1/4 din doza zilnică obișnuită)
- fac posibilă atingerea rapidă a dozei utile;
- permit administrarea la intervale mai mari;
- concentrația plasmatică a Levodopei prezintă fluctuații mult mai mici
- efectele adverse digestive și aritmiile apar mai rar.

De preferat:

- cazuri severe de boală Parkinson;
- situații ce fac dificilă utilizarea Levodopei ca medicament unic.

Reprezentanți:

MADOPAR = LEVODOPA + BENSERAZIDĂ 4/1

100 mg	25 mg
200 mg	50 mg

FARMACOLOGIE

SINEMET = LEVODOPA + CARBIDOPA 4/1; 10/1

	100 mg	10 mg
	250 mg	25 mg
	100 mg	50 mg
SINEMET CR	200 mg	50 mg

REGULI DE BAZĂ ÎN INSTITUIREA ȘI CONDUCEREA ANTIBIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Pentru a beneficia și pe viitor de eficiența deosebită a ATB antibacteriene singura condiție este folosirea lor rațională. Aceasta implică o luptă cu abuzurile în prescriere, consumul excesiv și irațional.

"Când prescrie antibiotice, medicul zilei de azi trebuie să se gândească la viitorul medicinei de mâine."

Succesul terapiei cu antibiotice solicită o informare la zi a medicilor din toate specialitățile cu date noi despre aceste medicamente, cât și un diagnostic mai precis, precoce și complex clinic, pe cât posibil și bacteriologic.

Medicul trebuie să aprecieze dacă ATB sunt indicate sau nu, precum și momentul instituirii tratamentului.

- ATB sunt indicate numai în infecții cu germeni sensibili (bacterii, spirochete, leptospire, rickettsii, chlamidii, mycoplasme), dar sunt contraindicate în infecții virale;
- ATB sunt inutile în boli bacteriene spontan curabile (infecții cu rezolvare chirurgicală, infecții ale căilor respiratorii superioare);
- Momentul începerii antibioterapiei se apreciază astfel:
 - în boli infecțioase grave, tratamentul se instituie imediat pe criterii statistice de probabilitate (diagnostic clinic și bacteriologic prezumtiv);
 - în boli cu evoluție benignă tratamentul poate fi temporizat până apar datele clinice și paraclinice, precum și confirmarea bacteriologică (ex. pielonefrite).

Indicațiile antibioticelor

ATB și CHT sunt folosite atât în scop terapeutic cât și profilactic.

FARMACOLOGIE

A. Indicații terapeutice:

Alegerea ATB în funcție de agentul patogen

Agent patogen	Prima alegere	Alternative
Brucella	Tetracilină + Streptomycină	Rifampicină, Cotrimoxazol
Campylobacter jejuni	Macrolide	Tetracilină, Fluorochinolone
Chlamydia	Tetracilină, Doxiciclină	Macrolide, Fluorochinolone
Enterococcus faecalis	Ampicilină + Gentamicină	Vancomicină
Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Amoxicilină
Gonococ	Ceftriaxonă, Penicilina G	CEF II, Spectinomycină
Haemophilus influenzae	Ampi/Amoxi+Inhibitor de beta-lactamază	CEF II sau CEF III, Cotrimoxazol
Mycobacterium tuberculosis	HIN+Rifampicină+Pirazinamidă± Etambutol	Streptomycină, Etionamidă
Rickettsia	Tetraciline, Cloramfenicol	
Salmonella typhi și S. paratyphi A, B, C	Ciprofloxacină, Cloramfenicol, Amoxicilină	Cotrimoxazol, Ceftriaxonă, Cefoperazonă
Staphylococcus sensibili la pen. G	Penicilina G	CEF I/II, Eritromicină, Lincomicină
Staphylococcus rezistent la pen. G, meti-S	Oxacilină (i.v.), Nafcilină, Dicloxacilină (oral)	Cefazolină, CEF I, CEF II, CEF III, Lincomicină, Eritromicină, Macrolide noi, Amoxi+Inhibitor de beta-lactamază
Staphylococcus meti-R	Vancomicină, Teicoplanină	Fosfomicină, Acid fusidic, Rifampicină
Streptococcus pneumoniae	Penicilina G	Eritromicină, CEF I, CEFII, Vancomicina
Streptococcus pyogenes	Penicilina G	Eritromicină, CEF I, CEFII, Lincomicina
Treponema pallidum	Penicilina G	Eritromicină

B. Indicații profilactice:

Indicațiile profilaxiei cu antibiotice în infecții specifice transmisibile (chimioterapia specifică)

Boala care trebuie prevenită	Antibiotice Schema folosită	Observații
Scarlatina și angina cu streptococ beta-hemolitic grup A	Pen. V: 400.000 u. la fiecare 8 ore, timp de 5 zile, sau Benzatinpenicilină (Retarpen), 600.000 u. la 2-3 săptămâni la copil; 1200000 u. la adolescent	La contact Protecție foarte bună Profilaxia nu se practică la adulți cu exudat faringian neg.
Blenoragia	Eritromicină: 2g/zi, timp de 3 zile sau Tetracilină sau Ampicilină sau Cefuroximă sau Ceftriaxonă	La contact, în primele 24-48 de ore Protecție bună
Sifilisul	În primele 7 zile de la contact Procainpenicilină (Efitard) 1200000 u./zi, timp de 4 zile; a5-a zi benzatinpenicilină 1200000u. i.m.	Observare prelungită (clinic și serologic), pentru confirmarea acțiunii profilactice. Protecție bună

FARMACOLOGIE

	După 7 zile de la contact: Benzatilpenicilină 1200000u., 8 injecții i.m. (1 fl/3 zile sau Pen. G 400000u. la fiecare 6 ore timp de 12 zile, sau Procainpenicilină (Efitard) 1200000u./zi, într-o singură injecție, timp de 12 zile	În caz de sensibilizare la pen.: Eritromicină sau Macrolide noi
Tuberculoza	Izoniazidă: 10 mg/kg GC/zi 3 luni	Copii cu risc crescut de îmbolnăvire sau reactivare (în focar, anergie)

Indicațiile ATB în specialități chirurgicale:

- Traumatisme craniene cu fractură sau fisură de bază;
- Prevenirea endocarditei bacteriene, în chirurgia cardiacă;
- Politraumatisme, plăgi penetrante toracoabdominale, fracturi deschise, arsuri întinse;
- Intervenții pe focare septice osoase sau otomastoidiene;
- Prevenirea infecțiilor bronhopulmonare, la bolnavi cu intubație traheală sau traheotomizați;
- Sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv (intervenții pe colon);
- Prevenirea infecțiilor după cateterizări ale tractului urinar;
- Intervenții operatorii pe căi urinare infectate (adenom de prostată, malformații, tumori, etc.);
- Prevenirea infecțiilor în chiuretaje pentru avort incomplet, precum și a infecțiilor post partum.

ASOCIERILE DE ATB

- Asocierile de ATB trebuie rezervate unor situații clinice speciale, de excepție;
- Monoterapia se preferă de câte ori este posibil în infecții benigne cu germen bine precizat, cu sensibilitate cunoscută la ATB (ex.: infecții cu streptococ beta-hemolitic grup A, în pneumonia lobară pneumococică etc.). Când germele implicat este foarte sensibil la un ATB "de elecție", monoterapia este suficientă, chiar și în infecții foarte severe (ex.: monoterapie cu pen. G, în doze mari, în meningita meningococică).

FARMACOLOGIE

Asocieri de antibiotice; scopul asocierii și indicații

Scopul asocierii	Situațiile în care poate fi folosită
Realizarea unui tratament inițial de "acoperire" bacteriologică, cu lărgirea spectrului de acțiune, în infecții acute foarte severe (numai până la izolarea germeului patogen)	Septicemii, endocardite bacteriene, bronhopneumonii grave, empieme, peritonite și pelvi-peritonite acute, otomastoidită acută, meningite otogene etc. Pen. G+Oxacilină+ Gentamicină sau Cefalosporină+Gentamicină ("acoperă" germeni penicilinosensibili, stafilococul și bac. gramneg. "de spital") Când se suspectează și etiologia anaerobă (Bacteroides), se adaugă Metronidazol
Obținerea unui efect bactericid indicat pentru sterilizarea focarelor greu accesibile și împiedicarea selectării de mutante rezistente	Tuberculoză: Isoniazidă+Rifampicină + Etambutol (sau Pirazinamidă) Endocardite: pen. G + Streptomycină (Str. viridans); Ampicilină + Gentamicină (enterococ); Oxacilină + Gentamicină (stafilococ auriu etc.)
Vindecarea și sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronicizate sau cu potențial de cronicizare	Pestă, morvă, tularemie, bruceleză: Tetraciclină+Streptomycină+Cotrimoxazol (oral). Dizenterie cronică: Neomicină (oral) + Ampicilină (parenteral)
Prevenirea candidozelor postantibiotice	În tratamente prelungite cu ATB cu spectru larg: Tetraciclină sau Ampicilină+Nistatină (sau fluconazol)
Profilaxia infecțiilor cu germeni imprevizibili la bolnavi cu factori de risc sau imunodeprimați, supuși intervențiilor chirurgicale sau tratați cu imunosupresive	Operații cardiovasculare, chirurgie abdominală, operații pe căi urinare infectate, politraumatizați, chiuretaje sau nașteri pe endometru infectat, bolnavi supuși terapiei intensive, comatoși, leucemici: diferite asocieri de obicei o betalactamină + un aminoglicozid sau cu fluorochinolone. După caz, vancomicină, imipenem, ureidopeniciline etc.

În alegerea ATB pentru asocieri, trebuie să se țină seama atât de criteriile de opțiune expuse anterior la "monoterapie", cât și de o serie de principii, reguli de asociere sau contraindicații, expuse în cele ce urmează:

1. Asocierea trebuie să realizeze un efect sinergic bactericid. Astfel, este permisă și recomandabilă asocierea unui ATB bactericid din familia betalactaminelor (Penicilina G, Oxacilină, Cefalosporină, Imipenem, etc.) cu un alt ATB bactericid din familia aminoglicozidelor (Streptomycină, Gentamicină, Amikacină etc.).
2. În infecțiile "mixte" în care sunt implicați 2 sau 3 germeni patogeni (presupuși sau izolați) este necesar ca fiecare agent patogen în parte să fie sensibil la cel puțin unul dintre ATB din asociere.
3. În alegerea ATB pe criterii de probabilitate, în practica pediatrică și, mai ales, în cea chirurgicală, trebuie să se țină seama de frecvența implicării etiologice a germeilor "de spital", rezistenți la ATB uzuale. În infecțiile grave intraspitalicești terapia inițială va folosi ATB "de rezervă".

FARMACOLOGIE

4. NU trebuie să fie folosite asocieri antagoniste. Trebuie evitată, pe cât posibil, asocierea dintre un ATB bactericid din grupul penicilinei, cu altul bacteriostatic cu spectru larg. Astfel, Penicilina G (bactericidă numai în faza de multiplicare a germenilor) nu trebuie asociată cu Tetraciclina sau cu Cloramfenicolul, care - prin efectul lor bacteriostatic - trec germenii în faza de latență, oprindu-le multiplicarea, anulând astfel acțiunea bacteriei a pen. G; acțiunea aminoglicozidelor nu este stânjenită de efectul bacteriostatic al ATB cu spectru larg;

5. NU trebuie să fie asociate 2 ATB din grupul aminoglicozidelor (Streptomicină, Kanamicină, Gentamicină) sau al polipeptidelor (Colistină); Vancomicina deoarece își sumează efectele nefro- și ototoxice.

6. NU trebuie să fie asociate 2 ATB cu spectru larg (Tetraciclina, Cloramfenicol, Ampicilină), care - pe lângă faptul că au același domeniu de acțiune (asociere inutilă) - prezintă riscul unei disbacterioze grave sau cu Candida sau cu stafilococ. De asemenea, asocierile Macrolide + Lincosamide este contraindicată.

Posibilitățile și limitele antibioticelor

- Active numai dacă germenii sunt sensibili (unele bacterii, rickettsii, micoplasme, chlamidii);
- "Nu învie ceea ce este mort" (puroi, sfăcele, necroze, țesuturi devitalizate);
- Nu scad febra postoperatorie (de resorbție), nervoasă centrală, din colagenoze, din neoplasme și din viroze;
- Nu au acțiune asupra virusurilor, nu previn suprainfecțiile bacteriene;
- Nu sunt lipsite de pericole;
- Nu se poate obține o sterilizare totală, numai prin antibiotice, în infecțiile locale (cu puroi, sfăcele, necroze) și nici în cavitățile naturale;
- În infecțiile locale, se face tratament local (chirurgical, de asanare, spălarea focarului septic); antibioticele pot fi uneori adjuvante.
- Infecțiile plurimicrobiene sunt de obicei locale: infecțiile sistemice și metastazele septice sunt des unimicrobiene (excepție cele cu anaerobi);
- În profilaxia și tratamentul infecțiilor locale plurimicrobiene (afecțiuni pluricontaminate), se va folosi de urgență un tratament local chirurgical, de curățire mecanică, drenare, spălare. Pe cât posibil, se va amâna atbter, pentru a o folosi eventual ulterior, "țintit" față de germenii patogeni preponderenți;
- Abuzul de ATB și utilizarea în infecții locale de "baterii de antibiotice", favorizează selecția de germeni cu un înalt grad de plurirezistență;
- Se va scurta la maximum expunerea bolnavilor (preoperator, handicapați) la posibilitatea unor contagiauni intraspitalicești cu germeni "de spital" (evitarea infecțiilor iatrogene);
- Febra și fenomenele infecțioase, care apar sub atbter, sau care persistă nemodificate peste 48 de ore în infecții acute și peste 5-10 zile în infecții cronice, indică de obicei ineficacitatea tratamentului; el va fi suprimat, reconsiderat și eventual modificat.

MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ÎN DOMENIUL ADRENERGIC

Sistemul simpato-medulosuprarenal (folosind drept mesageri chimici 2 catecolamine - NORADRENALINA și ADRENALINA) este indispensabil pentru apărarea organismului în condiții de luptă, favorizând producerea de energie și distribuirea sângelui către organele vitale.

Sinapsele adrenergice se găsesc la periferia simpatică - sinapse neuroefectoare simpatică și în creier. Ele folosesc ca neurotransmițători noradrenalina și adrenalina (mai ales în sinapsele adrenergice SNC).

Efectele stimulării receptorilor adrenergici

- α_1 adrenergici • vasoconstricția cutanată și mucoasă;

FARMACOLOGIE

- contracția capsulei splenice;
- midriază;

- α_2 adrenergici
 - vasoconstricție;
 - relaxarea musculaturii netede gastro-intestinale (prin inhibiție vagală);
 - scade secreția de insulină;
 - favorizează agregarea plachetară;
- β_1 adrenergici dromotrop - pozitiv)
 - stimularea funcțiilor inimii (inotrop, cronotrop, batmotrop, pozitiv);
 - stimulare SNC;
 - creșterea secreției de renină;
 - lipoliză cu creșterea cantității de AG din sânge;
- β_2 adrenergici
 - bronhodilatație;
 - vasodilatație;
 - relaxarea musculaturii gastro intestinală;
 - relaxarea musculaturii uterine;
 - glicogenoliză + hiperglicemie.

SIMPATICOMIMETICE = ADRENERGICE = AGONIȘTI AI RECEPTORILOR ADRENERGICI

Sunt medicamente care produc efecte asemănătoare stimulării simpatice.

Sunt: I. SIMPATICOMIMETICE DIRECTE = ADRENERGICE DIRECTE

A) neselective: - ADRENALINA = EPINEFRINA

($\alpha_{1,2}$; $\beta_{1,2}$) - NORADRENALINA = NOREPINETRINA

- DOPAMINA

- DOBUTAMINA

- DOPEXAMINA

- ETILEFRINA

α adrenergice: • α_1 - FENILEFRINA

- METOXAMINA

- METARAMINOL

- OXIMETAZOLINA

- XILOMETAZOLINA

• α_2 - CLONIDINA

B) selective

β adrenergice: • neselective: - ISOPRENALINA

- ORCIPRENALINA

• β_1 : - PRENALTEROL

- PIRBUTEROL

• β_2 : - SALBUTAMOL

- TERBUTALINA

- FENOTEROL

- CLENBUTEROL

- REPROTEROL

- ISOETARINA

- SALMETEROL - SEREVENT^R

FARMACOLOGIE

II. SIMPATICOMIMETICE INDIRECTE = ADRENERGICE INDIRECTE

- EFEDRINA
- NAFAZOLINA

FARMACOLOGIE

A. Adrenergice neselective:

ADRENALINA = EPINEFRINA

- catecolamină endogenă simpaticomimetică + hormon secretat de medulosuprarenală;

- simpaticomimetic cu spectru larg ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$)

Acțiune farmacodinamică:

• pe vase vene - vasoconstricție puternică de creșterea rezistenței vasculare (α_1, α_2)
din piele, mucoase, rinichi, splină;

artere - arterioconstricție precapilară + fluxul sanguin cutanat

(β_2) - arteriodilatație în teritoriul musculaturii striate,
cerebrale, coronare;

• pe inimă: • crește frecvența cardiacă = tahicardie (crește viteza de conducere (β_1)

A-V = dromotrop pozitiv +; scurtează perioada refractară

atrială și ventriculară);

• crește forța de contracție a inimii;

- crește travaliul cardiac mai ales al ventriculului stâng

↓

- crește debitul bătăie și crește debitul cardiac pe minut

↓

- crește consumul de O_2 al miocardului

• crește moderat presiunea sistolică consecința stimulării inimii și a scăderii rezistenței periferice - prin vasodilatare în musculatura striată.

• pe TA: - cresc modest valorile tensionale pentru că crește presiunea sistolică și scade presiunea diastolică;

• pe musculatura netedă:

(β_2) bronhii - bronhodilatatoare

(β_2) intestin - relaxarea musculaturii netede intestinale;
contractia sfincterelor

FARMACOLOGIE

(β_2) vezică urinară - relaxarea musculaturii vezicale
contractă sfincterelor

(β_2) miometru, ochi - relaxarea musculaturii miometrului
- contractă mușchiul radiar al irisului

(α) capsula splenică - contractă capsula splenică

• pe SNC: - excitație și anxietate

• pe metabolism:

(α) glucidic = hiperglicemie - stimularea glicogenolizei

(β_2) - scăderea captării de glucoză în celulă
- scade secreția de insulină

(β_1) lipidic - lipoliză periferică cu creșterea cantității de acizi grași
bazal - crește metabolismul bazal și consumul de O_2

Utilizări terapeutice

• șoc anafilactic pentru că: - stimulează inima

- crește TA

- îndepărtează edemul laringian

- produce bronhodilatație

• astm bronșic în criză - în urgență (s.c.)

pentru că: - produce bronhodilatație

- descongesează mucoasa

• sincopă cardiacă (+ șocuri electrice + masaj cardiac)

intracardiac - urme fine sau 0,5 ml sol 1‰

• hemostatic local în epistaxis, varice esofagiene, ulcer

• descongeseat al mucoasei conjunctivale (conjunctivitate) sau nazale (rinite)

• împreună cu xilina (xilina + adrenalina fiole) pentru efectul vasoconstrictor →

prelungeste acțiunea anesteziului local

Efecte adverse:

- anorexie, tremurături, paloare, amețeli, cefalee, palpitații;

- hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, aritmie (fibrilație
ventriculară);

- la cardiaci cu cardiopatie ischemică → IMA;

- dureri în regiunea sprâncenelor sau a frunții (în oftalmologie).

Contraindicații: - HTA;

- cardiaci: - cardiopatie ischemică

- aritmii - tahicardie

Prezentare: ADRENALINA 1‰ fiole 1 ml; s.c., i.v., i.v. perfuzie, local.

NORADRENALINA

Simpaticomimetic cu spectru larg (α_1 , α_2 , β_1 , β_2).

Acțiune farmacodinamică: asemănătoare Adrenalinei mai ales:

• pe vase: pe arteriole și venule - vasoconstricție → creșterea rezistenței periferice
totale cu mărirea TA sistolice și diastolice => efect cardioinhibitor reflex vagal și astfel
efectul cardiostimulator este mascat.

Utilizări terapeutice:

• stări hipotensive acute grave → colaps (sub 50 mmHg)

Efecte adverse:

- anorexie, palpitații, cefalee;

- HTA

Prezentare: NORADRENALINA f 1 ml 2‰ și 4‰; i.v. perfuzie

DOPAMINA

FARMACOLOGIE

Catecolamină directă pe receptorii adrenergici și dopaminergici.

Acțiune farmacodinamică:

- pe inimă - stimulează miocardul prin efect β_1 direct și indirect;
(β_1)
 - crește forța contractilă și frecvența cardiacă;
 - crește debitul cardiac prin efect inotrop + și mai puțin prin tahicardie;
- pe vasele renale - vasodilatație - crește filtrarea glomerulară = crește clearance-ul plasmatic;

Utilizări terapeutice:

- șoc cardiogen, traumatic, hipovolemic - mai ales la bolnavii cu oligurie
- edem pulmonar acut;
- insuficiența cardiacă congestivă, severă.

Efecte adverse:

- tahicardie, aritmii, ischemie miocardică

Prezentare: DOPAMINA, DOPAMIN, DOPMIN, i.v. perfuzie

FARMACOLOGIE

DOBUTAMINA

Acțiune farmacodinamică:

- pe inimă stimulează contracția miocardică - inotrop +
(β_1)
 - tahicardie
 - crește debitul cardiac
 - crește fluxul coronarian

Utilizări terapeutice:

- insuficiența cardiacă acută prin infarct acut de miocard
- insuficiența cardiacă cronică

Efecte adverse:

- aritmii, dureri anginoase

Prezentare: DOBUTAMINE^R; DOBUTREX^R i.v. perfuzie

DOPEXAMINA

Acțiune farmacodinamică:

- pe inimă: - crește contracția miocardului
- crește debitul bătaie
- pe vase: - vasodilatator mai ales renal visceral

Utilizări terapeutice: în curs de investigație pentru insuficiență cardiovasculară acută.

ETILEFRINA

Acțiune farmacodinamică:

- stimulent cardiac + vasoconstrictor

Utilizări terapeutice:

- hipotensiune

Prezentare: EFFORTIL^R, TOMASIN RETARD, oral + perfuzie i.v.

B. Adrenergice selective

α_1 adrenergice: vasoconstrictoare

1. FENILEFRINA = NEOSYNEPHRINE^R

- vasoconstrictor susținut timp de 50 minute

Utilizat în: • hipotensiune arterială după rahianestezie

- tahicardie paroxistică atrială

Administrare: s.c., i.m., i.v.

2. METOXAMINA = VASOXYL^R

idem fenilefrina

3. METARAMINOL = ARAMINE^R

- vasoconstrictor 90 minute

Utilizat în: • hipoTA din rahianestezie

- infarct miocardic (IMA)

4. OXIMETAZOLINA = NASIVIN^R

5. XILOMETAZOLINA = DECOZOLINE^R

- vasoconstrictoare locale pentru mucoasa nazală și conjunctivală asemănător efedrinei, însă nu dezvoltă tahifilaxie.

β adrenergice:

1. ISOPRENALINA = BRONHODILATIN⁺

ISOPROTERENOL^R

ISUPREL^R

ALEUDRIN^R

Acțiune farmacodinamică:

- pe inimă - stimulant cardiac cu acțiune inotrop pozitivă
tahicardie + => crește debitul cardiac, crește fluxul coronarian,
crește consumul de O₂
- pe vase - vasodilatator cu scăderea rezistenței vasculare periferice
Concluzii: crește ușor TA sistolică
scade TA diastolică
- pe bronhii - bronhodilatator cu acțiune intensă, de scurtă durată
- pe intestin - relaxant al musculaturii gastrointestinale

Utilizări terapeutice:

- bronhospasm - bronșite astmatiforme
- bronșectazie cu emfizem
- astm bronșic în criză (eficacitate slabă)
- șoc cardiogen
- asistolie - administrare i.v.
- fibrilație ventriculară rezistentă la electroșoc

Efecte adverse:

- efecte aritmogene: palpitații, tahicardie, aritmii
- ischemie miocardică = infarcte subendocardice

Dacă utilizarea este corectă aceste efecte apar rar.

Prezentare: aerosoli presurizați dozați 0,1 mg/puf

aerosoli inhalate 0,5 ml sol 0,5%

sublingual cp 10 mg

2. ORCIPRENALINA = ORCIPRENALINE^R

ASTMOPENT^R

ALUPENT^R

- analog al izoprenalinei cu efect mai durabil
- administrare în aerosoli 1 - 2 puf de 3 - 4 ori/zi; oral

3. PRENALTEROL = VERBIAN^R și PIRBUTEROL = EXIREL^R

β_1 adrenergic relativ selectiv

Acțiune farmacodinamică:

- pe inimă - crește debitul cardiac și volumul de ejeție sistolic
- pe vase - scade rezistența periferică crescută în IC prin hiperfuncția simpatică

Nu modifică consumul de O₂ al miocardului și TA

Utilizări terapeutice:

- insuficiență cardiacă rezistentă la altă medicație

FARMACOLOGIE

II. SIMPATICOMIMETICE INDIRECTE = ADRENERGICE INDIRECTE

1. EFEDRINA

- simpaticomimetic mixt: indirect: prin eliberarea NA din terminațiile simpatice

direct: asupra receptorilor α și β

Acțiune farmacodinamică

• asemănătoare Adrenalinei și Noradrenalinei dar de durată mai lungă pentru că NU este distrusă de MAO

• ! crește TA sistolică și diastolică prin stimularea cardiacă și vasoconstricție

Utilizări terapeutice:

- hipotensiune arterială
- rinite (descongestionant nazal)
- astm bronșic (puțin folosit pentru că produce tahifilaxie)

Prezentare: EFEDRINĂ cp.; f.

2. NAFAZOLINA

- simpaticomimetic indirect

- vasoconstrictor și descongestionant local al mucoasei nazale și conjunctivale

Utilizări terapeutice:

- rinite alergice acute
- conjunctivite alergice și acute

În administrări indirecte produce iritație locală resimțită prin înțepături.

În administrări cronice produce lezarea mucoasei și tahifilaxie.

Prezentare: NAFAZOL^R; PROCULIN^R

FARMACOLOGIE

SIMPATICOLITICE = ADRENOLITICE = ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ADRENERGICI

Sunt medicamente care împiedică efectele simpaticului.

Clasificare:

I. SIMPATICOLITICE DIRECTE = ADRENOLITICE

A. α adrenolitice = α blocante

a. sintetice

- Antiischemice
 - TALAZOLIN
 - FENTOLAMINA
 - FENOXIBENZAMINA
- Antihipertensive
 - DERIVAȚII DE CHINAZOLINĂ
 - PRAZOSIN
 - DOXAZOSIN
 - TERAZOSIN

b. naturale

- Alcaloizi de seară cornută
 - ERGOTAMINA
 - DIHIDROERGOTAMINA
 - METISERGIDA
 - ERGOTOXINA
 - DIHIDROERGOTOXINA
 - NICERGOLINA
 - ERGOMETRINA
 - METILERGOMETRINA

B. β adrenolitice = β blocante

II. SIMPATICOLITICE INDIRECTE = SIMPATICOLITICE PROPRIU-ZISE = NEUROSIMPATICOLITICE

a) centrale: - α metil dopa

- rezerpina

b) periferice: - guanetidina

A. α adrenolitice sintetice (α blocante)

1. Antiischemice

- produc vasodilatare modestă, limitată la unele teritorii "fără hipotensiune"
- ameliorează irigația deficitară la nivelul membrilor și creierului prin efect α adrenolitic și musculotrop direct.

TALAZOLIN

- vasodilatator slab produce scăderea modestă a rezistenței periferice cu creșterea capacității venoase;

Utilizări terapeutice:

- afecțiuni vasculospastice

Efecte adverse:

- tahicardie, aritmii, dureri anginoase - stimulare β adrenergică
- greață, vomă, diaree - stimulare PS mimetică

Prezentare: TOLAZOLIN, cp., f.

FENTOLAMINA

• vasodilatator - predominant arteriodilatator slab, venodilatator mai puternic decât tolazolinul

Utilizări terapeutice:

- hipertensiunea arterială din feocromocitom
- disfuncție sexuală - produce erecție - în administrare intracavernoasă (administrare cronică => fibroză cavernoasă)

Prezentare: REGITIN f. i.v. perfuzie

DIBENZILINA^R

- vasodilatator + stimulant cardiac

Utilizări terapeutice:

- feocromocitom
- combaterea obstrucției în adenom de prostată

Prezentare: DIBENZILINA cp.

2. Antihipertensive:

Derivații de chinazolină

PRAZOSIN

- vasodilatator - arteriolo și venodilatație = scăderea TA prin scăderea rezistenței vasculare
TA scade mai des în ortostatism (prin venodilatație)
- scade concentrația colesterolului LDL, crește concentrația HDL

Mecanism de acțiune:

- blochează receptorii α_1 adrenergici postsinaptici la nivelul musculaturii netede vasculare;
- nu influențează receptorii α_2 adrenergici presinaptici; astfel NA eliberată se fixează pe ei și împiedică eliberarea ulterioară a noradrenalinei. Aceasta explică lipsa tahicardiei.

Utilizări terapeutice:

- insuficiență cardiacă - corectează deficitul de pompă;
 - crește debitul cardiac prin veno și arterodilatație;
 - descongesează plămânii prin micșorarea presiunii de umplere ventriculară.
- HTA (la gutoși și diabetici care nu suportă diureticele)
- hiperlipemie și hipercolesterolemie

Efecte adverse:

- hipoTA
- agravarea unei cardiopatii (pentru aceasta se asociază cu propranolol)
- "fenomenul primei doze" = rău, palpitații, amețeli, leșin la ~ 50' de la admin.

Prezentare: PRAZOSIN; MINIPRESS comp. 1 mg

2 x 0,5 mg → I săptămână

2 x 1 mg → II săptămână

3 x 1,5 mg → III săptămână

B. α blocante (naturale) → Alcaloizii de secară cornută

1. ERGOTAMINA (GYNERGEN)

!! OBSERVAȚIE: Ergotamina este o substanță cu efect α blocant doar în doze mari (toxice). În doze mici (terapeutice) are efect α adrenergic.

Acțiune farmacodinamică:

- vasoconstricție - arterială și venoasă
vasoconstricție - pe carotide
- acțiune antimigrenoasă !!!
 - acțiune ocitocică slabă

FARMACOLOGIE

Utilizări terapeutice:

- migrene
- cefalee vasculară

Prezentare: GYNERGEN cp., f. - oral

COFEDOL⁺ (ERGOTAMINA + COFEINA) - comp.

2. DIHIDROERGOTAMINA

- vasoconstrictor - venoconstrictor bun, arterioconstrictor slab =>
- antimigrenos !!!
- migrene - parenteral i.m. sau i.v.

3. METISERGIDA = DESEROL^R = SANSERT^R

- menține tonusul carotidian
- util în migrene, cefalei vasculare
- oral

4. ERGOTOXINA = DH-ERGOTOXINE^R, HYDERGIN, REDERGIN^R, SECATOXIN^R

Acțiune farmacodinamică:

- vasodilatator prin înlăturarea componentei spastice, normalizează circulația cerebrală și musculară
 - crește fluxul sanguin cerebral
 - crește circulația retiniană
 - crește fluxul sanguin muscular
- hipoTA
- bradicardie mai ales când tonusul simpatic este crescut la nivelul peretelui

vascular

Utilizări terapeutice:

- tratament periodic în:
 - ateroscleroza crebrală
 - accidente cerebrale ischemice
 - tulburări de circulație retiniene
 - tulburări cohleovestibulare
- sindromul Raynaud
- arteriopatii obliterante (eficacitate slabă)

5. NICERGOLINA = SERMION^R cp., f.

Acțiune farmacodinamică: asemănătoare ergotoxinei

6. ERGOMETRINA = ERGOMET = ERGOTRAT

- alcaloid de seară cornută

Acțiune farmacodinamică:

- acțiune ocitocică !!
- stimulantă a miometrului - stimulează tonusul, frecvența și amplitudinea contracțiilor uterine
 - uterotonică brutală - tetania uterină
 - hemostatică uterină - prin închiderea sinusurilor venoase din

miometru

Utilizări terapeutice:

- profilaxia și tratamentul hemoragiilor postpartum și postavortum
- retenție de lohi

7. METILERGOMETRINA = METERGIN^R = PANTERGIN^R

- proprietăți farmacodinamice asemănătoare ergometrinei, dar de potență mai mare;

Utilizări terapeutice:

- naștere dificilă

FARMACOLOGIE

MEDICAȚIA ANTIBACTERIANĂ

"Era antibioticelor" începută cu șase decenii în urmă a schimbat considerabil viziunea omului suferind și a medicului despre moartea prin infecție.

Din 1940 antibioticele au adus cele mai mari beneficii terapeutice reprezentând medicația cu cea mai frecventă prescriere. Pentru medicii din toate specialitățile și pentru bolnavi, antibioticul reprezintă "monstrul sacru" al teraputicii. De aceea se afirmă că "prescrierea de antibiotice a devenit pentru medici și pacienții zilelor noastre un veritabil viciu".

■ **ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE ANTIBACTERIENE** reprezintă un grup de medicamente care împiedică sau distrug multiplicarea germenilor implicați în producerea unor sindroame infecțioase.

- Antibioticele (atb) sunt medicamente extrase din natură (mucegaiuri, ciuperci, fungi, actinomicete) preparate semisintetic sau sintetic după aceste modele.

- Chimioterapicele antibacteriene (cht) sunt medicamente preparate prin sinteză chimică după modele concepute rațional, științific, de om. Există astăzi tendința ca toate substanțele cu acțiune antimicrobiană să fie reunite sub denumirea de "antibiotice".

Clasificare:

Criteriile de clasificare ale antibioticelor și chimioterapicelor antibacteriene sunt multiple:

După structura chimică: ATB se grupează în familii

- Betalactamine • Glicopeptide
- Aminoglicozide • Polipeptide ciclice
- Macrolide • Ciline
- Lincosamide • Rifampicine

După tipul spectrului antimicrobian:

- ATB cu spectru îngust;
- ATB cu spectru larg;
- ATB cu spectru ultralarg.

După mecanismul de acțiune:

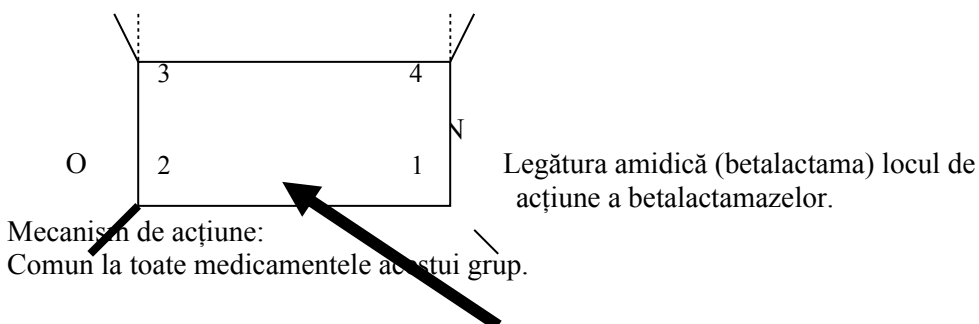
- ATB bactericide (omoară germenii);
- ATB bacteriostatice (împiedică multiplicarea germenilor).

După acțiunea selectivă în infecții localizate

- ATB intestinale (neabsorbabile);
- Chimioterapice urinare.

I. BETALACTAMINE (BL)

Sunt ATB cele mai folosite în terapeutică; este clasa cu cei mai numeroși membrii. Denumirea clasei este dată de prezența în moleculă a unui nucleu (inel) Betalactamic; între o grupare carbonil și un atom de azot se formează o legătură amidică denumită betalactamă ținta de acțiune a betalactamazelor, exoenzime produse de stafilococ și de alți coci Gram negativi și Gram pozitivi care inhibă acțiunea antimicrobiană a antibioticelor din aceeași clasă.

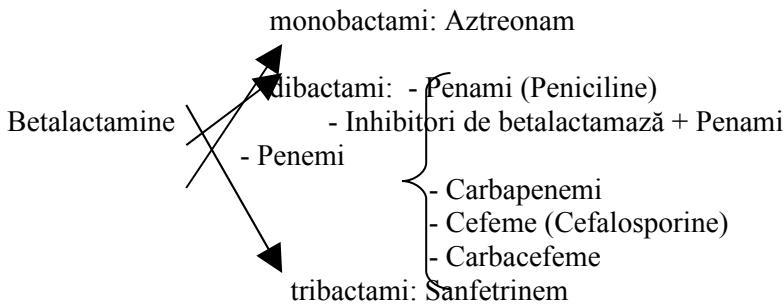


FARMACOLOGIE

Betalactaminele au acțiune bactericidă pe bacteriile tinere care nu au încă perete și urmează să și-l sintetizeze. Unele bacterii adulte au membrana celulară dublată de un perete celular plasat în afara ei, cu rol de protecție față de factorii agresivi, externi. Imediat după multiplicare tinerele bacterii nu au acest perete și-l sintetizează treptat.

BL acționează doar asupra formelor tinere în timpul acestei sinteze astfel: se fixează pe P.B.P (penicilin - binding protein) prezenți pe membrana celulară bacteriană pentru a servi ca substrat pentru transpeptidaze, enzime necesare pentru sinteza peptidoglicanului component de bază din structura peretelui celular. În felul acesta cascada reacțiilor cu rol în sinteza peretelui bacterian este întreruptă, și nu mai are loc. Precursorii se acumulează în celula bacteriană, aceasta prin prea plin se sparge și moare. Acționează astfel atât asupra bacteriilor Gram pozitive cât și Gram negative.

Clasificare:



DIBACTAMI

Penami (Peniciline)

1. Peniciline biosintetice naturale

• Penicilina G (Benzilpenicilina)

"capul de serie" al penicinelor

Spectru de acțiune:

Streptococ β hemolitic grup A, streptococ viridans, stafilococi albi și aurii (nesecretori de penicilinază) pneumococ, meningococ, spirochete, bacilul cărbunos, bacil difteric.

Utilizări terapeutice:

angine streptococice, scarlatina, pneumonia pneumococică, antrax, difterie, sifilis, meningite, septicemii, endocardite (în asociere cu aminoglicozide).

Farmacocinetică:

După administrare i.m. absorbție bună; concentrația plasmatică maximă se obține în aproximativ 30 minute, și se menține 4-6 ore. După administrarea i.v. (bolus, perfuzie) concentrația plasmatică se obține rapid. Legarea de proteinele plasmatică este de 65%. Difuzează bine în țesuturi (cu excepția LCR, glob ocular, seroase). Traversează placenta, se regăsește și în laptele matern. Metabolizarea hepatică și concentrarea biliară sunt reduse. Se elimină renal. Eliminarea urinară scade în insuficiența renală, la nou-născut și după administrarea de probenecid.

Reacții adverse:

Hipersensibilitatea (cea mai frecventă reacție adversă).- de la alergii minore la șoc anafilactic mortal.

Penicilina G nu are prag toxic; rareori poate apare febra medicamentoasă, anemie hemolitică, reacții tip Herxheimer (în tratamentul sifilisului) datorită eliberării masive de toxine, consecința distrugerii de spirochete; nefrită intestinală sau necroză tubulară după perfuzii, cu doze "mamut".

Administrare:

Se poate administra i.m. (este dureroasă) și i.v. (tendința generală actuală).

Dizolvarea flaconului de Penicilină G se face cu ser fiziologic sau apă distilată (nu cu glucoză).

Amestecul în seringă sau flaconul de perfuzie, cu alte medicamente este interzis.

Penicilina G: flacon de 400.000 UI; 1.000.000 UI și 5.000.000 UI

FARMACOLOGIE

• Penicilina V (Fenoximetilpenicilina)

Asemănătoare Penicilinei G privind spectru și mecanismul de acțiune. Administrarea este însă mai comodă și prețul de cost mai mic.

Eficiența terapeutică este mai mică însă poate fi crescută astfel:

- administrarea să se facă pe stomacul gol (cu o oră înainte de masă);
 - respectarea intervalelor între doze (din 6 în 6 ore);
 - dozele de Penicilină V să fie duble față de cele corespunzătoare de Penicilină G.
- Utilizări terapeutice: infecții ușoare/moderate cu germeni sensibili (ambulator). Efectele adverse sunt îndeosebi erupții cutanate alergice.

Administrare:

Se administrează oral (rezistă în mediu gastric) înainte de mâncare, din 6 în 6 ore.

Penicilina V cp. 400.000 UI; Ospan cp. 1.000.000 UI.

• Efitard (Procainpenicilina)

- Este o penicilină de semidepozit: o singură administrare i.m. pe zi asigură o penicilinemie serică activă pentru 24 de ore;

- Asemănătoare Penicilinei G privind spectru și mecanismul de acțiune;
- Dezavantajul este riscul în plus al sensibilizării și la procaină.

Efitard fl. 800.000 UI

• Moldamin (Benzatinpenicilina)

- Este o penicilină de depozit cu o durată de 5 - 6 zile (Moldamin) și 3 - 4 săptămâni (pentru preparatele din import: Retarpen, Extencilin, Tardocilin);

- Asemănătoare Penicilinei G privind spectru și mecanismul de acțiune;
- Are utilizări limitate în infecțiile cu streptococ β hemolitic, reumatism articular acut, sifilis;
- Administrare doar i.m. (NU i.v. risc de accidente grave ca embolie pulmonară);
- NU la copii sub 3 ani.

Moldamin fl. 600.000 UI și 1.200.000 UI

2. Peniciline antistafilococice (Peniciline "M")

"Capul de serie" a fost Meticilina, motiv pentru care grupul se mai numește "Peniciline M".

Actualmente Meticilina este scoasă din uz datorită nefrotoxicității sale, dar rămâne ca un termen de referință pentru acest grup.

Sunt active pe stafilococii secretori de betalactamaze sensibile, rezistente la Penicilina G !!!

Stafilococii pot fi de 3 feluri:

- Stafilococi nesecretori de betalactamaze, sensibili la Penicilina G (10%);
- Stafilococi meticilinosensibili, rezistenți la Penicilina G, sensibili la penicilinele "M" și alte Betalactamine (meti-S);
- Stafilococi meticilinorezistenți, rezistenți la Penicilina G, peniciline M și la marea majoritate a BL (meti-R).

• Oxacilina, cea mai folosită Penicilina M

Spectru de acțiune:

Stafilococi meticilinosensibili, producători de betalactamaze.

Utilizări terapeutice:

- infecții stafilococice (monoterapie);
- infecții stafilococice grave (endocardite, septicemii) în asociere cu un aminoglicozid activ (Gentamicină, Amikacină).

Farmacocinetică:

După administrare orală se absoarbe 30-60%, absorbția fiind stânjenită de alimentație (administrare înainte de mese). După administrare i.m., dar mai ales i.v. (bolus, perfuzie) concentrațiile plasmatiche maxime (pickuri) se obțin rapid și se mențin 4-6 ore. Difuzează bine, dar lent în țesuturi. În LCR, seroase și bilă realizează concentrații insuficiente. Se elimină bine renal.

Administrare:

Se poate administra oral, i.m., i.v. Nu prezintă prag toxic, permițând administrarea de doze mari (i.v.) în infecții stafilococice grave

Oxacilin caps și fl.

- Cloxacilina (absorbție digestivă 40-50%)

- Dicloxacilina (absorbție digestivă 60%)

- Nafcilina - asemănătoare Oxacilinei

3. Aminopenicilinele (Peniciline "A")

"Capul de serie" a fost Ampicilina, de unde denumirea de Peniciline A.

- Ampicilina

Spectru de acțiune: - "lărgit"

Cuprinde coci Gram pozitivi și negativi (germenii sensibili la Penicilină) precum și pe unii bacili Gram negativi aerobi, enterococ, bacil tific, salmonele, colibacili, Klebsiella și Proteus.

Utilizări terapeutice:

Dizenterie, febră tifoidă, angicolite, infecții urinare, meningite, infecții respiratorii, pneumonii, bronhopneumonii, endocardite.

Farmacocinetică:

După administrare orală sau parenterală (i.m., i.v.) realizează concentrații biliare înalte (este ATB "biliar"). De asemenea se concentrează bine renal. Traversează bariera fetoplacentară și prin lapte, însă este în general bine suportată de copilul mic.

Contraindicații:

În infecțiile de "spital"; în alergii la ampicilină.

Administrare:

Administrarea orală este folosită în infecții ușoare și medii (absorbție 40%); este influențată de alimente.

Administrarea parenterală mai ales i.v. în infecții severe în asociere cu aminoglicozidele.

Prezentare: caps și fl.

Asociere: Ampicilina + Sulbactam = Sultamicilina (DCI) → Unasyn (Pfizer) (vezi IBL).

- Amoxicilina

Spectrul de acțiune este asemănător Ampicilinei însă este mai eficace decât aceasta, are o biodisponibilitate net superioară acesteia; absorbția intestinală este aproape completă, nefiind afectată de alimente.

Utilizări terapeutice:

Infecții pulmonare (se concentrează bine în spută), boli diareice (febră tifoidă), infecții urinare, gonoree.

Este mai eficace decât Ampicilina, de unde tendința de înlocuire a acesteia cu Amoxicilina; rezultatele sunt net superioare, mai ales după formele parenterale.

Asocierea Amoxicilină + Acid clavulanic = Augmentin (vezi IBL).

4. Carboxipeniciline

"Capul de serie" a fost Carbenicilina.

Sunt primele Peniciline active pe piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*).

Actualmente din acest grup singura substanță folosită în terapie este ticarcilina.

- Ticarcilina

Are acțiune bactericidă superioară față de cefalosporinele generației III.

Spectru de acțiune: piocianic (este de 4 ori mai activă decât Carbenicilina) proteus, enterobacter, serratia.

Utilizări terapeutice:

Infecții severe cu germenii sensibili

Administrare: parenteral

Asocierea Ticarcilina + Acid clavulanic = Timentin (vezi IBL)

5. Ureidopenicilinele

• Mezlocilina

Spectru de acțiune: H. influenzae, E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, bacili dizenterici, Enterococi, Pneumococi.

Utilizări terapeutice: infecții urogenitale și biliare cu bacili Gram negativi (în asociere cu un aminoglicozid).

Administrare: parenteral

• Azlocilina

Asemănătoare Mezlocilinei, însă cu activitate net superioară pe piocianic, indicată ca terapie de primă intenție în infecții severe cu piocianic (în asociere cu un aminoglicozid sau cu o ciprofloxacina).

• Piperacilina

Cea mai activă și cea mai folosită ureidopenicilină !!!

Mai des în asociere cu inhibitori de betalactamază:

Piperacilina + Tazobactam = Tazocin fl. i.m., i.v. (vezi IBL).

Spectru de acțiune: piocianic (cea mai puternică acțiune; B. fragilis, Enterobacter, Serratia, Proteus, Enterococ).

Utilizări terapeutice: infecții urinare, biliare, osoase, meningite cu bacili Gram negativi amintiți mai sus.

Administrare: parenterală (i.m., i.v.)

6. Inhibitori de betalactamaze (IBL)

Rezistența bacteriană față de betalactamaze are 3 mecanisme principale:

- alterarea permeabilității peretelui bacterian;
- scăderea afinității P.B.P. față de moleculele de betalactamine (peniciline, cefalosporine);
- creșterea producției de betalactamaze, enzime capabile să hidrolizeze inelul betalactamic, inactivând astfel numeroase betalactamine.

Betalactamazele produse de stafilococi, coci Gram negativ și coci Gram pozitiv sunt exoenzime - ce inactivează Penicilina G și V, aminopenicilinele, carboxipenicilinele și ureidopenicilinele, dar NU inactivează Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina și nici CS gen. II, III, IV.

Betalactamazele produse de bacili Gram negativi sunt endoenzime.

Strategia combaterii rezistenței bacteriene față de Betalactamine a luat în calcul obiective principale:

- Descoperirea de noi Betalactamine rezistente față de betalactamaze - ex.: CS generației III și IV;
- Descoperirea inhibitorilor de betalactamaze (substanțe medicamentoase capabile să distrugă betalactamazele) ceea ce face ca bacteria rezistentă să devină sensibilă la betalactamine.

Inhibitorii de betalactamază (IBL) sunt:

- acidul clavulanic
- sulbactamul
- tazobactamul

Aceste substanțe sunt de fapt niște antibiotice betalactamice cu acțiune antibacteriană minoră, scăzută.

Mecanism de acțiune:

Bacteriile rezistente la antibiotice au această putere datorită enzimei inactivatoare, betalactamaza care atacă și desface legătura amidică (betalactama) a antibioticului, inactivându-l.

Când ATB de bază (Ampicilina, Amoxicilina, Ticarcilina) este inefficient singur (fiind distrus de betalactamază), asocierea în același preparat farmaceutic cu un alt ATB minor inhibitor de betalactamază (Acid clavulanic, Sulbactam, Tazobactam), devine o soluție salvatoare. Acesta din

FARMACOLOGIE

urmă joacă rolul unui "body guard" activ, a unui "partener sinucigaș" sau "partener de sacrificiu", care prin sacrificarea sa protejează ATB principal față de betalactamază. Astfel inhibitorul de betalactamază formează un complex inactiv cu betalactamaza, lăsând libertate de acțiune ATB principal să atace bacteria.

Principalele produse comerciale cu asociere de IBL + betalactamine

1. Asocierea Acid clavulanic + Amoxicilină = Augmentin, Amoxiklav

Spectru de acțiune: cuprinde germeni pe lângă cei din spectrul Amoxicilinei în plus și pe Stafilococi și Gonococi rezistenți la Penicilina G și pe E. coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Proteus, H. influenzae.

Realizează concentrații mari în bilă, spută, urină, placentă.

Prezentare: suspensie, capsule, fl. (i.m., i.v.) în ritm de administrare la 8 ore.

2. Asocierea Acid clavulanic + Ticarcilina = Timentin

Spectru de acțiune: idem ca în asocierea de mai sus în plus pe Enterobacter și Piocianic.

Prezentare: fl. (i.m., i.v.) în ritm de administrare la 6 ore.

3. Asocierea Sulbactam + Ampicilină = Sultamicilina^{DCI} - Unasyn

Spectru de acțiune: similar cu asocierea Acid clavulanic cu Amoxicilină.

Prezentare; capsule, suspensii, fl, i.m.i.v. în ritm de administrare la 8 ore.

Asocieri recente:

Tazobactam + Ceftriaxonă

Tazobactam + Cefoperazonă } au sporit efectul bactericid pe Piocianic,
Bacteroides }

Avantajele asocierii IBL + Betalactamine:

- lărgirea spectrului de acțiune și al utilizărilor terapeutice;

FARMACOLOGIE

- reducerea numărului de eșecuri terapeutice legate de rezistența bacteriană indusă de betalactamaze mai ales pe germeii de spital cu rol în infecțiile nosocomiale (Stafilococ, Enterococ, Piocianic, Proteus, Enterobacter, Citrobacter etc.).

- Penemi

Sunt substanțe medicamentoase între peniciline și cefalosporine aflate în faza de experimentare clinică, ca Ritipenem fl. uz parenteral și Ritipenem Acoxil de uz oral. Sunt foarte active, cu spectru larg pe bacterii Gram pozitive și Gram negative (exceptând piocianicul). Sunt rezistente la Betalactamaze.

- Carbapenemi

Imipenem - Cilastatina este "capul de serie" al Carbapenemilor

Spectru de acțiune: este "ultralarg" cuprinzând aproape toate bacteriile și cele secretoare de betalactamaze, pneumococi rezistenți la penicilină, piocianic.

Mecanism de acțiune:

Pătrund prin peretele bacterian se fixează preferențial pe PBP₂ producând un efect bactericid rapid și intens.

Farmacocinetică:

Difuzează bine în țesuturi, intră în LCR, se elimină 90% urinar.

Administrare: flacoane i.v. sau i.v. perfuzie

Cefeme - Cefalosporine

Cefemele includ în grupul lor marea familie de Cefalosporine (CEF).

Mecanism de acțiune:

CEF se fixează pe P.B.P (penicilin binding protein) aflate pe membrana bacteriană ce servesc ca substrat pentru transpeptidaze, enzime necesare pentru sinteza peptidoglicanului, component de bază din structura peretelui celular (aflat în afara membranei celulare) inhibând astfel formarea peretelui la bacteriile tinere (în faza de multiplicare). În plus se fixează pe autolizine determinând distrugerea bacteriei.

Spectru de acțiune diferă de la o generație la alta.

- CEF parenterale din generația I

Sunt: Cefazolina (Kefazol) Cefazedona

 Cefalotina (Keflin) Cefapirina

Au spectru "lărgit" rezultat din asocierea Penicilinei G + Oxacilina + Ampicilina: coci Gram pozitivi (streptococi, stafilococi, pneumococi sensibili la Penicilină) și unii bacili Gram negativi (E. coli, Klebsiella, Proteus). Se utilizează în infecții acute sau recidivante ORL, respiratorii, urinare, cutanate.

- CEF parenterale din generația II

Sunt: Cefuroxima (Zinnat) Cefotiam

 Cefamandol (Mandol) Cefotem

Au spectru "larg" rezultat din asocierea Penicilinei G + Oxacilina + Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol: coci Gram pozitivi (streptococi, pneumococi, stafilococi) și bacili Gram negativi (E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter).

Se utilizează în infecții extraspitalicești, ca monoterapie, infecții ORL, bronhopulmonare, pielonefrite, septicemii sau în asociere cu aminoglicozide sau cu o fluorochinolonă.

- CEF parenterale din generația III

Sunt: Cefotaxima (Claforan)

Ceftazidima

 Ceftriaxona (Rocephin)

Cefoperazona (Cefobid)

FARMACOLOGIE

Au spectru "ultralarg" rezultat din asocierea Penicilinei G + Oxacilina + Ampicilina + Gentamicina + Ticarcilina + Metronidazol: coci Gram pozitivi, coci Gram negativi, bacili Gram negativi aerobi (Enterobacter, Plocianic, Bacteroides fragilis).

- CEF parenterale de generația IV

Sunt: Cefpiroma Cefepima

Au spectru "foarte larg" ce include chiar și Enterococul, "oaia neagră a CEF".

- CEF orale "vechi"

Corespund CEF parenterale generația I. Multe au fost scoase din uz. Sunt folosite doar în tratament ambulator, în infecții ușoare și medii ORL, respiratorii, cutanate.

Sunt: Cefalexina (Ospexin)

Cefaclor (Ceclor)

- CEF orale "noi"

Corespund CEF parenterale generația II și III. Se folosesc în tratament ambulator.

Sunt: Cefuroxim -Axetil (Zinnat) gen. II

Cefotaxim (Spirosine) gen. III

Ceftibuten (Cedax) gen. III

Reacții adverse:

- reacții de hipersensibilizare;
- reacții hematologice: neutropenie, trombocitoză, trombocitopenie;
- nefrotoxicitate;
- hepatotoxicitate;
- neurotoxicitate (convulsii la sugar și copil mic - doze mici);
- reacții gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree;
- reacții locale: flebite și dureri la locul injectării.

Carbacefeme

Sunt BL moderne între carbapenemi și cefeme. Au fost obținute în SUA unde de altfel se află în curs de experimentare clinică.

- Loracarbef - "capul de serie" cu spectru antibacterian larg (Gram pozitivi, Gram negativi) rezistentă la acțiunea betalactamazelor sintetizate la ora actuală de mulți germeni. Se administrează oral.

MONOBACTAMII

Au un singur inel betalactamic.

- Aztreonam

Se concentrează bine în bilă și țesuturi; se elimină urinar. Se administrează injectabil (i.m., i.v.) Acționează doar pe germeni Gram negativi aerobi (nu pe Gram pozitivi și pe anaerobi). Este foarte activ pe plocianic.

TRIBACTAMII

Au 3 inele betalactamice condensate. Actualmente sunt în fază de experimentare clinică în Italia; sunt deosebit de promițători.

- Sanfetrinem - "capul de serie"

Bactericid cu spectru ultralarg activ pe germeni Gram pozitivi și Gram negativi (inclusiv plocianic) aerobi și anaerobi. Rezistent la Betalactamaze.

II. AMINOGLICOZIDE (AGZ)

ATB foarte folosite (după Betalactamine).

Mecanism de acțiune:

AGZ sunt bactericide care omoară germeni în repaus și în faza de multiplicare prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene după fixarea lor pe subunitatea 30S ribozomială. Asocierea AGZ + BL este sinergică: AGZ susține acțiunea bactericidă.

Spectru de acțiune:

- bacili Gram negativi aerobi: E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Plocianic;

FARMACOLOGIE

- coci Gram pozitivi: stafilococ, enterococ.

Pentru că în timp ce unii dintre ei și-au selectat mutante rezistente, actualmente sunt necesare asocieri sinergice AGZ + BL sau fluorochinolone.

Reacții adverse:

- ototoxicitate, deseori ireversibilă;
- nefrotoxicitate, reversibilă.

Apar de obicei după doze mai, la tratamente peste 10-14 zile.

- AGZ din generația I

Streptomicina - "capul de serie", în prezent are utilizări limitate doar în bruceleză, pestă, tularemie și în TBC (acționează pe Bacilul Koch). Se administrează injectabil.

Kanamicina, rareori folosită în TBC și în aplicații locale.

Neomicina folosită doar pe cale orală și local (neomicină + bacitracină) pulbere sau unguent.

Spectinomicina (Trobicin) utilizată ca tratament "minut" în doză unică (2 g/zi) pentru tratamentul gonoreei.

- AGZ din generația II

S-au impus în terapeutică prin spectru de acțiune mai larg și activitate bactericidă superioară.

Gentamicina și Tobramicina

Acționează pe bacterii Gram negativi inclusiv piocianic, H. influenzae și Neisseria stafilococi, enterococi. Acțiunea pe stafilococ și enterococ crește în asociere cu BL sau cu rifampicina.

După administrare nu sunt metabolizate, deci se elimină active. Se concentrează în rinichi (Gentamicina se acumulează în parenchimul renal fiind chiar toxică), lichidul sinovial, pleural, pericardic, spută, făt. Sunt interzise în sarcină.

Gentamicina este cel mai utilizat AGZ. Se administrează deseori cu BL (a nu se amesteca în seringă sau flacon de perfuzie pentru că se inactivează). Se mai pot administra în terapie locală: colir, unguent, perle (bile) pentru uz ortopedic.

- AGZ din generația III

Produsele sunt mai active pe germeni sensibili și mai puțin toxice decât AGZ celorlalte generații.

Amikacina

AGZ de "elecție" în serviciile de terapie intensivă (Gentamicina în infecțiile extraspitalești).

Spectru de acțiune și farmacocinetică: asemănătoare Gentamicinei

Utilizată în tratamente "de primă intenție" în infecții grave, septicemii, endocardite, pneumonii, pielonefrite, peritonite, de obicei în asociere cu BL. Se administrează parenteral.

III. MACROLIDE

Macrolidele adevărate sunt ATB ce conțin un inel lactonic.

ATB folosite mult în terapeutică pentru că au:

- spectru antimicrobian larg;
- difuzie tisulară foarte bună, pătrund și intracelular, de aceea sunt eficiente chiar și în infecții produse de germenii intracelulari (Chlamidia, Mycoplasma, Legionella);
- toxicitate scăzută și toleranță foarte bună; deci pot fi folosite la gravide, copii sub 3 ani, bolnavi cu insuficiență renală cronică;
- complianță terapeutică bună, în special "noile macrolide" pentru că au $T_{1/2}$ crescut și pot fi prescrise în 2 sau 1 priză/zi.

Clasificare:

1. Macrolide adevărate

- Inel lactonic cu 14 atomi
 - compuși naturali: - Eritromicina
 - Oleandomicina
 - compuși semisintetici: - Roxitromicina
 - Claritromicina
 - Diritromicina
 - Inel lactonic cu 15 atomi
 - Azalide - Azitromicina
 - Inel lactonic cu 16 atomi
 - Compuși naturali - Josamicina
 - Spiramicina
 - Compuși semisintetici: - Rokitamincina
 - Inel lactonic cu 17 atomi
 - compuși semisintetici: - Lankacidina
- ### 2. Sinergistine: - Pristinamicina - Virginamicina

Alt criteriu de clasificare al macrolidelor poate fi ordinea introducerii lor în practica medicală. Astfel avem:

- Macrolide "vechi":
 - Eritromicina
 - Oleandomicina
 - Josamicina
 - Spiramicina
- Macrolide "noi":
 - Roxitromicina
 - Claritromicina
 - Diritromicina
 - Azitromicina
 - Rokitamincina

"Macrolide vechi"

"Capul de serie" este Eritromicina

• Eritromicina

Este folosită și în prezent.

Mecanism de acțiune: constă în inhibarea sintezei ribozomiale a proteinelor bacteriene ca urmare a fixării ATB pe subunitatea 50 S ribozomială. Au efect bacteriostatic la doze terapeutice și bactericid la doze mari.

Observație: NU se asociază cu Cloramfenicolul pentru că au același loc de acțiune.

Spectru de acțiune:

Acționează pe coci Gram pozitivi și Gram negativi, bacili Gram pozitivi, chiar și pe Actinomicete, Mycoplasme, Chlamidii, Ricketzii.

Eritromicina este ATB de înlocuire la bolnavii sensibilizați la peniciline !!!

Farmacocinetică:

După administrare orală se absoarbe digestiv (duodenal) neregulat cu mari variații individuale, datorită instabilității ei în mediul acid. Se distribuie bine în țesuturi și compartimentele lichidiene (cu excepția LCR). Are $T_{1/2}$ de aproximativ 6 ore, ceea ce ne obligă la administrări repetate din 6 în 6 ore (compliance scăzută).

Utilizări terapeutice: Angine streptococice (Eritromicina este alternativa pentru pacienții sensibili la Penicilina G), pneumonie interstițială cu Mycoplasme, Legionella, Chlamidii (în asociere cu Fluorochinolone), profilaxia RAA, sifilis, erizipel, boli sexuale cu chlamidii (cervicite, uretrite).

Efecte adverse: sunt lipsite de gravitate, sunt în general gastro-intestinale (grețuri, vomă, epigastralgie), apărute ca urmare a stazei gastrice, pentru că Eritromicina inhibă Motilina, hormon gastro-intestinal ce determină motilitatea intestinală.

Administrare: comprimate orale din 6 în 6 ore.

Spiramicina, macrolid asemănător Eritromicinei, însă foarte activă pe coci Gram pozitivi și inactivă pe bacili Gram negativi (sunt rezistenți).

"Macrolide noi"

Sunt macrolide de semisinteză care au putut fi îmbunătățite din punct de vedere farmacocinetic (stabilitatea în mediu acid, difuziune tisulară, penetrarea intracelulară și chiar spectrul de acțiune).

Avantajele față de "Macrolidele vechi":

- Stabilitatea în mediu gastric acid le permite o creștere a biodisponibilității (Bd) și eficacității terapeutice;
- Îmbunătățirea penetrării tisulare le determină un spectru larg de acțiune;
- Timpul de înjumătățire (T_{50}) crescut (8 - 60 ore) permite o administrare comodă (1 sau 2 prize /zi) și o compliance terapeutică crescută;
- Reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase sunt rare.

Mecanism de acțiune

Asemănător macrolidelor vechi. Pot fi și ele bacteriostatice sau bactericide în funcție de concentrația de SM și de specia microbiană.

Spectru de acțiune:

Asemănător macrolidelor vechi, la care se adaugă toxoplasma gondi, Helicobacter pylori, Camphylobacter jejuni, Mycobacterium avium (la pacienții cu SIDA). Sunt active pe bacilii Gram negativi (b. coli, Salmonella, Shigella, Yersinia) mai ales Azitromicina.

Farmacocinetică:

După administrare orală se absorb bine la nivel intestinal. Au o stabilitate mare în mediu gastric acid. Se distribuie foarte bine în țesuturi (în tot organismul) realizând concentrații intracelulare crescute. Pătrund inclusiv în țesutul pulmonar (Roxitromicina și Claritromicina). Sunt stocate în țesuturi și se elimină lent la nivel renal, ceea ce le determină un efect postantibiotic ce constă în persistența acțiunii antimicrobiene chiar la încetarea administrării (72 ore); acesta influențează ritmul de administrare și permite prelungirea acțiunii.

Utilizări terapeutice:

Idem Eritromicina, la care se adaugă:

- bronșite cronice acutizate (Azitromicina);
- infecții intestinale cu Camphylobacter jejuni;
- infecții cu Helicobacter pylori la bolnavii cu ulcer gastroduodenal (Claritromicina);
- toxoplasmoza (Clari și Azitromicina);
- infecții cu Mycobacterium avium la bolnavii cu SIDA (Claritromicina, Azitromicina);
- profilaxia endocarditei bacteriene (Roxitromicina);

FARMACOLOGIE

- infecții genitale cu Chlamidia (copii sub 7 ani, sarcină ca alternativă la Tetracilină).

Efecte adverse: gastrointestinale (mai reduse decât după Eritromicină).

Administrare:

- orală (în general) de 2 ori/zi (Claritromicina, Roxitromicina) sau monodoză (Diritromicina, Azitromicina);
- intravenoasă (Claritromicina - Klacid).

Prezentarea principalelor macrolide

DCI	Nume comercial	Forme farmaceutice
Eritromicina	Eritromicina, Eritrocin	comp. 200, 300 mg; flacoane (i.v.); pulbere pentru uz oral
Roxitromicina	Rulid	comp. 150 mg
Claritromicina	Klacid	comp. 250 mg flacoane sirop
Azitromicina	Zitaromax	comp. 250 mg
Spiramicina	Rovamycine	comp., flacoane, sirop

IV. LINCOSAMIDE

- Sunt:
- Lincomicina
 - Clindamicina

Deși au structură chimică diferită de cea a macrolidelor, spectrul lor de acțiune este asemănător. Utilizarea lor este limitată datorită reacțiilor adverse: alergice (cutanate) și toxice hematologice (leucopenie, neutropenie, purpură trombocitopenică, agranulocitoză). Dar cea mai gravă reacție adversă este colita pseudomembranoasă post antibiotică (mai ales post Clindamicina), complicație foarte gravă cu Clostridium, Stafilococi, Candida.

Lincosamidele nu pot fi administrate în bolus (pericol stop cardiac, hipotensiune) ci doar perfuzii lente sau administrare i.m.

Lincomicina activă pe streptococi, stafilococi și pe anaerobi (inclusiv Bacteroides fragilis).

Indicația principală este reprezentată de infecții cu stafilococ osteoarticulare (pătrunde bine în țesutul osos) și profilaxia endocarditei infecțioase la pacienți supuși manevrelor dentare (în alergie la Penicilina G). Se administrează oral și parenteral.

Clindamicina este asemănătoare Lincomicinei. Se preferă în infecțiile cu Bacteroides fragilis.

V. GLICOPEPTIDE

- Sunt:
- Vancomicina
 - Teicoplanina

Vancomicina este "capul de serie" al acestui grup

Mecanism de acțiune:

Bactericid pentru că inhibă sinteza peretelui bacterian în faza de multiplicare a germenilor, afectează permeabilitatea membranei citoplasmatică și sinteza de ARN bacterian.

Spectru de acțiune: limitat pe germeni Gram pozitivi, Streptococ pyogenes, Streptococ pneumoniae, Streptococ viridans, Streptococ faecalis, Streptococ bovis, Stafilococ aureus, Stafilococ epidermidis, bacil difteric, bacil cărbunos, Listeria și Clostridium.

Farmacocinetică:

După administrare orală, absorbția digestivă este scăzută. Se poate administra i.v. perfuzie. Au $T_{1/2}$ (T_{50}) de 6 - 8 ore. Se elimină renal prin filtrare glomerulară. În anurie $T_{1/2}$ se prelungește până la 9 zile. Difuzează bine în pleură, pericard, lichid sinovial, dar nu trece prin meningele inflamate.

Utilizări terapeutice:

Vancomicina este "ATB" de rezervă folosit în infecțiile grave cu germeni rezistenți la alte antibiotice.

FARMACOLOGIE

• infecții stafilococice severe (la alergici la BL): endocardite, septicemii, pneumonii, meningite; Vancomicina este antibiotic de elecție; se poate asocia cu Gentamicina, Rifampicina, Cotrimoxazol, sau Imipenem;

• colita pseudomembranoasă cu Clostridium;

• profilaxia endocarditei bacteriene, peritonitei stafilococice (la alergici la BL).

Reacții adverse: sunt frecvente ceea ce limitează utilizarea.

• dureri intense după administrarea i.m. (se administrează i.v.);

• tromboflebite după administrare i.v.;

• ototoxicitate ireversibilă;

• nefrotoxicitate reversibilă (crește în asocieri cu diuretice și aminoglicozide);

• reacții alergice (erupții cutanate, șoc anafilactic).

Prezentare:

Vancocine fl. pentru administrare i.v.

Teicoplanina

Asemănător structural Vancomicinei.

Farmacocinetică:

Se administrează i.v., se fixează bine pe proteinele plasmatice 90%, are $T_{1/2} = 40 - 70$ ore, difuzează bine în țesuturi și în oase; nu pătrunde în LCR.

Mecanism de acțiune:

Asemănător Vancomicinei, bactericid în faza de multiplicare a germenilor.

Spectru de acțiune:

Acționează asupra bacteriilor Gram pozitive: Streptococ pyogenes, Streptococ pneumoniae, Streptococ faecalis (enterococ) și alți streptococi, Stafilococ aureus, Stafilococ epidermidis, Listeria, Clostridium. Pe unele bacterii este de 2 - 3 ori mai activ decât Vancomicina. Este cel mai eficient ATB pe enterococ !!!

Utilizări terapeutice:

Infecții severe stafilococice, enterococice sau cu alți germeni, ca: endocardite, peritonite, mediastinite, septicemii, infecții osteoarticulare, pulmonare, urinare, ale părților moi; colita pseudomembranoasă cu Clostridium.

Prezentare și administrare:

Targocid, se administrează ca monodoză, inițial o doză de încărcare de 400 mg urmată de 200 mg/zi.

VI. POLIPEPTIDE CICLICE

Se mai numesc Polimixine, sunt ATB bactericide cu spectru limitat pe enterobacterii Gram negative. Acționează la nivelul membranei citoplasmice a acestor germeni.

Colistina este folosită mai rar pe cale orală în enterite (copii peste 2 ani și adulți) sau parenterală (i.m., i.v.) în infecții sistemice cu germeni sensibili.

VII. ATB CU SPECTRU LARG

Tetraciline (ciclone)

Cloramfenicoli

Tetracilinele

După ordinea apariției pot fi împărțite în 2 generații:

- Tetraciline "vechi": - Tetraciclina
 - Clortetraciclina
 - Oxitetraciclina
- Tetraciline "noi": - Doxyciclina
 - Minociclina

Diferențele dintre generații apar la proprietățile farmacocinetice.

ATB	Absorbția orală	Legarea de proteinele plasmatice	Metabolizarea	$T_{1/2}$	Eliminarea
-----	-----------------	----------------------------------	---------------	-----------	------------

FARMACOLOGIE

Tetraciclina	78%	67%	hepatică	6-8 ore	fecale, urină
Doxiciclina	92%	92%	hepatică	18-20 ore	fecale
Minociclina	95%	75%	hepatică	15-18 ore	fecale

Alte diferențe:

Tetraciclina:

- absorbție digestivă influențată de alimentație;
- concentrare biliară modestă;
- NU pătrunde în LCR;
- traversează placenta;
- complianță terapeutică scăzută ($T_{1/2} = 6 - 8$ ore);
- toleranță scăzută.

Doxiciclina și Minociclina

- absorbție digestivă neinfluențată de alimentație;
- concentrare biliară bună;
- pătrunde modest în LCR;
- complianță terapeutică bună ($T_{1/2} = 18 - 20$ ore);
- toleranță bună - reacții adverse reduse.

Mecanism de acțiune:

Efectul bacteriostatic apare prin fixarea ATB pe fracțiunea 30 S ribozomială ceea ce împiedică sinteza proteică și implicit replicarea bacteriană.

Spectru de acțiune:

Au rămas sensibile față de Cicline: Gonococ, Brucella, Yersinia, vibriion holerice, Chlamidia, Treponema, Richettsia, Micoplasma pneumoniae, Leptospira, Borellia.

Utilizări terapeutice:

Se utilizează îndeosebi Doxiciclina

- Boli genitale cu Chlamidia, transmisibile sexual (uretrite, cervicite, epididimite) - Tetraciclina sunt ATB de elecție (cu excepția copiilor și gravidelor la care se administrează macrolidele);
- Limfocelita veneriană;
- Pneumonia atipică cu Chlamidia (ornitoză - psitacoză);
- Pneumonia postgripală cu Mycoplasma pneumoniae;
- Bruceloză (se asociază cu Rifampicina);
- Richettsioze;
- Holeră, tularemie, pestă;
- Acnee polimorfă juvenilă (Doze mici pe intervale mari).

Reacții adverse:

- iritații gastrointestinale prin efect iritant (administrarea în timpul meselor le atenuează);
- hepatotoxicitate la doze mari (peste 2 g) la pacienții cu antecedente hepatice;
- dismicrobisme: stomatită și vaginită cu Candida, enterită cu Candida și Stafilococ;
- tulburări dentare și osoase: colorarea primei dentiții în brun, hipoplazia smalțului dentar, tulburări de creștere (dacă se administrează la copii sub 7 ani și la gravide);
- reacții alergice: erupții cutanate, febră;
- fotosensibilizare cutanată (expunerea la soare se evită pe toată durata tratamentului);
- tulburări renale (se evită în IRC);

Prezentare și administrare:

Tetraciclina caps. 250 mg, oral din 6 în 6 ore;
unguent extern

FARMACOLOGIE

Doxiciclina (Vibramicin) caps. 100 mg, ziua I: 2 x 1 caps apoi 1 caps/zi;
flacoane i.v.

Minociclina (Minocine) caps. 100 mg, monodoză

Cloramfenicoli

Sunt: Cloramfenicol;

Tiamfenicol;

Farmacocinetică:

Absorbția intestinală este rapidă, cu o biodisponibilitate de aproximativ 80 - 90%, difuzează bine în țesuturi și organe, se concentrează bine în LCR, se metabolizează hepatic în mare parte, ceea ce îl face inutilizabil în infecții hepato-biliare.

Mecanism de acțiune:

Efectul bacteriostatic rezultă prin fixarea Cloramfenicolului pe fracțiunea 50 S ribozomială bacteriană (ca și macrolidele) cu perturbarea sintezei proteice și a replicării bacteriene.

Spectrul de acțiune:

- germeni Gram pozitivi: streptococ, stafilococ, pneumococ, bacilul difteric;
- bacili Gram negativi: Hemophylus influenzae, Salmonella, Shigella;
- anaerobi: rickettsii, chlamidia, Mycoplasma.

Utilizări terapeutice:

Este un "ATB de rezervă" datorită reacțiilor adverse.

În prezent există alternative pentru terapia cu Cloramfenicol, cu eficacitate echivalentă, dar cu toxicitate redusă: Fluorochinolone, Cefalosporinele generația III, Amoxicilina.

- febra tifoidă și paratifoidă A (dar deseori este înlocuit cu Ceftriaxona și Ciprofloxacina);
- meningita bacteriană cu pneumococ sau bacili Gram negativi (în asociere cu Rifampicina sau Cotrimoxazol);
- encefalite bacteriene sau abcese cerebrale cu anaerobi;
- infecții genito-urinare sau abdominale cu anaerobi (în asociere cu Metronidazol).

Reacții adverse:

- toxicitate hematopoetică prin inhibiția reversibilă a hematopoezei (la doze mari pe intervale mari de timp) sau aplazie medulară ireversibilă și independentă de doză, deseori mortală, probabil prin mecanism imunologic;
- toxicitatea la nou-născut "sindromul cenușiu" datorat deficitului de glucoronoconjugază hepatică (tegumente cenușii, hipotermie, grețuri, vărsături, hipoTA);
- dismicrobisme: favorizează suprainfectarea cu Candida (stomatite, vaginite, etc.).

Prezentare și administrare:

Cloramfenicol caps. 250 mg, oral din 6 în 6 ore; flacon 1g i.m., i.v.; colir 0,5% instilații oculare.

FARMACOLOGIE

REGULI DE BAZĂ ÎN INSTITUIREA ȘI CONDUCEREA ANTIBIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Pentru a beneficia și pe viitor de eficiența deosebită a ATB antibacteriene singura condiție este folosirea lor rațională. Aceasta implică o luptă cu abuzurile în prescriere, consumul excesiv și irațional.

"Când prescrie antibiotice, medicul zilei de azi trebuie să se gândească la viitorul medicinei de mâine."

Succesul terapiei cu antibiotice solicită o informare la zi a medicilor din toate specialitățile cu date noi despre aceste medicamente, cât și un diagnostic mai precis, precoce și complex clinic, pe cât posibil și bacteriologic.

Medicul trebuie să aprecieze dacă ATB sunt indicate sau nu, precum și momentul instituirii tratamentului.

- ATB sunt indicate numai în infecții cu germeni sensibili (bacterii, spirochete, leptospire, rickettsii, chlamidii, mycoplasme), dar sunt contraindicate în infecții virale;
- ATB sunt inutile în boli bacteriene spontan curabile (infecții cu rezolvare chirurgicală, infecții ale căilor respiratorii superioare);
- Momentul începerii antibioterapiei se apreciază astfel:
 - în boli infecțioase grave, tratamentul se instituie imediat pe criterii statistice de probabilitate (diagnostic clinic și bacteriologic prezumtiv);
 - în boli cu evoluție benignă tratamentul poate fi temporizat până apar datele clinice și paraclinice, precum și confirmarea bacteriologică (ex. pielonefrite).

FARMACOLOGIE

ASOCIERILE DE ANTIBIOTICE

Se preferă monoterapia = tratament "țintit" cu 1 ATB cu spectru îngust.

Alegerea ATB trebuie să respecte următoarele criterii:

- ATB să cuprindă în spectrul lui antibacterian germele presupus sau izolat, responsabil de infecție;
- ATB să fie difuzabil și să realizeze o concentrație antibacteriană activă și eficientă în focarul infecțios;
- ATB să fie cât mai puțin toxic la bolnavul tratat.

Se apelează la asocierile de ATB în situații speciale. Alegerea ATB pentru a fi asociate trebuie să respecte următoarele criterii:

- Alegerea să realizeze un efect sinergic bactericid:

ex.: BETALACTAMINE + AMINOGLICOZIDE = efect bactericid puternic

prin blocare enzimatică	acționează pe 30 S ribozomal
scad sinteza peretelui	scade viteza proteinelor bacteriene
bact. în faza de multiplificare	în faza de multiplicare și de latență a bacteriilor

Această asociere este clasică și dovedită !!

- Germenul patogenic cunoscut (antibiograma) sau presupus (pe criterii statistice de probabilitate) să fie sensibil la ambele ATB;

- În infecții "mixte" cu 2 sau mai mulți germeni patogeni este necesar ca fiecare germene patogen în parte să fie sensibil la cel puțin 1 dintre ATB din asociere;

- În alegerea ATB pe criteriile probabilității (în practica pediatrică și chirurgicală) se ține seama de frecvența implicării germenilor "de spital" rezistenți la ATB;

ex.: în infecția stafilococică (probabilă) se alege Oxacilina + Gentamicina;

ex.: în infecția cu bacili Gram negativi de spital (probabilă) se alege Gentamicina + Cefalosporine;

ex.: în infecții mixte cu aerobi + anaerobi se alege ATB + Metronidazol

- NU - asocieri antagoniste ca bactericid + bacteriostatic

ex.: NU Penicilina + Tetraciclina sau Cloramfenicol

DA Gentamicina + Tetraciclina

- NU - asocieri a 2 ATB din grupul aminoglicozidelor (streptomycină, kanamicină, gentamicină) sau al polipeptidelor (colistina) deoarece își însumează efecte nefro și ototoxice;

- NU - asociere a 2 ATB cu spectru larg (tetraciclină, ampicilină, cloramfenicol) deoarece crește riscul unei disbioze cu Candida sau stafilococ.

Indicațiile asocierilor de ATB

- Infecții acute foarte severe (până la izolarea germenului patogen) pentru realizarea unui tratament de "acoperire" bacteriologică:

- septicemii, endocardite bacteriene, bronhopneumonii, peritonite, pelvipertonite acute, otomastoidită acută, meningite

Penicilina G + Oxacilină + Gentamicină sau

Cefalosporină + Gentamicină sau

Cefalosporină + Gentamicină + Metronidazol (anaerobi)

- Pentru sterilizarea focarelor greu accesibile și împiedicarea selectării de mutante rezistente

- TBC: Isoniazida + Rifampicina + Etambutol

- Endocardită: Penicilina G + Streptomycină (streptococ viridans)

Oxacilină + Gentamicină (stafilococ auriu)

- Vindecarea și sterilizarea în boli transmisibile:

- Pestă, morvă, tularemie, bruceloză

Tetraciclina + Streptomycină + Cotrimoxazol

- Dizenterie cronică

Neomicina + Ampicilină

- Infecții urinare cu germeni Gram negativi de spital
ex.: Gentamicina + Cotrimoxazol
Cefalosporine + Fluorochinolone
- Infecții stafilococice severe
ex.: Penicilina G + Oxacilina
- Prevenirea candidozelor postantibiotice
ex.: Tetraciclina + Nistatin (Fluconazol)
Ampicilina + Nistatin
- Bolnavi cu factori de risc sau imunodeprimați supuși intervențiilor chirurgicale sau tratați cu imunosupresive
ex.: Betalactamine + Oligozaharide
Vancomicina + Fluorochinolone

CHINOLONE

"Capul de serie" - Acidul nalidixic (Negram), intrat în terapeutică în 1962, sugera acțiunea lui pe bacilii Gram negativi implicați în etiologia infecțiilor urinare cu E. coli și a infecțiilor enterice cu Salmonella, Shigella.

Chinolonele au fost sintetizate treptat, astfel încât avem:

Chinolone de generația I

Acidul nalidixic

Chinolona activă pe bacilii Gram negativi: E. coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis și utilă în infecțiile urinare cu germeni sensibili.

Dezvoltă uneori reacții adverse prin iritație gastrointestinală (greață, vomă, crampe abdominale), nervoase (amețeli, tulburări de vedere), alergii cutanate, de fotosensibilizare.

Este contraindicat la copii mici, sarcină, alăptare.

Chinolone de generația II

Acidul oxolinic Cinoxacina

Acidul pipemidic Rosoxacina

Prestează aceeași activitate ca Negram, însă cu un preț de cost mult mai crescut. Treptat au fost abandonate.

Chinolone de generația III = Fluorochinolone (FCH)

Norfloxacină Difloxacină

Enoxacină Lomefloxacină

Ofloxacină Fleroxacină

Pefloxacină Temafloxacină

Ciprofloxacină

Introduse relativ recent în terapeutică, reprezintă un real progres, o principală achiziție a terapiei antibacteriene. Denumirea de Fluorochinolone este justificată de prezența atomilor de Fluor (1, 2 sau 3) în ciclul piridinic. Deși aparent minore, modificările chimice au generat proprietăți farmacocinetice foarte utile.

- absorbție orală excelentă (50 - 95%) și Bd mare;
- $T_{1/2}$ prelungit (8 - 11 ore) ceea ce permite două administrări pe zi și o complianță terapeutică bună;
- volum de distribuție mare, cu concentrare urinară remarcabilă a Norfloxacinii și Enoxacinii;
- concentrații mari în LCR (Ciprofloxacină, Pefloxacină și Ofloxacină), plămâni, oase, prostată (Ciprofloxacină), bilă (Pefloxacină);
- spectru de acțiune "ultralarg" comparativ cu Acidul nalidixic.

Mecanism de acțiune:

FARMACOLOGIE

Fluorochinolonele blochează ADN-giraza (enzima necesară în procesul de supraspiralare a cromozomului de ADN bacterian) cu rol în supraînfrășurarea catenei de ADN bacterian, catenă foarte lungă (1300 nm) care se "răsuțește" pentru a încăpea în nucleul celulei bacteriene. Prin inhibarea ei, supraspiralarea nu se mai produce, iar bacteria plesnește ca o păstaie de "fasole coaptă", producându-se efectul bactericid.

Spectru de acțiune: este "ultralarg" și cuprinde:

- coci Gram pozitivi (Streptococi, Stafilococi, Pneumococi, Enterococi);
- coci Gram negativi (Meningococ, Gonococ);
- bacili Gram negativi aerobi (Haemophilus, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Proteus, Pilocianic)
- bacterii anaerobe (Peptococcus, Bacteroides, Peptostreptococcus);
- Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia.

De remarcat că nu toate FCH au spectru identic. Norfloxacină și Enoxacină au fost depășite ca activitate antibacteriană de Ofloxacină, Pefloxacină și Ciprofloxacină. În plus, ultimul deceniu, pe măsura folosirii în practica terapeutică s-a raportat selectarea de tulpini rezistente ale unor bacterii inițial sensibile, așa cum ar fi coci Gram pozitivi.

Utilizări terapeutice:

- infecții urinare joase și de prostată (prostatite acute și cronice) (Norfloxacină, Enoxacină);
- infecții cu transmitere sexuală: uretrite acute, cervicite acute, rectite acute, faringite acute gonococice, șancru moale;
- infecții gastrointestinale: gastroenterite bacteriene;
- infecții osteoarticulare: osteomielite acute și cronice cu bacili Gram negativi (Ofloxacină, Pefloxacină, Ciprofloxacină);
- infecții respiratorii: bronșite cronice (Ciprofloxacină).

Reacții adverse:

- Reacții gastrointestinale: greață, vomă, dureri abdominale;
- Manifestări neurologice: cefalee, insomnie sau chiar halucinații, reacții psihotice;
- Reacții alergice: erupții cutanate, fotosensibilizare, edem angioneurotic;
- Toxicitate medulară: anemie, trombocitopenie, leucopenie;
- Reacții cardiovasculare: tahicardie, hipotensiune, tromboflebită;
- Artropatii, afectează cartilajele de creștere.

Contraindicații:

- La copii și adolescenți, sarcină.

Prezentare și administrare:

Se administrează oral, în timpul meselor în 2 prize sau chiar monodoză sau i.v. perfuzie.

Se evită asocierea cu săruri de fier și zinc, anticoagulante orale, sucralfat, teofilina și cafeina.

Norfloxacină - Nolicin comp.

Enoxacină - Enoxor comp.

Ofloxacină - Tarivid comp. fl.

Pefloxacină - Abactal comp., f.

Ciprofloxacină - Ciprinol comp., f.

FARMACOLOGIE

SULFAMIDE ȘI COTRIMOXAZOL

Sulfamide ("clasice")

"Vedetele" anilor 1950 - 1960 au fost treptat abandonate atât datorită rezistenței unor tulpini microbiene cât și reacțiilor adverse multiple. La ora actuală au mai rămas în terapie doar câteva dintre ele:

Cu acțiune generală (pentru a fi asociate altor medicamente) în unele afecțiuni ca meningite, pestă, morvă, bruceloză, toxoplasmoză, infecții cu chlamidii: Sulfodiazina, Sulfametazina.

Cu acțiune urinară active în terapia de atac a pielocistitelor acute colibacilare: Sulfizoxazol (Neoxazol), Sulfafenazol; în terapia de întreținere în colibaciloze urinare: Sulfametin, Sulfametoxazol.

Cu acțiune intestinală active în tratamente de lungă durată în rectocolitele ulcerohemoragice: Salazopirin.

Cu acțiune pe micobacterii utile în lepră (tratament de elecție): Sulfone.

Cu acțiune antimalarică: Fansidar.

Cu acțiune locală pe plăgi și arsuri: Marfanil

Cotrimoxazol este asocierea trimetoprim + sulfametoxazol

Farmacocinetică:

Absorbția digestivă și difuziunea tisulară sunt bune. Se concentrează bine în plămâni, prostată, LCR, rinichi.

Spectru de acțiune: Are acțiune bactericidă pe bacilii Gram negativi (E. coli, Proteus), Pneumocistis carini, Toxoplasma gondi, Nocardia.

Utilizări terapeutice:

- Infecții urinare joase și înalte cu germeni sensibili;
- Infecții genitale cronice sau recidivante: prostatite, cervicite, uretrite gonococice, șancru moale;
- Infecții digestive: febră tifoidă și paratifoidă;
- Pneumocistoză (tratament de elecție).

Reacții adverse: alergice (erupții cutanate, sindrom Stevens - Johnson); intoleranță digestivă, toxicitate hematologică (leucopenie, anemie hemolitică, trombocitopenie) sindrom Lyell (epidermoliza).

Contraindicații: sarcină, nou născuți și prematuri.

Prezentare și administrare:

Biseptol, Bactrim, Septrin, Eusaprim comprimate. Se administrează oral din 12 în 12 ore.

NITROFURANII

Sunt:

Nitrofurani cu acțiune intestinală: Furazolidon, care pentru faptul că nu se absoarbe la nivel intestinal, realizează concentrații terapeutice în intestin și astfel are o activitate modestă în enterite cu enterobacterii aerobe și protozoare (Giardia, Trichomonas).

Nitrofurani cu acțiune urinară: Nitrofurantoina care este absorbită bine și rapid în tubul intestinal, pentru ca apoi să se concentreze la nivel urinar și astfel să fie activă în infecțiile urinare joase cu E. coli și Proteus.

METRONIDAZOLUL ȘI DERIVAȚII 5 NITROIMIDAZOLI

"Capul de serie" Metronidazolul alături de Ornidazol, Tinidazol, erau cunoscuți inițial ca medicație antiparazitară cu acțiune pe protozoare: Trichomonas, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica (vezi medicația antiparazitară !!!).

Apoi s-a constatat că Metronidazolul (oral și i.v.) are o puternică acțiune pe bacterii anaerobe Gram pozitive: Clostridium perfringens și difficile, Gardnerella vaginalis cât și pe bacterii anaerobe Gram negative: Bacteroides fragilis, Fusobacterium, Veilonella.

FARMACOLOGIE

Mecanism de acțiune:

Metronidazolul are efect bactericid pe germenii anaerobi pentru că grupul "nitro" din medicament reduce Ferredoxinul (produs prezent în procesele metabolice bacteriene) => moartea bacteriei. Mecanismul de acțiune pare a fi dependent de hipoxia celulară și interacționează cu radicalii liberi.

Utilizări terapeutice:

Metronidazolul este cel mai folosit. Se poate asocia cu Betalactamine active.

- profilaxia și tratamentul infecțiilor cu anaerobi;
- vaginita cu Gardnerella;
- colita pseudomembranoasă cu Clostridium difficile;
- infecții în chirurgia colorectală, gineco-obstetricală

Reacții adverse: idem la antiparazitare

Contraindicații: sarcină, insuficiență hepatică.

Prezentare și administrare:

Metronidazol - Flagyl comprimate orale și vaginale, fiole;

Ornidazol - Tiberall comprimate, fiole;

Tinidazol - Fasigyn comprimate, suspensie orală, fl.

Se administrează oral și i.v. perfuzie. Se evită asocierea cu Fenobarbitalul, anticoagulantele orale și alcoolul (efect antabuz).

ANTIHISTAMINICE H₁

A. Caracteristici generale

- Antihistaminicele H₁ (AH1) au fost primele antihistaminice introduse în terapie (antihistaminice clasice).
- Specificitatea blocării receptorilor H₁ este suficient de mare, comparativ cu receptorii H₂ și H₃;
- În schimb blochează efectele altor mediatori chimici pe receptorii lor specifici (colinergici, adrenergici, triptaminergici);
- Considerate ca grup, AH1 au proprietăți farmacodinamice și utilizări terapeutice comparabile, deși există diferențe clare ale potențelor relative ale reprezentanților lor, precum și diferențe legate de latența și durata de acțiune.
- Principala distincție între diversele AH1 ia în considerare efectele pe sistemul nervos central. Se disting astfel AH1 cu efecte sedative (generația veche) și AH1 lipsite practic de efecte pe s.n.c. (generația nouă, antihistaminice "de zi").

B. Relații structură chimică-activitate

- Contin un rest de etilamină, prezent și în molecula histaminei, dar și a altor mediatori chimici și antagoniști ai acestora.
- Se disting 6 grupe mari de AH1:
 - alchilamine;
 - etanolamine;
 - etilendiamine;
 - piperazine;
 - piperidine;
 - fenotiazine

C. Farmacocinetică

- Căi de administrare:
 - se preferă administrarea internă;
 - la nevoie pot fi injectate i.m., sau i.v.;
 - mai rar, se aplică pe:
 - tegumente;
 - mucoase;

FARMACOLOGIE

- nazală (azelastină, doxilamină, levocabastină);
- oculară (antazolină, levocabastină);
- aplicarea locală pe tegumente și oculară se evită datorită riscului de iritare și de hipersensibilizare
- Absorbția pe cale digestivă este bună.
- Distribuție:
 - AH1 din generația "veche" se distribuie larg în organism (și în s.n.c.). AH1 din noua generație nu penetrează prin bariera hemato-encefalică, ceea ce explică lipsa efectelor sedative.
- Metabolizare:
 - Cele mai multe AH1 se metabolizează în ficat; în insuficiența hepatică severă se metabolizează mai lent;
 - Unii metaboliti sunt activi (ai terfenadinei, loratadinei, astemizolului).
 - Unele AH1 sunt inductoare enzimatic; administrarea de durată le poate diminua efectul (tolerantă);
 - Inhibitorii enzimatici (eritromicina, ketoconazol) potentează efectele AH1.
- Parametri farmacocinetici:
 - Efectul apare după aproximativ 30 minute și este maxim după 1-2 ore.
Clorfenamina are acțiune rapidă, astemizolul mai lent;
 - Durata efectului este de:
 - 4-8 ore pentru clorfenamină, mepiramină, tripelenamină;
 - aproximativ 12 ore: prometazină, oxatomidă, clorfenoxamină, clemastină;
 - 12-14 ore: loratadină, cetirizină, terfenadină;
 - peste 24 de ore la astemizol.

D. Efecte farmacologice

- Blochează efectele contractile ale histaminei pe musculatura netedă din bronșii, intestin și uter;
- Inhibă vasodilatația histaminică rapidă, dar nu componenta vasodilatatorie tardivă;
- Reduc permeabilitatea venoasă crescută prin histamină și în acest fel diminuează formarea edemului, papulei și pruritului;
- În condiții clinice efectul antihistaminic este evident numai când există o activitate crescută a histaminei;
- Astfel în reacțiile alergice inhibă pruritul, formarea edemului, și mai puțin bronhospasmul și vasodilatația;
- Efectul parțial, incomplet al AH1 în reacțiile alergice (mai ales în cele severe, de tip imediat) se explică prin participarea la aceste reacții a numeroși mediatori ai inflamației (leucotriene, PAF, citokine, enzime)
- AH1 clasice prezintă efecte și pe alte sisteme de mediatori chimici, având acțiuni:
 - anticolinergice (M-colinolitice)
 - antidopaminergice
 - alfa-adrenolitice
 - antiserotoninice
 - de modificare a eliberării histaminei
 - inhibiție (ketotifena, dar și azelastina, loratadina, terfenadina, mehitazina);
 - eliberare;
- De asemenea au efecte:
 - anestezice locale (la concentrații mai mari ca și cele ale blocanților H1)
 - antitusive;
- Toate aceste efecte "secundare" (colaterale) acțiunii antihistaminice pot fi utile terapeutic sau se pot manifesta ca reacții adverse;

FARMACOLOGIE

- Administrate la omul normal, AH1 clasice au efecte minime sau moderate pe majoritatea aparatelor si sistemelor functionale cu exceptia sistemului nervos central;
 - Toate clasele chimice de AH1 din vechea generatie au în măsură mai mare sau mai mică efecte deprimante pe sistemul nervos central.
 - Antihistaminicele H₁ din noua generatie ("de zi") nu pătrund în sistemul nervos si nu produc sedare;
 - Efectul sedativ apare atât ca urmare a blocării receptorilor H₁ centrali, cât si prin efecte nespecifice ale acestor AH1;
 - Similar celorlalte efecte secundare ale antihistaminicelor H₁, sedarea poate fi terapeutic benefică ,sau poate apare ca efect advers;
 - Mai rar si mai ales la copii, se observă fenomene de stimulare nervoasă.

E. Efecte adverse

- In functie de obiectivul terapeutic, unele efecte farmacologice ale AH1 pot fi benefice terapeutic sau se prezintă ca reactii adverse;
- Efectele adverse ale AH1:

- au de cele mai multe ori gravitate redusă;
- diminuează în intensitate sau dispar în cursul tratamentului;
- impun rar întreruperea administrării.

I. Efectul teratogen

- a fost observat la sobolani după unele piperazine (ciclizină, clorciclizină, meclizină);
- a fost mentionat si la doxilamină;
- la om, nu s-a stabilit o corelatie certă între administrarea acestor AH1 si aparitia malformatiilor congenitale dar se consideră riscantă administrarea lor în sarcină.

II. Cele mai frecvente efecte adverse ale AH1 se observă pe sistemul nervos central.

a) Dintre acestea, cea mai comună manifestare este actiunea deprimantă;

- se manifestă în mod obisnuit prin sedare, somnolență, oboseală;
- este variabilă, în functie de reactivitatea individuală;
- este accentuată de etanol si alte deprimante ale sistemului nervos central;
- are repercursiuni asupra activităților fizice si psihice, în care atentia si coordonarea motorie sunt pe prim plan;
- apare la toate clasele chimice, dar este mai frecventă si mai exprimată la etanolamine si fenotiazine;
- este minimă sau absentă la AH1 din generatia nouă ("de zi") care nu pătrund în sistemul nervos central;

b) Fenomenele de stimulare nervoasă

- Constau în:
 - neliniste, iritabilitate, insomnie;
 - uneori manifestări psihotice;
 - tremor, incoordonare motorie, atetoză, ataxie;
- Apar mai ales în caz de supradozare sau intoxicatie acută, dar uneori si la doze terapeutice;
- Au o incidentă mai crescută la copil;
- Se pot manifesta la acelasi subiect, într-o anumită succesiune, împreună cu efectele sedative;
- Apar mai frecvent la alchilamine;
- Reactiile psihotice pot fi cupate de neuroleptice, (fenotiazine, butirofenone) desi fenomenele de stimulare nervoasă, pot fi produse chiar de fenotiazinele cu efecte AH1 (prometazină);
- c) Alte efecte minore, pe sistemul nervos central:

FARMACOLOGIE

- ameteli, cefalee, tinnitus;
- tulburări de vedere, diplopie;

d) Fenotiazinele (cu acțiune antidopaminergică importantă) produc efecte extrapiramidale de tip parkinsonian;

III. Efectele adverse digestive, reprezintă ca frecvență al doilea grup:

- Constau în :
 - greturi, vărsături, disconfort epigastric;
 - tulburări de tranzit (diaree sau constipație);
 - inapetentă;
 - stimularea apetitului și creșterea în greutate (ciproheptadină, astemizol)

IV. Fenomenele adverse cardio-vasculare au o frecvență redusă:

- Se manifestă prin:
 - palpitații, senzație de slăbiciune;
 - senzație de compresie toracică;
 - hipotensiune;
 - aritmii ventriculare grave, la doze mari de terfenadină și astemizol.

V. Efecte antimuscarinice:

- reducerea secrețiilor exocrine și "uscăciunea mucoaselor";
- lacrimală;
- nazală;
 - bronșică (cu iritare, tuse și dificultatea eliminării secrețiilor cu vâscozitate crescută)
- bucală și faringiană (xerostomie, disfagie);
- diminuarea secrețiilor gastrice și intestinale;
- constipație;
- disurie;
- tahicardie;
- disurie;
- tulburări de vedere;
- fenomene psihotice;

VI. Reacții alergice:

- Se observă mai ales după aplicare locală;
- Apar (rar) și după administrare orală și parenterală:
 - reacții cutanate (urticarie) (dar și fotosensibilizare);
 - febră;
 - leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică;
- Unele AH1 pot elibera histamină;

VII. Inhibiția testelor cutanate la alergeni

- Ca și glucocorticoizii, antihistaminicele H₁ se retrag înainte de efectuarea acestor teste;

F. Intoxicația acută cu antihistaminice AH1

- Este favorizată de largă utilizare, ca automedicație, a acestor medicamente;
- Surprinzător, intoxicația acută cu AH1 este (totuși) relativ rară;
- Indicele terapeutic ridicat oferă o siguranță crescută în utilizare și reduce astfel riscul apariției intoxicațiilor acute severe;
- În cursul intoxicației acute domină simptomatologia nervoasă; deprimare și/sau stimulare;
- La adult supradozarea și intoxicația acută provoacă deprimarea sistemului nervos central, cu somnolență, letargie sau comă, urmate de fenomene de stimulare, convulsii, depresie postictală.
- La copil, cel mai adesea fenomenele de excitație nervoasă sunt dominante;
- Unele simptome sunt similare celor din supradozarea cu anticolinergice (atropină):
 - pupile fixe și dilatate;

- congestia fetei;
- tahicardie;
- xerostomie;
- hiperexcitabilitate nervoasă, convulsii tonico-clonice, halucinatii;
- hipertermie (mai ales la copil);
- Intoxicatia severă se caracterizează prin:
 - edem cerebral;
 - comă profundă;
 - hipotensiune, colaps;
 - poate fi urmată de deces
- Debutul simptomatologiei este evident la 30 minute -2 ore, iar moartea se poate produce la 2-18 ore sau uneori la câteva zile de la intoxicatie;
- Tratamentul intoxicatiei acute are în vedere:
 - eliminarea AH1 (spălătură gastrică);
 - sustinerea functiilor vitale. De remarcat riscul mai redus al depresiei respiratorii comparativ cu alte clase de medicamente neurotrope;
 - antagonizarea convulsiilor (nu se utilizează barbiturice cu durată lungă de actiune).

G. Indicatii terapeutice

I. Utilizarea firească, cea mai largă este în reactiile alergice si anfilactoide în care histamina are o participare consistentă;

a) In reactiile anafilactice grave (soc anafilactic, angioedem, bronhospasm) efectul AH1 este slab, fără valoare terapeutică. Este iluzorie si totodată gresită ideea tratării acestor boli numai prin AH1 deoarece ele nu blochează actiunea numerosilor mediatorii eliberati în cursul reactiilor alergice.

1) In socul anafilactic, în angioedem, AH1 pot fi administrate i.v. , eventual, numai după tratamentul cu adrenalină si glucocorticoizi;

• In cazul reactiilor anafilactice si anafilactoide la AH1, se poate încerca prevenirea acestora prin administrarea anterioară a AH1. Unele preparate contin în acelasi recipient antihistaminicul H₁ si medicamentul cu risc alergic (penicilina G cu clemizol sau cu clorfenamină);

2) In astmul bronic, contributia terapeutică a AH1 rămâne controversată.

• Cu certitudine, nu sunt medicamente utile în criza de astm bronic, iar în tratamentul de fond, efectele sunt de cele mai multe ori nesemnificative.

• Si în acest caz, AH1 sunt ineficiente față de mediatorii inflamatiei implicati în patogeneza astmului bronic;

• Uneori AH1 pot avea chiar efecte defavorabile în astmul bronic:

- unele pot produce ele însele bronhospasm(rar însă);
- reduc volumul, cresc vâscozitatea si împiedică eliminarea secretiilor bronșice;

• Eventualul beneficiu terapeutic se poate realiza prin:

- posibilul efect bronhodilatator;
- profilaxie față de agentii bronhospastici (alergeni, substante iritante);

• Valoarea terapeutică este în schimb mult mai ridicată la AH1 cu efecte de blocare a eliberării histaminei mastocitare (ketotifenă);

• In aceste conditii, în astmul bronic, AH1:

- nu se retrag la pacientii ce prezintă concomitent rinită, conjunctivită sau dermatoze alergice;

- nu sunt contraindicate, dacă nu au produs reactii adverse anterior, la pacientii respectivi.

FARMACOLOGIE

b) În reacțiile anafilactoide și în cele alergice de tip imediat, cu componentă exudativă importantă, dar limitată ca teritoriu, (rinite și conjunctivite alergice, dermatoze alergice, alergii alimentare) AH1 au o valoare stabilită prin eficacitatea lor în general bună.

- Efectul este simptomatic, paliativ prin reducerea moderată a intensității reacțiilor alergice.
- Rezultatele sunt mai bune în utilizare preventivă, anterior expunerii la alergeni, sau la începutul bolii (în polenoze) când încărcarea cu alergeni este mai redusă.
- Eficacitatea lor poate fi crescută prin asocieri cu decongestante ale mucoaselor și cu terapii de desensibilizare.

1) Conjunctivita alergică (sezonieră), răspunde favorabil la AH1. Acestea se administrează oral sau chiar sub formă de colir (antazolina și levocabastina). Acționează asupra pruritului și lăcrimării.

2) Rinita alergică. Sunt influențate rinoreea, pruritul și strănutul.

- Forma sezonieră răspunde mai bine la AH1 ca și forma cronică.
- Rinita vasomotorie și rinita comună (gutura) sunt mai puțin influențate de tratamentul cu aceste medicamente.

- prin efectul antimuscarinic, unele AH1 pot reduce temporar rinoreea, dar nu afectează reacția vasomotorie.

3) În alergiile alimentare, AH1 se pot utiliza cu rezultate bune

4) Dermatoze alergice

- Urticaria acută răspunde favorabil la AH1. Dintre simptome, pruritul este semnificativ influențat; mai puțin eritemul și edemul.

• Urticaria cronică este incomparabil mai puțin controlată prin antihistaminicele H₁, comparativ cu forma acută. Asocierea cu AH2 poate crește eficacitatea.

• Dintre formele de urticarie fizică, urticaria colinergică poate fi influențată, iar în urticaria la rece, AH1 se pot utiliza profilactic.

• Dermatita atopică

Efectul cel mai bun îl au AH1 cu acțiune sedativă importantă (trimeprazina) ce se administrează seara. Sedarea ar fi terapeutică chiar mai importantă decât acțiunea antipruriginosă.

• Dermatita de contact. Sunt utile în primul rând pentru efectul antipruriginos.

• În reacțiile cutanate după mușcături de insecte și în cele provocate de unele plante (iederă), AH1 au efecte în general bune.

c) Reacțiile alergice de tip III (boala serului) beneficiază de tratamentul cu AH1. Acestea au efect notabil asupra edemelor și urticariei, dar influențează mai puțin febra și artralgiiile.

II. Efectele exprimate ale AH1 pe s.n.c., extind considerabil arealul terapeutic al acestor medicamente.

a) Pentru efectul lor deprimant, sedativ, se utilizează:

1) În asociere cu alte medicamente, frecvent ca automedicație pentru realizarea sedării sau chiar pentru inducerea somnului (prometazina, difenhidramina, mepiramina).

2) În nevroze, ca și tranchilizante (hidroxizina).

3) În anesteziologie (mai ales fenotiazinele)

- pentru efectul lor sedativ:

- pre- și postoperator;
- uneori în cursul travaliului;

- adjuvante pentru analgezie.

4) Efectul sedativ contribuie, parțial la diminuarea pruritului.

b) Pentru efectul antivomitiv, prezent la etanolamine (anticolinergic) și fenotiazine (antidopaminergic și anticolinergic) se indică în:

1) Kinetoze (difenhidramină, dimenhidrinat);

2) Sindrom Menière;

3) Vărsături de diverse etiologii (mai ales fenotiazinele).

c) Unele etanolamine, prin efectele lor antimuscarinice (clorfenoxamina) au un rol minor în tratamentul bolii Parkinson sau a fenomenelor parkinsoniene apărute după neuroleptice.

III. Antihistaminicele H₁ au un evident efect antipruriginos;

- Apare după administrare orală sau chiar locală.
- Se produce prin:
 - efect antihistaminic, local;
 - efect anestezic local;
 - efect sedativ.
- Pentru efectul antipruriginos, AH1 se administrează sistemic, evitându-se totuși aplicarea locală (cutanată, oculară);
- Sunt indicate pentru acest efect în:
 - bolile alergice menționate anterior;
 - dermatoze nealergice;

IV. Rar, AH1 se utilizează ca antitusiv.

- Efectul antitussiv se realizează prin acțiuni:
 - antihistaminice H₁;
 - anticolinergice(M);
 - anestezice locale;
 - sedative.
- Deși poate fi remarcabilă, acțiunea antitusivă are dezavantajul iritării căilor respiratorii, a "uscăciunii" acestora și a blocării eliminării secrețiilor bronșice prin creșterea consistenței acestora.

H. Conducerea tratamentului cu AH1

- Deși relativ omogene prin activitatea lor de blocare a receptorilor H₁, AH1 (clasice) posedă un remarcabil grad de diversitate a efectelor farmacologice și un număr mare de preparate ce pot fi alese de medic și acceptate de pacient.
- Având la îndemână acest disponibil pentru selecție, cei mai mulți medici, familiarizați cu avantajele și dezavantajele fiecărui AH1, aleg pentru diferiții lor pacienți, preparatul cel mai potrivit, în funcție de situația clinică, de eficacitate și de efectele adverse.
- Pentru efecte rapide se preferă clorfenamina.
- Efecte de lungă durată se obțin după astemizol, terfenadină, cetirizină, loratadină.
- În afecțiunile alergice, cele mai indicate sunt medicamentele cu specificitate maximă pe receptorii H₁ și cu efecte minime sau nule pe alți receptori.
- La pacienții tratați ambulator, ce execută activități solicitante se prescriu AH1 fără efecte deprimante pe sistemul nervos (antihistaminice "de zi", din "noua" generație).
- Acțiunea sedativă prezentă la AH1 vechi ("de noapte") este utilă în bolile cu prurit intens (feroce), sau pentru inducerea somnului.
- În kinetoze se preferă etanolaminele, piperazinele, fenotiazinele.
- Pentru efectul antivomitiv se aleg fenotiazine și piperazine.
- La copii și vârstnici se utilizează AH1 cunoscute pentru eficacitatea și tolerabilitatea lor la aceste vârste.
- Tratamentul cu AH1 poate avea o durată de zile, dar uneori de luni sau chiar de ani.
 - în această situație se poate schimba un AH1 cu altul, din cauza:
 - ineficienței;
 - apariției unor efecte adverse semnificative;
 - apariției toleranței.

I. Precauții și contraindicații

- Sunt contraindicate:

FARMACOLOGIE

- în hipersensibilitatea la medicamentul(ele) respectiv(e);
- în tratamentul ambulator la pacienții cu activități ce implică atenție și coordonare motorie importantă (conducători auto, dispeceri,...)(AH1 din "vechea" generație);
- anterior efectuării testelor cutanate de hipersensibilitate.

Se impune prudență:

- în insuficiențele, hepatică și renală, grave;
- la gravide;
- eventual la femei, se recomandă tratament cu anticonceptionale, pe perioada tratamentului cu AH1, pentru a evita sarcina;
- la copii și vârstnici, dacă nu există o experiență terapeutică anterioară cu medicamentul respectiv;
- în epilepsie.

•Nu sunt active:

- în socul anafilactic, angioedem și au acțiune inconsistentă în astmul bronșic (practic contraindicate ca monoterapie în aceste boli);

J. CLASIFICAREA AH1.

AH1 sunt cuprinse în 6 clase majore.

Principalele lor caracteristici sunt menționate în tabelul 1.

I. Alchilamine

- Acțiuni antihistaminice H₁ specifice.
- Efecte anticolinergice moderate.
- Sedare moderată, dar relativ frecvent stimularea s.n.c.
 1. FENIRAMINA.
 2. BROMFENIRAMINA.
 3. DEXTROBROMFENIRAMINA.
 4. CLORFENAMINA (CLORFENIRAMINA).

CLORFENIRAMIN⁺ cpr 4 mg;

CHLORPHENAMINE^R cpr 4 mg;

NAFAZOL⁺ soluție oftalmică (asociere cu nafazolina : clorfenamina 0,05 %);

PARACETAMOL sinus (asociere, 3 mg);

RINOALERSIN (maleat ;asociere 2 mg);

RINOALERSIN forte.

Efectul apare la 15-60 de minute și durează 4-12 ore. Se administrează la adult 2- 4 mg de 3-4 ori/zi. La copil; 0,35 mg/kg/zi în 4 prize.

5. DEXTROCLORFENIRAMINA.

Unii derivați ciclici pot fi asimilați alchilaminelor.

6. DIMETINDENA(maleat)

FENISTIL^R sol. int. 0,1% / gel 0,1%;

FENISTIL^R retard cpr. 2,5 mg.

- După administrare orală (picături) absorbția este rapidă. Preparatul retard este format dintr-un înveliș cu eliberare rapidă și un miez cu eliberare lentă. Dacă în mod obișnuit $t_{1/2}$ seric este de 6 ore, după administrarea preparatului retard, $t_{1/2}$ este de 11 ore. Metabolizare importantă ; eliminare prin bilă și urină ca metaboliți și 5-10 % nemodificată. Eliminare neglijabilă prin lapte.
- Aplicată pe tegumente, penetrează rapid. Efectul antihistaminic se instalează în câteva minute și este maxim la 2-4 ore.

FARMACOLOGIE

•Indicatiile terapeutice sunt mai ales în domeniul dermatologiei, medicamentul având un efect antipruriginos remarcabil. Se administrează în dermatita atopică, în alte dermatoze pruriginoase alergice și nealergice, în arsuri solare, înțepături de insecte. În pruritul feroce sau cu leziuni cutanate extinse, tratamentul se face atât pe cale internă cât și local.

•La adult și copil peste 12 ani se administrează 3-6 mg/zi în 3 prize. La copil se poate administra din prima lună, sub formă de picături.

•Medicamentul prezintă o bună tolerabilitate.

7. TRIPROLIDINA.

8. FENINDAMINA.

9. AZELASTINA(ALLERGODIL^R; cpr. filmate 2 mg; spray nazal)

• Derivat de azepinftalazinonă.

• Pe lângă acțiunea anti H1:

- inhibă eliberarea histaminei din mastocite;

- inhibă biosinteza leucotrienelor;

- inhibă generarea speciilor reactive de oxigen în neutrofile.

• Se indică pe cale intranasală în rinitele alergice;

• Spre deosebire de alte AH1 are efecte favorabile în tratamentul de fond al astmului bronșic.

II. Etanolamine

• Se caracterizează prin

-sedare pronunțată.

-efecte antimuscarinice marcate.

1. DIFENHIDRAMINA

• Efecte antihistaminice, anticolinergice și sedative marcate.

• Are și efecte anestezice locale.

• Se indică atât în bolile alergice, cât și în kinetoze, sindrom Menière și ca sedativ-hipnotic.

2. DIMENHIDRINAT

XALINAT^R; drj. retard 0,2 g

sirop 16,5 mg/5mL; flacon 100 mL.

• Este cloroteofilinat de difenhidramină.

• Remarcabil efect în kinetoze și sindroame labirintice.

• Bine suportat se administrează la copii:

- 3-12 luni - 3x1 lingurițe/zi;

- 1-12 ani - 3x2 lingurițe/zi;

- adulți - 0,2 g de 2-3 ori/zi.

3. BROMDIFENHIDRAMINA

4. CLORFENOXAMINA

CLORFENOXAMINA⁺ drj. 0,02 g.

• Ca și celelalte etanolamine are efecte AH1, anticolinergice, sedative și miorelaxante centrale pronunțate și este de asemenea un anestezic local.

• Efect rapid, ce se menține 3-6 ore.

• Tratamentul se individualizează

- la adulți se indică 20 - 40 mg de 2-3 ori/zi;

- la copil între 2-12 ani dozele se reduc corespunzător.

5. ETOLOXAMINA

AH 3^R drj. 0,05 g

6. CARBINOXAMINA

7. DOXILAMINA

Derivatii ciclici urmatori sunt similari etanolaminelor.

8. CLEMASTINA(fumarat)

CLEMASTIN⁺ cpr 0,001 g;

TAVEGYL^R cpr. 0,001 g; fiole 2 mg/ 2 mL; sirop 0,067% .

- Antihistaminic puternic, cu efect relativ prelungit (12 ore) .
- Actiuni sedative si anticolinergice moderate.
- Efect antivomitiv marcat.
- Se administrează 2x1 mg/zi, iar în urgente medicale 2mg. i.m. sau i.v., lent

9. SETASTINA

LODERIX^R cpr 0,001 g

10. OCTASTINA^R

III. Etilendiamine

- Unele dintre cele mai specifice AH1 .
- Efecte sedative relativ reduse, activitate anticolinergică minimă.
- Dintre efectele adverse se remarcă cele pe aparatul digestiv: dureri epigastrice, greturi, inapetentă.

1. FENBENZAMINA.

2. MEPIRAMINA (pirilamina)

Este una dintre cele mai specifice AH1, cu efecte anticolinergice ne semnificative.

3. CLOROPIRAMINA (clorhidrat)

NILFAN⁺ drj. 0,025 g.

- Etilendiamină clasică, cu efect sedativ moderat.
- Se administrează p.o. 0,025 g de 2-4 ori/zi, iar la nevoie si i.m. sau i.v. (lent) 0,02g.

4. TRIPELENAMINA (tripellenamine)

- AH1 selectiv.
- Administrată i.v. împreună cu pentazocina (opiaceu) la toxicomani, produce efecte euforice.

Derivatii ciclici urmatori contin gruparea etilendiamină.

5. CLEMIZOL.

6. ANTAZOLINA.

- Efectul iritant la aplicare locală este mai redus comparativ cu alte AH1.
- Se utilizează în asociere cu decongestantele în conjunctivitele alergice.

SPERSALERG^R -sol. oftalmică 0,05 % împreună cu tetrahidrozolina.

IV. Piperazine

1. CICLIZINA.

2. CLORCICLIZINA.

- AH1 consacrat, cu efecte sedative reduse, cu durată lungă de actiune.

3. HIDROXIZINA.

- Efecte sedative pronuntate, efecte anticolinergice marcate.
- Utilizată pentru efectul antipruriginos.
- Se indică frecvent în nevroze ca si tranchilizant.

HIDROXIZIN⁺ drj. 0,025 g.

4. MECLOZINA (MECLIZINA)

EMETOSTOP^R cpr. 25 mg.

- Efect anticolinergic moderat, efect antivomitiv marcat.

FARMACOLOGIE

- Actiunea apare după o oră și durează până la 24 de ore.
- Utilă în kinezoze, afecțiuni însoțite de prurit.
- Dozele în kinezoze (25-100 mg) se administrează cu o oră anterior călătoriei. În labirintite se poate ajunge la 25-100 mg/zi.

5. BUCLIZINA.

- Efect de lungă durată.

6. OXATOMIDA.

TINSET^R cpr. 0,03 g.

- Absorbție rapidă din tractul digestiv.
- Legare masivă (91%) de proteinele plasmatică.
- Pe lângă efectele AH1:
 - inhibă degranularea mastocitară;
 - blochează efectele serotoninei și ale leucotrienelor (nu are însă efecte

anticolinergice).

- Se indică în afecțiuni alergice 2x0,03 g/zi sau 2x0,06 g/zi.
- Efecte adverse:
 - sedare moderată, creșterea apetitului, efecte extrapiramidale.

7. CETIRIZINA.

ALERID^R cpr. 0,01 g

ZYRTEC^R cpr. 0,01 g

- Apartine generației "noi" de AH1:
 - efect sedativ redus
 - fără acțiune anticolinergică și antiserotinică.
- Absorbție digestivă bună; se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.
- Doza uzuală 10 mg/zi.
- Prudentă la copii și vârstnici.

8. CINARIZINA (CINNARIZINE) și

9. FLUNARIZINA

- au multiple alte acțiuni farmacodinamice.

V. Piperidine

• Clasa de antihistaminice H₁ cu cei mai numeroși reprezentanți ai antihistaminicelor "de zi".

1. EBASTINA

KESTINE^R cpr. 0,01 g

- Lipsită de efecte sedative și antimuscarinice;
- Se administrează 10-20 mg/zi în urticarie acută, rinită alergică;
- Risc de producere a aritmiilor ventriculare în asociere cu macrolide și azoli antifungici și la pacienții cu interval QT prelungit.

2. CAREBASTINA (metabolit al ebastinei)

3. CABASTINA

4. LEVOCABASTINA

- Se folosește local sub formă de colir și pulverizatii intranazale.

HISTIMET^R flac. presurizat 0,5 mg/1 mL.

5. BAMIPINA

SOVENTOL^R, SOVENAL^R cpr. filmat 0,05 g

SOVENTOL^R gel 0,02 g/1 g

- Antipruriginos și antiinflamator cu acțiune sedativă.

FARMACOLOGIE

- Se administrează p.o. 0,05 de 3-4 ori pe zi.
- După aplicare locală efectul apare la 5-20 minute și durează 2-4 ore.
- Prudentă la aplicare cutanată pe suprafețe lezate, extinse.

6. ACRIVASTINA

7. AZATADINA

8. LORATADINA

LATOREN^R cpr. 0,01 g

CLARITINE^R cpr. 0,01 g
sirop 1 mg/1 mL.

- AH1 "de zi".
- Durată lungă de acțiune.

9. TERFENADINA

HISTADIN^R, cpr. 0,06 g; sirop 0,03 g/5 mL.

TERFENA^R, cpr. 0,06 g; sirop 0,03 g/5 mL.

TERIDIN^R, cpr. 0,06 g; sirop 0,03 g/5 mL.

TERIDIN^R, forte, cpr. retard 0,12 g.

- Piperidină din generația a 2-a ("de zi")
 - fără efecte sedative și anticolinergice;
 - legare masivă de proteinele plasmatică (97%);
 - durată lungă de acțiune (12-24 ore);
 - acțiune de tip ireversibil pe receptori H1.
- Se administrează 2x0,06g/zi.
- Efecte adverse: aritmii cardiace ventriculare (vezi astemizol și elastină).

10. ASTEMIZOL

HISMANAL^R cpr. 0,01 g.
sol. uz intern 1mg/1 mL (100 mL)

HISTALONG^R junior, cpr. 0,005 g.

- AH1 "de zi" (nu pătrunde prin bariera hemato-encefalică).
- Acțiune de tip ireversibil pe receptori H1.
- Efect lent, dar de lungă durată (> 24 ore).
 - t_{1/2} ; 20 ore; metaboliti 160-480 ore.
- Nu are la dozele obișnuite efecte anticolinergice.
- La doze mari, efecte antiserotoninice (creștere în greutate).
- Dozele obișnuite : 10 mg/zi la adult.
La copii > 2 ani, 2 mg/10 kg/zi.
- Principalele efecte adverse:
 - stimulare apetit, cu creștere în greutate.
 - aritmii ventriculare grave.

11. CIPROHEPTADINA

CIPROHEPTADINA⁺ cpr. 0,004 g.

PERIACTIN^R cpr. 0,004 g.

PERITOL^R cpr. 0,004 g; sirop 2 mg/ 5 mL.

- Medicament cu multiple acțiuni farmacodinamice pe lângă efectele AH1:
 - antimuscarine;
 - antiserotoninic;
 - blocant pe canale de calciu;
 - sedativ central.

FARMACOLOGIE

- După administrare orală, absorbție bună. Metabolizare completă; metabolitii eliminați pe cale renală și digestivă. Efectul durează 4-6 ore.
- Utilizări terapeutice:
 - principala indicație terapeutică este în bolile alergice:
 - rinite și conjunctivite (prin acțiunea anticolinergică utilă și în rinita comună).
 - dermatoze pruriginoase:
 - urticaria acută și angioedemul se tratează cu mijloace mai energice;
 - urticaria la alergici ar răspunde foarte bine la administrarea ciproheptadinei;
 - urticaria pigmentosa buloasă;
 - diferite forme de anorexie;
 - sindromul serotoninic;
 - sindromul carcinoid;
 - investigational în unele boli endocrine (sindrom Cushing sindrom galactoree - amenoree).
 - Posologie:
 - La adult p.o., 4 - 20 mg/zi (maximum 32 mg/zi);
 - Copii: 2-6 ani 3x2 mg/zi (maximum 8 mg/zi);
7 - 14 ani 3x4 mg/zi (maximum 16 mg/zi).
 - Efecte adverse:
 - similare celor ale AH1 cu proprietăți sedative și M colinolitice;
 - Contraindicații
 - copii sub 2 ani.

12. PIMETIXENA

OLD ZADITEN^R.

13. KETOTIFENA (v. inhibitori ai degranulării mastocitare).

VI. FENOTIAZINE

- Fenotiazinele ca și grup terapeutic se încadrează printre medicamentele neuroleptice.
- Au acțiuni farmacodinamice multiple:
 - antihistaminice (AH1);
 - anticolinergice (M și N);
 - antiserotoninice;
 - alfa-adrenolitice;
 - anestezice locale.
- Unele dintre ele au marcate efecte AH1.

1. PROMETAZINA

ROMERGAN⁺ drj. 0,025 g (0,030 g maleat);

sirop 0,124 % (125 mL);

fiole 0,05 g/2 mL.

PHENERGAN^R sirop 0,1%.

- Prezintă acțiunile menționate ale fenotiazinelor.
- Dintre antihistaminicele menționate, prezintă cea mai intensă activitate M colinolitică. Are un marcat efect sedativ.
- Absorbție bună digestivă, dar disponibilitate redusă (25%).
- Efectul se instalează relativ lent și durează între 4 și 12 ore.
- Distribuția este largă în toate compartimentele organismului, inclusiv în s.n.c..
- Indicații terapeutice:

FARMACOLOGIE

- Este un AH1 cu intense efecte sedative, chiar hipnotice ("de noapte");
- Se utilizează în afecțiuni alergice însoțite de prurit (pentru efectul sedativ, administrare seara). În aceste condiții, ca și în înțepături de insecte și arsuri superficiale se poate folosi sub formă de cremă 2%, aplicată local.
- Pentru efectele deprimante nervoase se indică:
 - ca și sedativ și hipnotic (uneori);
 - în kinetoze și ca antivomitiv și în vărsături de diverse etiologii;
 - în anesteziologie (premedicație).

- Posologie:

- ca medicament AH1, se ia seara la culcare 0,025 g. Uneori sunt necesare 1-2 doze și în cursul zilei, la mese.

- Efecte adverse:

- sedare excesivă, somnolență;
- tulburări extrapiramidale;
- excitație nervoasă (mai ales la copil);
- hipertensiune sau hipotensiune arterială;
- icter;
- leucopenie, excepțional agranulocitoză;
- erupții cutanate, fotosensibilizare.

2. ALIMEMAZINA

THERALENE cpr. 0,005 g.

- Multiple efecte:

- sedativ;
- antiserotoninic;
- anticolinergic, antiemetic, spasmolitic;
- antidopaminergic;
- antitusiv.

- Efectul începe la 15 - 20 de minute și durează 6 - 8 ore.

- Se administrează p.o. 5 - 40 mg/zi în mai multe prize. La copil 0,5 - 1,0 mg/kg/zi, divizat.

- Efecte adverse:

- atropinice;
- alergice (cutanate, agranulocitoză);
- reacții extrapiramidale.

3. DIETAZINA.

4. HISTANTIN^R.

5. MECHITAZINA (MEQUITAZINE).

6. TRIMEPRAZINA

- Efecte sedative pronunțate.

- Preferință în administrare unică; seara pentru efectul antipruriginos (și sedativ) în dermatita atopică, la copil.

Antihistaminicele blochează efectele histaminei pe receptori. Primele medicamente antihistaminice utilizate antagonizau numai unele efecte ale histaminei; ulterior s-a văzut că aceste tipuri de efecte sunt determinate prin acțiune pe receptori numiți H₁.

Medicamentele antihistaminice H₁ sunt reprezentate printr-un mare număr de compuși. Specificitatea pe receptorii H este înaltă comparativ cu receptorii H₂ și H₃. În schimb cele mai multe medicamente anti-H₁ acționează și pe receptorii altor mediatori chimici (M-colinergici, triptaminergici, alfa-adrenergici) și au și alte proprietăți farmacodinamice.

În acest fel, atribuirea proprietății de antihistaminic tuturor proprietăților farmacologice ale acestor medicamente este forțată. Efectele lor reprezintă multiplele acțiuni la nivel celular.

FARMACOLOGIE

Antihistaminicele H₁ posedă suficiente proprietăți comune și acest fapt explică discriminarea observată experimental între aceste medicamente și serul fiziologic.

FARMACOCINETICA

Absorbție-Majoritatea se absorb bine după administrarea per os.

Distributie - Cele mai multe și mai ales cele mai vechi sunt distribuite larg (și în SNC). Pentru cele recente un deziderat important îl constituie limitarea pătrunderii în SNC. Nu există suficiente informații asupra distribuției în piele și mucoase.

Biotransformare - Majoritatea acestor medicamente se metabolizează în ficat și se elimină prin urină. Unii metaboliti își păstrează activitatea (terfenadina și astemizolul), iar alți metaboliti au chiar activitate mai mare decât a substanței inițiale. Unele antihistaminice H₁ sunt inductoare enzimatică. La copii epurarea poate fi mai rapidă. În insuficiența hepatică, dimpotrivă epurarea este mai lentă.

Căi de administrare - Preferabil p.o.

Se pot administra i.m. și i.v.

Unele sunt active și topic (cutanat și pe mucoase). Se evită această modalitate de aplicare din cauza sensibilizării și fotosensibilizării și a efectelor iritante, mai ales pe mucoase (antazolina ca și colir este mai puțin iritantă).

EFECTE FARMACOLOGICE

Blochează efectele histaminei pe musculatura netedă:

-bronică

-intestinală

-parțial pe mușchiul neted vascular (inhibă vasoconstricția și vasodilatatia rapidă).

Reduc permeabilitatea capilară și totodată formarea edemului, papulei și producerea pruritului.

• Asupra reacțiilor alergice efectele antihistaminicelor H₁ sunt variabile în funcție de tipul acestor reacții, de specie și depind în ultimă instanță de importanța participării histaminei în aceste procese. La om inhibă pruritul și formarea edemului și mai puțin hipotensiunea și bronhospasmul.

Pe sistemul nervos central:

- Toate antihistaminicele H₁ ce pătrund la acest nivel produc sedare; efect determinat de interacțiunea cu receptorii H₁. Apariția efectelor deprimante pe SNC este variabilă de la un subiect la altul și depinde și de clasa chimică (etanolaminele au un efect sedativ mai pronunțat). Lipsa efectelor sedative se explică prin caracteristicile farmacocinetice (impenetrarea în SNC).
- Unele antihistaminice pot avea uneori, pe lângă efectele sedative și efecte excitante pe sistemul nervos central. Stimularea poate apărea chiar la doze obișnuite și constituie, de asemenea, o caracteristică a intoxicațiilor acute. Convulsiile sunt frecvente, mai ales la copii. Mai puțin relevante sunt efectele anti-H₁ pe cord și pe vase. Antihistaminicele H₁ nu influențează efectele histaminei pe secreția gastrică.
- Alte efecte ale antihistaminicelor nu au legătură cu blocarea receptorilor H₁. Pot apărea la una sau mai multe grupe de anti-H₁.
- Astfel, chiar și efectul sedativ se produce și prin influență pe alte structuri decât receptorii H₁. De asemenea, efectele de tip psihomimetic apar atât prin efecte anti-H₁ cât și anticolinergice.
- Caracteristic este faptul că antipsihoticele (neuroleptice) exacerbează efectele anticolinergice, dar cupează efectele de tip anti-H₁.
- Anti-H₁ au și acțiuni antimuscarinice. Mepiramina are cele mai reduse efecte de acest fel. Terfenadina și astemizolul sunt practic lipsite de efecte antimuscarinice.
- Prin efectele antidopaminergice prezente la fenotiazine se explică (alături de efectul antimuscarinic), acțiunea antivomitivă.

- Efectele antiserotoninice determină uneori stimularea apetitului și creșterea în greutate.
- Efectele alfa adrenolitice stau la originea hipotensiunii arteriale.
- Antihistaminicele H₁ mai pot avea efecte anestezice locale, la doze mai mari de obicei decât cele obișnuite. Unele au și efecte antitusive și, așa cum s-a menționat, și efecte antivomitive.

EFECTE ADVERSE

În funcție de obiectivul terapeutic unele efecte ale antihistaminicelor pot fi considerate atât terapeutice cât și adverse (vezi sedarea SNC).

Efectele adverse sunt rar grave și de obicei se atenuează sau chiar dispar după utilizare prelungită, dar uneori sunt atât de neplăcute încât impun întreruperea tratamentului.

Efectul advers cel mai frecvent întâlnit constă în deprimarea sistemului nervos central cu apariția somnolenței, oboseții și chiar a stărilor confuzive. Acest efect este potentat de etanol și alte deprimante ale SNC. Uneori sedarea este dorită. Acest efect deprimant are repercursiuni importante asupra activității fizice și psihice, și chiar asupra siguranței exercitării unor activități ce necesită reflexe prompte (conducători auto, lucrători la înălțime etc).

ALTE EFECTE. Pe SNC - amețeli, tinnitus, incoordonare motorie, tulburări de vedere, euforie, tulburări psihotice, insomnii, tremor.

Fenomenele de excitație pe SNC apar mai frecvent la copil și pot fi atenuate prin neuroleptice. În cazul intoxicațiilor, pe lângă fenomenele de excitație se mai observă convulsii, tahicardie sinusală, pupile fixe midriatice, flushing, xerostomie, retenție de urină, simptome întâlnite și în intoxicația cu atropină. Moartea poate surveni prin colaps și stop cardiac, după 2-18 ore de la producerea intoxicației. Tratamentul constă în spălături gastrice, susținerea funcțiilor vitale. Din fericire respirația este mai puțin afectată.

În ordinea importanței ca incidentă de apariție sunt efectele adverse digestive, mai frecvente după etilendiamine. Acestea constau în inapetență, grețuri, vărsături, dureri epigastrice, tulburări de tranzit. De remarcat efectul orexigen, cu creșterea greutateii corporale observat după ciproheptadina și astemizol.

Efectele antimuscarinice constau în xerostomie, iritare și tuse prin reducerea secrețiilor respiratorii, disurie cu retenție de urină, tulburări de vedere.

Mai pot apărea la antihistaminicele mai vechi, efecte pe cord (palpitații, hipotensiune, senzația de compresie toracică, slăbiciune). Astemizolul și terfenadina, mai ales după doze mari, produc aritmii ventriculare.

Antihistaminicele pot determina ele însele reacții alergice. După administrarea orală și parenterală se observă erupții cutanate, febră, leucopenie până la agranulocitoză, anemie hemolitică.

Reacțiile alergice apar mai frecvent după aplicarea locală când se mai observă fotosensibilizare și iritare.

Efectul teratogen este suspiciat pentru unele antihistaminice H₁ (doxilamină), fără a fi dovedit indubitabil.

Inhibiția reacțiilor de testare a alergenului este obișnuită și explicabilă după administrarea antihistaminicelor H₁.

MEDICAMENTE CU ACȚIUNE PE SISTEMUL HISTAMINERGIC

1. Histamina (ca mediator chimic).
2. Inhibitori ai biosintezei histaminei.
3. Inhibitori ai eliberării histaminei.
4. Agoniști ai histaminei

- 4.1. Neselectivi
- 4.2. Selectivi
 - 4.2.1. Selectivi pe receptorii H₁
 - 4.2.2. Selectivi pe receptorii H₂
 - 4.2.3. Selectivi pe receptorii H₃
- 5. Antagonisti ai histaminei
 - 5.1. Antagonisti H₁ (antihistaminice clasice)
 - 5.2. Antagonisti H₂
 - 5.3. Antagonisti H₃

HISTAMINA

A. PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE

- Amină biogenă, hidrofilă
- Derivat de imidazol, bază puternică
- La pH-ul organismului se găsește ca și cation univalent

B. RĂSPANDIRE NATURALĂ

- Sintetizată în 1907, apoi decelată în bacterii, plante, animale
- Aproape fiecare țesut poate sintetiza histamina

C. BIOSINTEZĂ

- Are loc din aminoacidul precursor histidina, captată din sânge în țesuturi
- Reacția este catalizată de:
 - histidindecarboxilază, enzimă specifică, inductibilă, care are ca și cofactor piridoxal-fosfatul
 - L-aromatic aminoacid decarboxilaza, cu numeroase substraturi (L- DOPA, 5- OH triptamina)
- Alfa F- metilhistidina (FMM) este un inhibitor specific, selectiv și ireversibil al histidindecarboxilazei
- Tritoqualine (Hypostamin^R) inhibă de asemenea histidindecarboxilaza și se utilizează în tratamentul unor boli alergice.

D. STOCARE

- organele cele mai bogate în histamină sunt:
 - intestinul subțire
 - tegumentele
 - plămânul
- în țesuturi se găsește în:
 - celule sanghine:
 - bazofile, dar și monocite, granulocite și trombocite;
 - mastocite (echivalentul tisular al bazofilelor);
 - celule enterocromafin-similare (like);
 - neuroni;
 - celule proliferante

În fapt există 3 tipuri de depozite de histamină:

a) granular, în mastocite și bazofile. În granule histamina se găsește asociată într-un complex cu heparina și o proteină acidă.

Turnover-ul histaminei granulare este lent, refacerea depozitelor necesită săptămâni.

FARMACOLOGIE

- b) neuronal (histamina are rol de mediator chimic)
- în SNC neuronii histaminergici se găsesc într-un număr limitat de nucleii (magnocelulari din hipotalamusul posterior)
 - periferic, fibre histaminergice, au fost depistate în retină, tract digestiv.
 - depozitul neuronal are un turnover intermediar.
- c) extraneuronal, nonmastocitar. În celulele proliferante, histamina se găsește liberă în citoplasmă. Turnover-ul este foarte rapid.

E. ELIBERAREA HISTAMINEI

- a) Din fibre nervoase: prin stimulare
- b) Din mastocite:
- 1) prin exocitoză. Procesul de eliberare se face prin degranulare, cu consum de energie. Angajează mecanisme ce duc la creșterea concentrației intracelulare a calciului.
 - 2) eliberare rapidă, fără consum de energie, fără degranulare.
- Din mastocite histamina este eliberată împreună cu numeroși alți mediatori ai inflamației (icosanoizi, bradikinină, enzime, citokine)
 - Eliberarea depozitului mastocitar se observă într-un număr crescut de situații clinice:
 - reacții anafilactice. Sensibilizarea anterioară generează IgE ce se fixează pe receptori membranari mastocitari. Cuplarea antigenului cu moleculele IgE activează acești receptori, cu stimularea secvențială a fosfolipazei C și creșterea concentrației intracelulare a calciului. Este stimulată degranularea și exocitoza conținutului granular.
 - în mod similar, produc degranulare anafilatoxinele C3a și C5a generate prin activarea complementului, crescând permeabilitatea membranei pentru calciu.
 - degranularea poate fi produsă și prin mecanisme neimunologice, în cursul unor reacții anafilactoide declanșate de numeroase toxine și medicamente:
 - substanțe de contrast;
 - numeroase baze organice, mai ales la administrarea i.v. (tubocurarina, opiacee -morfină, codeină-, substituenți de masă plasmatică, vancomicină). Polimixina B și compusul 48/80, produc degranulare prin mobilizarea Ca^{2+} din depozitele intracelulare.
 - veninuri animale (ex.: mastoparan din viespe) prin stimularea directă a proteinelor G și apoi a fosfolipazei C.
 - histamina poate fi eliberată și nespecific, fără consum de energie, prin unele substanțe chimice și factori fizici (temperatură, radiații)
 - eliberarea de histamină este influențată și de alți receptori membranari ai mastocitelor decât cei pentru imunoglobuline.
 - creșterea concentrației intracelulare a cAMP reduce eliberarea histaminei, iar creșterea cGMP o mărește
 - stimularea receptorilor H_3 ar inhiba de asemenea eliberarea histaminei și chiar biosinteza ei.
 - există un grup de medicamente cu acțiune specifică de inhibiție a eliberării histaminei (cromoglicat de sodiu, nedocromil, ketotifenă)
 - de asemenea glucocorticoizii inhibă eliberarea histaminei.

F. METABOLIZARE

Inactivarea histaminei are loc prin :

- transacetilare
- N-metiltransferază
- Imidazol - N-metiltransferază
- Diaminoxidază (inhibată de IMAO)

La om principalele căi de metabolizare (80%) sunt ultimele două cu producerea de acid metilimidazolacetic și acid imidazolacetic (ca ribozid).

G. ROLUL HISTAMINEI IN ORGANISM

- mediator chimic în s.n.c.(cu rol de reglare)
 - homeostazia cardiovasculară
 - ciclul somn - veghe
 - comportamentul pentru ingestia de lichide
 - controlul hipofizei
- stimularea aferentelor senzoriale
- reglarea tonusului și a permeabilității vasculare.
- stimularea secreției gastrice.
- proliferarea celulară
- modularea răspunsului imun (imunodepresie)

H. ROLUL HISTAMINEI IN PATOLOGIE

- reacții anafilactice;
- reacții imune cu activarea complementului;
- reacții anafilactoide;
- participarea în procesele inflamatorii (flogogen);
- prin efectul algogen în: durere,cefalee,prurit
- posibil în unele afecțiuni psihice.

Concentrațiile histaminei cresc în organism în :

- mastocitoza sistemică;
- urticaria pigmentosa (mastocitoza localizată)
- tumori carcinoide gastrice
- leucemia mieloidă (cu bazofile)
- procese proliferative

I. RECEPTORII PENTRU HISTAMINĂ

Receptorii pentru histamină sunt cuplați cu proteinele G.

a) Receptorii H₁ acționează prin activarea fosfolipazei C, cu creșterea calciului intracelular. Activarea lor produce pe diversele structuri functionale efecte variate:

- contractie pe musculatura netedă din bronsii, tract digestiv, vasele mari (vene, unele artere), uter.

- celule endoteliale
 - contractie, cu creșterea permeabilității vasculare.
 - eliberarea de monoxid de azot,prostaciclina(vasodilatatie),

PAF, factor von Willebrand

- cord (pe nodul A-V)
 - efect dromotrop negativ
- neuroni
 - activare (de cele mai multe ori)
 - deprimare
 - stimularea aferentelor nervoase
 - stimularea glicogenolizei cerebrale
- structuri neuro-endocrine cu eliberarea de mediatori chimici și hormoni
 - catecolamine
 - enkefaline
 - ACTH
 - vasopresina

b) Receptorii H₂ sunt cuplați pozitiv cu adeniliciclaza prin

proteinele G. Sunt localizați pe:

- celule parietale gastrice și stimulați declanșează secreția de acid clorhidric și factor intrinsec. - musculatura netedă

FARMACOLOGIE

- vase (relaxare)
 - bronsii si uter de sobolan (relaxare, efecte nerelevante)
 - miocard (stimulare)
 - efect inotrop pozitiv
 - efect cronotrop pozitiv
 - s.n.c. (deprimare)
 - limfocite T helper(ajutătoare)(blocarea efectului proliferativ)
 - c) Receptorii H₂, localizati preponderent presinaptic;
- localizati ca autoreceptori produc:- inhibitia eliberării si biosintezei histaminei din fibrele nervoase si mastocite;

•ca heteroreceptori determină:

- inhibitia eliberării altor mediatori chimici (5HT, catecolamine, acetilcolina, tahikinine)

J. EFECTE FARMACOLOGICE

La om histamina are ca efecte mai importante vasodilatatia, cresterea permeabilității vasculare, stimularea cordului, contractia musculaturii netede extravasculare si stimularea secretiei gastrice.

a) Efecte cardiovasculare

1) - La unele specii (iepure) produce vasoconstrictie si hipertensiune arterială prin efect direct pe receptorii H₁ din musculatura netedă vasculară.

- La om se observă:

- vasodilatatie cu înrosirea tegumentelor în partea superioară a corpului;
- hipotensiune sistolică si diastolică prin scăderea rezistenței periferice.

- Vasodilatatia se realizează prin efecte de tip H₁ si H₂.

-efectul H₁:

-este indirect prin eliberare de monoxid de azot (NO) din celulele endoteliale;

- se produce la concentratii mici de histamină, dată fiind afinitatea ridicată a receptorilor H₁.

- este rapid si de scurtă durată.

-efectul H₂:

-este direct ,relaxant pe musculatura netedă

2) Histamina creste permeabilitatea vasculară

- efectul se produce la nivelul venulelor postcapilare(nu influentează permeabilitatea capilarelor)

- prin cresterea fluxului de fluid si celule sanghine este favorizată producerea inflamatiei.

3) Triplul răspuns al lui Lewis (1927)

- apare după injectarea intradermică a histaminei sau a unor eliberatori de histamină

- constă din trei elemente distincte:

- inrosirea locului de injectare

- are o rază de câtiva milimetri;

- apare în câteva secunde si devine maximă în aproximativ un minut;

- se colorează ulterior înspre albastru;

- rezultă ca urmare a vasodilatatiei (pe vasele mici)

- papula

-se formează pe locul rosetii initiale după 1-2 minute de la injectare;

FARMACOLOGIE

- este produsă prin creșterea permeabilității vasculare

- congestia

- apare lent;
- are contur neregulat;
- se extinde pe o rază de aproximativ 1 cm, în jurul punctului de

injectare;

- este rezultatul vasodilatației neurogene, prin reflex de axon .

4) Efecte cardiace

La doze conventionale chiar administrate i.v., histamina are efecte moderate, de stimulare cu creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac.

b) Efecte pe aparatul respirator

- unele specii (cobai) sunt deosebit de sensibile la acțiunea bronhoconstrictoare a histaminei.

- omul se caracterizează printr-o sensibilitate intermediară, astmaticii fiind mult mai susceptibili la efectul bronhoconstrictor al histaminei.

- la producerea bronhospasmului participă în primul rând receptorii H₁ din musculatura netedă bronșică și în măsură mai redusă stimularea aferentelor vagale.

c) Efecte pe alte organe cu musculatura netedă

- ileonul izolat de cobai este în mod particular sensibil la efectul contractil al histaminei și este utilizat chiar ca și metodă de dozare biologică pentru histamină.

- la om poate stimula musculatura intestinală. Are efecte reduse însă pe vezicula biliară, vezica urinară, uter.

d) Efecte pe secrețiile exocrine

- stimulează celulele parietale gastrice (efect H₂): - crește secreția gastrică acidă

- la om crește și secreția de factor intrinsec și pepsină

- pe alte secreții exocrine histamina are efecte inconsistente

e) Efecte pe sistemul nervos

- prin stimularea aferentelor nervoase poate produce prurit și durere.

- nu pătrunde în s.n.c., dar administrată la animal în ventriculii cerebrali determină:

- modificări comportamentale (reacție de trezire);
- scăderea temperaturii corporale;
- creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale;
- uneori vărsături;
- toate aceste efecte sunt de tip H₁
- prin stimularea receptorilor H₂ s-ar produce efecte de

deprimare pe s.n.c.

f) Efecte pe sistemul imun

- histamina participă alături de alți mediatori ai inflamației în procesele inflamatorii;

- efectul proinflamator se realizează și prin creșterea permeabilității vasculare și prin stimularea aferentelor nervoase și sunt de tip H₁;

- prin efecte H₂ poate bloca eliberarea conținutului granulelor mastocitare, efect modest și clinic nerelevant;

- histamina, prin efecte H₂, blochează stimularea prin antigene și mitogene a unor limfocite ajutoare (helper). Rezultă un efect imunodeprimant.

g) Efecte asupra proliferării celulare

- histamina favorizează proliferarea celulară și grăbește vindecarea plăgilor.

K. EFECTE ADVERSE

- la om apar de obicei după doze mari sau în cursul reacțiilor anafilactice

FARMACOLOGIE

- manifestarea extremă realizează socul histaminic cu hipotensiune progresivă până la colaps;

- în mod obisnuit la doze moderate si mari se observă:
 - înrosirea fetei(flushing), ameteli, cefalee pulsatilă;
 - hipotensiune, tahicardie;
 - dispnee, bronhospasm;
 - gust metalic, vărsături, dureri abdominale, diaree
- efectele adverse vasculare si respiratorii pot fi tratate cu adrenalină.

L. UTILIZARILE HISTAMINEI

Histamina are indicatii terapeutice limitate. Se utilizează pentru testarea capacității secretorii acide gastrice. Toate celelalte indicatii în scop diagnostic sau terapeutic sunt minore.

a) Utilizări în scop diagnostic

1. Testarea capacității secretorii gastrice

Se administrează histamină (de obicei fosfat) s.c precedată de un antihistaminic

H₁.

Există două modalități de testare:

- diagnosticul aclorhidriei histaminorefractare;
- testul maximal cu histamină (0,04 mg/kg s.c.)

2. feocromociton;

3. sindrom Meniere;

4. disautonomie familială ;

5. testarea integrității functionale (sdr. Raynaud) si organice (lepră) a nervilor

periferici (prin tripla reactie Lewis)

b) Indicatii terapeutice

1. sindrom Meniere;

2. desensibilizare în boli alergice (uneori în asociere cu

gammaglobuline);

3. cefalee (desi ea însăși produce cefalee)

4. nevralgii faciale;

5. pierderea tranzitorie a auzului;

6. neoplasme (precedată de antihistaminice H₂; ar ameliora evolutia terminală;

7. scleroză multiplă .

8. alopecie

9. ischemie periferică

M. CONTRAINDICATII

- boli alergice;

- boală ulceroasă;

- afectiuni cardiovasculare (hipotensiune arterială, insuficientă cardiacă,

feocromocitom);

- astm bronsic;

- prudentă la vârstnici;

N. PREPARATE SI DOZE

1. Clorhidrat(diclorhidrat) de histamină(f.1⁰/00 -1mL; f.0,1⁰/00 -1mL)

2. Fosfat (difosfat) de histamină

In testul maximal de stimulare gastrică se administrează subcutan 0,04 mg/kg histamină difosfat.

1 mg histamină = 1,668 mg diclorhidrat de histamină

= 2,76 mg difosfat de histamină (anhidru)

Histamina se administrează:

- intradermic;

FARMACOLOGIE

- s.c.;
- i.v. (perfuzie lentă);
- inhalatii;
- (iontoforetic - cutanat)

AGONISTI AI HISTAMINEI

Agonisti neselectivi

BETAZOL(Betazole clorhidrat;Ametazole) (HISTALOG, TESTAZID)

- derivat de pirazol cu actiuni asemănătoare histaminei
- utilizat uneori ca alternativă pentru testarea capacității secretorii gastrice
- se administrează s.c. sau i.v.
- efecte adverse similare histaminei.

INHIBITORI AI ELIBERĂRII HISTAMINEI

Eliberarea histaminei din mastocite poate fi redusă sau blocată prin:

- glucocorticoizi;
- agonisti H₂ și H₃;
- unii antagonisti H₁ (ketotifenă, azelastină);
- agonisti ai receptorilor cuplați pozitiv cu adenililciclaza (prin creșterea concentrației intracelulare a cAMP);
- inhibitori ai degranulării mastocitare (cromoglicat disodic și medicamente înrudite);

INHIBITORI AI DEGRANULĂRII MASTOCITARE

- Sunt cunoscuți și sub denumire de:
 - inhibitori ai eliberării mediatorilor mastocitari;
 - stabilizatori ai membranei celulare mastocitare;
 - stabilizatori ai mastocitelor;
- Cele mai multe medicamente din această clasă se utilizează în tratamentul astmului bronșic și al altor boli alergice (rinite, keratoconjunctivite, alergii alimentare).
- Aceste medicamente nu au efecte antiinflamatorii intrinseci. Efectul lor antiinflamator este indirect prin inhibiția eliberării factorilor flogogeni sintetizați și eliberați în cursul reacțiilor alergice (anafilactice) și anafilactoide.
- Deși inițial, eficacitatea lor clinică a fost atribuită inhibiției degranulării mastocitare, ulterior s-a constatat că această acțiune nu este (strict) legată de efectul terapeutic.
 - astfel, toate aceste medicamente au și alte acțiuni farmacologice ce pot explica efectele terapeutice favorabile;
 - pe de altă parte, numeroase medicamente cu acțiune stabilizatoare pe mastocite sunt lipsite de eficacitate în bolile alergice;
- Inhibitorii degranulării mastocitare au efect eminent preventiv.
 - în administrare acută blochează reacțiile imediate prin expunere la antigeni;
 - cu toate acestea în bolile alergice cronice beneficiul terapeutic apare lent, progresiv, în săptămâni de zile;

FARMACOLOGIE

- efectul terapeutic este mult mai evident și se observă mai rapid în condițiile evitării expunerii la antigeni;
- aceste medicamente sunt ineficace în manifestările paroxistice ale bolilor alergice (criza de astm bronșic);

CLASIFICAREA INHIBITORILOR DEGRANULĂRII _ MASTOCITARE

I. Acizi 4 - oxocromomencarboxilici

1. Cromoglicat disodic (cromolină)
2. Nedocromil
3. Tacromil
4. Evicromil
5. Terbucromil
6. Ambicromil
7. Minocromil

II. Acizi 9 oxo- 2 xanten carboxilici

1. Acid xanoxic
2. Tixanox
3. Sudexanox

III. Derivați acizi ai 1,10 - fenantrolți

1. Bufrolina sodică

IV. Benzopiranopiridine

1. Amlexanox (Amoxanox)
2. Traxanox

V. Derivați de benzoclicheptatiolen.

1. Ketotifenă

Dintre aceste medicamente sunt cunoscute pentru relativ largă lor utilizare terapeutică:

- Cromoglicat disodic
- Nedocromil
- Ketotifenă

1. CROMOGLICAT disodic (CROMOLINĂ, ALERGOCROM^R, CROMOHEXAL^R, GASTROCROM^R, INDOPREX^R, INTAL^R, LOMUDAL^R, LOMUSOL^R, NALCROM^R, OPTICROM^R, RYNACROM^R, TALEUM^R, VEKFANOL^R, VIVIDRIN^R)

- Pulbere albă, higroscopică, solubilă 1:20 în apă. Soluțiile acide diluate sunt stabile.
- Se administrează pe următoarele căi:
 - inhalatorie orală (pulbere, aerosoli)
 - intranasal (pulbere, aerosoli, picături)
 - intern (pulbere din capsule)
 - în sacul conjunctival (colir)
 - cutanat
- Absorbția în general redusă:
 - prin mucoasa digestivă sub 1%

FARMACOLOGIE

- prin mucoasa respiratorie, 7 - 8%
- Se elimină nemetabolizat prin urină și bilă (în proporții egale);
- Durata de acțiune este de 4-6 ore;
- Mecanism de acțiune;
 - blochează degranularea mastocitară prin interferență cu mecanismele calcice;
 - împiedică recrutarea neutrofililor și eozinofililor în focarul inflamator;
 - blochează efectul PAF pe eozinofile;
 - are acțiuni complexe pe limfocitele T
 - mățește expresia receptorului IL - 2;
 - nu afectează producția de interferon și IL-2;
 - antagonizează efectele tahikinelor (substane P) și ale capsaicinei pe fibrele senzitive. În acest fel suprimă reflexele neuronale exagerate;
 - inhibă fosfodiesteraza;
 - nu interferează cu testele cutanate de sensibilitate la alergeni;

••Indicații terapeutice

a) Astm bronșic

• Este larg utilizată în tratamentul astmului bronșic. De asemenea, în rinita alergică, conjunctivite alergice și chiar în alergiile alimentare.

• Studii clinice pe un număr redus de cazuri, sugerează efecte utile în mastocitoză sistemică și localizată (urticaria pigmentosă), dermatita herpetiformă, dermatita atopică, tusea după inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

• În astmul bronșic este eficient în:

- astmul alergic
- astmul de efort
- astmul la (aer) rece
- astmul la substanțe iritante
- uneori bronhospasmul la aspirină

• În astmul alergic cronic, efectul se instalează lent:

- se ameliorează funcția pulmonară;
- scade frecvența și gravitatea crizelor;
- sunt prevenite crizele de dispnee prin expunere la antigeni;
- efectul deplin se observă după 2-6 săptămâni (uneori chiar 8-12 săptămâni);
- hiperactivitatea bronșică diminuează după 2-3 luni;
- devine posibilă reducerea dozelor de bronhodilatatoare și antiinflamatoare

(glucocorticoizi) și uneori retragerea (temporară) a acestora;

• În astmul bronșic, este mai eficient la copil (mai ales atopic) comparativ cu adultul.

• În astmul bronșic cromolina se administrează prin inhalatie orală sub următoarele forme farmaceutice:

- pulbere (prin dispozitivul SPINHALER^R);
- soluție pentru aerosolizare (nebulizare);
- soluție în flacoane presurizate, dozate;

Ultimele două forme au o complianță mai bună și sunt însoțite de efecte adverse mai puțin.

• Posologie în astmul bronșic depinde de forma farmaceutică

- pulbere sub formă de capsule; 4x20 mg/zi;
- soluția presurizată, dozată; 2x800 μg (2 inhalatii) de 4 ori pe zi.

b) Rinita alergică

- Cromolina este mai eficientă în forma sezonieră decât în cea cronică.

FARMACOLOGIE

- Si în această afecțiune, efectul apare lent, după câteva (3) săptămâni.
- In mod evident în rinite sezoniere este mai eficace anterior expunerii la antigeni (polen).

•Sunt influentate mai ales strănutul, rinoreea, pruritul nazal si mai puțin congestia nazală.

- Se administrează sub formă de:

- pulbere (sub formă de insuflatii) cu rezultate contradictorii.
- solutii presurizate dozate 4% (5,2 mg/doză)
- picături nazale.

- Avantaje:

- sigurantă în utilizare, prin lipsa efectelor adverse majore.

- Dezavantaje:

- ritmul de administrare (de până la 6x/zi)
- costul ridicat.

c) Conjunctivita alergică

- Tratamentul se face cu solutie 4%, câte 1-2 picături în sacul conjunctival de 4 ori pe zi.

- Rezultatele de scurtă durată sunt favorabile; pe termen lung (6 luni - 2 ani) controlul simptomatologiei este nesatisfăcător.

d) Alergii alimentare

- Cromolina este eficace într-un număr de cazuri în formele cu localizări strict digestive, dar si în cele sistemice (40-50%).

- Cromolina se administrează p.o. sub formă de pulbere, extrasă din capsule si dizolvată în apă caldă. Nu se amestecă cu sucuri de fructe, lapte sau alimente.

- Efectul este dependent de doză; sunt necesare doze mai mari , de 0,4-2,4 g/zi p.o., de obicei restrictive financiar.

c) Mastocitoza

- Eficace în 2/3 a cazurilor cu mastocitoză generalizată si la o parte a pacientilor cu mastocitoză localizată (urticaria pigmentosa).

- Cromolina se administrează p.o., în doze relativ mari (160 - 800 mg/zi).

••Efecte adverse ale cromolinei

- Cromolina este lipsită de efecte adverse majore.

- nu au fost observate la animale efecte asupra fertilității, efecte teratogene si cancerigene.

- foarte rar apar reactii anafilactice sau anafilactice grave.

- S-au mai descris eruptii cutanate, infiltrate pulmonare cu eozinofile.

- cele mai multe efecte adverse se produc prin iritare si sunt de obicei locale:

- pe cale inhalatorie, pulberea si mai rar solutiile aerosolizate pot produce uneori tuse si bronhospasm.

- pe cale intranasală - strănut, iritare, rinoree, gust neplăcut.

- clorofluorocarbonii din solutiile presurizate pot produce aritmii cardiace.

••Contraindicatii

- Hipersensibilitate la medicament si substantele adjuvante.

- Criza de astm bronic.

- Oprirea tratamentului cu cromolină se face:

- in caz de bronhospasm, neinfluentat de beta adrenomimetice.

- în cazul aparitiei infiltratului pulmonar cu eozinofile după administrare.

FARMACOLOGIE

- Se impune prudență:
 - în cazul utilizării flacoanelor presurizate cu (clorofluorocarboni), la pacienții cu aritmii cardiace și/sau cardiopatie ischemică
- În caz de insuficiență hepatică și insuficiență renală (eventual reducerea dozelor).

2. NEDOCROMIL (BRIONIL^R, IRTAN^R, TILADER^R)

- Sarea disodică a acidului piranochinolindicarboxilic.
- Efectele farmacologice și mecanismul de acțiune similare cromoglicatului de sodiu. Probabil are în plus unele efecte pe celulele implicate în procesul inflamator.
- Absorbția din tractul digestiv și căile respiratorii este foarte redusă.
- **Indicații terapeutice**
 - În primul rând în astmul bronșic, dar și în rinitele alergice și conjunctivitele alergice, în administrare topică (inhalată, colire).
 - În astmul bronșic:
 - preventiv în formele ușoare și moderate ;
 - efect similar sau ușor superior cromoglicatului , dar de obicei inferior glucocorticoizilor;
 - Relația cu beta adrenomimeticele și teofilina:
 - le poate reduce dozele și crește eficiența;
 - le poate substitui;
 - Deși poate reduce dozele de steroizi, foarte rar îi substituie.
 - efectul se dezvoltă lent (aproximativ două săptămâni);
 - dozele inițiale sunt de 3,5 mg (2 inhalatii) de 4 ori pe zi;
 - ulterior dozele pot fi reduse la cele minime eficiente (eventual de 2x/zi).
 - este eficient și în astmul de efort și la substanțe iritante;
 - nu se recomandă la copii sub 12 ani;
 - este ineficient în crizele de astm bronșic;
- În rinita alergică:
 - se utilizează pe cale intranasală și are efecte promițătoare;
- În conjunctivitele alergice se administrează local.
- Efecte adverse:
 - au incidență redusă;
 - cel mai frecvent efect advers - gustul neplăcut (13%) după administrare prin inhalatie orală și chiar intranasal; efectul poate fi tranzitoriu;
 - mai sunt menționate: grețuri, cefalee, disconfort abdominal;

3. KETOTIFENA (ASTAFEN^R, EUCYCLINE^R, FRENASMA^R, KETARFEN^R, KETO-GAL^R, KETOF^R, PROFILAR^R, TOTIFEN^R, ZADITEN^R, ZOLFEN^R).

Forme farmaceutice: cpr. 1 mg; cpr. retard 2 mg (5 mg); sirop 1 mg/5 ml; sol. oftalmică.

- **Farmacocinetică**
 - Absorbție intestinală 80-100%, dar biodisponibilitate redusă (50%), datorită primului pasaj hepatic;
 - Metabolizare extensivă;
 - Eliminare renală 60%; 40% pe cale digestivă.
 - T_{1/2} -> 21-22 ore.
- Efecte farmacologice
 - reduce faza tardivă a obstrucției bronșice.
- Mecanism de acțiune
 - Inhibă eliberarea histaminei și leucotrienelor din mastocite;

FARMACOLOGIE

- Impiedică formarea leucotrienelor;
- Blochează efectele PAF (factorul de activare al plăcutelor (trombocitelor))
 - bronhoconstrictor;
 - inductor al hiperactivității bronșice;
 - asupra mobilizării eozinofilelor
- Efect antihistaminic H₁;
- Efect antiserotoninic neselectiv;
- Restabilirea sensibilității receptorilor beta- adrenergici bronșici;
- Inhibiția fosfodiesterazei;
- Blocant al canalelor (lente) de calciu;
- Utilizări terapeutice
 - Astm bronșic
 - Alte boli alergice
 - rinite
 - conjunctivite
 - alergodermii
 - alergii alimentare.
- În astmul bronșic:
 - Eficacitate asemănătoare cromolinei;
 - Poate fi utilizată în forme ușoare de astm bronșic la copil;
 - Efectul se instalează lent (3-4 sau chiar 6-12 săptămâni);
 - Treptat, poate reduce hiperreactivitatea bronșică;
 - Ameliorează calitatea somnului în astmul bronșic;
 - Nu alterează clearance-ul muco-ciliar;
 - Nu influențează secreția hormonului de creștere (la copil);
 - Nu este activă în criza de astm bronșic;
 - Nu este eficientă în astmul de efort și astmul intrinsec;
- Principalul avantaj al tratamentului cu ketotifen îl constituie administrarea orală; 2x1 mg/zi. Preparatele retard (2 mg) se iau seara.
- Efecte adverse
 - apar mai ales la începutul tratamentului;
 - se observă:
 - sedare, somnolență;
 - amețeli (rar);
 - xerostomie;
 - greață, anorexie;
 - epigastralgie, constipație;
 - creștere în greutate.
- Interacțiuni
 - potențează efectele sedativelor și hipnoticelor;
 - asociază antidiabeticelor orale prezintă risc crescut de trombocitopenie.

Tabel 1. CARACTERISTICI ALE ANTIHISTAMINICELOR H₁

FARMACOLOGIE

TIP DE MEDICAMENT	SEDATIV E PE S.N.C.	EXCITANT E PE S.N.C.	EFECTE ADVERSE DIGESTIV E	EFECTE ANTI- VOMITIV E	EFECTE ANTICOL I NERGICE	EFECTE ANTISER O TONIC E	EFECT E ALFA ADRE- NOLITI C	EF AN DO NE E
ALCHILAMINE	moderat	relativ frecvent	reduse	reduse	moderate			
ETANOLAMINE	exprimat		minime	exprimat	exprimate			
ETILENDIAMIN E	moderat		frecvente importante	reduse	reduse			
FENOTIAZINE	exprimat	diverse	reduse sau absente	exprimate	exprimate	prezente	prezente	pre
PIPERAZINE	moderat		reduse	exprimate	reduse			
PIPERIDINE	redus sau moderat		minime	minime sau absente	reduse sau moderate	prezente la unii derivati		

ANTIISTAMINICE H2

A. Generalități

- AH2 sunt medicamente apărute ulterior AH1.
- Selectivitatea blocării receptorilor H2 este remarcabilă (în comparație cu selectivitatea AH1).
- Acțiunea farmacologică cea mai importantă constă în inhibiția secreției gastrice acide.
- Eficacitatea deosebită și siguranța în utilizare au impus AH2 ca medicamente de prim rang în patologia stărilor însoțite de hipersecreție gastrică.
- Indicate la milioane de pacienți cu boală ulceroasă, cimetidina și ranitidina, cele mai prescrise AH2, au ocupat ani la rând topul celor mai (bine) vândute medicamente pe piața mondială a medicamentului.

B. Proprietăți fizico-chimice.

- Sunt substanțe bazice. Sărurile cele mai cunoscute sunt clorhidratii.

C. Relații, structură chimică - activitate farmacodinamică.

- Compușii chimici inițiali, conțin în moleculă, ca și histamina, imidazol.
- Imidazolul poate fi înlocuit de alți heterocicli, fără alterarea proprietăților blocante H2.
- Catena laterală nu impune rigori structurale deosebite pentru menținerea efectelor AH2.

D. Clasificarea AH2

- Principalele clase chimice de AH2:

I. Derivați de imidazol:

1. Cimetidina
2. Etintidina
3. Oxmetidina

II. Derivați de furan:

1. Ranitidina
2. Niperotidina
3. Ramixotidina
4. Donetidina

5. Lupitidina

III. Derivati de tiezol:

1. Nizatidina.
2. Famotidina.
3. Tiotidina.
4. Tuvatidina.

IV. Derivati de oxazol:

1. CRC 1970

V. Piperidinometilfenoxipropilamide

1. Roxatidina
2. Aceroxatidina.
3. Loxtidina.
4. Lanitidina.
5. Sufotidina.

Dintre aceste AH₂, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina sunt larg utilizate în lumea întreagă. Mai nou apărută în arsenalul terapeutic este roxatidina.

E. Farmacocinetică.

(date referitoare la cele 4 AH₂ mai cunoscute).

- Căi de administrare:
 - Calea de administrare orală este, de departe cea mai utilizată.
 - La nevoie se pot administra i.m. sau i.v. (există forme farmaceutice parenterale pentru cele 4 AH₂ menționate mai sus).
- Absorbția:
 - Este rapidă după administrare internă.
 - Antiacidele pot reduce absorbția AH₂ (cimetidină).
- Legare de proteinele plasmatică redusă.
- Metabolizare importantă la nivel hepatic (redușă în cazul nizatidinei).
 - Cimetidina inhibă sistemul enzimatic al citocromului P-450, celelalte AH₂ au efect redus sau nul asupra acestuia.
- Eliminare:
 - preponderent pe cale renală prin ultrafiltrare și secreție tubulară.
 - intră în competiție pentru transportul tubular cu creatinina (îi crește valorile serice) și cu unele medicamente bazice (teofilină, procainamidă).
- Parametri farmacocinetici:
 - Biodisponibilitate redusă după administrare orală datorită primului pasaj hepatic (cu excepția nizatidinei).

F. Efecte farmacologice

- Aceste medicamente antagonizează in vitro și in vivo acțiunile histaminei pe receptorii H₂:
 - stimularea secreției gastrice acide;
 - componenta tardivă a răspunsului vasodilatator;
 - stimularea cardiacă (inotropism și cronotropism);
 - efectul imunodepresor;
 - AH₂ utilizați terapeutic sunt antagoniști compleți (puri);
 - Efectul de blocare pe receptorii H₂ este competitiv (reversibil) la majoritatea AH₂.
- Derivații de piperidină au în schimb, acțiune de tip ireversibil (insurmontabil).
- Cel mai important efect clinic al AH₂ se produce pe secreția gastrică:

FARMACOLOGIE

- scad volumul si aciditatea acesteia;
- este afectată primordial secretia acidă:
 - bazală (diurnă si nocturnă);
 - declansată de alimente;
 - stimulată prin histamină, acetilcolină, gastrină, insulină, metilxantine;
- Concomitent inhibă secretia factorului intrinsec Castle, fără să modifice absorbția vitaminei B12;
- Secretia de pepsină (pepsinogen) este redusă ca urmare a scăderii volumului secretor.
 - Ca urmare a scăderii acidității intragastrice, AH2 pot crește gastrinemia;
 - AH2 au influență nesemnificativă asupra secreției pancreatice exocrine, ca și asupra altor secreții exocrine;
 - AH2 nu afectează funcția sfîcterului esofagian inferior și golirea gastrică.
 - AH2 au efect aditiv cu AH1 în antagonizarea vasodilatației histaminice.

G. Efecte adverse

- Fiind printre cele mai utilizate medicamente (pe milioane de pacienți), AH2 sunt printre cele mai bine monitorizate medicamente în planul farmacovigilentei;
- Reacțiile adverse:
 - sunt rare;
 - de obicei lipsite de gravitate;
 - necesită foarte rar reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului;
 - dispar la oprirea administrării medicamentelor.
- Efectele adverse apar ca și o consecință a :
 - reacțiilor de hipersensibilizare;
 - efectelor de tip blocant pe receptorii H₂(cele generate de hiposecreția gastrică, efectele cardiovasculare);
 - efectelor endocrine;
 - interacțiunilor medicamentoase.
- Cele mai des observate efecte nedorite sunt cele pe:
 - sistemul nervos central;
 - tractul digestiv, iar în cazul cimetidinei
 - efectele endocrine și
 - interacțiunile medicamentoase.

I. Reacții alergice

- Sunt rare și de gravitate redusă.
- 1. Manifestări generale:
 - șoc anafilactic, angioedem, laringospasm, bronhospasm.
- 2. Modificări cutanate:
 - erupții cutanate, urticarie, prurit;
 - sindrom Stevens-Johnson.
- 3. Hematologice:
 - leucopenie;
 - trombocitopenie;
 - pancitopenie.
- 4. Hepatice (foarte rare):
 - creșterea enzimelor de citoliză
- 5. Renale (cazuri izolate):
 - nefrită interstitală.
- II. Hipoaciditate sau anaciditate gastrică având ca și consecințe (posibile):
 1. Riscul cancerigen:

FARMACOLOGIE

- asocierea dintre administrarea AH2 și apariția unor cancere a fost făcută datorită:

- unor observații clinice izolate;
- studiilor experimentale de lungă durată, pe diverse specii animale;
- posibilitatea formării de nitrati și nitrozamine în condiții de

hipoaciditate.

- La ora actuală pare suficient de argumentată afirmația că AH2 nu favorizează apariția unor cancere dar se impune continuarea studiilor clinice în acest domeniu.

2. Riscul infecțiilor digestive:

- mai ridicat la persoanele peste 65 de ani.

3. Hipergastrinemie:

- posibil implicată în apariția toleranței
- în reactivarea simptomatologiei la întreruperea bruscă a tratamentului.

III. Tulburări digestive:

- greturi și vărsături;
- diaree; mai rar constipație;
- xerostomie.

IV. Tulburări nervoase:

- deși nu trec prin bariera hematoencefalică efectele adverse pe s.n.c. sunt printre cele mai des menționate

- apar mai frecvent:

- după doze mari;
- la vârstnici;
- în insuficiențele renală și hepatică;
- la pacienții în stare critică.

- constau în:

- stări de confuzie;
- comportament bizar, halucinații, manifestări paranoice;
- convulsii;
- mișcări coreiforme;
- sindrom de trunchi cerebral ,reversibil (tulburări auditive, de vedere,

disartrie , parestezii);

V. Modificări endocrine

- Prezente într-un număr de cazuri la cimetidină, mult mai rare la ranitidină, foarte rare sau neobservate la celelalte AH2;

- Se observă mai frecvent la bărbați și constau în:

- oligospermie;
- ginecomastie;
- reducerea libidoului, impotență.

- Aceste simptome au fost corelate cu efectele observate pe sistemele hormonale:

- blocarea receptorilor pentru androgeni ; și, probabil în măsură mai redusă:
- inhibiția metabolizării estradiolului;
- eliberarea de prolactină.

VI. Efecte adverse cardiovasculare:

- Se observă rar, mai ales după administrare i.v.;

- Constau în :

- tahicardie dar și,
- bradicardie, bloc A-V;
- hipotensiune arterială.

VII. Efecte adverse prin interacțiuni medicamentoase.

H. Supradozarea si intoxicatia acută:

- Toxicitatea redusă a fost observată după administrarea eronată a unor doze zilnice mari (5,2 - 20 g);
- Evolutii fatale au fost observate după doze mari, necunoscute (în caz de intoxicatii cu cimetidină si diazepam) (prin tulburări cardiace).

- Tratamentul constă în:

- spălătură gastrică sau emeză (în primele 4 ore de la ingestie);
- măsuri simptomatice si de sustinere a functiilor vitale;
- diureză forțată nu crește eliminarea si nu este recomandabilă.

I. Interactiuni medicamentoase

- Mai frecvente în cazul cimetidinei.

1. In etapa de absorbtie:

- AH2 reduc absorbtia medicamentelor cu pK_a mic (3-4) ce se absorb în mediu acid (ketoconazol);

- Biodisponibilitatea ar fi redusă de antiacide (chestionabil), M-colinolitice, dar chiar si de prokinetice (metoclopramida).

2. In etapa de biotransformare:

- Cimetidina interferează cu sistemul oxidazelor mixte dependente de citocromul P 450, inhibând metabolizarea si crescând riscul de toxicitate pentru medicamentele metabolizate la acest nivel.

- Manifestarea ca efect advers, are relevanță clinică mai ales în caz de tratament asociat al cimetidinei cu medicamente cu indice terapeutic mic:

- anticoagulante orale;
- antiaritmice (lidocaină, procainamidă);
- anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină);
- beta -adrenolitice;
- teofilină.

- Contrar unor surse bibliografice mai vechi se pare că AH2 nu interferează cu biotransformarea etanolului.

- 3. In etapa de eliminare, toate AH2 reduc transportul tubular (si excretia) medicamentelor baze (teofilina, procainamidă).

J. Indicatii terapeutice

- Profilul terapeutic si eficienta sunt asemănătoare pentru toate AH2.
- Potenta este diferită . Din punct de vedere al utilizării clinice este acceptată următoarea echivalentă: cimetidină 0,8 g; ranitidină 0,3 g; nizatidină 0,3 g; famotidină 0,04 g.
- Efectele adverse sunt mai frecvente la cimetidină si mai rare la AH 2 din generatiile mai noi (ranitidina si famotidina).

- In tratament cronic apare fenomenul de toleranță:

- apare chiar după a doua doză;
- se dezvoltă gradat;
- se stabilizează la aproximativ o lună de la începutul administrării.

- Intreruperea bruscă a tratamentului cu AH2 poate reactiva simptomatologia ,în boala ulceroasă).

I. Indicatii terapeutice legate de efectul antisecretor gastric.

1. Boala ulceroasă:

a) Ulcerul duodenal (U.D.)

- In U.D. rata vindecării este legată de 2 factori:

- gradul de control al acidității intragastrice pe 24 de ore;
- durata tratamentului.

- Există mai multe modalități de administrare:

FARMACOLOGIE

- patru doze pe zi;
- două doze pe zi;
- o singură doză, seara la culcare.
- Ultima modalitate asigură în U.D., vindecări în aproximativ 80% din cazuri după 4 săptămâni de tratament și de 95% după 8 săptămâni.

b) Ulcerul gastric (U.G.):

- durata tratamentului este similară, iar rata vindecării apropiată sau ușor mai

redușă.

2. Sindrom Zollinger - Ellison:

- AH2 se utilizează anterior intervenției chirurgicale sau în formele inoperabile;
- Sunt necesare doze mari, în 4 prize zilnice.

3. Ulceratii de stress:

- administrare preventivă.

4. Ulceratii medicamentoase.

5. Sindromul de aspiratie pulmonară:

- preventiv, prin reducerea acidității gastrice.

6. Esofagita de reflux:

- se preferă inhibitorii pompei de protoni.

II. Utilizări în asociere cu AH1

7. Urticaria cronică;

8. Mastocitoza;

9. Sindromul carcinoid gastric.

III. Utilizări în surpadozări și intoxicații acute medicamentoase:

- În aceste situații a fost utilizată investigational, cimetidina,
- Prin inhibiția metabolismului medicamentelor este utilă în situația când se formează compuși reactivi bazici prin biotransformare, așa cum se întâmplă în:

10. Intoxicația acută cu paracetamol.

11. Hemoliza și methemoglobinemia după dapsonă.

K. Contraindicații (prudentă):

- alergii specifice;
- sarcină (prudentă);
- vârstnici;
- insuficiență renală și insuficiență hepatică
- asocieri medicamentoase riscante.

L. Principalele medicamente AH2

I. CIMETIDINA (ALTRAMET^R, CEMIDIN^R, CIMEHEXAL^R, HISTODIL^R, TAGAMET^R)

Posologie

- În boala ulceroasă se administrează de obicei 0,4 - 0,8 g/zi seara la culcare timp de cel puțin 4 săptămâni, în U.D. și 6 săptămâni în U.G..
- În sindromul Zollinger - Ellison: 0,4 g de 4 ori/zi.
- Doza totală nu va depăși 2,4 g/zi.
- În insuficiența renală dozele se reduc în funcție de clearance-ul creatininic.
- De asemenea se reduc dozele în encefalopatia portală (cu 40%).

II. RANITIDINA (ULCORAN⁺, ULTIDIN^R, GERTOCALM^R, ZANTAC^R)

Posologie

- În boala ulceroasă, în doză unică vesperală 0,3 g/zi.

FARMACOLOGIE

- In sistemul Zollinger - Elleson se indică p.o. 0,15 g de 2 sau 3 ori pe zi ;la nevoie se poate creste până la 6 g/zi p.o.. Uneori se injectează în perfuzie lentă i.v. 1 mg/kg/oră.
 - Ca si pentru cimetidină se reduce posologia în insuficienta renală.
- Ranitidine Bismutrex (complex al ranitidinei cu citratul de bismut), indicată în tratamentul complex (tripla terapie) în infectia cu Helicobacter pylori.

III. FAMOTIDINA (FAMOGAST^R, GASTROSIDIN^R, QUAMANTEL^R, ULFAMID^R)

Posologie

- Doza uzuală în administrare unică zilnică este de 0,04 g.
- In sindromul Zollinger - Ellison : initial 0,02 g p.o. la 6 ore.
Doza poate creste până la 0,8 g/zi. Se poate administra si i.v. în bolus ,sau în perfuzie lentă.
- In insuficienta renală, la valori ale clearance-ului creatininic < 10 mL/1', doza se reduce cu 50%

IV. NIZATIDINA / AXID^R cpr. 0,15 g; 0,30 g; f. 0,4 g

- Doza uzuală p.o. : 0,3 g seara la culcare.
- Dozele se reduc în insuficienta renală.

V. ROXATIDINA / ROXANE^R 0,075 si 0,15 g.

- Posologie: 0,15 g seara.

MEDICAȚIA ANTITUBERCULOASĂ

Reprezintă un grup de SM care deși cu structură chimică diferită au ca numitor comun acțiunea antituberculoasă adică efectul bactericid asupra Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch) agentul etiologic al tuberculozei pulmonare și extrapulmonare.

Antituberculoasele sunt de 2 tipuri:

AntiTBC "clasice"

Rifampicina	Pirazinamida
Isoniazida	Streptomicina

Etambutol

AntiTBC "de rezervă"

Amikacina	Cicloserina
Claritromicina	Sparfloxacina

Pentru a realiza un tratament eficient în tuberculoză ca și pentru a evita selectarea unor mutante rezistente sunt necesare asocierile bactericide de antituberculoase. Durata tratamentului trebuie să fie de 6 - 24 luni, după caz.

Rifampicina (RFM)

Este un ATB ce face parte alături de Rifabuten din clasa ansamicinelor.

Farmacocinetică:

RFM are absorbție digestivă bună, Bd > 60%, legare de proteinele plasmatiche 80%, difuzie bună în țesuturi, os, plămâni, ficat, rinichi, LCR și salivă. Pătrunde intracelular, se metabolizează hepatic prin glucuroconjugare. Se elimină urinar, colorează urina în roșu.

Mecanism de acțiune:

Efect bactericid pentru că inhibă ARN polimeraza bacteriană.

Spectru de acțiune:

- Mycobacterium tuberculosis (b. Koch), b. Hansen;
- stafilococi, meningococ, gonococ;
- anaerobi Gram pozitivi și negativi inclusiv pe Bacteroides fragilis.

Utilizări terapeutice:

FARMACOLOGIE

- tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (osoasă, renală, meningială, pleurezia TBC) tratament curativ în asociere cu Isoniazida;

- lepră;

- stafilococii severe (osteomielită, endocardită) în asociere cu aminoglicozide sau fluorochinolone;

- meningite cu meningococ sau Hemophilus influenzae.

Reacții adverse:

- hepatotoxicitate (mai ales în asociere cu Isoniazida sau cu alcoolul);

- tulburări digestive: grețuri, vărsături;

- reacții alergice cutanate;

- colorează urina și sputa în roșu;

- tulburări hematologice: trombocitopenie, anemie hemolitică.

Contraindicații:

- sarcină, porfirie, copil mic sub 1 an;

- asocierea Rifampicină + Isoniazidă este contraindicată în cursul anesteziei generale.

Prezentare și administrare:

Rifadine, Sinerdol capsule orale, administrare a jeun, în formula 2/7 (două zile pe săptămână).

Observație: Rifampicina este inductor enzimatic !

Isoniazida (HIN)

Farmacocinetică:

Absorbție digestivă foarte bună. Distribuție bună în țesuturi și seroase. Pătrunde excelent în LCR, traversează placentă, trece în laptele matern. Se metabolizează hepatic prin reacții de acetilare, cu mari variații individuale (în funcție de zestrea de enzime cu rol în aceste procese).

Spectru de acțiune:

Activă numai pe bacilul Koch. Rezistența bacilară față de HIN se dezvoltă repede, de aceea se administrează doar în scheme de tratament (în asocieri).

Utilizări terapeutice:

- tuberculoză pulmonară și extrapulmonară pentru tratament profilactic și curativ.

Reacții adverse:

- hepatotoxicitate exprimată prin creșterea transaminazelor - reprezintă citoliza (este dependentă de doză); mai frecventă în asocierile cu RFM;

- neurotoxicitatea: neuropatie periferică (prin deficit de vitamina B₆) nevrită optică, atrofie optică;

- reacții alergice: cutanate, febră, sindrom lupic.

Contraindicații: insuficiența hepatică severă.

Prezentare și administrare:

Isoniasida, Rimifon comp. orale, intră în scheme de tratament. Deseori se asociază HIN și vit. B₆.

Pirazinamida (PZM)

Farmacocinetică:

Absorbție digestivă bună cu o distribuție în țesuturi și organe inclusiv LCR.

Spectru de acțiune:

- Bactericid numai pe bacilul Koch.

Utilizări terapeutice:

- tuberculoză pulmonară și extrapulmonară alături de alte antituberculoase.

Reacții adverse:

- hepatotoxicitate frecventă, dependentă de doză cu creșterea transaminazelor;

- intoleranță digestivă;

- reacții alergice: cutanate, febră, fotosensibilizare;

- hiperuricemie.

Contraindicații:

FARMACOLOGIE

- insuficiență hepatică și renală, sarcină și alăptare, hiperuricemie.

Prezentare și administrare:

Pirilene comprimate orale, priză unică, dimineața în scheme 2/7.

Etambutolul (ETM)

Farmacocinetică:

Absorbție digestivă bună (80%), distribuție bună în țesuturi, slabă în LCR.

Spectru de acțiune:

- Bacteriostatic, numai pe bacilul Koch

Utilizări terapeutice:

- tuberculoză pulmonară și extrapulmonară alături de RFM, HIN, PZM.

Reacții adverse:

- neurotoxicitatea - nevrita optică retrobulbară, tulburări de vedere cu dificultate în perceperea culorilor (roșu și verde), cu restrângerea câmpului vizual impune examene oftalmologice periodice;
- reacții alergice;
- intoleranță digestivă.

Nu are efect teratogen, este bine tolerat în sarcină.

Contraindicații: nevrita optică

Prezentare și administrare:

Etambutol comp. orale, priză unică în schema 2/7.

Frecvența reacțiilor adverse la toate antituberculoasele, ne obligă la monitorizarea acestei terapii !

MEDICAȚIA ANTIVIRALĂ

Comparativ cu dezvoltarea spectaculoasă a medicației antibacteriene, chimioterapia antivirală este modestă ca număr și ca rezultate terapeutice.

Principalele chimioterapice antivirale

1. Chimioterapice antiherpes virusuri

Acyclovir

Ganciclovir

Vidarabina

Idoxuridina

Foscarnet

2. Chimioterapice antimixovirusuri

Amantadina

Rimantadina

3. Chimioterapice antiretrovirusuri (HIV)

Zidovudina

Zalcitabina

Stavudina

Lamivudina

4. Antivirale cu spectru larg

Ribavirina

Interferonii

Mecanism de acțiune: este în funcție de fiecare substanță. CHT antivirale inhibă replicarea acidului nucleic viral ceea ce dă naștere la niște precursori falși ca "false pietre de construcție" și în plus blochează sistemele enzimatic necesare replicării.

Chimioterapice antiherpesvirusuri

Acyclovir

- cel mai bine tolerat și cel mai eficace virulicid

Mecanism de acțiune:

Acyclovirul pătrunde selectiv numai în celulele infectate cu virusuri herpetice unde se găsește o enzimă timidinkinaza care fosforilează medicamentul în forma monofosfată. Apoi prin fosforilări succesive intracelular rezultă Aciclovir - trifosfat, care blochează replicarea virală. Se obține astfel un ADN viral anormal și afuncțional care nu mai poate asigura replicarea virală.

Spectru de acțiune:

- Virus herpes simplex tip 1 (VHS₁);
- Virus herpes simplex tip 2 (VHS₂);
- Virus varicelo zosterian (VVZ).

Utilizări terapeutice:

(VHS₁):

- gingivostomatită;
- keratoconjunctivite;
- encefalită acută;
- infecții generalizate cutaneomucoase.

(VHS₂):

- herpes genital;
- herpes neonatal generalizat;
- encefalită.

(VVZ):

- varicelă;
- Herpes zoster generalizat

FARMACOLOGIE

Tratamentul trebuie administrat precoce în perioada prodromală sau la primele leziuni cutaneomucoase cu scop de a scădea durata și gravitatea leziunilor, dispariția algiei zoosteriene, prevenirea complicațiilor severe.

Reacții adverse: (rare)

- intoleranță digestivă, vertij (oral);
- flebită de cateter, urticarie (i.v.).

Prezentare și administrare:

Zovirax comp orale 4 prize pe zi;
flacoane perfuzie;
unguent oftalmic.

Ganciclovir

Cel mai eficient virulicid pe virusul citomegalic.

Mecanism de acțiune: asemănător Acyclovirului.

Utilizat în infecțiile cu virus citomegalic apărute la imunodeprimați (SIDA): retinite, colite ulceronecrotice, pneumonie intrstițială, encefalite.

Reacțiile adverse sunt importante: medulotoxicitate, nefrotoxicitate, neurotoxicitate.

Prezentare și administrare: flacoane, exclusiv pentru administrare perfuzie i.v.

Vidarabina

Asemănătoare ca mecanism de acțiune Acyclovirului.

Utilizări terapeutice:

- infecții herpetice (numai în lipsa Acyclovirului);
- hepatita cronică virală cu virus B.

Prezentare și administrare: flacoane administrate i.m. și i.v.

Recent în hepatita cronică virală evolutivă tip B se recomandă asocierea Vidarabină + Interferon - alfa cât mai precoce.

Idoxuridina

Utilizată exclusiv pentru tratamente ale leziunilor herpetice cutaneomucoase și keratoconjunctivite herpetice (din cauza medulotoxicității) ca soluție 0,1%; pomada oftalmică 0,1% și unguent 0,2%.

Foscarnet

Are spectru antiviral larg: virus citomegalic (medicament de elecție), virus herpes simplex 1 și 2; virus varicelozosterian. Se administrează intravenos.

Chimioterapice antimixovirusuri

Amantadina

- antiviral specific util în prevenirea gripei provocată de toate subtipurile virusului gripal A (NU virus B) și în tratamentul ei;
- dacă este administrată în primele 48 ore de la debut se obține ameliorarea clinică evidentă a formelor severe; se utilizează la pacienții cu risc crescut, vârste extreme, bolnavi cronici (diabetici, cirofici) imunodeprimați (SIDA);
- dezvoltă neurotoxicitate; contraindicată la gravide;
- antiparkinsonian.

Rimantadina

Asemănătoare și totuși mai activă decât Amantadina.

Chimioterapia antiretrovirusuri

Antiretrovirusii sunt:

- HTLV I (human T leukemia virus I) →
 - leucemie cu celule T
 - limfom cutanat cu celule T
 - limfom malign nonhodkinian.

FARMACOLOGIE

- HTLV II (human T leukemia virus II) → leucemie
- HIV 1 (human immunodeficiency virus 1)
- HIV 2 → AIDS = SIDA

Bolile produse de HTLV I și HTLV II sunt tratate cu anticanceroase, iar cele produse de HIV 1 și HIV 2 de chimioterapice antivirale eficiente.

Celulele țintă pentru HIV cu receptori specifici reprezentanți de CD₄ sunt limfocitele T (CD₄, helper), monocitele, macrofagele tisulare, celulele dendritice.

După ce a pătruns în celula gazdă ARN viral este retrotranscris în ADN viral care este integrat în genomul celulei gazdă ca provirus și transmis ca o "moștenire" celulelor-fiice. El poate apoi să sintetizeze particule infecțioase care vor distruge celula gazdă respectiv a limfocitelor T ceea ce însemnează deficit imunitar mediat celular. De aceea prognosticul fidel al infecției cu HIV este numărul de limfocite T.

Medicamente antiretrovirale actuale

Mecanism de acțiune:

După pătrunderea în celulă medicamentul suportă conversia în formă activă trifosfată. Sub această formă sunt înglobate în ADN viral aflat în fază de sinteză. În acest fel este blocată sinteza lanțului de ADN și implicat a replicării virale.

Zidovudina

Farmacocinetică:

Absorbția digestivă este bună; Bd 65%; T_{1/2} este scurt, ceea ce impune administrarea orală la intervale de 4 ore. Se metabolizează hepatic, se elimină urinar.

Spectru de acțiune:

- virustatic pe HIV₁, HIV₂, HTLV I;
- bactericid pe enterobacterii;

Utilizări terapeutice:

- SIDA în toate stadiile pentru a prelungi supraviețuirea, a scădea frecvența și severitatea infecțiilor

Reacții adverse:

- hematotoxicitate;
- tulburări digestive;
- tulburări neuropsihice

Prezentare și administrare:

Retrovir comp. orale din 4 în 4 ore

Zalcitabina este asemănătoare Zidovudinei

Recent s-a încercat o asociere Zidovudină + Zalcitabină în SIDA pentru următoarele avantaje:

- superioritatea efectelor farmacodinamice;
- reducerea efectelor adverse;
- administrarea unor doze mai mici;
- scăderea riscului de apariție a rezistenței virale.

Chimioterapice antivirale cu spectru larg

Ribavirina

• antivirale sintetic cu spectru larg activ pe virusuri ADN (virus herpetic 1, 2) și pe virusuri ARN (myxovirusuri, paramyxovirusuri, arenavirusuri, arbovirusuri).

Administrare orală și parenterală (i.v.).

Interferonii (INF)

- Sunt glicoproteine specifice obținute pe cale naturală din celule umane sub acțiunea unor stimuli de tip antigene virale bacteriene, fungice, polinucleozizi sintetici;
- Sunt: - INF alfa produs de monocite;
- INF beta produs de fibroblaste;

- INF gama produs de limfocitele T sensibilizate.

Acțiunea farmacodinamică:

- antivirală;
- antitumorală;
- imunomodulatoare.

Interferonul - alfa

Este secretat și eliminat extracelular imediat după infecția virală de către celulele infectate. Se fixează pe receptorii specifici de pe membrana celulelor vecine neinfectate determinând sinteza de ARN-m, iar apoi a unor proteine cu funcție enzimatică care se opun replicării ulterioare a virusului ajuns intracelular.

Utilizări terapeutice:

INF alfa este considerat cel mai eficace chimioterapic antiviral în hepatita cronică virală cu VHB, cu VHB + VHD sau cu VHC. INF alfa acționează asupra virusurilor hepatitice astfel:

- blochează replicarea virală evidențiată prin scăderea nivelului seric de ADN-VHB și ARN-VHC;
- stimulează liza hepatocitelor infectate de către limfocitele T citotoxice.

Este eficient în 30% dintre HCV (hepatite cronice virale) cu VHB și 20% dintre HCV cu VHC unde produce ameliorare clinică, biologică și virusologică (dispar markerii de replicare virală) pentru o perioadă de aproximativ 5 ani. Acesta este răspunsul complet.

Atunci când apare doar o ameliorare clinică și biologică însă persistă markerii de replicare virală, răspunsul este parțial.

Uneori pot apărea recăderi cauzate de selectarea unor mutante virale față de INF-alfa.

Contraindicații:

- ciroza hepatică cu sindrom de hipertensiune portală;
- hepatite cronice autoimune;
- boli psihice severe;
- boli tiroidiene.

Prezentare și administrare: fiole

În HCV cu VHB se adm. s.c. 5 milioane UI/pentru o dată de 3 ori /săptămână - 6 luni;

În HCV cu VHC se adm. s.c. 3 milioane UI/pentru o dată de 3 ori/săptămână - 6 luni, iar pentru formele severe 12 - 18 luni.

FARMACOLOGIE

ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE ANTIFUNGICE

Sunt SM cu acțiune pe ciuperci și fungi; introduse în terapeutică din 1945.

Clasificare: după modul de folosire

A. Antifungice de uz local și intestinal pentru micoze tegumentare sau ale mucoaselor:

Nistatina: cremă, ovule, dragee

Amfotericina B: cremă, ovule, gel

Pimafucina: pomadă

Flucitozina: fiole pentru uz local

Clotrimazol: pomadă

Econazol: loțiune, cremă, spray

Fluconazol: cremă, pudră, ovule

Itraconazol: cremă, gel

Ketoconazol: cremă, gel

Miconazol: comp., pudră, ovule

B. Antifungice de uz sistemic

Amfotericina B

Fluconazol

Flucitozina

Ketoconazol

Itraconazol

Griseofulvina

Miconazol

Mecanism de acțiune: este diferit în funcție de structura chimică.

Nistatina și Stamicina alterează integritatea membranelor celulare fungice. Sunt fungistatice sau fungicide.

Imidazolii (Miconazol, Ketoconazol) alterează componentul principal al membranei celulare fungice având astfel un efect fungicid.

Flucitozina inhibă sinteza acizilor nucleici; Griseofulvina inhibă atât sinteza acizilor nucleici cât și mitozele în metafaza.

FARMACOLOGIE

Spectrul de acțiune: Aspergillus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum.

	Griseofulvina	Fluconazol	Itraconazol	Ketaconazol
Dermatofiti	+	+	++	+
Candida	-	++	++	+
Mucegaiuri	-	+	+	+
Pitirosporium	-	+	+	+
Bacterii diforme	-	+	+	+
Micoze profunde	-	+	+	+
Leishmanioze	-	-	+	-

Utilizări terapeutice

Sunt indicate în micoze locale și sistemice severe cu fungi sensibili:

- aspergiloză (Itraconazol, Amfotericina B; imidazolii sunt inactivi);
- candidoze (Stamicina, Nistatina, Ketoconazol, Stamicina + Flucitozina);
- meningoencefalita criptococică (Fluconazol, Itraconazol, Amfotericina B + Flucitozină);
- histoplazmoză (Fluconazol, Amfotericina B, Itraconazol);
- profilaxia micozelor din SIDA.

Observație: Flucitozina trebuie obligatoriu asociată sinergic cu Amfotericina B (Stamicina) pentru limitarea selectării mutantelor rezistente.

Reacții adverse:

Amfotericina cea mai toxică; poate produce:

- erupții cutanate, dermatită alergică; febră medicamentoasă
- intoleranță digestivă;
- tromboflebită;
- hematotoxicitate;
- nefrotoxicitate;
- neurotoxicitate;
- tulburări electrolitice (hipopotasemie).

Flucitozina

- intoleranță digestivă, colită ulceroasă;
- leucopenie.

Griseofulvina

- manifestări alergice, nervoase

Ketoconazol, Miconazolul

- intoleranță digestivă: grețuri, vărsături;
- manifestări alergice: rash, prurit

ANXIOLITICELE

• Anxioliticele sau tranchilizantele minore sunt medicamente care atenuază sau suprimă starea de anxietate de diferite etiologii și reduc activitatea psihomotorie exagerată.

• Anxietatea = stare emoțională caracterizată prin perceperea unui pericol eminent și a atitudinii de așteptare a acestui pericol, combinată cu un sentiment de neputință totală față de pericolul așteptat.

• Deseori anxietatea este însoțită de:

- manifestări neurovegetative (tahicardie, transpirații excesive, roșeață sau paloare tegumentară);
- inhibiție motorie;
- tensiune musculară.

Clasificarea anxioliticelor:

- Benzodiazepinele

FARMACOLOGIE

- Carbamații
- Alte anxiolitice: Hidroxizin
 Buspirona
 β -blocante

BENZODIAZEPINELE

Anxioliticele cele mai utilizate în practica medicală datorită toxicității reduse și eficacității terapeutice.

Farmacocinetică:

Absorbția:

- rapid absorbite în tubul digestiv

Ex. Diazepamul se absoarbe rapid - picul plasmatic fiind atins în 1 - 2 ore, efectul anxiolitic se instalează rapid (se utilizează în anxietatea acută)

Oxazepamul se absoarbe lent - picul plasmatic fiind în 2 - 3 ore.

- Antiacidele încetinesc viteza de absorbție (↓ Bd orale) întârziind instalarea efectului terapeutic așteptat;
- absorbție lentă incompletă după administrare i.m.

Distribuția:

- legare puternică de proteinele plasmatice (mai ales de albumine) ~ 85%;
- liposolubile difuzează ușor bariera hematoencefalică, fetoplacentară și trec în laptele matern.

Metabolizare:

- preferențial hepatică => metaboliți activi cu $T_{1/2}$ lung (mai lung decât la molecula mamă) => prelungirea efectului terapeutic, care ulterior sunt glucuronoconjuțați.
- Oxazepam, Lorazepam sunt doar glucuronoconjuțați (sunt bine tolerați la bătrâni deoarece glucuronoconjugarea este puțin influențată de vârstă).

Eliminarea:

- eliminare urinară ca metaboliți glucuronoconjuțați inactivi.

Acțiune farmacodinamică:

- anxiolitică - scade anxietatea și simptomele somatice asociate;
- sedativă - scade tensiunea psihică, hiperreactivitatea sistemului nervos și instalează starea de calm;
- anticonvulsivantă - scade convulsiile; utilă în profilaxia și tratamentul sindromului convulsiv;
- miorelaxantă - la nivelul musculaturii striate;
- hipnotică - favorizează instalarea somnului și reduc numărul de treziri nocturne.

Mecanism de acțiune:

- Benzodiazepinele acționează la nivelul receptorilor membranari specifici numiți receptori GABA-ergici de tip A facilitând transmisia sinoptică GABA ergică la nivel cerebral. (GABA este principalul neurotransmițător inhibitor al SNC);
- Benzodiazepinele activează fluxul de Cl^- spre interiorul neuronului diminuând astfel excitabilitatea neuronală.

Utilizări terapeutice:

a) Indicații psihiatrice:

- anxietate acută și cronică: - anxietate reacțională;
 - nevroză anxioasă;
 - psihoze;
 - reacții anxioase ale alcoolizilor în faza sevrajului
(delirum tremens);
 - hipocondrie;
 - insomnie (benzodiazepine hipnotice);

b) Indicații nonpsihiatrice:

FARMACOLOGIE

- medicație auxiliară în afecțiuni somatice însoțite de anxietate: - HTA
 - boala coronariană;
 - colopatii funcționale
 - afecțiuni incurabile
- convulsii de diferite etiologii: - stare de rău epileptic;
 - tetanos;
 - eclampsie;
 - convulsii febrile;
- premedicație înaintea unei anestezii pentru intervenții chirurgicale sau diagnostice (biopsii, endoscopii, puncții), intervenții stomatologice;
- contractură musculară: - spasme musculare de origine centrală;
 - afecțiuni reumatologice.

Efecte adverse:

- La debutul terapiei se observă relativ frecvent: - somnolență diurnă;
 - astenie psihică, intelectuală cu scăderea capacității de concentrare și tulburări de memorare (îndeosebi amnezie anterogia?)
 - hipotonie musculară;
 - erupții cutanate pruriginoase;
 - reacții paradoxale (agresivitate, iritabilitate, stare convulsivă).
- În administrare cronică (peste 3 luni): - toleranța medicamentoasă cu dependență psihică și fizică) cu reacții de sevraj la oprirea tratamentului.
- La oprirea bruscă a terapiei: - reboundul anxietății și insomniei;
 - tulburări minore de sevraj: iritabilitate, ?, coșmar, vertij, tremor.

Contraindicații:

- alergia la benzodiazepine;
- insuficiența respiratorie severă;
- miastenie;
- insuficiență hepatică (risc de supradozaj);
- sarcină (risc teratogen în primele 3 luni și hipotomie musculară cu ? respiratorie în ultimele 3 luni);
- conducători auto.

Prezentare:

Diazepam - VALIUM	} predominant efect sedativ
Oxazepam - OXAZEPAM	
Medazepam - RUDOTEL	
Lorazepam - TEMESTA	
Nitrazepam - NITRAZEPAM	} predominant efect hipnotic
Flunitrazepam - ROHYPNOL	
Temazepam - NORMISON	
Triazolam - NALCION	} predominant efect hipnotic

Principii de utilizare a benzodiazepinelor:

- Benzodiazepinele se prescriu și se individualizează (doză, durata tratamentului, numai după un consult medical);

FARMACOLOGIE

- Inițial se administrează doze mici pentru a testa sensibilitatea pacientului și preîntâmpina apariția somnolenței diurne;
- În anxietatea acută se preferă o benzodiazepină cu acțiune imediată, pe cale orală, pentru maximum o săptămână;
- În anxietatea cronică se preferă o benzodiazepină cu $T_{1/2}$ lung, pe cale orală, monodoză seara, maximum 12 săptămâni;
- Oprirea tratamentului benzodiazepinic se face progresiv (timp de mai multe zile) pentru a preîntâmpina apariția sindromului de sevraj sau reboundul anxietății;
- La vârstnici doza de benzodiazepine va fi redusă (1/3 din doza adultului) datorită riscului de acumulare în organism (prin metabolizare lentă și hipoalbuminemiei).

CARBAMAȚII

Acțiune farmacodinamică:

- anxiolitic moderat;
- sedativ;
- hipnotic;
- slab miorelaxant;
- inductor enzimatic;

Utilizări terapeutice:

- stări de anxietate;
- insomnie de adormire;
- sevraj alcoolic pentru a diminua anxietatea.

Efecte adverse:

- somnolență;
- scăderea performanțelor psihomotorii;
- hipotonie musculară;
- agranulocitoză.

Prezentare: comp.

ALTE ANXIOLITICE

Hidroxizina

Acțiune farmacodinamică:

- anxiolitic;
- sedativ;
- antihistaminic H_1 ;
- anticolinergic.

Utilizări terapeutice:

- stări de anxietate;
- insomnie de adormire;
- dermatoze pruriginoase cu componenta psihoafectivă

Prezentare: comp.

Buspirona (Buspar)

Acțiune farmacodinamică:

- anxiolitic prin inhibiția receptorilor serotoninici 5HT-1A cu efect lent (după 1 - 3 săptămâni) de tratament - preferat în anxietatea cronică;

Prezentare: comp.

FARMACOLOGIE

HIPNOTICE

• Hipnoticele sunt substanțe medicamentoase care în doze terapeutice determină o stare a SNC cu instalarea unui somn apropiat de cel fiziologic.

• Insomnia (imposibilitatea sau dificultatea de a adormi):

a) insomnia tranzitorie sau ocazională (apărută de cel puțin 3 săptămâni) legată de situații stresante acute, decalaj de orar;

b) insomnia cronică (apărută de săptămâni, luni, ani) apărută în diverse stări patologice: somatice (insuficiență cardiacă, afecțiuni reumatismale) sau psihiatrice (depresie, anxietate, alcoolism);

Poate fi clasificată ca:

• insomnia de adormire = imposibilitatea de a adormi în aproximativ 30 minute;

• insomnia de trezire = somn agitat cu coșmaruri, treziri nocturne și incapacitatea de a readormi.

Clasificare:

Hipnotice barbiturice

Fenobarbital

Ciclobarbital

Amobarbital

Fenobarbital

Hipnotice nebarbiturice

Benzodiazepinice hipnotice

Zopiclona

Zolpidem

Hipnotice barbiturice

• Derivații acidului barbituric

Farmacocinetică:

• absorbție bună după administrarea orală;

• compuși barbiturici liposolubili (Ciclobarbital) au: - legare moderată de proteinele plasmatic;

- distribuție rapidă;

- epurare rapidă - mai ales prin metabolizare hepatică.

• compuși barbiturici puțin liposolubili (Fenobarbital) au: - legare slabă de proteinele plasmatic;

- distribuție lentă;

- metabolizare hepatică și eliminare urinară.

Acțiune farmacodinamică:

• efect sedativ (doze mici) => atenuază agitația psihomotorie și instaurează starea de calm;

• efect hipnotic => facilitează instalarea somnului și reduce numărul de treziri nocturne.

În funcție de efectul hipnotic barbituricele pot fi:

a) cu efect hipnotic rapid de scurtă durată (4 - 6 ore): - Ciclobarbital

- Pentobarbital

Utile în insomnia de adormire.

b) cu efect hipnotic lent și durabil (8 - 12 ore): - Fenobarbital

• efect anticonvulsivant => util în tratamentul și profilaxia sindromului convulsiv

• efect inductiv enzimatic (mai pronunțat pentru Fenobarbital); instalat la 2 - 3 zile de la debutul terapiei menținut câteva zile după oprirea medicației.

Mecanism de acțiune:

a) Facilitează efectul inhibitor al GABA prin fixarea pe receptorii GABA ergici (la nivelul altor sedii de legare decât al benzodiazepinelor) și traversează deschiderea canalelor pentru Cl⁻ cu hiperpolarizare consecutivă;

b) Reduc efectul depolarizant al glutamatului (neurotransmițător excitant în SNC);

Utilizări terapeutice:

• insomnii;

• stări de agitație psihomotorie;

FARMACOLOGIE

- epilepsie (Fenobarbital);
- icter nuclear al nou - născutului (Fenobarbitalul pentru efectul inductor enzimatic).

Efecte adverse:

- somnolență reziduală diurnă cu buimăceală la trezire;
- reacții paradoxale manifestate prin iritabilitate și excitație psihomotorie;
- toleranță și dependență psihică, fizică cu sindrom de sevraj manifestat prin insomnie, tremor, delir, convulsii;
- intoxicație acută cu barbiturice accidental sau suicidar (frecventă și severă) manifestată prin: - obnubilare;
 - vorbire incorectă;
 - tulburări de coordonare în mișcări;
 - grețuri.

Coma barbiturică instalată ulterior manifestată prin: - mioză

- ROT abolie
- bradipnee?
- hipoTA
- oligo?

Bolnavul decedează prin paralizie respiratorie sau colaps.

Contraindicație:

- porfirie;
- IR severă;
- sindrom depresiv;
- sarcină (risc teratogen) primele 3 luni și (sindrom de sevraj cu depresie respiratorie a nou-născutului) ultimele 3 luni;
- alăptare;
- prudență la conducătorii auto și persoanele care mănuiesc aparate de precizie.

Prezentare:

Amobarbital - DORMITAL - comp. oral la culcare

Ciclobarbital - CICLOBARBITAL - comp. oral la culcare

Fenobarbital - LUMINAL - comp. oral la culcare

HIPNOTICE NEBARBITURICE:

1. Benzodiazepine hipnotice

- Nitrazepam - NITRAZEPAM, cel mai folosit !
- Flurazepam
- Triazolam
- Midazolam

2. Glutetimida (Noxiron)

Acțiune farmacodinamică:

- hipnotic cu efect rapid de scurtă durată (4 ore);
- inductor enzimatic (risc de interacțiuni medicamentoase);
- colinergic central și periferic.

Utilizări terapeutice:

- insomnii de adormire;
- premedicație (înainte de intervenție chirurgicală).

Efecte adverse:

- buimăceală la trezire;
- erupții cutanate alergice;
- oscilații tensionale;

FARMACOLOGIE

- dependență (după tratament îndelungat).

Prezentare: NOXIRON comp. oral 1 - 2 la culcare sau înainte de intervenție chirurgicală.

3. Cloralhidrat

Acțiune farmacodinamică:

- hipnotic (de ~ 6 ore)
- anticonvulsivant
- inductor enzimatic moderat

Puțin utilizat deoarece nu are o formă farmaceutică industrială și se prescrie magistral, au gust neplăcut, toleranță scăzută și efect iritant.

4. Zopicloma (Imovane)

Acțiune farmacodinamică:

- hipnotică care produce: - adormire rapidă, somn fiziologic;
 - reduce numărul de treziri nocturne și asigură o bună trezire;
 - garantează o durată normală a somnului și previne somnolența matinală reziduală;
 - nu produce rebound;
 - are proprietăți sedative, miorelaxante și anticonvulsivante.

Farmacocinetică:

- absorbție digestivă rapidă, concentrație maximă după 90' - 120';
- fixare slabă pe proteinele plasmatic;
- metabolizare hepatică și eliminare urinară ca metaboliți inactivi;
- $T_{1/2}$ cuprins între 5 - 7 ore, mai prelungit la vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică;
- trece prin placentă și laptele matern.

Efecte adverse: gură uscată, hipotonie musculară, cefalee.

Contraindicații: insuficiență respiratorie, sarcină, copii sub 15 ani

Administrare: oral la culcare

5. Zolpidem (Stilonox)

Acțiune farmacodinamică:

- hipnotic, recent introdus în terapeutică, cu efect rapid; nu determină somnul paradoxal.

Farmacocinetică:

- absorbție digestivă rapidă, concentrație maximă după 30' - 180';
- fixare puternică pe proteinele plasmatic;
- eliminare urinară (ca metaboliți inactivi) și fecală;
- $T_{1/2}$ între 2 - 3 ore (prelungit până la 10 ore în insuficiență hepatică).

Mecanism de acțiune: idem Zopiclona → ambele se fixează pe sediile de legare la nivelul receptorilor GABA ergici (altele decât cele ale Benzodiazepinelor).

Utilizări terapeutice: insomniile de adormire

Efecte adverse: vertij, somnolență diurnă, cefalee, greață, vărsături.

Contraindicații:

- conducători auto;
- insuficiență renală;
- sarcină;
- copii sub 15 ani.

Prezentare: comp., oral la culcare.

NEUROLEPTICELE

- Neurolepticele (Antipsihoticele) sunt medicamente prescrise în tratamentul afecțiunilor psihotice (schizofrenia, psihoza maniaco-depresivă, paranoia, parafrenia) cărora le modifică semnificativ prognosticul.

- Acționează simptomatic atenuând/suprimând unele tulburări psihotice (delir, halucinații, stare de agitație psihică).

Clasificarea neurolepticelor după acțiune

1. Neuroleptice "sedative"

- calmează starea de agitație;
- instalează indiferența psihomotorie.

Clorpromazina (++)

Levomepromazina (+++) !

Tioridazina (++)

2. Neuroleptice "incisive" = "antiproductive"

- utilizate în urgențe psihiatrice;
- acțiune antipsihotică față de simptome ca indiferență activă, stereotipia limbajului, catatonie și inutilitate;
- utilizate în schizofrenie (facilitează reluarea contactului cu anturajul apropiat).

- Haloperidol

- Trifluperidol

- Penfluperidol

- Pimozid

- Fluspirilen

Farmacocinetică:

1. Absorbție:

- pe cale orală - inegală și incompletă (inferioară administrării parenterale);
- Bd orală 20 - 70%;
- pe cale i.m.: - înaltă și rapidă;
 - utilizată în urgențele psihiatrice; când pacientul NU cooperează;pentru administrarea neurolepticelor retard;

2. Distribuția:

- fixarea pe proteinele plasmatic variabilă în funcție de SM;
- traversează bariera hematoencefalică, feto-placentară și laptele matern;
- afinitate semnificativă pentru țesut adipos.

3. Metabolizarea:

- hepatic => metaboliți inactivi și parțial activi responsabili pentru unele efecte adverse.

4. Eliminarea:

- renal și în mică măsură biliar.

Acțiune farmacodinamică și mecanism de acțiune:

- acțiune sedativă imediată ce liniștește starea de agitație și angoasă în bolile psihice;
- acțiune antipsihotică (antiproductivă) ce atenuază delirul și halucinațiile bolnavului psihic;
- acțiune desinhibitorie (antideficitară) diminuează sau suprimă starea de indiferență afectivă și neutralitatea emoțională a bolnavului facilitând reluarea contactului cu anturajul;
- acțiune anticolinergică periferică sau/și centrală exprimate prin constipație, tulburări de micțiune, uscăciunea gurii;
- acțiune blocantă alfa adrenergică periferică și simpatică centrală ce produce hipoTA;
- acțiune antivomitivă marcată prin deprimarea zonei chemoreceptoare din bulb;

FARMACOLOGIE

- acțiune hipotermizantă prin inhibarea centrului termoreglator; utile pentru realizarea hipotermiei controlate.

!!! Neurolepticele se leagă specific de receptorii dopaminergici centrali (D₁ și D₂) pe care îi blochează la nivelul sistemului limbic, sistemului nigrostriat, hipotalamusului.

Utilizări terapeutice:

- psihoze acute: schizofrenia acută, criza maniacoală, agitație psihică în delir acut;
- psihoze cronice: schizofrenie, paranoia, parafrenie;
- alte indicații: psihopatie pentru a atenua impulsivitatea și agresivitatea bolnavilor; boala ticurilor: coree; greață, vărsături incoercibile.

Efecte adverse:

a) psihiatrie:

- indiferență psihomotorie manifestată prin: - pierderea interesului și inițiativă;
 - apatie;
 - pasivitate afectivă (nu-l bucură și nu-l interesează nimic);
 - dezinteres intelectual.
- somnolență (exprimă întodeauna un dozaj prea mare);
- reactivitatea stării de anxietate sau de delir;
- stare confuzivă, mai des la vârstnici.

b) neurologice:

- sindrom extrapiramidal manifestat prin: - crize oculo?
 - diskinezie acută - torticolis spasmodic;
 - grimoze faciale;
 - prot? limbii.

! apare la debitul terapiei la aproximativ 2/3 din bolnavi;

! prevenite prin administrarea anticolinergicilor antiparkinsonieni (Romparkin).

sindrom parkinsonian: - acatizie (dificultatea de a rămâne pe loc; se mișcă continuu);

- facies imobil;
- bradikinezie;
- tremor perioral.

! apare la aproximativ 30% din pacienții; cedează la terapia cu Romparkin.

- diskinezii tardive = mișcări anormale, stereotipe, ritmice, continue, localizate mai ales la nivelul regiunii faciale și buco-linguale: - grimase ale feței;

- mișcări ale limbii;
- mișcări de mestecare.

Se pot asocia cu balansul mâinilor sau cu oscilații ritmice ale trunchiului.

! apar după administrarea cronică a neurolepticelor și afectează ~ 15 - 20% dintre bolnavi; sunt ireversibile.

c) efecte adverse neuro-vegetative:

- efecte alfa adrenergice: - somnolență;
 - hipoTA.
- efecte anticolinergice (atropinice): - uscarea gurii;
 - constipație;

FARMACOLOGIE

- creșterea presiunii intraoculare, midriază și tulburări oculare de acomodare;
 - micțiuni dificile?.
 - d) efecte endocrine - tulburări ale ciclului menstrual: - amenoree;
 - scăderea libidoului, frigiditate
 - digomenoree?;
 - pinecomastie.
 - e) alte efecte adverse:
 - creșterea ponderală;
 - fotosensibilizare (nu expunere la soare);
 - leucopenie;
 - cardiotoxicitate (Tioridazin).
 - f) sindrom malign de neuroleptice manifestat prin:
 - efect advers? rar și grav (sub 1%):
 - febră peste 40°C;
 - tahicardie;
 - deshidratare;
 - rigiditate, convulsii.
 - evoluție fatală - deces prin colap cardiovascular
 - obligator:
 - oprirea imediată a neurolepticului;
 - rehidratarea bolnavului;
 - transport de urgență la spital.
- Contraindicații:
- hipersensibilitate la fenotiazine;
 - glaucom cu unghi închis;
 - adenom de prostată;
 - boala Parkinson;
 - epilepsie;
 - sarcină, alăptare.
- Prezentare:
- Clorpromazina - CLORDELAZIN, PLEGOMAZIN dg., f.
Levomepromazina - NOZINAN cp., f.
Tioridazina - TIORIDAZIN dg.
Haloperidol - HALDOL cp., sol., f.
Penfluridol - SEMAP cp.
Pinozid - ORAP cp., sol.
Fluspirilin - IMAP cp.

MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ

Considerații generale:

- Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală metabolică cronică, în care tulburarea majoră este hiperglicemia din cauza deficitului de insulină;
- În 1921 BANTING și BEST au extras insulina din pancreas și au demonstrat efectele sale terapeutice la diabetici (studiu experimental clinic);
- În etiopatologia diabetului zaharat nu este implicat numai pancreasul (deficitul de insulină), dar și alte glande (hipofiza anterioară și adenosuprarenala prin hormonii lor);
- Diabetul zaharat poate fi:

FARMACOLOGIE

a) Diabet zaharat tip I (IDDM) = insulinodependent

- debutează sub 40 de ani;
- apare printr-un deficit absolut de insulină (necesită administrare zilnică) după o altă afecțiune care distruge celulele B pancreatice;
- pacienții sunt predispuși la hiperglicemii mari și cetoacidoză.

b) Diabetul zaharat tip II (NIDDM) = non insulinodependent

- debutează peste 40 de ani;
- caracterizat prin insulinopenie relativă, mai ales insulinorezistență;
- pacienții nu sunt predispuși la cetoacidoză; răspund favorabil la dieta hipoglicemică și medicația andidiabetică orală; terapia cu insulină se administrează doar când există riscul decompensărilor metabolice.

• Complicațiile diabetului zaharat sunt:

- microadenopatia la nivelul glomerulului renal (nefropatia diabetică)
 - la nivelul retinei (retinopatia diabetică)
 - la nivelul encefalului (neuropatia diabetică)
- macroangiopatia la nivelul coronarelor (IM)
 - la nivelul membrelor inferioare (arteriopatia diabetică)
- arterioscleroza

FARMACOLOGIE

INSULINA

- hormon sintetizat de celulele B ale insulelor Langerhans pancreatice

Farmacocinetică:

- sintetizată în celulele B ale insulelor Langerhans din pancreas ca un singur polipeptid - preproinsulina care este convertit apoi în proinsulină;
- stocată, moleculele de insulină sunt eliberate prin exocitoză;
- stimularea secreției de insulină se realizează prin:
 - administrarea orală a glucozei (mai bine decât prin administrarea ei i.v.) poate

determina secreția de insulină în 2 faze:

- a) la început o fază explozivă cu "pikul" în câteva minute și cu declin rapid;
- b) apoi o fază lentă după aproximativ 1 h pentru a realiza "pikul";
- hormonii gastrointestinali (secretină, pancreazimă, gastrină) pot stimula secreția de insulină;
- autocontrolul insulenic (prin nivelul glicemiei):
 - a) agoniștii β adrenergici \uparrow secreția insulinei prin \uparrow AMPc intracelular;
 - b) AMPc și Ca^{2+} pot stimula sistemul microtub-microfilament pentru formarea insulinei;

- Cantitate mică de insulină poate fi detectată în urină (deși rinichii normali filtrează și resorb hormonul);

- Ficatul și rinichii au importanță primară în degradarea insulinei prin enzimele proteolitice; distrug $\sim 40\%$ din insulina produsă.

Mecanism de acțiune:

- Inițial acțiunea insulinei se petrece la suprafața celulelor, unde interacționează cu un receptor specific plasat pe membrana celulară (o glicoproteină). Urmează apoi o "cascadă metabolică" numită "efect postreceptor".
- Intrarea glucozei și AA în celulă nu este suficient de bine cunoscută.

Efectele biologice ale insulinei

A. Metabolismul glucidic:

a) La nivelul ficatului:

- scade glicogenoliza \rightarrow \downarrow producția hepatică de glucoză;
- scade gluconeogeneza pentru că \downarrow AMPc și \downarrow AA glucoformatori;
- crește glicogenogeneza prin stimularea glicogensintetazei.

b) La nivelul mușchiului:

- favorizează transportul transmembranar de glucoză;
- facilitează conversia glucozei \rightarrow glicogen.

B. Metabolismul proteic

Acțiune anabolizantă la nivel muscular și hepatic.

- stimularea sintezei proteice (prin intermediul AMPc);
- inhibarea catabolismului proteic (\downarrow producția de uree) și gluconeogenezei din AA glucoformatori.

C. Metabolismul lipidic

- inhibă lipoliza \rightarrow inhibă eliberarea de AG liberi din țesut adipos;
- intensifică activarea lipazei favorizând captarea trigliceridelor;
- intensifică sinteza de AGL și esterificarea trigliceridelor la nivel hepatic;
- reglează concentrația de CC circulanți prin administrarea oxidărilor de AGL și a ACCoA.

D. Influențe hormonale:

- inhibă secreția de glucagon;
- normalizează secreția de hormon somatotrop la pacienții cu IDDM.

FARMACOLOGIE

Utilizări terapeutice:

- Diabetul zaharat tip I, insulino dependent (IDDM) ca tratament de substituție pentru următoarele:
 - menținerea valorilor glicemiei în jurul cifrelor normale;
 - înlăturarea simptomelor provenite prin hiperglicemie (poliurie, polidipsie, scădere ponderală);
 - evitarea complicațiilor.
- Diabetul zaharat complicat cu:
 - neuropatie diabetică;
 - retinopatie diabetică;
 - nefropatie diabetică.
- Diabetul zaharat la gravide (antidiabeticele orale sunt toxice pentru făt);
- Diabetul zaharat recent depistat (Dg recent);
- Evenimente deosebite la diabetul zaharat de tip II (intervenții chirurgicale, infecții majore).

Efecte adverse:

1. Hipoglicemia (efectul advers cel mai frecvent):

- șocul insulinei este cel mai rău efect al hipoglicemiei caracterizat prin afectarea SNC → convulsii;
- caracterizată prin tahicardie, amețeli, transpirații, foame, tremor (apărute ca urmare a secreției compensatorii a Adrenalinei);
- administrare i.v. de glucoză, soluții hidrocarbonate, suc de fructe sau Glucagon.

2. Reacții locale:

- lipodistrofia (urmarea înlocuirii țesutului adipos cu țesut fibros);
 - consecința injectării insulinei în același loc poate fi prevenită prin schimbarea zilnică a locului
- infecții locale la locul injectării;
- reacții alergice locale.

3. Alergia la insulină:

- constă în producerea de anticorpi antinsulinici care ↓ efectul terapeutic;
- efect advers mai rar pe măsura introducerii în terapeutică a insulinei umane cu înalt grad de purificare (insulina bovină este cea mai alergizantă).

Tipuri de insulină

A. După origine:

a) Insulina animală:

- de porc - diferă de insulina umană printr-un AA;
- de bovine - diferă de insulina umană prin 3AA.

Sunt purificate incomplet, sunt antigenice.

b) Insulina monocomponentă (MC)

Idem insulina animală (aceiași origine) cu un grad de purificare înalt.

c) Insulina umană (HM)

Obținută din pancreasul uman, grad înalt de purificare.

B. După viteza de instalare a efectului și durata lui

a) Insuline cu acțiune rapidă, de scurtă durată:

- cel puțin 3 injecții/zi (ora 7, 14, 21);
- debut la 30'; efect maxim 2 - 4 ore; durata de acțiune 6 - 8 ore;
- s.c. în mod normal; i.v. în urgențe

Forme: Actrapid (MC); Humulin R.

b) Insuline cu acțiune intermediară:

FARMACOLOGIE

- 2 injecții/zi (ora 7, 19);
- debut la 1 - 2 h; efect maxim 3 - 8 ore; durata acțiunii 12 - 16 ore;
- exclusiv s.c.

Forme: Insulina novosemilentă (MC); Humulin - N.

c) Insuline cu acțiune lentă și prelungită:

- 1 injecție /zi (nu pot stăpâni întodeauna hiperglicemia pentru că efectul se epuizează înainte de 24 h);
- debut la 4 - 6 ore; efect maxim 10 - 18 ore; durata acțiunii 20 - 36 h;
- exclusiv s.c.

Forme: Humulin

Reguli de administrare:

A. Calea de administrare:

- s.c. (uzual) în regiunea deltoidiană, coapse, perete abdominal;
! schimbarea locului cu câțiva cm pentru a preveni lipodistrofia (se păstrează zona anatomică);
! schimbarea zonei necesită precauție deoarece în deltoid absorbția este mai lentă, în peretele abdominal este mai rapidă.
- i.v. în urgențe - coma cetoacidotică (insulină ordinară, cu acțiune rapidă);
- alte căi infuzie peritoneală; administrare nazală (recent în studiu).
! NU oral, este digerată.

B. Administrarea:

- clasică cu seringă gradată (unică utilizare);
- modernă cu stiloul injector portabil cu ac retractabil în care se găsește un cartuș cu insulină.

C. Momentul injectării: înainte meselor: - cu 30' pentru insulina rapidă;

- cu 45' pentru insulina intermediară;

- cu 60' pentru insulina lentă.

D. Doza calculată de medicul specialist; ~ 60% dimineața; 40 % seara.

E. Păstrarea la rece => ! Încălzirea prealabilă administrării altfel este dureroasă.

Factorii care alterează necesarul de insulină:

- medicamentele: salicilații - accelerează utilizarea;
anticoagulantele - stimulează secreția de insulină.
- hormonii: glucagonul, epinefrina crește necesarul de insulină;
- exercițiu fizic și psihic cresc necesarul de insulină;
- alimentația - modificarea cantității sau schimbarea ei implică atenție la dozarea insulinei;
- obezitatea crește necesarul de insulină prin creșterea țesutului adipos.

ANTIDIABETICELE ORALE

- Se administrează în diabetul zaharat tip II noninsulinodependent (NIDDM) la bolnavi normo sau supraponderali când insulina nu este indispensabilă;
- Diabetul zaharat se caracterizează prin 2 factori:
 - insulinorezistența (când secreția pancreatică de insulină este normală, dar apare o scădere a consumului periferic de glucoză);
 - insulinodeficiența (când secreția pancreatică de insulină scade și apare hiperglicemia).

Clasificarea antidiabeticelor orale:

A. Sulfamide hiperglicemiante sunt cele mai utilizate ca monoterapie sau în asociere:

Generația I: Clorpropamid

Tolbutamid

Generația II: Glibenclamid

Gliclazid

Glipizid

Glibornurid

Mecanism de acțiune: Se fixează pe membrana celulelor β pancreatice \Rightarrow depolarizare \rightarrow deschiderea canalelor Ca^{2+} \rightarrow intrarea masivă a calciului ionic? \rightarrow fixarea Ca^{2+} de calmodulină \rightarrow activează kinazele \rightarrow exocitoza granulelor cu insulină.

Acțiune farmacodinamică:

- hipoglicemiant prin stimularea secreției de insulină;
- favorizează utilizarea periferică a glucozei;
- stimulează lipogeneza și inhibă lipoliza.

Farmacocinetică: absorbție rapidă și aproape completă în tubul digestiv; C_{max} la aproximativ 2 - 4 ore de la administrare; legare bună de proteinele plasmatic; metabolizare hepatică.

Utilizarea terapeutică: Diabetul zaharat tip II normoponderali în caz de eșec al dietei hipoglicemiantă?

! după 10 - 15 ani de tratament continuu eficacitatea terapeutică \downarrow (eșec terapeutic secundar) fiind necesar asocierea cu biguanide sau insulinoterapie

Efecte adverse:

- hipoglicemia mai ales datorită meselor neregulate; de?; vârsta avansată, interacțiuni cu alte medicamente;
- efecte toxice pe embrion și făt (contraindicate la gravide);
- tulburări digestive;
- erupții cutanate pruriginoase;
- agranulocitoză.

Prezentare:

Clorpropamid - CLORPROPAMID

Tolbutamid - TOLBUTAMID

Glibenclamid - DAONIL; MANINIL

Gliclazid - DIAMICRON

Glipizid - MINIDIAB

Principii de administrare:

- Se administrează la bolnavii cu diabet zaharat tip II după o dietă hipoglicemică și hipocalorică eșuată;
- Se administrează sulfamide din generația II;
- Se administrează cu 15 - 30' înainte de mâncare 2ep/zi (D + S) \rightarrow 3 cp/zi;
- Nu se asociază 2 sulfamide hipoglicemiantă;
- Se reduce doza la vârstnici

B. BIGUANIDELE

Acțiune farmacodinamică:

- hipoglicemiantă prin:

}	scăderea absorbției intestinale a glucozei și a AA;
	- inhibarea neoglucozenezei;
	- stimularea capturii glucozei la nivel tisular;
	- stimularea glicolizei anaerobe.
- scade titrul plasmatic al trigliceridelor.

Farmacocinetică: absorbție bubă la nivel intestinal; nu se metabolizează în organism, se elimină pe cale renală neschimbată.

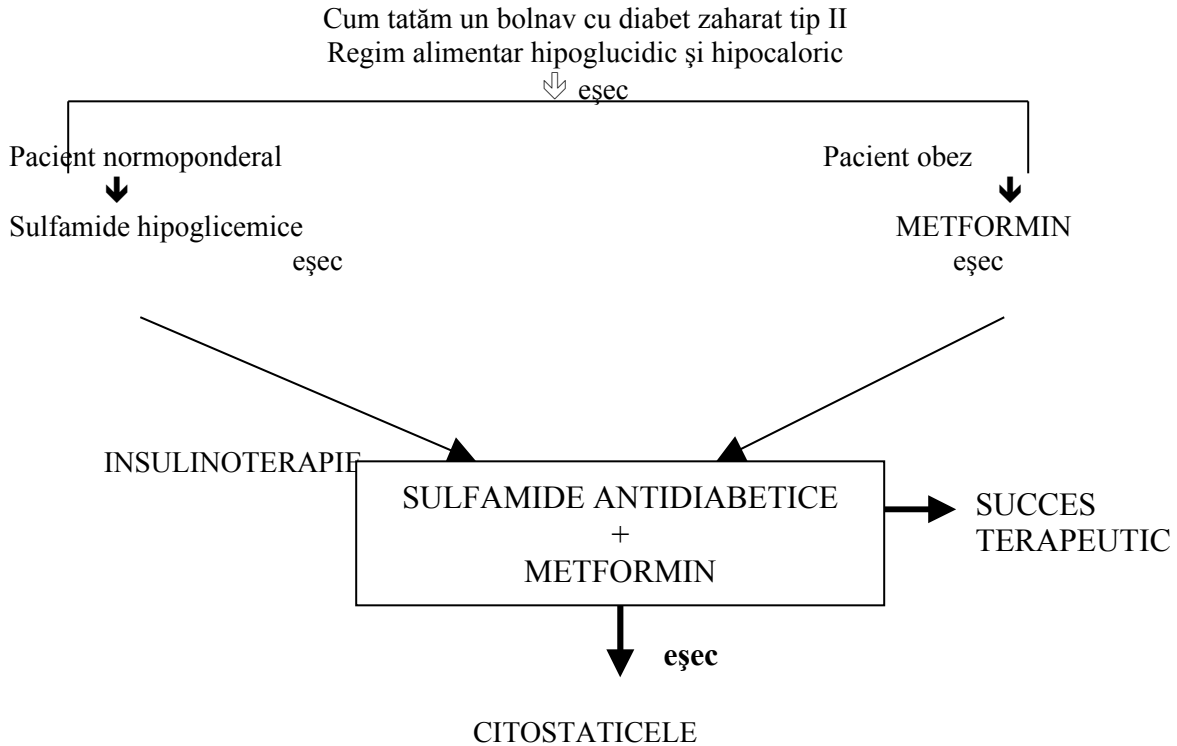
Utilizări terapeutice: diabet zaharat tip II cu obezitate, care nu răspunde favorabil la dieta hipoglicemică și hipocalorică.

FARMACOLOGIE

Efecte adverse:

- tulburări gastrointestinale: anorexie, greață, vomă, gust metalic, diaree.
- acidoză lactică.

Prezentare: METFORMIN



Definiție:

Anticancerosele (Citostaticile) sunt medicamente care au drept scop distrugerea celulelor neoplazice din ansamblul țesuturilor fără a compromite prin toxicitatea lor viața organismului în care s-a dezvoltat cancerul.

Pot fi utilizate în scop:

A. Curativ

- LAL
- B. Hoodkin } determină remisiuni lungi (< 20 ani) ale bolii

B. Paleativ prelungind supraviețuirea în diferite tumori maligne: Carcinom mamar, endometrial, pulmonar.

Clasificarea citostaticelor (după mecanismul de acțiune)

a) Citostatice care acționează în principal asupra sintezei de ADN

Antimetaboliți

- blochează sinteza normală a bazelor purinice și pirimidinice acționând în faza "S" a ciclului celular.

FARMACOLOGIE

- Metotrexat
- 5 - Fluorouracil
- 6 - Mercaptopurina
- Azatioprina
- Citarabina
- Hidroxiureea

b) Citostatice care acționează asupra ADN -ului preformat

- provoacă rupeți la nivelul ADN-ului (parțial reparate de către celula tumorală) determinând moartea celulei neoplazice

Agenti alchilanți:

- Ciclofosfamida
- Clorambucil
- Cisplatina
- Ifosfamida
- Busulfan
- Procarbazina (Natulan)

Agenti intercalanți

Antraciclinele:

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Daunorubicina
- Idarubicina

Bleomicina

c) Citostatice care acționează la nivelul mitozei

- blochează mitoza în metafază prin interacțiuni cu tubulina

Alcaloizii de vinca rosea

- Vincristina
- Vinblastina
- Vindesina

d) Agenți terapeutici utilizați în hormonoterapia cancerului

- Tamoxifen
- Corticosteroizii: Prednison, Dexametazon

Observație: Toate citostaticele au un IT mic; efectul lor se desfășoară asupra celulelor tumorale și sănătoase care se multiplică rapid (rădăcina firului de păr, unghii, epiteliul gastric, celulele hematopoetice).

Caracteristici generale ale citostaticelor:

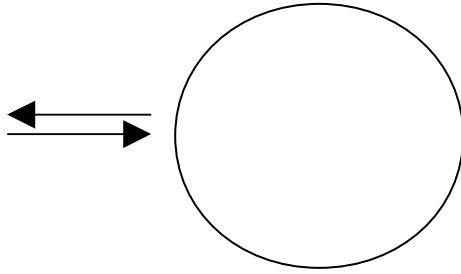
1. Citotoxicitatea anticanceroaselor:

- explicată prin mai multe mecanisme;
- citostaticele omoară celulele maligne aflate în faza de diviziune celulară (în repaus scapă de sub acțiunea citostaticelor).

2. Fazo - dependența citostaticelor:

FARMACOLOGIE

- ciclul celular este divizat în 4 faze



G₁ = interfaza

S = sinteza de ADN

G₂ = perioada dintre încheierea sintezei de ADN și mitoză

M = mitoză

G₀ = celule aflate în repaus

În funcție de acțiunea citostatică în cursul ciclului celular distingem:

a) Citostatice fazo-dependente (acționează într-o fază anume a ciclului celular):

- Antimetaboliții → faza "S"
- Vincristina → faza "M"
- Bleomicina → faza "G"

b) Citostatice ciclo-dependente (acționează pe tot parcursul ciclului celular)

- Agenții alchilanți

3. Neselectivitatea

Acțiunea anticanceroaselor nu este selectivă numai asupra celulelor tumorale. Ele acționează concomitent și pe celulele normale din organism care au un ritm rapid de regenerare:

- celulele hematopoetice
- epiteliul bucal și digestiv
- foliculul pilos
- gonadele

4. Utilizări terapeutice

- Scopul chimioterapiei variază în funcție de stadiul cancerului

Distingem:

a) Chimioterapia de inducție - utilizată înaintea tratamentului loco-regional al unei tumori localizate cu dublu scop:

- tratamentul precoce al metastazelor infraclinice;
- diminuarea taliei tumorii primare ce permite efectuarea unui tratament local conservator (ex.: păstrarea vocii într-un neoplasm laringian).

b) Chimioterapia adjuvantă - utilizată după tratamentul radiochirurgical pentru a evita recidiva tumorii (ex.: neomamar).

c) Chimioterapia paleativă - utilizată în stadiu metastazic al tumorii depășite chirurgical; ameliorează calitatea vieții prin scăderea consecințelor invaziei tumorale (reduc durerea, dispneea, etc.).

5. Toxicitatea anticanceroaselor

- Toxicitatea hematologică - toxicitatea cea mai de temut deoarece:

- este produsă de toate citostaticele;
- poate avea risc vital pentru pacient;
- obstacolul major în creșterea dozelor de citostatic;
- afectează cele 3 linii: leucopenie, trombocitopenie, anemie și se instalează în a 8 -a zi de tratament.

- Mielotoxicitatea este dependentă de:

- tipul citostaticului ales (antraciclilinele sunt cele mai mielotoxice);
- doză;
- radioterapia asociată;
- vârsta pacientului.

! sub 3000 de leucocite/mm³ se oprește chimioterapia

- Toxicitatea digestivă (greață, vomă):

- cel mai emetizant citostatic (Cisplatina);
- tratament profilactic cu Zofran (Ondansetron).

- Alopecia:

- frecventă, reversibilă;
- survine după a 10-a zi de tratament.

- Afectarea gametogenezei:

- hipospermie
 - amenoree
- } hipofertilitate

Principiile generale ale polichimioterapiei antineoplazice

Pentru alegerea unei scheme terapeutice adevărate se va ține seama de:

1. Particularitățile fiecărui bolnav:

- vârsta;
- starea de nutriție;
- starea funcțională a unor organe vitale (ficat, rinichi);
- valorile hemogramei; contraindicații temporare a citostaticului când numărul de leucocite < 3000/m³ și numărul de trombocite este < 50.000 mm³;
- existența unor afecțiuni asociate.

2. Particularitățile tumorii:

- localizarea tumorii (ex. tumorile cerebrale sunt mai refractare la citostatice datorită prezenței barierei hematoencefalice);
- dimensiunile masei tumorale (tumoră mare → irigare deficitară → concentrația citostaticului insuficientă);
- tipul histologic al tumorii;
- ritmul de proliferare tumorală; în această situație numărul celulelor aflate în faza G₀ insensibile la citostatice este mare.

3. Particularitățile medicației antineoplazice utilizate:

- tipul agentului antitumoral ales;
- doza de citostatic utilizată (se consideră doza cea mai eficientă de citostatic doza maximă tolerată de bolnav);
- folosirea combinațiilor de medicamente citostatice:
 - polichimioterapia este întotdeauna superioară monochimioterapiei deoarece asigură maximum de distrugere a celulelor tumorale și o toleranță terapeutică satisfăcătoare pentru bolnav;
 - se asociază citostatice cu mecanisme de acțiune diferite pentru a preîntâmpina apariția rezistenței cu efecte adverse diferite;
 - administrarea citostaticelor se face la intervale de timp bine definite pentru a permite refacerea măduvei hemato-formatoare, dar nu și refacerea masei tumorale înaintea începerii unui nou ciclu terapeutic.

Antimetaboliții

- citostatice specifice de fază "S" care acționează competitiv cu un metabolit normal la nivelul situsului de legare al enzimei cheie alterând astfel capacitatea enzimei.

Metotrexatul

- antagonist al acidului folic care devine un inhibitor al dihidrofolat reductazei (enzimă care determină menținerea nivelului intracelular de fosfat în stare redusă);
- acționează selectiv, fiind mai activ asupra celulelor rapid proliferative decât a celorlalte celule;

Utilizări terapeutice:

- hemopatii maligne: leucemii acute, limfoame maligne
- tumori maligne solide: cancer bronhopulmonar, cancer mamar, osteosarcom, cancer ovarian.

Efecte adverse:

- mielosupresie
- tulburări digestive: grețuri, vărsături, ulcerații ale mucoaselor;

FARMACOLOGIE

- neurotoxicitate: tulburări spastice ale membrilor, encefalopatii;
- efecte teratogene și mutagene.

Administrare: oral, i.v. la intervale de 3 - 4 săptămâni; intraarterial, intrarectal

Agenti alchilanți

Mecanism de acțiune:

- Agenții alchilanți sunt compuși cu structuri chimice diferite care acționează prin alchilări (deoarece are loc înlocuirea H compușilor organici cu radical alchil);
- Efectul citotoxic este dat de alchilarea acizilor nucleici - ADN-ului din celula tumorală → rupturi ale moleculei de ADN și legături încrucișate (punți) între cele 2 catene ale helixului → împiedică replicarea ADN-ului și transcripția acestuia în ARN;
- Acționează în toate fazele ciclului celular.

Utilizări terapeutice:

- hemopatii maligne: - limfoame maligne hodgkiniene și non hodgkiniene;
 - leucemii acute;
 - mielom multiplu.
- tumori maligne solide: - tumori testiculare și ovariene;
 - neoplasm mamar.
- boli autoimune.

Efecte adverse:

- supresie medulară manifestată prin infecții, hemoragii secundare;
- tulburări digestive: grețuri, vărsături necesitând administrarea prealabilă de antiemetice;
- tromboze și tromboflebite la locul injectării;
- cistită hemoragică (ciclofosfamida - datorită metabolismului său toxic acrolina cu eliminarea urinară);
- teratogenitate și mutagenitate.

Administrare:

- oral; i.v. perfuzie
- polichimioterapie la interval de 3 - 4 săptămâni.

Citostatice antraciclince

- agenți antitumorali care determină alterări ale ADN-ului prin:
 - procese intracanalare;
 - generare de radicali liberi;
 - inhibarea topoizomerazei II => ruptura dublă catenară în celula malignă.

FARMACOLOGIE

Utilizări terapeutice:

- limfoame maligne;
- leucemii acute;
- sarcoame ale părților moi;
- neoplasm mamar;
- nefroblastom;
- neuroblastom.

Efecte adverse:

- cardiotoxicitatea ca: - sindrom acut prin aritmii și tulburări de conducere;
- insuficiența cardiacă cronică (peste 450 mg).
- alopecie completă, reversibilă;
- mielosupresie;
- sterilitate.

Administrare: i.v. la 3 săptămâni

Alcaloizii de vinca - extrași din planta "vinca rosea".

Mecanism de acțiune:

- citotoxice prin legarea de proteinele microtubulare ale celulelor tumorale;
- se fixează pe un situs specific de la nivelul tubulinei => blocarea de microtubuli;
- acționează în faza M a ciclului celular, dar și în faza S de sinteză.

Utilizări terapeutice:

- leucemie acută limfoblastică;
- limfoame maligne;
- cancer mamar și bronhopulmonar;
- neuroblastom;
- nefroblastom;
- sarcoame ale părților moi.

Efecte adverse:

- reacții neuromusculare manifestate prin neuropatie sensitivă și motorie; diminuarea reflexelor O.T.; tetrapareză;
- tulburări digestive;
- necroză tisulară la locul de administrare;
- mielosupresie moderată.

Administrare: i.v. la 3 săptămâni în asociere cu alte citostatice.

Agenți terapeutici utilizați în hormonoterapia cancerului

Tamoxifen

- compus nesteroidic care datorită asemănării structurale cu estradiolul prezintă afinitate pentru receptorii estrogenici (de la nivelul glandei mamare) pe care se fixează împiedicând legarea și acțiunea estrogenilor la nivelul țesutului estrogeno-dependent;
- reduce efectele prolactinei asupra celulelor neoplazice mamare (îndeosebi în premenopauză când efectul prolactinei este crescut);
- blochează sinteza de prostaglandină la nivelul celulelor tumorale (elimină durerile în metastazele osoase).

Utilizări terapeutice:

- cancer mamar estrogeno-dependent;
- neoplasm de corp uterin;

Efecte adverse:

- greață, vărsături;
- bufeuri de căldură;
- trombopenie ușoară;

Administrare: oral 1caps/zi 5zile la 3 luni.