

Gabriela Cioca

**FARMACOLOGIE PENTRU
MEDICINA DENTARĂ**

2015

CUPRINS

I. FARMACOLOGIE GENERALĂ.....	3
1. Introducere.....	3
2. Farmacocinetică generală.....	6
3. Farmacodinamie generală.....	20
4. Farmacotoxicologie generală.....	29
II. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV	35
1. Organizarea și funcția sistemului vegetativ colinergic (parasimpatic) în organism.....	35
2. Parasimpatomimeticele sau colinomimetice.....	40
3. Anticolinesterazicele.....	43
4. Utilizarea terapeutică a parasimpatomimetecilor și anticolinesterazicelor în medicina dentară.....	49
5. Parasimpatoliticele.....	50
6. Utilizarea terapeutică a parasimpatoliticelelor în medicina dentară	55
7. Substanțele nicotinic.....	56
8. Ganglioplegice.....	58
9. Substanțele curarizante.....	60
10. Sistemul nervos vegetativ adrenergic.....	65
11. Simpatomimeticele.....	69
12. Simpatoliticele.....	75
III. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....	78
1. Anestezicele generale.....	78
2. Anestezicele locale.....	97
3. Sedative – hipnotice.....	105
4. Anxiolitice.....	108
5. Antipsihoticele.....	110
6. Medicamente anticonvulsivante.....	116
7. Antiparkinsonienele.....	120
8. Medicamente antidepresive.....	125

IV. ANALGEZICE, ANTIPIRETICE SI ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE.....	130
V. ANALGEZICE OPIOIDE.....	132
VI. FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR.....	135
1. Medicamente antitusive.....	135
2. Medicamente expectorante.....	137
3. Medicamente antiastmatice.....	139
VII. FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR.....	147
1. Digitalicele.....	147
2. Antiaritmicele.....	150
3. Antianginoasele.....	153
4. Antihipertensive.....	157
VIII. FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV.....	162
1. Medicamente antiulceroase.....	162
2. Antivomitivale.....	171
3. Prokineticele.....	173
4. Antispasticele.....	174
5. Antidiareicele.....	177
IX. FARMACOLOGIA SÂNGELUI.....	179
1. Antianemice.....	179
2. Antitromboticele.....	183
3. Hemostaticele.....	139
4. Hipolipidemiantele.....	195
X. DIURETICELE.....	197
XI. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE.....	204

I. FARMACOLOGIE GENERALĂ

1. INTRODUCERE

1.1. Definiții

Farmacologia din punct de vedere etimologic, provine de la cuvintele *farmacon* = medicament și *logos* = discurs, știință. Se poate spune că farmacologia este știința care studiază medicamentele. În acest context, se impune definirea noțiunii de medicament. Se acceptă în general că *medicamentul* este o substanță, uneori o asociere de substanțe, utilizate pentru profilaxia, tratamentul sau diagnosticul bolilor.

O problemă delicată o reprezintă însă faptul că medicamentul este o noțiune foarte complexă care poate fi analizată din foarte multe puncte de vedere. Practic medicamentul reprezintă o veritabilă secțiune transversală printr-o societate. Se poate vorbi despre medicament din punct de vedere medical, farmaceutic, industrial, comercial, social, juridic, politic etc. În mod evident farmacologia nu poate acoperi toate aceste aspecte, astfel încât se impune o definiție mai restrânsă a acestui domeniu. ***În fapt farmacologia se ocupă numai de aspectele medicale ale medicamentului.***

Evoluția actuală a cunoștințelor arată indubitabil că medicamentele nu produc funcții noi în organism. Ele nu fac altceva decât să influențeze funcțiile preexistente. Uneori le modifică din domeniul fiziopatologicului către domeniul fiziologicului contribuind în acest fel la ameliorarea sau vindecarea bolilor și îmbolnăvirilor, alteori le modifică invers, din domeniul fiziologicului către domeniul fiziopatologicului producând modificări complementare celor determinate de boală și reechilibrând astfel funcțional organismul bolnav sau producând reacții adverse și efecte nedorite. În acest context rezultă că, în fapt, ***farmacologia studiază interacțiunile dintre medicamente și organism.*** Desigur pentru medicina umană sunt cu totul importante interacțiunile dintre medicamente și organismul uman, dar pentru cunoașterea acestora sunt necesare laborioase studii privind interacțiunile medicamentelor cu

organismele animale. Mai mult decât atât, pentru cunoașterea acțiunilor medicamentelor și mecanismelor prin care se produc acestea, frecvent sunt necesare studii efectuate pe animale de experiență, părți sau organe izolate din organismul acestora, studii pe pe culturi celulare, etc. Din aceste considerente se apreciază că **definiția optimă** a farmacologiei este aceea conform căreia **farmacologia este știința care studiază interacțiunile dintre medicamente și sistemele biologice**, prin sisteme biologice înțelegând organisme sau părți dintr-un organism.

1.2. Ramurile farmacologiei

În dezvoltarea unui medicament de regulă cercetările pe animale de laborator sau pe sisteme izolate preced cercetarea pe organismul uman. De aceea se apreciază în general că farmacologia poate fi împărțită în două mari domenii, **farmacologia preclinică**, domeniu care studiază comportamentul medicamentelor la animale de laborator sau pe sisteme izolate, și **farmacologia clinică**, domeniu care studiază comportamentul medicamentelor la om. În ultima vreme cele două etape nu se succed stric în această ordine, adesea rezultatele obținute în farmacologia clinică impunând studii suplimentare la animale de laborator sau pe sisteme izolate, astfel încât farmacologia preclinică se întrepătrunde cu farmacologia clinică. Aceasta a făcut ca în ultima vreme să apară tot mai frecvent tendința ca farmacologia preclinică să se numească **farmacologie nonclinică**.

Cercetarea interacțiunilor medicamentelor cu sistemele biologice constă în principal în studierea acțiunilor și mecanismelor de acțiune ale medicamentelor, studierea modului în care circulă medicamentele în organism și evaluarea reacțiilor adverse și efectelor nedorite ale medicamentelor. Astfel se poate spune că farmacologia are mai multe părți specializate. **Ramurile cu caracter fundamental** sunt **farmacocinetica**, **farmacodinamia** și **farmacotoxicologia**. **Farmacocinetica** studiază drumul parcurs de medicamente în organism (absorbție, distribuție și eliminare). **Farmacodinamia** studiază acțiunile și

mecanismele de acțiune ale medicamentelor. **Farmacotoxicologia** studiază reacțiile adverse și efectele nedorite ale medicamentelor.

Ramurile cu caracter aplicativ sunt farmacografia, farmacoepidemiologia, farmacoterapia, farmacogenomica etc. *Farmacografia* stabilește regulile de prescriere a medicamentelor și modul în care trebuie formulate prescripțiile medicale. *Farmacoepidemiologia* studiază contraindicațiile și precauțiile în practica farmacoterapică, respectiv farmacografică. *Farmacoterapia* are ca obiect de studiu utilizarea medicamentului în practica medicală curentă. *Farmacogenetica* studiază rolul unor gene individuale și ale variațiilor lor alelice asupra farmacocineticii și farmacodinamiei unor medicamente, iar *farmacogenomica* analizează impactul variațiilor întregului genom al unei persoane (deci a unui număr mare de loci polimorfici) asupra efectelor terapeutice ale unui medicament.

1.3. Denumirea medicamentelor

O problemă delicată o reprezintă denumirea medicamentelor. Există mai multe modalități prin care poate fi denumit un medicament. O primă posibilitate o reprezintă **denumirea chimică**, în funcție de structura moleculei substanței folosite ca medicament. Uneori această denumire este extrem de complicată, în acord desigur cu complexitatea structurii chimice, greu de utilizat. Aceasta a impus pe plan internațional adaptarea unei denumiri mai simple de utilizat, cunoscută sub numele de **denumire comună internațională (DCI)** care nu poate constitui drept de proprietate. DCI este o denumire generică a moleculei, care aduce de obicei ca sonoritate cu denumirea chimică, este mult mai ușor de utilizat și este aceeași în toate țările.

Având în vedere că în toate țările medicamentele constituie subiect de politică de stat, utilizarea unui medicament într-o anumită țară presupune o aprobare oficială. Cele mai multe substanțe chimice utilizate ca medicamente sunt caracterizate din punct de vedere farmaceutic într-o lucrare oficială numită farmacopee. Farmacopeea este o lucrare de interes în special pentru farmaciști și mai puțin pentru medici. În

farmacopee sunt trecute date farmaceutice despre medicament, nu date de interes curent pentru medici (indicații, contraindicații, reacții adverse etc). denumirea din farmacopee este de regulă denumirea comună internațională, însă uneori poate fi diferită. În aceste condiții denumirea medicamentelor în farmacopee apare ca un alt mod în care se pot denumi medicamentele și această denumire este cunoscută sub numele de **denumire oficială** (oficina = farmacie).

Medicamentele sunt produse de diferite firme farmaceutice. Foarte adesea, atunci când o firmă produce un medicament, îi acordă un nume specific sub care este comercializat medicamentul respectiv. Această denumire acordată de firma producătoare medicamentului este cunoscută sub numele de **denumire comercială**.

Inițial un medicament nou apărut (entitate chimică nouă) face obiectul drepturilor de proprietate intelectuală și industrială, astfel încât el nu poate fi reprodus de firme concurente. Având în vedere că DCI nu poate constitui drept de proprietate, prima denumire comercială diferă de DCI. Aceste medicamente supuse dreptului de proprietate intelectuală și industrială sunt numite și *medicamente originale*. După dispariția drepturilor de proprietate intelectuală și industrială ca urmare a trecerii timpului, medicamentul poate fi reprodus de orice altă firmă concurentă. Medicamentele care reproduc medicamentele originale (conțin aceeași substanță activă în aceeași cantitate pe forma farmaceutică și sunt fabricate în aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul original) sunt de obicei cunoscute sub numele de *medicamente generice*. Toate acestea fac ca denumirile comerciale să fie uneori extrem de numeroase. Unul și același medicament se poate găsi sub zeci de denumiri comerciale (uneori peste 100). În România, spre exemplu, medicamentul diclofenac există în peste 80 produse comerciale. Aceasta face extrem de dificilă memorarea denumirilor comerciale, motiv pentru care reglementările internaționale obligă întotdeauna producătorii de medicamente să precizeze pe ambalajul produsului pe lângă denumirea comercială și denumirea comună internațională.

1.4. Clasificarea medicamentelor

La ora actuală există un număr foarte mare de medicamente iar clasificarea acestora este relativ dificilă. Una din cele mai utilizate clasificări este așa-numita clasificare ATC. Această clasificare ierarhizează medicamentele în funcție de trei criterii utilizate subsecvent. Primul criteriu este cel *anatomic* (A) și se referă la partea anatomică căreia îi este destinat medicamentul (ex. B – blood “sânge” etc), al doilea criteriu se referă la *grupa terapeutică* (T) din care face parte medicamentul (ex. antispastice, antiulceroase etc), iar al treilea criteriu se referă la *grupa chimică* (C) căreia aparține respectiva substanță utilizată ca medicament. În acest fel fiecare medicament obține un nume de cod.

2. FARMACOCINETICĂ GENERALĂ

Medicamentele se administrează într-un anume loc bine definit (la nivelul tubului digestiv prin înghițire, subcutanat sau intramuscular prin injecție etc) dar sunt destinate să acționeze, cel mai adesea, în cu totul alt loc decât cel în care au fost administrate. Este absolut evident că medicamentele parcurg un anume drum în organism.

Farmacocinetica studiază fenomenele care intervin în procesele de absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare a medicamentelor.

2.1 Traversarea membranelor biologice

Organismul poate fi considerat ca fiind format dintr-o serie de compartimente separate între ele prin membrane biologice. Se pot delimita astfel de compartimente începând cu aparate și sisteme, continuând cu organe și celule și terminând cu organele intracelulare. Traversarea membranelor biologice este un proces care stă la baza tuturor proceselor farmacocinetice.

La baza tuturor membranelor biologice stau membranele celulare. Acestea sunt structuri bimoleculare lipidice care separă de regulă medii apoase și care sunt traversate de pori apoși, în general de dimensiuni mici. Medicamentele pot traversa aceste membrane biologice pe mai multe căi: pasiv sau prin mecanisme active, în funcție de particularitățile lor biochimice.

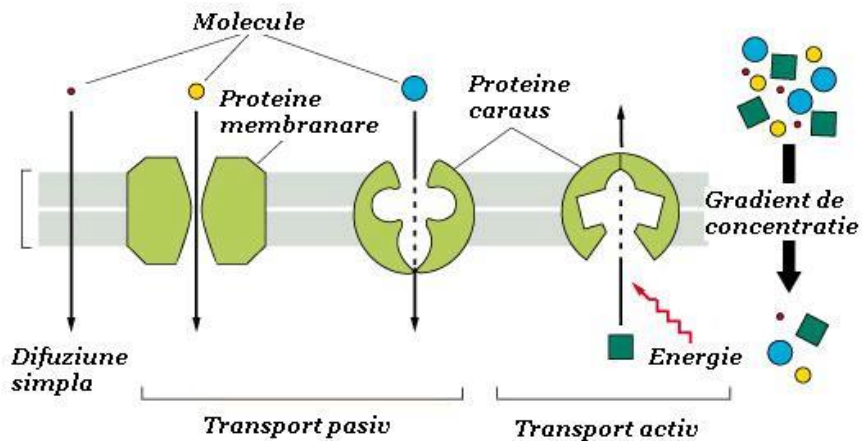


Fig. 1.1 : Modalități de transport a moleculelor prin membranele celulare.

2.1.1. Difuziunea pasivă

Difuziunea pasivă presupune trecerea, fără consum de energie, a medicamentului, direct prin masa bimolecular lipidică, în sensul gradientului de concentrație, în principiu până când se egalează concentrația medicamentului în cele două compartimente separate de membrana biologică implicată. Difuziunea este cu atât mai intensă cu cât:

- ✓ gradientul de concentrație este mai mare;
- ✓ medicamentul este mai liposolubil;
- ✓ mărimea moleculei este mai mică.

Rata de transfer a moleculelor prin membrană este direct proporțională cu coeficientul de partiție grasimi/apă. Acest coeficient

ilustrează solubilitatea relativă a unei molecule într-un solvent gras (uleiul de măsline sau octanol), comparativ cu solubilitatea aceleiași molecule în apă. Un medicament cu un coeficient de partiție mare (de exemplu un medicament lipofilic) traversează cu rapiditate membrana celulară în compartimentul apos citoplasmatic, conform gradientului de concentrație. Pentru un medicament cu coeficient de partiție mic, rata de transfer transmembranar este mică, neinfluențată de gradientul de concentrație. Indiferent cât de solubilă în grăsimi este o moleculă medicamentoasă, ea nu va putea traversa membrana dacă nu își păstrează un anumit grad de solubilitate în apă, care îi permite să se dizolve inițial în lichidul extracelular, iar ulterior în citoplasmă.

Un alt factor care influențează difuziunea este mărimea moleculelor. Cu cât moleculele sunt de dimensiuni mai mari cu atât difuzează mai greu, indiferent de mărimea coeficientului de partiție și de gradientul de concentrație.

Difuziunea apei și a substanțelor hidrosolubile se realizează prin porii existenți în interiorul membranelor citoplasmatică (filtrarea), delimitați de proteine transmembranare care constituie canalele pentru apă denumite aquaporine a căror structură a fost identificată recent. Existența unor gradiente de presiune hidrostatică sau osmotică la nivel transmembranar face ca apa să se miște într-o cantitate mai mare decât prin difuziune simplă, fenomen cunoscut sub numele de „bulk flow”.

O formă particulară a difuziunii pasive este difuziunea facilitată.

- a) Proteinele transmembranare pot delimita canale ionice. Canalele membranare sunt selective în sensul că permit trecerea numai anumitor substanțe, deschiderea și închiderea lor depinzând de încărcarea electrică a membranei sau de prezența unui ligand. În cazul în care proteina canal transportă o singură substanță vorbim de uniport așa cum este cazul canalelor de Na⁺ sau K⁺. Dacă se transportă 2 substanțe vorbim de un transport cuplat care se poate realiza în aceeași direcție (cotransport sau simport) sau în direcții opuse (contratransport sau antiport).
- b) Unele substanțe care deși nu sunt solubile în lipide (glucoza, aminoacizii etc.), pot trece prin membrană conform gradientului de

concentrație dar numai cu ajutorul unui transportor transmembranar de natură proteică. Moleculele acestor substanțe se leagă de proteina transportoare de o parte a membranei și după traversare se desfac de aceasta. Rata difuziunii este cu atât mai mare cu cât gradientul este mai mare, dar numai până la ocuparea întregii capacități a transportorului, fenomen cunoscut sub denumirea de saturație.

2.1.2. Transportul activ

Transportul activ presupune existența unui transportor specific de care se leagă medicamentul la una din suprafețele membranare formând un complex medicament-transportor. Acesta traversează membrana și se desface la celălalt pol eliberând medicamentul și activând transportorul. Trecerea se face cu consum de energie și împotriva gradientului de concentrație. Transportul activ este saturabil, având o valoare maximă care nu poate fi depășită, în funcție de numărul de molecule transportoare disponibile. Transportul activ depinde de asemenea de disponibilul energetic al sistemului.

2.1.3. Macrotransferul

Macrotransferul se referă la transportul unor molecule sau particule mari. El se poate realiza spre interiorul celulei sub forma endocitozei (fagocitoza pentru particule solide și pinocitoza pentru picăturile lichide), spre exteriorul celulei sub forma exocitozei (eliberarea unor produși celulari cum ar fi hormonii și neurotransmițătorii) sau traversând celula sub forma transcitozei.

2.2 Absorbția medicamentelor

Absorbția medicamentelor reprezintă procesul prin care medicamentele părăsesc locul administrării pentru a pătrunde în sânge și este un parametru esențial pentru alegerea căii de administrare a

medicamentelor. Excepție fac medicamentele care se administrează direct în torentul sanguin (intravenos sau mai rar intraarterial), când nu putem vorbi de absorbție, deoarece aceasta *presupune traversarea membranelor biologice*. Medicamentele liposolubile și cele cu dimensiuni mici ale moleculelor, de regulă se absorb bine indiferent de calea de administrare, cu condiția să nu fie inactivate la locul administrării. Absorbția este cu atât mai bună cu cât la locul administrării:

- ✓ medicamentul realizează o concentrație mare,
- ✓ suprafața de absorbție este mare și
- ✓ vascularizația este bogată.

2.2.1. Cel mai adesea **medicamentele se administrează pe cale orală, internă sau per os** considerată cea mai convenabilă cale de administrare, deoarece are avantajul comodității și al posibilității de autoadministrare.

Absorbția după administrarea orală are loc practic pe toată lungimea tubului digestiv, dar se face preponderent la nivelul intestinului subțire datorită suprafeței mari de absorbție, vascularizației bogate, pH-ului apropiat de neutralitate și prezenței unor sisteme solubilizante. Factorii care pot influența absorbția după administrarea orală sunt factori care:

- A.** influențează funcționalitatea tractului gastrointestinal și
- B.** factori care țin de medicament (substanță activă și formă farmaceutică).

A. Mucoasa gastrică este o mucoasă secretorie și nu absorbtivă. Din acest motiv absorbția la acest nivel este în general redusă și lentă. Absorbția este influențată de gradul de disociere al substanței medicamentoase și de liposolubilitate. La acest nivel se vor absorbi substanțe liposolubile în formă nedisociată (de ex., aspirina, alcoolul, stricnina, cafeina etc). Mucoasa gastrică se comportă ca o membrană lipidică care separă plasma de suclic gastric. pH-ul suclic gastric este intens acid (pH = 1,4 U), iar cel al plasmei este neutru (pH = 7,35 - 7,45

U). Medicamentele de tipul acizilor slabi (salicilați, barbiturice, diazepam etc), care sunt puțin ionizați în mediul acid, tind să se absoarbă în proporție mare în stomac, în timp ce medicamentele cu caracter bazic (efedrina, codeina etc.) se vor absorbi greu sau deloc la nivelul mucoasei gastrice.

Modificarea motilității stomacului și intestinului prin alimente, medicamente sau în diferite stări patologice poate avea drept consecință favorizarea sau micșorarea absorbției. Astfel, întârzierea golirii stomacului face ca medicamentele să ajungă mai târziu în intestin, întârziind absorbția la acest nivel. Tranzitul intestinal rapid scade absorbția, fenomen semnificativ clinic mai ales pentru substanțele greu absorbabile. Alimentele micșorează uneori absorbția medicamentelor, intervenind fie prin încetinirea mișcării către intestin, fie prin interferarea contactului cu mucoasa, fie prin formarea de complexe greu absorbabile (ex. tetraciclinele formează complexe neabsorbabile cu ionii de calciu, magneziu, aluminiu și fier). Unele medicamente sunt inactivate de acidul clorhidric din stomac (ex. benzilpenicilina) sau de enzimele digestive (ex. insulina, heparina etc), altele sunt inactivate parțial sau total de flora intestinală (ex. adrenalina). O serie de substanțe se absorb dar, ajunse prin circulația portală la ficat, sunt metabolizate în proporție mare încă de la primul pasaj (ex. Nitroglicerina, lidocaina).

B. Un alt factor care influențează absorbția după administrarea orală este:

- a) substanța activă și
- b) forma farmaceutică a medicamentului, ambele determinând disponibilitatea farmaceutică, adică numărul de molecule ale substanței active furnizate pentru procesul de absorbție. Această disponibilitate este diferită pentru diferite preparate comerciale, cantitatea de substanță activă absorbită fiind inegală pentru cantități egale de substanță cuprinsă în unitatea de doză (comprimat, capsulă etc.).

a) Solubilitatea substanței active este influențată de dimensiunile particulelor și de forma cristalină. Solubilitatea, respectiv absorbția

medicamentelor puțin solubile, poate fi crescută considerabil prin reducerea dimensiunilor particulelor (pulberi micronizate). Prezentarea substanței active sub formă de sare poate conferi o solubilitate mai mare, datorită dizolvării mai rapide în sucurile din stomac și intestin.

b) Forma farmaceutică este un alt factor important pentru disponibilitate. În general, medicamentele în soluție apoasă au o disponibilitate superioară celor în suspensie. Problemele de inechivalență farmaceutică sunt cel mai frecvent întâlnite în cazul formelor solide (comprimate, capsule, drajeuri) administrate oral. Acestea trebuie astfel preparate încât să se dezintegreze repede, punând substanța activă în contact cu sucurile deigestive, în care se dizolvă. La dezintegrare pot contribui excipienții, iar diverse alte substanțe auxiliare pot influența disponibilitatea moleculelor active pentru absorbție, modificând procesele de dezintegrare și dizolvare.

Anumite medicamente, care fie sunt inactivate de aciditatea gastrică, fie provoacă iritație mucoasei gastrice, se pot administra sub formă de comprimate sau capsule enterosolubile, acoperite cu un înveliș relativ insolubil la un pH mic, dar care se dizolvă la pH-ul mai ridicat din intestin. Alte forme farmaceutice sunt „retard”, care realizează eliberarea lentă a substanței active, absorbția intestinală și consecutiv efectul, fiind lente și prelungite. Asemenea preparate se obțin prin acoperirea depozitului de substanță activă cu membrane sau înglobarea acesteia într-o matrice care asigură eliberarea ei treptată. În cazul acestor preparate retard, administrate oral, există riscul dizolvării inegale și în consecință absorbția unei cantități prea mari de substanță activă, cu efecte toxice sau absorbția slabă cu ineficacitate terapeutică.

2.2.2. Administrarea parenterală este considerată în general calea de administrare alternativă, apelându-se la ea când nu este posibilă sau nu este avantajoasă administrarea orală.

Parenteral se administrează medicamente în următoarele condiții:

- medicamente care nu se absorb sau sunt distruse în tubul digestiv,
- bolnavi necooperanți,
- necesitatea unui efect rapid și intens,
- contraindicație pentru administrare orală etc.

Administrarea intravenoasă nu presupune absorbție și se consideră că întreaga cantitate de medicament injectată ajunge în circulația sanguină chiar din momentul administrării. Ea realizează concentrații sanguine înalte și rapide fiind considerată în general extrem de eficace în urgențe, dar și foarte periculoasă. Pentru a permite medicamentului să se dizolve în tot sângele, se recomandă ca administrarea să se facă lent, în nici un caz în mai puțin de 1 minut. Pe această cale se administrează numai soluții apoase, omogene. Doza administrată poate fi controlată exact. La nevoie perfuzia continuă, picătură cu picătură, poate asigura o concentrație plasmatică constantă timp îndelungat și permite administrarea de cantități mari de lichid. Efectul iritant al substanțelor medicamentoase este, în general, mai bine suportat comparativ cu celelalte căi parenterale (subcutanată, intramusculară), datorită diluării în sânge și efectului tampon al acestuia. Dar, iritarea poate fi însă, ocazional, cauză de flebită locală sau de durere și infiltrație a țesutului perivenos (atunci când acul nu este inserat corect).

Administrarea intramusculară și subcutanată presupune absorbție care poate fi influențată de natura medicamentului și de vascularizația zonei. În cazul administrării intramusculare absorbția este mai rapidă decât în cazul administrării subcutanate, mușchiul fiind mult mai bine vascularizat. Soluțiile apoase se absorb mai bine decât suspensiile sau soluțiile uleioase, acestea din urmă realizând adevărate depozite la locul injectării, din care medicamentul se absoarbe lent, pe o perioadă lungă de timp.

2.2.3. Administrarea externă, prin aplicarea medicamentelor pe mucoase (sublingual, perlingual, intranasal, intrarectal etc) sau

tegumente (transdermic) este mai rar utilizată (dacă se face abstracție de medicamentele cu acțiune locală) și se apelează la ea, în general, în cazul unor medicamente care se metabolizează foarte mult la prima trecere prin ficat, pentru a șunta circulația portală (ex. nitroglicerina), sau în cazul unor substanțe care sunt distruse în tubul digestiv (catecolamine, vasopresină, etc). O absorbție foarte rapidă o realizează *administrarea pe cale inhalatorie*, dacă medicamentul este liposolubil și de dimensiuni mici. Această cale de administrare este mai rar utilizată (de exemplu în anesteziologie), cu excepția situației în care există o patologie respiratorie care necesită administrarea unor medicamente pe cale inhalatorie (a căror destinație este însă să rămână și să acționeze la locul administrării, nu să se absoarbă).

Un parametru relativ larg utilizat în legătură cu absorbția este **biodisponibilitatea**. Aceasta reprezintă procentul de medicament din cantitatea administrată ajuns în circulația sistemică (în principiu disponibil pentru acțiune).

2.3 Distribuția medicamentelor

După ajungerea lor în sânge, medicamentele sunt vehiculate de acesta către diverse aparate și sisteme distribuindu-le în întreg organismul, în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de diferiți factori fiziologici. Câteva rămân în sistemul vascular, altele se distribuie în compartimentul extracelular, iar altele pătrund intracelular. Astfel, rareori medicamentele se distribuie uniform în organism. Cel mai adesea ele se concentrează preferențial în diverse compartimente ale acestuia și nu reușesc să pătrundă în altele. De exemplu, medicamentele antiinflamatoare se concentrează și persistă în țesuturile inflamate.

Suprafața mare a endoteliului capilar face ca moleculele liposolubile să treacă repede în țesuturi, traversând prin difuziune membranele celulelor endoteliale. O parte din moleculele hidrosolubile traversează prin spațiile dintre celulele endoteliale și prin pori apoși, trecerea fiind facilitată de presiunea hidrostatică. Macromoleculele

pătrund însă lent și foarte limitat în țesuturi, fiind probabil transportate prin pinocitoză.

Ficatul, rinichii și creierul reprezintă situații de excepție. Capilarele ficatului și mai ales ale glomerului renal sunt foarte permeabile. Invers, în SNC trecerea din sânge în țesut se face cu greutate datorită barierei hematoencefalice și în plus intervine și teaca de mielină care întârzie pătrunderea medicamentelor în substanța albă. În general, pot pătrunde în creier medicamente liposolubile, dar difuziunea celor hidrosolubile, polare (penicilina, tubocurarine etc.), compuși cuaternari de amoniu este foarte limitată. Unele pot pătrunde prin mecanism de transport activ (glucoza, aminoacizi etc.). Permeabilitatea acestei membrane poate fi crescută în bolile inflamatorii ale creierului și în meningite.

Traversarea placentei se supune regulilor generale ale trecerii prin membrane. Placenta la termen este subțiată și cu pori mari, are o permeabilitate crescută și posedă sisteme transportoare, care ușurează trecerea medicamentelor de la mamă la făt. Particularitățile circulației fetale, fac ca echilibrul între țesuturile fetale și sângele matern să se realizeze lent.

Alți factori importanți care influențează distribuția sunt perfuzia țesuturilor și masa tisulară. Ficatul, rinichii, inima și creierul, fiind foarte bine vascularizate, primesc majoritatea cantității de medicament în primele minute de la injectarea intravenoasă. În mușchi, diverse viscere, piele și țesut gras, echilibrarea concentrației medicamentului necesită un timp mai îndelungat, variind de la câteva minute la câteva ore.

Există situații în care medicamentele realizează adevărate depozite în diverse zone ale organismului de unde se eliberează lent ceea ce duce la persistența îndelungată a efectului. Unele depozite se constituie în funcție de particularitățile medicamentului. *Medicamentele foarte liposolubile* se pot depozita în țesutul adipos. Fiind slab vascularizat țesutul adipos realizează depozite care se saturează lent și eliberează ulterior medicamentul, de asemenea lent, pe o perioadă lungă de timp. Astfel se comportă medicamentele anestezice generale intravenoase. *Medicamentele hidrosolubile* se pot acumula în lichidul de edem, atunci când acesta există, ceea ce poate face necesar să se administreze doze

relativ mari de medicament la debutul tratamentului, când bolnavul este edemațiat, doze care, eventual, să devină toxice când a dispărut edemul.

Foarte multe medicamente, ajunse în sânge, se leagă de proteinele plasmatică. De regulă se leagă reversibil de **albumine**, iar forma legată este inactivă, disponibilă pentru acțiune fiind numai forma liberă, nelegată. Forma liberă este cea care pătrunde în diverse țesuturi și organe și tot ea este cea care se elimină din organism prin metabolizare sau excreție urinară. Între forma liberă și cea legată se stabilește însă un echilibru dinamic, astfel încât proteinele plasmatică pot fi considerate unul din marile rezervoare de medicament din organism. Cu cât un medicament se leagă mai mult de proteinele plasmatică, cu atât concentrația formei libere va fi mai mică, medicamentul va fi mai puțin activ în sânge și va trece mai puțin spre țesuturi. Existența unor locuri de legare comune pentru mai multe tipuri de molecule face posibilă competiția între acestea. Corespunzător, un medicament poate deplasa un altul de pe proteine, crescându-i proporția formei libere

2. 4. Epurarea medicamentelor din organism

Epurarea medicamentelor se face prin biotransformare și prin excreție.

Alte căi de eliminare sunt posibile, dar reprezintă excepții: metabolizarea sub influența unor enzime sanguine (pseudocolinesteraza de exemplu metabolizează suxametoniu), eliminarea prin fanere (păr, unghii, cu importanță toxicologică în cazul arsenicului sau cu importanță terapeutică în cazul antimicoticelelor), eliminarea prin salivă (importantă pentru tratamentul unor afecțiuni stomatologice sau pentru dozarea medicamentelor), eliminarea prin laptele matern (cu implicații pentru sugar în cazul tratării femeilor care alăptează), eliminarea prin respirație (importantă în cazul substanței volatile sau pentru determinarea indirectă a alcoolemiei) etc.

Eliminarea medicamentelor prin excreție urinară se supune regulilor generale de funcționare a rinichiului și poate interesa medicamentul ca atare sau produșii de metabolism ai acestuia. Excreția

urinară a medicamentelor se poate face prin filtrare glomerulară sau/și secreție tubulară. Cu cât un medicament se leagă mai puțin de proteinele plasmatică cu atât va filtra mai mult glomerular. Dacă medicamentul este liposolubil, va suferi procese intense de reabsorbție tubulară, eliminarea sa urinară fiind limitată, sau invers, dacă este hidrosolubil, reabsorbția tubulară va fi minimă, ajungând să se elimine poate chiar toată cantitatea filtrată glomerular.

În principiu se apreciază că excreția urinară este principalul mod de eliminare a *medicamentelor hidrosolubile* din organism. Aceasta face ca în caz de insuficiență renală să crească riscul de toxicitate a acestor medicamente necesitând o adaptare a dozelor și a intervalului între administrări, în funcție de gradul insuficienței renale. Medicamentele liposolubile se elimină puțin prin excreție urinară, ele se elimină de obicei prin metabolizare hepatică.

Metabolizarea medicamentelor poate avea loc în diverse structuri (sânge, mucoasa tubului digestiv, etc.) dar în imensa majoritate a cazurilor metabolizarea are loc în ficat. Sunt eliminate prin metabolizare de obicei **medicamentele liposolubile**, deoarece, pe de o parte, acestea nu se pot elimina prin excreție urinară, iar pe de altă parte, fiind liposolubile, străbat cu ușurință membranele biologice ajungând astfel în interiorul reticulului endoplasmic unde se găsesc enzimele capabile să le metabolizeze.

Extrem de rar metabolizarea medicamentelor este completă, până la bioxid de carbon și apă. Cel mai adesea în urma metabolizării rezultă metaboliți hidrosolubili, care se pot elimina mai ușor prin excreție urinară, sau în continuare liposolubili și se vor elimina pe calea biliară.

Metabolismul hepatic al medicamentelor se desfășoară în două faze. În faza I au loc reacții de oxidare, iar în faza II se formează derivați glucuronoconjugați sau esteri sulfat ai moleculelor medicamentoase. În ambele cazuri, metaboliții rezultați sunt mai solubili în apă decât moleculele mamă și sunt mai probabil eliminați prin urină. De cele mai multe ori substanța este bioinactivată sau biodetoxifiată. Există și posibilitatea biactivării sau biotoxicării în urma căreia rezultă compuși intermediari foarte agresivi pentru țesuturi prin potențialul de a se lega

covalent de macromolecule, cu consecințe toxice, necrozante, cancerigene. De exemplu, efectul necrozant hepatic al dozelor mari de paracetamol.

În majoritatea cazurilor metabolismul moleculelor medicamentoase se face folosind enzimele conținute în microzomii din hepatocite, cunoscuți sub numele de **sistemul enzimatic al citocromului P-450 (CYP)**. Această familie de enzime este foarte importantă deoarece enzime specifice din sistem sunt responsabile pentru metabolizarea fiecărei entități medicamentoase. Dacă un pacient are deficit al unei enzime din acest sistem, de obicei, metabolizarea unui sau mai multor medicamente de către această enzimă este foarte scăzută, ceea ce duce la concentrații plasmatică care depășesc nivelul terapeutic, dacă doza nu este redusă corespunzător.

Enzimele citocromului P-450 sunt clasificate folosind o asociere de numere și litere care indică cât de strâns legate sunt enzimele la nivelul succesiunii de aminoacizi. Ca un exemplu, enzima cunoscută sub numele de CYP3A4 este parte a citocromului P-450 în cadrul căruia aparține familiei 3, subfamiliei A și enzima individuală, în cadrul subfamiliei, este 4. Astfel, folosind acest sistem, se poate spune că CYP2C9 și CYP2C19 fac parte din familia 2 a citocromului P-450, aparțin aceleiași subfamiliei C, fiind astfel strâns corelate la nivelul succesiunii de aminoacizi, dar sunt enzime diferite, 9 și 19 (Tabelul 2.1).

Biotransformarea hepatică a medicamentelor are diferențe interindividuale, controlate poligenic sau monogenic, și este modificată în funcție de vârstă, starea nutrițională, starea patologică, ritmul circadian etc.

Modificarea prin medicamente a proceselor de biotransformare se datorește influențării activității enzimelor metabolizante. Consecințele pot fi:

- inhibiția enzimelor metabolizante - cu îngreunarea consecutivă a metabolizării unor medicamente care se vor acumula determinând fenomene toxice;
- creșterea cantității și activității enzimelor metabolizante cunoscută sub numele de inducție enzimatică (dacă se referă la metabolizarea

altor medicamente) și autoinducție (dacă se referă la propria metabolizare).

Tabelul 2.1: Substratul, inhibitorii și inductorii enzimelor CYP2C9 și CYP2C19

Enzima CYP	Substrat	Inhibitori	Inductori
CYP2C9	Candesartan Celecoxib Clorpropamide Diclofenac Dronabinol Glipizid Gliburid Ibuprofen Losartan Naproxen Fenitoin Piroxicam Sulfametoxazole Tolbutamid Valsartan Warfarin (S)-Warfarin etc.	Amiodaronă Atazanavir Clopidogrel Cotrimoxazole Disulfiram Fluconazole Fluvastatin Fluvoxamine Isoniazid Metronidazole Miconazole Sulfametoxazon etc	Aminoglutetimidă Barbiturice Carbamazepină Fenobarbital Fenitoin Primidone Rifampicin
CYP2C19	Amitriptilină Citalopram Clomipramină Desmetildiazepam Diazepam Hexobarbital Imipramină Lansoprazol Omeprazol	Cloramfenicol Fluoxetine Clopidogrel Delavirdine Efavirenz Felbamate Fluconazole Cimetidină Felbamate	Barbiturice Fenitoin Rifampicin

	Pantoprazol Primidon Propranolol Sertraline Voriconazol (R)-Warfarin etc.	Fluvoxamin Isoniazid Modafinil Omeprazole Oxcarbazepine Ticlopidine Voriconazole etc.	
--	---	--	--

Pentru anumite medicamente ficatul are capacitatea să metabolizeze complet medicamentul respectiv la prima trecere a acestuia prin ficat, fenomen cunoscut sub numele de ***prim pasaj hepatic***. Medicamentele care suferă acest fenomen sunt de regulă inactive dacă se administrează pe cale orală, deoarece prin absorbție trec în vena portă care le transportă la ficat. De regulă, aceste medicamente se administrează pe alte căi sau în doze mult mai mari care depășesc capacitatea de metabolizare a ficatului. Dacă se administrează pe căi care șuntează circulația hepatică, persistența acestor medicamente în organism este de scurtă durată (de ordinul minutelor). În asemenea situații prelungirea duratei de acțiune este posibilă numai printr-un sistem de administrare continuă (de ex. perfuzie intravenoasă continuă sau aplicare de plasure transdermic) și în general durata efectului este aproximativ egală cu durata absorbției sau administrării în cazul perfuziei.

2.5. Parametrii farmacocinetici

Procesele farmacocinetice pot fi urmărite în organism cu ajutorul unor parametrii măsurabili direct sau calculabili pe baza măsurătorilor biologice. Cei mai importanți parametrii farmacocinetici pentru clinician sunt: concentrația plasmatică, volumul aparent de distribuție, clearance-ul și timpul de înjumătățire al medicamentelor.

2.5.1. Concentrația plasmatică

Concentrația plasmatică (Cp) a medicamentelor este principalul parametru farmacocinetic primar, obținându-se în urma măsurării directe, prin diverse metode, a concentrației realizate de medicament în sânge. Este variabilă în timp. După o administrare care presupune absorbție, Cp crește pe măsură ce medicamentul se absoarbe de la locul administrării, atinge un maxim și apoi scade progresiv pe măsură ce este distribuit și eliminat (fig. 2.2)

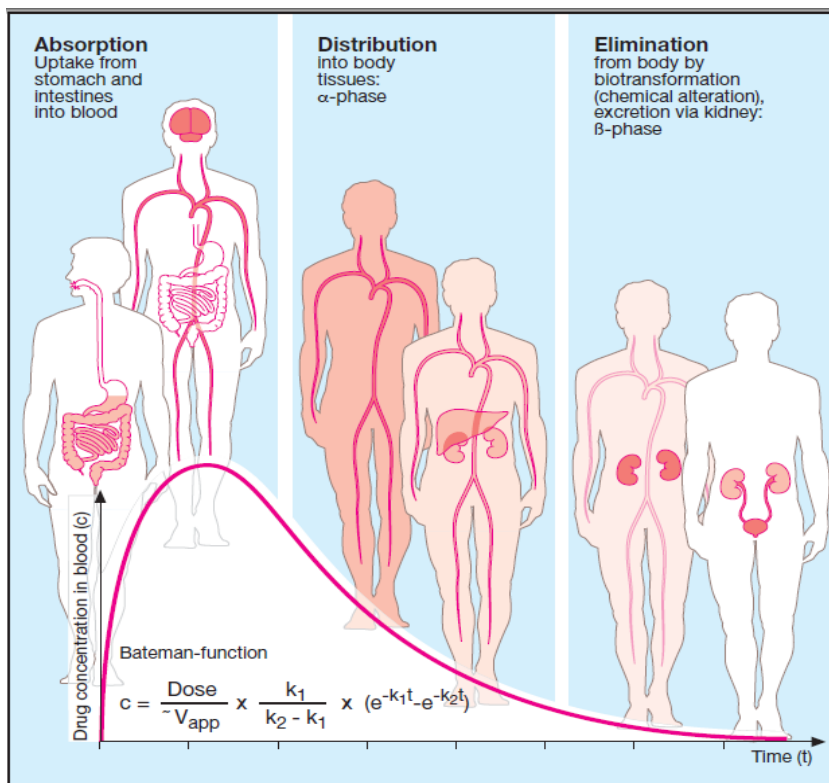


Fig. 2.2: Evoluția concentrației plasmatică a medicamentelor

Datorită acestor variații temporale Cp se măsoară în dinamică. Pentru comparații între pacienți, a aceluiași medicament sau pentru compararea diferitelor căi de administrare, se folosește un parametru sintetic cum este **aria de sub curbă (ASC)** a variației în timp a Cp. ASC

este considerată o măsură a expunerii unei persoane la medicamentul respectiv.

2.5.2. Volumul aparent de distribuție

Volumul aparent de distribuție oferă date informative cu privire la distribuția medicamentului în organism. În general, când valoarea volumului de distribuție (la un adult de 70 kg) este de circa 3 litri (0,04L/kg), ceea ce corespunde celor 3L de plasmă circulantă, distribuția s-a făcut în lichidul vascular. Valori în jurul a 14L (0,20 L/kg) arată distribuția extracelulară, iar valori de aproximativ 42L (0,60 L/kg) arată că distribuția s-a făcut în întreaga apă din organism.

Distribuția exclusiv în compartimentul vascular caracterizează substanțele cu molecule mari, cum sunt heparina sau dextranii, care nu traversează practic perețele capilar. Legarea în proporție foarte mare de proteinele plasmatică, care nu pot trece în țesuturi - de exemplu în cazul fenilbutazonei sau warfarinei, determină de asemenea, un volum de distribuție apropiat de volumul plasmatic (efectul unor asemenea substanțe se datorește însă micilor cantități de molecule libere din țesuturi). Distribuția în compartimentul extracelular este valabilă pentru substanțele polare, care pătrund cu greutate în celule - de exemplu tubocurarina sau antibioticele aminoglicozidice (gentamicina etc.). Substanțele liposolubile - cum sunt barbituricele, diazepamul, fenitoina - traversează cu ușurință membranele și se distribuie în apa totală din organism. Legarea în anumite țesuturi, acumularea în grăsimi pot crește aparent volumul de distribuție mult peste valorile apei totale - morfina, digoxina, propranololul, clorpromazina, imipramina fac parte din această categorie de medicamente. Digoxina, de exemplu are volum aparent de distribuție (după echilibrarea concentrațiilor) de circa 8 L/kg, ceea ce revine la aproximativ 536L la un adult de greutate obișnuită; aceasta se explică prin acumularea în mușchi și legarea puternică de ATP-aza transportoare de Na⁺ și K⁺. În aceste condiții echilibrarea se face lent, volumul de distribuție constant fiind realizat după un număr de ore.

Cunoașterea volumului de distribuție este importantă clinic deoarece reflectă relația între doza prescrisă și concentrația – plasmatică așteptată. De asemenea poate folosi pentru aprecierea cantității totale de medicament din organism în funcție de nivelurile plasmatiche măsurate după începerea tratamentului.

2.5.3. Clearance-ul medicamentelor

Clearance-ul este parametrul farmacocinetic primar care arată viteza de epurare a medicamentelor din organism, raportată la concentrația acestora în lichidele biologice. Deoarece, clearance-ul indică volumul de ser, plasmă sau sânge complet epurat de medicament pe unitatea de timp, el este exprimat în unități de volum pe unitatea de timp, cum ar fi L/h sau ml/min.

2.5.4. Timpul de înjumătățire al medicamentelor

Timpul de înjumătățire al medicamentelor reflectă durata de timp necesară reducerii la jumătate a concentrației plasmatice a medicamentelor. Este util pentru calcularea intervalului de timp între doze și pentru aprecierea duratei de timp necesare epurării complete a unui medicament din organism.

3. FARMACODINAMIE GENERALĂ

3.1. Bazele experimentale ale mecanismului de acțiune a medicamentelor

Farmacodinamia studiază acțiunile și mecanismele de acțiune ale medicamentelor.

Se poate afirma că orice medicament administrat într-un sistem biologic produce un efect sau o acțiune. Cu cât sistemul biologic este mai simplu și implică mai puține variabile, cu atât studiul efectului respectiv

este mai comod de realizat. În general, când se administrează o substanță într-un sistem biologic, ceea ce se observă imediat este că *efectul este dependent de doză*. Cu cât doza este mai mare, cu atât efectul este mai intens, până când se obține un efect maxim care nu mai poate fi depășit (Fig. 3.1).

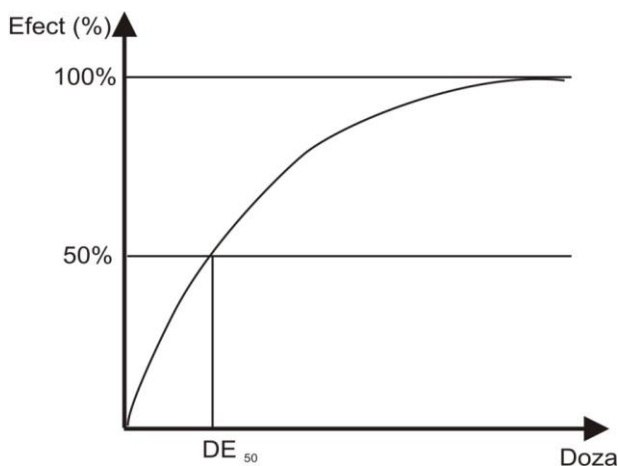


Fig. 3.1: Evoluția efectului unui medicament asupra unui sistem biologic, în funcție de doza administrată (relația doză/efect).

Pentru obținerea unui efect după administrarea unei substanțe este necesar ca în sistemul biologic respectiv să existe anumite molecule care au afinitate specifică față de moleculele de medicament formând cu acestea complexe specifice.

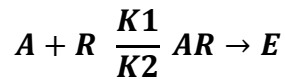
Aceste molecule endogene cu afinitate specifică față de medicament se numesc **molecule receptoare** sau **receptori farmacologici**.

Pentru ca o substanță să producă un efect specific asupra unui sistem biologic trebuie să aibă două proprietăți:

1. **Afinitate** – capacitatea substanței respective de a se fixa de receptorii farmacologici;
2. **Activitate intrinsecă** – capacitatea substanței de a activa receptorii pe care s-a fixat, astfel încât să producă un efect specific.

Dacă se notează medicamentul cu A și receptorul cu R se poate presupune că în cazul acțiunii medicamentelor asupra sistemelor

biologice are loc o reacție chimică reversibilă de formare a unui complex medicament-receptor (AR). Această interacțiune se poate scrie:



Conform acestei relații efectul E al unui medicament A într-un sistem biologic este cu atât mai intens cu cât se formează mai multe complexe medicament-receptor AR prin unirea reversibilă a moleculelor A cu moleculele de receptor R. Capacitatea de a se forma complexe medicament-receptor (AR) este cu atât mai mare cu cât raportul între viteza de formare a complexelor, notată K1, și viteza de desfacere a acestora, notată cu K2, este mai mare. Acest raport se numește în mod obișnuit constantă de afinitate Ka:

$$K_a = \frac{K_1}{K_2}$$

Corespunzător, raportul invers poartă numele de constantă de disociere, notată Kd:

$$K_d = \frac{K_2}{K_1}$$

Aspectul curbei doză-efect (fig. 1) este datorată distribuției particularităților funcționale ale receptorilor farmacologici. În acest context minimul curbei doză-efect se corelează cu sensibilitatea maximă a receptorilor farmacologici, maximum acestei curbe se corelează cu numărul total de receptori, panta acestei curbe se corelează cu forma curbei Gauss din care provine. Din astfel de considerente, cercetarea relației doză-efect oferă importante informații despre receptorii farmacologici. În mod obișnuit, se preferă îndreptarea acestei curbe doză-efect prin logaritmare, adică se reprezintă efectul procentual în funcție de logaritmul dozei utilizate. Aceasta modifică forma curbei care dobândește astfel aspectul unei curbe sigmoide având o porțiune mijlocie (între 20% și 80% din efectul maximal) dreaptă (rectilinie). Întrucât în majoritatea cazurilor se

utilizează logaritmul în baza 2, această reprezentare grafică mai este cunoscută și sub numele de reprezentare semilogaritmică (fig. 3.2).

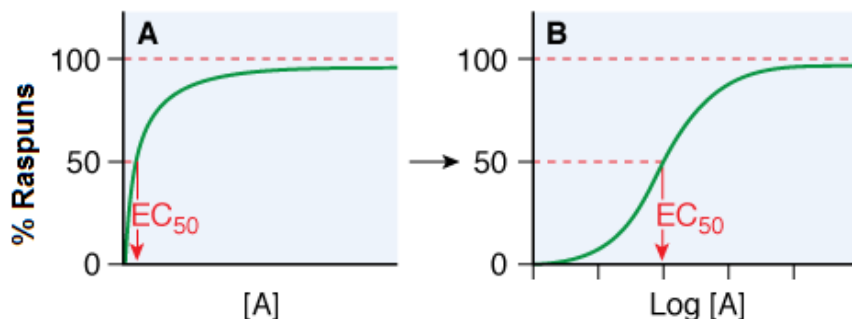


Fig. 3.2: Aspectul curbei doză-efect a medicamentului A inițial (A) și după logaritmare (B)

În asemenea condiții se poate aprecia că două medicamente care realizează curbe doză-efect cu același minim, același maxim și aceeași pantă acționează pe aceeași populație de receptori farmacologici, bineînțeles numai dacă este vorba și de același efect. Aceasta deoarece este greu de presupus că pot exista două populații diferite de receptori farmacologici care să aibă aceeași afinitate maximă, aceeași distribuție Gaussiană a afinității și același număr în sistemul biologic respectiv. În fig. 3 medicamentele *a* și *b* sunt două medicamente care acționează pe aceeași populație de receptori.

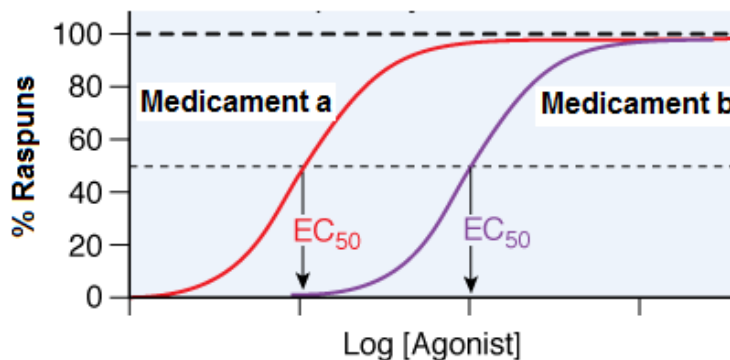


Fig. 3.3 Curba doză-efect a două medicamente a și b.

Deși acționează pe aceeași populație de receptori, se poate constata că pentru a obține o aceeași intensitate a efectului, de fiecare dată este nevoie de doze mai mici din substanța *a* decât din substanța *b*. Curba doză-efect a substanței *a* este situată la stânga curbei doză-efect a substanței *b*. În legătură cu acest aspect, se descrie un parametru care poartă numele de **potență**. Potența unui medicament este cu atât mai mare cu cât, pentru a obține un anumit efect, sunt necesare doze mai mici. În practica farmacologică aprecierea potenței unui medicament se face ținând seama de valoarea dozei care produce jumătate din efectul maximal, doză notată obișnuit cu **DE50 (doza eficientă 50)**. Cu cât DE50 este mai mică cu atât potența este mai mare. În exemplul din fig. 3 medicamentul *a* are potență mai mare decât medicamentul *b*. Potența depinde în primul rând de afinitatea receptorilor farmacologici pentru medicamentul respectiv. Când afinitatea este mică este nevoie de o concentrație mare de medicament pentru a se forma un anumit număr de cupluri medicament-receptor și deci potența este mică.

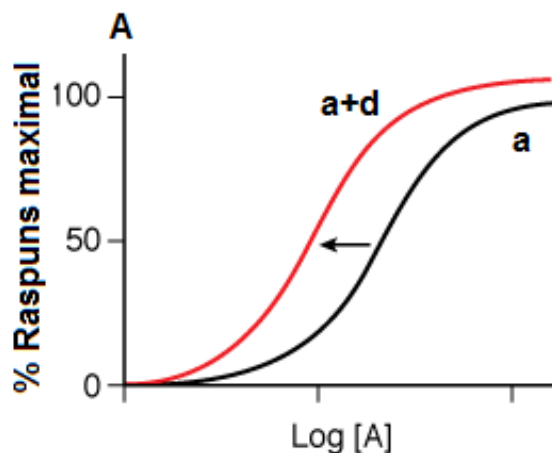
Cu toate că au potență diferită, dacă se cresc dozele suficient de mult, cu oricare din cele două medicamente *a* și *b* din fig. 3 se poate obține oricare din intensitățile efectului de la 0 până la maxim. Intensitatea maximă de acțiune a celor două medicamente este aceeași chiar dacă potența lor este diferită. **Intensitatea de acțiune** este un alt parametru farmacodinamic și se poate afirma că **nu** depinde de afinitatea medicament-receptor. Existența de medicamente cu aceeași intensitate maximă de acțiune și cu potență diferită, ca în fig. 3, este practic o regulă și ne putem imagina și medicamente cu aceeași potență dar cu intensitate de acțiune diferită.

O practică curentă și de foarte mare interes în farmacologie o reprezintă studiul asocierii de substanțe medicamentoase. În esență se studiază efectul unei substanțe în prezența unei alte substanțe. În fig. 4 este prezentat efectul a diverse substanțe, notate cu *b*, *c*, *d* în prezența substanței *a*.

Se poate constata că substanța *d* deplasează curba doză-efect a substanței *a* la stânga (fig. 3.4 A). Curba *a+d* are același minim, același

maxim și aceeași pantă. Deci se poate aprecia că asociația $a+d$ acționează pe aceeași populație de receptori ca și substanța a singură. Totuși, în prezența substanței d , sunt necesare doze mai mici de substanța a pentru a produce același efect comparativ cu substanța a administrată singură. Se poate aprecia astfel că substanțele a și d acționează în același fel asupra aceleiași populații de receptori. Două substanțe care prezintă același efect și acționează asupra aceleiași populații de receptori se numesc **substanțe agoniste**. Substanțele a și d sunt **agoniste**.

În ceea ce privește substanța b , se poate constata, că în prezența substanței b , curba doză-efect a substanței a (curba doză-efect $a+b$) este deplasată la dreapta (fig 4 B). Curba $a+b$ are același minim, același maxim și aceeași pantă. Deci se poate aprecia că, în prezența substanței b , substanța a acționează pe aceeași receptori. Totuși, în prezența substanței b , de fiecare dată, sunt necesare doze mai mari de substanță a pentru a produce aceeași intensitate a efectului comparativ cu administrarea substanței a . Este ca și cum i-ar fi scăzut afinitatea pentru receptorii respectivi.



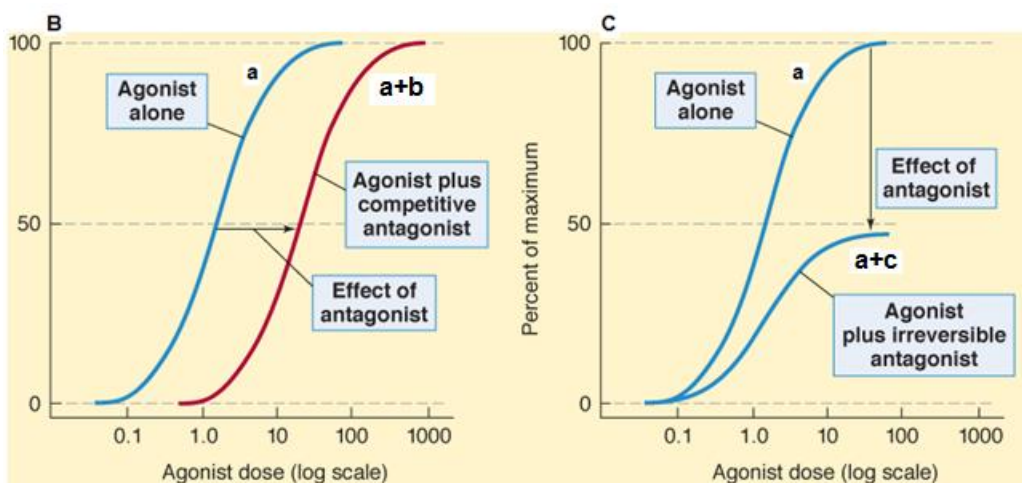


Fig. 3.4: Comportamentul substanței a în prezența substanțelor d, c, b.

O explicație comodă a fenomenului este posibilă dacă acceptăm că, o anumite substanță, pentru a produce un anumit efect asupra unui sistem biologic trebuie să aibă două proprietăți. Una din aceste proprietăți poartă numele de **afinitate** și reprezintă capacitatea substanței respective de a se cupla cu receptorii farmacologici. O a doua proprietate se numește **activitate intrinsecă** și reprezintă capacitatea substanței de a activa acei receptori, astfel încât să producă un anumit efect. Toate substanțele care au afinitate și activitate intrinsecă față de anumiți receptori farmacologici se numesc **substanțe agoniste** ale acelor receptori (ex. substanțele a și d din fig. 4 A). În ceea ce privește substanța b din fig. 4 B, trebuie să acceptăm că ea are afinitate față de receptorii pe care se fixează și îi acționează substanța a, dar nu are activitate intrinsecă. Ea se fixează de receptorii substanței a, dar nu îi influențează în nici un fel, dar nu permite substanței a să se fixeze de receptorii respectivi. Substanțele de tipul substanței b se numesc **antagoniști** sau **blocanți** ai receptorilor substanței a.

Totuși, se poate remarca din fig. 4 B, că, dacă se administrează doze suficient de mari, se poate obține efectul maximal al substanței a în prezența substanței b. Deci la doze mari, substanța a este capabilă să deplaseze substanța b de pe receptorii farmacologici și să se fixeze ea pe acei receptori și astfel să acționeze asupra întregii populații de receptori farmacologici. Aceasta înseamnă că, pentru fixarea de

receptorii farmacologici, agoniștii și antagoniștii intră în competiție. Fixarea medicamentelor de receptori se face **competitiv**. Din această competiție învinge substanța care realizează produsul concentrație ori afinitate cu cea mai mare valoare. Deci la doze (concentrații) suficient de mari orice agonist reușește să deplaseze un antagonist de pe receptorii farmacologici, să îi ia locul și să își manifeste efectul. Este valabilă și reciproca. Din aceste considerente, blocantele receptorilor farmacologici de tipul substanței b se mai numesc și **antagoniști competitivi**. Fenomenul de competitivitate este deosebit de important în antagonizarea efectului unui medicament și în antidotism.

În fine, o ultimă substanță studiată în figura 4 C este substanța c care deplasează curba doză efect a substanței a la dreapta, deci substanța c este antagonistă, dar că cele două curbe nu seamănă: efectul maximal este diferit ceea ce presupune că numărul de receptori farmacologici nu mai este eacelași, iar curbele doză-efect nu sunt paralele. În asemenea condiții se poate aprecia că substanța c este un **antagonist necompetitiv** al receptorilor substanței a.

3.2. Tipuri morfofuncționale de receptori farmacologici

În funcție de structura lor morfofuncțională s-au descris 4 mari tipuri de receptori farmacologici: canale ionice, receptori cuplați cu proteinele G, receptori enzimatici și receptori nucleari.

3.2.1. Receptorii canale ionice sunt structuri transmembranare formate din 4 sau 5 subunități transmembranare care înconjoară un por prin care pătrunde în mod specific o specie de ioni. În funcție de ionul care poate străbate canalul ionic respectiv s-au descris canale pentru sodiu, canale pentru potasiu etc (Fig.5). Legarea medicamentelor de situsurile de legare modifică funcționalitatea canalului ionic respectiv. Cel mai adesea deschide canalul, îl blochează sau modifică capacitatea de influențare a funcționalității canalului prin alte substanțe în cadrul așa-numitei modulări alosterice.

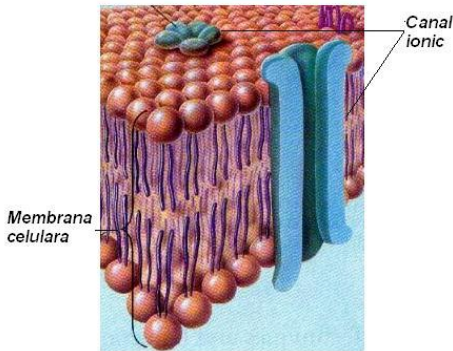


Fig. 3.5: Reprezentarea schematică a receptorului canal ionic.

Un exemplu sugestiv în acest sens este receptorul nicotinic care este un canal pentru sodiu. Fixarea acetilcolinei de situsul său de legare situat la capatul extracelular al acestui canal, deschide canalul ionic. Sub influența gradientului electrochimic, ionul de sodiu pătrunde prin acest canal, activându-se un curent de sodiu care este foarte intens și depolarizează membrana celulară. Depolarizarea deschide canale de calciu voltaj-dependente ceea ce activează curentul de calciu. Influxul de calciu conduce la creșterea concentrației intracelulare a calciului, iar concentrația intracelulară a calciului va determina un efect specific - contracție musculară, secreție glandulară etc., în funcție de fiecare tip de celulă în parte.

Alte substanțe acționează asupra altor canale ionice cu efecte foarte variate. Deschiderea canalului de clor, spre exemplu are consecințe inhibitorii, împiedicând sau în orice caz îngreunând stimularea celulei respective, deschiderea canalului de potasiu produce hiperpolarizare membranară etc.

Este de remarcă că de fiecare dată acționarea unui canal ionic determină o succesiune de evenimente care se soldează cu un răspuns celular. Ca urmare a acțiunii medicamentelor asupra canalelor ionice, fenomenele se produc foarte repede și de obicei medicamente care acționează prin intermediul canalelor ionice au o latență de acțiune foarte scurtă, de ordinul milisecundelor, cel mult 1 secundă.

3.2.2. Receptorii cuplați cu proteinele G sunt indiscutabil cei mai răspândiți receptori în organism. Ei sunt formați din 7 segmente transmembranare unite între ele prin 3 anse extracelulare și 3 anse intracelulare și având o porțiune inițială liberă extracelular și o porțiune terminală liberă intracelular. Situsul de legare al medicamentului de receptor este localizat extracelular și de obicei implică segmentul 7. Ansa a treia intracelulară este cuplată cu o structură numită proteina G care realizează o adevărată amplificare a efectului farmacologic.

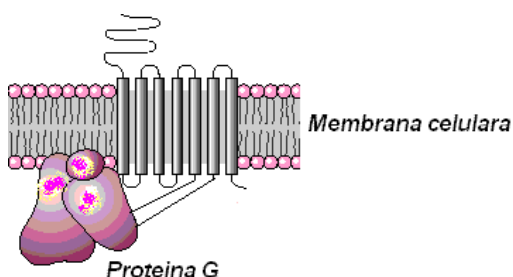


Fig. 3.6: Reprezentarea schematică a receptorului cuplat cu proteina G.

Proteina G este o structură formată din 3 subunități notate cu α , β și γ . Fixarea medicamentului de situsul receptor, modifică conformația complexului receptor-proteină G de așa natură încât subunitatea α se decuplează de subunitățile β și γ . Subunitatea α decuplată dobândește capacitatea de a fixa o moleculă de guanozintrifosfat (GTP). După ce a fixat o moleculă de GTP, subunitatea α devine capabilă să modifice funcția anumitor enzime intracelulare și această modificare este responsabilă de efectul asociat stimulării receptorului respectiv. Dar, subunitatea α are și proprietăți catalitice, ea fiind capabilă să hidrolizeze molecula de GTP fixată de ea, transformând-o în guanozin-monofosfat (GMP). În momentul în care molecula de GTP fixată a fost hidrolizată, subunitatea α se recuplează cu subunitățile β și γ și efectul său de modificare a funcției enzimelor intracelulare încetează.

Modul de funcționare al proteinei G realizează o adevărată amplificare a efectului generat de stimularea receptorului dar explică de asemenea o autolimitare a efectului farmacologic. Amplificarea se referă

la faptul că durata efectului produs de legarea medicamentului de situsul receptor este mult mai lungă decât timpul cât medicamentul rămâne legat de receptor, durata efectului depinzând în fapt de timpul cât proteina G stimulată este capabilă să modifice funcția acelor enzime intracelulare. Se apreciază că medicamentul rămâne legat de situsul receptor pentru perioade de timp de ordinul milisecundelor, pe când proteina G rămâne activă perioade de timp de ordinul a circa 10 sec.

Inițial au fost descrise 2 tipuri de proteine G, notate cu G_s și G_i, ambele fiind capabile să modifice funcția adenilatciclazei, prima stimulându-i activitatea (s de la stimulation, stimulare), cealaltă inhibându-i-o (i de la inhibition, inhibare). Ulterior s-a constatat că există și alte proteine G, capabile să modifice funcția altor enzime decât adenilatciclaza, și acestea din urmă au fost denumite proteine G_o (o de la others, altele).

3.2.3. Receptorii enzimatici sunt constituiți dintr-o porțiune transmembranară de regulă de mici dimensiuni, care unește o porțiune extracelulară și o porțiune intracelulară, relativ voluminoase. Situsul receptor este situat pe porțiunea extracelulară, iar porțiunea intracelulară are proprietăți enzimatic.

3.2.4. Receptorii nucleari sunt structuri intracelulare formate din două subunități: o subunitate efectoră și o subunitate reglatoare cu rol inhibitor. Când cele 2 subunități sunt cuplate receptorul este inactiv. Pe subunitatea efectoră există un situs receptor pentru medicamente. Fixarea agonistului de situsul receptor permite desprinderea subunității efectoră de subunitatea reglatoare. Complexul medicament-subunitate efectoră a receptorului pătrunde în nucleu și modifică procesele de sinteză a unor proteine cu rol enzimatic.

4. FARMACOTOXICOLOGIE GENERALĂ

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

Reacțiile adverse sunt efecte cu caracter nociv pentru sănătate, care apar la dozele obișnuit folosite în terapeutică. Ele trebuiesc 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. Acestea pot surveni în mod accidental (intoxicația cu nicotină, accidente de muncă), în scop criminal, sau în cazuri de suicid (de ex. coma barbiturică).

Majoritatea reacțiilor adverse la medicamente sunt puțin importante și sunt reversibile. Există însă și reacții adverse grave, unele care pot duce la infirmități iar altele chiar la moarte, astfel încât astăzi se vorbește de o întreagă patologie generată de medicamente numită **patologie iatrogenă**. Sub acest aspect s-a diferențiat o ramură a farmacologiei numită **farmacoepidemiologie** care studiază influența medicamentelor asupra bolilor în populație. Cel mai frecvent medicamentele scad frecvența și gravitatea bolilor, scad frecvența complicațiilor unor boli, produc chiar modificări favorabile sub aspect semiologic, dar asistăm de asemenea la apariția de boli noi, generate, din păcate, chiar de medicamente.

Reacțiile adverse (RA) la medicamente sunt foarte variate în funcție de medicament, posibilitatea de supraveghere a bolnavului, ș.a. Frecvența reacțiilor adverse depinde de grupa terapeutică a medicamentului. Astfel, cele mai frecvente reacții adverse se înregistrează la medicamentele anticanceroase, iar medicamentele cardiovasculare au o frecvență a acestora de peste 20%.

În ceea ce privește tipul reacțiilor adverse, sunt cunoscute ca frecvente reacțiile adverse dermatologice, neurologice sau digestive. Modul de supraveghere a bolnavului poate și el influența frecvența

reacțiilor adverse. În general în mediul spitalicesc reacțiile adverse sunt mai frecvente decât în tratamentul ambulatoriu, probabil datorită faptului că bolnavul fiind mai atent supravegheat, sunt depistate cu mai multă ușurință.

Când frecvența reacțiilor adverse 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 continuă a produselor medicamentoase. Acest sistem se numește **farmacovigilență**. În cadrul său, fiecare profesionist din domeniul sănătății (medic, farmacist, dentist și asistent medical) are obligația de a semnala orice reacție adversă constatată în practica sa medicală.

În funcție de mecanismele de producere , există 4 categorii de reacții adverse:

- a) reacții adverse toxice
- b) reacții dismorfogene și teratogene
- c) reacții adverse idiosincrazice și
- d) reacții adverse alergice.

La acestea se adaugă toxicomania și dependența care sunt un caz particular de reacție toxică.

4.1. Reacțiile adverse toxice sunt reacții dependente de doză. Ele sunt cu atât mai frecvente și cu atât mai grave cu cât dozele sunt mai mari. Aceste reacții adverse pot fi depistate înainte de introducerea medicamentelor în terapeutică, unele chiar din faza de cercetare pe animalul de laborator.

Cea mai severă reacție de tip toxic este moartea. Pe o populație de animale se poate decela o relație doză – efect letal. Pentru evaluarea toxicității acute se determină doza care omoară jumătate din animalele de laborator numită doză letală 50 (DL50). DL50 este considerată un parametru prin care se determină toxicitatea unei substanțe. Cu cât DL50 este mai mic cu atât substanța respectivă este mai toxică. Mult mai importantă este compararea parametrului cu parametrul DE50, doza care

este eficace la 50% din subiecți. Valoarea DL50 trebuie să fie întotdeauna mult mai mare decât valoarea DE50 pentru a fi posibilă utilizarea unui medicament în condiții de siguranță terapeutică. Pornind de la cele 2 valori, se calculează un parametru numit **indice terapeutic**, care este raportul dintre DL50 și DE50.

Normele internaționale prevăd ca indicele terapeutic să fie mai mare decât 10, adică doza letală să fie de cel puțin 10 ori mai mare decât doza eficace, ceea ce se consideră că asigură o siguranță în utilizare. Pentru unele medicamente utilizate în boli grave pentru care nu există alternative, cum sunt medicamentele anticanceroase, se acceptă însă indici terapeutici mai mici decât 10.

Există mai multe **mecanisme** prin care se pot produce aceste reacții adverse toxice:

a. Uneori este vorba de o **exagerare a efectului terapeutic**, în urma acțiunii medicamentului prin același mecanism și asupra aceluiași receptor ca în cazul efectului terapeutic. Spre exemplu, medicamentele care scad frecvența cardiacă, pot fi utile pentru tratamentul tahicardiei, dar la doze mari pot produce o bradicardie excesivă ca reacție adversă.

b. Alteori reacțiile adverse se produc prin acționarea aceluiași receptor farmacologic ca și în cazul efectului terapeutic, dar este vorba de receptori situați în alte organe decât cele a căror afecțiune se tratează. Spre exemplu, medicamentele care stimulează receptorii adrenergici produc bronhodilatație prin stimularea unor receptori adrenergici la nivelul bronhiilor și sunt utile în tratamentul astmului bronșic, dar acestea pot acționa și asupra receptorilor adrenergici de la nivelul cordului, crescând activitatea inimii și consumul de oxigen al miocardului și pot astfel să agraveze o cardiopatie ischemică.

c. În fine, există situații de medicamente care produc reacții adverse printr-un alt mecanism decât cel prin care se produce efectul terapeutic. Spre exemplu, aminoglicozidele, medicamente al căror efect terapeutic constă în distrugerea specifică a anumitor microbi, pot fi toxice pentru rinichi și pentru nervul acustico-vestibular.

Există mai multe **situații care pot explica apariția de reacții adverse de tip toxic**, chiar dacă medicamentele se administrează la doze

terapeutice, și anume:

1. Persoane mai sensibile la medicamente, care prezintă fenomene toxice la dozele terapeutice mari.

2. Sensibilitate crescută a anumitor organe. Un organ bolnav este de regulă mai sensibil la medicamente decât un organ sănătos. Din aceste considerente nu este bine să se administreze medicamente care pot fi toxice pentru anumite organe bolnave. Spre exemplu, nu este bine să se administreze antibiotice aminoglicozide, care sunt toxice pentru rinichi, unui bolnav care prezintă o patologie renală asociată infecției pentru care se administrează aminoglicozidele, sau nu este bine să se administreze medicamente care pot fi toxice pentru ficat unui bolnav cu suferință hepatică, etc.

3. Alteori se pot întâlni situații în care se apelează la mărirea dozei pentru a obține un efect mai intens.

4. Pot apărea și probleme de ordin farmacocinetic care să crească nivelul plasmatic al medicamentului.

5. Uneori putem întâlni fenomene care conduc la împiedicarea eliminării unui medicament din organism. Astfel administrarea unui medicament la un bolnav căruia îi este afectat organul implicat în eliminarea medicamentului respectiv, poate conduce la creșterea nivelului seric al medicamentului și implicit a toxicității. Medicamentele care se elimină prin excreție urinară pot fi toxice în doze terapeutice la bolnavii cu insuficiență renală, iar medicamentele care se elimină prin metabolizare hepatică pot fi toxice în doze terapeutice la bolnavii cu insuficiență hepatică. Asemenea scăderi ale eliminării medicamentului din organism se pot întâlni și în situații în care scade fluxul plasmatic al organului implicat în eliminarea medicamentului, cum ar fi scăderea metabolizării unor medicamente în ficat în condiții de insuficiență cardiacă sau în asociere cu medicamente care scad contractilitatea miocardului cum sunt beta-blocantele adrenergice. Pot interveni, de asemenea, fenomene de inhibiție enzimatică care determină scăderea metabolizării și creșterea implicită a nivelului seric al medicamentului a cărei metabolizare este inhibată.

6. În alte situații se întâlnește o creștere a concentrației formei

libere a medicamentului, nelegată de proteinele plasmatiche. Astfel, scăderea proteinelor plasmatiche, cum se poate întâlni în sindromul nefrotic sau în insuficiența hepatică, poate crește forma liberă a medicamentelor care se leagă de aceste proteine, crescându-le astfel toxicitatea. Pot apărea de asemenea fenomene de deplasare a unui medicament de pe proteinele plasmatiche de către un alt medicament crescându-i acestuia din urmă concentrația formei libere și implicit toxicitatea.

O reacție adverse de tip toxic se tratează, iar tratamentul este același cu tratamentul intoxicației respective.

4.2. Reacțiile adverse dismorfogene și teratogene constau în apariția de anomalii sau malformații congenitale la copilul născut dintr-o mamă care pe parcursul sarcinii a urmat un tratament cu un medicament capabil să producă astfel de reacții adverse. Termenul de teratogen este rezervat anomaliilor severe. Este o reacție adversă care poate fi decelată în cercetarea de farmacologie experimentală. Cercetarea teratogenității este obligatorie și se efectuează prin administrarea substanței de cercetat la animale femele gestante urmărindu-se calitatea puilor născuți în aceste condiții. Din păcate, există uneori importante diferențe între specii astfel încât pot exista situații de medicamente teratogene la animale de laborator care să nu fie teratogene la om și invers. Datorită variabilității care există între specii medicamentele nou intrate în terapie trebuie utilizate la femeia gravidă cu foarte mare prudență chiar dacă nu s-au dovedit teratogene la animale. De altfel, ca o regulă generală, este recomandabil ca femeia gravidă să utilizeze cât mai puține medicamente cu putință, mai ales în perioada de organogeneză fetală.

Reacțiile adverse mutagene constau în producerea de mutații genetice în urma administrării medicamentelor. Expresia fenotipică a unei mutații genetice produse de un medicament se poate uneori manifesta după mai multe generații de la administrarea medicamentului, ceea ce face adesea foarte dificilă cercetarea epidemiologică a acestui tip de reacții adverse.

Reacțiile adverse cancerigene constau în producerea de cancere sub efectul medicamentelor. Este de asemenea obligatorie cercetarea

cancerogenității la animale de laborator iar medicamentele dovedite cancerigene nu sunt permise în terapia umană. La fel ca în situațiile precedente însă există cazuri de medicamente cancerigene admise în terapia umană, cum este situația medicamentelor anticanceroase care sunt sigur cancerigene. Uneori se poate întâlni situația în care un bolnav vindecat de un cancer prin tratament anticanceros să dezvolte un al doilea cancer posibil datorat medicamentelor anticanceroase cu care a fost tratat primul cancer.

4.3. Reacțiile adverse idiosincrazice apar de obicei la doze mici, dar numai la anumite persoane care prezintă o sensibilitate (responsivitate) crescută la anumite substanțe. De regulă, această sensibilitate este determinată genetic. În funcție de deficitul genetic aceste reacții adverse se pot manifesta ca și o intoxicație cu medicamente, deși s-au administrat doze mici sau se pot manifesta complet diferit față de efectele obișnuite ale medicamentului. Cele care se manifestă ca o intoxicație se datorează de obicei unui deficit genetic al enzimei care intervine în metabolismul medicamentului.

4.4. Reacțiile alergice sunt efecte nocive datorate intervenției unor mecanisme imune. Ele se produc la doze foarte mici de medicament, dacă persoana a fost sensibilizată în prealabil la medicamentul respectiv. Aceste reacții implică un mecanism imun antigen - anticorp.

De regulă medicamentele sunt antigenice ca atare. Cel mai adesea ele funcționează ca haptene, cuplându-se cu proteinele organismului și modificându-le structura astfel încât nu mai sunt recunoscute ca self, devin antigene. Aceste proteine modificate determină sinteza de anticorpi specifici. Ca haptene pot funcționa și unii metaboliți ai medicamentelor.

Reacția alergică apare la primul contact cu medicamentul, dar la acest prim contact se produce o sensibilizare generatoare de anticorpi. La un nou contact, de obicei după o latență de 7-14 zile, dacă anticorpii sunt în exces, se produce o reacție alergică. Alergia se menține perioade lungi de timp, cel mai adesea toată viața persoanei respective.

Alergia la medicamente este încrucișată pe grupe chimice de

medicamente, o persoană alergică la un medicament fiind adesea alergică la mai mulți produși înrudiți structural cu medicamentul respectiv. Astfel o persoană alergică la o penicilină poate să fie alergică la toate penicilinele, iar o persoană alergică la o sulfamidă poate să fie alergică la toate sulfamidele, inclusiv la unele diuretice cu structură sulfamidică sau la sulfamide antidiabetice.

II. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

1. Organizarea și funcția sistemului vegetativ colinergic (parasimpatic) în organism

Sistemul nervos vegetativ colinergic sau parasimpatic este sistemul format din structurile nervoase care sintetizează, depozitează, utilizează și degradează acetilcolina.

Acetilcolina este sintetizată în citoplasma terminațiilor sinaptice ale neuronilor colinergici. Sinteza are loc sub influența enzimei **acetilcolintransferază** care favorizează formarea unei legături esterice între acidul acetic și colină. Acidul acetic este furnizat în această reacție sub formă de acetil-coenzimă A de către mitocondrii, iar terminațiile presinaptice colinergice sunt bogate în mitocondrii. Colina provine în citoplasma terminației colinergice din mediul înconjurător acestei terminații.

Acetilcolina astfel sintetizată este captată în vezicule de depozit presinaptice. În urma depolarizării membranei presinaptice are loc o creștere a influxului de calciu prin membrana presinaptică ceea ce antrenează o succesiune de evenimente care se vor solda cu eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică.

Acetilcolina eliberată în fanta sinaptică difuzează în spațiul sinaptic și se fixează de receptorii colinergici postsinaptici exercitându-și efectul caracteristic. Efectul acetilcolinei este însă repede terminat prin difuziunea substanței în afara spațiului sinaptic și mai ales prin metabolizarea sa rapidă. Metabolizarea acetilcolinei constă în ruperea legăturii esterice și descompunerea acetilcolinei în cele două componente, acidul acetic și

colina. Acidul acetic este metabolizat pe când colina este repede recaptată în citoplasma terminației presinaptice pentru a fi reutilizată la sinteza de noi molecule de acetilcolină. Hidroliza moleculei de acetilcolină are loc sub influența **acetilcolinesterazei** (colinesterază sau colinesterază adevărată) care se găsește cu precădere în neuronii colinergici. O altă colinesterază mai puțin specifică numită pseudocolinesterază se găsește mai puțin la nivelul neuronilor cât mai ales la nivelul altor țesuturi cum ar fi sânge, ficat (Figura 1.1).

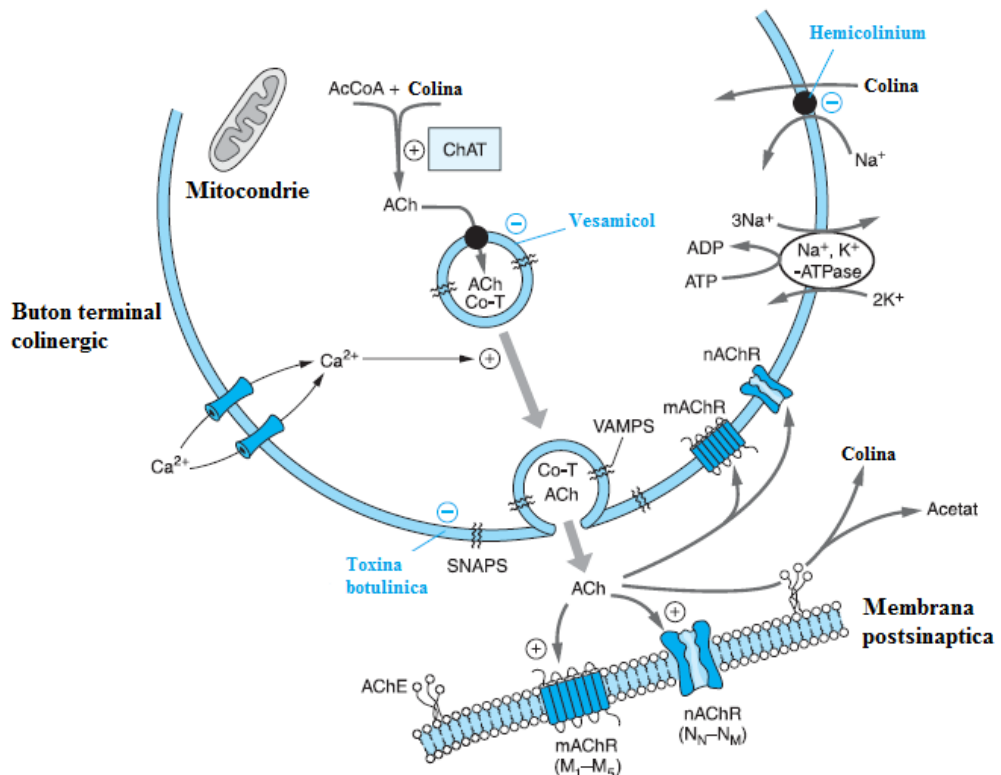


Figura 1.1. Reprezentarea schematică a joncțiunii neuroefectoare colinergice.

Deși metabolizarea acetilcolinei este calea cea mai importantă de inactivare a neurotransmițătorului, nu trebuie neglijat rolul difuziunii acetilcolinei în afara spațiului sinaptic. Acest proces a fost cel care a stat la baza descoperirii acetilcolinei ca neurotransmițător. Inițial, în 1921, Otto Loewi a descoperit că perfuzatul obținut de la un cord de broască care a fost stimulat vagal produce la o a doua broască nestimulată vagal un

răspuns identic cu cel obținut în urma stimulării vagale. Aceasta l-a făcut să considere că stimularea vagală eliberează o anumită substanță chimică care a fost numită inițial *Vagusstoff* (*substanța-vag*) sau parasimpatină. Ulterior, în 1926, Loewi și Sir Henry Dale au identificat parasimpatina ca fiind acetilcolina. Aceste aspecte istorice demonstrează că difuziunea acetilcolinei în afara spațiului sinaptic este atât de importantă încât realizează în afara acestuia concentrații suficient de mari pentru a produce efecte caracteristice stimulării parasimpatice. Desigur la acumularea și persistența acetilcolinei în afara sinapselor contribuie de asemenea faptul că în afara sinapselor nu există acetilcolinesterază care să inactiveze acetilcolina, ci cel mult pseudocolinesterază care are un efect lent.

Efectele acetilcolinei se realizează prin intermediul unor receptori specifici numiți **receptori colinergici**. Cercetarea efectelor diferitelor substanțe agoniste sau antagoniste ale receptorilor colinergici a arătat însă că populația acestor receptori nu este omogenă. Astfel, alcaloidul muscarină conținut în ciuperca *Amanita muscaria*, reproduce numai anumite efecte ale acetilcolinei, pe când alcaloidul nicotină, conținut în planta *Nicotiana tabacum* (planta de tutun), reproduce alte efecte ale acetilcolinei, diferite de cele reproduse de muscarină. Este astfel evident că receptorii colinergici asupra cărora acționează muscarina sunt diferiți, în ceea ce privește structura sterică a situsului receptor, de receptorii asupra cărora acționează nicotina. Receptorii asupra cărora acționează nicotina au fost numiți receptori colinergici de tip nicotinic sau **receptori nicotinici** și notați cu N, pe când receptorii asupra cărora acționează muscarina au fost numiți receptori colinergici de tip muscarinic sau **receptori muscarinici** și notați cu M.

Receptorii nicotinici sunt situați în sistemul nervos central și în majoritatea sinapselor periferice ale neuronilor situați în sistemul nervos central și care trimit terminații axonale în periferie cum sunt sinapsele neuromusculare (plăcile motorii) ale fibrelor motorii somatice, sinapsele ganglionare ale fibrelor preganglionare atât simpatice cât și parasimpatice, sinapsele fibrelor care inervează glanda medulosuprarenală considerată un mare ganglion simpatic modificat. Există două tipuri de receptori nicotinici, unii situați la nivelul ganglionilor

vegetativi, atât simpatici cât și parasimpatici și la nivelul glandei medulosuprarenale, numiți **receptori nicotini ganglionari** notați cu N_N (indicele N provine de la *nodulus* = ganglion) și alții situați la nivelul sinapselor neuromusculare somatice (plăcilor motorii), numiți **receptori nicotini musculari** notați cu N_M (indicele M provenind de la *musculus* = mușchi). **Receptorul nicotinic** este un canal ionic pentru sodiu (figura 2 și 3).

Receptorii muscarinici spre deosebire de receptorii nicotini, fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteinele G. Prin clonare s-a putut cunoaște suficient de clar structura acestor receptori. Se știe astăzi că există cel puțin cinci tipuri distincte de receptori muscarinici notați cu M_{1-5} (figura 1.2 și 1.3).

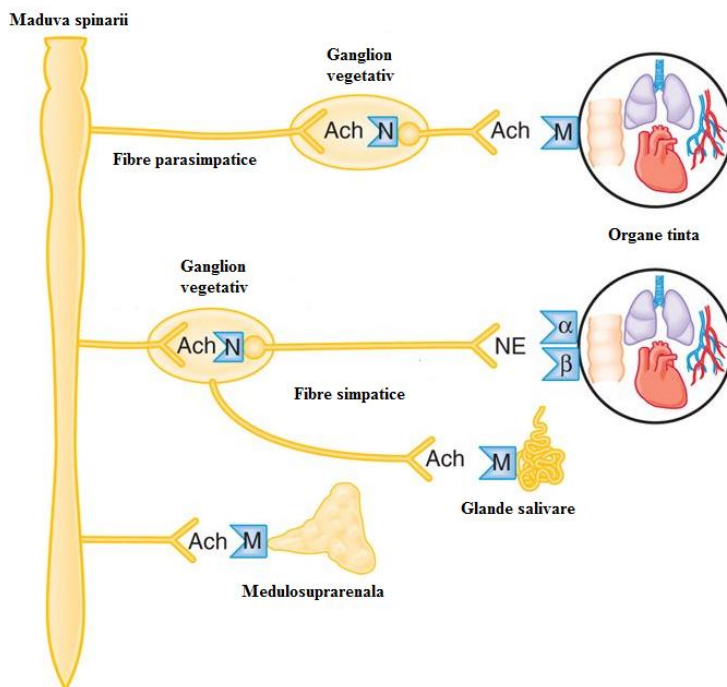


Figura 1.2.
Distribuția schematică a sinapselor cu transmitere colinergică în organism

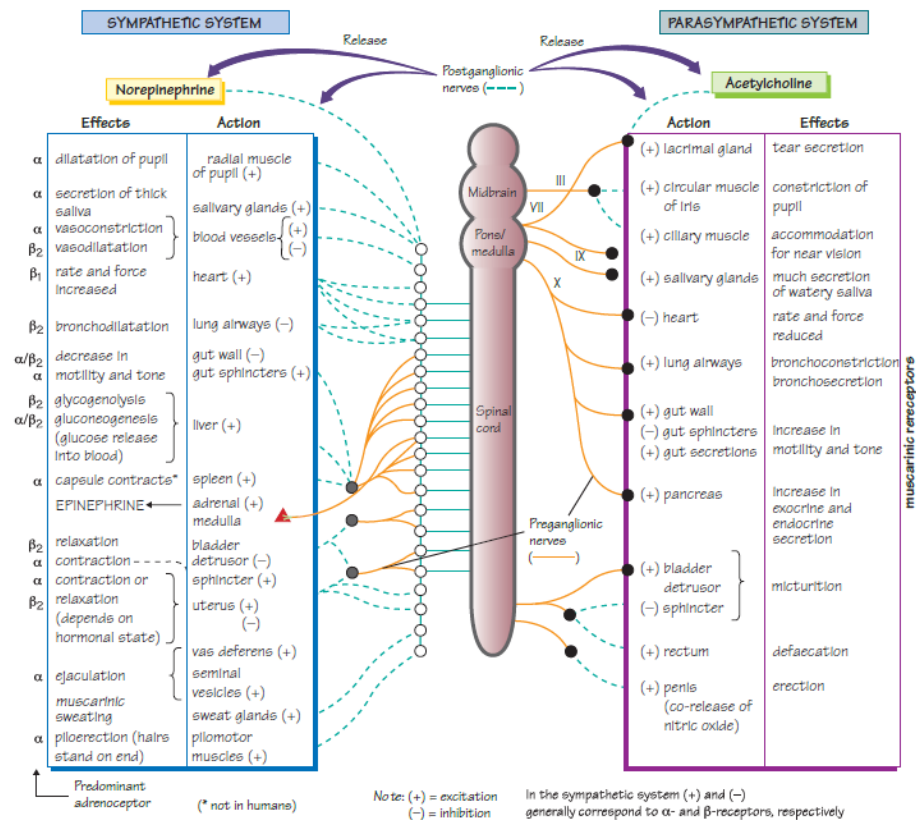


Figura 1.3. Distribuția comparativă a fibrelor vegetative colinergice (parasimpatice) și adrenergice (simpatice) în organism

Efectele acetilcolinei asupra organismului depind de distribuția diverselor tipuri de receptori colinergici în diferite aparate și sisteme. La nivelul sistemului nervos central, în diverse structuri, există toate tipurile de receptori colinergici, atât muscarinici cât și nicotinici.

Receptorii muscarinici se găsesc cu precădere la nivelul sinapselor parasimpatice neuroefectorii. La nivelul **tubului digestiv** acetilcolina are în general efecte stimulante. Ea determină creșterea secrețiilor digestive, inclusiv de acid clorhidric și pepsină la nivelul stomacului, favorizează golirea stomacului, crescând peristaltica gastrică și relaxând pilorul, accelerează tranzitul intestinal, accelerând mișcările peristaltice și relaxând sfincterele. Tot efecte stimulante prezintă acetilcolina asupra

bronhiilor, producând bronhoconstricție și creșterea secreției traheo-bronșice, asupra **ureterelor**, cărora le crește peristaltica, și asupra **organelor cavitare**, vezică biliară și vezică urinară, cărora le favorizează evacuarea conținutului prin contracția musculaturii vezicale și relaxarea sfincterelor. Există de asemenea receptori muscarinici la sinapsele simpatice de la nivelul glandelor sudoripare prin intermediul cărora acetilcolina determină creșterea secreției sudorale. Asupra aparatului cardiovascular acetilcolina are în general efecte deprimante. Ea scade frecvența cordului, scade excitabilitatea, scade viteza de conducere atrioventriculară și scade contractilitatea fibrei miocardice. Aceste efecte sunt prezente însă numai la nivelul **atriilor și porțiunii superioare a joncțiunii atrioventriculare**, ventriculii nefiind inervați vagal (parasimpatic). Asupra **vaselor** sanguine acetilcolina produce vasodilatație, dar acest efect este datorat eliberării de monoxid de azot (NO) de la nivelul celulelor endoteliale, probabil prin stimularea monoxide de azot sintetazei endoteliale (eNOS). Asupra **ochiului** stimularea receptorilor muscarinici determină contracția musculaturii circulare a irisului cu producerea de mioză, contracția musculaturii ciliare cu bombarea cristalinului și fixarea acestuia pentru privirea de aproape, scăderea presiunii intraoculare prin favorizarea resorbției umorii apoase, creșterea secreției lacrimale.

Există foarte multe modalități de interferare farmacologică a sistemului colinergic. Agoniștii receptorilor muscarinici produc în general efecte asemănătoare creșterii tonusului sistemului nervos parasimpatic, motiv pentru care aceste substanțe se numesc de obicei **substanțe parasimpatomimetice**. Antagoniștii sau blocanții receptorilor muscarinici produc în general efecte asemănătoare cu diminuarea sau înlăturarea tonusului parasimpatic, motiv pentru care se numesc de obicei **parasimpatolitice**.

2. Parasimpatomimeticele sau colinomimetice

Medicamentele parasimpatomimetice cuprind o serie de substanțe capabile să stimuleze receptorii colinergici muscarinici și care administrate

pot produce efecte asemănătoare stimulării sistemului nervos parasimpatic. În această grupă sunt cuprinși esteri ai colinei precum și o serie de alcaloizi agoniști ai receptorilor muscarinici. În principiu efectele acestor medicamente sunt dependente de: sensibilitatea receptorilor colinergici la aceste substanțe, selectivitatea substanței față de receptorii colinergici, capacitatea substanței de a ajunge la locul de acțiune, intervenția mecanismelor de autoreglare, viteza și modul în care este metabolizată substanța în organism, calea de administrare etc.

În mod tradițional prima substanță parasimpatomimetică analizată este **acetilcolina** administrată din afara organismului deși nu este avantajoasă ca medicament, în principal datorită spectrului foarte larg de activitate, efectului foarte rapid și duratei foarte scurte a efectului. Totuși, cunoașterea efectelor acetilcolinei administrate din afara organismului permite o mai bună înțelegere a efectelor celorlalte substanțe care influențează sistemul colinergic.

Acetilcolina, având o structură cuaternară de amoniu, deci polară, traversează cu dificultate membranele celulare ceea ce face ca substanța să nu aibă efecte sistemice dacă este administrată pe cale orală. Administrată pe cale intravenoasă, acetilcolina prezintă în principal efecte muscarinice și mai puțin efecte nicotinic, deoarece receptorii nicotinici sunt mai puțin sensibili la acțiunea acetilcolinei. Practic efectele nicotinic ale acetilcolinei pot fi evidențiate numai dacă se fac anumite artificii experimentale. Spre exemplu, dacă se administrează acetilcolină în artera care irigă un mușchi se poate obține contracția mușchiului respectiv. Sau dacă se administrează doze mari de acetilcolină la animalul tratat cu atropină, substanță care blochează selectiv receptorii muscarinici, se poate obține creșterea presiunii sanguine, ca urmare a stimulării receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici cu eliberarea de noradrenalină în sinapsele simpatic neuroefectorii și a stimulării receptorilor nicotinici de la nivelul glandei medulosuprarenale cu eliberarea în sânge de adrenalină și noradrenalină.

După administrarea intravenoasă primii și cei mai accesibili receptori muscarinici sunt receptorii extrasinaptici situați la nivelul celulelor endoteliale. Prin intermediul acestor receptori acetilcolina determină

sinteza și eliberarea de oxid de azot (NO) sau factor de relaxare endotelială care difuzează rapid la nivelul fibrelor musculare netede ale vaselor unde, prin intermediul unui mecanism GMPc dependent, determină relaxarea acestora și vasodilatație. Dacă se administrează la un animal lipsit de endoteliul vascular acetilcolina determină vasoconstricție prin stimularea unor receptori muscarinici situați în membrana fibrelor musculare netede vasculare, probabil tot receptori extrasinaptici deoarece se apreciază că vasele sanguine sunt lipsite de inervație parasimpatică. Efectul vasodilatator al acetilcolinei este de scurtă durată, substanța fiind relativ repede metabolizată în sânge de către pseudocolinesterază. În cazul unor doze mici, vasodilatația provocată de acetilcolină declanșează reflexe simpatice cu producerea de tahicardie, substanța neavând timpul necesar să acționeze și asupra receptorilor muscarinici de la nivelul cordului înainte de a fi metabolizată. La doze mai mari, acetilcolina ajunge să stimuleze și receptorii muscarinici de la nivelul cordului astfel încât la aceste doze vasodilatația este însoțită de bradicardie. Alte efecte muscarinice pot fi produse de acetilcolină la doze mari în funcție de capacitatea medicamentului de a pătrunde la locul unde sunt situați receptorii. În general alte efecte ale acetilcolinei decât cele cardiovasculare, dacă apar, se manifestă pe o perioadă de timp cel mult egală cu durata prezenței acetilcolinei în sânge, deoarece la nivelul sinapselor, acetilcolinesteraza inactivează acetilcolina cu o viteză mult mai mare decât pseudocolinesteraza. În cursul unei administrări intravenoase la om spre exemplu, pe lângă efectele caracteristice vasodilatației, cum ar fi, scăderea tensiunii arteriale, roșeața pielii cu senzație de căldură sau chiar creșterea temperaturii cutanate și, eventual cefalee, se pot înregistra fenomene precum hipersalivația și hipersudorația care dispar practic odată cu oprirea perfuziei. Acetilcolina nu străbate bariera hematoencefalică astfel încât substanța nu prezintă efecte nervos centrale. Dacă se administrează în instilații conjunctivale acetilcolina prezintă efectele oculare caracteristice acetilcolinei endogene și anume mioză, contracția musculaturii ciliare cu bombarea cristalinului și fixarea privirii pentru vederea de aproape, scăderea presiunii intraoculare, creșterea secreției lacrimale.

Pe parcursul timpului s-au sintetizat o serie de **esteri ai colinei** cu structură chimică foarte apropiată de a acetilcolinei, cum ar fi metacolina, carbacolul și betanecolul. Acești esteri sunt mai puțin sensibili la acțiunea colinesterazelor ceea ce le asigură o persistență de mai lungă durată în organism. Interesul terapeutic pentru aceste substanțe este astăzi limitat. Singura substanță rămasă în practica medicală este **carbacolul (Miostat^R)** indicat în **tratamentul glaucomului**. Pentru această indicație carbacolul se administrează în instilații conjunctivale sub formă de soluție oftalmică de concentrație de 4%. Efectele secundare pentru această utilizare sunt foarte rare și constau în fenomene oculare (dureri oculare și hiperemie conjunctivală).

Există de asemenea o serie de substanțe naturale cu proprietăți parasimpatomimetice. Interes terapeutic prezintă doar pilocarpina.

Numele **pilocarpinei** provine de la arbustul din genul *Pilocarpus*, care crește în America de Sud, în frunzele căruia este conținută. Băștinașii știau de foarte multă vreme că masticarea frunzelor acestor arbuști produce stimularea salivăției. Pilocarpina (Apicarpin^R) este utilizată în principal ca antiglaucomatos și este administrată în instilații conjunctivale sub formă de soluție oftalmică de concentrație 0,5-4%. Pe această cale medicamentul produce efecte muscarinice tipice care constau în contracția mușchiului circular al irisului cu producerea de mioză, contracția mușchiului ciliar cu bombarea cristalinului și fixarea vederii pentru aproape (falsă miopie), și favorizarea rezorbției umorii apoase cu scăderea presiunii intraoculare care este în fapt efectul terapeutic căutat în tratamentul glaucomului. Pilocarpina este considerată în general medicamentul antiglaucomatos de primă alegere mai ales în formele ușoare de glaucom. Principalele reacții adverse sunt cele legate de tulburările de acomodatie și mai puțin de mioză. Mai pot să apară de asemenea hiperemie conjunctivală și hiperlacrimație. Pe cale sistemică pilocarpina este puțin folosită din cauza toxicității sale relativ mari. Există studii privind utilizarea pilocarpinei pe cale orală în doză de 5-10 mg pentru o dată pentru tratamentul xerostomiei care poate să apară după tratamentul radioterapic aplicat la nivelul capului și gâtului sau în sindromul Sjogren, când medicamentul poate crește secreția salivară.

3. Anticolinesterazicele

Anticolinesterazicele sunt un grup de substanțe care inhibă activitatea acetilcolinesterazei. Prima substanță cunoscută este un alcaloid din planta *Physostigma venenosum*, numită ezerină sau fizostigmină, utilizat prin tradiție în Africa de Vest ca otravă judiciară. Ulterior au apărut substanțe de sinteză, mai bine suportate decât ezerina și cu utilizări terapeutice. În perioada premergătoare primului război mondial s-au sintetizat astfel de substanțe, dar mai toxice, utilizate ca insecticide, iar în timpul primului război mondial s-au sintetizat foarte multe substanțe anticolinesterazice extrem de toxice în scopul utilizării lor ca substanțe toxice de luptă.

Acetilcolinesteraza (AChE) este enzima care degradează acetilcolina din fanta sinaptică având un rol extrem de important în terminarea efectului farmacologic al acetilcolinei. În esență degradarea acetilcolinei se desfășoară în două etape. Într-o primă etapă are loc hidroliza moleculei de acetilcolină, eliberarea colinei și fixarea covalentă a grupării acetyl de enzimă sub formă de acetyl-AChE. În a doua etapă are loc desfacerea legăturii covalente dintre gruparea acetyl și AChE cu reactivarea enzimei. Întregul proces se desfășoară extrem de rapid necesitând aproximativ 150 microsecunde ($\mu\text{sec.}$).

Unele din substanțele anticolinesterazice sunt **esteri ai acidului carbamic**. Astfel sunt spre exemplu *ezerina sau fizostigmina*, care are structură aminică și *neostigmina*, care are structură cuaternară de amoniu. Aceste substanțe sunt hidrolizate de AChE în mod similar acetilcolinei, numai că, de această dată, din proces rezultă carbamil-AChE. Desfacerea legăturii covalente dintre gruparea carbamil și enzimă este un proces mult mai dificil care necesită un timp îndelungat, în general în jur de 2-6 ore. Pe toată această perioadă cât enzima este carbamilată, AChE este inactivă.

O a doua grupă de substanțe anticolinesterazice, numite **organofosforice**, au structură de alchilfosforil. La fel ca în cazurile precedente aceste substanțe sunt hidrolizate de AChE, din proces

rezultând dialchilfosforil-AchE. Desfacerea legăturii covalente dintre gruparea dialchilfosforil și enzimă este extrem de dificilă necesitând uneori sute de ore, perioadă în care enzima este inactivă. Reactivarea AchE necesită un timp atât de îndelungat încât dispariția efectului organofosforicelor are loc practic prin sinteza de noi molecule de AchE. Există unele substanțe numite **oxime**, cum ar fi **obidoxima și pralidoxima**, care accelerează procesul de desfacere a legăturii covalente dintre gruparea dialchilfosforil și AchE. Aceasta reactivează enzima, motiv pentru care oximele mai sunt cunoscute și sub numele de **reactivatori de colinesterază** și pot fi utile în tratamentul intoxicației cu organofosforice. În timp este posibil ca radicalul dialchilfosforil să piardă o grupare alchil, ceea ce împiedică efectul oximelor. Acest proces de creștere a rezistenței față de efectul oximelor este denumit de obicei proces de îmbătrânire.

În fine există un al treilea tip de substanțe anticolinesterazice cu structură de **cuaternară de amoniu**, care prezintă o grupare esterică, cum este spre exemplu *edrofoniu*. Aceste substanțe nu sunt lizate de enzimă dar se fixează reversibil de AchE de același situs ca și acetilcolina împiedicând prin competiție fixarea acetilcolinei de enzimă. Efectul lor este de foarte scurtă durată. În baza acestor mecanisme de acțiune se poate aprecia că unele anticolinesterazice, cum sunt alcoolii cuaternari de amoniu și carbamații, au un efect de scurtă durată, pe când compușii organofosforici au un efect de foarte lungă durată.

Prin tradiție anticolinesterazicele cu durată scurtă de acțiune sunt numite și **anticolinesterazice reversibile**, pe când anticolinesterazicele cu durată foarte lungă de acțiune sunt numite și **anticolinesterazice ireversibile**.

Farmacocinetica acestor medicamente depinde în mare măsură de polaritatea moleculei dar și de mecanismul de acțiune, deoarece, după cum s-a văzut mai sus, în fapt mecanismul lor de acțiune este în egală măsură și o modalitate de metabolizare a acestor substanțe.

a) Substanțele cu structură cuaternară de amoniu, cum este *neostigmina*, străbat cu dificultate membranele biologice. Ele se absorb cu dificultate din tubul digestiv și nu străbat bariera hematoencefalică.

Dispariția lor din organism se face în principal prin metabolizare atât de către AchE în cadrul mecanismului lor de acțiune farmacodinamică, cât și de către alte colinesteraze din sânge. Durata efectului este corelată în bună măsură cu persistența substanței în organism.

b) Substanțele nepolare cum sunt fizostigmina și compușii organofosfoici străbat cu ușurință membranele biologice, se absorb digestiv și străbat bariera hematoencefalică. Substanțele organofosforice se absorb extrem de bine indiferent de calea de administrare, orală, respiratorie, cutanată sau mucoasă, și pătrund extrem de bine în creier. Eliminarea lor din organism se face prin metabolizare de către AchE și de către alte esteraze din sânge. Durata efectului organofosforicelor este de obicei mult mai lungă decât persistența substanței în organism, durata efectului acestor substanțe depinzând de timpul necesar reactivării AchE. Durata efectului fizostigminei depinde în bună măsură de persistența substanței în organism.

Efectele farmacodinamice ale acestor substanțe depind de mulți factori care țin atât de organism cât și de particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale substanței. Inhibarea activității AchE are drept consecință acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică și creșterea persistenței acesteia la locul de acțiune. Aceasta face ca substanțele anticolinesterazice să prezinte efecte colinergice la nivelul tuturor sinapselor care utilizează acetilcolina ca neurotransmițător. Efectele vor fi în principiu cu atât mai intense cu cât tonusul colinergic este mai intens în structurile respective. Structurile care sunt practic întotdeauna influențate de către toate anticolinesterazicele sunt musculatura striată (efecte nicotinic prin acumularea de acetilcolină la placa motorie), tubul digestiv și vezica urinară (efecte muscarinice). În funcție de substanță și de doză pot să apară însă și alte efecte colinergice. Medicamentele cu structură cuaternară de amoniu, cum este neostigmina, au mai puține și mai slab exprimate efectele sistemice și nu prezintă efecte nervos centrale, cele mai intense efecte ale neostigminei fiind la nivelul musculaturii striate și tubului digestiv. Medicamentele liposolubile, cum sunt ezerina și organofosforicele prezintă o gamă foarte largă de efecte sistemice precum și efecte nervos centrale, ceea ce le crește toxicitatea. Compușii

organofosforici, care au o durată de acțiune incomparabil mai lungă decât ezerina, au efecte mult mai intense și de mai lungă durată decât ezerina ceea ce le crește extrem de mult toxicitatea. Toxicitatea acestor substanțe este atât de mare încât nu pot fi utilizate ca medicamente, ele fiind interesante numai din punct de vedere toxicologic.

Utilizarea acestor substanțe depinde de particularitățile lor farmacodinamice, farmacocinetice și toxicologice. **Neostigmina** este una din cele mai puțin toxice anticolinesterazice și se poate utiliza ca medicament pe cale sistemică, în principal pentru *tratamentele miasteniei gravis* dar și în alte situații clinice cum ar fi cele care impun o creștere a tranzitului intestinal, o creștere a activității vezicii urinare, sau pentru tratamentul intoxicației cu curarizante antidepolarizante. **Edrofoniu** are un efect de foarte scurtă durată și este utilizat sistemic pentru diagnosticul funcțional al *miasteniei gravis* și în cardiologie pentru tratamentul tahicardiei paroxistice supraventriculare. **Fizostigmina sau ezerina**, datorită liposolubilității ei prezintă mult mai frecvente și grave reacții adverse decât neostigmina sau edrofoniu astfel încât nu poate fi utilizată sistemic, deși efectul său este tot reversibil ca și în cazul neostigminei. Ezerina se utilizează în instilații conjunctivale pentru tratamentul glaucomului. **Tacrina și Donepezilul** sunt anticolinesterazice care străbat cu ușurință bariera hematoencefalică și, aparent, prezintă oarecare selectivitate față de AchE cerebrală, ceea ce permite utilizarea lor pentru tratamentul bolii Alzheimer (a se vedea Medicația bolii Alzheimer). În fine **anticolinesterazicele organofosforice** sunt foarte liposolubile, pătrund cu ușurință în majoritatea țesuturilor și organelor și au un efect de foarte lungă durată, ceea ce face ca toxicitatea lor să fie extrem de mare. Ele nu se pot utiliza ca medicamente. Unele au fost utilizate ca insecticide, astăzi fiind interzisă utilizarea lor, iar altele au fost sintetizate ca substanțe toxice de luptă.

Anticolinesterazicele cu durată scurtă de acțiune, numite și anticolinesterazice reversibile au ca principali reprezentanți neostigmina, edrofoniu și ezerina.

Neostigmina crește disponibilul de acetilcolină la nivelul sinapselor colinergice având în acest fel efecte colinomimetice. Aceste efecte se

manifestă în primul rând la nivelul musculaturii striate a tubului digestiv și vezicii urinare.

La nivelul musculaturii striate creșterea disponibilului de acetilcolină și a persistenței acetilcolinei în fanta sinaptică neuromusculară facilitează transmisia sinaptică colinergică. Aceasta permite utilizarea acestui medicament pentru tratamentul *miasteniei gravis*, boală datorată scăderii numărului de receptori N_M , probabil printr-un mecanism imunologic, și caracterizată printr-o oboseală musculară patologică. Administrarea neostigminei înlătură manifestările clinice ale miasteniei. Efectul este atât de caracteristic încât medicamentul poate fi utilizat și ca test diagnostic. Dacă un astfel de test diagnostic este pozitiv tratamentul cu neostigmină se face pe o durată lungă de timp și asigură o activitate a musculaturii striate apropiată de normal, fără să influențeze însă evoluția bolii.

În supradozarea curarizantelor antidepolarizante creșterea disponibilului de acetilcolină produsă de neostigmină determină deplasarea prin competiție a moleculelor de curarizant de pe receptorii N_M înlăturând în acest fel efectele acestor curarizante ceea ce permite utilizarea neostigminei ca decurarizant.

Asupra tubului digestiv creșterea disponibilului de acetilcolină determină accelerarea tranzitului gastrointestinal și creșterea secrețiilor digestive, inclusiv a secreției de acid clorhidric. Creșterea tranzitului intestinal poate fi utilă terapeutic pentru tratamentul atoniilor intestinale și ileusului paralytic. În ileusul mecanic însă, accelerarea tranzitului intestinal produsă de neostigmină poate fi atât de importantă încât să evolueze, în condițiile prezenței unui obstacol mecanic, cu ruptură intestinală, astfel încât neostigmina este contraindicată în ileusul mecanic. Pe de altă parte în tratamentul *miasteniei gravis* diarea este o reacție adversă frecvent întâlnită. De asemenea prin creșterea secreției de acid clorhidric neostigmina poate agrava ulcerul gastric sau duodenal.

Asupra vezicii urinare efectele colinergice ale neostigminei constau în favorizarea golirii vezicii urinare și pot fi utile pentru tratamentul atoniilor vezicale cum sunt, spre exemplu, cele întâlnite după unele intervenții chirurgicale (atonii vezicale postoperatorii).

Alte efecte ale neostigminei sunt de asemenea colinergice și pot

consta în bronhospasm, creșterea secreției bronșice, bradicardie, scăderea vitezei de conducere atrioventriculare și mai puțin scăderea forței de contracție a miocardului (ventriculii nu sunt practic inervați vagal). Acestea se constituie în general ca reacții adverse. Ca urmare neostigmina este contraindicată în astmul bronșic și unele boli cardiace cum ar fi blocul atrioventricular și bradicardia.

Este de remarcat că efectele neostigminei asupra musculaturii striate sunt produse de către acetilcolină prin intermediul receptorilor nicotiniци N_M când celelalte efecte discutate sunt produse prin intermediul receptorilor lor muscarinici (M). Aceasta face ca blocarea receptorilor muscarinici prin atropină să antagonizeze efectele neostigminei asupra tubului digestiv, aparatului urinar, bronhiilor și cordului, fără să influențeze efectele asupra musculaturii striate. Această asociere este utilă în tratamentul *miasteniei gravis* sau ca în utilizarea acestei substanțe ca decurarizant, ceea ce crește semnificativ suportabilitatea neostigminei.

Din punct de vedere farmacocinetic polaritatea mare a moleculei de neostigmină face ca medicamentul să traverseze cu dificultate membranele biologice. Absorbția digestivă este slabă apreciindu-se că doza de 1 mg administrată intravenos este echivalentă terapeutic cu doza de 15 mg administrată pe cale orală. Nu străbate practic bariera hematoencefalică ceea ce face să fie lipsită de efecte nervos centrale. Se elimină din organism în principal prin metabolizare sub acțiunea AchE și a unor esteraze din sânge. În diagnosticul funcțional al miasteniei gravis se administrează obișnuit pe cale intravenoasă. Dacă administrarea intravenoasă de neostigmină înlătură (deobicei spectaculos) oboseala musculară caracteristică miasteniei, se poate continua cu tratamentul de fond al acestei boli. În tratamentul de fond neostigmina se administrează pe cale orală pe o perioadă nedefinită de timp. Ca decurarizant de obicei se administrează pe cale intravenoasă. Pentru celelalte indicații se administrează pe o cale aleasă în funcție de contextul clinic.

Edrofoniul are în principiu aceleași efecte cu neostigmina dar de durată mai scurtă ceea ce nu permite utilizarea acestui medicament ca tratament de lungă durată al *miasteniei gravis*. De asemenea și pentru

celelalte indicații discutate la neostigmină edrofoniul este considerat neavantajos tot datorită duratei scurte de acțiune. Edrofoniul poate fi însă foarte util pentru diagnosticul funcțional al *miastniei gravis*, administrarea sa intravenoasă înlăturând (de obicei spectaculos) simptomatologia caracteristică acestei boli. Dacă testul la edrofoniu este pozitiv tratamentul de fond al miasteniei se face însă tot cu neostigmină. Edrofoniul este uneori preferat neostigminei ca test diagnostic datorită duratei scurte a efectului ceea ce îl face mai suportabil decât neostigmina în caz de test negativ. Edrofoniul este de asemenea utilizat uneori pentru tratamentul (oprirea crizei) tahicardiei paroxistice supraventriculare. Administrarea sa intravenoasă, prin creșterea disponibilului de acetilcolină la nivelul cordului, determină modificări de aceeași natură cu manevrele vagale, a căror eficacitate este bine documentată în oprirea unei tahicardii paroxistice supraventriculare, dar foarte probabil efectul edrofoniului este mult mai intens decât efectul unei manevre vagale.

Fizostigmina, datorită liposolubilității sale, este mult mai toxică decât neostigmina sau edrofoniul astfel încât substanța nu poate fi administrată sistemic. Medicamentul se utilizează în instilații conjunctivale pentru tratamentul glaucomului având efecte foarte asemănătoare pilocarpinei. Spre deosebire de pilocarpină ezerina este însă ușor iritantă, ceea ce face să fie în general mai puțin preferată comparativ cu pilocarpina. Au existat de asemenea încercări de utilizare a ezerinei pentru tratamentul bolii Alzheimer având în vedere că ezerina străbate bariera hematoencefalică și are efecte nervos centrale. După apariția tacrinei și donepezilului, mai bine suportate, această utilizare a ezerinei a fost însă abandonată.

Anticolinesterazicele cu durată lungă de acțiune, cu structură organofosforică numite de asemenea anticolinesterazice ireversibile sunt atât de toxice încât nu se pot utiliza ca medicamente. Ele prezintă numai interes toxicologic. Unele, cum ar fi parationul sau malationul, se utilizează ca insecticide. Altele au fost sintetizate în timpul celui de-al doilea război mondial ca substanțe toxice de luptă. Astfel sunt somanul, sarinul și

tabunul, studiate de germani, sau diizopropil fluorofosfatul (DFP), studiat de americani și englezi, numite uneori impropriu gaze toxice de luptă, toxice nervoase, sau gaze nervoase, deși sunt lichide volatile.

Intoxicația acută este posibilă, în principiu, accidental, în cazul personalului care utilizează necorespunzător astfel de insecticide, în caz de război (deși prin convențiile internaționale sunt interzise astfel de mijloace de luptă) sau dacă se utilizează în scop terorist. Liposolubilitatea foarte mare face ca aceste substanțe să se absoarbă foarte bine pe orice cale de administrare, inclusiv prin tegumente și mucoase. De asemenea pătrund foarte bine în creier. Persoana intoxicată prezintă fenomene colinergice generalizate de o mare gravitate, intoxicația fiind letală. Tipic bolnavul este în comă, prezintă hipotensiune arterială cu bradicardie, pupilele sunt miotice și prezintă hipersecreție abundentă a tuturor glandelor exocrine: hipersudorație, hiperlacrimație, sialoree, rinoree, bronhoree, etc. Tubul digestiv este stimulat prezentând diaree, uneori cu incontinență fecală și urinară. Poate prezenta fasciculații musculare și chiar convulsii care ulterior pot evolua către paralizia musculaturii striate. În funcție de cantitatea de toxic din organism simptomatologia poate fi exprimată parțial.

Tratamentul intoxicației cu organofosforice presupune măsuri specifice și măsuri generale. Cea mai importantă măsură specifică constă în administrarea de atropină în doze foarte mari. Cel mai adesea se administrează injecții intravenoase cu 1-2 mg atropină repetate la fiecare 5-10 minute până la apariția fenomenelor de atropinizare (spre exemplu midriaza). Atropina înlătură toate manifestările muscarinice ale intoxicației și are importanță vitală în tratamentul acestei intoxicații. O altă măsură specifică constă în administrarea de reactivatori de colinesterază (oxime) care sunt utili și necesari dar probabil importanța lor este mai mică decât importanța atropinei în această terapie. Oximele trebuiesc administrate precoce, înaintea instalării fenomenului de îmbătrânire. Dintre măsurile generale un loc important îl ocupă înlăturarea toxicului prin mijloace adaptate căii de pătrundere a toxicului în organism. Întrucât cel mai adesea toxicul pătrunde prin tegumente sau mucoase, un loc important îl ocupă înlăturarea îmbrăcăminții și spălarea tegumentelor (și a părului

capului). Poate să fie nevoie de asemenea de spălături gastrice în funcție de situație. Alte măsuri terapeutice se aplică în funcție de necesități: aspirație traheobronșică sau chiar respirație asistată, menținerea tensiunii arteriale și anticonvulsivante, etc.

4. Utilizarea terapeutică a parasimpatomimeticelor și anticolinesterazicelor în medicina dentară

În principiu toate medicamentele parasimpatomimetice și anticolinesterazice sunt capabile să stimuleze secreția salivară. Xerostomia este întâlnită în practica dentară ca simptom al sindromului Sjogren, după tratamentul radioterapic aplicat la nivelul capului și gâtului și la pacienții care urmează un tratament cu medicamente care blochează receptorii muscarinici. Agoniștii receptorilor muscarinici sunt utili în stimularea secreției salivare atâta timp cât există țesut glandular viabil și când nu există contraindicații pentru folosirea lor. Cele mai importante contraindicații ale acestor medicamente sunt: sindromul de vezică urinară hiperreactivă, obstrucții ale tractului urinar, hiperreactivitatea traheobronșică, boli obstructive pulmonare, insuficiența cardiacă acută, spasm intestinal, hipertiroidism, irita acută.

Pot fi utile în tratamentul xerostomiei:

- ✓ Pilocarpina administrată în doză de 5-10 mg de trei ori pe zi, cu 30 minute înainte de masă;
- ✓ Cevimelina, agonist muscarinic predominant pe receptorii M1 și M3, se administrează în doză de 30 mg de trei ori pe zi.

5. Parasimpatoliticele

Medicamentele parasimpatolitice cuprind un grup de substanțe chimice naturale, de semisinteză sau sintetice care blochează receptorii muscarinici. Blocarea acestor receptori are în principiu efecte asemănătoare diminuării sau înlăturării tonusului parasimpatic al organismului.

Cel mai vechi medicament parasimpatolitic, care este în același timp parasimpatoliticul de referință, este **atropina** sau hiosciamina. Este un alcaloid conținut în unele plante cum sunt *Atropa belladonna* și *Datura stramonum*, iar din punct de vedere chimic este esterul acidului tropic cu o bază organică complexă numită tropină.

Farmacocinetic, structura aminică nepolară conferă moleculei liposolubilitate care îi permite să traverseze cu ușurință membranele biologice. Medicamentul se absoarbe bine din tubul digestiv și la nivelul mucoaselor dar străbate relativ greu tegumentele cu excepția tegumentului situat posterior de lobul urechii. Pătrunde bine în majoritatea țesuturilor și străbate bariera hematoencefalică. Eliminarea medicamentului din organism se face în proporție de 60% prin excreție urinară restul fiind metabolizat prin hidroliză și conjugare. Animalele rozătoare prezintă o atropinesterază (atropinază) care metabolizează și elimină rapid substanța din organism, ceea ce face ca aceste animale să suporte doze mari de atropină. Este foarte probabil un mecanism adaptativ la modul lor de hrănire. Timpul de înjumătățire este în jur de 2 ore, dar la nivelul ochiului medicamentul persistă mult mai multă vreme (aproximativ 7 zile). Toate acestea fac ca atropina să acționeze asupra multor organe, aparate și sistme.

Efecte farmacologice:

La nivelul **cordului** crește frecvența cardiacă producând tahicardie, crește excitabilitatea fibrelor miocardice, crește viteza de conducere atrioventriculară, crește contractilitatea fibrelor atriale și scade intensitatea reflexelor vagale. Toate aceste efecte sunt prezente numai la nivelul atriilor și porțiunii superioare a joncțiunii atrioventriculare, restul cordului nefiind inervat vagal. În general, la doze terapeutice, efectele atropinei asupra cordului nu sunt atât de importante încât să producă modificări ale tensiunii arteriale. Tahicardia constă în creșterea frecvenței cardiace de repaus dar nu și a frecvenței maxime de efor. Efectul tahicardizant poate fi util terapeutic în tratamentul unor bradicardii excesive, în special în bradicardia care poate fi produsă de digitalice, medicamente care cresc tonusul vagal. La nivelul joncțiunii atrioventriculare atropina crește viteza de conducere, efect care poate

fi util terapeutic în tratamentul unor blocuri atrioventriculare (este eficace de elecție în tratamentul blocului digitalic). Diminuarea intensității reflexelor vagale permite utilizarea atropinei pentru prevenirea stopului cardiac reflex care poate să apară în cursul unor manevre cum ar fi puncția pleurală, administrarea intravenoasă a unor substanțe de contrast, precum și utilizarea atropinei ca preanestezic.

Asupra **aparatului digestiv** efectele atropinei sunt multiple. La nivelul cavității bucale medicamentul scade secreția salivară, uscăciunea gurii fiind efect nedorit comun al medicamentului. Uneori scăderea secreției salivare este atât de importantă încât determină tulburări de vorbire. La nivelul stomacului inhibă secreția clorhidropeptică și motilitatea. Scăderea secreției clorhidropeptice permite utilizarea atropinei pentru tratamentul ulcerului gastric sau duodenal, dar medicamentul nu este utilizat în acest scop datorită efectelor nedorite și apariției altor medicamente antiulceroase mai eficiente și mai bine suportate. Asupra intestinului atropina scade motilitatea propulsivă, crește tonusul sfincterelor și scade secreția intestinală. Diminuarea tranzitului intestinal permite utilizarea atropinei ca antidiareic. În alte condiții diminuarea tranzitului intestinal determină constipație considerată reacție adversă.

Asupra **aparatului respirator** atropina scade secrețiile și relaxează musculatura bronșică. Sunt diminuate secrețiile salivară, faringiană și traheobronșică iar acest fapt previne apariția laringospasmului în cursul anesteziei generale ceea ce permite utilizarea atropinei ca preanestezic. La bolnavii respiratori scăderea secrețiilor traheobronșice crește vâscozitatea acestora îngreunându-le eliminarea, ceea ce poate avea consecințe negative. Bronhodilatația produsă de atropină a făcut ca acest medicament să fie principalul antiastmatic utilizat înaintea introducerii în terapeutică a adrenalinei (1920). Efectul bronhodilatator este însoțit de frecvente efecte nedorite, ceea ce face ca astăzi atropina să nu mai fie utilizată ca antiastmatic. Există însă alte preparate parasimpatolitice administrate pe cale inhalatorie care sunt folosite ca antiastmatice (ipratropiul).

Asupra **organelor cavitare** atropina determină relaxarea musculaturii propulsive și creșterea tonusului sfincterelor. Efectul este

bine demonstrat asupra aparatului urinar, calice, bazine, uretere și vezică urinară, și permite utilizarea medicamentului pentru tratamentul colicilor renale sau al spasmelor vezicale apărute în cursul infecțiilor urinare sau al unor manevre urologice. Îngreunarea golirii vezicii urinare poate fi însă cauză de glob vezical, în special la bolnavii cu adenom de prostată, boală în care medicamentul este contraindicat. Asupra veziculei biliare efectele sunt probabil neglijabile astfel încât utilizarea medicamentului pentru tratamentul colicilor biliare este probabil discutabilă. Deși uterul este înervat colinergic atropina practic nu influențează motilitatea uterină .

Asupra **ochiului** atropina determină scăderea secreției lacrimale, relaxarea mușchiului circular al irisului și al mușchiului ciliar și creșterea presiunii intraoculare. Efectele sunt prezente numai la dozele terapeutice mari în cazul administrării sistemice dar sunt intense și persistă mai mult de șapte zile în cazul administrării locale, prin instilații conjunctivale. Relaxarea mușchiului circular al irisului determină midriază care, de obicei, este cauză de fotofobie. Midriaza însoțită de paralizia mușchiului ciliar este utilă pentru examenul fundului de ochi. Relaxarea mușchiului ciliar aplatizează cristalinul producând tulburări de vedere. Este împiedicată vederea de aproape, iar obiectele par mai mici decât în realitate. Midriaza și aplatizarea cristalinului prin relaxarea musculaturii ciliare depărtează irisul de cristalin, ceea ce permite utilizarea atropinei pentru profilaxia sinechiilor care pot să apară în cursul iritelor. Creșterea presiunii intraoculare face ca atropina să fie contraindicată la bolnavii cu glaucom.

Asupra **tegumentelor** atropina determină scăderea secreției sudorale cu uscăciunea pielii. În doze mari acest efect determină împiedicarea termolizei, ceea ce la copii poate fi cauză de febră. Compensator se produce vasodilatație pielea dobândind culoare roșie, uneori mimând o erupție cutanată.

Asupra **sistemului nervos central** efectele atropinei sunt multiple, medicamentul străbătând bariera hematoencefalică. Prin blocarea unor receptori muscarinici din creier medicamentul crește tonusul vagal, ceea ce contracarează parțial unele din efectele parasimpatolitice periferice. Blocarea unor receptori muscarinici din corpul striat are efecte

antiparkinsoniene atât în boala Parkinson cât și în tulburările extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice, însă atropina se folosește puțin în acest scop fiind înlocuită de alte medicamente antimuscarinice cu o mai bună penetrabilitate în sistemul nervos central și cu mai puține reacții adverse.

Atropina este unul din medicamentele utilizate încă din antichitate inițial sub forma unor preparate din plante care conțin atropina, ulterior sub forma atropinei pure. Substanța fiind puțin solubilă în apă de obicei se utilizează sub formă de săruri (sulfat, clorhidrat etc). Pentru efecte sistemice medicamentul se poate administra pe cale orală sau injectabilă intravenos sau subcutanat doza variind în general între 0,3 mg și maximum 1 mg pentru o dată fără a se depăși 2 mg pe zi, indiferent de calea de administrare. Există comprimate de atropină, soluție buvabilă de atropină și soluții injectabile de atropină de obicei în concentrație de 0,1%.

Principalele indicații sunt ca preanestezic sau pentru prevenirea reflexelor vagale în cursul unor intervenții terapeutice sau diagnostice (endoscopii, puncții diverse, administrarea de substanțe de contrast, etc), tratamentul intoxicațiilor cu substanțe organofosforice sau cu ciuperci care conțin muscarină. Tratamentul colicilor sau spasmelor diverselor organe cavitare (aparatură urinară, tub digestiv), bradicardie sau bloc atrioventricular, în special cele produse de digitalice. Mai rar se utilizează ca antidiareic sau în hipersudorație.

Cele mai frecvente **efecte nedorite** care pot să apară la dozele terapeutice sunt uscăciunea gurii constipația, midriaza, roșeața tegumentelor și tenesmele vezicale. Rar apar însă fotofobie, cicloplegie, și tahicardie. Reacțiile adverse nervos centrale sunt rare la dozele terapeutice și se manifestă de obicei prin confuzie mintală, dezorientare temporospațială, uneori halucinații vizuale și foarte rar halucinații auditive. Alte reacții adverse sunt posibile dar sunt foarte rare.

Medicamentul este contraindicat în glaucom, hipertiroidie, adenom de prostată, ileus paralytic, stenoză pilorică, tahicardie, infarct miocardic acut și la femeile care alăptează (medicamentul se excretă în laptele matern).

În **oftalmologie** atropina se utilizează în instilații conjunctivale sub formă de soluție oftalmică în concentrație de 0,3-1 %. Soluțiile oftalmice sunt în general de zece ori mai concentrate decât soluțiile pentru administrare sistemică. Principala indicație este pentru tratamentul sinechiilor în irite. Principalele reacții adverse după administrarea conjunctivală sunt fotofobie, tulburări de vedere, scăderea secreției lacrimale. Datorită concentrației mari a soluției utilizate există riscul apariției de reacții adverse sistemice mai ales la copii.

O serie de alte medicamente parasimpatolitice au fost dezvoltate pe parcursul timpului pentru anumite particularități terapeutice, încercându-se să se păstreze sau chiar să se intensifice efectele utile ale atropinei dar să se diminueze reacțiile adverse.

Unul din cei mai utilizați compuși de tip atropinic este **butilscolamina (Scobutil^R)**. Este un antimuscarinic neselectiv la fel cu atropina dar având molecula polară, străbate cu dificultate membranele biologice. Principala utilizare a butilscolaminei este ca antispastic în tratamentul colicilor diverse când se administrează de obicei pe cale injectabilă în doză de 10 mg pentru o dată. Reacțiile adverse sunt cele clasice pentru atropină cu excepția fenomenelor nervos centrale care nu apar în cazul butilscolaminei deoarece medicamentul nu străbate bariera hematoencefalică. Absorbția digestivă a butilscolaminei este neglijabilă astfel încât medicamentul nu are practic efecte sistemice dacă se administrează pe cale orală. Poate fi utilizat pe cale orală pentru tratamentul colicilor intestinale sau ca antidiareic.

O direcție urmărită în dezvoltarea medicamentelor parasimpatolitice a fost utilizarea acestora ca antiulceroase. S-a urmărit în principal creșterea eficacității, creșterea duratei de acțiune și diminuarea reacțiilor adverse și a efectelor nedorite. O primă soluție a reprezentat-o utilizarea compușilor cu structură cuaternară de amoniu cum sunt **propantelina, metantelina, butantelina** ș.a. Aceste medicamente, administrate pe cale orală, blochează receptorii muscarinici de la nivelul stomacului scăzând astfel secreția clorhidropeptică asemănător atropinei. În plus față de atropină pare să intervină și o blocare parțială a unor receptori nicotinici de la nivelul plexurilor

mienterice ceea ce aduce la un efect antisecretor suplimentar. Se apreciază în general că efectul antisecretor al acestor medicamente este mai intens decât al atropinei. Durata efectului acestor medicamente este în general mai mare decât în cazul atropinei, de regulă depășind 6-8 ore. Având molecula polara se absorb greu din tubul digestiv, ceea ce face ca reacțiile adverse sistemice ale acestora să fie foarte puțin exprimate păstrându-se însă reacțiile adverse și efectele nedorite caracteristice parasimpatoliticelor la nivelul tubului digestiv, cum ar fi întârzierea evacuării stomacului și favorizarea refluxului gastroesofagian sau constipația.

O a doua soluție în utilizarea parasimpatoliticelor ca antiulceroase a constituit-o apariția **pirenzepinei**, medicament cu structură cuaternară de amoniu care blochează selectiv receptorii muscarinici de tip M de la nivelul stomacului. Acești receptori se găsesc cu precădere la nivelul ganglionilor vegetativi parasimpatici de la nivelul stomacului. În principiu pirenzepina are efect de scădere a secreției clorhidropeptice de aceeași intensitate cu parasimpatoliticelor cu structură cuaternară de amoniu, dar blocând selectiv receptorii muscarinici de tip M de la nivelul stomacului, nu prezintă practic nici una din reacțiile adverse ale atropinei, nici sistemic nici la nivel digestiv. Totuși selectivitatea de acțiune a pirenzepinei dispare la doze mari astfel încât la dozele terapeutice mari medicamentul se comportă asemănător parasimpatoliticelor cu structură cuaternară de amoniu.

O a doua direcție de dezvoltare a medicamentelor parasimpatolitice a reprezentat-o utilizarea acestora pentru efectele lor oculare. În acest domeniu au apărut o serie de medicamente antimuscarinice de tip atropinic care însă, spre deosebire de atropină ale cărei efecte se mențin mai mult de 7 zile, au o durată scurtă de acțiune dacă se administrează în instilații conjunctivale. Astfel sunt **homatropina**, ale cărei efecte oculare se mențin 1-3 zile, sau **tropicamida** (Mydrum) ale cărei efecte se mențin aproximativ 6 ore. Aceste medicamente sunt avantajoase față de atropină în oftalmologie pentru examenul fundului de ochi (oftalmoscopie) deoarece efectele nedorite caracteristice parasimpatoliticelor administrate în instilații conjunctivale dispar mult mai repede. Totuși,

pentru profilaxia sinechiilor în irite, unde este necesar un efect susținut, rămâne preferată atropina, tocmai datorită duratei sale lungi de acțiune. Parasimpatoliticele cu durată scurtă de acțiune pot fi utilizate însă dacă se tentează ruperea unor sinechii deja constituite. În această situație se administrează alternativ parasimpatolitice care produc midriază și parasimpatomimetice care produc mioză, spre exemplu pilocarpină, în speranța că variațiile de diametru pupilar vor conduce la ruperea sinechiilor.

O a treia direcție de dezvoltare a acestor medicamente a constituit-o utilizarea acestora pentru efectul lor antiparkinsonian. Au apărut în acest fel medicamente antimuscarinice neselective, cu structură de amină terțiară, care străbat cu mare ușurință bariera hematoencefalică cum sunt **trihexifenidilul** (Romparkin) și. El se utilizează în principal pentru tratamentul tulburărilor extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice și, mai puțin în ultima vreme, în tratamentul bolii Parkinson. Sunt în general mai bine suportate decât atropina pentru aceeași indicație dar nu sunt lipsite de reacțiile adverse caracteristice atropinei.

În fine o ultimă direcție de dezvoltare a medicamentelor parasimpatolitice a constituit-o utilizarea acestora ca antiastmatice. Principalul medicament utilizat în acest scop este **ipratropiul**, care este un compus cu structură cuaternară de amoniu care se administrează pe cale inhalatorie. Administrat pe această cale medicamentul realizează concentrații active la nivelul bronhiilor dar, având moleculă polară, practic nu se absoarbe prin mucoasa bronșică. De la nivelul bronhiilor medicamentul este preluat de escalatorul mucociliar și transportat la nivelul faringelui de unde, prin înghițire, ajunge în tubul digestiv și este în acest fel eliminat prin scaun. Deși bronhiile sunt foarte bine inervate colinergic, eficacitatea ipratropiului în tratamentul astmului bronșic este în general mai mică decât eficacitatea simpatomimeticelor. Medicamentul este însă probabil foarte activ în anumite situații de bronhospasm cu o importantă componentă colinergică cum ar fi astmul reflex, astmul de efor, astmul la frig, bronhospasmul apărut la bolnavii cu bronșită spastică. Datorită faptului că medicamentul nu se absoarbe el este practic lipsit de reacții adverse sistemice. Singurele inconveniente sunt cele care pot să

apară la nivelul aparatului respirator, respectiv scăderea secrețiilor bronșice, creșterea vâscozității acestora și scăderea activității escalatorului mucociliar.

6. Utilizarea terapeutică a parasimpatoliticelor în medicina dentară

Principala utilizare în medicina dentară a medicamentelor parasimpatolitice este pentru reducerea fluxului salivar din timpul procedurilor stomatologice. Doze mici administrate oral sau parenteral cu aproximativ 30 minute până la 2 ore anterior intervenției sunt suficiente pentru reducerea secreției salivare, dar nu trebuie pierdut din vedere că aceste medicamente au reacții adverse care devin semnificative clinic la unii pacienți.

Atropina și glicopirolatul sunt frecvent utilizate în chirurgia bucomaxilofacială cu efect antisialogog. Pentru această indicație atropina se injectează intravenos în doză de 0,4-0,6 mg, iar glicopirolatul în doză de 0,1-0,2 mg. Deoarece, glicopirolatul are o structură cuaternară de amoniu, are mai puține reacții adverse la nivelul SNC comparativ cu atropina. De asemenea, comparativ cu atropina, are un efect antisialogog mai specific și produce mai rar tahicardizarea cordului, la dozele folosite. În timpul anesteziei generale, substanțele anticolinergice, reduc incidența laringospasmului, secrețiile traheobronșice și previn reflexele vagale.

În practica stomatologică curentă, dentistul se întâlnește cu xerostomia indusă de medicamente care blochează receptorii muscarinici. În tratamentele cronice, de lungă durată, cu asemenea medicamente, xerostomia poate produce discomfort pacientului și deteriorarea sănătății dentare care îl fac să se adreseze medicului dentist. La acești pacienți, pot fi utile doze mici de medicamente colinomimetice, dar selecția și administrarea lor este dificilă pentru că antagonizează efectul medicamentului antimuscarinic. În asemenea situații pacientul este sfătuit să aibă o igienă a cavității bucale riguroasă, să consume apă în cantități mici frecvent, să folosească dropsuri noncariogenice cu lămâie și irigarea cavității bucale cu soluții care substituie secreția salivară.

7. Substanțele nicotinic

În grupa substanțelor nicotinic sunt cuprinse în general nicotina și alte substanțe care stimulează ganglionii vegetativi și glanda medulosuprarenală. Deși la nivelul sinapselor neuromusculare din mușchii striati există tot receptori nicotinic, care pot fi stimulați de nicotină, substanțele care stimulează exclusiv receptorii colinergici de tip N_M nu sunt de obicei incluse în categoria substanțelor nicotinic ci în categoria substanțelor curarizante.

Ganglionii vegetativi, atât simpatici cât și parasimpatici, sunt structuri complexe, la nivelul cărora transmiterea informației să fie supusă unor mecanisme de autoreglare complexe și de mare finețe. Principalul neurotransmițător folosit la nivelul ganglionilor vegetativi este acetilcolina care acționează pe receptorii N_N .

Cea mai importantă substanță care influențează sinapsa ganglionară este nicotina, un alcaloid conținut în planta de tutun. Există mai multe specii de plante de tutun, cele mai utilizate fiind *Nicotiana tabacum* și *Nicotiana vulgaris*. Nicotina este o substanță, lichidă, uleioasă, foarte volatilă, incoloră și inodoră, care în contact cu aerul dobândește o culoare brună și un miros caracteristic, mirosul de tutun. Este o substanță foarte toxică, doza letală la om fiind în jur de 60mg, ceea ce corespunde aproximativ cu o picătură de nicotină pură. Fiind foarte volatilă se apreciază că dacă o persoană inspiră profund deasupra unui vas deschis conținând nicotină pură, inhalează doza letală. O doză letală de nicotină există de asemenea în două țigarete obișnuite. De obicei însă două țigarete nu omoară deoarece prin ardere se distruge majoritatea nicotinei conținute, iar fumatul unei țigarete face ca nu toată cantitatea de nicotină să pătrundă odată în organism, ci fum după fum, între fumuri o parte din nicotina inhalată eliminându-se din organism. Nici dacă se ingeră două țigarete obișnuite nu se produce moartea, deoarece ingestia produce vărsături care elimină tutunul ingerat.

Din punct de vedere farmacologic nicotina stimulează în mod specific receptorii nicotinic. Efectul este însă relativ nuanțat. Receptorii nicotinic de tip N_N sunt stimulați la doze mai mici decât receptorii nicotinic

de tip N_M , iar la doze mari stimularea receptorilor nicotiniци este înlocuită de blocarea acestora. Aceasta face ca efectele nicotinei asupra diverselor aparate și sisteme să fie foarte greu de interpretat. Spre exemplu nicotina la nivelul cordului prin stimularea ganglionilor parasimpatici produce bradicardie, prin stimularea ganglionilor simpatici produce tahicardie, prin blocarea ganglionilor parasimpatici produce tahicardie, prin blocarea ganglionilor simpatici produce bradicardie, iar prin eliberarea de catecolamine din glanda medulosuprarenală produce de asemenea tahicardie. Efectul propriu-zis nu poate fi decât o sumă algebrică de astfel de efecte contrare.

În esență, la doze mici, în administrare acută, nicotina stimulează atât ganglionii vegetativi simpatici cât și parasimpatici și determină eliberarea de catecolamine în sânge din glanda medulosuprarenală. Efectele propriu-zise asupra diverselor aparate și sisteme vor depinde de predominanța unui anume tonus vegetativ. Asupra organelor inervate dominant simpatic nicotina va produce efecte de tip simpatomimetic pe când asupra organelor inervate dominant parasimpatic va produce efecte dominant parasimpatomimetice. Astfel, spre exemplu, asupra aparatului cardiovascular, care este inervat dominant simpatic, nicotina va produce efecte de tip adrenergic cum sunt tahicardia, vasoconstricție cu paloare și creșterea tensiunii arteriale, iar la doze mari, scăderea tensiunii arteriale, cu amețeli și chiar stare de leșin, probabil prin manifestarea unor efecte blocante ale ganglionilor simpatici. Asupra aparatului digestiv, care este inervat dominant parasimpatic, nicotina produce efecte parasimpatomimetice, cum ar fi creșterea motilității gastrointestinale cu grețuri, vărsături, diaree, crampe abdominale. La nivelul glandelor sudoripare crește secreția sudorală. Asupra aparatului respirator nicotina produce bronhoconstricție și creșterea secrețiilor bronșice, greu de apreciat dacă acestea sunt produse prin stimularea ganglionilor parasimpatici sau prin iritația directă a mucoasei bronșice produsă de fumul de țigară. În ansamblu, intoxicația acută, care în forma ușoară poate să apară la fumatul a una sau două țigarete de către un nefumător sau de către un fumător după o pauză lungă, se manifestă prin tahicardie, palpitații, paloare tegumentară, grețuri, crampe abdominale, eventual

vărsături, urmate de amețeli, eventual stare de leșin. Prin stimularea receptorilor nicotiniici musculari se poate produce tremor al extremităților. La doze mari, întâlnite accidental, spre exemplu în fabricile de tutun sau la cei care manipulează necorespunzător insecticide pe bază de nicotină, se instalează paralizia întregii inervații vegetative cu scăderea marcată a tensiunii arteriale până la colaps, tremorul extremităților este urmat de convulsii și, ulterior, paralizia musculaturii striate, inclusiv a mușchilor respiratori, și moarte.

Nicotina nu se utilizează ca medicament ci prezintă numai interes toxicologic. În afară de intoxicația acută, prezentată mai sus, o importanță deosebită trebuie acordată tabagismului care este asociat cu o patologie severă, cea mai mediatizată fiind creșterea marcată a incidenței cancerului bronhopulmonar.

8. Ganglioplegice

Ganglioplegicele cuprind o grupă de medicamente care paralizează ganglionii vegetativi, atât simpatici cât și parasimpatici precum și sinapsa dintre fibrele nervoase eferente și glanda medulosuprarenală (considerată un mare ganglion simpatic modificat). Deși transmiterea sinaptică la nivelul ganglionilor vegetativi este complexă implicând multe tipuri de receptori farmacologici și mulți neurotransmițători, o reală blocare a ganglionilor vegetativi se obține numai prin blocarea receptorilor nicotiniici de tip N_N .

Ganglioplegicele diminuează până la anulare activitatea ganglionilor vegetativi, scăzând controlul colinergic și adrenergic al diferitelor structuri efectoare. Efectele acestor medicamente vor fi cu atât mai importante cu cât controlul vegetativ tonic este mai intens. În teritoriile inervate dominant simpatic efectele acestor medicamente vor fi asemănătoare celor produse de medicamentele simpatolitice pe când în teritoriile inervate predominant parasimpatic efectele lor vor fi asemănătoare celor produse de medicamentele parasimpatolitice.

Cele mai importante efecte ale medicamentelor ganglioplegice se manifestă asupra aparatului cardiovascular. Asupra vaselor sanguine,

care sunt inervate practic exclusiv adrenergic, înlăturarea acestui control va determina o marcată scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială produsă de aceste substanțe are o importantă componentă ortostatică. La trecerea din clinostatism în ortostatism, în mod normal, tendința de scădere a tensiunii arteriale datorată efectului gravitațional este contracarată de declanșarea unor reflexe simpaticе presoare care, în mod evident, implică ganglionii vegetativi simpatici. Blocarea ganglionilor simpatici împiedică funcționarea acestor reflexe, ceea ce explică caracterul ortostatic al hipotensiunii arteriale produsă de ganglioplegice. Diminuarea, până la înlăturare a tonusului simpatic în teritoriile vasculare bogate în receptori beta-2 adrenergici, cum sunt cordul, creierul și rinichii, face ca aceste medicamente să scadă irigația vasculară în aceste teritorii. Asupra cordului, la care în mod normal tonusul colinergic depășește în intensitate tonusul adrenergic, ganglioplegicele produc tahicardie. La persoanele tahicardice însă, la care tonusul adrenergic este dominant, aceste medicamente produc bradicardie. În ansamblu debitul cardiac scade, probabil în principal prin scăderea întoarcerii venoase. La persoanele cu insuficiență cardiacă și mare dilatație de cord aceste medicamente pot însă să crească debitul cardiac prin scăderea rezistenței periferice și creșterea în acest fel a eficienței contracției miocardice. Pe de altă parte denervarea chimică produsă de ganglioplegice determină o creștere a sensibilității cordului la catecolaminele circulante, ceea ce poate fi cauză de aritmii cardiace sau de agravarea unei cardiopatii ischemice.

Efectele acestor medicamente asupra altor aparate și sisteme sunt mai puțin importante comparativ cu efectele cardiovasculare. Asupra aparatului digestiv, care este inervat predominant parasimpatic, ganglioplegicele au efecte asemănătoare medicamentelor parasimpatolitice. Ele diminuează tranzitul intestinal până la producerea de ileus paralytic și, în mai mică măsură, scad secreția clorhidropeptică și motilitatea gastrică. Asupra aparatului urinar determină creșterea tonusului sfincterului vezical și creșterea capacității vezicii urinare întârziind micțiunea. Asupra ochiului produc o midriază incompletă, irisul fiind inervat atât simpatic cât și parasimpatic, dar determină importante

tulburări de acomodare prin paralizia mușchiului ciliar. *Mecamilamina*, singurul ganglioplegic liposolubil, poate străbate bariera hematoencefalică și să producă efecte nervos centrale cum ar fi sedare, tremor, mișcări coreiforme. Celelalte ganglioplegice sunt lipsite de efecte nervos centrale.

Din punct de vedere farmacocinetic, cu excepția mecamilaminei care este liposolubilă, medicamentele ganglioplegice străbat cu dificultate membranele biologice astfel încât absorbția lor digestivă este limitată și imprecizabilă. Dacă se administrează pe cale orală scad foarte mult motilitatea gastrică, astfel încât se poate ajunge ca mai multe doze administrate succesiv să se acumuleze în stomac. Când stomacul ajunge să evacueze mai multe doze odată în intestin, absorbția intestinală a unei cantități mari de medicament poate determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale până la colaps. Aceasta face ca efectul acestor medicamente să fie imprecizabil dacă se administrează pe cale orală, existând perioade de timp fără efect alternând cu perioade de timp cu efect periculos de intens. Eliminarea lor din organism se face rapid prin excreție urinară. Mecamilamina se absoarbe mai omogen din rubul digestiv, se poate acumula în ficat și rinichi având în acest fel un efect mai constant în timp și de mai lungă durată.

Din punct de vedere terapeutic cel mai important medicament ganglioplegic este **trimetafanul**. Administrat intravenos el determină o scădere marcată a tensiunii arteriale care se instalează în 2-4 minute și durează mai puțin de 10 minute. Aceasta face ca efectul său să fie foarte controlabil. Medicamentul se administrează obișnuit în perfuzie intravenoasă continuă în situații în care este nevoie de o scădere marcată și rapidă a tensiunii arteriale cum ar fi crizele hipertensive majore, aneurismul disecant de aortă în criză dureroasă, realizarea unei hipotensiuni arteriale controlate pentru limitarea sângerărilor în plagă în cursul unor intervenții chirurgicale foarte sângerânde. Latența și durata foarte scurtă a efectului fac ca debitul perfuziei să fie reglat în practica clinică în funcție de efectul căutat, aducerea tensiunii arteriale la valori normale sau la valori suficient de mici pentru a limita sângerarea în plagă sau pentru a opri durerea produsă de procesul de disecție a aortei. Efectul

încetează practic odată cu încetarea perfuziei. Principalele riscuri sunt cele cardiovasculare: hipotensiune arterială până la colaps, agravarea unei ischemii cerebrale sau miocardice și eventual aritmii cardiace. Aceste riscuri sunt mult diminuate de caracterul foarte controlabil al efectului medicamentului dar impun ca administrarea să se facă în mediu spitalicesc sub strictă supraveghere medicală. Alte reacții adverse nu intră practic în discuție datorită faptului că administrarea medicamentului se face pe o perioadă limitată de timp (nu putem vorbi spre exemplu de instalarea unei constipații într-o oră de perfuzie sau de hipotensiune ortostatică la bolnavul perfuzat). Mai sunt autorizate în lume preparate de pentametoniu, cu aceleași indicații ca și trimetafanul, sau de mecamilamină care se poate administra pe cale orală la bolnavi cu hipertensiune arterială foarte severă care nu răspund la alte tratamente. Utilizarea acestora din urmă este însă extrem de limitată.

9. Substanțele curarizante

Curarizantele cuprind o clasă de substanțe care paralizează musculatura striată acționând asupra receptorilor nicotinici de la nivelul plăcii motorii. Numele acestor medicamente provine de la curara, extractul brut din planta *Chondodendron tomentosum*, utilizat de băștinașii amerindieni pentru otrăvirea săgeților de vânătoare și care omora animalele vâdate prin paralizarea musculaturii striate, inclusiv a mușchilor respiratori. În prezent există mai multe substanțe naturale sau de sinteză care produc o astfel de paralizie a musculaturii striate și care se utilizează în principal în anesteziologie.

Receptorii nicotinici de tip N_M de la nivelul plăcii motorii sunt canale ionice pentru sodiu constituite prin asamblarea a 5 subunități. La formarea unui receptor nicotinic muscular participă întotdeauna 2 subunități alfa alături de 3 alte subunități care pot fi beta, gama și delta. Situsul receptor pentru acetilcolină este în legătură cu subunitatea alfa astfel încât pe un receptor nicotinic există întotdeauna 2 situsuri receptoare pentru acetilcolină de care se pot fixa 2 molecule de acetilcolină. Foarte probabil distanța între cele două situsuri receptoare pentru acetilcolină este

aproximativ egală cu lungimea unei catene de 10 atomi de carbon. Fixarea a 2 molecule de acetilcolină de receptorul nicotinic deschide canalul de sodiu activând curentul de sodiu transmembrantar care produce depolarizare membranară soldată cu apariția unui potențial postsinaptic excitator. Odată deschis canalul de sodiu rămâne în stare deschisă aproximativ o milisecundă după care se închide automat. Terminarea efectului este datorată dispariției acetilcolinei din fanta sinaptică produsă prin difuziune și, în special, prin metabolizarea acesteia de către colinesterază. Viteza cu care colinesteraza metabolizează acetilcolina este foarte mare, apreciindu-se că acetilcolina dispăre din fanta sinaptică cu un timp de înjumătățire de aproximativ 200 de microsecunde. Aceasta face ca nu toate moleculele de acetilcolină eliberate în fanta sinaptică să ajungă să se fixeze pe receptorii nicotinici postsinaptici, iar la desprinderea moleculelor de acetilcolină de pe receptorii nicotinici acestea să fie foarte rapid metabolizate astfel încât, practic, o moleculă de acetilcolină apucă să activeze un singur receptor nicotinic după care dispăre din fanta sinaptică.

Toate medicamentele curarizante conțin în structura lor chimică două grupări cuaternare de amoniu situate la o distanță aproximativ egală cu lungimea unei catene de 10 atomi de carbon. Legătura între cele două grupări cuaternare de amoniu se poate face printr-un lanț simplu, suplu și flexibil de atomi, situație în care substanțele sunt numite **leptocurare**, sau printr-o structură chimică relativ complexă, situație în care substanțele sunt numite **pahicurare**.

Pahicurarele acționează ca blocante ale receptorilor nicotinici de tip N_M , împiedicând acționarea receptorilor respectivi de către acetilcolina endogenă și, implicit, depolarizarea membranei postsinaptice. Din acest motiv pahicurarele se mai numesc și **curarizante antidepolarizante**. Aceasta determină paralizia sinapsei neuromusculare cu scăderea marcată a tonusului muscular și paralizia musculaturii striate. Efectul poate fi antagonizat competitiv prin creșterea cantității de acetilcolină în fanta sinaptică spre exemplu, dacă se administrează substanțe anticolinestere-razice, cum ar fi neostigmina. La doze mari intervine probabil și o blocare a canalului de sodiu, posibil prin pătrunderea moleculelor

respective în interiorul acestui canal, astfel încât în cazul dozelor mari efectul acestor medicamente este antagonizat numai parțial de substanțele anticolinesterazice.

Leptocurarele acționează ca agoniști ai receptorilor nicotinici de tip N_M . Ele se fixează de acești receptori și îi stimulează ceea ce are drept consecință producerea unor contracții musculare care pot fi observate clinic sub forma unor fasciculații musculare. Leptocurarele diferă însă din punct de vedere al structurii lor chimice de acetilcolină și de aceea ele sunt metabolizate mai lent de către colinesterază astfel încât persistă mult mai multă vreme în fanta sinaptică. Aceasta face ca în cazul acestor substanțe, spre deosebire de acetilcolină, stimularea receptorilor nicotinici să fie de lungă durată. În aceste condiții, foarte rapid, stimularea musculară produsă de leptocurare este înlocuită de paralizia musculaturii respective. Fenomenul care stă la baza înlocuirii excitației cu paralizia musculară nu este clar explicat. S-au încercat diverse explicații cum ar fi aceea conform căreia în urma stimulării prelungite a membranei postsinaptice se formează în jurul sinapsei o zonă de inhibiție responsabilă de paralizie. Cert este că acest fenomen de paralizie a sinapsei în urma stimulării prelungite este întâlnit și la alți receptori nicotinici. Spre exemplu, nicotina în doze mici stimulează ganglionii vegetativi pe când în doze mari îi paralizează. Modul de acțiune al leptocurarelor, ca agoniști de lungă durată ai receptorilor nicotinici musculari, a făcut ca leptocurarele să fie numite și **curarizante depolarizante**. Spre deosebire de curarizantele antidepolarizante efectul curarizantelor depolarizante nu este antagonizat de anticolinesterazice ci, dimpotrivă, este potențat de acestea.

Paraliza musculaturii striate produsă de medicamentele curarizante nu interesează în egală măsură toate grupele musculare. În general mușchii mai bine inervați, responsabili de efectuarea mișcărilor fine, sunt mai puternic influențați decât mușchii mai puțin bine inervați. Aceasta face ca paralizia musculaturii striate să se instaleze într-o anumită ordine, începând cu mușchii feței, gâtului și mâinii, continuând cu mușchii membrelor, ulterior mușchii trunchiului, apoi mușchii intercostali, ultimul mușchi paralizat fiind diafragma. Paraliza mușchiului diafragma

poate determina moartea prin asfixie. Totuși, dacă se mențin condiții de respirație artificială până la dispariția efectului curarizant, revenirea de sub efectul curarizantelor se face în principiu fără consecințe. Raportul între intensitatea paralizării mușchilor gâtului și intensitatea paralizării diafragmului este întotdeauna supraunitar și poate fi considerat o măsură a siguranței terapeutice a acestor medicamente.

Pentru unele din aceste medicamente selectivitatea față de receptorii N_M nu este absolută, ceea ce face ca aceste medicamente să blocheze în oarecare măsură și receptorii N_N de la nivelul ganglionilor vegetativi și să aibă deci efect ganglioplegic. Aceasta are drept consecință scăderea tensiunii arteriale, ceea ce constituie o reacție nedorită. De asemenea unele pahicurare pot prezenta proprietăți histaminoeliberatoare. Creșterea cantității de histamină eliberată în organism poate fi cauză de bronhospasm, scăderea suplimentară a tensiunii arteriale cu tahicardie, eventual erupții cutanate asemănătoare cu cele alergice.

Din punct de vedere farmacocinetic existența celor două grupări cuaternare de amoniu conferă o mare polaritate moleculelor acestor medicamente, ceea ce le permite traversarea membranelor biologice. Ele nu se absorb digestiv (faptul permitea băștinașilor amerindieni să consume carnea otrăvită cu curara), astfel încât se administrează numai intravenos, și nu pătrund în general în tesuturi și organe. Nu străbat bariera hematoencefalică, ceea ce face ca aceste medicamente să fie lipsite de efecte nervos centrale. Curarizantele antidepolarizante se elimină din organism în principal pe cale renală. Efectul lor se instalează în general în 5-6 minute de la administrare și durează în general 30-60 de minute. Suxametoniul, o leptocurară care are o structură chimică foarte asemănătoare cu acetilcolina, este metabolizat foarte repede în sânge de către pseudocolinesterază. Efectul său se instalează în aproximativ un minut și durează aproximativ 10 minute.

Curarizantele sunt indicate în principal în anesteziologie pentru a produce paralizia musculaturii striate necesară intervenției chirurgicale, în special în intervențiile pe abdomen și torace. Relaxarea musculară produsă de aceste medicamente permite scăderea necesarului de

anestezice generale, ceea ce crește siguranța actului anestezic și chirurgical. De obicei, pentru anestezia generală propriu-zisă se utilizează pahicurare care au o latență de acțiune ceva mai lungă dar durata efectului este prelungită, pe când leptocurarele, care au o latență extrem de scurtă (un minut), au un efect de foarte scurtă durată (10 minute) și se utilizează pentru a facilita intubarea pacientului. Se mai pot utiliza de asemenea în alte situații clinice care impun o relaxare a musculaturii striate în afara anesteziei generale din cursul intervențiilor chirurgicale. Spre exemplu, pot fi utilizate pentru relaxarea musculară în scopul reducerii unor fracturi vechi. Pot fi utilizate pentru relaxarea musculaturii respiratorii la bolnavii care necesită respirație asistată pentru perioade relativ lungi de timp în scopul scăderii rezistenței opuse de cușca toracică la respirația asistată. Se pot utiliza pentru tratamentul unor stări tetanice deosebite. Sau, în fine, pot fi utilizate pentru diminuarea disconfortului produs de convulsii în cazul tratamentului electroconvulsivant (spre exemplu în depresia psihotică). Leptocurarele se pot utiliza de asemenea pentru a facilita intubația traheală, când aceasta se impune în alte condiții decât pentru anestezia generală.

Curarizantele sunt considerate medicamente cu puține reacții adverse dar riscul asfixiei produse prin paralizia musculaturii respiratorii face ca aceste medicamente să nu fie utilizate decât în condiții de spitalizare, în secții special amenajate și dotate corespunzător, și de către personal medical calificat în acest sens (în general medici specializați în anestezie și terapie intensivă).

Pahicurarele produc paralizia musculaturii striate care se instalează în aproximativ 5-6 minute și durează, în funcție de medicament, între 30-60 de minute. Efectul lor este, cel puțin parțial, antagonizat de anticolinesterazice cum ar fi neostigmina. Dacă se impune administrarea de neostigmină, de exemplu în caz de supradozare, este de preferat ca neostigmina să se asocieze cu atropină pentru a contracara efectele muscarinice ale neostigminei și a limita astfel efectele nedorite ale neostigminei (a se vedea Anticolinesterazicele). **Tubocurarina** (d-tubocurarina) este primul curarizant cunoscut și este alcaloidul conținut în curara. Pe lângă efectul curarizant medicamentul prezintă de asemenea

efecte ganglioplegice și proprietăți histaminoeliberatoare. Aceasta face ca medicamentul să prezinte reacții adverse cum ar fi hipotensiune arterială, tahicardie, bronhospasm sau erupții cutanate, ceea ce limitează considerabil utilizarea acestui curarizant. **Galamina** (flaxedil) este o pahicurară de sinteză, cu potență mai mică decât tubocurarina, dar care prezintă mult mai slab exprimate efectele ganglioplegice și histaminoeliberatoare. Provoacă în schimb tahicardie, probabil printr-un mecanism parasimpatolitic, iar uneori poate produce creșterea presiunii arteriale. **Pancuroniu** (pavulon) este de asemenea un curarizant de sinteză, cu potență mai mare decât galamina și cu foarte slabe efecte ganglioplegice și histaminoeliberatoare. Totuși, chiar și pancuroniu poate produce fenomene histaminice cum ar fi bronhospasm sau erupții cutanate. Poate produce de asemenea tahicardie și creșterea tensiunii arteriale, probabil prin stimularea ganglionilor vegetativi simpatici. Alte pahicurare includ medicamente precum rocurium, mivacurium, atracurium, cisatracurium, veracurium etc. Ele se aseamănă în mare măsură cu celelalte curarizante antidepolarizante și pot prezenta de asemenea, deși rar, reacții adverse cardiovasculare sau fenomene de bronhospasm și erupții cutanate.

Dintre **leptocurare** practic singurul medicament utilizat la ora actuală este **suxametoniu** (succinilcolina). Din punct de vedere chimic substanța este compusă din 2 molecule de acetilcolină unite la capătul opus grupării cuaternare de amoniu astfel încât prezintă două grupări cuaternare de amoniu unite printr-un lanț de 10 atomi, chiar dacă nu toți sunt atomi de carbon (doi dintre ei sunt atomi de oxigen). Aceasta este în foarte bună concordanță cu proprietățile agoniste asupra receptorilor nicotiniци musculari ale acestei substanțe. Pe de altă parte structura chimică foarte asemănătoare cu cea a acetilcolinei face ca acest medicament să fie metabolizat foarte rapid în sânge de către pseudocolinesterază. În aceste condiții efectul medicamentului se instalează foarte repede, latența paraliziei musculare fiind de aproximativ un minut, paralizia musculaturii striate este precedată de contracții musculare vizibile clinic uneori sub forma unor fasciculații musculare, iar durata efectului este foarte scurtă, de aproximativ 10 minute. Există unele

persoane care prezintă deficit genetic în pseudocolinesterază. Aceste persoane metabolizează foarte greu medicamentul ceea ce face ca efectul suxametonului să fie foarte intens și de lungă durată, dozele terapeutice obișnuite putând să determine o paralizie a mușchilor respiratori, inclusiv a diafragmului, periculoasă. Utilizarea suxametonului în condiții de siguranță (în condiții de spitalizare, în secții specializate și dotate corespunzător cu posibilități de respirație asistată, și de către personal medical competent) limitează foarte mult consecințele apneei toxice. Există și posibilitatea dozării pseudocolinesterazei serice înaintea deciziei de a se administra suxametonul, dar frecvența deficitului genetic în pseudocolinesterază este atât de mică încât, practic, dozarea pseudocolinesterazei serice nu se justifică din punct de vedere economic. Fasciculațiile musculare produse de suxametoniu pot fi cauză de dureri musculare ulterioare actului curarizării (postanestezic). De asemenea, activitatea musculară exagerată produsă de suxametoniu înaintea instalării paraliziei musculare poate determina eliberarea unor cantități mari de potasiu din fibra musculară striată și creșterea potasemiei. Există autori care afirmă că aceste fenomene ar putea fi combătute, cel puțin parțial, prin administrarea de curarizante antidepolarizante înaintea administrării de suxametoniu. Totuși, dacă se administrează în prealabil curarizante anidepolarizante, dozele de suxametoniu necesare curarizării convenabile sunt în general cu 30-50% mai mari. Suxametoniu se utilizează în principal pentru a facilita intubația traheală, cel mai adesea în vederea unei anestezii generale, dar și în alte condiții care impun o astfel de manevră. În caz de supradozare singura măsură care poate fi luată este menținerea respirației asistate până la dispariția efectului medicamentului. După cum s-a arătat mai sus anticolinesterazicele nu antagonizează efectul suxametonului ci dimpotrivă, îl amplifică.

10. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV ADRENERGIC

Sistemul adrenergic cuprinde neurotransmitorii adrenalina și noradrenalina împreună cu totalitatea structurilor care sintetizează, utilizează și distrug acești neurotransmitori.

Adrenalina și noradrenalina sunt catecolamine formate dintr-un nucleu catecolic (ortodifenol) legat de o grupare aminică printr-o catenă de 2 atomi de carbon. Sunt sintetizate la nivelul terminațiilor nervoase simpatice neuroefectoare, în sistemul nervos central și în glanda medulosuprarenală. Sinteza acestor catecolamine pornește în citoplasma celulelor din glanda medulosuprarenală sau în terminațiile adrenergice de la aminoacidul tirozină. Sub influența enzimei tirozinhidroxilaza tirozina dobândește un nou oxidril la nucleu fenolic transformându-se astfel în dioxifenilalanina (DOPA), aminoacid care sub influența enzimei dopadecarboxilază pierde gruparea carboxil, transformându-se în dopamina. Aproximativ jumătate din dopamina astfel formată este captată în granulele de depozit unde poate suferi acțiunea enzimei dopamin beta-hidroxilaza (DBH) transformându-se în noradrenalina numită și norepinefrina, substanța care poate dobândi o grupare metil la azotul aminic sub acțiunea enzimei feniletanolamin-N-metiltransferaza, transformându-se în acest fel în adrenalina, numită și epinefrină (Fig. 10.1).

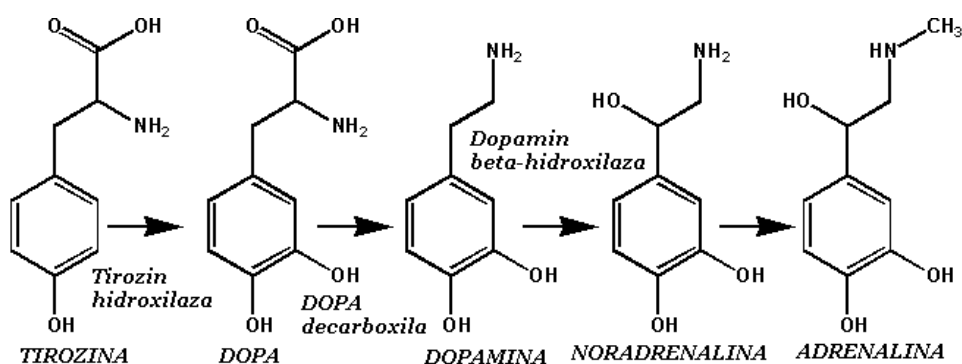


Fig. 10.1: Calea sintezei catecolaminelor

Tirozinhidroxilaza pare să fie o enzimă limitantă a capacității de sinteză a catecolaminelor. Stimularea nervilor adrenergici crește activitatea acestei enzime astfel încât prin stimulare repetată crește cantitatea de catecolamine conținute în terminațiile acestor nervi. La

nivelul majorității terminațiilor simpatice periferice neuroefectoare sinteza se opreste la noradrenalina. La nivelul glandei medulosuprarenale în foarte multe celule sinteza poate merge până la adrenalină. În aceste celule noradrenalina formată în granulele de depozit sub influența dopamin beta-hidroxilazei este eliberată în citoplasmă, probabil prin difuziune simplă, unde se transformă în adrenalină care ulterior este captată în granulele de depozit. Se apreciază ca glanda medulosuprarenala sintetizează catecolamine sub forma unui amestec care conține aproximativ 80% adrenalină și 20% noradrenalină. Toate sinapsele care utilizează ca neurotransmițători adrenalina sau noradrenalina se numesc sinapse adrenergice.

Catecolaminele sunt eliberate din granulele de depozit prin exocitoză. Procesul de exocitoză este declanșat de influxul ionilor de calciu prin canale calciu de tip N din membranele celulelor care conțin granulele respective. Deschiderea acestor canale de calciu este produsă de depolarizarea membranei ce le conține. La nivelul celulelor glandei medulosuprarenale depolarizarea membranelor este produsă de acetilcolină prin intermediul receptorilor colinergici de tip N_N iar catecolaminele se eliberează în circulația sistemică acționând ca hormoni. La nivelul sinapselor adrenergice impulsul electric propagat de-a lungul terminațiilor adrenergice ajunge să depolarizeze membrana presinaptică și astfel deschide canalele de calciu voltaj dependente presinaptice, iar catecolaminele sunt eliberate în fanta sinaptică respectivă funcționând ca neurotransmițători. O dată ajunse în fanta sinaptică aceste catecolamine difuzează în spațiul sinaptic și se fixează pe receptorii specifici, numiți receptori adrenergici, situați pe membranele postsinaptice, dar și pe membranele presinaptice, producând în acest fel răspunsul caracteristic.

Terminarea efectului catecolaminelor este datorat dispariției acestor catecolamine de la locul de acțiune. La dispariția catecolaminelor participă procese de difuziune pasivă, recaptare și metabolizare. Difuziunea este probabil un proces important în terminarea efectului catecolaminelor ca de altfel în terminarea efectului oricărui neurotransmitator. Recaptarea este considerată una din cele mai importante modalități de înlăturare a catecolaminelor de la locul de

acțiune. La nivelul terminațiilor nervilor adrenergici există un mecanism specific de recaptare care transportă acești neurotransmițători din fanta sinaptică în citoplasma terminației adrenergice. Mecanismul prezintă o mare specificitate pentru noradrenalină și adrenalină fiind mult mai puțin activ față de alte catecolamine cum ar fi, spre exemplu, izoprenalina. Catecolaminele ajunse în citoplasma terminației adrenergice sunt recaptate printr-un alt mecanism în granula de depozit unde refac depozitele de catecolamine. Catecolaminele care nu au fost recaptate din citoplasmă în granulele de depozit sunt metabolizate în citoplasmă.

Metabolizarea este de asemenea un mecanism important de limitare a persistenței catecolaminelor eliberate în fanta sinaptică, eliberate de glanda medulosuprarenală în circulație sau recaptate în citoplasma diverselor celule. Catecolaminele pot fi metabolizate prin intermediul a 2 enzime, una care oxidează molecula, numită monoaminoxidază (MAO) și alta care transferă o grupare metil numită catecol-o-metiltransferaza (COMT). MAO este o enzimă mitocondrială și acționează primordial asupra catecolaminelor din citoplasma terminațiilor adrenergice, pe când COMT acționează în primul rând în fanta sinaptică. În final în ambele cazuri se formează acidul dihidroximandelic numit și acid vanililmandelic. Acidul vanililmandelic se elimină prin urină și poate fi dozat.

10. 1. Receptorii adrenergici

Receptorii adrenergici fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteine G și au fost bine caracterizați atât din punct de vedere al particularităților chimice de fixare specifică a unor anumiți agoniști și antagoniști specifici, cât și din punct de vedere al structurii lor moleculare stabilită în bună măsură prin clonare. Inițial au fost descrise două tipuri de receptori adrenergici notați cu α (alfa) și β (beta), apoi s-a constatat că există 2 subtipuri de receptori α : α_1 și α_2 . La rândul lor receptorii β adrenergici sunt și ei de mai multe tipuri. Până la ora actuală au fost descriși receptori β_1 , β_2 și β_3 . Se discută de asemenea de existența unui al patrulea tip de receptor β adrenergic notat β_4 .

Efectele stimulării acestor receptori sunt foarte diferite, adesea contradictorii.

Stimularea receptorilor α (alfa) produce în principal vasoconstricție, la care se adaugă scăderea secreției bronșice, scăderea motilității digestive, contracția sfincterului vezical, creșterea motilității uterine, contracția capsulei splinei, piloerecție, contracția mușchiului radiar al irisului (midriază), iar din punct de vedere metabolic: crește glicogenoliza și gluconeogeneza și scade secreția de insulină.

Stimularea receptorilor β_1 (localizați la nivelul cordului) adrenergici crește activitatea inimii sub toate aspectele (crește contractilitatea, conductibilitatea, excitabilitatea și frecvența sinusală) și stimulează secreția de renină la nivelul zonei juxtaglomerulare a rinichiului.

Stimularea receptorilor β_2 adrenergici (localizați pe musculatura netedă) produce vasodilatație, bronhodilatație, relaxează musculatura vezicii urinare și uterului, stimulează forța musculaturii striate și produce tremor, iar din punct de vedere metabolic crește gluconeogeneza și glicogenoliza, crește secreția de insulină.

Receptorii β_3 sunt încă puțin cunoscuți fiind localizați la nivelul adipocitelor cu rol în metabolismul lipidic.

10. 2. Efectele agoniștilor endogeni

Efectele adrenalinei și noradrenalinei, asupra organismului depind de selectivitatea lor față de unii sau alții din acești receptori și densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici în fiecare organ în parte. Astfel spre exemplu adrenalina este o substanță care are efecte agoniste asupra tuturor tipurilor de receptori. Efectele acesteia vor depinde numai de densitatea diferitelor tipuri de receptori în diferite aparate sau sisteme. La nivelul vaselor sangvine din teritoriul cutanat, mucos și splahnic, unde există o densitate mare a receptorilor alfa adrenergici, produc vasoconstricție, pe când la nivelul vaselor de sânge din mușchi, rinichi, coronare și vasele cerebrale, unde există o densitate mare de receptori beta2, adrenalina va produce vasodilatație. În acest fel adrenalina reorientează circulația sângelui de la nivelul pielii și organelor abdominale

către creier, cord, plămâni și musculatura striată.

Noradrenalina, cea de-a doua catecolamină naturală caracteristică sistemului adrenergic este practic lipsită de efecte beta adrenergice, substanța prezentând în principal efecte alfa adrenergice. Efectele sale se vor manifesta corespunzător receptorilor pe care acționează. Astfel noradrenalina produce în toate teritoriile vasculare vasoconstricție, intensitatea vasoconstricției fiind mai mare în teritoriile mai bogate în receptori alfa adrenergici.

Medicamentele care acționează ca agonist asupra receptorilor adrenergici se apreciază că au efecte comparabile cu stimularea sistemului nervos vegetativ simpatic și de aceea se mai numesc și ***simpatomimetice directe***. Aceleași efecte, asemănătoare cu stimularea sistemului nervos simpatic, se obțin și prin creșterea disponibilului de catecolamine în fanta sinaptică prin medicamente care cresc eliberarea de catecolamine sau împiedică recaptarea sau metabolizarea acestora. Aceste medicamente care acționează simpatomimetic prin intermediul catecolaminelor endogene se numesc ***simpatomimetice indirecte***. Medicamentele care blochează receptorii adrenergici se numesc ***medicamente simpatolitice*** sau ***blocante adrenergice***.

11. Simpatomimeticele

11.1. Simpatomimetice directe:

Adrenalina acționează asupra tuturor receptorilor adrenergici, având deci un spectru larg de acțiune. Efectele medicamentului asupra diverselor teritorii se manifestă în funcție de densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici.

Efectele adrenalinei:

- ✓ Asupra sistemului nervos central efectele adrenalinei sunt slab exprimate (usoară creștere a excitabilității uneori cu stare de anxietate) deoarece, fiind polară, substanța patrunde foarte puțin prin bariera hematoencefalică în sistemul nervos central.
- ✓ Asupra aparatului cardiovascular adrenalina produce

vasoconstrictie in teritoriile subcutanat, slanchnic si renal, si vasodilatatie in teritoriile muscular, cardiac si cerebral, volumul sanguin creste prin contractia capsulei splinei si mobilizarea rezervelor sangvine, cordul este stimulat cu cresterea consecutiva a consumului de oxigen. Tensiunea arteriala medie creste.

✓ La nivelul aparatului respirator adrenalina produce bronhodilatatie.

Din punct de vedere farmacocinetic medicamentul nu se absoarbe din tubul digestiv datorită polarității moleculei care împiedică absorbția și faptului că oxidrii fenolici sunt susceptibili acțiunii sulfatazelor intestinale și COMT hepatice. După administrarea injectabilă medicamentul este repede epurat din sânge în special prin recaptare la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice, dar și la nivelul altor celule, și metabolizării sale rapide în special de către COMT, dar și de către MAO după recaptarea sa în interiorul diverselor celule. După administrarea subcutanată efectul este ceva mai prelungit, până la aproximativ o jumătate de oră, datorită vasoconstricției care încetinește absorbția de la locul administrării.

Utilizarea terapeutică a adrenalinei este limitată datorită spectrului larg de acțiune, a efectelor brutale și a duratei scurte de acțiune.

Indicații:

✓ Principala indicație a medicamentului o constituie șocul anafilactic în care adrenalina contracarează principalele manifestări ale acestei condiții patologice: redresează tensiunea arterială, înlătură bronhospasmul și decongestionează prin vasoconstricție mucoasa laringotraheobronșică. În acest fel, adrenalina prezintă practic efecte inverse histaminei.

✓ O altă indicație a adrenalinei o constituie criza de astm bronșic severă.

✓ De asemenea medicamentul mai poate fi util în administrare locală ca antihemoragic, când poate limita sângerarea în plagă ca urmare a vasoconstricției, dacă se aplică topic la locul sângerării.

✓ Tot datorită efectului sau vasoconstrictor local, adrenalina se utilizează relativ frecvent pentru limitarea absorbției unor medicamente de la locul injectării. Cel mai adesea în acest scop

adrenalina se asociază anestezicelor locale cărora, limitându-le absorbția de la locul injectării, le prelungește durata de acțiune.

Reacțiile adverse ale adrenalinei sunt numeroase și mai ales frecvente și grave. Cele mai grave reacții adverse sunt cele cardiovasculare:

- ✓ Creșterea tensiunii arteriale poate determina accidente vasculare cerebrale; creșterea iritabilității cordului poate fi cauză de aritmii cardiace severe, inclusiv fibrilație ventriculară; creșterea consumului de oxigen al miocardului poate determina agravarea unei cardiopatii ischemice, inclusiv declanșarea unui infarct miocardic.

- ✓ Alte reacții adverse care pot să apară sunt mai puțin severe comparativ cu cele precedente și constau în: paloare, tremor al extremităților, durere în hipocondrul stâng, ca urmare a contractiei capsulei splinei, anxietate, agitație psihomotorie.

Noradrenalina are efecte alfa adrenergice.

Efecte:

- ✓ Asupra aparatului cardiovascular noradrenalina produce vasoconstricție în toate teritoriile, efectul fiind mai intens în teritoriile mai bogate în receptori alfa adrenergici decât în cele în care densitatea acestor receptori este mai mică, dar fără să producă vasodilatație. Determină de asemenea contractia capsulei splinei și creșterea volemiei. Efectele asupra cordului sunt neglijabile, Tensiunea arterială crește, atât cea sistolică cât și cea diastolică, dar crește puțin consumul de oxigen al miocardului.

Din punct de vedere farmacocinetic medicamentul este inactiv în administrare orală și nu străbate bariera hematoencefalică dacă se administrează injectabil.

Indicații:

- ✓ Medicamentul se utilizează în principal pentru tratamentul stărilor de hipotensiune arterială acută și șoc, când se administrează în perfuzie intravenoasă.

Dopamina este de asemenea o catecolamina, dar datorita particularitatilor structurale are foarte slabe efecte asupra receptorilor adrenergici. La doze mici medicamentul actioneaza in principal asupra unor receptori specifici, numiti **receptori dopaminergici**, care sunt diferiti de receptorii adrenergici fiind prezenti la nivel splanchnic si renal si mai ales in sistemul nervos central. In periferie, prin intermediul receptorilor dopaminergici dopamina produce vasodilatatie in teritoriul splanchnic si renal. In doze mai mari medicamentul poate stimula de asemenea receptorii beta adrenergici crescand activitatea cordului. Iar in doze si mai mari stimuleaza si receptorii alfa adrenergici crescand foarte mult tensiunea arteriala.

Medicamentul se utilizeaza in cazuri selectionate de șoc când se administrează în perfuzie intravenoasă, de obicei în doze mai mici decât cele care stimulează receptorii alfa adrenergici.

Izoprenalina este o catecolamina de sinteza care este practic un agonist selectiv al receptorilor beta adrenergici.

Efectele medicamentului se manifesta asupra acelor organe care prezinta o densitate remarcabila a receptorilor beta adrenergici:

- ✓ Asupra bronhiilor izoprenalina prezinta un intens efect bronhodilatator;
- ✓ Asupra cordului are efecte stimulante;
- ✓ La nivelul vaselor produce vasodilatatie in teritoriile bogate in receptori beta adrenergici și scade tensiunea arteriala.

Din punct de vedere farmacocinetic, medicamentul nu este activ pe cale orala, patrunde putin prin bariera hematoencefalica si are persistenta scurta in organism.

Izoprenalina se utilizeaza in principal ca antiastmatic cand se prefera administrarea sa pe cale inhalatorie sau pe cale sublinguala. In ultima vreme este insa din ce in ce mai putin utilizata fiind depasita terapeutic de simpatomimeticele beta 2 selective mai bine suportate. O alta posibila utilizare a izoprenalinei este pentru tratamentul tulburarilor de conducere atrioventriculara (pentru cresterea vitezei de conducere atrioventriculara) si in starile de soc cand medicamentul se administreaza

pe cale intravenoasă.

Principalele reacții adverse ale izoprenalinei sunt cele legate de stimularea excesivă a cordului.

Simpatomimeticele beta 1 selective au puțini reprezentanți. Cel mai important este **dobutamina**, substanță care, administrată în perfuzie intravenoasă, stimulează inima sub toate aspectele, fără să producă alte efecte adrenergice de tip alfa sau beta. Crește mult forța de contracție a miocardului, și mai puțin frecvența cardiacă, ceea ce determină o creștere importantă a debitului cardiac însoțită de obicei de o creștere remarcabilă a fluxului sanguin coronarian. Probabil datorită acestei creșteri semnificative a fluxului sanguin coronarian creșterea necesarului de oxigen al miocardului este mai mică decât în cazul altor simpatomimetice. Medicamentul se utilizează terapeutic în diverse stări de șoc, în special șoc cardiogen, când se administrează în perfuzie intravenoasă.

Simpatomimeticele beta 2 selective sunt un grup de medicamente cu acțiune în principal asupra receptorilor beta 2 adrenergici. Astfel sunt medicamente precum salbutamolul, fenoterolul, orciprenalina, terbutalina, etc .

Simpatomimeticele beta 2 selective au ca principal efect farmacodinamic bronhodilatația, ceea ce permite utilizarea lor pentru tratamentul astmului bronșic. Produc de asemenea vasodilatație prin stimularea receptorilor beta 2 adrenergici de la nivelul vaselor sanguine.

Din punct de vedere farmacocinetic unele din ele sunt active și în administrare orală. Principala utilizare a acestor medicamente reprezintă tratamentul astmului bronșic fiind utile în această boală datorită bronhodilatației adrenergice. Spre deosebire de adrenalina care are și efecte alfa adrenergice, aceste medicamente nu decongestionează însă mucoasa bronșică, mai mult decât atât, în cazurile severe de astm bronșic în care bronhodilatația nu este suficient de operantă, vasodilatația beta adrenergică poate să fie mult mai importantă decât bronhodilatația, ceea ce poate declanșa un fenomen de dezechilibru între ventilație și perfuzie la nivel pulmonar de natură să agraveze hipoxia și hipercapnia. De

asemenea, unele din aceste medicamente, cu precadere cele care se administreaza pe cale orala, pot fi utile pentru tratamentul contractiilor uterine dureroase la femeia gravidă, prin scaderea contractilității uterine, fenomen de asemenea beta adrenergic.

Simpatomimeticele alfa 2 selective sunt oarecum diferite de celelalte simpatomimetice. Prin stimularea receptorilor alfa 2 postsinaptici aceste medicamente ar trebui să producă vasoconstricție, pe când prin stimularea receptorilor alfa 2 presinaptici ar trebui să scadă eliberarea catecolaminelor în fanta sinaptică și să aibă în fapt efecte simpaticolitice indirecte sau neurosimpaticolitice. Cel mai important medicament agonist selectiv al receptorilor alfa 2 adrenergici este **clonidina** care a fost dezvoltată inițial ca medicament vasoconstrictor în aplicare locală la nivelul mucoasei nazale. Administrată pe cale intravenoasă determină o creștere tensiunii arteriale de scurtă durată urmată de o scădere a tensiunii arteriale de lungă durată. Administrată pe cale orală determină de la început o scădere de durată a tensiunii arteriale. În scăderea tensiunii arteriale produsă de clonidină intervine de asemenea o scădere a tonusului simpaticului periferic, ca urmare a stimulării unor receptori adrenergici din sistemul nervos central. Clonidina se utilizează în special în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Oximetazolina are acțiune agonistă selectivă pentru receptorii alfa 2A, producând contracția musculaturii netede din anumite teritorii vasculare. Este folosită ca și decongestionant al căilor nazale în aplicare topică sub formă de picătură. Alte molecule cu efect similar sunt existente în practica medicală. De exemplu: tetrahidrozolina și xilometazolina. Brimonidine și apraclonidina sunt cei mai noi agoniști ai receptorilor alfa 2 indicați pentru scăderea presiunii intraoculare, în tratamentul glaucomului.

11.2. Simpatomimetice indirecte:

Simpatomimeticele indirecte acționează prin creșterea disponibilului de catecolamine în fantele sinaptice, având în acest fel efecte practic asupra tuturor receptorilor adrenergici, așa cum au și

catecolaminele endogene.

Efedrina este un alcaloid dintr-o serie de plante printre care *Ephedra vulgaris*, cunoscută din antichitate. Din punct de vedere chimic se aseamănă cu adrenalina, cu deosebirea că nu prezintă oxidrili catecolici și are un substituent metil la carbonul din poziția alfa a lanțului etil. Lipsa oxidrililor catecolici face ca substanța să nu prezinte practic efecte simpatomimetice directe iar prezența grupării metil la carbonul din poziția alfa face ca efedrina să elibereze catecolaminele din depozite. Din punct de vedere farmacocinetic polaritatea molecule este mică, conferită numai de oxidrilul din poziția beta a lanțului etil, lipsa oxidrililor fenolici o face rezistentă la sulfataze și la COMT, iar prezența metilului în poziția alfa o face rezistentă la acțiunea MAO. Aceste particularități fac ca efedrina să fie efecace în administrare orală și să străbată bariera hematoencefalică. Administrată pe cale orală sau injectabilă efedrina prezintă practic toate efectele adrenalinei dar de mai mică intensitate și de durată mai lungă, la care se adaugă efecte nervos centrale, în special stare de creștere a excitabilității, înlăturarea oboșelii, insomnie, anxietate. Medicamentul este foarte puțin utilizat astăzi. Principala utilizare medicală este ca decongestiv al mucoasei nazale în administrare locală. Efectul este rapid și intens dar administrarea repetată la intervale scurte de timp determină o anulare a eficacității, fenomen cunoscut sub numele de tahifilaxie și datorat probabil epuizării depozitelor de catecolamine. În trecut efedrina se mai utiliza de asemenea în tratamentul astmului bronșic, boală în care avea avantajul administrării orale. Astăzi în tratamentul astmului bronșic se preferă simpatomimeticele beta 2 selective administrate pe cale inhalatorie.

Nafazolina este un alt simpatomimetic indirect al cărui mecanism de acțiune este practic identic cu al efedrinei. Medicamentul se utilizează exclusiv ca decongestiv al mucoasei nazale sau conjunctivale când se administrează în aplicații locale sub formă de picături pentru nas sau pentru ochi (colir). La fel cu efedrina, nafazolina poate induce fenomene

de tahifilaxie, ceea ce impune utilizarea ei cu prudență, în administrări la intervale mari de timp, numai când este absolută nevoie.

11.3. Utilizarea terapeutică a simpatomimeticelor în medicina dentară

În medicina dentară substanțele active vasoconstrictoare sunt larg utilizate în asociere cu substanțele anestezice locale. Cel mai utilizat vasoconstrictor este adrenalina care se asociază în diluții 1/2000 până la 1/100.000 cu anestezicul local, cel mai adesea cu lidocaină.

Substanța vasoconstrictoare este utilă în anestezia locală din medicina dentară pentru că: prelungeste durata de acțiune a anestezicului local și scade toxicitatea sistemică a acestuia (datorită efectului vasoconstrictor local scade absorbția sistemică a acestuia și de asemenea îi scade concentrația plasmatică). Nu în ultimul rând, substanța vasoconstrictoare scade riscul de sângerare în plagă.

Dar aceasta asociere nu este la rândul ei lipsită de riscuri. Cercetarea clinică a acestei asocieri a evidențiat faptul că substanța vasoconstrictoare poate crește riscul evenimentelor ischemice locale care afectează pulpa dentară și osul alveolar, care evoluează în timp cu creșterea incidenței osteitei după extracția dentară.

O altă problemă clinică asociată administrării orale a substanțelor vasoconstrictoare o constituie riscul cardiovascular al acestora. În mod tradițional se consideră că doza administrată în asociere cu anestezicul local este atât de mică încât nu poate produce modificări cardiovasculare semnificative clinic. Dar, studiile clinice din ultimii zece ani au demonstrat că doza mică de adrenalină utilizată în stomatologie este suficientă pentru a crește ușor concentrația plasmatică a catecolaminelor și în felul acesta să se modifice funcțiile cordului și tonusul vascular. După anestezia locală din medicina dentară o cantitate mai mare de adrenalină poate pătrunde sistemic dacă se realizează retracție gingivală sau în timpul intervenției sunt expuse vasele de sânge. Efectele sistemice ale acumulării adrenalinei după asemenea proceduri sunt indicate de apariția stări de anxietate, crește presiunea arterială, tahicardie și chiar aritmii cardiace.

Această simptomatologie este și mai exprimată și mai gravă în cazul unui pacient cu probleme cardiovasculare.

12. Simpatoliticele

Simpatoliticele sunt substanțe care împiedică efectele stimulării simpatoadrenergice. Unele din aceste medicamente blochează receptorii adrenergici și sunt numite **simpatolitice directe** sau **blocante adrenergice**, altele împiedică eliberarea neurotransmițătorului adrenergic în fanta sinaptică și sunt numite **simpatolitice indirecte**, neurosimpatolitice sau blocante ale terminațiilor simpatiche. Având în vedere că în mod normal există un tonus adrenergic în organism, aceste medicamente produc în principiu efecte inverse simpatomimetice, efectele lor fiind mai intense asupra organelor, aparatelor și sistemelor asupra cărora tonusul adrenergic este mai intens.

12.1. Blocantele receptorilor alfa adrenergici

Blocantele receptorilor alfa adrenergici sunt substanțe care au selectivitate față de receptorii alfa adrenergici pe care îi blochează fără să blocheze și receptorii beta adrenergici.

A. Unele din aceste medicamente **blochează neselectiv receptorii alfa**. Astfel sunt **tolazolina și fentolamina**. Efectul lor se manifestă cu precădere asupra vaselor sanguine, care prezintă un important tonus adrenergic exercitat prin intermediul receptorilor alfa adrenergici, și constă, în principiu, în manifestări inverse decât cele produse de noradrenalină. Blocarea acestor receptori de la nivelul vaselor va determina **vasodilatație**. Această vasodilatație tinde să scadă tensiunea arterială, ceea ce declanșează o creștere a tonusului simpatoadrenergic care, prin intermediul receptorilor beta adrenergici, va determina tahicardie și secreție de renină care vor contracara tendința de scădere a tensiunii arteriale. Practic tensiunea arterială nu se modifică cu excepția hipertensiunii arteriale din feocromocitom, tumoră secretantă de

catecolamine, în care tolazolina și fentolamina scad întotdeauna tensiunea arterială. Medicamentele se utilizează în primul rând în feocromocitom, fie pentru diagnosticul bolii, fie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale din această boală la bolnavii inoperabili, fie pentru profilaxia creșterilor tensionale din cursul intervențiilor chirurgicale pentru feocromocitom datorate creșterii necontrolate a catecolaminelor în organism ca urmare a manipulării mecanice intraoperatorii a tumorii.

Principalele reacții adverse sunt cele datorate stimulării simpaticice reflexe cu tahicardie și palpitații, uneori creșterea consumului de oxigen al miocardului, care pot genera aritmii sau agravarea unei cardiopatii ischemice.

B. Blocantele selective ale receptorilor **alfa1** adrenergici sunt medicamente care blochează selectiv receptorul alfa1. Cel mai important medicament din această grupă este **prazosinul**. Blocarea receptorilor alfa1 adrenergici va determina vasodilatație care nu este urmată de creșterea tonusului simpatic ca în cazul tolazolinei și fentolaminei. În consecință prazosinul, spre deosebire de tolazolină și fentolamină, determină mult mai puțin tahicardie și creșterea secreției de renină, iar tensiunea arterială scade sub efectul prazosinului practic în toate situațiile, atât în feocromocitom cât și în hipertensiunea arterială de alte cauze. Medicamentul se utilizează în principal ca antihipertensiv. Se poate utiliza de asemenea pentru tratamentul bolilor vasculospastice periferice, dar cu riscul producerii hipotensiunii arteriale ca reacție adversă. Prazosinul produce mult mai puține reacții adverse cardiace decât blocantele neselective ale receptorilor alfa adrenergici, dar hipotensiunea arterială produsă de medicament poate avea caracter ortostatic, în special la primele administrări. Ulterior fenomenele de hipotensiune arterială ortostatică diminuează foarte mult. De aceea, de obicei, tratamentul se începe cu doze mici (0,5-1 mg pentru o dată) care se cresc ulterior în funcție de răspunsul bolnavului (putându-se ajunge până la 20 mg pe zi repartizat în mai multe prize).

12.2. Blocantele receptorilor beta adrenergici

Blocantele receptorilor beta adrenergici au selectivitate față de acești receptori pe care îi blochează antagonizând în acest fel efectele exercitate prin acești receptori atât de catecolaminele endogene cât și de alte simpatomimetice. Efectul lor asupra diverselor organe, aparate și sisteme depinde de intensitatea tonusului adrenergic exercitat asupra acelor organe, aparate sau sisteme. La nivelul cordului, asupra căruia catecolaminele endogene exercită un important tonus prin intermediul receptorilor beta1 adrenergici, blocantele beta adrenergice au efecte deprimante, scăzând frecvența sinusală, viteza de conducere atrioventriculară, contractilitatea și excitabilitatea. La nivelul zonei juxtaglomerulare a rinichiului determină scăderea secreției de renină. Prin blocarea receptorilor beta2 adrenergici de la nivelul bronhiilor aceste medicamente agravează astmul bronșic și în general toate bolile pulmonare care se manifestă prin bronhospasm. Asupra sistemului nervos central, cele care străbat bariera hematoencefalică, pot prezenta efecte anxiolitice. Asupra ochiului scad tensiunea intraoculară.

Din punct de vedere **farmacocinetic** unele din aceste medicamente sunt liposolubile, cum sunt, spre exemplu, propranololul și metoprololul, altele sunt hidrosolubile, cum sunt, spre exemplu, atenololul și nadololul. Cele liposolubile se metabolizează intens la primul pasaj hepatic, ceea ce face ca doza terapeutică să varieze foarte mult de la un bolnav la altul și să impună prudență la bolnavii hepatici. De asemenea, cele liposolubile străbat cu ușurință bariera hematoencefalică. Cele hidrosolubile se elimină din organism prin excreție urinară, nu prezintă diferențe mari de doză de la un bolnav la altul și nu necesită prudență la bolnavii hepatici, în schimb nu străbat bariera hematoencefalică și necesită prudență la bolnavii renali.

Principalele utilizări ale acestor medicamente sunt pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, angorului de efort și anginei pectorale. Ca antiaritmice acționează în principal prin scăderea excitabilității iar uneori, în cazuri selecționate de tahiaritmii supraventriculare, se pot utiliza pentru controlul frecvenței ventriculare. Unele beta blocante se utilizează

pentru tratamentul glaucomului (de exemplu timolol) când se administrează local, în instilații conjunctivale, fiind practic lipsite de reacții adverse sistemice.

Principalele **reacții adverse** sunt scăderea excesivă a tensiunii arteriale, bradicardie excesivă, blocuri atrioventriculare sau agravarea unui bloc atrioventricular preexistent. Alte reacții adverse: agravarea unor boli preexistente cum ar fi astmul bronșic sau boli vasculospastice periferice.

Unul din cele mai utilizate beta blocante este propranololul care este și cel mai vechi medicament din grupă. Propranololul este un beta blocant neselectiv, liposolubil. Dozele diferă în funcție de bolnav și boala tratată putând să varieze de regulă între 80 mg pe zi și 320 mg pe zi, repartizate în mai multe prize.

12.3. Utilizarea clinică a simpatoliticelor în medicina dentară

O mare parte din medicamentele simpatolitice discutate mai sus sunt larg utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale, bolii ischemice cardiace, insuficienței cardiace și aritmiilor.

În medicina dentară trebuie să se acorde o atenție deosebită poziției pacienților hipertensivi, din timpul și imediat după intervenția stomatologică, deoarece tratamentul cu medicamente simpatolitice poate cauza hipotensiune ortostatică sau chiar sincopă. Această problemă este mai frecvent întâlnită la preparatele care blochează selectiv receptorii alfa 1 sau la cele care au efect dual de blocare a receptorilor alfa și beta. Standardele clinice din practica medicală dentară curentă recomandă monitorizarea tensiunii arteriale mai ales la pacienții hipertensivi, înaintea și imediat după realizarea intervenției.

În practica dentară pot fi întâlnite și câteva interacțiuni medicamentoase semnificative clinic între unele simpatolitice și substanțele vasoconstrictoare utilizate în asociere cu anestezicul local. Astfel, la pacienții tratați cu beta blocante neselective crește riscul hipertensiv în urma administrării locale de adrenalină, deoarece efectul vasodilatator al receptorilor beta2 este anulat.

Clonidina produce xerostomie. Medicamentele cu efecte similare ei produc uscăciunea gurii, dificultate la înghițire și vorbire, iar în tratament cronic cresc riscul candidozei orofaringiene și apariția cariilor dentare. Blocantele beta-adrenergice modifică conținutul proteic al salivei. Acest aspect nu este suficient evaluat clinic la această dată.

III. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

1. ANESTEZICELE GENERALE

Anestezicele generale sunt substanțe care produc o deprimare nespecifică și intensă a funcțiilor sistemului nervos central, denumită anestezie generală și caracterizată prin hipnoză, analgezie, suprimarea reflexelor viscerale și relaxarea musculaturii striate. Intensitatea acestor efecte variază în funcție de anesteziul folosit și de profunzimea anesteziei. Instalarea anesteziei generale se produce parcurgând o succesiune de perioade și faze. Acestea au fost descrise în cazul administrării eterului (anesteziu general ale cărui efecte se dezvoltă relativ lent). Evoluția acestei succesiuni ca și manifestările clinice care apar pot să difere în funcție de anesteziul administrat și pot fi modificate prin medicația preanestezică asociată anesteziei. Revenirea din anestezie se face parcurgând aceleași perioade și faze, în sens invers.

Perioada de analgezie începe înainte de pierderea conștienței și persistă postoperator. Se caracterizează prin respirație regulată și diametru pupilar normal.

Perioada de excitație se observă doar în cazul inducției cu agenți inhalatori dar nu și în cazul folosirii anesteziilor intravenoase pentru inducție. Începe odată cu pierderea conștienței și durează până la instalarea anesteziei chirurgicale. Este frecvent asociată cu reacții adverse ale anesteziei generale. În această perioadă respirația este neregulată și poate apare apnee. Reflexele laringiene și faringiene sunt active iar stimularea laringelui sau faringelui poate produce laringospasm. Pupila este midriatică. Pe parcursul acestei perioade tonusul muscular este crescut iar pacientul poate prezenta mișcări involuntare, poate tuși

sau poate vomita (ceea ce poate genera laringospasm sau pneumonie de aspirație postoperator). Pot apare tahicardie și hipertensiune.

Perioada de anestezie generală propriu zisă este caracterizată prin somn anesteziac (bolnavul nu poate fi trezit prin stimuli externi). Analgezia este de bună calitate, celelalte percepții senzoriale sunt abolite. Respirația este inițial regulată. Către sfârșitul acestei perioade respirația începe să fie deprimată, tensiunea arterială scade, mecanismele de apărare homeostatică față de stresul chirurgical sunt deficitare. Intervențiile chirurgicale se efectuează obișnuit la începutul acestei perioade, completând, când este cazul, anestezia cu alte mijloace ajutătoare. Perioada de anestezie generală propriu zisă evoluează în 3 faze: faza de somn superficial, faza de somn profund și faza de alarmă.

- ✓ *Faza de somn superficial* se manifestă prin somn liniștit, analgezie variabilă, dispariția reflexului de clipire la atingerea genelor. În prima parte a acestei faze maseterii sunt contractați, iar încercarea de intubare poate declanșa reflexe de tuse, vomă și spasm laringian (dacă nu se administrează un curarizant). Incizia bruscă a pielii poate provoca tahicardie sau creșterea presiunii arteriale.
- ✓ *Faza de somn profund* se caracterizează prin dispariția treptată a reflexelor, inclusiv a celor spinale și relaxare musculară. Minut volumul respirator scade progresiv pe măsura scăderii frecvenței și creșterii amplitudinii mișcărilor respiratorii. Tensiunea arterială poate să scadă (de exemplu în cazul folosirii halotanului).
- ✓ *Faza de alarmă* se manifestă prin deprimarea marcată a respirației și circulației.

Perioada toxică se caracterizează prin colaps și/sau stop cardiorespirator.

Evoluția diferiților indici fiziologici (răspunsul la stimularea chirurgicală, gradul de deprimare a respirației și circulației, etc.) este caracteristică diferitelor perioade și definește profunzimea anesteziei.

Respirația este de obicei rapidă și neregulată în perioada de

excitație (datorită deprimării mecanismelor frenatoare, excitării reflexe prin iritația căilor aeriene superioare, stimulării prin hipoxia relativă și hipercapnie). În perioada de anestezie propriuzisă respirația devine regulată, apoi este deprimată progresiv, ca urmare a scăderii reflexivității, deprimării centrului respirator și inhibării funcției musculaturii respiratorii.

Circulația este deprimată de anestezicele generale. Tensiunea arterială scade progresiv pe măsură ce profunzimea anesteziei crește. Incizia, manevrele chirurgicale, hipercapnia pot determina o stimulare a circulației (prin reacție adrenergică). Unele anestezice (eterul, ciclopropanul) cresc direct funcția simpaticului, măbind concentrația catecolaminelor în sânge și menținând presiunea arterială. În anestezia profundă, prin deprimarea centrilor vasomotori, prin deprimarea directă a inimii și a musculaturii netede vasculare, de către anestezic, se produce scăderea progresivă a presiunii arteriale (mai ales în cazul halotanului). Din acest punct de vedere, anestezicele generale pot fi considerate ca substanțe cu indice terapeutic mic.

Reflexele vagale, din fazele inițiale ale anesteziei generale, pot determina bradicardie, ritm nodal și uneori stop cardiac. Reflexele, hiperactive în perioada de excitație, dispar progresiv odată cu creșterea profunzimii anesteziei. Reflexul de clipire la atingerea genelor dispare la limita între perioada de excitație și cea de somn superficial, reflexul cornean dispare în timpul somnului profund, iar reflexul pupilar la lumină dispare la limita dintre faza de somn profund și cea de alarmă. Reflexele faringiene și laringiene, de asemenea cele de înghițire și vomă dispar pe parcursul fazei de somn superficial, cel glotic la limita dintre faza de somn profund și cea de alarmă. Reflexele peritoneale sunt abolite târziu, în faza de somn profund.

Pupila, care poate fi midriatică în perioada de excitație, datorită stimulării simpatomedulosuprarenale (mai ales pentru eter), devine normală sau ușor miotică în somnul superficial și în cel profund. Ea se dilată brusc în faza de alarmă, consecutiv descărcării de adrenalină, determinată de hipoxia marcată.

Globii oculari prezintă mișcări automate în faza de excitație. Acestea diminuează în somnul superficial. În timpul somnului profund

ochii rămân cu privirea în afară.

Tonusul muscular variază pe parcursul anesteziei. Maseterii pot fi contractați în timpul somnului superficial. Mușchii peretelui abdominal încep să se relaxeze către sfârșitul fazei de somn superficial.

Voma poate surveni la inducție și la trezire, fiind declanșată reflex prin acțiunea iritantă a unor anestezice (îndeosebi eterul). Odată cu progresarea anesteziei, musculatura netedă gastrointestinală se relaxează. Această stare poate persista în perioada postanestezică, traducându-se prin stază gastrică și meteorism.

Majoritatea anestezicelor generale **relaxează musculatura netedă uterină, diminuează, de regulă, fluxul sanguin hepatic și deprimă funcția renală** (cresc rezistența vasculară renală, scad fluxul sanguin renal și filtrarea glomerulară).

Metabolismul general este scăzut, ceea ce, alături de deprimarea mecanismelor termoregulatorie și pierderea de căldură prin vasodilatație, explică tendința la hipotermie în anestezia profundă.

Electroencefalograma evoluează de la trasee cu unde de frecvență mare și voltaj mic, în inducție, către unde cu frecvență mică și voltaj mare, în perioada de anestezie generală propriuzisă. La dozele toxice undele devin foarte lente, de voltaj foarte mare, apar episoade de tăcere electrică și, în final, traseul devine izoelectric.

Proprietățile farmacodinamice ale anestezicelor generale - baza neurofiziologică a anesteziei generale și a fazelor ei constă în deprimarea sistemului nervos central, cu afectarea diferențiată, în funcție de concentrația anestezicului, a diversilor neuroni sau căi neuronale. Deprimarea inițială a neuronilor substanței gelatinoase din coarnele dorsale ale măduvei spinării pare să determine analgezia inițială și întrerupe transmiterea stimulilor nociceptivi la nivelul căii spinotalamice. Fenomenele de excitație ale perioadei de inducție se datoresc dezinhibării provocată prin deprimarea celulelor Golgi de tip II și a altor neuroni mici cu funcție inhibitorie, ca și facilitării acțiunii neurotransmițătorilor excitatori. Anestezia chirurgicală este caracterizată prin deprimarea progresivă a sistemului reticulat ascendent activator și a măduvei, cu abolirea reflexelor

spinale și relaxarea musculaturii striate.

Electrofiziologic, anestezicele generale provoacă hiperpolarizare, scad excitabilitatea și activitatea neuronilor la nivelul sistemului nevos central. Fenomenul interesează celulele neuronale în întregime, dar mai ales transmisia sinaptică. Din punct de vedere al mecanismului ionic, hiperpolarizarea este determinată de activarea curenților de K^+ la nivelul membranelor neuronale. De asemenea, se produce o micșorare a duratei stării deschise a canalelor pentru Na^+ , cu stabilizarea acestor canale în stare închisă (de exemplu pentru isofluran) și inhibarea transmisiei sinaptice. Unele anestezice (barbituricele, benzodiazepinele) favorizează deschiderea canalelor pentru Cl^- de la nivelul receptorilor GABA-ergici centrali, cu hiperpolarizare și inhibiție.

Mecanismul molecular al acțiunii anestezice nu este precizat. Interesarea canalelor ionice se produce fie direct prin fixarea moleculelor de anestezic pe porțiunile hidrofobe ale proteinelor ce includ porii apoși, fie indirect ca urmare a pătrunderii anestezicului în fosfolipidele membranare și modificării funcției canalelor ionice.

Anestezia generală comportă un risc crescut de **reacții adverse**. O parte a acestor reacții adverse sunt datorate însăși acțiunii anestezicului asupra unor aparate sau sisteme. Unele dintre aceste reacții adverse sunt descrise în cazul utilizării unor anestezice de pionierat (de exemplu eterul) care nu mai sunt folosite. Anestezia generală poate produce o creștere excesivă a secrețiilor traheobronșice (datorită iritării mucoasei de exemplu prin eter sau prin, mecanism vegetativ pentru ketamină). Eliminarea secrețiilor este deficitară din cauza deprimării mecanismelor de curățire și tind să se acumuleze, favorizând obstrucția căilor respiratorii. Uneori pot apare telectazii, care favorizează apariția infecțiilor pulmonare postoperatorii. Căderea limbii în fundul gâtului poate determina, de asemenea, fenomene obstructive intraoperatorii, spasmul laringian este un alt accident posibil (de exemplu în cazul barbituricelor intravenoase). Un accident foarte grav care poate surveni este aspirarea lichidului de vărsătură care poate duce la bronhopneumonie de aspirație și detresă respiratorie a adultului. Unele anestezice favorizează apariția aritmiilor

ectopice (prin mecanism catecolaminergic), chiar fibrilație ventriculară. Colapsul și stopul cardiac pot apare ca urmare a supradozării anesteziilor. Afectarea hepatică și renală pot fi produse de unele anestezice generale. Relaxarea musculaturii uterine, produsă de anestezicele generale, poate fi cauză de metroragii severe postpartum sau postabortum. După administrarea anesteziilor generale la femeile însărcinate crește riscul de avort. Afecțiunile cardiovasculare, respiratorii, hepatice, renale, miastenia gravis, sarcina impun precauții speciale în administrarea anesteziilor sau reprezintă contraindicații pentru unele tipuri de anestezie generală.

Diminuarea riscului de reacții adverse și obținerea unui confort chirurgical cât mai bun se realizează prin **asocierea anesteziilor generale cu alte categorii de medicamente**. În prezent, desfășurarea anesteziei presupune: preanestezia, inducerea anesteziei și eventual intubația oro-traheală, menținerea anesteziei (analgezie, hipnoză și relaxare musculară) și trezirea din anestezie. O bună pregătire preanestezică este foarte importantă și urmărește: calmarea bolnavului, favorizarea unei inducții rapide, plăcute, cu fenomene de excitație minimă, micșorarea necesarului de anesthetic general, respectiv evitarea dozelor cu risc toxic, completarea efectului analgezic al anesteziilor generale și limitarea durerilor postoperatorii și împiedicarea stimulării vagale, a reflexelor cardioinhibitoare, a salivăției, hipersecreției traheobronșice și vomei, evitarea aritmiilor ectopice de patogenie catecolaminergică.

Printre substanțele folosite în preanestezie sau asociat anesteziilor generale sunt:

- benzodiazepinele, care acționează sedativ, tranchilizant, amnezic și miorelaxant;
- neurolepticele fenotiazinice și butirofenone, care au efect sedativ și combat voma postoperatorie;
- atropina (și alte anticolinergice), care atenuează hipersecreția bronșică și salivară produsă de intubație și de unele anestezice (ketamina), de asemenea, reduce bradicardia și hipotensiunea intraoperatorie (produse prin reflexe vagale);
- scopolamina, care produce sedare, amnezie și împiedică

fenomene colinergice nedorite;

➤ opioidele - morfina, petidina - care produc sedare, ușurează inducția și micșorează necesarul de anestezice, provoacă analgezie intraoperatorie și postoperatorie;

➤ unele medicamente cardiovasculare, care pot controla presiunea arterială sau împiedică aritmiile,

➤ barbiturice intravenoase (tiopental), benzodiazepine (diazepam sau, de preferință midazolam) și ketamina sunt utile pentru obținerea rapidă a pierderii conștienței, fără excitație și alte fenomene supărătoare;

➤ asocierea substanțelor curarizante este utilă pentru obținerea unei bune relaxări musculare la doze reduse de anestezic, dar nu mai permite folosirea respirației ca indicator al profunzimii anesteziei.

Medicația preanestezică și de completare a anesteziei trebuie individualizată, în funcție de felul intervenției chirurgicale, de anestezicele generale alese și de modul lor de administrare și nu în ultimul rând de starea bolnavului.

Din punct de vedere al proprietăților farmacocinetice anestezicele generale se **clasifică** în anestezice generale **inhalatorii** și anestezice generale **intravenoase**.

1.1. Anestezicele generale inhalatorii

Sunt lichide volatile sau gaze cu structuri chimice diferite:

- ✓ hidrocarburi halogenate - halotan,
- ✓ eteri halogenați - enfluran, isofluran, metoxifluran,
- ✓ protoxidul de azot - gaz anestezic.

Administrarea acestora se face inhalator folosind diferite tehnici. Concentrațiile de anestezic folosite sunt în funcție de concentrația alveolară minimă (*minimal alveolar concentration* MAC).

MAC reprezintă concentrația alveolară a unui agent volatil (considerată în echilibru cu cea din sistemul nervos), la presiune de o atmosferă, care suprimă reflexele și permite incizia chirurgicală fără

răspuns motor la 50% din pacienți.

Acest parametru reprezintă un indicator important al potenței agentului anestezic. Datorită liposolubilității mari anestezele inhalatorii se absorb bine la nivelul membranei alveolocapilare. Doza anestezelor inhalatorii este în funcție de presiunea parțială sau concentrația relativă în aerul inspirat, de difuziunea prin membranele alveolare, de ventilația pulmonară, de fluxul sangvin pulmonar, de solubilitatea în sânge și de gradientul concentrației arteriovenoase.

Concentrația în sânge crește către echilibru și este dependentă de presiunea parțială a gazului în alveole și de solubilitatea sa în sânge. Coeficientul de partiție sânge/gaz se definește ca raportul între concentrația anestezicului în sânge și cea în amestecul gazos, în condiții de echilibru. Pentru anestezele mai solubile în sânge (metoxifluran, eter) presiunea parțială în sânge crește lent, deoarece cantitatea care trebuie să se dizolve este mare. Pentru protoxidul de azot și ciclopropan, cu un coeficient de partiție sânge/gaz mic, presiunea parțială în sânge crește repede, cantitatea care se dizolvă în sânge fiind mică. Enfluranul și halotanul ocupă o poziție intermediară. Coeficientul de partiție sânge/gaz este determinant pentru inducția anesteziei, aceasta fiind cu atât mai rapidă cu cât coeficientul este mai mic, respectiv anestezicul este mai puțin solubil în sânge.

Valoarea produsului dintre MAC și coeficientul de partiție sânge/gaz permite aprecierea dozei anestezice relative, ținând seama atât de potență, cât și de absorbția pulmonară.

Creșterea concentrației anestezicului în aerul inspirat mărește viteza inducției, mai ales pentru anestezele inhalatorii cu solubilitate moderată în sânge (halotan, enfluran).

Distribuirea anestezelor din sânge în țesuturi depinde de presiunea parțială a gazului în cele 2 faze, fluxul sanguin tisular și solubilitatea relativă în țesuturi. Captarea tisulară este mare la început, determinând creșterea rapidă a presiunii parțiale în țesuturi, către valorile din sânge; în continuare, creșterea devine lentă, până la echilibrare. Repartizarea se face în primul rând în creier, unde ajung molecule multe de anestezic, datorită circulației bogate și unde acestea sunt reținute,

datorită conținutului mare în grăsimi (liposolubilitatea anestezicelor fiind mare). Cantități relativ mari se distribuie, de asemenea, în miocard, ficat, rinichi și în teritoriul splanchnic (organe cu un flux sangvin mare). În timpul menținerii anesteziei se produce o redistribuire lentă către alte țesuturi - mușchi, piele - în funcție de fluxul sanguin și de solubilitate. Distribuirea în țesutul adipos se face lent deoarece, deși solubilitatea anestezicelor în grăsimi este mare, circulația sângelui în acest țesut este săracă. Când administrarea anestezicelor inhalatorii se oprește, eliminarea prin plămâni se face repede. Ea depinde de cantitatea de sânge care perfuzează țesuturile, solubilitate și de ventilația pulmonară. Presiunea parțială scade inițial în țesuturile bogat vascularizate - creier, ficat, rinichi, miocard - apoi mușchi, anestezicele persistând un timp în țesutul adipos. Anestezicele cu solubilitate mare în grăsimi trec mai lent din țesuturi în sânge. Eliminarea pulmonară este în funcție de coeficientul de partiție sânge/gaz, fiind mai rapidă când acesta este mic. Aceasta explică de ce revenirea din anestezie se face mai repede pentru protoxidul de azot (puțin solubil) decât pentru metoxifluran (mai solubil). Deprimarea respiratorie întârzie eliminarea pulmonară a anestezicelor inhalatorii. Metabolizarea este un factor de importanță minoră, pentru epurarea anestezicelor generale inhalatorii.

Halotanul (hidrocarbură halogenată) este un lichid volatil, neinflamabil și neexplozibil. Coeficientul de partiție sânge/gaz (la 37°C) este de 2,3. Este puțin stabil (trebuie conservat în sticle colorate, bine închise, cu adaos de timol). Are potență medie (MAC este de 0,78%), administrat în concentrație de 2% induce somnul anestezic superficial relativ repede (în circa 10 minute), fără fenomene neplăcute. Analgezia produsă este slabă, relaxarea musculară este incompletă, reflexele faringiene și laringiene sunt deprimare precoce (ceea ce ușurează intubarea), dar reflexele viscerale sunt în parte păstrate. Pentru îmbunătățirea anesteziei este necesară asocierea de analgezice opoide, curarizant, atropină (pentru evitarea reflexelor cardioinhibitorii).

În timpul anesteziei cu halotan:

- **pupila** rămâne miotică, iar mișcările oculare sunt slabe.

➤ Deprimă **cordul** prin acțiune directă și prin scăderea tonusului simpatic cardiostimulator (scade contractilitatea miocardului, produce bradicardie, scade debitul cardiac) și produce consecutiv **hipotensiune**. Hipotensiunea poate fi uneori avantajoasă datorită limitării sângerării intraoperatorii.

➤ Produce **vasodilație**. Vasodilația cerebrală, cu creșterea presiunii intracraniene, este dezavantajoasă la bolnavii cu afecțiuni intracraniene, iar vasodilația periferică, datorită pierderii de căldură, poate fi cauză de frisoane.

➤ Uneori survin **aritmii ectopice**, ca urmare a favorizării automatismului extrasinusal sau a proceselor de reintrare. Sensibilitatea miocardului la acțiunea aritmogenă a catecolaminelor este crescută. Riscul de aritmii cardiace grave este crescut în condiții de hipoxie, acidoză, reacții simpatice exagerate sau administrare de simpatomimetice.

➤ Halotanul **deprimă respirația** progresiv cu creșterea concentrației. Sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este și ea micșorată. Inițial deprimarea respiratorie poate fi importantă în realizarea unui control automat al dozei de anestezie inhalate. Deprimarea respiratorie severă impune ventilarea mecanică a bolnavului.

➤ Halotanul **scade** dependent de doză **clearance-ul mucociliar**, favorizând acumularea de secreții traheobronșice. Nu este iritant traheobronșic, scade rezistența traheobronșică și antagonizează bronhospasmul (prin acțiune centrală inhibă reflexul de bronhoconstricție și are efecte relaxante directe asupra musculaturii netede bronșice), ceea ce îl face avantajos la astmatici.

➤ **Relaxează musculatura uterină**. Efectul poate fi uneori util pentru ușurarea travaliului (când fătul are o prezentare anormală și sunt ușurate manevrele de versiune și extracție).

Revenirea din anestezie este relativ rapidă, dar funcțiile mintale rămân deprimare câteva ore. Trezirea este, de regulă, plăcută. Uneori bolnavul prezintă vărsături, cefalee, frison. **Epurarea** halotanului se face predominant respirator. Metabolizarea interesează 15-20% din cantitatea administrată, obișnuit prin oxidare se formează acid

trifluoracetic și se eliberează ioni de brom și clor. În condiții de hipoxie ia naștere radicalul liber clorotrifluoretul, care poate reacționa cu anumite componente din membrana hepatocitelor. Halotanul trebuie dozat în mod riguros, deoarece indicele său terapeutic este mic.

Reacții adverse: halotanul provoacă rareori (0,1%) un sindrom grav, care survine după câteva zile de la anestezie și se manifestă prin febră, greață și vomă, icter cu **necroză hepatică**. 30-60% din acești bolnavi mor datorită **insuficienței hepatice**. Afectarea ficatului este favorizată de hipoxie și este mai frecventă în cazul administrării repetate. A fost descrisă o particularitate cu caracter idiosincrazic a membranei hepatocitelor, care le face vulnerabile la halotan. Un alt accident, rar, este **hipertermia malignă** care se manifestă prin creșterea marcată a temperaturii și rigiditate musculară, are caracter idiosincrazic (este atribuită unor particularități ale legării calciului ionic în mușchi) și poate fi letală. Suxametoniu favorizează producerea acestui sindrom.

Halotanul este **contraindicat** la cardiaci (în prezența aritmiilor ectopice și tulburărilor de conducere), la cei care au prezentat semne de afectare hepatică și febră la o anestezie anterioară cu halotan, la persoane cu antecedente de hipertermie malignă. Administrarea în timpul travaliului trebuie evitată, deoarece inhibă motilitatea uterină și favorizează metroragia postpartum. Este necesară prudență sau trebuiesc evitate asocierile halotanului cu: simpato-mimetice (favorizează apariția aritmiilor ectopice ventriculare grave); blocante beta-adrenergice (la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă sau cu tulburări de conducere); blocantele alfa-adrenergice, clorpromazina, tubocurarina (risc crescut de hipotensiune, mai ales la bolnavii sub tratament antihipertensiv); antibiotice cu acțiune blocantă neuromusculară streptomina, kanamicina și altele - (este favorizat blocul neuromuscular); morfina favorizează deprimarea respiratorie și voma postoperatorie. Deoarece halotanul potențează și prelungeste efectul substanțelor curarizante antidepolarizante (tubocurarina, galamină, pancuroniu, etc.), în cazul asocierii, aceste substanțe trebuiesc folosite în doze reduse.

Enfluranul (un eter halogenat) este un lichid volatil, stabil și

neinflamabil. Coeficientul de partiție sânge/gaz este de 1,8. Ca anestezic general este asemănător halotanului, dar are o potență ceva mai mică (MAC este de 1,68%).

Inhalat în concentrație de 4%, provoacă somn anestezic superficial în câteva minute (ceva mai repede decât halotanul). Analgezia produsă este incompletă și necesită completarea cu opioide. Relaxarea musculară este mai bună decât pentru halotan (uneori este însă necesară asocierea de curarizante). Efectul curarizantelor antidepolarizante este potențat de enfluran. Inhibarea reflexelor laringiene, ca și acțiunea bronhodilatatoare a anestezicului, ușurează intubația. Nu crește secrețiile salivare și traheobronșice.

Revenirea din anestezie se face mai repede decât pentru halotan. Frecvența vărsăturilor la trezire este mai mică.

Reacții adverse: enfluranul deprimă respirația mai mult decât halotanul, necesitând, de regulă, asistarea respirației. Deprimarea cardiacă este mai puțin importantă comparativ cu halotanul. Ritmul cardiac poate fi crescut consecutiv scăderii tensionale. Frecvența aritmiilor este mai mică. La doze mari poate produce hipotensiune ca urmare a vasodilatației semnificative. Toxicitatea hepatică este redusă. Prin biotransformare rezultă acid difluormetoxifluoracetic și ioni de fluor, care rar pot realiza nivele toxice renale (în special la obezi). Un efect nedorit caracteristic constă în excitație motorie, chiar convulsii, care pot apărea în anestezia profundă (>3%) și sunt favorizate de hipocapnie (hiperventilație). Fenomenul este de natură centrală și contraindică anestezicul la bolnavii cu afecțiuni convulsivante.

Isofluranul (un izomer al enfluranului) este un lichid volatil, neinflamabil. Are un coeficient de partiție sânge/gaz de 1,4. Valoarea MAC este de 1,15%. Este un anestezic inhalator avantajos, care tinde să înlocuiască halotanul și enfluranul, datorită inducției și revenirii mai rapide ca și toxicității postanestezice de organ minore. Pentru inducție este necesară injectarea intravenoasă inițială a unui barbituric anestezic (deoarece isofluranul are un miros neplăcut și este iritant). Analgezia este relativ slabă (se asociază un opioid). Relaxarea musculară este mai bună

decât pentru halotan; la nevoie se asociază un curarizant în doză mică (efectul curarizant este potențat).

Reacții adverse: isofluranul deprimă respirația dependent de doză și scade evident reactivitatea centrului respirator (este necesară, de regulă, asistarea respirației). În perioada de inducție pot apare tuse, laringospasm, hipersecreție traheobronșică (produse prin mecanisme reflexe). Provoacă vasodilatație cu scăderea progresivă a tensiunii arteriale. Inima este puțin influențată; deprimă ușor contractilitatea, nu are efect aritmogen și sensibilizează puțin cordul la acțiunea aritmogenă a catecolaminelor, poate produce ușoară tahicardie. Greața și voma sunt rare. Musculatura uterină este relaxată (ceea ce poate constitui un dezavantaj). La doze mici nu modifică fluxul sanguin cerebral (spre deosebire de halotan și enfluran) ceea ce îl face avantajos în astfel de doze în neurochirurgie. Dozele mari pot determina creșterea fluxului sanguin cerebral (mai puțin decât halotanul sau enfluranul). Nu este hepatotoxic și nici nefrototoxic.

Revenirea din anestezie se face mai repede decât pentru halotan.

Desfluranul (analog al izofluranului de care diferă printr-un substituent fluor în locul unui atom de clor). Coeficientul de partiție sânge/gaz este mic (0,42). Valoarea MAC este de 7%. Inducția și revenirea din anestezie sunt mai rapide decât pentru izofluran. Profunzimea anesteziei poate fi controlată cu ușurință. Provoacă deprimare respiratorie, vasodilatație și hipotensiune dependente de doză. Poate fi cauză de tahicardie (de natură catecolaminergică), dar riscul de aritmii ventriculare este nesemnificativ. Relaxează musculatura suficient pentru a permite intubarea. În concentrație mare, este iritant pentru mucoasa respiratorie și provoacă uneori, la începutul administrării, tuse, apnee trecătoare, laringospasm. Uneori produce greață și vomă postoperator. Toxicitatea de organ este neglijabilă.

Sevofluranul (un eter fluorurat lipsit de clor în moleculă) are proprietăți asemănătoare desfluranului. Valoarea MAC este de 2%. Nu provoacă tahicardie și este mai puțin iritant pentru căile respiratorii.

Trezirea din anestezie se face repede. O mică parte din sevofluran (36%) este metabolizat cu formarea de fluor organic. Riscul nefrotoxicității pare să fie neglijabil.

Metoxifluranul (un eter halogenat) este un lichid mai puțin volatil, fotosensibil, neinflamabil și neexplozibil. Coeficientul de partiție sânge/gaz este relativ mare - 12. Este foarte liposolubil. Are o potență foarte mare (MAC este de 0,16%). Inducția anestezică se realizează lent datorită solubilității crescute în sânge a anestezicului. Uneori se produc fenomene de excitație motorie (pentru inducție se preferă un barbituric intravenos). Analgezia este de bună calitate. Relaxarea musculară este bună (la nevoie se asociază curarizante în scopul micșorării dozei utile de anestezic). Dozele obișnuite nu relaxează uterul și nu-i inhibă motilitatea, de aceea metoxifluranul este avantajos, în inhalatii intermitente, pentru realizarea analgeziei în timpul nașterii. Revenirea din anestezie se face lent. Analgezia se menține postoperator câteva ore. Vărsăturile la trezire sunt relativ rare. Metoxifluranul provoacă hipotensiune arterială, dependentă de doză. Inima este deprimată - scade contractilitatea miocardică, se produce bradicardie (antagonizată, în parte, de atropină), scade debitul cardiac; la dozele mari se poate instala un ritm nodal. Miocardul este sensibilizat la catecolamine. Metoxifluranul deprimă progresiv respirația. Hepatotoxicitatea este nesemnificativă. Are o toxicitate caracteristică pentru rinichi, care se manifestă la doze mari sau la administrarea îndelungată și este atribuită fluorurii, care se formează prin metabolizare. Metoxifluranul acționează toxic la nivelul tubilor renali, ceea ce se manifestă clinic prin deficit de concentrare, cu poliurie, eventual deshidratare, hipernatremie, creșterea ureei și creatininei în sânge, oxalurie. Obezitatea, vârsta înaintată, bolile renale, administrarea de medicamente inductoare enzimatică (barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, rifampicină) sunt factori favorizanți. Asocierea de tetraciline sau antibiotice aminoglicozidice nefrotoxice crește riscul afectării rinichiului. Fenomenele dispar obișnuit după săptămâni, dar uneori pot persista iar evoluția poate fi severă. Toxicitatea renală a limitat mult utilizarea metoxifluranului. Bolile rinichiului reprezintă o

contraindicație absolută.

Protoxidul de azot (oxidul azotos) este un gaz anorganic, incolor, inodor, neinflamabil și neexplozibil. Este puțin solubil în sânge - valoarea coeficientului de partiție sânge/gaz este de 0,47; solubilitatea în grăsimi este relativ mică. Potența anestezică este mică (MAC este de 105%). Analgezia apare repede la concentrații mici de anestezie. Pierderea conștienței se produce însă la concentrații relativ mari. Inducția, ca și revenirea din anestezie sunt foarte rapide. Deoarece pentru evitarea hipoxiei este necesar oxigen în proporție de 30%, este recomandabil ca protoxidul de azot inhalat să nu depășească concentrația de 70%, care realizează o anestezie insuficientă, fără relaxare musculară și cu păstrarea reflexelor. De aceea, protoxidul de azot este indicat mai ales pentru suplimentarea altor anestezice (după inducție prealabilă printr-un anestezie intravenos); aceasta permite utilizarea de concentrații mici, cu evitarea deprimării marcate a circulației și respirației. Efectul deprimant respirator este slab. Nu irită mucoasa traheobronșică. Are acțiune deprimantă miocardică directă, dar produce o stimulare simpatică trecătoare, care maschează tendința la hipotensiune (la cei fără afecțiuni cardiace). În condițiile asocierii cu halotanul sau enfluranul, stimularea simpatică contribuie la menținerea presiunii arteriale. Greața și vomă în perioada postoperatorie sunt relativ frecvente. Poate provoca distensia viscerelor cavitare (poate mări volumul pneumotoraxului). Administrarea prelungită poate determina deprimare hematopoetică toxică (inhibă metioninsintetaza și metabolismul acidului folic și produce anemie megaloblastică). Au fost semnalate intoxicații acute datorite unor oxizi de azot manifestate prin methemoglobinemie cu cianoză rapidă și progresivă, care nu cedează la inhalarea de oxigen și care evoluează în câteva ore către edem pulmonar care se agravează progresiv).

1.2. Anestezicele generale intravenoase

Sunt reprezentate de compuși ce produc rapid o anestezie superficială, în general fără fenomene neplăcute, iar revenirea din

anestezie se produce, de asemenea rapid. Sunt administrate intravenos. Se distribuie inițial în creier și apoi se redistribuie în țesutul muscular și adipos. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Sunt utilizate pentru inducerea anesteziei care se completează cu analgezice, curarizante, eventual neuroleptice sau anestezice inhalatorii. În această grupă sunt incluse barbiturice cu acțiune de foarte scurtă durată, unele benzodiazepine și câteva alte medicamente cu structuri chimice variate.

Barbituricele folosite ca anestezice generale. Sunt folosite substanțe cu efect de foarte scurtă durată, ușor controlabil, derivați substituți ai acidului barbituric. Barbituricele folosite ca anestezice prezintă caracteristic un atom de sulf - tiobarbiturice (în locul atomului de oxigen din poziția 2 a barbituricelor clasice) sau un radical metil-barbiturice N-metilate (substituit la atomul de azot din poziția 1). Aceste particularități chimice conferă o liposolubilitate crescută. Sărurile de sodiu ale acestor compuși sunt bine solubile în apă și permit administrarea injectabilă intravenos. Barbituricele folosite ca anestezice induc repede (10-30 secunde) un somn anestezic. Nu au efect analgezic, dozele mici provocând chiar diminuarea pragului la durere. Relaxarea musculară este slabă, dar este potențat efectul curarizantelor. Produc o deprimare progresivă a SNC. Reflexul palpebral și reflexele tendinoase sunt deprimare. Pupilele sunt normale sau ușor miotice. Barbituricele scad edemul cerebral și dimensiunea zonelor de infarct din creier și cresc procentul de supraviețuire la bolnavii cu edem și ischemie cerebrală (probabil secundar scăderii metabolismului neuronal). Trezirea se face repede, de regulă fără excitație și fără vomă. Uneori se produc frisoane postoperator. Injectarea unor doze mici de barbiturice anestezice poate crește reflexivitatea laringiană și traheobronșică și pot apare tuse, strănut, spasm glotic, bronhospasm (mai frecvent la astmatici), fenomene atenuate prin administrare de atropină. Dozele mari deprimă respirația, efectul este dependent de doză și se caracterizează prin scăderea minut volumului respirator, ușoară tahipnee și creștere a PCO₂. La doze foarte mari se poate produce dispariția reactivității centrului respirator la hipercapnie și hipoxie. Barbituricele traversează placenta, riscul

deprimării respiratorii la făt fiind mare. Tensiunea arterială este scăzută (ca urmare a deprimării cardiace, cu scăderea debitului cardiac și a vasodilatației). Sub acțiunea barbituricelor apare o diminuare a întoarcerii venoase, ca urmare a dilatației venoase produse de aceste substanțe. Circulația cerebrală este redusă, presiunea intracraniană scade. La doze mari și când injectarea este prea rapidă se poate produce o deprimare circulatorie marcată. Barbituricele deprimă sistemul reticulat la nivelul trunchiului cerebral. Efectul deprimant central se datorește, în principal, facilitării și prelungirii răspunsului la GABA; dar dozele mari au acțiune GABAergică directă. Este descrisă și inhibarea acțiunii neurotransmițătorilor excitatori la nivelul sinapselor centrale.

După administrare intravenoasă barbituricele anestezice se fixează repede și în proporție mare de proteinele plasmatiche. Moleculele libere difuzează repede la început în țesuturile bogat vascularizate (creier, ficat, rinichi, inimă). Redistribuirea de la creier la mușchi și alte țesuturi este principalul factor de terminare a efectului anestezic. Acumularea în țesuturi de depozit (țesut adipos) poate determina prelungirea și intensificarea efectului deprimant central, atunci când administrarea se repetă frecvent. Epurarea barbituricelor anestezice se face predominant prin metabolizare în ficat, rezultând produși mai polari, inactivi sau puțin activi care se elimină renal.

Barbituricele intravenoase se folosesc obișnuit pentru inducerea anesteziei, în asociație cu un opioid și cu un curarizant, administrând în continuare un anestezic general inhalator. De asemenea, pot fi utile pentru controlul unor stări convulsive.

Ca reacții adverse pot apărea iritație a endovenei, laringospasm, deprimare respiratorie și circulatorie. Uneori pot produce aritmii cardiace (pot apărea extrasistole, tahicardie ventriculară, chiar fibrilație ventriculară). Injectate paravenos produc durere intensă, chiar necroză locală. Injectarea accidentală intraarterială poate fi cauză de endarterită, cu spasm și tromboză.

Barbituricele anestezice sunt contraindicate la cei cu alergii la barbiturice, stare de rău astmatic, porfirie latentă sau manifestă (datorită proprietății inductoare enzimatice pot agrava boala, determinând

complicații neurologice grave). Bolile cardiovasculare severe, hipotensiunea și șocul, boala Addison, insuficiența hepatică sau renală, uremia, mixedemul, anemia gravă, astmul bronșic și miastenia gravă impun multă prudență, reprezentând contraindicații relative.

Tiopentalul sodic provoacă pierderea cunoștinței în 10-20 secunde; efectul este maxim după circa 40 de secunde, apoi scade progresiv, bolnavul trezindu-se după 5-8 minute. Pentru inducție se injectează strict intravenos 3-5 mg/kg în decurs de 15 -20 secunde; dacă bolnavul nu-și pierde conștiența se administrează încă 50-100 mg după 20-40 secunde. Pentru combaterea convulsii lor sunt necesare 75-125 mg, câteodată mai mult (150 mg).

Metohexitalul sodic (un barbituric Nmetilat) are acțiune de foarte scurtă durată și potență mare (doza folosită pentru inducție este de 1-1,5 mg/kg). Revenirea din anestezie se face rapid.

Pe lângă barbiturice cu acțiune de scurtă durată pentru anestezia intravenoasă se mai folosesc preparate aparținând la diverse grupe farmacodinamice. Acestea provoacă o deprimare centrală deosebită de cea care caracterizează anestezia generală clasică. Realizează sedare marcată și provoacă oarecare relaxare musculară.

Benzodiazepinele sunt larg folosite în administrare orală sau intramuscular, ca premedicație, fiind eficiente și puțin toxice. Unele benzodiazepine (diazepam, midazolam, lorazepam) care au acțiune relativ rapidă când sunt injectate intravenos, sunt utilizate în cadrul anesteziei generale. Efectul deprimant central se dezvoltă mai lent decât pentru barbiturice și are o intensitate mai mică. Perioada postanestezică este prelungită și amnezia este frecventă. Deprimarea centrală produsă de benzodiazepine se datorește facilitării acțiunii GABA la nivelul receptorilor lor GABA-ergici, cu mărirea frecvenței deschiderii canalelor ionilor de Cl, hiperpolarizare și inhibiție postsinaptică consecutivă. Benzodiazepinele intravenoase sunt utilizate pentru sedare intraoperatorie. Răspunsul la

benzodiazepine prezintă variații individuale mari.

Diazepamul injectat intravenos lent (0,3-0,5 mg/kg) provoacă, în 1-2 minute, somnolență, apoi pierderea conștienței. Relaxează musculatura striată spastică (prin acțiune centrală), fără să influențeze efectul curarizantelor. Influențează puțin circulația (produce o ușoară scădere a tensiunii arteriale) fără să influențeze cordul. Deprimă moderat respirația (scade volumul respirator curent și crește frecvența respiratorie). Sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este micșorată proporțional cu doza. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de apnee trecătoare. Grețurile și vărsăturile postoperatorii sunt rare. Nu se produc fenomene vegetative nedorite. Folosirea diazepamului permite micșorarea dozelor de anestezice inhalatorii. Diazepamul, ca și alte benzodiazepine, traversează bariera placentară. Injectat înaintea nașterii poate provoca, la copil, dificultăți cardiorespiratorii, deprimarea termoreglării și letargie, care se pot menține câteva zile. Soluția de diazepam este iritantă (prin solvenți) și poate provoca durere și flebită locală.

Midazolamul este o benzodiazepină cu potență mai mare și efect rapid. Sedarea este mai constantă dar survine mai brusc, de aceea doza se crește progresiv, cu prudență. Produce amnezie anterogradă. Nu are acțiune analgezică, însă asocierea de opioide este rareori necesară. Soluția este mai puțin iritantă. Midazolamul este utilizat ca premedicație (5 mg intramuscular), pentru sedare și pentru inducerea anesteziei. Pentru inducerea anesteziei se injectează intravenos lent 0,1-0,2 mg/kg, cu prudență, sub monitorizarea respirației și circulației.

Flumazenilul este o benzodiazepină care acționează antagonist competitiv cu benzodiazepinele agoniste la nivelul receptorilor GABA-ergici. Este utilizat pentru accelerarea revenirii din deprimarea produsă de diazepam și alți compuși aparținând aceleiași clase. Efectul flumazenilului se instalează după 13 minute de la injectarea intravenoasă (0,1-0,2 mg) și se menține până la o oră. Este bine suportat.

Ketamina (un compus de sinteză derivat de fenciclidină) injectată intravenos în doză anestezică, provoacă în primele 10-15 secunde obnubilare, detașare de mediul exterior, perturbarea percepției lor vizuale și auditive. După circa 30 secunde se produce pierderea conștienței, cu somn superficial și analgezie intensă. Ochii rămân deschiși, reflexele ciliar și corneean nu sunt întotdeauna abolite. Se produc mișcări involuntare cu caracter tonicoclonic, mai ales la nivelul extremităților, uneori pe un fond de ușoară hipertonie musculară. În cazul injectării intramusculare anestezia se instalează mai lent. Deprimarea nervos centrală produsă de ketamină este deosebită de cea provocată de anestezicele generale clasice. Ea a fost numită "anestezie dissociativă", fiind caracterizată prin desprinderea de mediu, urmată de somn superficial cu analgezie marcată. Ketamina acționează asupra sistemului talamoneocortical stimulând sistemul limbic și hipocampusul. Se comportă ca antagonist competitiv față de acționarea receptorilor lor NMDA de către acidul glutamic, un neurotransmițător excitator din creier, și are și efecte de tip opioid asupra receptorilor mu. În condiții clinice ketamina produce stimularea circulației, cu tahicardie, mărirea debitului cardiac și creșterea presiunii arteriale (datorate excitării simpatică centrale cu eliberare de catecolamine în periferie). Ketamina mărește fluxul sanguin cerebral și consecutiv crește presiunea intracraniană, efecte nedorite la bolnavii cu hipertensiune intracraniană. Presiunea intraoculară are, de asemenea, tendință la creștere. Anestezicul nu deprimă obișnuit respirația. Reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon și la hipoxie nu este influențată semnificativ de dozele uzuale. Reflexele faringian și laringian sunt păstrate de cele mai multe ori. Tonusul căilor aeriene superioare este menținut, bronșiile sunt dilatate. Secrețiile salivară și traheobronșică sunt mărite, ceea ce face necesară injectarea prealabilă de atropină. Greața și voma postoperatorii sunt relativ rare și pot fi evitate prin atropină. La nivelul uterului ketamina provoacă creșterea tonusului și a intensității contracțiilor, ceea ce poate constitui un dezavantaj. Principalul efect nedorit este reprezentat de tulburările psihice (stare onirică, halucinații, delir, confuzie, excitație, tulburări de comportament). Tulburările psihice

sunt mai frecvente când injectarea intravenoasă se face repede sau în cazul stimulării verbale, tactile sau vizuale (care trebuie evitate postoperator). Benzodiazepinele (de ex. diazepam 0,2-0,3 mg/kg) administrate i.v. cu 5 minute înainte de administrarea ketaminei, butirofenonele sau opioizii micșorează frecvența tulburărilor psihice. După administrare injectabilă se distribuie inițial în creier și apoi se redistribuie în țesuturile mai puțin vascularizate. Este metabolizată în ficat. Unul dintre metaboliți - norketamina - este probabil responsabil de efectul prelungit (analgezic și psihic). Ketamina este indicată ca anesteziec unic pentru intervenții de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară. De asemenea, poate fi utilă pentru inducerea anesteziei, înaintea administrării altor anestezice generale sau pentru suplimentarea unor anestezice cu potență mică, cum este protoxidul de azot. Este de ales la bolnavii cu hipovolemie importantă și la astmatici. Principalele contraindicații sunt hipertensiunea arterială, aneurismele, angina pectorală severă și infarctul miocardic recent, insuficiența cardiacă, traumatismele craniene și procesele expansive intracraniene, tulburările psihice. Nu trebuie utilizată în unele intervenții oftalmologice (când creșterea presiunii umorii apoase nu este de dorit). Nu este recomandabilă folosirea ca anesteziec unic în intervențiile diagnostice sau chirurgicale pe faringe sau laringe, din cauza menținerii active a reflexelor locale (în aceste cazuri poate fi necesară asocierea unui curarizant).

Etomidatul este un derivat de imidazol folosit ca anesteziec. Injectat intravenos, provoacă foarte repede somn anesteziec superficial. Durata anesteziei este scurtă. În timpul inducției și anesteziei pot apărea mișcări involuntare (sunt împiedicate prin premedicație cu diazepam sau asociația droperidolfentanyl). Analgezia lipsește (este necesară asocierea unui opioid). Dozele obișnuite produc o ușoară hipotensiune fără să influențeze frecvența cardiacă. Respirația nu este deprimată semnificativ. În cursul revenirii din anestezie bolnavii prezintă deseori greață și vomă. Anesteziec micșorează secreția de hidroclorid de corticosteroid la administrare prelungită. Din acest motiv nu poate fi utilizat pentru sedarea bolnavilor în terapie intensivă. Se

administrează strict intravenos (0,15-0,30 mg/kg, fracționat, maxim 80 mg). Este indicat pentru inducție, în condițiile neuroleptanalgeziei sau anesteziei prin inhalatie. Se asociază obișnuit cu analgezice, curarizante și/sau anestezice inhalatorii active.

Propofolul (un alchilfenol) are proprietăți asemănătoare celor ale barbituricelor intravenoase. Injectat intravenos (1,5-2,5 mg/kg) induce anestezia foarte repede (în 30 secunde). Revenirea se face rapid cu stare confuzivă minimă. Propofolul scade presiunea arterială (datorită vasodilatației și, mai puțin, deprimării cardiace). Fluxul sanguin cerebral este redus și presiunea intracraniană scade. În primele 30 de secunde se poate produce o apnee trecătoare. Respirația este deprimată și reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este micșorată. Funcția hepatică și cea renală nu sunt afectate. În timpul inducției sau revenirii se pot produce mișcări involuntare, tremor, rareori convulsii. Injectația este uneori dureroasă și poate provoca fenomene de flebită locală. Propofolul, după administrare intravenoasă, se distribuie rapid. Terminarea efectului anestezic se datorește atât redistribuirii de la creier la alte țesuturi cât și bioinactivării. Este metabolizat hepatic în proporție mare, formând conjugăți, care se elimină urinar. Propofolul se folosește pentru inducerea și menținerea anesteziei, inclusiv în condiții ambulatorii, fiind avantajos prin efectul de scurtă durată. De asemenea, este indicat pentru sedare în vederea unor proceduri diagnostice, în cursul anesteziei locale și în unitățile de terapie intensivă. Pentru inducerea anesteziei se injectează intravenos câte 40 mg la fiecare 10 secunde; doze de 2-2,5 mg/kg provoacă, de regulă anestezie. Pentru menținerea anesteziei se introduc în perfuzie intravenoasă câte 4-12 mg/kg și oră sau în bolus, 25-50 mg intermitent. Sedarea pentru proceduri diagnostice sau chirurgicale se face injectând intravenos 0,5 mg/kg în decurs de ~ 5 minute. La bătrâni și debilitați dozele trebuie reduse.

Opioidele sunt frecvent utilizate în cadrul anesteziei generale pentru suplimentarea analgeziei. Injectate intravenos în doze mari, pot provoca o stare asemănătoare anesteziei, utilă în anumite condiții.

Morfina injectată intravenos lent (1-2 mg/kg în decurs de 20 minute), realizează o analgezie puternică și pierderea conștienței, cu deprimare circulatorie minimă, ceea ce este avantajos în intervențiile pe cord sau în intervențiile chirurgicale majore. Poate produce deprimare respiratorie marcată, inclusiv postoperator, ceea ce face necesară uneori asistarea respirației și administrarea unor antagoniști de tip naloxonă. Deprimarea respiratorie poate fi redusă atunci când se folosesc doze relativ mici, în asociație cu benzodiazepine intravenos și cu protoxid de azot.

Fentanylul provoacă sedare, euforie și analgezie. Administrat repetat, dezvoltă dependență de tip morfinic. Potența este superioară morfinei (de 100 de ori). Introdus intravenos (0,1 mg) are un efect analgetic similar cu al morfinei; durata analgeziei este de circa 30 minute (mai scurtă ca în cazul morfinei). În respirație spontană se pot administra 50 - 100 μg. Doze mai mari (10 - 20 μg/kg) injectate intravenos lent, provoacă pierderea conștienței și analgezie marcată, permițând intervenția chirurgicală. Obișnuit, circulația nu este influențată semnificativ. Ocazional se produce bradicardie dependentă de doză (care poate fi împiedicată prin atropină) sau hipotensiune trecătoare. Fentanylul deprimă respirația proporțional cu doza. Uneori (în cazul folosirii de doze peste 50 μg/kg în tehnica analgetică pură) este necesară ventilația artificială câteva ore după intervenția chirurgicală. Poate produce, ca și alți opioizi, greață și vomă, obișnuit antagonizate prin droperidol în cadrul neuroleptanalgeziei. Un efect nedorit important constă în creșterea tonusului muscular, cu rigiditate, îndeosebi la nivelul toracelui și abdomenului, care împiedică mișcările respiratorii. Mecanismul este probabil dopaminergic. Fenomenul este mai frecvent când injectarea intravenoasă se face repede, la bătrâni și când se asociază protoxid de azot. Administrarea prealabilă de curarizante poate atenua contractura. Fentanylul se leagă mult de proteinele plasmatică. Se distribuie repede în creier datorită liposolubilității marcate și de aici se redistribuie în alte țesuturi. Este metabolizat în proporție mare. Fentanylul administrat

intravenos în doză mică (5 µg/kg) în asociație cu droperidolul (asociația droperidolfentanyl), realizează neuroleptanalgezia, caracterizată prin sedare (datorită neurolepticului) și analgezie marcată (datorită opioidului), utile pentru diverse proceduri diagnostice și mici intervenții chirurgicale. Dacă se adaugă tiopental intravenos se obține narconeuroleptanalgezia, prin adăugarea efectului anestezic general tipic al tiopentalului, iar dacă se asociază protoxid de azot și, eventual, un curarizant, se obține neuroleptanestezia, practic o anestezie generală completă. În doze mari (50-70 µg/kg) este utilizat pentru "anestezia analgetică», în chirurgia cardiacă și pentru alte intervenții chirurgicale majore, cu condiția asigurării ventilației artificiale postoperator.

Sufentanylul (analgezic înrudit cu fentanylul) are o potență mai mare decât acesta. Durata efectului este mai scurtă. Doze până la 8 ug/kg, injectate intravenos, produc analgezie marcată; dozele mai mari provoacă anestezie. Ca și fentanylul, asigură o bună stabilitate cardiovasculară; dozele mari produc bloc simpatic. Respirația este deprimată rapid obligând instituirea ventilației mecanice. Vărsăturile survin mai rar decât pentru fentanyl. Riscul rigidității musculare este similar. Sufentanylul este utilizat pentru suplimentarea analgeziei în cursul anesteziei cu protoxid de azot/oxigen sau pentru realizarea anesteziei (mai ales în chirurgia cardiovasculară și în neurochirurgie).

Alfentanylul are acțiune analgezică mai rapidă și de durată mai scurtă decât fentanylul, cu o potență ceva mai mică decât acesta.

Droperidolul este o butirofenonă înrudită cu haloperidolul. Efectul neuroleptic se dezvoltă în 3-10 minute de la injectarea intravenoasă, este maxim după circa 30 de minute și se menține 2-6 ore. Potențează efectul altor deprimante centrale. Are acțiune blocantă alfa-adrenergică și poate scădea presiunea arterială. Este antiaritmîc, antiemetic și anticonvulsivant. Poate produce fenomene extrapiramidale. Asociația droperidol-fentanyl, introdusă intravenos, provoacă o stare de liniște, indiferență și activitate motorie redusă, însoțită de analgezie marcată;

după 3-4 minute bolnavul poate adormi. În mod obișnuit circulația este puțin afectată; se produce bradicardie (care poate fi evitată prin atropinizare prealabilă), presiunea arterială scade moderat. Modificările bruște de poziție (care trebuie evitate) pot determina o scădere accentuată a presiunii arteriale, cu caracter ortostatic. Funcția respiratorie este puternic deprimată, necesitând frecvent asistarea respirației. Unii bolnavi prezintă o stare de rigiditate musculară, interesând mai ales mușchii respiratori. Acest efect, mai frecvent când injectarea intravenoasă se face prea repede, impune folosirea respirației asistate și eventual injectarea unui curarizant. Uneori survin simptome extrapiramidale care pot fi obișnuit controlate prin medicația antiparkinsoniană. Foarte rar poate apare sindrom neuroleptic major manifestat prin hipertermie, rigiditate musculară și instabilitate a sistemului autonom.

2. ANESTEZICELE LOCALE

Anestezicele locale sunt substanțe care introduse în imediata apropiere a formațiunilor nervoase, în concentrația potrivită, provoacă pierderea reversibilă a sensibilității dureroase într-o zonă delimitată.

Anestezia locală este utilă pentru efectuarea unor intervenții chirurgicale, a unor manevre endoscopice, pentru calmarea durerii în anumite afecțiuni medicale etc.

Anestezicele locale afectează oricare tip de neuron și fibră nervoasă. Inițial sunt interesate fibrele nervoase cu diametru mic (care au o suprafața de contact mare), fibrele amielinice sau puțin mielinizate (teaca de mielină constituie un obstacol pentru difuziunea anestezicului) și axonii scurți (pentru ca distanțele între strangulațiile Ranvier, lipsite de teaca de mielină sunt mai mici).

Blocarea conducerii nervoase se produce cu următoarea succesiune: inițial fibrele vegetative și cele ale durerii și temperaturii, apoi cele proprioceptive, cele ale senzațiilor de tact și presiune și, la sfârșit, fibrele motorii somatice. Revenirea din anestezia locală se face în sens invers.

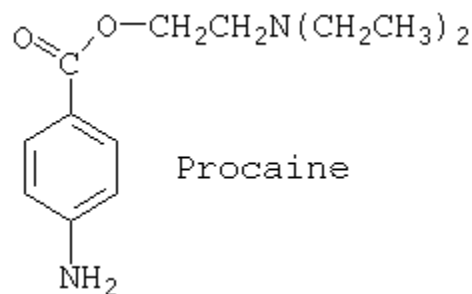
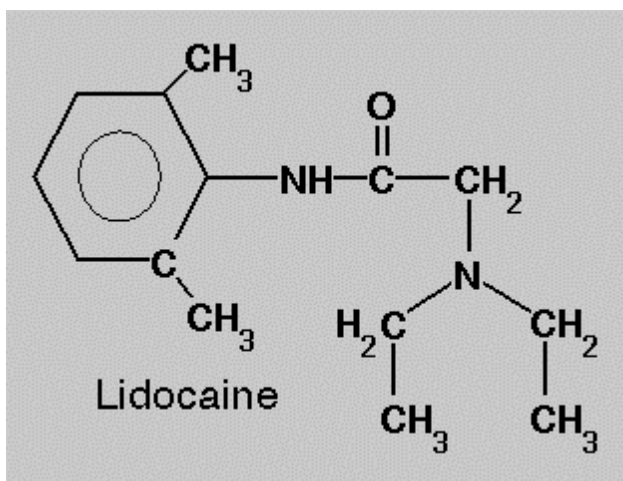
Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale constă în

stabilizarea membranelor fibrelor nervoase, crescând pragul excitabilității și împiedicând depolarizarea, până la împiedicarea dezvoltării potențialului de acțiune propagat, cu blocarea impulsului nervos. Acțiunea se datorește *blocării canalelor membranare de sodiu*.

Compușii utilizați clinic au molecula formată dintr-un rest aromatic lipofil și o grupare amino hidrofilă, separate printr-o catena de 4-5 atomi. După natura catenei de legătură se pot distinge 2 clase chimice principale: amide și esteri.

Tabelul 1: Clasificarea anestezicelor locale

ANESTEZICE LOCALE CU STRUCTURĂ	
AMIDICĂ	ESTERICĂ
LIDOCAINA	PROCAINA
MEPIVACAINA	CLOROPROCAINA
BUPIVACAINA	BENZOCAINA
ETIDOCAINA	TETRACAINA
ARTICAINA	



Anestezicele locale se folosesc sub formă de soluții acide, stabile. Majoritatea anestezicelor locale la pH-ul mediului intern prezintă un

procent relativ mic de molecule neionizate, dar suficient pentru a asigura acțiunea anestezică.

În condiții de pH local scăzut (tesuturi inflamate) sau în cazul injectării repetate frecvent în același țesut (se produce epuizarea capacității locale de tamponare a soluției anestezice) cantitatea de molecule neionizate este scăzută și totodată și eficacitatea.

Compușii de felul benzocainei (anestezina), care nu au în moleculă gruparea amino hidrofilă, au acțiune anestezică locală independentă de pH; ei pătrund în cantitate mare în interiorul membranei fibrelor nervoase, de unde acționează blocând canalele sodiului.

Intensitatea și durata efectului anestezic local depinde de:

- ✓ substanța anestezică utilizată (de particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice ale acesteia);
- ✓ de concentrația și volumul soluției folosite;
- ✓ de calea de administrare, respectiv de tipul anesteziei (anestezie de suprafață sau de contact, anestezia prin infiltrație, anestezia de conducere sau regională);
- ✓ ca și de țesutul cu care vine în contact substanța activă.

Potența anestezicelor locale depinde de liposolubilitatea lor. Compușii foarte liposolubili (bupivacaina, etidocaina) pătrund în măsură mare prin membrana nervoasă, fiind activi în concentrații mici.

Durata anesteziei locale depinde de:

- ✓ capacitatea moleculelor anestezice de a se lega de proteine;
- ✓ de doză;
- ✓ și de nivelul vascularizației locale.

Anestezicele care se leagă puternic de proteinele membranare (tetracaina, bupivacaina etc) au un efect durabil. Fluxul sanguin antrenează moleculele de la locul de acțiune. Acțiunea vasodilatatoare, proprie majorității anestezicelor locale sau creșterea circulației locale în țesuturile inflamate favorizează scurtarea efectului. Asocierea de substanțe simpatomimetice vasoconstrictoare (adrenalina) prelungeste durata anesteziei datorită reducerii absorbției sistemice a moleculelor de anestezic. De asemenea, este diminuată toxicitatea sistemică a anestezicului ca urmare a reducerii concentrației plasmatică. Efectul este

important mai ales pentru compușii cu efect anestezic scurt sau mediu (procaina, lidocaina, mepivacaina). În cazul compușilor intens lipofili cu efect de lungă durată (bupivacaina, etidocaina, tetracaina) consecințele vasoconstricției locale sunt mai puțin importante. Adrenalina în concentrație de 1/200.000 - 1/20.000 este de ales în cazul anesteziei locale ce presupune injectarea anestezicului, iar fenilefrina sau nafazolina în cazul anesteziei de suprafață sau contact.

Absorbția anestezicelor locale de la locul administrării depinde de:

- ✓ caracteristicile moleculei;
- ✓ de cantitatea de anestezic și volumul soluției;
- ✓ de locul administrării.

Soluțiile mai concentrate realizează niveluri plasmatiche superioare și au un risc toxic crescut. Cu cât țesuturile sunt mai bine vascularizate, cu atât absorbția este mai mare.

În sângele anestezicele locale se leagă în proporție variabilă de proteinele plasmatiche (în general amidice se leagă mai mult decât esterii). Sunt distribuite, la început către țesuturile cu vascularizație bogată (creier, plămân, miocard, ficat, rinichi) apoi sunt treptat redistribuite la țesutul adipos și muscular. Trec cu ușurință prin bariera hematoencefalică și prin placentă. Metabolizarea se face repede pentru compușii cu structură esterică, care sunt hidrolizați îndeosebi de colinesteraza plasmatică, dar și de esterazele din ficat. Aceasta determină durata scurtă a efectelor sistemice și toxicitatea relativ mică a unor asemenea produși, îndeosebi a procainei. Compușii cu structură amidică sunt metabolizați lent la nivelul ficatului. Importanța ficatului pentru bioinactivare explică riscul toxic crescut al anestezicelor locale, mai ales cele amidice, la bolnavii hepatici. Propranololul (care scade fluxul plasmatic hepatic) întârzie metabolizarea și prelungesc timpul de înjumătățire al anestezicelor cu structură amidică.

La dozele uzual folosite riscul producerii reacțiilor adverse sistemice este nesemnificativ deoarece concentrațiile plasmatiche sunt în general mici. Aceste efecte devin evidente în condiții de supradozare absolută, când anestezicele sunt aplicate în concentrații mari pe anumite mucoase inflamate sau dacă anestezicul se injectează accidental intravenos. Inițial apar senzație de frig, amorțeala periorală și a limbii, presiune frontală.

Sistemul nervos central este inițial stimulat, probabil secundar îndepărtării unor influențe inhibitoare. Se produc fenomene de excitație psihomotorie, cu neliniște, hiperreflexivitate, tremor, uneori confuzie, delir și chiar convulsii. Ulterior pot apărea fenomene de deprimare, cu somnolență, incoordonare motorie, hiporeflexivitate, pierderea conștiinței, comă, deprimare respiratorie. Bicarbonatul de sodiu poate fi util pentru combaterea fenomenelor toxice.

În doze mari anestezicele locale deprimă miocardul și scad debitul cardiac, dilată arteriolele, scad tensiunea arterială. Colapsul și stopul cardiac au fost raportate rar.

Reacțiile alergice survin rar, fiind mai frecvente pentru compușii cu structură esterică. Ele sunt încrucișate pentru toate anestezicele de acest tip. Manifestările clinice constau în prurit, erupții urticariene, erupții eczematoase, dispnee, chiar crize astmatice, foarte rar șoc anafilactic.

Un accident de excepție este hipertermia malignă. Accidentul poate fi provocat mai ales de anestezicele locale cu structură amidică.

O categorie aparte de reacții adverse este datorată substanțelor auxiliare vasoconstrictoare și nu moleculei de anesthetic. Astfel, adrenalina poate produce neliniște, sudorație, palpitații, tahicardie, dureri anginoase. Sunt necesare precauții sau se evită folosirea adrenalinei la bolnavii cu aritmii (mai ales ventriculare), hipertensiune arterială, hipertiroidism. Local vasoconstricția și creșterea consumului de oxigen sub influența adrenalinei, favorizează hipoxia și poate determina leziuni tisulare. Sunt posibile fenomene ischemice, mergând până la gangrenă, când soluția cu adrenalină se injectează în teritorii cu circulație terminală (nas, urechi, degete, penis) sau subcutanat.

Anestezicele locale de sinteză pot fi clasificate după potență (exprimată prin concentrația eficace) și după durata de acțiune în:

- **compuși cu potență mare** (activi în concentrații mici) și **durată de acțiune lungă**, cum sunt bupivacaina, etidocaina și tetracaina;
- **compuși cu potență și durată de acțiune medie**, cum este lidocaina;

- **compuși cu potență mică și durată de acțiune scurtă**, cum sunt procaina și cloroprocaina.

Primele 2 grupe cuprind substanțe cu structură amidică (cu excepția tetracainei care are structură esterică), bine solubile în grăsimi și care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Cea de-a treia grupă cuprinde esteri mai puțin solubili în grăsimi și care se leagă limitat de proteine. Durata aproximativă a efectului anestezic este de 3 ore (sau mai mult) pentru prima grupă, 1-2 ore pentru cea de-a doua și 20 minute o oră pentru cea de-a treia.

2.1. Anestezicele locale cu structură amidică

Anestezicele locale din această grupă chimică au o potență mare sau mijlocie și o durată de acțiune lungă sau medie. Riscul reacțiilor alergice este mic.

Lidocaina este relativ bine solubilă în grăsimi la pH-ul fiziologic. Efectul anestezic local se instalează rapid și este de durată medie. Administrată injectabil se folosește în concentrații de 0,5 - 1% în anestezia de infiltrație, 1 - 2% în anestezia de conducere, 4 - 5% în rahianestezie. În medicina dentară este indicată soluția cu concentrația de 2% asociată în proporție de 1:100.000 până la 1:50.000 cu adrenalină. Durata efectului este de aproximativ o oră în cazul anesteziei prin infiltrație și rahianesteziei și de 1-2 ore în cazul anesteziei tronculare sau plexale. Asocierea adrenalinei îi prelungeste efectul anestezic. Lidocaina este singurul anestezic local topic utilizat în practica dentară sub formă de soluție 10% în flacoane de 50 ml. În acest tip de aplicare efectul se instalează în 3 – 4 minute și durează 30 - 45 de minute.

Lidocaina traversează placenta prin difuziune pasivă. Distribuția la nivelul acesteia pare a fi suficientă pentru a ajunge în circulația fetală și a atinge nivele toxice în câteva minute după administrare la mamă. Eliminarea din organism se face preponderent prin metabolizare hepatică. Aproximativ 90% din medicament este eliminat renal sub

formă de metaboliți iar 10% nemodificat. Excreția urinară a medicamentului nemodificat este dependentă parțial de pH-ul urinei. Lidocaina este excretată în laptele matern. De aceea în caz de administrare a medicamentului la femeile care alăptează se recomandă precauție. Timpul de înjumătățire este mai lung la pacienții cu afecțiuni hepatice. Se recomandă reducerea dozei cu 40% la pacienții cu insuficiență hepatică sau cardiacă.

Ca efecte nedorite în condițiile folosiri ca anestezic local, lidocaina provoacă relativ frecvent somnolență și amețeli. Reacțiile alergice sunt foarte rare. În momentul aplicării topice apare o senzație moderată de arsură. Aceasta dispare imediat ce efectul anestezic se instalează (aprox. după 1 minut). Au fost raportate cazuri extrem de rare de hipertermie malignă. Supradozarea sau injectarea intravenoasă rapidă, accidental, provoacă la început convulsii, hipertensiune, tahicardie, tahipnee, urmate de comă, cu bradicardie, hipotensiune și deprimarea respirației. Moartea poate surveni în colaps, prin fibrilație ventriculară, mai rar prin stop respirator. În cazul folosirii de doze mari de lidocaină, este recomandabilă injectarea prealabilă de diazepam.

Utilizarea lidocainei se face cu precauție la femeia însărcinată, mai ales în primul trimestru de sarcină. Este contraindicată la bolnavii cu alergii la lidocaină sau la alte anestezice amidice, în caz de antecedente de hipertermie malignă, la cei cu insuficiență cardiacă severă sau cu bloc atrio-ventricular de gradul III. Doza trebuie redusă în prezența insuficienței cardiace, a infarctului acut de miocard, la hepatici și la cei cu antecedente convulsive.

Mepivacaina este o amidă asemănătoare chimic și farmacologic lidocainei. Efectul anestezic se instalează mai lent și este ceva mai durabil. Asocierea adrenalinei influențează puțin durata efectului și nivelul plasmatic al anestezicului, de aceea acesta se poate folosi fără adrenalină (este de ales la cei care nu suportă simpatomimeticele). Cu excepția somnolenței, este, în general, bine suportată.

Bupivacaina este asemănătoare cu mepivacaina, are potență mare, fiind activă în concentrații de 0,25-0,5% pentru infiltrații și bloc nervos periferic. În medicina dentară este folosită în asociere cu

adrenalină în raport de 1:200.000. Efectul se instalează lent și este durabil, fiind responsabil de analgezie post-operatorie de aproximativ 8 ore la nivelul mandibulei și 5 ore la nivelul maxilarului. Potența superioară și durata lungă a efectului anestezic local se explică prin liposolubilitatea marcată și capacitatea mare de a se lega de proteinele membranare. Dar, comparativ cu lidocaina, bupivacaina este mai puțin eficientă pentru obținerea anesteziei pulpare, după injectare maxilară supraperiosteală, deoarece fiind foarte liposolubilă este absorbită în cantitate mare de mucoasă, rămânând doar o cantitate mică liberă capabilă să difuzeze în interiorul osului.

În doze mari are acțiune deprimantă cardiacă marcată și poate provoca colaps cardiovascular; fenomenele electrocardiografice cele mai frecvent semnalate în această situație constau în ritm idioventricular lent cu complexe QRS largi și disociație electromecanică. Toxicitatea cardiacă este favorizată de hipoxemie, hipercapnie și acidoză. Toxicitatea, comparativ mare, a bupivacainei implică folosirea de concentrații mici. Toxicitatea fetală este mică. În general, bupivacaina este de ales când se dorește un efect prelungit, cu bloc motor redus.

Prilocaina are proprietăți asemănătoare lidocainei. Acțiunea anestezică locală se instalează mai lent și este ceva mai durabilă, menținându-se 1-2 ore. Acțiunea vasodilatatoare este slabă, de aceea poate fi folosită fără adăugarea unui vasoconstrictor. Toxicitatea pentru sistemul nervos central este comparativ mică. Prilocaina se folosește în concentrații de 4% în medicina dentară. Dozele mari pot provoca methemoglobinemie (atribuită orto-toluidinei, care rezultă prin metabolizare). Methemoglobinemia poate fi dăunătoare la cardiaci și pulmonari; ea se tratează prin injectarea intravenoasă de albastru de metilen (sau, în lipsă, de acid ascorbic), care permite refacerea hemoglobinei. Prilocaina a fost de asemenea asociată cu o incidență mai crescută a afectării nervoase după injectarea pentru obținerea blocului nervos inferior alveolar, comparativ cu lidocaina și mepivacaina.

Articaina se folosește îndeosebi în stomatologie, ca soluție 4% asociată cu adrenalină în raport de 1:100.000 și 1:200.000. Efectul

anestezic se instalează în 1-3 minute și se menține aproximativ o oră.

2.2. Anestezicele locale cu structură esterică

Anestezicele locale, aparținând acestei grupe chimice, au o potență relativ mică și durată de acțiune scurtă (cu excepția tetracainei). Frecvența reacțiilor alergice este mai mare decât în cazul compușilor amidici.

Procaina este esterul acidului p-aminobenzoic cu dietilaminoetanolul. Puterea de difuziune este limitată și acțiunea anestezică locală se instalează lent. Durata efectului este scurtă (între 20 și 60 de minute în funcție de tipul anesteziei). Asocierea adrenalinei prelungește efectul local. Potența procainei este mică. Concentrațiile necesare pentru anestezia prin infiltrație sunt de 1%, pentru blocarea nervilor periferici 0,5 - 2%, pentru anestezia epidurală 2%. Eficacitatea ca anestezic de contact este slabă. Acțiunea anestezică locală este utilizată în chirurgie, ca și pentru diferite indicații medicale (nevrite, nevralgii, mialgii, afecțiuni articulare dureroase) când se recomandă infiltrații locale. Procaina se absoarbe repede de la locul injectării. În organism este repede hidrolizată mai ales de colinesteraza plasmatică. Anestezicul este în general bine suportat. Reacțiile alergice, deși relative rare, sunt mai frecvente decât pentru lidocaină și sunt încrucișate cu alte anestezice cu structură esterică. Fenomenele toxice sunt cele obișnuite anestezicelor locale; pe prim plan se află deprimarea respirației, cu posibilitatea stopului respirator. Procaina este un anestezic local avantajos pentru infiltrații și bloc nervos. Este de ales la bolnavii cu risc de hipertermie malignă. Posibilitatea reacțiilor alergice impune investigarea hipersensibilității. Alergia la procaină, la alte anestezice cu structură esterică și la acidul p-aminobenzoic reprezintă contraindicații. În general, este necesară prudență la bolnavii cu alergii medicamentoase cunoscute. Se impune grijă și scăderea dozelor la bolnavii cu bloc cardiac și tulburări de ritm, în prezența șocului, la epileptici, hepatici, debilitați, bătrâni, la cei cu boli acute. Nu se

administrează la copii sub 3 ani. Procaina prezintă interacțiuni cu alte medicamente, care pot fi semnificative clinic. Anestezicul micșorează eficacitatea sulfamidelor antibacteriene, acidul p-aminobenzoic, rezultat prin metabolizare, fiind un antagonist competitiv al moleculelor sulfonamidice. Anticolinesterazicele – de exemplu neostigmina - împiedică hidrolizarea procainei de către colinesteraze, întârziindu-i inactivarea și favorizând acumularea de cantități toxice de anestezic. Este necesară prudență în asocierea cu suxametoniu, deoarece acesta este substrat pentru colinesterază, ca și procaina, ceea ce face posibilă competiția între cele 2 substanțe în procesul de bioinactivare. Injectarea intravenoasă este contraindicată la cei care au primit în prealabil un opioid.

Cloroprocaina are proprietăți asemănătoare procainei. În comparație cu aceasta, acțiunea este mai rapidă și de durată scurtă, potența este ceva mai mare, toxicitatea mai mică. Se folosește pentru infiltrații, în soluție 1% și pentru anestezie epidurală, în soluție 2%.

Tetracaina este alt ester al acidului p-aminobenzoic. Acțiunea anestezică locală se instalează lent și durează mult, potența și toxicitatea sunt mari, sunt interesate atât fibrele senzitive cât și cele motorii. Tetracaina este metabolizată mult mai încet decât procaina. Anestezicul este foarte activ în aplicații pe mucoase, folosindu-se mai ales topic, în soluție sau unguente 0,5% pentru ochi și soluție 2% pentru mucoasa nazală și faringiană. Efectul este deplin la 3-8 minute de la aplicare și se menține 1 oră. Tetracaina se utilizează limitat în infiltrații (soluție 0,1-0%), pentru anestezie epidurală (soluție 0,4-0,5%) și rahianestezie (soluție 1%).

Benzocaina este esterul acidului p-aminobenzoic cu etanolul. Deoarece este puțin solubilă în apă, se folosește exclusiv topic, în aplicații pe piele sau mucoase lezate. Datorită persistenței la locul administrării și absorbției lente, efectul se menține timp îndelungat. Benzocaina intră în compoziția unor pomezi și creme pentru piele (2-

20%), indicate pentru liniștirea pruritului și pentru combaterea durerii, în eriteme solare și arsuri de gradul I, ragade, fisuri, înțepături de insecte etc. Administrată în tablete pentru supt (5-10 mg) și în soluții de 0,5-1 %, pentru gargară sau spălături bucale, este utilă în caz de leziuni dureroase ale mucoasei buco-faringiene. Anestezicul este conținut în supozitoare (50 mg) sau pomezi antihemoroidale (1-2%). Administrarea internă a câte 100 - 300 mg benzocaină, obișnuit sub formă de poțiune, poate realiza beneficii simptomatice în epigastralgiile sau vărsături.

3. SEDATIVE – HIPNOTICE

În această grupă sunt incluse substanțe care produc o deprimare nespecifică, de diverse intensități, dar sub toate aspectele a activității sistemului nervos central.

Deprimarea activității sistemului nervos este dependentă de doza folosită.

Astfel, la doze mici se produce o deprimare cunoscută sub numele de sedare, doze mai mari au efect hipnotic, dozele foarte mari produc somn anestezic, iar la doze și mai mari survine moartea.

În categoria substanțelor sedativ-hipnotice sunt incluse numai medicamentele cu această destinație.

Efectul sedativ constă în deprimare psihomotorie cu liniștire, diminuarea reacțiilor psihovegetative, micșorarea performanțelor psihomotorii și uneori somnolență. Sunt influențate toate structurile sistemului nervos central dar structurile inhibitorii par să fie mai sensibile decât structurile cu funcții excitatorii la efectul acestor medicamente.

Datorită acțiunii sedative, astfel de substanțe sunt utilizate terapeutic pentru combaterea manifestărilor anxioase, în nevroze, în afecțiuni medicale cu componentă psihosomatică sau psihovegetativă, în chirurgie ca premedicație sau îngrijirea postoperatorie, pentru a favoriza instalarea somnului, pentru relaxarea musculaturii striate mai ales când contractura musculară este secundară stărilor de tensiune psihică etc.

Aceste medicamente pot produce o creștere a timpului de reacție

la stimuli care interesează atât reflexele condiționate cât și reflexele necondiționate. Aceasta poate determina o creștere importantă a riscului de accidente când sunt administrate unor persoane care desfășoară activități ce impun o reactivitate promptă (de exemplu: șoferi, controlori de trafic aerian, etc.). Scade de asemenea capacitatea de învățare și memorizare și implicit performanțele intelectuale.

Barbituricele dar și alte hipnotice, au în doze mici efect sedativ, dar nu sunt avantajoase terapeutic, deoarece efectul se instalează lent și riscurile legate de toxicitatea cumulativă sunt mari.

O serie de preparate vegetale (Valeriana, Passiflora, Crataegus și altele) cunoscute de multă vreme au efecte sedative reale mnime sau nule, dar pot realiza beneficii în isterie dar și în alte stări de hiperexcitație. Eficacitatea, în cea mai mare parte de natură placebo, este favorizată de mirosul și gustul puternice, neplăcute, impresionante. Aceste substanțe sunt utile în felul lor, mai ales că sunt lipsite de efecte nedorite.

Efectul hipnotic, obținut cu ajutorul benzodiazepinelor sau cu unele barbiturice, constă în producerea unei stări de somn din care bolnavul poate fi trezit, asemănător cu somnul fiziologic. La persoanele cu insomnie aceste substanțe scad latența somnului, prelungesc durata totală de somn (de obicei moderat), cresc profunzimea somnului, scad timpul de veghe și numărul de treziri peste noapte.

Somnul fiziologic se caracterizează prin alternanța unor perioade de somn cu unde lente cu perioade de somn cu unde rapide (somn paradoxal sau *rapid eye movement* - REM). Somnul cu unde lente este deosebit de odihnitor și se asociază cu o scădere a tonusului vascular periferic precum și a altor funcții vegetative ale organismului. În această perioadă a somnului se pot produce vise, frecvent cu caracter de coșmar, de care obișnuit nu ne aducem aminte. Somnul REM se caracterizează printr-o activitate electrică a cortexului asemănătoare cu cea din starea de veghe și prin prezența unor mișcări rapide ale globilor oculari. În această perioadă a somnului se produc visele de care ulterior ne amintim.

Sedativ-hipnoticele produc, în măsuri diferite, creșterea duratei somnului lent cu scurtarea duratei totale și a numărului perioadelor de

somn REM.

Rolul fiziologic al alternanței perioadelor și fazelor de somn nu este cunoscut. Foarte probabil acestea sunt foarte importante în menținerea funcționalității corticale.

Administrarea cronică a sedativ-hipnoticelor, mai ales a compușilor cu acțiune de lungă durată, poate duce la instalarea unor stări de nevroză atribuite modificării modelului electrofiziologic al somnului.

După durata somnului produs, hipnoticele se clasifică în compuși cu durată de acțiune scurtă sau medie (2-6 ore), utile mai ales la persoanele cu insomnie prin deficit de instalare a somnului și compuși cu durată de acțiune lungă (8 ore sau mai mult), utile, mai ales, la persoanele cu deficit de menținere a somnului. Durata efectului hipnotic depinde de compus, dar și de doza și condițiile ambiante.

Unele medicamente sedativ-hipnotice au și acțiune anticonvulsivantă, fiind utile pentru profilaxia și tratamentul stărilor convulsive.

Sedativ-hipnoticele deprimă SRAA cu diminuarea consecutivă a procesului de vigilență corticală. Mecanismul biochimic al acțiunii hipnoticelor este incomplet cunoscut. Probabil, hipnoticele interferă funcționalitatea unor circuite neuronale la nivelul SNC (noradrenergice, dopaminergice, serotoninergice și GABA-ergice).

Utilizarea clinică a sedativ-hipnoticelor poate avea aspecte nedorite. Unele dintre **reactiile adverse** sunt datorate acțiunii deprimante nervos centrale. Pot apărea diminuarea performanțelor psihomotorii cu îngreunarea diferitelor activități care presupun atenție și îndemănare, stare de oboseală, amețea, buimăceala, care survin și persista mai ales după dozele mari de sedativ-hipnotice cu acțiune prelungită. Uneori, în cazul administrării cronice a sedativ-hipnoticelor, aceste simptome pot deveni permanente. Acțiunea de scurtare a perioadei de somn REM pare a fi un factor important în producerea unor astfel de reacții adverse.

La unele persoane, sedativ-hipnoticele pot provoca, paradoxal, fenomene de excitație, euforie și iritabilitate. La bătrâni survin uneori episoade confuzive.

Repetarea administrării sedativ-hipnoticelor (în special a

barbituricelor) determina treptat o "datorie" de somn REM, iar la oprirea tratamentului poate apare un "rebound" al acestuia, asociat frecvent cu cosmaruri.

Reactiile alergice, relativ rare, se manifesta de obicei sub forma de eruptii cutanate.

Folosirea indelungata a sedativ-hipnoticelor, in doze mari, poate duce la dependenta asemanatoare celei produse de alcool. Sindromul de abstinenta survine la mai putin de 24 ore dupa intreruperea medicatiei, in cazul sedativ-hipnoticelor cu actiune de scurta durata si dupa mai multe zile in cazul celor cu actiune prelungita. Intensitatea este variabila, fiind in general mai grava pentru sedativ-hipnoticele cu actiune scurta. Simptomele constau in anxietate, senzatie de slabiciune, tremor, convulsii si fenomene psihotice, fiind asemanatoare celor din abstinenta alcoolica, ceea ce impune reluarea tratamentului hipnotic, apoi intreruperea lui treptata.

Intoxicatia acuta cu sedativ-hipnotice se manifesta prin anestezie generala profunda, cu caracter de coma. Tratamentul consta in favorizarea eliminarii toxicului, sustinerea functiilor vitale si evitarea complicatiilor infectioase.

Este contraindicata asocierea sedativ-hipnoticelor cu bauturi alcoolice sau cu alte deprimante ale sistemului nervos (apar fenomene de potentate).

Prescrierea la persoanele care desfasoara activitati ce necesita o atentie crescuta trebuie facuta cu multa precautie.

Instalarea gradata a efectelor face posibila utilizarea unor astfel de medicamente fie ca sedative, fie ca hipnotice, in functie de doza in care se administreaza. Pentru unele medicamente deprimarea sistemului nervos central este de mica intensitate astfel incat nu pot fi utilizate de cat ca sedative. Printre acestea se numara diferite bromuri si o serie de preparate vegetale (*Valeriana*, *Passiflora*, *Crataegus*, etc.) care sunt actual putin folosite (bromurile datorita riscului de toxicitate cumulativa, iar in cazul preparatelor vegetale beneficiile terapeutice par a fi predominant de natura placebo).

Alte substante deprima sistemul nervos central de asemenea natura

incat se pot utiliza numai ca hipnotice (glutetimida, zolpidernul etc.).

Benzodiazepinele si mai ales barbituricele au insa utilizari nuanstate, in functie de doza, ca sedative, hipnotice sau ca anestezice generale.

4. Anxiolitice

Anxietatea este definita ca o teama fara motiv, o emotie traita penibil din punct de vedere afectiv, in legatura cu un eventual pericol despre care nu se stie nici cand va veni, nici daca va veni. anxietatea trebuie deosebita de o serie de alte trairi afective oarecum asemanatoare. Prin frica intelegem in general o teama justificata fata de un obiect real. Angoasa este o stare de anxietate sau frica resimtita organic, de obicei ca o constriction asupra unui organ, cel mai frecvent inima. Fobia este o teama nejustificata fata de un obiect real care in mod normal nu produce teama.

Medicamentele anxiolitice inlatura anxietatea. Prin inlaturarea anxietatii ele linistesc bolnavul.

Mecanismul de actiune al medicamentelor anxiolitice este greu de precizat cu exactitate. Cele mai importante medicamente anxiolitice disponibile la ora actuala au ca mecanism de actiune stimularea receptorilor benzodiazepinici sau blocarea unor receptori serotoninergici. De asemenea se pot obtine efecte anxiolitice prin blocarea unor receptori beta-adrenergici. Este greu de spus insa in ce masura medicamentele simpaticolitice inlatura anxietatea *stricto sensu* sau numai manifestarile somatice ale acesteia ceea ce face ca, sub efectul acestor medicamente, anxietatea sa fie mai degraba mai bine suportata decat inlaturata.

Indicatia terapeutica principala a acestor medicamente este inlaturarea anxietatii. Anxietatea nu este neaparat un fenomen patologic, astfel incat nu trebuie tratata intotdeauna cu medicamente. Se pune problema tratamentului medicamentos al anxietatii numai atunci cand aceasta atinge intensitati patologice. O utilizare frecventa a medicamentelor anxiolitice o reprezinta stările anxioase reactive la diverse alte patologii organice. Foarte adesea bolnavul care a dezvoltat o patologie, oricare ar fi aceasta, prezinta o

teama mai mult sau mai puțin justificată, în legătură cu evoluția și prognosticul bolii sale, stare ce poate fi ameliorată prin medicamente anxiolitice. Și, în fine, relativ frecvent medicamentele anxiolitice se folosesc ca hipnoinductoare, însă se apreciază că sunt eficiente pentru inducerea somnului numai la bolnavii, care prezintă insomnie de inducție datorată unei stări de anxietate care nu le permite să adoarmă.

Reacțiile adverse cele mai frecvente ale acestor medicamente sunt legate de proprietățile lor sedative. Efectul sedativ poate diminua reflexivitatea, crescând riscul de accidente în special în anumite profesii (soferi de exemplu) și potentează efectul altor substanțe sedative, inclusiv al alcoolului etilic. Efectul sedativ al medicamentelor anxiolitice este de aceeași natură cu cel dezvoltat de medicamentele sedative-hipnotice astfel încât prezintă toate neajunsurile corespunzătoare. Aceste medicamente scad capacitatea de învățare și memorizare. Dar la bolnavii cu anxietate severă, la care anxietatea nu permite învățarea și memorizarea, aceste medicamente ameliorează aceste funcții cognitive. În fine, înălțarea anxietății produce probabil o stare de bine care pretează la abuz, astfel încât aceste medicamente prezintă un oarecare risc de toxicomanie și dependență. Toleranța este însă reală în utilizarea pe termen lung, iar la oprirea bruscă a administrării după o utilizare foarte îndelungată poate declanșa un sindrom de abținere, relativ slab exprimat, caracterizat prin agitație psihomotorie cu anxietate, tremor, iar în cazuri grave chiar convulsii.

Benzodiazepinele reprezintă la ora actuală principala grupă chimică cu proprietăți anxiolitice. Cele mai tipice anxiolitice cu structură benzodiazepinică sunt considerate clordiazepoxidul, diazepamul, oxazepamul, medazepamul etc. Toate benzodiazepinele posedă și alte proprietăți farmacodinamice cum ar fi sedarea, relaxarea musculaturii striate sau efectul anticonvulsivant. Pentru unele din medicamentele respective unele din celelalte proprietăți sunt clar exprimate. Spre exemplu diazepamul este categoric și un bun anticonvulsivant. Cel mai utilizat anxiolitic rămâne probabil diazepamul.

Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor îl reprezintă categoric capacitatea lor de a stimula receptorii benzodiazepinici. Situsul receptor

benzodiazepinic este situat la nivelul receptorilor GABA-ergici de tip GABA_A. Fixarea benzodiazepinelor de situsul receptor benzodiazepinic de pe receptorii GABA-ergici determina modificarea alosterica a acestor receptori de asemenea natura incat favorizeaza actiunea GABA asupra receptorilor GABA-ergici cu consecinte inhibitoare, ceea ce explica efectele anxiolitice.

Buspirona este un anxiolitic relativ recent introdus in terapeutica. Efectul se exercita exclusiv asupra anxietatii. Efectul sedativ este slab. Neactionand asupra receptorilor GABA-ergici, buspirona este lipsita de efecte anticonvulsivante, produce dependenta si nu antagonizeaza sindromul de abstinenta la benzodiazepine. Medicamentul se absoarbe bine din tubul digestiv dar se metabolizeaza intens la primul pasaj hepatic. Obisnuit se administreaza pe cale orala in doze mici, de ordinul a 5 mg de trei ori pe zi, care se cresc progresiv putandu-se ajunge pana la 60 mg pe zi. Efectul anxiolitic se instaleaza de obicei dupa 2-3 zile de tratament. *Cele* mai importante reactii adverse sunt greata, cefaleea, ametelile iar uneori stari de hiperexcitabilitate.

Beta-blocantele adrenergice, si mai ales **propranololul**, sunt de asemenea utilizate uneori ca anxiolitice. Se prefera propranololul, probabil si datorita faptului ca, fiind un beta-blocant liposolubil, strabate bariera hemato-encefalica. Efectele sedative ale propranololului sunt practic nule, nu influenteaza capacitatea de invatare si memorizare, iar diminuarea anxietatii ar putea fi datorata in mare masura inlaturarii manifestarilor somatice simpato-adrenergice ale anxietatii (tahicardia, senzatia de constriction toracica, tremorul extremitatilor etc).

5. ANTIPSIHOTICELE

Antipsihoticele sau **neurolepticele** sunt un grup de medicamente utilizate în tratamentul unor boli psihiatrice grave, cum ar fi schizofrenia, parafrenia, paranoia sau mania, caracterizate, între altele, prin importante tulburări cognitive și de conștiință cu pierderea capacității de autoapreciere a bolii.

Termenul de antipsihotic se referă tocmai la capacitatea acestor

medicamente de a fi eficiente în tratamentul psihozelor. Termenul de neuroleptic se referă la faptul că aceste medicamente, dacă se administrează în doze suficient de mari, cum sunt cele utilizate în tratamentul psihozelor, determină o serie de semne și simptome caracteristice, încadrate în ceea ce s-a numit **sindrom neuroleptic**. În general se acceptă că termenii *antipsihotic* și *neuroleptic* sunt sinonimi, dar în literatură anglo-saxonă se preferă termenul de *antipsihotic* pe când în literatura de limbă franceză se preferă termenul de *neuroleptic*.

Sindromul neuroleptic se caracterizează în principal prin 4 tipuri de manifestări: efect antipsihotic, efect sedativ, un sindrom extrapiramidal și un sindrom vegetativolitic și endocrin.

1. Efectul antipsihotic se referă la faptul că aceste medicamente înlătură o serie de manifestări psihiatrice severe cum ar fi *iluziile patologice* (percepții deformate ale realității), *halucinațiile* (percepții fără obiect), *ideile delirante* (idei patologice care contrazic realitatea) și *delirul* (tulburare complexă a gândirii care interesează întreaga personalitate a individului), *autismul* (o izolare a bolnavului psihic în lumea sa patologică care este în discordanță cu lumea reală obiectivă), *catatonie* (flexibilitatea ceroasă), etc. Aceste manifestări sunt înlăturate de neuroleptice practic nespecific, indiferent de boala sau entitatea patologică în care apar. Indiscutabil efectul antipsihotic este util terapeutic, beneficiul terapeutic devenind evident după aproximativ 3 săptămâni de tratament și fiind maxim după 2-6 luni, mai ales în schizofrenie și paranoia.

2. Efectul sedativ constă într-o diminuare globală a activității psihomotorii sub toate aspectele. Sedarea produsă de medicamentele antipsihotice diferă însă calitativ de sedarea produsă de medicamentele sedative-hipnotice. În cazul neurolepticelor sedarea pare să fie datorată în special unei stări de indiferentism produsă de aceste medicamente. Bolnavul este foarte puțin preocupat de stimulii exteriori și reacționează foarte puțin la aceștia cu excepția stimulilor dureroși și în general nocivi. Totuși, la fel ca medicamentele sedative-hipnotice, medicamentele neuroleptice cresc timpul de reacție, putând fi foarte dăunătoare la persoanele care desfășoară activități care necesită o reactivitate de bună calitate (cum ar fi conducătorii auto) și potențează efectul sedativ sau

hipnotic al altor medicamente sau al alcoolului etilic. Neurolepticele nu produc însă, administrate singure, somn anestezic. O caracteristică aproape definitorie a efectului sedativ al medicamentelor neuroleptice este *scăderea marcată a agresivității*. Acest efect este vizibil practic în toate cazurile și poate fi demonstrat și la animale de laborator în teste specifice. Efectul sedativ este benefic la bolnavii psihici agitați, dar la persoanele normale el este în general neplăcut resimțit, apărând ca reacție adversă. Scăderea agresivității este întotdeauna utilă la bolnavii psihici agresivi.

3. Sindromul extrapiramidal este practic întotdeauna prezent la dozele mari utilizate în psihiatrie (apare la peste 50-80% din bolnavii tratați). Tipic se manifestă sub forma unui *sindrom hipertonic hipokinetic, asemănător bolii Parkinson*, care apare din prima lună de tratament și diminuează ușor în intensitate în următoarele 2-4 luni. Uneori se manifestă parțial, ca acatisie (neliniște și agitație motorie cu tendință de a mișca în continuu picioarele), sau localizat sub formă de reacții distonice - extensia cefei, crize oculogire, torticolis, protruzia limbii, etc. De obicei aceste fenomene localizate dispar relativ repede. La un număr important de bolnavi, cea. 40 %, după mai mulți ani de tratament pot să apară fenomene de *dischinezie tardivă* care sunt în general severe și de regulă nu răspund la tratament. Un număr foarte mic de bolnavi pot prezenta un sindrom extrapiramidal extrem de sever cunoscut sub numele de *sindrom malign* caracterizat prin rigiditate musculară severă, hipertemie, transpirație și deshidratare care impune oprirea de urgență a oricărui tratament neuroleptic. Manifestările extrapiramidale sunt indiscutabil dăunătoare. Cu excepția diskineziilor tardive, ele sunt însă de obicei reversibile la oprirea tratamentului, diminuează în intensitate în timp și sunt parțial reversibile prin administrarea de medicamente anticolinergice centrale. Din păcate, aceste efecte extrapiramidale nu pot fi privite la ora actuală decât ca un preț pe care trebuie să îl plătească bolnavul psihic pentru tratamentul bolii de care suferă.

4. Fenomenele vegetativo-litice și endocrine sunt multiple și de importanță foarte variabilă. Multe dintre ele sunt dăunătoare, apărând ca reacții adverse, altele pot fi utile terapeutic în diverse contexte clinice.

Aceste efecte diferă de la un preparat la altul și se manifestă dominant prin efecte adrenolitice și antimuscarinice.

a. Unul din cele mai frecvente efecte simpatolitice constă în producerea unei hipotensiuni arteriale cu un foarte pronunțat caracter ortostatic. Fenomenul este important putând fi cauză de accidente. El poate fi atenuat prin informarea bolnavului de a se ridica lent din poziția orizontală în poziție verticală, dar bolnavul psihic este de regulă mai puțin cooperant.

b. Fenomenele parasimpatolitice sunt în general tipic atropinice constând în uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, tahicardie, agravarea glaucomului sau producerea de retenție acută de urină cu glob vezical, în special la bolnavii cu adenom de prostată.

c. Un fenomen vegetativo-litic important este considerat efectul antivomitiv. El este prezent la toate medicamentele neuroleptice și apare la doze mult mai mici decât efectul antipsihotic. Spre exemplu, pentru clorpromazină, medicamentul antipsihotic de referință, efectul antivomitiv apare la doze cuprinse între 25-100 mg pe zi, pe când pentru efectul antipsihotic acest medicament se utilizează în doze care merg către valori cuprinse între 600-800 mg pe zi. La dozele mici la care apare efectul antivomitiv de obicei nu se manifestă efectul extrapiramidal, ceea ce permite utilizarea unora dintre medicamentele neuroleptice ca antivomitiv în medicina internă. Totuși, chiar și la aceste doze mici utilizate ca antivomitiv, uneori se pot produce efecte extrapiramidale în special la adolescenți.

c. Un alt efect încadrat în această categorie constă în deprimarea centrului termoreglator hipotalamic (efect hipotermizant). El poate fi util în anumite situații clinice. Spre exemplu, acest efect este util pentru producerea hipotermiei controlate la bolnavii care necesită intervenții chirurgicale pe cord deschis. De asemenea acest efect hipotermizant poate fi util terapeutic în anumite situații excepționale de hiperpirexie care nu cedează la medicamente antipiretice. Administrarea de neuroleptice asociată cu împachetări reci sau cu dușuri reci permite întotdeauna scăderea temperaturii organismului. Efectul hipotermizant al neurolepticelor trebuie însă diferențiat foarte clar de efectul atipiretic al

medicamentelor analgetice, antipiretice, antiinflamatorii. Medicamentele antipiretice scad temperatura organismului numai dacă este crescută patologic, numai până la normal și indiferent de temperatura mediului ambiant. Medicamentele neuroleptice scad temperatura organismului indiferent de valoarea acesteia, dar numai dacă temperatura mediului ambiant este scăzută.

d. Dintre efectele endocrine cel mai important constă în creșterea secreției de prolactină. Acest efect apare la toate neurolepticele iar consecințele sale diferă la bărbați față de femei. La bărbați apar ginecomastie, scăderea libidoului și a potenței sexuale. Fenomenele pot fi accentuate prin scăderea capacității de erecție, ca urmare a efectelor vegetativo-litice. La femei se produc fenomene precum oligomenoree, galactoree, angorjarea sânilor. Unele din medicamentele neuroleptice produc de asemenea, în funcție de preparat, scăderea secreției de STH sau deprimarea funcției corticosuprarenale în condiții de stress.

Nu toate componentele sindromului neuroleptic sunt la fel de importante pentru toate medicamentele antipsihotice. Unele din aceste medicamente prezintă un foarte intens efect sedativ și un mai puțin exprimat sindrom extrapiramidal, pe când alte medicamente prezintă un foarte intens exprimat sindrom extrapiramidal cu un mai puțin intens efect sedativ. Medicamentele din prima categorie sunt numite de obicei neuroleptice de tip sedativ pe când cele din a doua categorie sunt numite neuroleptice de tip incisiv.

Mecanismul de acțiune al acestor medicamente este greu de studiat în special datorită lipsei modelelor experimentale de boală psihică la animale de laborator. Din punct de vedere al receptorilor farmacologici implicați, medicamentele antipsihotice, cu mari diferențe de la un preparat la altul, blochează foarte mulți dintre receptorii farmacologici din creier printre care receptori dopaminergici, receptori adrenergici, receptori colinergici, receptori histaminergici, receptori serotoninergici, etc. Singurii receptori farmacologici care sunt blocați de absolut toate medicamentele antipsihotice sunt însă receptorii dopaminergici și la ora actuală se acceptă că efectul antipsihotic este datorat blocării receptorilor dopaminergici din creier. În sistemul nervos central există cel puțin 3 zone

bogate în receptori dopaminergici: creierul limbic, sistemul nigro-striat și sistemul hipotalamic. Se consideră că blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul creierului limbic este responsabilă de efectul antipsihotic, blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul sistemului nigro-striat este responsabilă de efectele extrapiramidale, iar blocarea receptorilor dopaminergici de la nivel hipotalamic este responsabilă de efectele vegetativo-litice și endocrine ale acestor medicamente. Aceasta înseamnă că, din păcate, efectul antipsihotic este obligatoriu asociat cu efecte extrapiramidale și cu efecte vegetativo-litice și endocrine.

Au fost descrise până la ora actuală 5 tipuri de receptori dopaminergici notate cu D_{1-5} toți din categoria receptorilor cuplați cu proteine G. Receptorii D_1 și D_5 sunt cuplați cu proteine de tip G_s , acționează prin creșterea sintezei de AMPc intracelular și sunt numiți receptori de tip D_1 (*D_1 like*), iar receptorii D_2 , D_3 și D_4 sunt cuplați cu proteine de tip G_i , acționează prin scăderea cantității de AMPc intracelular și sunt numiți receptori de tip D_2 (*D_2 like*). Pentru efectul antipsihotic sunt importanți foarte probabil numai receptorii de tip D_2 , și în special receptorii D_2 , dar din păcate tot acești receptori sunt implicați și în efectele extrapiramidale și efectele vegetativo-litice și endocrine. În măsura în care medicamentele antipsihotice, pe lângă receptorii dopaminergici de tip D_2 , blochează și unii receptori colinergici de tip muscarinic din creier, sindromul extrapiramidal este mai puțin exprimat.

Un rol deosebit de important în determinarea profilului farmacologic al medicamentelor neuroleptice par să îl aibă receptorii serotoninergici. Receptorii serotoninergici sunt grupați în 7 tipuri notate cu $5-HT_{1-7}$. Unele din aceste tipuri prezintă subtipuri. Receptorul $5-HT_1$ prezintă 5 subtipuri notate cu $5-HT_{1A-F}$, enumerarea sărind peste subtipul $5-HT_{1C}$ care, pe baza structurii sale, este astăzi denumit $5-HT_{2C}$. Receptorul $5-HT_2$ prezintă 3 subtipuri notate cu $5HT_{2A-C}$. Receptorii serotoninergici fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteinele G, cu excepția receptorilor $5-HT_3$ care sunt de tip canale ionice pentru sodiu, potasiu și calciu. Cel mai mare interes pentru efectul antipsihotic par să prezinte la ora actuală receptorii $5-HT_{2A}$, în special legat de faptul că noile antipsihotice, numite atipice, care sunt mai bine suportate în terapeutică

În ceea ce privește manifestările extrapiramidale, pe lângă receptorii dopaminergici, blochează și receptorii serotoninergici de acest tip.

În funcție de tipul de receptori serotoninergici blocați concomitent cu blocarea receptorilor dopaminergici, noile medicamente antipsihotice dobândesc, pe lângă efectul neuroleptic clasic, o serie de proprietăți suplimentare cum ar fi un efect antidepresiv, sau un efect anxiolitic etc. ceea ce le particularizează.

Farmacocinetica medicamentelor neuroleptice este foarte variabilă de la un preparat la altul. În general se absorb digestiv suficient de bine pentru a putea fi administrate pe cale orală dar uneori, administrarea intramusculară realizează concentrații sanguine de până la 4 ori mai mari decât administrarea orală. Medicamentele neuroleptice se leagă în general mult de proteinele plasmatiche și de structurile lipidice și pătrund cu ușurință în structurile bogate în lipide și în special în creier. Traversează cu ușurință majoritatea membranelor biologice, inclusiv bariera fetoplacentară. Eliminarea lor din organism prin hemodializă în general nu este posibilă. În mod normal ele se elimină din organism prin metabolizare hepatică, iar această metabolizare este de obicei foarte complexă generând foarte mulți metaboliți, uneori peste 20. De regulă metaboliții sunt inactivi din punct de vedere farmacologic și hidrosolubili putându-se elimina pe cale urinară dar există și situații când prin metabolizare rezultă produși de metabolism activi farmacologic. Timpul de înjumătățire este în general lung și de obicei efectul farmacologic durează mai mult de 24 de ore, ceea ce încurajează administrarea lor într-o singură priză pe 24 de ore, fapt care este foarte avantajos din punct de vedere al terapiei bolnavului psihic. Există și preparate farmacologice *retard* sau de depozit al căror efect se menține relativ îndelungat, ceea ce permite utilizarea lor ca tratament de întreținere.

Utilizarea terapeutică principală a medicamentelor neuroleptice este pentru tratamentul psihozelor, situație în care înlătură manifestările psihopatologice indiferent de boala psihică în care apar. La bolnavii mai puțin agitați și care nu sunt agresivi se poate asocia un neuroleptic de tip sedativ cu un neuroleptic de tip incisiv pentru obținerea unui maxim de efect antipsihotic cu un minim de reacții adverse de tip sedativ și

extrapiramidal. Pentru diminuarea reacțiilor adverse extrapiramidale se pot asocia medicamente blocante ale receptorilor colinergici de tip muscarinic din creier, de tipul trihexifenidilului. Medicamentele antipsihotice atipice, care produc un sindrom extrapiramidal mai slab exprimat se pot administra singure. În medicina internă, medicamentele neuroleptice se folosesc de obicei ca antivomitive când se administrează "doze foarte mici, în general foarte bine suportate comparativ cu dozele mari utilizate în psihiatrie.

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost deja descrise și apar în special la dozele mari utilizate în psihiatrie. Dezechilibrele vegetative endocrine, hipotensiunea ortostatică și tulburările extrapiramidale apar în aceste cazuri la peste 50-80% din bolnavii tratați. La dozele mici folosite ca antivomitiv aceste reacții adverse apar foarte rar și sunt tranzitorii și puțin semnificative. Mai pot apărea reacții adverse alergice sau, pentru unele din ele, importante efecte antimuscarinice inclusiv agravarea glaucomului sau producerea de glob vezical la bolnavii cu adenom de prostată. Necesită multă prudență în asociere cu medicamente sedative și sunt contraindicate în coma barbiturică pe care o agravează. Pot agrava de asemenea boala Parkinson și epilepsia. La bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală trebuiesc administrate în doze mai mici. Sunt de evitat în sarcină și la femeia care alăptează.

Structura chimică a medicamentelor neuroleptice poate fi foarte variată: fenotiazine, tioxantene, butirofenone, difenilbutilpiperidine, dibenzoxazepine, dibenzotiazepine, indolone, benzamide, și altele.

Fenotiazinele sunt una din structurile chimice de referință în domeniul neurolepticelor. Se apreciază că această structură se suprapune parțial peste structura dopaminei, ceea ce explică faptul că aceste medicamente blochează receptorii dopaminergici.

Cele mai cunoscute medicamente din această grupă sunt clorpromazina și levomepromazina. Medicamentul de referință este clorpromazina și are ca unitate de doză 25 mg. Ca antipsihotic se utilizează doze de ordinul 200-800 mg pe zi. Ca antivomitiv se utilizează în doză de 25 mg la nevoie, putându-se merge până la cel mult 100 mg pe zi.

Neurolepticele **tioxantenice** au structură chimică asemănătoare cu fenotiazinele. clopentixolul și flupentixolul sunt neuroleptice de tip incisiv, au potență mare, dar uneori pot prezenta și efecte sedative semnificative. Flupentixolul prezintă de asemenea importante efecte anxiolitice și există și în forme farmaceutice de depozit cum este flupentixolul decanoat care are o durată lungă de acțiune (de exemplu preparatul comercial fluaxol depot).

Neurolepticele **butirofenonice** sunt reprezentate în primul rând de haloperidol care este un neuroleptic de tip incisiv, cu potență mare, foarte activ ca antipsihotic, cu proprietăți sedative relativ slabe, dar care are frecvent fenomene extrapiramidale.

Neurolepticele **atipice**, numite uneori și antipsihotice atipice, neuroleptice de generația a II-a, sunt o serie de medicamente relativ recent intrate în terapie, care prezintă efect antipsihotic, probabil de aceeași intensitate ca și neurolepticele clasice, dar cu un sindrom extrapiramidal relativ slab exprimat. Dacă la neurolepticele clasice sindromul extrapiramidal apare cu o frecvență de aproximativ 50-80% din bolnavii tratați, în cazul neurolepticelor atipice frecvența de apariție a sindromului extrapiramidal este probabil în jur de 20% din bolnavii tratați.

Caracterul atipic este asigurat de faptul că aceste medicamente acționează concomitent asupra mai multor tipuri de receptori farmacologici ceea ce este semnalat uneori în literatura de specialitate prin sigla MARTA (*multi acting receptor targeted antipsychotic*). Ziprasidona, risperidona, clozapina și olanzapina sunt exemple de neuroleptice atipice.

6. MEDICAMENTE ANTICONVULSIVANTE

Convulsiile reprezintă disfuncții paroxistice ale neuronilor cerebrali (apar brusc, incontrollabile și sunt tranzitorii), care pot fi focalizate sau generalizate, datorate unor activități paroxistice sincrone și cu frecvență mare a acestora. Manifestările unei astfel de disfuncții pot fi motorii, sub forma unor contractii tonice, clonice sau tonico-clonice, senzoriale, sau de altă natură, în funcție de rolul fiziologic al neuronilor implicați în această

disfunctie. Exista insa si numeroase situatii de convulsii care apar in afara epilepsiei, cum ar fi convulsiile febrile ale copiilor mici, convulsiile care apar uneori in meningite, in tulburarile metabolice grave, convulsiile produse de diverse substante chimice, etc. Unele crize generalizate se manifesta sub forma unor contractii tonice urmate de contractii tonico-clonice generalizate pe fond de pierdere a cunostintei si caderea bolnavului si sunt numite mare rau epileptic (*grand mal*) sau, uneori, crize majore. Alte crize generalizate nu sunt insotite de convulsii sau cadere ci se manifesta sub forma intreruperii bruste a activitatii obisnuite cu pierderea contactului cu mediul exterior pentru o perioada scurta de timp, dupa care bolnavul isi reia activitatea ca si cum nu s-ar fi intamplat nimic. Aceste crize sunt numite absente, mic rau epileptic (*petit mal*) sau uneori, crize minore.

Medicamentele anticonvulsivante sunt substante care impiedica aparitia convulsiilor, iar uneori opresc o criza convulsiva, si sunt utilizate in tratamentul epilepsiei, motiv pentru care se mai numesc si medicamente antiepileptice.

Mecanismul de actiune al acestor medicamente se apreciaza a consta in faptul ca opresc sau impiedica aparitia focarului epileptogen si impiedica extinderea excitatiei de la focarul epileptogen catre restul creierului. In principiu aceste medicamente interfera mecanismele patogenice de producere a convulsiilor, dar aceste mecanisme sunt complexe si, foarte probabil, difera de la un tip de convulsii la altul.

Cel mai adesea aceste medicamente:

- ✓ **blocheaza canale de sodiu** (carbarnazepina, fenitoina) sau
- ✓ **canale de calciu de tip T** (etosuximida), diminuand in acest fel fenomenele de excitatie, sau
- ✓ **potenteaza activitatea sistemului GABA-ergic** (barbiturice, benzodiazepine, vigabatrina, gabapentina), favorizand fenomenele de inhibitie.
- ✓ Exista si medicamente antiepileptice care scad activitatea aminoacizilor excitatori in creier, in special acidului glutamic (lamotrigin).

Aceste mecanisme fac ca practic toate medicamentele

anticonvulsivante sa aiba si efect sedativ si sa potenteze efectul sedativ al altor substante, inclusiv alcoolul etilic.

Exista insa si medicamente care sunt eficace atat in convulsiile tonico-clonice si in marele rau epileptic cat si in micul rau epileptic (acidul valproic), ceea ce arata o data in plus complexitatea fenomenului.

Din punct de vedere farmacocinetic medicamentele antiepileptice se comporta in general ca multe alte medicamente liposolubile. Ele fiind destinate sa actioneze la nivelul creierului, trebuie sa traverseze bariera hematoencefalica, ceea ce necesita ca aceste medicamente sa fie liposolubile. Absorbția digestiva este in general buna sau foarte buna, majoritatea absorbindu-se in proportie de 80-100%. Legarea de proteinele plasmatică este variabila de la un medicament la altul. Eliminarea din organism se face lent in principal prin metabolizare hepatica, timpul de injumatatire fiind in general lung, cel mai adesea peste 12 ore. Unele din aceste medicamente se pot elimina de asemenea la nivel biliar sub forma de metaboliti glucuronoconjugati. Metabolizarea acestor medicamente se face in principal prin intermediul citocromului P450 si multe dintre ele sunt inductoare enzimatice.

Indicatia terapeutilca principala a medicamentelor anticonvulsivante o reprezinta epilepsia. Efectul lor in aceasta boala consta in scaderea progresiva a frecventei de aparitie a convulsiilor pana la disparitia acestora, permitand in acest fel controlul bolii, eficacitatea terapeutilca fiind apreciata la aproximativ 80% din bolnavii tratati. Alegerea medicamentului optim se face in functie de **tipul epilepsiei**, unele fiind eficace in marele rau epileptic si in convulsiile tonico-clonice (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), altele in micul rau epileptic (etosuximida), iar altele in toate formele de epilepsie (acid valproic, lamotrigina), dar si in **functie de reactiile adverse**, respectiv de raportul risc/beneficiu.

Reactiile adverse ale medicamentelor antiepileptice sunt relativ frecvente, probabil in buna masura si datorita faptului ca se utilizeaza pe perioade foarte lungi de timp. Probabil *cea mai frecventa reactie adversa este sedarea si potentarea efectului sedativ al altor substante*. Efectul sedativ este mai important pentru barbiturice si pentru benzodiazepine

decat pentru celelalte antiepileptice. In timp bolnavul dezvolta in sa toleranta fata de efectul sedativ astfel incat acesta diminueaza in intensitate. Toleranta fata de efectul sedativ nu pare sa fie incrucisata cu toleranta fata de efectul anticonvulsivant, cu exceptia benzodiazepinelor. Tot la nivelul sistemului nervos central pot fi intalnite, mai rar, si reactii adverse precum nistagmusul, diplopia, ataxia, etc. O alta categorie de reactii adverse frecvent intalnite la medicamentele antiepileptice deriva din proprietatile lor inductoare enzimatic. Prin acest mecanism ele pot grabi eliminarea din organism a altor medicamente administrate concomitent dar si a unor substante fiziologice cum ar fi unele vitamine, in special vitaminele B, D si K. Astfel, bolnavii epileptici tratati cronic cu medicamente anticonvulsivante prezinta anemie megaloblastica prin deficit de acid folic, osteoporoza prin deficit in vitamina D, sau fenomene hemoragice prin deficit de vitamina K. Cele mai puternice inductoare enzimatic sunt barbituricele si fenitoina. Alte reactii adverse frecvente includ fenomene digestive precum greturi si varsaturi si reactii adverse dermatologice precum eruptii cutanate diverse. In fine medicamentele antiepileptice sunt teratogene.

Structura chimica a medicamentelor antiepileptice este foarte diferita de la un medicament la altul. Nu exista practic la ora actuala o clasificare unanim acceptata a medicamentelor antiepileptice.

Carbamazepina este un anticonvulsivant eficace in convulsiile tonico-clonice si in crampile rau epileptic, fara sa fie in sa eficace in micul rau epileptic, pe care il agraveaza chiar. In afara de epilepsie carbamazepina este de asemenea eficace in tratamentul unor dureri nevralgice, in special in nevralgia de trigemen si glosofaringian si in durerile tabetice. Mecanismul de actiune consta in blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente.

Principalele reactii adverse sunt cele caracteristice medicamentelor antiepileptice. Sedarea este considerata slaba. Totusi carbamazepina scade viteza de reactie, impunand prudenta la conducatorii auto. Potenteaza efectul altor sedative si al bauturilor alcoolice iar uneori, la doze mari, sedarea este insotita de alte fenomene neurologice precum

ameteli, diplopie, ataxie. Are de asemenea efecte inductoare_enzimatice mai ales in tratament de lunga durata. In afara de aceasta carbamazepina poate produce unele reactii adverse de tip idiosincrazic precum eruptii cutanate, discrazii sanguine. Se administreaza pe cale orala in doze care merg de la 100 mg de 2 ori pe zi pana la 600 mg pe zi repartizate in 2-4 prize. In nevralgii se administreaza dozele minime necesare. Este considerata unul din antiepilepticele de prima alegere si se prefera sa se administreze in monoterapie. La nevoie se poate insa asocia si cu alte medicamente in functie de tipul de epilepsie tratat.

Fenitoina este un antiepileptic eficace in marele rau epileptic si in crizele convulsive tonico-clonice, fara sa fie efieace in micul rau epileptic. Mecanismul de actiune consta, la fel ca in cazul carbamazepinei, in blocarea canale lor de sodiu voltaj-dependente. La fel cu carbamazepina fenitoina poate fi eficace in tratamentul unor dureri nevralgice. Fenitoina prezinta de asemenea proprietati antiaritmice. Din punct de vedere farmacocinetic medicamentul se absoarbe mult (90-100%) din tubul digestiv, dar se leaga mult de proteinele plasmatic, se elimina prin metabolizare hepatica si are proprietati inductoare enzimatice. Sedarea este considerata de mica intensitate dar sunt relativ frecvente alte reactii adverse neurologice precum ataxie, diplopie, vertij, nistagmus, nevrite, miscari coreiforme. In afara reactiilor adverse caracteristice tuturor antiepilepticelor, fenitoina produce frecvent o hipertrofie gingivala, reactii adverse cutanate precum eruptii acneice sau hirsutism.

Practic fenitoina reprezinta o alternativa la carbamazepina fiind utilizata de obicei in monoterapie, dar se poate asocia de asemenea cu alte antiepileptice in functie de raspunsul bolnavului la terapie. Dozele administrate variaza intre 100 mg de doua ori pe zi pana la 500 mg pe zi repartizate in mai multe prize.

Fenobarbitalul este principalul barbituric utilizat ca antiepileptic, fiind eficace in convulsiile tonico-clonice si in marele rau epileptic. Spre deosebire de carbamazepina si fenitoina, fenobarbitalu nu agraveaza micul rau epileptic, fiind uneori chiar eficace in aceasta boala.

Mecanismul de actiune consta in potentarea actiunii GABA asupra receptorilor GABA-ergici.

Se absoarbe complet din tubul digestiv, se leaga moderat de proteinele plasmatice si se elimina din organism prin metabolizare hepatica fiind un foarte puternic inductor enzimatic.

Principalul efect nedorit este sedarea care este de mai mare intensitate decat in cazul carbamazepinei si fenitolnei dar, in timp, bolnavul dezvolta toleranta fata de efectul sedativ, fara sa dezvolte toleranta fata de efectul anticonvulsivant. Este de asemenea considerat unul din antiepilepticele de prima alegere fiind utilizat in principal in monoterapie la bolnavii cu mare rau epileptic sau crize convulsive tonico-clonice. Este de preferat la bolnavii care prezinta simptomatologie mixta asociind fenomene tonico-clonice cu manifestari de mic rau epileptic. Este de asemenea unul din anticonvulsivantele preferate pentru tratamentul convulsiilor neepileptice cum ar fi convulsiile febrile ale copilului mic. La nevoie se poate asocia cu alte antiepileptice. Dozele obisnuit utilizate in tratamentul epilepsiei sunt intre 60 mg si 300 mg pe zi repartizate in mai multe prize.

Etosuximida este un medicament eficace in micul rau epileptic fara sa fie eficace in crizele convulsive tonico-clonice sau in marele rau epileptic. Mecanismul de actiune consta in blocarea canalelor de calciu de tip T. Medicamentul este foarte bine suportat. Rareori pot sa apara tulburari digestive, cum ar fi greturi si varsaturi, dar acestea sunt foarte mult atenuate daca tratamentul se incepe cu doze mici care se cresc progresiv.

Acidul valproic este un antiepileptic cu spectru larg fiind eficace atat in crizele convulsive tonico-clonice si marele rau epileptic cat si in micul rau epileptic. Mecanismul de actiune este foarte clar precizat.

Medicamentul este relativ bine suportat dar poate sa produca relativ frecvent tulburari digestive, cum ar fi greturi si varsaturi.

Benzodiazepinele in principiu au toate efect anticonvulsivant, insa

efectul antiepileptic al acestor medicamente este autolimitat in timp putand sa dispara practic complet dupa 2-3 luni de tratament, ceea ce limiteaza utilizarea lor pe termen lung. Cel mai frecvent se utilizeaza **diazepamul** in administrare injectabila, de obicei intravenoasa, pentru tratamentul crizei convulsive sau pentru tratamentul *statusului* epileptic. In afara de diazepam se utilizeaza **clonazepamul** care este un antiepileptic cu spectru larg fiind eficace atat in convulsiile tonicoclonice cat si convulsiile minore.

7. ANTIPARKINSONIENELE

Boala Parkinson este caracterizată printr-un sindrom hiperton hiperkinetic datorat dinstrugerii idiopatice a unor neuroni dopaminergici din corpul striat. În principal boala se manifestă prin hipertonie generalizată a musculaturii striate, hipokinezie cu pierderea supleței mișcărilor voluntare, uneori chiar cu amimie și tremor fin al extremităților. Fiziopatologia bolii Parkinson este cunoscută din anii 1950-1960 când s-a constatat cu claritate pierderea neuronilor dopaminergici caracteristică acestei boli și s-a statuat că întreaga simptomatologie a bolii este datorată deficitului în dopamină la nivelul corpului striat. Teoria este susținută și de faptul că blocarea farmacologică a activității dopaminergice în corpul striat, de exemplu prin medicamente neuroleptice care blochează receptorii dopaminergici sau prin rezerpină care epuizează depozitele presinaptice de dopamină, generează manifestări foarte asemănătoare bolii Parkinson, adică un sindrom parkinsonian, deși neuronii dopaminergici nu sunt distruși. În producerea bolii Parkinson și a sindroamelor parkinsoniene sunt implicați în principal receptorii dopaminergici D₂ și probabil în mult mai mică măsură receptorii dopaminergici D₁.

În mod clasic se consideră că la nivelul corpului striat există un echilibru dinamic între dopamină și acetilcolină responsabil de buna desfășurare a activității motorii voluntare. Dezechilibrarea acestui sistem în sensul scăderii relative a activității dopaminergice față de activitatea colinergică, fie prin distrugerea neuronilor dopaminergici fie prin blocarea sinapselor dopaminergice, ar fi responsabilă de apariția bolii Parkinson

sau sindroamelor parkinsoniene. Această teorie presupune că în abordarea terapeutică a bolii Parkinson ținta trebuie să fie reechilibrarea raportului între dopamină și acetilcolină, fie prin creșterea activității dopaminergice cerebrale (creșterea disponibilului de dopamină sau stimularea directă a receptorilor dopaminergici cerebrali) fie prin scăderea activității colinergice (cu ajutorul medicamentelor blocante ale receptorilor colinergici). În realitate, creșterea activității dopaminergice este mult mai eficace în tratamentul bolii Parkinson decât scăderea activității colinergice, ceea ce ridică importante semne de întrebare privind realitatea existenței echilibrului între dopamină și acetilcolină, cu atât mai mult cu cât la nivelul corpului striat există și alți neurotransmițători printre care acidul glutamic, GABA și unele neuropeptide.

În aceste condiții principala modalitate de tratament al bolii Parkinson constă în creșterea activității dopaminergice cerebrale. Dopamina ca atare nu se poate utiliza deoarece nu străbate bariera hemato-encefalică pentru a ajunge în creier. Pentru creșterea activității dopaminergice cerebrale se utilizează:

- a. un precursor al dopaminei, levodopa,
- b. medicamente care împiedică degradarea dopaminei (inhibitoare ale MAO cum ar fi selegilina și ale COMT cum ar fi entacapona),
- c. medicamente care cresc eliberarea sinaptică de dopamină (amantadina) sau
- d. medicamente agoniste directe ale receptorilor dopaminergici (bromocriptina),
- e. pentru blocarea receptorilor colinergici se utilizează medicamente care blochează cu oarecare selectivitate receptorii muscarinici cerebrali (ex. trihexifenidilul) dar eficacitatea acestora este mai mică.

Levodopa este un precursor al dopaminei. Ea se absoarbe digestiv prin intermediul unui mecanism transportor specific. În organism sub influența enzimei dopadecarboxilază se transformă în dopamină. Transformarea are loc în principal la nivelul terminațiilor sinaptice care posedă această enzimă. Cea mai mare cantitate din levodopa

administrată este metabolizată în periferie la nivelul sinapselor dopaminergice și adrenergice unde, în funcție de bagajul enzimatic conținut de terminațiile sinaptice respective, substanța se transformă fie în dopamină, fie dopamina suferă în continuare transformări până la noradrenalină sau adrenalină. Aceasta face ca numai o mică parte din levodopa administrată, aproximativ 1-2%, să ajungă în creier pentru a crește disponibilul cerebral de dopamină. Se apreciază că în corpul striat al bolnavilor de boală Parkinson tratați cu levodopa cantitățile de dopamină sunt de 8-10 ori mai mari decât în cazul bolnavilor netratați. Pe de altă parte formarea unor cantități mari de dopamină, noradrenalină și adrenalină în periferie face ca levodopa să prezinte importante reacții adverse sistemice de natură catecolaminergică, în principal la nivelul aparatului cardio-vascular, cum ar fi tahicardie, aritmii cardiace, creșterea consumului de oxigen al miocardului sau hipotensiune ortostatică, ultima produsă probabil de dopamină prin intermediul unor receptori dopaminergici din periferie. Piridoxina (vitamina B6) este un cofactor în procesul dopadecarboxilării levodopei favorizând transformarea acesteia în dopamină în periferie, motiv pentru care asocierea acestei vitamine este contraindicată în cursul tratamentului cu levodopa.

Aceste inconveniente au putut fi depășite prin asocierea levodopei cu carbidopa sau benserazidă, două substanțe care inhibă dopadecarboxilaza dar nu străbat bariera hematoencefalică. Benserazida și carbidopa, inhibând dopadecarboxilaza din periferie, cresc proporția de levodopa care ajunge să străbată bariera hematoencefalică de la 1-2% până la 10%, ceea ce permite scăderea cantităților de levodopa administrate cu aproximativ 75-80%. În consecință, pe de o parte crește eficacitatea levodopei în ceea ce privește creșterea disponibilului cerebral în dopamină, pe de altă parte scade frecvența și gravitatea reacțiilor adverse periferice ale levodopei prin scăderea producerii în periferie de dopamină, noradrenalină și adrenalină. La ora actuală practic levodopa în tratamentul bolii Parkinson nu se mai utilizează decât în asociere fie cu carbidopa fie cu benserazidă.

Levodopa (în asociere cu carbidopa sau benserazidă) corectează toate manifestările patologice ale bolii Parkinson. Hipertonia și hipokinezia

pot să dispară, tremorul diminuează foarte mult și bolnavii pot chiar să își reia activitatea. Efectul devine net manifest după 2-3 săptămâni de tratament și este maxim după aproximativ 2 luni sau mai mult. Eficacitatea este apreciată la aproximativ 50-80% din bolnavii tratați. Efectul se datorează indiscutabil creșterii disponibilului de dopamină în corpul striat cu stimularea receptorilor dopaminergici și reluarea controlului fin al mișcărilor voluntare. Efectul levodopei este antagonizat în mod specific de medicamentele neuroleptice. După câțiva ani de tratament efectul levodopei diminuează progresiv și poate chiar să dispară, probabil prin continuarea distrugerilor de neuroni dopaminergici cerebrali. Medicamentul nu încetinește în nici un fel procesul de distrugere a neuronilor dopaminergici caracteristic bolii Parkinson. Această diminuare progresivă a eficacității medicamentului datorată progresiei bolii impune adesea creșterea progresivă a dozelor de levodopa, ceea ce se asociază cu creșterea frecvenței și gravității reacțiilor adverse. Uneori, în fazele avansate ale bolii după o ameliorare spectaculoasă a simptomatologiei produsă de administrarea fiecărei doze de medicament urmează în scurt timp o revenire, de asemenea spectaculoasă, a manifestărilor caracteristice acestei boli. Fenomenele se petrec ca și cum ar funcționa un sistem de cuplare și decuplare alternativă a bolnavului la boala sa, motiv pentru care aceste manifestări sunt cunoscute în literatura prin expresia manifestări "on-off" (ca și cum s-ar cupla și s-ar decupla un întrerupător). De obicei aceste manifestări "on-off" dispar prin administrarea mai frecventă a medicamentului în sensul creșterii numărului de doze fără să se crească doza totală pe 24 de ore. O ameliorare a acestor fenomene se poate obține de asemenea dacă se asociază la levodopa medicamente care prelungesc durata de viață a dopaminei prin împiedicarea eliminării acesteia din fanta sinaptică.

Reacțiile adverse ale levodopei sunt de tip toxic și sunt datorate stimulării exagerate a receptorilor dopaminergici periferici sau centrali. Reacțiile adverse periferice, reprezentate în special prin fenomene catecolaminergice cum ar fi hipotensiunea ortostatică, tahicardia, aritmiile, creșterea consumului de oxigen al miocardului, sunt puțin frecvente în cazul asocierii levodopei cu carbidopa sau benserazidă, dar pot fi

prezente. Reacțiile adverse nervos centrale sunt manifestări în oarecare măsură inverse efectelor produse de medicamentele neuroleptice. Cele mai frecvente sunt grețurile și vărsăturile. Sunt dependente de doză și pot fi tratate prin medicamente antivomitice deoarece majoritatea medicamentelor antivomitice blochează receptorii dopaminergici din creier antagonizând efectul antiparkinsonian al levodopei. Dozele mari de levodopa, întâlnite mai ales la bolnavii în stadiile avansate de boală, pot produce mișcări coreo-atetozice sau chiar tulbură psihotice. Medicamentul este contraindicat la bolnavii cardiaci, hepatici, renali, psihotici. Este contraindicat de asemenea la bolnavii cu melanom căruia îi favorizează dezvoltarea.

Selegilina este un medicament care inhibă monoaminoxidaza B (MAO B), enzima responsabilă de degradarea dopaminei în creier. Inhibând MAO B selegilina crește disponibilul de dopamină în corpul striat, ceea ce face ca medicamentul să aibă efect antiparkinsonian. Eficacitatea selegilinei este apreciată ca fiind mai mică decât eficacitatea levodopei în tratamentul bolii Parkinson, selegilina fiind eficace în principal în formele ușoare și moderate de boală și mai puțin în stadiile avansate ale bolii, dar selegilina potențează efectul antiparkinsonian al levodopei, atât în ceea ce privește intensitatea cât și durata acestuia. Selegilina este un medicament bine suportat prezentând aproximativ aceleași reacții adverse ca și levodopa dar mai puțin intens exprimate. La doze care depășesc 10 mg pe zi selectivitatea selegilinei pentru MAO B dispare, medicamentul putând inhiba și MAO A și putând prezenta toate inconvenientele caracteristice antidepresivelor IMAO. Selegilina se utilizează fie în formele ușoare și moderate de boală ca tratament de primă intenție, în ideea încetinerii evoluției bolii, fie se asociază ulterior la levodopa când efectul acesteia începe să diminueze, pentru potențarea efectului levodopei.

Bromocriptina este un compus asemănător chimic cu alcaloizii ergotoxici (din secara comută) care este un agonist al receptorilor dopaminergici în special al celor de tip D₂. Are proprietăți antiparkinsoniene asemănătoare levodopei, dar de mai mică intensitate. Reacțiile adverse sunt de asemenea asemănătoare levodopei, dar mai puțin exprimate. În periferie poate să producă hipotensiune ortostatică prin

stimularea receptorilor dopaminergici dar reacțiile adverse cardiace sunt mult mai rare. Bromocriptina se utilizează mai puțin în tratamentul bolii Parkinson. Medicamentul se utilizează de obicei în endocrinologie pentru scăderea secreției de prolactină.

Entacapona este un alt medicament utilizat în tratamentul bolii Parkinson care inhibă COMT crescând astfel disponibilul de dopamină în fanta sinaptică. Se apreciază că efectul său este asemănător bromocriptinei și se folosește limitat, în asociere la levodopa, în special pentru ameliorarea fenomenelor de tip "on-off". Reacțiile adverse sunt asemănătoare levodopei.

Amantadina este o amină tricyclică care are efect antiparkinsonian probabil prin creșterea eliberării de dopamină în fanta sinaptică. Efectul antiparkinsonian este de mai mică intensitate decât efectul levodopei iar reacțiile adverse sunt asemănătoare levodopei dar mai puțin intens exprimate. Eficacitatea este considerată relativ slabă și diminuează progresiv după câteva luni de tratament. În afară de efectul antiparkinsonian și independent de acesta amantadina are de asemenea proprietăți antivirale.

Anticolinergicele utilizate ca antiparkinsoniene sunt medicamente care blochează cu oarecare selectivitate receptorii muscarinici cerebrali. Eficacitatea lor este mai mică decât în cazul levodopei. Ele influențează în principal hipertonia, mai puțin tremorul și aproape deloc hipokinezia. Utilizarea lor în boala Parkinson este limitată.

8. MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE

Depresia este o stare de tristețe exagerată însoțită de afectarea gândirii, care devine lentă și orientată spre elemente care justifică starea afectivă alterată, și diminuarea marcată a activității psiho-motorii și a inițiativei. Intensitatea stărilor depresive este variabilă, de la tristețea normală (nepatologică), trecând prin depresia de intensitate nevrotică (în general supărătoare și care îl determină pe bolnav să se adreseze uneori frecvent medicului), până la depresia de intensitate psihotică în care starea de tristețe poate fi resimțită ca o durere morală, gândirea prezintă

elemente de idei și interpretări delirante, în special idei de inutilitate și autoacuzare, iar bolnavul nu își recunoaște boala. Foarte frecvent depresia asociază ideea de suicid însă de obicei bolnavul depresiv este abulic (nu poate trece de la idee la faptă) nefiind capabil să își pună în practică ideea. Totuși riscul de suicid este real la bolnavul depresiv și din acest motiv depresia trebuie considerată o boală cu risc vital.

Depresia poate fi întâlnită la aproximativ 10% din populație. În aproximativ 60% din cazuri depresia este indusă de diverși factori patologiei (exemplu boli organice diverse) sau psiho-sociali (situații de stress sau nemulțumiri profesionale, familiale sau sociale), situație în care se vorbește despre depresie reactivă sau depresie exogenă. În aproximativ 25% din cazuri nu pot fi decelați factori exogeni care să justifice depresia, situație în care se vorbește despre depresie endogenă.

În fine în circa 15% din cazuri depresia alternează cu mania, situație în care se vorbește de psihoză maniaco-depresivă. Medicamentele antidepressive sunt eficiente în toate tipurile de depresie. În depresia exogenă pot fi eficiente nu numai medicamentele antidepressive ci și medicamentele neuroleptice, medicamentele sedative, sau medicamentele anxiolitice. În depresia endogenă și în depresia din psihoza maniaco-depresivă sunt eficiente însă și medicamentele antidepressive.

Antidepressivele sunt eficiente față de toate manifestările clinice ale depresiei iar eficacitatea lor în depresia endogenă este probabil în jur de 70-80% din bolnavii tratați. Efectul antidepressiv se instalează în general după 2-3 săptămâni de tratament. Probabil nu toate manifestările depresiei răspund la fel de prompt la tratamentul cu medicamente antidepressive. Una din manifestările depresiei care răspunde prompt la tratamentul cu antidepressive este abulia, ceea ce crește capacitatea de inițiativă a bolnavului, situație care poate crește riscul de suicid în primele săptămâni de tratament. Din aceste considerente bolnavul cu depresie endogenă tratat cu antidepressive trebuie supravegheat foarte atent cel puțin în primele săptămâni de tratament. Progresiv starea timică a bolnavului se ameliorează și dispare suferința și manifestările legate de acesta crește activitatea psihomotorie și capacitatea bolnavului de a

comunica cu cei din jur. Ideile delirante răspund ceva mai greu la tratamentul cu antidepresive. În afară de înlăturarea manifestărilor depresiei, în funcție de preparat, aceste medicamente pot avea și alte efecte psihofarmacologice. Unele au efect sedativ și anxiolitic și sunt numite antidepresive sedative, altele, invers au efecte psihostimulante și chiar anxiogene și sunt numite antidepresive psihotonene.

Efectul sedativ sau cel stimulant psihomotor se instalează de regulă precoce, după primele administrări, cu mult înaintea instalării efectului antidepresiv. Medicamentele antidepresive triciclice prezintă de asemenea, în funcție de preparat, și efecte somatice. Cel mai adesea acestea constau în manifestări parasimpatolitice de tip atropinic: uscaciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, agravarea glaucomului, retenție de urină la bolnavii cu adenom de prostată și efecte adrenolitice ca hipotensiune ortostatică sau efecte simpatomimetice indirecte - tahiaritmii cardiac, creșterea consumului de oxigen al miocardului. Medicamentele antidepresive mai noi sunt însă mult mai bine suportate din punct de vedere al efectelor somatice.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antidepresive nu este la ora actuală suficient de clar elucidat.

Din punct de vedere al neurotransmițătorilor cerebrali influențați de medicamentele antidepresive, crește disponibilul unor neurotransmițători în fanta sinaptică, cum ar fi serotonina, noradrenalina sau dopamina, fie prin împiedicarea recaptării acestora, fie prin împiedicarea metabolizării lor. De asemenea, în funcție de preparat, antidepresivele blochează uneori receptori colinergici de tip muscarinic, receptori adrenergici sau histaminergici. La ora actuală se apreciază că mărirea disponibilului noradrenalinei și a serotoninei în fantele sinaptice corespunzătoare este responsabilă de efectul antidepresiv.

Farmacocinetica medicamentelor antidepresive se caracterizează în primul rând prin faptul că aceste medicamente se absorb în general bine din tubul digestiv. Absorbția bună și latența mare a efectului antidepresiv fac să nu fie interesantă administrarea injectabilă astfel încât aceste medicamente se administrează practic numai pe cale orală. Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție mare, de circa 90%,

iar distribuția este în general largă. Eliminarea din organism se face predominant prin metabolizare hepatică rezultând de regulă compuși inactivi din punct de vedere biologic. Există însă și situații de metaboliți activi. Timpul de înjumătățire este în general lung de 20-80 de ore, ceea ce permite o administrare unică pe 24 de ore. În mod obișnuit însă aceste medicamente se administrează în doze relativ mari la începutul tratamentului, cel mai adesea în 3 prize pe 24 de ore, iar ulterior, după atingerea obiectivului terapeutic, aceste doze se scad la aproximativ o treime, doză care se administrează o dată pe zi.

Indicația terapeutică principală a medicamentelor antidepresive o reprezintă depresia endogenă și depresia din psihoza maniaco-depresivă. În depresia reactivă se preferă de obicei medicamentele anxiolitice sau medicamentele sedative care prezintă mai puține reacții adverse. În afară de depresie există însă și o serie de alte indicații și utilizări ale medicamentelor antidepresive. Răspund de obicei la tratament antidepresiv fobiile de orice fel, inclusiv fobia de școală a copiilor hiperactivi cu rezultate slabe la învățătură. Tot la copii medicamentele antidepresive pot fi utile în tratamentul enurezisului nocturn. Răspund de asemenea la tratamentul cu medicamente antidepresive unele dureri cronice, probabil cele în care este implicată mult o componentă afectivă.

Reacțiile adverse au fost în mare prezentate mai sus. Cele care țin de efectul antidepresiv, cum ar fi creșterea riscului de suicid sunt prezente practic pentru toate medicamentele antidepresive. De asemenea medicamentele antidepresive pot produce, cam la 30% din bolnavi, tremor, tulburări de vorbire și, foarte rar crize convulsive, care pot impune oprirea tratamentului, și supravegherea atentă a bolnavului. Diminuarea sau creșterea activității psihomotorii și chiar efecte anxiogene se pot manifesta în funcție de preparat în special antidepresivele triciclice pot produce tulburări de memorie. Se discută în literatura de specialitate posibilitatea ca aceste tulburări de memorie să fie datorate în fapt proprietăților antimuscarinice ale medicamentelor respective și deci să fie legate *stricto sensu* de efectul antidepresiv. De asemenea, antidepresivele triciclice prezintă frecvente reacții adverse somatice de tip parasimpatolitic, adrenolitic sau simpatomimetic. Cele mai importante sunt

probabil hipotensiunea ortostatică și aritmiile cardiace. La acestea se adaugă fenomenele anticolinergice precum și uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație și risc de glob vezical la bolnavii cu adenom de prostată, agravarea glaucomului.

Clasificarea antidepresivelor este relativ dificilă deoarece nu există un criteriu bine definit după care să se efectueze o astfel de clasificare. Au fost descrise mai multe grupe de medicamente antidepresive în bună măsură legat de mecanismul lor de acțiune. În general se vorbește la ora actuală despre:

- a. antidepresive triciclice,
- b. antidepresive inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei,
- c. antidepresive atipice și
- d. antidepresive inhibitoare ale monoamin-oxidazei (MAO).

a. Antidepresivele triciclice, numite astfel după structura lor chimică, sunt primele introduse în terapie. Ele acționează prin inhibarea recaptării noradrenalinei și serotoninei iar unele din ele inhibă recaptarea dopaminei, au efecte parasimpatolitice și adrenolitice. Eficacitatea lor clinică a fost demonstrată. Capacitatea lor de a bloca receptorii muscarinici și receptorii adrenergici face ca aceste medicamente să prezinte frecvent reacții adverse somatice: hipotensiune arterială, tahicardie și aritmii și fenomene atropinice. Din punct de vedere al stării de vigilență, unele sunt de tip sedativ, cum ar fi amitriptilina, trimipramina și doxepina, care produc sedare și efecte anxiolitice, iar altele sunt de tip psihoton, cum sunt protriptilina, fenoxetina, amfebutamona, producând creșterea stării de vigilență, uneori chiar anxietate. Antidepresivele triciclice sunt medicamente de primă alegere, în toate indicațiile specifice ale acestei grupe de medicamente.

b. Antidepresivele inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei cuprind o serie de medicamente, mai recent intrate în terapie, care inhibă în mod specific recaptarea serotoninei, fără să inhibe recaptarea noradrenalinei și de obicei fără să aibă efecte antimuscarinice sau alfa-adrenolitice. Astfel sunt medicamente precum fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul, trazodona

etc. Eficacitatea acestor medicamente în tratamentul depresiei endogene este probabil comparabilă cu a medicamentelor antidepressiv triciclice. Neinfluențând însă mediația adrenergică și dopaminergică, aceste medicamente sunt mult mai bine suportate de bolnav și prezintă mult mai puține reacții diverse comparativ cu antidepressiv triciclice. Având în vedere că sunt în general medicamente mult mai scumpe decât antidepressiv triciclice ele se utilizează de obicei atunci când medicamentele antidepressiv triciclice nu pot fi suportate din cauza reacțiilor adverse.

c. Antidepressivele atipice sunt o serie de medicamente care au efect antidepressiv comparabil cu al celorlalte medicamente antidepressiv, dar spre deosebire de antidepressiv triciclice, prezintă foarte puține reacții adverse de tip simpatomimetic (tahicardie, aritmii) sau parasimpatolitic, iar mecanismul lor de acțiune este necunoscut și în orice caz implică inhibarea recaptării neurotransmițătorilor din fanta sinaptică. Oarecum asemănător cu neurolepticele tipice aceste medicamente au fost denumite antidepressiv atipice sau antidepressiv de generația a II-a. Între timp o mare parte din aceste medicamente s-au dovedit a fi inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei. Rămân însă o serie de medicamente antidepressiv care nu pot fi încadrate. Astfel este, spre exemplu, *mianserina*, medicament care prezintă efecte antidepressiv care se instalează foarte repede comparativ cu antidepressiv clasice, după numai 2-3 zile de tratament, și care nu inhibă recaptarea nici unui neurotransmițător. Este posibil a efectul antidepressiv al mianserinei să fie datorat blocării receptorilor alfa₂-presinaptici cu facilitarea transmisiei sinaptice, oarecum asemănător cu rezultatul final al administrării de inhibitoare ale recaptării noradrenalinei.

Un alt medicament din aceeași categorie este *nafazodona*, medicament care inhibă receptorii serotoninergici presinaptici de tip 5-HT_{1A}. Efectul său antidepressiv ar putea fi datorat unui mecanism oarecum asemător mianserinei dar implicând neurotransmițătorul serotonină, nu noradrenalina.

d. Antidepressivele IMAO sunt medicamente care inhibă cea de-a doua cale de eliminare a neurotransmițătorilor noradrenalină, dopamină

și serotonină din fanta sinaptică, metabolizarea acestora de către monoaminoxidaze (MAO). Efectul lor antidepresiv este probabil de aceeași intensitate cu al antidepresivelor triciclice și se instalează cu aceeași latență de 2-3 săptămâni ca și în cazul antidepresivelor triciclice. Unele din aceste medicamente inhibă reversibil MAO, cum este fenelzina, altele o inhibă ireversibil, cum este tranilcipromina. Cele reversibile au un efect puțin mai rapid, dar de mai scurtă durată. Aceste medicamente inhibă monoaminoxidazele în general, nu numai pe cele din terminațiile neuronale. Inhibă, spre exemplu, inclusiv monoaminoxidazele hepatice împiedicând în acest fel metabolizarea unor substanțe endogene sau exogene. Creșterea disponibilului monoaminelor în organism sub influența acestor medicamente face ca reacțiile adverse ale acestor medicamente să fie mai frecvente decât în cazul antidepresivelor triciclice. Ele pot produce fenomene de hipotensiune arterială, mai ales la vârstnici sau dimpotrivă, crize hipertensive, afectare hepatică, polinevrite, agitație, hiperreflexie, delir, convulsii. În prezența lor tiramina, un aminoacid care este un simpatomimetic indirect, care determină eliberarea de catecolamine în fantele sinaptice, poate determina crize severe de hipertensiune arterială. Or tiramina se găsește într-o serie de alimente fermentate cum sunt brânzeturile fermentate, berea, vinul etc. Bolnavii sub tratament cu antidepresive IMAO trebuie sfătuiți să nu consume astfel de alimente.

Au fost descrise 2 tipuri de monoaminoxidază, o monoaminoxidază numită MAO A specifică pentru serotonină și o monoaminoxidază B (MAO B) specifică pentru dopamină și în bună măsură și pentru noradrenalină. În ultima vreme au apărut medicamente inhibitoare specifice pentru una sau alta din cele două monoaminoxidaze. Medicamentele inhibitoare specifice pentru monoaminoxidaza A cum sunt clorgilina și moclobemida au efect antidepresiv, fiind însă mult mai bine suportate decât inhibitoarele nespecifice de monoaminoxidază fenelzina și tranilcipromina. Inhibitoarele specifice de MAO B, cum este selegilina, se folosesc în principal ca antiparkinsoniene, nu ca antidepresive. Antidepresivele IMAO au probabil aceeași eficacitate ca și antidepresivele triciclice dar în principiu sunt mult mai greu suportate de bolnav. Din aceste

considerente aceste medicamente se utilizează de obicei pentru aceleași indicații ca și antidepresivele triciclice, dar numai la bolnavii la care antidepresivele triciclice nu au avut efect.

IV. ANALGEZICE, ANTIPIRETICE SI ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE

Aceasta grupa terapeutica cuprinde o gama larga de substante active, cu structuri foarte variate, dar care au proprietati farmacodinamice si farmacotoxice relativ asemanatoare. Medicamentele din aceasta clasa au 3 efecte majore: analgezic, antipiretic si antiinflamator.

Efectul lor analgezic difera de cel al opioidelor, deoarece ele actioneaza prin cresterea pragului sensibilitatii dureroase, si prin cresterea suportabilitatii. Intensitatea efectului lor analgezic este comparabila cu a codeinei. Inluenteaza mai bine durerea acuta de cat durerea cronica si, datorita faptului ca au si actiune antiinflamatoare, au efect in special asupra durerilor de cauza inflamatorie.

Eficacitatea lor este simptomatica, iar spectrul de afectiuni in care sunt indicate este larg, avand in vedere actiunile lor variate: dureri de intensitate mica sau moderata, in special de natura inflamatorie, de diverse etiologii (cefalee, nevralgii, mialgii, artralgii, dismenoree, dureri postoperatorii). Actiunea lor antiinflamatorie este evidenta in diferite boli reumatice: reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoida, spondilita anchilopoietica etc.

In afara acestor indicatii majore, unele medicamente din aceasta clasa, inhiba functiile plachetare, avand efect antiagregant plachetar, util clinic in profilaxia pe termen lung a afectiunilor trombotice arteriale.

De asemenea, inrudit cu proprietatile antiinflamatoare este protectia fata de arsurile solare si prin ultraviolete, folosirea lor inaintea expunerii la soare putand impiedica aparitia eritemului dureros.

Alte actiuni: micsoreaza motilitatea intestinala si reduc miscare apei si electrolitilor spre lumenul intestinal, putand fi utile, sub forma injectabila, la bolnavii cu diaree consecutiva iradierii intestinului. De asemenea inhiba contractiile uterine, avand efect tocolitic, utilizat terapeutic in dismenoree sau pentru prevenirea nasterii premature. Datorita favorizarii inchiderii canalul arterial (comunicare intre artera pulmonara si aorta, caracteristica circulati fetale) sunt indicate la nou-nascutii la care persista acest canal arterial.

Acete efecte benefice decurg din mecanismul de actiune care este comun pentru intreaga clasa. Ele inhiba sinteza de prostaglandine prin inhibarea ciclooxygenazei (COX).

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) tind sa se acumuleze in tesuturile inflamate, chiar sub forma legata de proteinele plasmaticе, datorita permeabilitatii mai mari la acest nivel a capilarelor. Efectul antiinflamator cu atat mai intens cu cat medicamentul respectiv se leaga mai mult de proteinele plasmaticе.

Reactiile adverse:

- ✓ Pe primul loc se afla fenomenele de **iritatie gastrica**. Cel mai pronuntat risc ulcerigen il are fenilbutazona, urmata de indometacin, naproxen, piroxicam. Efectul este crescut daca inghitirea preparatelor se face pe stomacul gol.
- ✓ o alta categorie de reactii adverse comune clasei o reprezinta efectele **renale**, datorate in parte inhibarii sintezei de prostaglandine, cu rol vasodilatator la nivel arterial renal, precum si cu rol de stimulare a secretiei de renina si aldosteron. Astfel, pot determina fenomene de retentie hidrosalina, prin scaderea clearance-ului ionilor de sodiu si a creatininei. Aceste fenomene sunt marcate pentru fenilbutazona si tind sa se estompeze dupa 2-3 saptamani de tratament prin interventia unor procese compensatorii. Retentia hidrosalina poate avea consecinte nedorite la bolnavii cu insuficienta cardiaca sau ascita. In plus scaderea fluxului sanguin renal si a filtrarii glomerulare poate fi cauza de insuficienta renala la bolnavii cu afectiuni renale cronice. Uneori, fenomenele pot fi mai grave, prin aparitia chiar a unor leziuni

renale după tratament îndelungat cu unele produse din această clasă, în special derivați de paraaminofenol (fenacetina). Poate apărea așa numita "nefropatie fenacetinică" cu fenomene de nefrită interstitală, sindrom nefrotic și chiar necroza papilară.

- ✓ Alte reacții adverse grave sunt **reacțiile de tip anafilactoid** cu spasm bronșic și edem laringian ajungând până la fenomene de colaps.

Așa cum s-a menționat anterior, medicamentele inhibitoare neselective ale COX au și efect **antiagregant plachetar**, prin inhibarea sintezei de tromboxani. Cresc astfel timpul de sângerare și riscul de hemoragii, mai ales gastrointestinale.

Principalele familii chimice sunt:

- ✓ salicilații, reprezentați în principal de acidul acetilsalicilic;
- ✓ derivații de paraaminofenol cum este paracetamolul;
- ✓ derivații de pirazon și pirazolidindionă, ca aminofenazonă și respectiv fenilbutazonă;
- ✓ acizii indolacetici și analogii, ca indometacină și sulindacul;
- ✓ acizii arilalifatici, grupa din care fac parte mai mulți acizi cu efect antiinflamator ibuprofen, naproxen, diclofenac;
- ✓ fenamati (acizii antranilici), cum ar fi acidul flufenamic, acidul mefenamic sau acidul niflumic;
- ✓ oxicamii, ca de exemplu piroxicamul și tenoxicamul.

V. ANALGEZICE OPIOIDE

Prin analgezice opioide se înțeleg o serie de medicamente care combat durerea și care se constituie într-o clasă al cărei cap de serie este **opiul și morfina**. Opiul este latexul uscat obținut prin creșterea capsulelor imature de mac (*Papaver somniferum*). Proprietățile analgezice ale opiului sunt cunoscute de multe secole, chiar milenii, dar prin 1803-1805 Sertumer a demonstrat că efectele opiului sunt datorate unei anumite substanțe chimice pe care el a denumit-o morfina, după *Morfeus*, numele zeului grec al viselor. Ulterior s-a dezvoltat o gamă largă de substanțe cu structură și proprietăți asemănătoare morfinei sau numai cu proprietăți

asemanatoare acesteia. Aceste substante se numesc opioizi sau opiacee. In unele lucrari se face distinctie intre termenii de opioizi si opiacee. Reprezentantul prototip al opioizilor ramane in continuare morfina.

Principalul efect al morfinei este indiscutabil efectul analgezic, adica acela de a combate durerea, iar morfina este cel mai intens analgezic de care dispune medicina la ora actuala. In conditii clinice este mult mai eficace fata de durerea provocata de o boala. Efectul analgezic al morfinei se manifesta mai putin asupra intensitatii perceptiei dureroase cat mai ales asupra componentelor afective ale durerii. Foarte adesea bolnavii sub tratament cu morfina declara ca percep in continuare durerea dar aceasta nu ii mai deranjeaza. Eficacitatea foarte mare a morfinei fata de durere ar putea fi datorata in buna masura inlaturarii componentei afective a acestei dureri si mai putin ridicarii pragului sensibilitatii dureroase. Morfina are de asemenea un foarte intens efect anxiolitic fiind practic cel mai puternic anxiolitic de care dispune medicina. Efectul anxiolitic se insoteste de un important efect sedativ care poate merge pana la efect hipnotic, dar practic niciodata pana la efect anesteziac. De asemenea morfina creste foarte mult capacitatea de imaginatie, acesta mergand uneori pana la vizualizarea efectiva a fenomenelor imaginate si creste remarcabil de mult capacitatea de a accepta absurdul. Toate aceste fenomene se insotesc, de obicei, de o stare de foarte mare bine cunoscuta sub numele de euforie.

In afara efectelor psihofarmacologice morfina determina de asemenea o serie de efecte somatice.

- ✓ La nivelul **aparaturii respiratorii** morfina determina deprimarea centrului respirator cu scaderea frecventei respiratiilor si cresterea amplitudinii acestora. La doze mari deprimarea respiratorie este atat de marcata incat poate produce oprirea respiratiei si moartea bolnavului prin stop respirator. Deprimarea respiratiei este probabil cea mai importanta reactie adversa de tip toxic a morfinei in administrare acuta. Determina de asemenea deprimarea centrului bulbar al tusei, fiind cel mai puternic antitusiv de care dispune medicina, determina micșorarea secretiilor bronșice, iar prin eliberare de histamina poate determina bronhospasm.

- ✓ La nivelul **aparaturii digestive** morfina duce la scaderea contractiilor propulsive si cresterea contractiilor sfincterelor provocand diminuarea tranzitului intestinal si constipatie. Aceste efecte sunt foarte intense la doze foarte mici, mult mai mici decat dozele care produc efecte psihofarmacologice, inclusiv analgezic. Aceasta permite utilizarea morfinei si opioizilor pentru combaterea diareei, iar intr-un alt context, constipatia este una din cele mai frecvente reactii adverse ale opioizilor. La nivelul sfincterului biliar (Odi) si ureterelor morfina determina cresterea tonusului acestora. Din aceste considerente morfina pune unele probleme in utilizarea sa ca analgezic pentru tratamentul colicilor. Prin efectul sau analgezic este diminuat durerea din colici dar cresterea tonusului sfincterelor poate crea probleme de genul cresterii amilazelor la bolnavii cu colici biliare la care exista un canal coledoc si pancreatic comun. Din aceste considerente in tratamentul colicilor morfina se foloseste numai in asociatie cu antispastice eficiente, cum ar fi atropina.
- ✓ La nivelul **aparaturii cardio-vasculare** morfina determina vasodilatatie sistemica si deprimarea cordului. La doze foarte mari poate produce chiar hipotensiune arteriala si colaps. Vasodilatatia cerebrala poate fi cauza de crestere a presiunii intracraniene si din aceste considerente morfina poate pune serioase probleme la bolnavii cu accidente vasculare cerebrale si boli neurologice in general.
- ✓ Asupra **ochiului** morfina determina mioza;
- ✓ asupra **aparaturii urinare** determina cresterea diurezei.
- ✓ Stimuleaza **zona chemoreceptoare** declansatoare a vomei producand uneori greturi si varsaturi.
- ✓ La anumiti bolnavi morfina are efect **histaminoeliberator** si prin acest mecanism poate determina bronhoconstrictie si scaderea marcata a tensiunii arteriale precum si fenomene cutanate precum prurit si urticarie, dar aceasta se intampla relativ rar.

Daca in administrare acuta principala reactie adversa a morfinei o reprezinta deprimarea respiratiei, in administrare cronica principala reactie adversa a morfinei o reprezinta toxicomania si dependenta, foarte cunoscuta sub *numele* de morfinomanie.

Mecanismul de actiune al morfinei și al celorlalti opioizi consta in actionarea unor receptori specifici numiti receptori opioizi notati cu miu, kapa și delta.

Principalele indicații terapeutice:

- ✓ Tratamentul durerilor foarte intense care nu pot fi calmate prin alte mijloace: tratamentul durerilor din infarctul miocardic acut, pancreatita acuta, colici biliare sau renale care nu cedeaza la alte mijloace de tratament, in timpul interventiilor chirurgicale pentru a completa efectul analgezic al anestezicelor si a scadea astfel dozele de anestezice, pentru tratamentul durerilor postoperatorii, durerilor traumatice intense etc.
- ✓ In tratamentul durerile cronice cel mai adesea opioizii sunt indicati In tratamentul durerilor de lunga durata ale bolnavilor neoplazici.
- ✓ Alte indicatii ale opioizilor sunt probabil de mai mica importanta: Morfina este indicata in tratamentul edemului pulmonar acut; opioizii pot fi utili de asemenea ca antidiareice; o alta indicatie o reprezinta efectul antitusiv. Morfina se poate utiliza ca antitusiv numai in cazuri foarte speciale cand este nevoie de un efect antitusiv foarte intens iar riscurile pe care le prezinta tusea sunt mari, spre exemplu se poate administra morfina ca antitusiv la bolnavii cu fractura costala la care tusea poate mobiliza coastele rupte cu lezarea pleurei si eventual producerea de pneumotorax sau hemotorax.

Cele mai importante reactii adverse sunt deprimarea respiratorie in administrare acuta și toxicomania si dependenta in administrare cronica. Deprimarea respiratorie este o reactie adversa de tip toxic si apare numai daca se administreaza doze mari in general impuse de faptul ca durerea bolnavului cedeaza greu și necesita repetarea frecventa a administrarilor. La dozele obisnuite este relativ rar intalnita si raspunde foarte prompt la administrarea de antagonisti opioizi. Mai frecvent intalnita este in anesteziologie si, desigur, in supradozarea care apare in toxicomania de strada. Dependenta, desi extrem de periculoasa in toxicomania de strada, este neglijabila in cazul utilizarii medicale corecte a opioizilor. In

tratamentul durerilor acute medicamentul se administreaza pe durate foarte scurte de timp, in tratamentul durerilor neoplazice, principalul obiectiv este calmarea durerii, iar pentru atingerea acestui obiectiv nu este nevoie de cresterea progresiva a dozelor. Aceasta grupa cuprinde o serie de substante agoniste ale tuturor sau numai a unora din receptorii opioizi, folosite in principal ca analgezice.

Morfina este nu numai cea mai veche dar poate și cea mai importanta substanta opioida. Ea actioneaza agonist asupra tuturor tipurilor de receptori opioizi. Principala utilizare terapeutica a morfinei este ca analgezic. Este cel mai puternic analgezic si este mai eficace in durerile cronice decat in durerile acute. Efectul analgezic al morfinei este maxim la cca. o ora de la administrare și se mentine aproximativ 4-6 ore. Dintre durerile cronice raspund relativ slab la morfina durerile reumatice, care raspund mult mai bine la analgezice-antiinflamatoare. Doza analgezica obisnuita este de 10 mg administrata de obicei pe cale subcutanata. Absorbția digestiva a morfinei este relativ slaba și variabila. Se apreciaza că doza de 10 mg administrata prin injectie subcutanata este aproximativ echivalenta din punct de vedere analgezic cu doza de 60 mg administrata pe cale orala. Administrata la intervale regulate de timp pe cale orala, absorbția digestiva a morfinei creste astfel incat se poate ajunge ca doza de 10 mg morfina administrata prin injectie subcutanata sa fie echivalenta cu doza de 30 mg morfina administrata pe cale orala. Eliminarea morfinei din organism se face prin metabolizare hepatică, având un timp de înjumătățire de aproximativ trei ore. Morfina este utilizată în principal ca analgezic pentru tratamentul durerilor intense care nu răspund la alte mijloace terapeutice.

Petidina (mialgin) este de asemenea un opioid agonist asupra tuturor receptorilor opioizi. Potenta analgezica a petidinei este de aproximativ 10 ori mai mica decat potenta analgezica a morfinei, doza de 10 mg morfina fiind echivalenta din punct de vedere analgezic cu doza de 100 mg petidina. In plus fata de morfina insa petidina are și efect parasimpatolitic. Aceasta face ca, spre deosebire de morfina, petidina sa

nu produca mioză, uneori poate produce chiar midriaza usoara, iar administrata in tratamentul colicilor sa nu agraveze spasmul sfincterelor asa cum face morfina. Petidina este utilizata ca analgezic, avand practic aceleasi indicatii ca si morfina. Este insa preferata morfinei in tratamentul colicilor.

VI. FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

1. Medicamente antitusive

Antitusivile sunt medicamente capabile să calmeze tusea. Efectul lor poate fi evidențiat la voluntari, cărora li se provoacă tuse prin inhalarea de substanțe iritante - de exemplu aerosoli de acid citric sau la bolnavi tușitori. Cuantificarea efectului se face prin numărarea acceselor de tuse (eventual după înregistrarea lor audio). În evaluarea eficacității terapeutice trebuie să ținem seama de componenta psihică, influențele placebo și posibilitatea controlului voluntar al tusei.

Majoritatea antitusivelor își datoresc efectul *deprimării centrului tusei* din zona dorsolaterală a bulbului – **antitusive centrale**. Este posibilă și o **acțiune periferică**, de *deprimare a funcției receptorilor senzitivi* de la nivelul mucoasei căilor *aeriene*. Bronhodilatatoarele acționează indirect ca antitusive, împiedicând bronhoconstricția generatoare de tuse. Expectorantele pot contribui de asemenea la calmarea tusei, prin atenuarea iritării zonelor reflexogene endobronșice.

Tusea este un mecanism fiziologic prin care căile respiratorii sunt curățate de corpuri străini și de secrețiile în exces.

Antitusivile sunt medicamente simptomatice, utile în situațiile în care tusea este dăunătoare:

- ✓ Tuse neproductivă care obosește bolnavul și împiedică somnul;
- ✓ Poate provoca accidente postchirurgicale;
- ✓ Accentuează iritația mucoasei laringiene și traheobronșice;
- ✓ Favorizează bronhospasmul (chinte de tuse violentă);
- ✓ Contribuie la dezvoltarea enfizemului (tusea cronică);
- ✓ Declanșează hemoptizia;

- ✓ Ușurează pătrunderea materialului infectat în profunzimea tractului respirator (prin inspirația brutală care precede tusea);
- ✓ Contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecții.

Tratamentul antitusiv trebuie să țină seama că reflexul de tuse are și caracter de apărare, reprezentând un mecanism important pentru curățirea și drenarea arborelui traheobronșic. Staza secrețiilor, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor, poate fi mai dăunătoare decât tusea.

Clasificarea medicamentelor antitusive centrale se face după proveniență astfel:

- ✓ antitusive opioide: - naturale: morfina, codeina;
- de sinteză: dextrometorfanul;
- ✓ antitusive neopioide: - naturale: Glauцина;
- de sinteză: oxeladina.

Morfina este un atitusiv activ, deprimând centrul tusei și liniștind implicațiile psihoafective ale tusei supărătoare. Este folosită limitat, deoarece are efecte nedorite importante: risc de dependență, deprimarea respirației, favorizarea bronhospasmului, îngroșarea secreției traheobronșice, paralizia cililor vibratili. Poate fi utilă în situații speciale, în care este de dorit asocierea acțiunii antitusive, cu cea analgezică intensă și cu cea sedativă - de exemplu la bolnavii cu cancer pulmonar, fracturi costale, pneumotorax, infarct pulmonar, hemoptizii.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, se găsește în cantități mici în opiu; se obține obișnuit prin sinteză. Are efect antitusiv marcat. Ca și morfina, deprimă respirația, usucă secrețiile bronșice, favorizează bronhospasmul, provoacă constipație, dar are marele avantaj că potențialul de a dezvolta dependență este mult mai mic. Se administrează oral, 15-30 mg la 4-6 ore. Are acțiune analgezică de intensitate moderată, pentru care se asociază uneori analgezicelor antipiretice, îndeosebi acidului acetilsalicilic. Codeina trebuie evitată la bolnavii cu insuficiență respiratorie marcată. Folosirea la copiii mici impune prudență (dozele mari pot provoca convulsii).

Dextrometorfanul (Humex, Tussin), un opioid de sinteză, este

foarte activ ca antitusiv. Nu deprimă respirația și nu inhibă motilitatea cililor mucoasei respiratorii. Nu are acțiune analgezică și nu produce dependență. Se administrează per os 15-30 mg de 3-4 ori pe zi. Mai frecvent poate produce următoarele reacții adverse: somnolență, amețeli, tulburări digestive.

Oxeladina (Paxeladine) este un compus antitusiv de sinteză non-opioid lipsit de acțiune analgezică, sedativă, deprimantă respiratorie și constipantă. Nu produce dependență. Se administrează per os 40 mg de 2-3 ori pe zi.

2. Medicamente expectorante

Expectorantele sunt substanțe medicamentoase care favorizează expectorația, crescând cantitatea secrețiilor traheobronșice și/sau fluidificându-le. Acțiunea expectorantă se datorează fie stimulării activității secretorii a glandelor mucoasei traheobronșice, fie fluidificării directe a secrețiilor mucoasei. Expectorantele se folosesc, cu beneficiu variabil, în diferite acțiuni bronhopulmonare cu spută vâscoasă, care nu poate fi eliminată prin mișcările cililor și prin tuse.

Expectorantele în funcție de mecanismul de acțiune se clasifică în:

- ✓ expectorante secretostimulante și
- ✓ expectorante secretolitice.

Expectorantele secretostimulante își datoresc efectul stimulării activității glandelor seroase din mucoasa bronșică și creșterii transudării plasmatică la acest nivel. Unele, administrate oral, au acțiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice, declanșând reflex o hipersecreție traheo-bronșică. Altele se absorb, apoi se elimină în parte prin mucoasa căilor respiratorii, acționând direct asupra celulelor secretorii. În afara secreției, expectorantele pot stimula motilitatea celulelor mucoasei și peristaltismul bronșic, favorizând eliminarea secrețiilor.

Eficacitatea terapeutică a acestor expectorante clasice este relativ slabă, pentru unele îndoielnică. Ele se administrează obișnuit asociate, în poțiuni sau siropuri.

Clorura de amoniu și alte săruri de amoniu, stimulează reflex

secreția bronșică. Are, în plus, proprietăți acidifiante și diuretice slabe. Se administrează oral 0,3 g de 4 - 5 ori/zi. Clorura de amoniu poate provoca greață și vomă (irită mucoasa gastrică). Este contraindicată la bolnavii cu intoxicație amoniacală - în uremie și în insuficiența hepatică gravă - în stările de acidoză și în caz de insuficiență respiratorie severă.

Iodura de potasiu și iodura de sodiu stimulează reflex și direct secreția bronșică. Sunt utilizate mai ales în bronșitele cronice, câte 0,3 g de 4 ori/zi.

Spectrul acțiunilor farmacologice al iodurilor mai cuprinde: influențarea funcției tiroidiene, favorizarea vindecării proceselor inflamatorii cronice, proprietăți antiseptice.

Ca reacții adverse, iodurile pot produce iritație gastrică cu greață și vomă. Administrarea prelungită sau primele doze, la idiosincrazici, pot provoca fenomene toxice minore, cunoscute sub numele de iodism: catar oculonazal, cefalee, erupții acneiforme. Iodurile interferă testele tiroidiene timp îndelungat (câteva luni) și, rareori, favorizează dezvoltarea gușei. Trebuie evitate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, deoarece, datorită acțiunii iritante și congestive, pot favoriza activarea bolii.

Guaiacolul, guaiacol sulfonatul de potasiu și guaifenezina au acțiune expectorantă slabă.

Ipeca (rădăcina uscată de *Ipecacuanha*) are acțiune expectorantă reflexă.

Se utilizează ca infuzie 0,5/100, introdusă în diferite poțiuni expectorante. Dozele mari provoacă greață, vomă și diaree.

Primula, Saponarina, Senega sunt plante care conțin glicozide saponinice cu proprietăți iritante gastrice și expectorante. Se folosesc în infuzie sau decoct 1-5/100. Eficacitatea este slabă.

Expectorantele secretolitice acționează direct asupra secrețiilor bronșice, fluidificându-le. Această grupă cuprinde substanțe mucolitice, enzime proteolitice, agenți tensioactivi și hidratanți.

Mucoliticele acționează asupra secreției mucoase, desfăcând diferite tipuri de legături responsabile de agregarea macromoleculilor proteoglicidice care formează scheletul mucusului, cu fluidificare consecutivă și ușurarea expectorației.

Acetilcisteina este un mucolitic cu structură tiolică. Efectul expectorant se datorează grupării -SH, care desface punțile disulfidice inter- și intracaternare ale agregatului mucus, formând noi legături -S-S- între medicament și fragmentele de mucoproteine. Se administrează intern (uzual câte 200 mg de 2 ori/zi), injectabil intramuscular sau intravenos lent (obișnuit 300 mg de 1-2 ori/zi), în aerosoli sau în instilații directe, fiind indicată în sindroame hipersecretorii cu încărcarea arborelui respirator: infecții bronhopulmonare, bronhopneumopatii cronice obstructive, mucoviscidoză.

Particular, acetilcisteina este folosită și în tratamentul intoxicației acute cu paracetamol. În acest caz se administrează în perfuzie intravenoasă, în doză totală de 300 mg/kg, pe parcursul a 20 de ore. Acționează ca hepatoprotector prin creșterea nivelului de glutation și prin împiedicarea formării metaboliților hepatotoxici ai paracetamolului.

Reacții adverse: fluidificarea brutală a secrețiilor poate determina inundarea bronșiilor la bolnavii incapabili să expectoreze (ceea ce impune bronhoaspirația de urgență). Acetilcisteina trebuie administrată cu prudență la astmatici, deoarece poate favoriza bronhospasmul.

Bromhexina, un compus de sinteză cu structură cuaternară de amoniu, are proprietăți mucolitice. Bromhexina se administrează oral (8-16 mg de 3 ori/zi), injectabil subcutanat, intramuscular sau intravenos (8 mg de 2-3 ori/zi) sau în inhalații, fiind indicată în bronșite și în bronșiectazii. Administrată intern poate produce greață. Soluția injectabilă nu trebuie amestecată cu preparate alcaline (glucocorticoizi, ampicilină, e c.).

Enzimele proteolitice - tripsina, chimiotripsina și alte preparate enzimatică cu acțiune proteolitică, introduse în aerosoli sau instilații - fluidifică secrețiile purulente, vâscoase, din infecțiile bronhopulmonare. Acționează lizând puroiul, materialul necrotic și fibrele de ADN, care îngroașă mucusul și îngreunează expectorația. Acțiunea iritantă asupra mucoasei traheobronșice limitează mult utilitatea terapeutică.

Vaporii de apă inhalați, ca și apa ingerată în cantități mari hidratează și fluidifică secrețiile bronșice uscate, umidifică mucoasa și

ușurează mișcările cililor. Se recomandă inhalarea vaporilor de apă deasupra unui vas cu apă fierbinte sau administrarea de aerosoli dintr-o soluție salină izotonă, încălzită la 50°C.

3. Medicamente antiastmatice

În această grupă terapeutică sunt cuprinse medicamente utile în tratamentul profilactic sau curativ al crizelor de astm bronșic fiind utile, în măsură diferită, pentru controlul variatelor forme clinice de astm bronșic.

Astmul bronșic se caracterizează printr-o scădere permanentă a diametrului bronșic cu exacerbări în perioadele de criză ca urmare a unui proces inflamator la nivelul căilor aeriene pulmonare. Fenomenul patogenic primar este reprezentat de o hiperreactivitate a musculaturii netede bronșice manifestată printr-o reacție acută (apare în primele 1-2 ore și se caracterizează prin bronhoconstricție) și una tardivă (survine după 2-3 ore, se menține timp îndelungat, se caracterizează prin exacerbarea inflamației) și care determină un răspuns bronhospastic important la stimuli tolerați de persoanele normale (alergenii, aer rece, efort, etc.).

În producerea și menținerea la nivel respirator a inflamației, bronhospasmului precum și a hipersecreției bronșice vâscoase (componente incriminate în astmul bronșic) intervin factori patogeni multipli: aglomerare de celule inflamatorii diverse, leziuni epiteliale, permeabilitate crescută a capilarelor, dezechilibre neurovegetative etc.

Printre autacoizii formați sau eliberați din diferite celule inflamatorii la nivel bronșic care au un rol important în menținerea inflamației și producerea bronhospasmului se pot enumera: histamina, prostanoizii (prostaciclina, prostaglandinele E, tromboxanul), leucotrienele (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), factorul de agregare plachetar (PAF) etc.

În ceea ce privește dezechilibrele vegetative incriminate în fiziopatologia astmului, musculatura netedă bronșică este influențată atât colinergic cât și adrenergic. Influențele adrenergice sunt datorate predominant adrenalinei circulante (musculatura bronșică este slab inervată simpatic) care prin intermediul receptorilor beta 2 produce

bronhodilatație. Influențele colinergice care sunt predominant vagale prin intermediul receptorilor colinergici de tip M, determină bronhoconstricție și hipersecreție bronșică și presupun, în principal, reflexe locale cu punct de plecare traheobronșic. Reflexele parasimpatice sunt importante mai ales la astmaticii cu hipertonie vagală.

În tratamentul astmului bronșic se folosesc mai ales substanțe cu acțiune bronhodilatatoare și substanțe cu acțiune antiinflamatoare la nivel bronșic. Pe lângă astfel de substanțe în astmul bronșic, în funcție de situația clinică, mai pot fi utile diferite măsuri terapeutice: evitarea expunerii la stimuli declanșatori, desensibilizarea specifică, administrarea de antibiotice, administrarea de expectorante, oxigenoterapia, combaterea dezechilibrelor acidobazice.

Substanțele cu acțiune bronhodilatatoare folosite actual pot fi împărțite, după mecanismul de acțiune, în: bronhodilatatoare simpatomimetice, bronhodilatatoare parasimpatolitice și bronhodilatatoare musculotrope. Cu acțiune antiinflamatoare în tratamentul astmului bronșic se folosesc în principal glucocorticoizii. În profilaxia crizelor de astm bronșic se folosesc inhibitori ai degranulării mastocitelor. La aceste grupe terapeutice se mai adaugă antagoniștii receptorilor pentru leucotriene și inhibitorii de lipooxigenază.

3. 1. Simpatomimeticele bronhodilatatoare

Simpatomimeticele sunt printre cele mai active substanțe în tratamentul și pentru profilaxia crizelor de astm bronșic. Asemenea compuși sunt incluși în majoritatea schemelor de tratament antiastmatic.

Beneficiul terapeutic în astmul bronșic este datorat în principal stimulării receptorilor lor beta 2 adrenergici care provoacă bronhodilatație. Tot la nivel pulmonar stimularea beta 2 adrenergică mai produce: creșterea clearance-ului mucociliar, inhibare a neurotransmisiei colinergice, menținerea integrității vaselor mici precum și inhibarea degranulării mastocitelor. Este împiedicată formarea și/ sau eliberarea de histamină, leucotriene, prostaglandine din mastocite, bazofile și posibil din alte celule pulmonare. Aceste acțiuni nu influențează însă semnificativ

inflamația cronică de fond.

Efectele beta 2 -adrenergice sunt produse ca urmare a stimulării adenilatciclazei și creșterii consecutive a APM_c intracelular. Adenilatul ciclic prin intermediul unei proteinkinaze crește activitatea Na⁺,K⁺ - ATP-azei membranare și scade nivelul de Na⁺ citoplasmatic. Consecutiv este activat schimbul Na⁺/Ca²⁺, cu micșorarea disponibilului de Ca²⁺ intracelular ducând la relaxarea musculaturii netede bronșice și la inhibarea degranulării mastocitelor.

În condiții clinice beta 2 stimularea poate înlătura criza astmatică, poate împiedica producerea crizelor previzibile și realizează profilaxia de durată a crizelor de astm bronșic, micșorând intensitatea și frecvența acestora. Probele spirometrice și ventilația sunt ameliorate, presiunea CO₂ în sângele arterial scade.

Un alt aspect cu repercusiuni importante în utilizarea terapeutică a bronhodilatatoarelor simpatomimetice este durata de acțiune a compusului. Adrenalina, cu durată scurtă de acțiune, este folosită numai pentru tratamentul curativ al crizei astmatice, în timp ce salbutamolul, terbutalina și fenoterolul, cu durată medie de acțiune, sunt avantajoase atât pentru tratamentul crizelor cât și pentru profilaxia acestora. Salmeterolul, care are durată lungă de acțiune, este folosit exclusiv profilactic.

Bronhodilatatoarele simpatomimetice sunt condiționate în forme pentru administrare inhalatorie, internă sau injectabilă.

Administrarea inhalatorie poate fi utilă atât curativ cât și profilactic, contribuie la bronhoselectivitate și micșorează importanța reacțiilor adverse sistemice. Acesta reprezintă modul cel mai frecvent de administrare a beta 2 simpatomimeticilor. Se pot folosi: aerosoli presurizați dozați, dispozitive cu pulbere uscată sau dispozitive de aerosolizare (nebulizare). Cele mai larg utilizate sunt flacoanele presutizate dozate conținând substanța activă micronizată. Pentru un beneficiu terapeutic maxim, pentru evitarea supradozării acute și dezvoltarea toleranței în condiții cronice folosirea flacoanelor presurizate dozate trebuie făcută corect (se agită energic flaconul înainte de întrebuițare; se scoate capacul de protecție a piesei bucale; se ține piesa

bucală a inhalatorului la 4 cm în fața gurii deschise; se expiră lent și complet, apoi se inspiră lent și, la mijlocul inspirului, se descarcă inhalatorul, continuând inspirul; la sfârșitul inspirației se oprește respirația timp de 8-10 secunde, după care se expiră lent pe nas; se pune capacul de protecție a piesei bucale).

Principalul dezavantaj al utilizării flacoanelor presurizate dozate este reprezentat de importanța sincronizării respirației cu momentul administrării. Acest inconvenient este înlăturat prin utilizarea unui dispozitiv de expansiune ("spacer"), un cilindru sau un rezervor (de circa 750 ml) interpus între flacon și gură, care crește disponibilitatea substanței active pentru bronșiile mici și micșorează cantitatea depusă în gură și faringe.

Administrarea internă poate fi utilă în cazul unui tratament profilactic de durată al crizelor de astm, mai ales la copii mici sau când aerosolii nu pot fi utilizați. În acest caz efectul se instalează mai lent dar este de durată mai lungă. Dezavantajul principal este reprezentat de riscul mai mare de reacții adverse comparativ cu aerosolii (concentrațiile plasmatiche realizate sunt mult mai mari ceea ce poate duce la pierderea beta 2 selectivității).

Injectarea, subcutanat sau intramuscular, este folosită preponderent pentru oprirea crizei astmatice. De asemenea, poate fi utilă în astmul sever, în scopul realizării bronhodilatației maxime posibile. Reacțiile adverse sunt frecvente și pot fi severe.

Folosirea simpatomimeticilor în tratamentul astmului poate duce la apariția unor **reacții adverse**. Numărul, frecvența și intensitatea acestora este cu atât mai mare cu cât substanța folosită are un grad mai mic de selectivitate pentru receptorii beta 2 adrenergici. După cum s-a mai arătat, calea de administrare a compusului are și ea importanță în ceea ce privește producerea reacțiilor adverse.

Simpatomimeticele pot produce: vasoconstricție și hipertensiune arterială (efecte alfa adrenergice), stimulare cardiacă cu tahiaritmii, palpitații și crize anginoase (efecte beta 1 adrenergice), vasodilatație, relaxare a uterului, stimularea mușchilor striati, creșterea glicemiei (efecte beta 2 adrenergice). De asemenea, simpatomimeticele pot produce

stimulare psihomotorie cu anxietate și nervozitate de natură beta adrenergică. Cefaleea, amețelile sau tremorul fin al degetelor mâinii sunt alte reacții adverse ce pot fi produse de simpatomimetice care uneori pot fi supărătoare.

Simpatomimeticele beta 2 selective sunt mult mai bine suportate prin lipsa reacțiilor adverse caracteristice simpatomimetecelor neselective și mediate prin receptori alfa și beta 1 adrenergici. Totuși, și simpatomimeticele beta 2 selective pot produce un grad de stimulare cardiacă, probabil datorită creșterii reflexe a tonusului simpatoadrenergic ca urmare a vasodilatației sistemice beta 2 adrenergice. Aceste reacții adverse sistemice sunt mult mai slabe în cazul administrării pe cale inhalatorie, situație în care nivelele sistemice de simpatomimetic sunt foarte joase. Practic cele mai frecvente reacții adverse ale simpatomimetecelor beta 2 selective administrate sistemic sau administrate inhalator în doze mari sunt tremorul extremităților și creșterea excitabilității sistemului nervos central.

O problemă a tratamentului cronic cu beta 2 stimulante este reprezentată de diminuarea duratei efectului bronhodilatator în timp, mai puțin micșorarea intensității acestuia. Toleranța se datorește, în principiu micșorării cantității de receptori adrenergici prin inhibarea sintezei acestora (fenomen "down regulation"). Cortizonii refac cu repeziciune (în 6-8 ore) această reactivitate.

La unii bolnavi cu astm administrarea de simpatomimetice, mai ales cele selective, poate determina inițial micșorarea saturării în oxigen a sângelui arterial. Acest efect nedorit este consecința dezechilibrului între ventilație și perfuzie - arteriolele, dilatate prin acțiunea beta2-adrenergică, furnizează o cantitate sporită de sânge alveolelor, încă insuficient ventilate, dacă bronhodilatația nu este suficient de operantă (crize severe).

Prezența tahiaritmiilor, anginei pectorale, infarctului miocardic, hipertensiunii arteriale, a hipertiroidismului, a diabetului zaharat la bolnavii astmatici necesită prudență în administrare sau contraindică administrarea simpatomimetecelor. Vârstnicii reprezintă, de asemenea, o categorie socială la care aceste substanțe trebuie administrate cu

precautie.

Adrenalina (epinefrina) se folosește pentru tratamentul de urgență al crizei astmatice injectabil subcutanat, 0,2-0,3 ml din soluția 1‰. Se poate administra și în aerosoli (soluție 1%). În ambele situații efectul se instalează rapid și este de durată scurtă.

Salbutamolul (derivat de saligenină) are acțiune beta 2 selectivă și efect relativ durabil. Se poate administra inhalator sau intern. În cazul administrării inhalatorii bronhodilatația este evidentă după 15 minute și se menține 3-4 ore; după administrarea internă efectul începe în 30 minute și durează 3-4 ore. Aerosolii sunt utili în astmul de intensitate medie (un puf a 0,1 mg în criză, repetând, la nevoie, după 1-2 minute sau, pentru profilaxia crizelor, câte un puf la fiecare 4-6 ore). În astmul cu dispnee continuă se recomandă administrarea internă (1 comprimat a 2mg de 3 ori/zi).

Salmeterolul (compus asemănător salbutamolului) are efect relativ lent și de lungă durată. Efectul apare după 10-20 minute de la inhalare și durează circa 12 ore. Este avantajos pentru profilaxia de durată a crizelor de astm, dar nu pentru înlăturarea crizelor odată instalate. Se administrează inhalator 2 pufuri de 2 ori/zi.

3. 2. Bronhodilatatoarele musculotrope

Teofilina (alcaloid xantinic asemănător cafeinei) relaxează musculatura bronhiilor și alți mușchi netezi, stimulează miocardul, stimulează secreția gastrică acidă crește diureza și stimulează sistemul nervos central.

Poate fi folosită în tratamentul astmului bronșic administrată ca atare sau sub formă de **aminofilină** (un complex de teofilină cu etilendiamină) care este mai solubilă și are o disponibilitate mai mare.

Teofilina are efect bronhodilatator (de intensitate mai mică decât pentru simpatomimetice) putând fi eficace la bolnavii la care simpatomimeticele au devenit inactive. Relaxarea bronhiilor se datorește

unei acțiuni directe asupra musculaturii netede. În afara bronhodilatației intervine favorabil stimularea clearance-ului mucociliar.

Pe lângă aceste efecte teofilina intervine favorabil în astmul bronșic și printr-un efect antiinflamator și imunomodulator. Înlăturarea oboselii și creșterea contractilității diafragmului pot fi de asemenea avantajoase. Efectele hemodinamice ale compusului (mărește forța contractilă a miocardului, scade presarcina și micșorează presiunea venoasă de umplere, dilată arterele pulmonare) pot fi de asemenea favorabile la bolnavii astmatici.

Mecanismul de acțiune al teofilinei este incomplet elucidat, dar, un rol important par a avea inhibarea nespecifică a fosfodiesterazelor și acțiunea antagonistă față de adenzină la nivelul receptori lor membranari ai acesteia.

Proprietățile farmacocinetice ale teofilinei, în contextul unui indice terapeutic mic și a unei variabilități individuale mari, sunt cu atât mai importante. După administrare orală, teofilina se absorbe repede și complet din tubul digestiv. Concentrația plasmatică maximă se atinge după aproximativ 2 ore. Efectul terapeutic este evident la concentrații plasmatiche de teofilină de 10-15 microg/ml. La concentrații mai mari de 20 microg/ml reacțiile adverse devin frecvente și pot fi severe. Teofilina se leagă moderat de proteinele plasmatiche. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Timpul de înjumătățire mediu este de 8-9 ore. Metaboliții se elimină urinar.

Ciroza avansată, insuficiența cardiacă și hipotiroidismul cresc timpul de înjumătățire. Antibioticele macrolidice (eritromicina) și cimetidina inhibă metabolizarea teofilinei. Fumatul, băuturile alcoolice, fenobarbitalul și fenilbutazona cresc metabolizarea compusului.

Utilizarea teofilinei ca antiastmatic este actual controversată. În principiu, se consideră că eficacitatea teofilinei este similară simpatomimeticele dar teofilina prezintă mai multe și mai frecvente reacții adverse, cel puțin prin comparație cu simpatomimeticele administrate pe cale inhalatorie. Teofilina poate fi însă utilă la bolnavii care nu răspund la stimulantele beta adrenergice. De asemenea, poate fi avantajoasă asociată glucocorticoizilor inhalatori, în cazurile de astm care nu răspund

la aceștia sau la persoanele care nu îi pot folosi. În general, teofilina reprezintă o alternativă valabilă în toate situațiile în care medicația orală este de preferat celei inhalatorii. Administrată injectabil intravenos teofilina este un medicament eficace în oprirea crizei de astm bronșic precum și la bolnavii în stare de rău astmatic.

Teofilina este folosită predominant administrată intern sau injectabil. În cazul administrării interne se începe cu doze de 10 mg/kg și zi care pot fi crescute treptat până la maxim 1 g/zi, în funcție de nivelul concentrației plasmatică. Administrarea injectabilă intravenoasă poate fi utilă în crizele astmatice care nu cedează la simpatomimetice și la bolnavii în stare de rău astmatic. Administrarea intravenoasă trebuie făcută lent (în 10-20 minute).

Dozarea teofilinei, respectiva aminofilinei, trebuie individualizată și făcută cu atenție, pentru a evita accidentele grave; injectarea intravenoasă se face lent și impune multă grijă. Toxicitatea este favorizată de anoxie și acidoză. Reacțiile adverse sunt frecvente: anorexie, greață, palpitații, cefalee, nervozitate, insomnii. La dozele excesive pot apărea tahicardie, aritmii, convulsii. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de congestie a pielii, hipotensiune, aritmii severe, dureri precordiale, greață și vărsături, neliniște marcată, convulsii. Au fost semnalate cazuri de moarte subită.

Teofilina este considerată contraindicată la bolnavii cu epilepsie, infarct miocardic acut și la cei cu alergii la teofilină. Ulcerul gastroduodenal reprezintă o contraindicație relativă. Folosirea la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, hepatici, la bătrâni și la nou-născuți impune prudență.

3. 3. Glucocorticoizii în astmul bronșic

Glucocorticoizii sunt foarte eficace în astmul bronșic, dar reprezintă un mijloc terapeutic de rezervă considerând riscul mare al reacțiilor adverse.

Provoacă, de regulă, o ameliorare spectaculoasă clinică și a funcției pulmonare; refac reactivitatea la simpatomimetice. Efectul este

evident la bolnavii care nu răspund la bronhodilatatoare și în cazurile grave de astm bronșic.

Beneficiul terapeutic se datorează, în principal, acțiunii antiinflamatorii.

Cortizonii în tratamentul astmului bronșic se pot administra pe cale inhalatorie, orală și injectabilă.

Preparatele cortizonice pentru inhalație, sub formă de aerosoli, de felul **beclometazonei dipropionat**, au acțiune, în mare parte, limitată la bronșii.

Sunt utile pentru profilaxia crizelor de astm și evitarea exacerbărilor în astmul cronic, permițând evitarea efectelor sistemice ale cortizonilor. Sunt, de regulă, bine suportați, dar favorizează uneori dezvoltarea candidozei orofaringiene și pot produce disfonii.

Preparatele administrate pe cale orală sunt oportune în astmul cronic refractar la bronhodilatatoare. Se folosește obișnuit **prednisonul**, initial 20-60 mg/zi, reducând apoi câte 5 mg în fiecare săptămână, până la 10 mg. Se încearcă întreruperea medicației prin reducerea, în continuare, cu 2 mg la fiecare 10 zile. Dacă întreruperea nu este posibilă, se administrează doza de întreținere, 5-10 mg/zi, într-o singură priză, dimineața la sculare; se încearcă, eventual, introducerea schemei alternative: o zi doză dublă, o zi pauză. Problema principală a tratamentului de durată o reprezintă deprimarea funcției corticosuprarenalelor, care face ca mulți bolnavi, cărora li se recomandă glucocorticoizi cu intenția unei cure limitate, să devină corticodependenți. De aceea, folosirea acestei medicații în astmul cronic impune mult discernământ și supraveghere medicală.

Preparatele injectabile intravenos, cu acțiune relativ rapidă, sunt indicate în crizele de astm severe, în starea de rău astmatic. Probele respiratorii încep să se amelioreze după aproximativ 2 ore de la injectare și efectul este evident clinic după 6-12 ore. Se recomandă doze mari, administrate precoce și pentru scurt timp. Se folosesc preparate hidrosolubile, de felul **hemisuccinatului de hidrocortizon** (100 - 500 mg injectate lent, la fiecare 2-8 ore, timp de 1 - 2 zile).

VII. FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

1. DIGITALICELE

Medicamentele cu efect inotrop pozitiv cresc forța și viteza de contracție a fibrelor miocardului și sunt utile în tratamentul de fond sau de urgență al insuficienței cardiace cronice sau acute.

Debitul cardiac, ca expresie a funcției pompei cardiace, este determinat de interrelația între 4 parametri fiziologiei: frecvența cardiacă, presarcina, postsarcina și contractilitatea miocardică. Aceștia se află sub controlul unor factori nervoși și umorali care asigură menținerea unui debit cardiac adecvat necesităților periferice.

Determinanții debitului cardiac (și, prin ei, însuși debitul cardiac) se află prin influențe multiple sub control vegetativ simpatic și umoral (predominant sistemul renină - angiotensină - aldosteron).

Insuficiența cardiacă (IC) apare când debitul cardiac nu reușește să asigure necesarul de oxigen al organismului.

Tratamentul patogenetic al IC se adresează:

- ✓ creșterii contractilității miocardului (prin agenți inotrop pozitivi),
- ✓ ameliorării condițiilor de lucru ale inimii, prin: scăderea pre și postsarcinii prin vasodilatatoare și diuretice,
- ✓ scăderea/volumului sanguin circulant - prin diuretice,
- ✓ corectarea efectelor activării excesive a mecanismelor neuroendocrine cu beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC).

Agenții inotrop pozitiv se împart în mai multe clase glicozizi digitalici, simpatomimetice și inhibitori ai fosfodiesterazei (în principal bipiridine).

Fiecare dintre agenții inotrop pozitivi își datoresc efectul de stimulare a scurtării sarcomerilor miocardici creșterii (în diferite moduri) a disponibilului de ioni de calciu din sarcoplasmă. Ionii de calciu sunt esențiali pentru modificările ciclice care asigură contracția și relaxarea miocardului.

Glicozizii digitalici

Glicozizii digitalici sau digitalicele sau glicozizii cardiaci sau tonicardiacele, substanțe de origine exclusiv vegetală, sunt utilizate terapeutic sistematic de mai bine de 200 de ani (Withering 1785). Ele stimulează contractia miocardică și deprimă conducerea atrioventriculară, fiind utile terapeutic în insuficiența cardiacă și tahiaritmiile supraventriculare.

Principalele medicamente din această clasă sunt: digoxina (care poate fi considerată prototipul clasei), lanatozida C și deslanozida - extrase din frunzele de *Digitalis lanata*; digitoxina - extrasă din frunzele de *Digitalis purpurea*; strofantina G sau ouabaina și strofantina K extrase din seminte le de *Strophantus gratus*, respectiv *S. kombe* (în prezent cu valoare, practic, doar istorică).

Principala acțiune a digitalicelor este reprezentată de creșterea vitezei și forței de contracție a fibrelor miocardice - **efectul inotrop pozitiv**. Acest efect se manifestă în tot miocardul contractil, fiind mai evident la nivel ventricular și în condiții de insuficiență cardiacă. Acțiunea inotrop pozitivă este proporțională cu doza, dar stimularea miocardică este condiționată de existența unei rezerve contractile miocardice, ceea ce explică eficacitatea slabă în condiții de insuficiență cardiacă terminală.

Digitalicele au acțiune **cronotrop negativă** - scattrecvența de descărcare a nodului sinusal, Pentru dozele uzuale efectul este de natură parasimatică, fiind blocat de atropină și neexistând la bolnavii cu cord transplantat. În doze toxice digitalicele pot determina bradicardie importantă.

Digitalicele au efect **dromotrop negativ** - încetinesc conducerea la nivelul nodului atrioventricular. Acțiunea este datorată în parte stimulării vagale (poate fi îndepărtată prin atropină), în parte influențării directe a nodului atrioventricular. Efectul dromotrop negativ este util în tratamentul fibrilației și flutterului atrial, determinând scăderea frecvenței ventriculare și ameliorând astfel condițiile hemodinamice. Pe de altă parte, însă, efectul dromotrop negativ poate duce la apariția blocului atrioventricular.

Digitalicele au **efect batmotrop pozitiv** - favorizează automatismul

ectopic. La nivelul miocardului atrial și ventricular se produce creșterea excitabilității și scăderea perioadei refractare. Dozele toxice sau anumite condiții particulare care modifică sensibilitatea miocardului la digoxin sunt capabile să genereze aritmii ectopice atriale sau ventriculare.

Pe electrocardiogramă semnele de "impregnare" digitalică sunt: scăderea frecvenței sinusale, alungirea intervalului PR (prin dromotropism negativ), micșorarea intervalului QT (surtarea potențialului de acțiune în miocardul ventricular), subdenivelarea segmentului ST și aplatizarea sau inversarea undei T (modificare de repolarizare).

Mecanismul molecular de acțiune al digitalicelor este reprezentat de inhibarea ATP-azei Na^+/K^+ . Consecutiv inhibării ATP-azei Na^+/K^+ crește concentrația intracelulară a ionilor de Na și scade cea a ionilor de K. Creșterea concentrației de sodiu intracelular determină activarea pompei de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, cu favorizarea efluxului de sodiu și a influxului de calciu; se schimbă 3 ioni de sodiu contra un ion de calciu.

Cu alte cuvinte: digitalicele stimulează pătrunderea calciului în celulele miocardice secundar inhibării ATP-azei Na^+/K^+ și creșterii concentrației sodiului intracelular. Concentrația mare de calciu intracelular determină, mai departe eliberare suplimentară de calciu din reticulul sarcoplasmic, precum și creșterea influxului de calciu prin canalele lente transmembranare. Creșterea disponibilului de calciu pentru mecanismul contractil explică acțiunea inotrop pozitivă a digitalicelor. Modificările potențialului membranar de repaus induse de creșterea calciului și scăderea potasiului intracelular explică favorizarea automatismului ectopic.

Comportarea farmacocinetică a glicozidelor este în funcție de proprietățile lor fizicochimice, în special de polaritatea moleculei. Digitoxina este intens liposolubilă; digoxina are liposolubilitate medie.

Absorbția intestinală se face mai mult prin difuziune decât prin transport activ, de aceea este în foarte mare măsură dependentă de liposolubilitate. La unele persoane (aproximativ 10% din populație) preparatele digitalice pot fi inactivate de flora intestinală (*Eubacterium lentum* convertește digoxina în dihidrodigoxină inactivă). Legarea de proteinele plasmatică în proporție mare explică instalarea lentă și durata

mare a efectului. Epurarea glicozidelor se face prin metabolizare și eliminare renală.

Administrarea digitalicelor se face oral sau injectabil în funcție de preparat și de starea clinică a bolnavului. Pentru atingerea concentrației plasmatiche de platou care să fie eficientă terapeutic se poate opta pentru una din următoarele variante: **digitalizare rapidă** - tratament de atac - adică administrarea unor doze mari în timp scurt (urmate de tratamentul de întreținere); **digitalizare lentă** - cu doze relativ mici, care realizează digitalizarea în câteva zile. Dozele de întreținere administrate după atingerea platoului corespund cantității eliminate în 24 ore, ținând cont de cantitatea totală din organism în condiții de compensare și de proporția de epurare - proprii fiecărei glicozide.

Indicațiile clinice majore ale digitalicelor sunt insuficiența cardiacă (pentru efectul lor inotrop pozitiv) și tulburările de ritm atriale (pentru efectul lor dromotrop negativ).

Reacții adverse: toxicitatea digitalicelor este relativ mare. Frecvența reacțiilor adverse la bolnavii digitalizați este cuprinsă între 12-20%. Principalele tulburări cu caracter toxic sunt reprezentate de anorexie, greață, vărsături, dureri musculare, discromatopsie, tulburări psihice (mai ales la vârstnici), aritmii și tulburări de conducere diverse la nivel miocardic (a se vedea mai sus). Factorii favorizanți ai aritmiilor sunt miocardul hiperexcitabil (cu ischemie sau necroză) și hipokaliemia (posibil favorizată de asocierea diureticelor saluretice). Deși în mod clasic instalarea manifestărilor intoxicației digitalice se face în ordinea de mai sus, este de reținut că în mod practic, oricare dintre aceste manifestări (inclusiv aritmiile maligne) poate apărea ca prim simptom al intoxicației digitalice. Tratamentul intoxicației digitalice depinde în mare măsură de severitatea manifestărilor. Prima măsură, logică, este oprirea temporară a digitalicului, la care de obicei răspunde supradozajul cu manifestări ușoare, urmând ca tratamentul să fie ulterior reluat cu doze mai mici. Gradul de bloc atrioventricular scade la administrarea de atropină, dar uneori poate fi necesară aplicarea unui stimulator electric temporar. Prezența aritmiilor impune administrarea de lidocaină sau fenitoină, medicamente antiaritmice. În cazul intoxicației extrem de severe, care

pune în pericol viața bolnavului, se administrează anticorpi specifici antidigoxin (sunt numiți astfel deși ei sunt activi față de toate digitalicele). Efectul lor este rapid și lipsit de reacții adverse, dar poate fi însoțit de hipokaliemie.

Medicația digitalică este contraindicată la bolnavii cu bradicardie sinusala, cu bloc atrioventricular, cu aritmie ventriculară preexistentă etc.

Digoxina se administrează atât oral cât și injectabil. În prezent digoxina este cel mai frecvent utilizată. Doza de întreținere în cazul tratamentului cu digoxină este de 0,25mg/zi; se administrează în priză unică, eventual seara, pentru ca dimineața (de obicei după 12 ore) să se poată recolta probe pentru evaluarea digoxinemiei. Digitalizarea rapidă a bolnavului cu IC decompensată poate fi obținută prin administrarea dozelor de încărcare: oral: 0,5mg de 3 ori pe zi timp de 1 zi sau 0,5mg injectabil iv + 0,25mg oral (2 prize) timp de 1 zi. Deoarece eliminarea digoxinei se face preponderent renal, la bolnavii cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor.

2. ANTIARITMICELE

Medicamentele antiaritmice sunt substanțe capabile să oprească o aritmie cardiacă. În afara antiaritmicelelor în tratamentul aritmiilor supraventriculare se pot utiliza de asemenea medicamente digitalice care însă nu opresc aritmia ci, prin creșterea funcției de frână a joncțiunii atrio-ventriculare, scad frecvența ventriculară deși aritmia se menține.

Antiaritmicele acționează prin influențarea activității electrice a fibrei miocardice caracterizată prin apariția periodică a unor potențiale de acțiune. Potențialul de acțiune debutează cu o depolarizare rapidă (vezi figura de mai jos) a fibrei miocardice care generează sistola inimii, numită depolarizare rapidă sistolică sau faza 0 a potențialului de acțiune. După această depolarizare rapidă urmează repolarizarea care se produce în 3 faze, o repolarizare rapidă și de scurtă durată numită faza 1, urmată de o perioadă în care potențialul fibrei miocardice se menține relativ constant numită faza 2 sau de platou și, în final, o nouă repolarizare rapidă numită faza 3, care aduce potențialul fibrei miocardice la valorile dinaintea

debutului fazei 0. Între două astfel de depolarizări potențialul fibrei miocardice de lucru se menține constant. La nivelul fibrelor miocardice dotate cu automatism propriu, din nodul sinusal și nodul atrio-ventricular, în repaus fibra miocardică se depolarizează lent până când potențialul fibrei miocardice atinge o valoare capabilă să declanșeze un nou potențial de acțiune. Această depolarizare lentă care se produce în diastolă este numită faza 4 sau depolarizare lentă diastolică. Această evoluție ciclică a potențialului de acțiune este datorată unor curenți ionici care apar la un moment dat bine definit (se activează) și dispar, de asemenea la un moment dat bine definit (se inactivează). Sunt importante trei tipuri de curenți ionici, un curent de sodiu și un curent de calciu, care sunt curenți depolarizanți, și un curent de potasiu care este un curent repolarizant.

Potențialul membranelor în fibra miocardică

Echilibrul dinamic între conductibilitate și perioada refractară efectivă asigură buna funcționare a cordului. Când acești parametri sunt în echilibru impulsul care ia naștere în nodul sino-atrial circulă exclusiv anterograd deoarece retrograd fibrele miocardice sunt în perioadă refractară efectivă și nu pot fi depolarizate. Când pe parcursul unor astfel de circuite apar dezechilibre între conductibilitate și perioada refractară efectivă pot lua naștere aritmii prin reintrare. De asemenea, medicamentele antiaritmice sunt capabile să oprească o aritmie prin focar ectopic. Principalele mecanisme de acțiune ale medicamentelor antiaritmice constau în blocarea canalelor de sodiu, blocarea canalelor de calciu, creșterea duratei potențialului de acțiune sau blocarea receptorilor beta-adrenergici. Foarte adesea ele se clasifică în patru mari clase de medicamente antiaritmice după o clasificare inițiată de Vaughan-Williams și modificată ulterior. Clasa I cuprinde medicamente care blochează canalele de sodiu, clasa II cuprinde medicamente care blochează receptorii beta-adrenergici, clasa III cuprinde medicamente care cresc durata potențialului de acțiune, iar clasa IV cuprinde medicamente care blochează canalele de calciu.

Lidocaina este un blocant al canalelor de sodiu fiind inclusă în

clasa I de medicamente antiaritmice. Lidocaina este practic lipsită de efecte asupra miocardului normal. În condiții patologice însă, medicamentul este un bun antiaritmie în special față de aritmiile ventriculare.

Din punct de vedere farmacocinetic lidocaina este practic complet metabolizată la prima trecere prin ficat astfel încât nu este eficace ca antiaritmie în administrare orală. În administrare intravenoasă durata persistenței lidocainei în organism este foarte scurtă (de ordinul minutelor). În cazul administrării în perfuzie intravenoasă continuă durata efectului lidocainei este aproximativ egală cu durata perfuziei.

Lidocaina se utilizează ca antiaritmie pentru tratamentul aritmiilor ventriculare. Cel mai adesea este recomandată în tratamentul aritmiilor produse de infarctul miocardic acut recent instalat. În asemenea situații de obicei se administrează o doză intravenos *in bolus* de 50-100 mg și dacă aritmia răspunde la administrarea de lidocaină se instalează o perfuzie intravenoasă continuă care să nu depășească 2-4g lidocaină pe 24 de ore. În aritmiile din infarctul miocardic acut durata perfuziei este de obicei în jur de 24-48 de ore după care, prin stabilizarea și cicatrizare a zonei infarctizate, de obicei aritmiile nu mai apar.

Reacții adverse: medicamentul este bine tolerat. Principalele reacții adverse sunt reacții de tip toxic care interesează sistemul nervos central. Pot să apară parestezii, convulsii, deprimare nervos centrală, comă. Medicamentul este contraindicat la bolnavii cu bloc atrio-ventricular total (risc de asistolie) și necesită prudență la bolnavii hepatici și la bolnavii cu insuficiență cardiacă la care metabolizarea hepatică este scăzută (în insuficiența cardiacă prin scăderea debitului sanguin hepatic), la care se vor administra doze mai mici.

Clasa III de medicamente antiaritmice cuprinde un număr de 3 medicamente antiaritmice: amiodarona, sotalolul și bretiliul.

Amiodarona crește mult durata potențialului de acțiune, fără să modifice semnificativ viteza depolarizării sistolice. Prin creșterea duratei potențialului de acțiune prelungește mult perioada refractară efectivă. Are efecte bradicardizante. Farmacocinetica amiodaronei se caracterizează

printr-o eliminare lentă cu acumularea sa în organism.

Reacții adverse: uneori poate realiza depozite în anumite zone ale organismului. Poate realiza astfel depozite pigmentare la nivelul corneei cu producerea de tulburări de vedere. Depozitarea la nivelul tegumentelor poate fi cauză de fenomene de fotosensibilizare. Amiodarona poate de asemenea afecta glanda tiroidă, uneori producând fenomene de hipotiroidism, alteori fenomene de hipertiroidism. Foarte rar a fost descrisă de asemenea o afectare a ficatului.

Clasa IV de antiaritmice cuprinde medicamente blocante ale canalelor de calciu de la nivelul cordului de tipul verapamilului.

Verapamilul este medicamentul cel mai utilizat din această grupă. Se poate utiliza ca antiaritmie în toate tipurile de aritmii supraventriculare. În tratament de fond se administrează pe cale orală iar în urgențe se administrează pe cale intravenoasă. Principalele reacții adverse constau în cele care rezultă din deprimarea activității cardiace: bradicardie excesivă, bloc atrio-ventricular sau agravarea unui bloc atrio-ventricular preexistent, deprimarea contractilității și eventual decompensarea unei insuficiențe cardiace și hipotensiune arterială (se apreciază că este contraindicată administrarea de verapamil dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100mm Hg). Având în vedere că efectele verapamilului sunt foarte asemănătoare cu efectele beta-blocantelor, asocierea celor două tipuri de medicamente necesită foarte multă prudență datorită creșterii riscului de reacții adverse.

3. ANTIANGINOASELE

În această grupă terapeutică sunt cuprinse medicamentele capabile să oprească sau să împiedice apariția crizelor de angină pectorală.

Angina pectorală este manifestarea cardinală a cardiopatiei ischemice și reprezintă durerea toracică severă care apare atunci când fluxul sanguin coronarian este insuficient pentru asigurarea consumului de oxigen al miocardului. Cea mai frecventă cauză a bolii coronariene ischemice este obstrucția ateromatoasă a coronarelor mari. În aceste

condiții creșterea activității cardiace determină o creștere a nevoilor de oxigen ale miocardului mai mari decât posibilitățile de aport ale circulației coronariene, strâmtorată și nedilatabilă. Apare astfel așa-numita "angină de efort". Uneori poate intervenii și un spasm focal al coronarelor – angina vasospastică.

Medicamentele antianginoase real eficace sunt cuprinse în trei grupe majore: nitrații organici, blocantele beta- adrenergice și blocantele canalelor calciului.

În angina de efort medicația antianginoasă acționează în principal prin scăderea necesarului de oxigen al miocardului. În principiu, creșterea activității cordului și, implicit, a necesarului de oxigen al miocardului, este realizată prin stimularea sistemului simpato-adrenergic produsă de efort, emoții sau alte echivalente ale efortului. Medicamentele beta-blocante împiedică prin blocarea receptorilor beta-adrenergici stimularea cardiacă indusă de catecolamine. Medicamentele blocante ale canalelor calciului decuplează, practic, excitația de contracție, prin scăderea concentrației calciului intracelular și prin aceasta împiedică stimularea cordului de către catecolamine. Scăderea necesarului de oxigen al miocardului în angina de efort este posibilă, de asemenea, prin scăderea muncii cordului ca urmare a vasodilatației sistemice. Nitrații produc în acest sens în principal venodilatație sistemică, cu scăderea întoarcerii venoase, iar blocantele canalelor calciului produc în principal arteriolodilatație, cu scăderea rezistenței periferice.

În cazul anginei vasospastice, medicamentele antianginoase acționează prin înlăturarea spasmului coronar și prevenirea apariției acestuia. Astfel acționează nitrații organici și toate blocantele canalelor calciului.

Nitrații organici

Nitrații organici sunt esteri polialcoolici ai acidului azotic sau azotos. Nitroglicerina poate fi considerată prototipul acestei grupe de medicamente. Deși este utilizată industrial pentru fabricarea dinamitei, preparatele de nitroglicerină utilizate terapeutic nu sunt explozive.

Nitrații sunt medicamente real eficace în tratamentul anginei

pectorale.

Administrații în timpul crizei o opresc în mod caracteristic. În angina pectorală de efort, administrații înaintea efortului declanșator, împiedică apariția crizei. Administrații pe termen lung scad frecvența de apariție a crizelor anginoase, uneori până la dispariția lor completă.

Eficacitatea nitraților în angina pectorală este datorată efectului lor vasodilatator. În angina pectorală vasospastică acționează prin înlăturarea spasmului coronar și prevenirea apariției lui. În angina de efort acționează prin venodilatație sistemică, cu scăderea consecutivă a muncii inimii.

Mecanismul prin care se produce vasodilatația constă în eliberarea de oxid nitric (NO) din molecula nitraților.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, nitrații fiind substanțe foarte liposolubile, se absorb foarte bine, indiferent de calea de administrare - oral, sublingual, transdermic. După administrarea orală dozele mici de nitrați sunt complet metabolizate la prima trecere prin ficat. Dacă se administrează pe o cale care scurtcircuitează circulația hepatică sunt activi, dar persistă foarte puțină vreme în organism, fiind complet metabolizați după ce sângele a trecut o singură dată prin ficat. În cazul administrării sublinguale durata efectului este de ordinul minutelor. În cazul administrării intravenoase, durata efectului este aproximativ egală cu durata perfuziei. În cazul administrării transdermice, durata efectului este aproximativ egală cu timpul cât dispozitivul transdermic a fost menținut pe piele. Capacitatea ficatului de a metaboliza nitrații este limitată și poate fi depășită dacă se administrează doze mari de nitrați. Aceste doze mari administrate pe cale orală sunt active ca antianginoase și persistă în organism un timp relativ îndelungat (4-6 ore). Sub această formă nitrații se utilizează ca tratament de fond al anginei pectorale. Aceste doze mari nu trebuie administrate, însă, pe cale sublinguală. Se elimină din organism prin metabolizare hepatică.

Reacții adverse: nitratii sunt medicamente relativ bine suportate. Principalele lor reacții adverse sunt datorate vasodilatației. Cea mai frecventă reacție adversă este cefaleea. De obicei este de mică intensitate și dispare după 1-2 săptămâni de tratament, prin obișnuința bolnavului cu

medicamentul. Uneori, însă, cefaleea este foarte intensă, cu caracter pulsatil și aspect migrenoid. Cefaleea este o reacție adversă de tip toxic, deci dependentă de doză. Există situații în care scăderea dozei de nitrat face să nu mai apară cefalee, deși efectul antianginos se menține. Alte reacții adverse sunt mai rare și constau în înroșirea tegumentelor, tahicardie, palpitații, scăderea tensiunii arteriale. De obicei sunt tranzitorii și apar numai la începutul tratamentului. Scăderea tensiunii arteriale poate fi importantă în cazul administrării intravenoase a nitroglicerinei. Toleranța la nitrați poate fi considerată, de asemenea, o reacție adversă la nitrați. Având în vedere caracterele acestei toleranțe, ea poate fi evitată prin așa-numita **administrare asimetrică** a nitraților: dimineața și la prânz, sau la prânz și seara.

Nitrații organici se utilizează sub formă de preparate pentru absorbție prin mucoasa bucală (tablete sublinguale sau pentru mestecat, spray-uri), preparate pentru administrare orală (comprimate, capsule obișnuite sau retard), preparate topice pentru administrare transdermică și soluții pentru administrare intravenoasă. Se utilizează în tratamentul de fond al anginei pectorale clasice (aterosclerotice), al anginei vasospastice și al infarctului acut de miocard.

Nitroglicerina (nitroglicerină, trinitrosan, nitroderm TTS) administrată sublingual reprezintă în prezent unicul mijloc de tratament eficace și rapid al crizei de angină pectorală. Biodisponibilitatea ei după administrare sublinguală este de aproape 40%, dar mai mică de 1 % pentru administrarea orală, din cauza metabolizării la primul pasaj hepatic. Durerea anginoasă cedează în mod caracteristic în interval de 2-5 minute de la dizolvarea completă a comprimatului sublingual. Deoarece nitroglicerina este volatilă și se pierde după un timp în aer, comprimatele au un termen de valabilitate limitat, trebuie păstrate în flacoane bine închise și trebuie înnoite periodic. Spray-ul sublingual cu nitroglicerină este mai sigur din acest punct de vedere. Nitroglicerina se poate administra și intern, câte 2,5 - 6mg odată, pentru a satura capacitatea hepatică de metabolizare. Preparatele de nitroglicerină pentru uz transdermic (unguente și plasturi retard sau discuri autoadezive) se aplică pe piele și eliberează treptat substanța activă, având efect lent și

persistent. Nitroglicerina poate fi introdusă în perfuzie intravenoasă, această cale fiind de ales în tratamentul infarctului miocardic acut și al insuficienței cardiace acute. În acest tip de administrare riscul de apariție a hipotensiunii cu tahicardie consecutivă este mai mare și deci tensiunea arterială a bolnavului trebuie monitorizată.

Izosorbid dinitratul (iso Mack, maycor, isoket, isodinit, isodinitrat) și **izosorbid mononitratul** (mono Mack, monocord, olicard) sunt preparate retard, administrate de obicei oral, asimetric, pentru tratamentul de fond al bolii coronariene ischemice. Izosorbid mononitratul are biodisponibilitate mai mare după administrarea orală decât dinitratul deoarece nu este metabolizat intensiv la primul pasaj hepatic. **Pentaeritritil tetranitratul** (pentalong, nitropector) este tot un preparat retard cu administrare orală.

Blocantele canalelor de calciu

Medicamentele din această clasă au efect antianginos acționând atât prin creșterea aportului de oxigen la inimă, cât și prin scăderea necesarului de oxigen miocardic. Ele scad disponibilul de calciu la nivel miocardic și la nivelul mușchiului neted vascular prin blocarea canalelor lente ale calciului (canale de tip L) de la nivelul membranei celulare. Produc vasodilatație coronariană cu ameliorarea consecutivă a fluxului coronarian și vasodilatație sistemică, scăzând necesarul de oxigen al miocardului prin reducerea pre- și a postsarcinii, ușurând condițiile de lucru ale inimii. Scăderea necesarului de oxigen miocardic este obținută și prin efectul deprimant miocardic (scăderea contractilității și a frecvenței cardiace) secundar scăderii disponibilului de ioni de calciu pentru procesul contractil. Toate blocantele canalelor calciului au proprietăți antianginoase și pot fi utilizate în tratamentul oricărui tip de angină pectorală

Blocantele canalelor calciului sunt de evitat la bolnavii cu insuficiență cardiacă, la cei cu bradicardie sinusală sau bloc atrioventricular. Este de evitat asocierea cu beta-blocante mai ales pentru verapamil, datorită riscului de potențare a efectelor deprimante miocardice.

Diltiazemul (diltiazem, diacordin, dilzem) este cel mai des utilizat ca antianginos, în administrare orală, câte 30-60mg de 3 ori pe zi.

Amlodipina (norvasc) este o dihidropiridină retard și este eficace ca antianginos, în administrare unică zilnică.

4. ANTIHIPERTENSIVE

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă afecțiunea cardiovasculară cea mai răspândită în masa populației și una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, ea fiind factor de risc major pentru ateroscleroza cu localizare în special coronariană, cerebrală și renală.

Se consideră ca valori normale ale tensiunii arteriale (TA) valorile situate între 110 - 120 mmHg pentru TA sistolică (TAs) și între 65 – 80 mmHg pentru TA diastolică (TAd). În timp valorile tensionale considerate normale au înregistrat o scădere treptată; această tendință este justificată de creșterea incidenței bolilor cardiovasculare la persoane cu TA foarte ușor crescută (> 140/ 90 mmHg).

HTA este definită ca o creștere persistentă a TAs și TAd peste valorile de 140/90 mmHg. Pentru diagnosticul corect de HTA este necesară obținerea a minimum 3 seturi de valori tensionale crescute peste normal, măsurate (cu respectarea anumitor norme) la interval de cel puțin o săptămână.

HTA astfel diagnosticată poate fi clasificată după 2 criterii majore: criteriul etiologic: HTA esențială (primară sau idiopatică), fără o cauză cunoscută și care este cea mai frecventă (75 - 90%) și HTA secundară - unei varietăți de cauze; criteriul cantitativ al valorilor TA, care clasifică HTA în funcție de severitatea ei.

Obiectivele generale ale tratamentului antihipertensiv sunt: reducerea valorilor TA către limite normale, reducerea morbidității și mortalității asociate HTA, inclusiv prevenirea afectării organelor țintă, controlul altor factori de risc cardiovasculari modificabili, care pot influența evoluția bolnavului hipertensiv. Durata tratamentului antihipertensiv trebuie să fie indefinită. Oprirea terapiei duce, mai devreme sau mai târziu,

la revenirea la valorile pretratament ale TA.

Terapia antihipertensivă este administrată unui bolnav de obicei asimptomatic (HTA nu "doare"!) căruia nu numai că nu îi îmbunătățește calitatea vieții prezente, dar i-o poate chiar afecta pe alocuri, ca urmare a efectelor secundare ale medicației administrate. Din aceste motive este strict necesar ca la începutul oricărui tratament antihipertensiv bolnavului să i se explice gravitatea HTA, complicațiile posibile cu implicațiile lor socio-profesionale și necesitatea respectării tratamentului farmacologic și non farmacologic.

TA este direct proporțională cu produsul dintre debitul cardiac (DC) și rezistența vasculară periferică (RVP): $TA = DC \times RVP$. În mod normal TA este menținută, atât la normo cât și la hipertensivi prin reglarea, moment de moment, a DC și a RVP prin intermediul a 3 niveluri anatomice: arteriole (vase de rezistență), venule (vase de capacitanță) și inimă. Rinichiul, al 4-lea nivel de control, contribuie la reglarea de durată a TA, prin reglarea volumului sanguin circulant.

Așa după cum am menționat deja, etiologia HTA esențiale nu este cunoscută, deci un tratament etiologic este imposibil. TA la bolnavul hipertensiv este reglată prin aceleași mecanisme ca la normotensiv, dar la hipertensiv baroreceptorii și sistemul renal de control par să fie "setați" pentru un nivel superior al TA. Toate antihipertensivele acționează prin interferarea unuia sau mai multor mecanisme dintre cele fiziologice enumerate mai sus.

Astfel, efectul antihipertensiv poate fi obținut prin:

1. **Diuretice** - care scad TA prin scăderea volumului sanguin și depleționare de sodiu.
2. **Medicamente care blochează producerea sau acțiunea angiotensinei II** - care scad TA prin scăderea RVP și (potențial) a volumului sanguin circulant;
3. **Blocante ale canalelor calciului** - care scad TA prin scăderea RVP și a DC;
4. **Vasodilatatoare directe** care scad TA prin relaxarea mușchiului neted vascular;
5. **Simpatolitice** - care scad TA (direct sau indirect) prin reducerea

RVP, scăderea DC și creșterea capacității venulare;

DIURETICELE

Diureticele scad TA prin scăderea volemiei și deci și a debitului cardiac. În plus, ele scad cantitatea totală de sodiu din organism, ceea ce este dovedit că se însoțește și de scăderea TA. Unele diuretice au și acțiune vasodilatatoare directă, determinând astfel scădere tensională prin scăderea rezistenței vasculare periferice. **Indapamida** (tertensit) este un diuretic tiazidic non-sulfonamidic cu acțiune atât diuretică cât și vasodilatatoare.

Diureticele reduc TA cu 10-15mmHg la majoritatea bolnavilor și pot fi eficiente ca terapie unică inițială în HTA ușoară. În tratamentul HTA moderate și severe se utilizează în asociere cu alte antihipertensive.

Diureticele tiazidice (hidroclorotiazida – Nefrix^R) sunt utile (în afara contraindicațiilor) la bolnavii cu HTA ușoară și moderată cu funcție cardiacă și renală normale.

Diureticele de ansă (Furosemid) se folosesc de obicei la bolnavii cu HTA severă sau la bolnavii hipertensivi care asociază insuficiență renală cu o rată a filtrării glomerulare sub 30-40ml/min. Furosemidul injectabil intravenos sau intramuscular este util în tratamentul urgențelor hipertensive.

Diureticele antialdosteronice au efect hipotensor modest, dar sunt utile pentru potențarea efectelor natriuretice ale celorlalte diuretice și, eventual, pentru evitarea hipokaliemiei induse de acestea (spironolactonă, triamteren).

În cursul tratamentului antihipertensiv cel mai frecvent efect secundar al diureticelor (cu excepția celor antialdosteronice) este hipokaliemia. Ele pot, de asemenea, determina hipomagneziemie, pot altera toleranța la glucoză, pot crește concentrația lipidelor serice și a acidului uric.

MEDICAMENTE CARE BLOCHEAZĂ PRODUCEREA SAU ACȚIUNEA ANGIOTENSINEI II

În cei aproape 30 de ani care au trecut de la descrierea primului inhibitor al enzimei de conversie (captoprilul, în 1977), IEC au ajuns să reprezinte "moneda forte" în tratamentul HTA și al insuficienței cardiace, dar s-au dovedit utili (în urma a nenumărate, mari și riguroase studii clinice) în prevenția primară și secundară a bolilor cardiovasculare.

IEC, așa după cum îi arată și numele, blochează enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II, enzimă care are rol și în degradarea bradikininei. Consecința blocării EC este scăderea cantității de angiotensină II plasmatică, cu vasodilatație periferică și scăderea RVP, dar și cu reducerea sintezei de aldosteron.

IEC inhibă, de asemenea, și sinteza locală de angiotensină II la nivelul miocardului și al peretilor vasculari fiind explicată astfel și capacitatea IEC de a induce regresia hipertrofiei ventriculare stângi și a remodelării vasculare și miocardice.

Acumularea de bradikinină contribuie la efectul vasodilatator și explică alte efecte percepute ca reacții adverse ale IEC. De exemplu, la nivelul tractului respirator favorizează sinteza de prostaglandine, explicând astfel (parțial) tusea și angioedemul care pot fi induse de IEC.

Pe scurt, IEC determină scăderea TA în principal prin inhibarea formării de angiotensină II plasmatică, acțiune la care se adaugă și - indirect - reducerea secreției de aldosteron, cu inducerea natriurezei; inhibarea degradării bradikininei aduce un plus de efect vasodilatator.

Potența IEC din punct de vedere al efectului hipotensor este diferită de la un compus la altul.

Farmacocinetică: toți IEC se absorb bine după administrare orală, dar pentru captopril și perindopril absorbția este scăzută de alimente. Captoprilul este activ ca atare, toate celelalte IEC sunt promedicamente (necesită transformare hepatică pentru acțiune). Toți IEC sunt eliminați predominant renal, cu excepția fosinoprilului și trandolaprilului, care se elimină și biliar.

Indicațiile majore ale IEC sunt: hipertensiunea arterială, infarctul

de miocard, insuficiența cardiacă, renoprotecție.

IEC sunt utili în tratamentul HTA, ca medicație unică sau în asocieri antihipertensive, atât în tratamentul de fond, cât și în tratamentul urgențelor hipertensive.

IEC sunt utili în tratamentul insuficienței cardiace deoarece scad pre și postsarcina (prin vasodilatatie) și ameliorează modificările neurohormonale prezente în insuficiența cardiacă congestivă. În plus, prin studii clinice ample și riguroase s-a dovedit că IEC administrați la bolnavii cu insuficiență cardiacă sunt capabili să prevină agravarea bolii, să scadă durata de spitalizare și să scadă mortalitatea.

IEC sunt indicați în tratamentul post infarct acut de miocard - atât precoce cât și în tratamentul pe termen lung, datorită efectului de atenuare a procesului de remodelare postinfarct a ventriculului stâng, precum și datorită reducerii riscului de reinfarctare și reducerii mortalității.

Renoprotecția exercitată de IEC a devenit o certitudine, atât în cazul (și mai ales) bolnavului diabetic (hipertensiv sau nu, cu nefropatie manifestă sau doar cu microalbuminurie, cât și la bolnavul cu suferință renală de orice cauză. La acești bolnavi IEC au scăzut proteinuria, rata de progresie a insuficienței renale și mortalitatea.

IEC sunt printre cele mai bine tolerate antihipertensive, **reacțiile adverse** impunând oprirea tratamentului la mai puțin de 5% dintre bolnavi.

Tusea seacă este o reacție adversă relativ frecventă. Este atribuită excesului de bradikinină.

Hipotensiunea și hipotensiunea ortostatică (aceasta mai ales la bolnavii care asociază și insuficiență cardiacă) pot impune reducerea dozelor sau chiar oprirea tratamentului. Hipotensiunea este favorizată de hiponatremie și dietă hiposodată, precum și de terapia diuretică concomitentă. Pentru evitarea acestei reacții adverse, administrarea IEC se face începând cu doze mici și după întreruperea (temporară) a tratamentului diuretic.

Alterarea funcției renale mergând până la insuficiență renală (reversibilă la întreruperea tratamentului) poate fi precipitată de hipotensiune. Factorul predispozant este reprezentat de fluxul plasmatic

renal scăzut, precum în insuficiența cardiacă congestivă severă, hipovolemie și hiponatremie severe sau în prezența unei boli renale subiacente inclusiv în stenoza de arteră renală.

Hiperkaliemia poate surveni la administrarea concomitentă de suplimente de potasiu, a unor doze mari de diuretice antialdosteronice sau în cazul insuficienței renale.

Angioedemul este o reacție adversă rară (0,5%), dar care poate pune în pericol viața bolnavului. Este atribuit excesului de bradikinină. Este posibilă apariția unor erupții tegumentare autolimitate, în special la administrarea captoprilului.

Contraindicații:

- ✓ IEC administrați în trimestrele II și III de sarcină provoacă oligohidramnios, încetinirea sau oprirea creșterii fetale, moarte fetală - motive pentru care sunt strict contraindicate în sarcină.
- ✓ insuficiența renală severă (creatinină peste 2,5–3mg/dl), stenoza bilaterală de arteră renală, hipotensiunea preexistentă (TAs <90mmHg), stenoza aortică severă sau cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, hiperkaliemia preexistentă.

Efectul angiotensinei II poate fi împiedicat cu ajutorul antagoniștilor receptorilor pentru angiotensina II cunoscuți sub numele de sartani: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan. Sartanii blochează receptorii AT1 ai angiotensinei II, fără să aibă efect asupra metabolismului bradikininei.

În prezent sartanii au indicație certă ca medicație antihipertensivă și sunt utilizați și în tratamentul insuficienței cardiace la bolnavii care nu tolerează IEC.

BLOCANTE ALE CANALELOR CALCIULUI

Aceste medicamente inhibă fluxul ionilor de calciu prin canalele membranare de tip L.

Blocarea canalelor de calciu scade concentrația citoplasmatică a acestui ion, ceea ce are drept consecință relaxarea fibrelor musculare

netede. Cel mai intens efect se manifestă la nivelul fibrelor musculare netede vasculare, cu producerea de vasodilatație, responsabilă în foarte mare măsură de scăderea tensiunii arteriale.

Și alte fibre musculare netede pot fi relaxate de blocantele de calciu, dar efectul lor este de mai mică intensitate decât efectele manifestate la nivelul aparatului cardiovascular. Relaxarea musculaturii bronșice poate fi utilă la bolnavii cu astm bronșic, fără ca aceste medicamente să fie considerate antiastmatice. Relaxarea musculaturii uterine poate fi utilă la gravidele cu contracții uterine dureroase și la persoanele cu dismenoree. Relaxarea musculaturii gastro-intestinale poate fi cauză de constipație.

Dintre blocantele de calciu, cele mai utilizate în tratamentul HTA sunt nifedipinul, amlodipina (Norvasc), felodipina (Plendil).

Reacțiile adverse sunt în general rare și puțin periculoase. Cea mai frecventă reacție adversă este, probabil, apariția edemelor gambiere. Este posibil ca edemele să fie datorate unei arteriolodilatații foarte eficiente, care crește fluxul sanguin capilar mai mult decât poate prelua sistemul venos. Alte reacții adverse produse ca urmare a vasodilatației sunt mult mai rare și ele se pot manifesta prin flush, cefalee, tahicardie reflexă ușoară.

Nifedipina (nifedipină, adalat, corinfar) – a fost primul blocant de calciu utilizat în practică. În prezent este recomandată folosirea preparatelor retard deoarece există studii care au demonstrat creșterea riscului de infarct miocardic și a mortalității la bolnavii care au primit nifedipină cu acțiune scurtă ca antihipertensiv. Nifedipina cu acțiune de scurtă durată în administrare sublinguală este utilizată în tratamentul urgențelor hipertensive (când își începe efectul în mai puțin de 3 minute).

Amlodipina (norvasc), **felodipina** (plendil) sunt de generație nouă, cu acțiune prelungită.

VIII. FARMACOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

1. Medicamente antiulceroase

În această grupă terapeutică sunt incluse substanțe utilizate, în principal, în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal.

Medicamentele antiulceroase acționează patogenic, combătând dezechilibrul dintre factorii agresivi asupra mucoasei gastro-duodenale, reprezentați de: hipersecreția gastrică clorhidro-peptică, reflux biliar, infecția cu *H. pylori* - și factorii protectori ai mucoasei gastroduodenale - barieră de mucus, secreția de bicarbonat, capacitatea de reînnoire a celulelor mucoasei și de cicatrizare a leziunilor mucoasei.

Fiziologic stomacul secretă o cantitate mare de acid clorhidric la un pH în jur de 1. Secreția acidă este rezultatul activității celulelor parietale ale epiteliului fundic. Celulele parietale sunt prevăzute cu canalicule secretorii cu microvilozități, încorporând un sistem transportor specific - H⁺/K⁺-ATP-aza. Această ATP-ază funcționează ca pompă protonică, transportând ioni de hidrogen din citosol în lumenul stomacului, în schimb stoichiometric cu ioni de potasiu.

Activitatea secretorie a celulelor parietale este stimulată fiziologic prin intervenția, în principal, a trei mecanisme: control nervos vagal, control endocrin - prin intermediul gastrinei eliberată din celulele antrale de tip G - și control paracrin - de exemplu prin intermediul histaminei eliberată din celulele enterocromafine.

Rolul principal îl are histamina care prin intermediul receptorilor specifici H₂ activează sistemul adenilat ciclază-AMPc. Vagul și gastrina stimulează secreția acidă la nivelul celulelor parietale atât printr-o intervenție directă asupra acestora, intervenție ce implică receptori M și respectiv receptori pentru gastrină, cât și indirectă prin intermediul creșterii eliberării histaminei din celulele paracrine și din mastocite. Atât creșterea AMPc cât și cea a Ca²⁺ la nivelul celulelor parietale determină activarea H⁺/K⁺-ATP-azei cu creșterea secreției de H⁺ în canalicul. Ionii de H⁺ necesari acestui proces provin, cel puțin parțial, din disocierea acidului carbonic produs la nivel citosolic sub acțiunea carboanhidrazei prin reacția

dintre CO₂ și H₂O. Concomitent, activitatea pompei protonice este acompaniată de o creștere a permeabilității membranei apicale a celulei parietale pentru K⁺ și Cl⁻, ceea ce are ca rezultat final formarea unei mari cantități de HCl în lumenul secretor.

Cu rol inhibitor asupra secreției acide intervin prostaglandinele, mai ales cele din seria E, și somatostatina. Atât prostaglandinele cât și somatostatina intervin pozitiv în reglarea secreției de mucus, bicarbonat, precum și în menținerea troficității mucoasei prin reglarea fluxului sanguin local.

Dezechilibrul dintre factorii agresivi și cei protectori duce la apariția bolii ulceroase. Ulcerul gastric cu localizare înaltă (tip 1) este asociat mai rar cu o hipersecreție acidă, în acest caz incapacitatea factorilor protectori părănd să aibă o importanță majoră. Spre deosebire, în ulcerul gastric cu localizare antrală și în ulcerul duodenal hipersecreția acidă este mereu prezentă și are probabil rol determinant în producerea bolii.

Helicobacter pylori, prin influențarea negativă a factorilor protectori ai mucoasei, poate contribui la apariția ulcerului gastric sau duodenal.

În tratamentul bolii ulceroase sunt folosite: substanțe antiacide; inhibitori ai secreției gastrice acide; protectoare ale mucoasei; asociații antimicrobiene anti *H. pylori*.

Aceste medicamente grăbesc vindecarea leziunii ulceroase, scad incidența complicațiilor și reduc frecvența recurențelor episoadelor active. Multe dintre substanțele folosite ca antiulceroase sunt utile și în tratamentul esofagitei de reflux și în sindromul Zollinger-Ellison.

Antiacidele

Antiacidele sunt baze slabe a căror acțiune constă în neutralizarea acidității gastrice. Secundar creșterii pH-ului gastric la valori mai mari ca 5 are loc și o inhibare a activității proteolitice a pepsinei. Ca urmare, antiacidele liniștesc durerea ulceroasă și grăbesc vindecarea ulcerului, fiind eficiente în special în ulcerul duodenal. Cele mai folosite sunt hidroxidul de aluminiu și magneziu, carbonatul de calciu precum și alți carbonți, silicați și fosfați.

Eficacitatea antiacidelor depinde de capacitatea de neutralizare a HCl, de hidrosolubilitatea compusului, de timpul de contact dintre antiacid și secreția acidă gastrică și posibil și de efectele fiziologice ale cationilor folosiți. Reacția chimică rapidă între antiacid și HCl din stomac determină un efect intens dar trecător, în timp ce reacția lentă produce un efect de tamponare durabil. Reacționează rapid cu acidul clorhidric antiacidele cu hidrosolubilitate mare, cum este bicarbonatul de sodiu, care însă dispare repede din stomac. Carbonatul de calciu neutralizează rapid aciditatea gastrică, dar este posibil ca ionii de calciu să determine o stimulare a secreției de gastrină și de acid clorhidric. Hidroxidul de aluminiu acționează lent și are efect îndelungat. Timpul de golire al stomacului limitează efectul antiacidelor la 15 - 60 min, în condițiile administrării pe nemâncate. Prezența alimentelor sau asocierea cu substanțe care scad viteza de golire a stomacului (de exemplu: parasimpatolitice) măresc considerabil timpul de contact menținând efectul antiacid pe o durată de 1-2 ore.

Consecutiv creșterii pH-ului antiacidele diminuează activitatea proteolitică a pepsinei precum și transformarea pepsinogenului în pepsină, efecte ce intervin în determinarea beneficiului terapeutic. În schimb, creșterea pH-ului gastric determină o creștere rebound a secreției gastrice acide ceea ce este dezavantajos.

Pe lângă efectul de tamponare a acidității gastrice antiacidele pot produce și modificări ale motilității gastrice și intestinale. Astfel, compușii de magneziu cresc motilitatea gastrointestinală, iar cei de aluminiu o scad.

În funcție de gradul în care antiacidele sunt absorbite, în formă nemodificată, la nivel intestinal acestea se impart în antiacide sistemice și nesistemice. Antiacidele nesistemice, la dozele uzual folosite, nu modifică echilibrul acidobazic deoarece formează în intestin săruri insolubile care nu se absorb. În doze mari chiar și antiacidele nesistemice se pot absorbi. Ele nu determină alcaloză dar pot alcaliniza urina. Antiacidele sistemice, datorită absorbției intestinale de bicarbonat de sodiu, pot produce alcaloză metabolică și alcalinizarea urinei. Alcaloza metabolică este favorizată de dozele mari de antiacid și de prezența insuficienței renale. În condițiile ingestiei unor cantități mari de calciu și fosfați antiacidele sistemice pot

produce sindromul calciu-alkalii, caracterizat prin alcaloză, hipercalcemie, retenție de fosfați, precipitare a calciului la nivel renal și insuficiență renală. Alcalinizarea urinei, ca urmare a administrării excesive de antiacide, poate favoriza dezvoltarea nefrolitiazii.

Antiacidele pot produce interacțiuni medicamentoase. Prin modificarea pH-ului gastro-intestinal pot modifica biodisponibilitatea unor medicamente administrate oral iar prin modificarea pH-ului urinar pot influența viteza epurării renale a acizilor sau bazelor slabe. În plus, compușii care modifică viteza tranzitului gastro-intestinal influențează absorbția la acest nivel a unor medicamente administrate concomitent. Pentru evitarea acestor interacțiuni este recomandabil ca între administrarea antiacidului și a altor compuși medicamentoși să fie lăsat un interval de aproximativ 2 ore.

Pe lângă utilizarea antiacidelor în tratamentul ulcerului duodenal acești compuși pot fi utili și în tratamentul refluxului gastroesofagian (se folosesc mai ales preparate care asociază agenți spumogeni), în tratamentul Sindromului Zollinger-Ellison (ca medicație adjuvantă) și pentru, profilaxia pneumoniei de aspirație în cazul pacienților anesteziați, comatoși sau supuși examenelor endoscopice.

Antiacidele se administrează, obișnuit, asociate între ele, sub formă de comprimate, pulberi sau suspensii apoase. Asocierea antiacidelor urmărește obținerea unui efect rapid și persistent și, totodată, diminuarea posibilității unor reacții adverse cum ar fi modificările de tranzit intestinal. Frecvent antiacidele sunt asociate cu anticolinergice sau cu agenți spumogeni, aceștia având rolul de a mări timpul de retenție gastrică al antiacidelor.

Reprezentanți:

a) Hidroxid de aluminiu și fosfat de aluminiu:

- ALUMINIUM HIDROXID - comp., gel
- MAALOX - comp., gel

b) Oxidul, carbonatul și trisilicatul de magneziu

- TRISILICALM - comp.
- MILK OF MAGNEZIA - suspensie

c) Carbonat de calciu, carbonat de Mg

- DICARBOCALM - comp.
 - ALMAGEL - susp.
- d) Trisilicat de Mg + Hidroxid de Al
- ALUMAG - susp.

Inhibitorii secreției gastrice

Numeroase medicamente determină reducerea secreției gastrice acide intervenind fie la nivelul mecanismelor de reglare a acesteia fie asupra metabolismului celulei parietale.

Această grupă cuprinde: blocante H₂-histaminergice (cimetidina, ranitidina, famotidina, etc.); inhibitori ai pompei protonice (omeprazol, etc.); substanțe parasimpatolitice (pirenzepina); substanțe antigastrinice (proglumida); inhibitori ai carboanhidrazei (acetazolamida); analogi ai prostaglandinelor (misoprostol) și analogi ai somatostatinei (octreotid).

Blocantele H₂-histaminergice

Blocantele receptorilor H₂ au adus o importantă transformare în tratamentul bolii ulceroase. Ele împiedică efectul excitosecretor gastric al histaminei, autacoid, care reprezintă o verigă finală indispensabilă în controlul activității secretorii a celulelor parietale. Secreția acidă stimulată prin gastrină și, mai puțin, prin agoniști muscarinici, este de asemenea inhibată de compușii din această clasă. Acești compuși au o selectivitate crescută pentru receptorii H₂ și nu au deloc sau au efecte foarte slabe la nivelul receptorilor lor H₁. Deși rare ori H₂ există și la nivelul altor țesuturi (musculatură netedă vasculară sau bronhiolară) aceste substanțe nu produc modificări funcționale importante la nivelul acestora (Fig următoare).

Beneficiul terapeutic este datorat în principal scăderii secreției acide bazale și a celei octume. De asemenea este inhibată și secreția gastrică acidă stimulată prin diverse mecanisme (alimente, prânz fictiv, distensie fundică, etc.). Antagoniștii receptorilor H₂ produc scădere volumului, activității peptice, cât și a acidității secreției gastrice.

La bolnavii cu ulcer peptic antagoniștii receptorilor H_2 pot liniști simptomatologia, scad necesarul de antiacide, reduc frecvența complicațiilor și grăbesc vindecarea. Administrarea timp îndelungat este utilă pentru profilaxia recăderilor. Administrarea profilactică este utilă pentru prevenirea ulcerului de stres, a celui produs prin administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (de tipul acidului acetilsalicilic), prin ligatură pilorică, prin parasimpatomimetice etc.

Exemple de compuși folosiți actual: ranitidina, famotidina, nizatidina etc.

Biodisponibilitatea după administrare orală este în general bună, un maxim al concentrației plasmatică atingându-se după 1-2 ore. Pentru majoritatea compușilor, exceptând nizatidina, datorită unei metabolizări la primul pasaj hepatic, valorile biodisponibilității după administrare orală sunt de aproximativ 50%. Eliminarea se face atât renal sub formă nemodificată, cât și prin metabolizare hepatică. Insuficiența renală sau hepatică face, în general, necesară scăderea dozelor sau ajustarea intervalului dintre administrări.

Blocantele receptorilor H_2 , la fel ca toate substanțele care cresc pH-ul gastric, modifică absorbția digestivă și biodisponibilitatea a numeroase alte medicamente.

După cum s-a mai arătat principala indicație terapeutică a blocantelor receptorilor H_2 o reprezintă tratamentul curativ sau pentru profilaxia recăderilor în ulcerul duodenal. În acest caz sunt necesare 300 mg/zi ranitidină sau nizatidină, 40 mg/zi famotidină), pentru o durată de 4 - 8 săptămâni. Doza se administrează obișnuit intern o dată pe zi, seara înainte de culcare, sau împărțită în două administrări dimineața și seara. Blocantele H_2 sunt condiționate și pentru administrare injectabilă.

În ulcerul gastric H_2 blocantele sunt de asemenea active dar mai puțin ca în ulcerul duodenal. Durata tratamentului în acest caz este mai lungă. Asocierea cu chimioterapice anti- *H. pylori* este avantajoasă.

Pe lângă aceste utilizări terapeutice medicamentele din această grupă mai sunt utile în tratamentul refluxului gastro-esofagian (în acest caz este mai avantajoasă administrarea fragmentată în două prize dimineața și seara), în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison (se

administrează doze mai mari), în preanestezie pentru diminuarea riscului aspirării conținutului gastric acid, precum și în alte situații clinice.

Inhibitorii pompei protonice (H⁺/K⁺-ATP-aza)

În această grupă sunt cuprinse substanțe care blochează pompa protonică de la nivelul membranei apicale a celulelor parietale. Inhibitorii H⁺/K⁺-ATP-azei au efecte specifice (deoarece H⁺/K⁺-ATP-aza se găsește numai la nivelul celulei parietale) și marcate de scădere a secreției acide gastrice. Volumul secreției gastrice, secreția de pepsină, factor intrinsec și viteza de golire a stomacului nu sunt modificate.

Principalii reprezentanți ai acestei clase sunt derivații de benzimidazol, omeprazolul fiind primul medicament din această serie. Din punct de vedere farmacologic și terapeutic proprietățile acestor compuși sunt foarte asemănătoare, existând însă și unele diferențe (figura următoare).

Inhibitorii H⁺/K⁺-ATP-azei ajunși, din sânge, în canaliculii secretori ai celulei parietale, sub acțiunea mediului intens acid, suferă un proces de protonare, se acumulează local și sunt transformați într-o sulfenamidă, forma activă biologic. Din acest motiv aceste substanțe pot fi considerate promedicamente. Sulfenamida se leagă covalent de grupările tiol ale resturilor de cisteină de la nivelul subunității alfa (de pe suprafața canaliculară) a H⁺/K⁺-ATP-azei. Consecutiv pompa protonică este blocată ireversibil în cazul omeprazolului. Refacerea activității secretorii implică sinteza de noi molecule de proteină enzimatică. Deoarece timpul de înjumătățire al H⁺/K⁺-ATP-azei este de 18 ore activitatea secretorie a celulelor parietale este inhibată pentru mai mult de 24 de ore deși timpul de înjumătățire al omeprazolului este de numai 60 minute. În cazul lansoprazolului blocarea pompei protonice pare să fie reversibilă prin intervenția glutatationului.

Inhibitorii pompei protonice sunt condiționați sub formă de preparate enterosolubile (sunt inactivați de aciditatea gastrică) pentru administrare orală sau în forme pentru administrare injectabilă.

După administrare orală a primelor doze biodisponibilitatea este bună dar atinge un maxim abia după câteva zile, datorită inhibării secreției gastrice acide prin acțiunea medicamentului. Este avantajoasă asocierea cu antiacide. În sânge sunt transportate legat de proteinele plasmatiche. Epurarea se face prin metabolizare hepatică și eliminare renală a metaboliților.

Inhibitorii pompei protonice sunt indicați în tratamentul ulcerului duodenal și în tratamentul ulcerului gastric. În aceste situații sunt de ales la bolnavii care au răspuns la tratamentul cu blocante H₂. Asocierea chimioterapiei anti *H. pylori* este avantajoasă. Omeprazolul se administrează uzual în doze de 20 mg/zi iar lansoprazolul 15 - 30 mg/zi.

Esofagita de reflux reprezintă o altă indicație a acestei grupe. În acest caz eficacitatea fiind mai mare comparativ cu H₂ blocantele.

Omeprazolul și celelalte medicamente din grupă reprezintă prima alegere în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison, în acest caz dozele folosite sunt mai mari ca cele folosite în tratamentul antiulceros.

Omeprazolul și lansoprazolul sunt în general bine tolerate chiar și la doze mari folosite în tratamentul sindromului Zollinger Ellison. Printre reacțiile adverse raportate se numără tulburări gastrointestinale (greață, diaree, colici abdominale), tulburări nervos centrale (cefalee, amețeli, somnolență), erupții cutanate, creșteri temporare ale nivelului plasmatic al aminotransferazelor hepatice. Datorită creșterii pH-ului gastric, tratamentul îndelungat, poate favoriza dezvoltarea infecțiilor de tract digestiv sau a pneumoniilor nosocomiale. Prin creșterea secreției de gastrină, datorată lipsei acidului clorhidric, pot duce la hiperplazia celulelor parietale și chiar la dezvoltarea de tumori carcinoide, efecte care au fost evidențiate la animalele de laborator. Deși la om nu au fost semnalate astfel de reacții, tratamentul de lungă durată trebuie făcut cu prudență și sub supraveghere atentă considerând riscurile tumorale legate de hipergastrinemie și de valorile crescute de nitrozamine formate la nivel gastric în condiții de aclorhidrie.

Atât omeprazolul cât și lansoprazolul inhibă sistemul citocromului P450 hepatic și diminuează metabolizarea unor medicamente administrate asociat. Prin acest mecanism omeprazolul produce interacțiuni cu

fenitoina, diazepamul și warfarina. Administrarea asociată a acestora cu omeprazol necesită scăderea dozelor și o atentă supraveghere clinică.

Protectoarele mucoasei gastro-duodenale

Această grupă cuprinde medicamente al căror beneficiu terapeutic antiulceros este datorat în principal unei acțiuni citoprotectoare și favorizării factorilor de protecție și apărare la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale.

În această grupă sunt incluse: prostaglandinele, sărurile de bismut, sucralfatul, carbenoxolona.

Sărurile de bismut nu au efecte de neutralizare a acidității gastrice importante dar determină creșterea secreției de mucus și bicarbonat, scad activitatea proteolitică a pepsinei și formează în mediu acid un depozit cristalin aderent de resturile proteice de pe suprafața leziunii ulceroase care împiedică retrodifuzia ionilor de hidrogen și agresiunea peptică. Un rol important este atribuit acțiunii antibacteriene față de *H. pylori*. A fost descrisă și o acțiune de stimulare a secreției de prostaglandine cu efect citoprotectoare. Prin toate aceste mecanisme sărurile de bismut sunt utile ca medicație curativă în special în ulcerul duodenal și mai puțin în cel gastric. Unii derivați pot fi utili și în tratamentul esofagitei de reflux precum și ca antidiareice.

Actual sunt folosiți derivați cu un conținut mic de bismut cum sunt subcitratul de bismut coloid al și subsalicilatul de bismut, administrate oral în 2 sau 4 prize, cu jumătate de oră înaintea meselor. Asocierea cu antiacide este dezavantajoasă. O mică parte din bismutul administrat se absoarbe, majoritatea însă rămâne în intestin și este excretat ca săruri insolubile în fecale. Bismutul absorbit se elimină prin salivă, urină sau bilă. Compușii de bismut nu trebuiesc asociați cu tetraciclină deoarece îi scad biodisponibilitatea după administrare orală.

Reacțiile adverse severe ca ataxia, encefalopatia mioclonică sau osteodistrofia sunt rare în cazul compușilor folosiți actual. Pot apare înnegrirea scaunului sau, uneori, și a limbii, greață, vomă, modificări de tranzit.

Preparatele de bismut sunt contraindicate la bolnavii cu insuficiență renală (există risc de acumulare a bismutului în organism) și în timpul sarcinii. Subsalicilatul de bismut este contraindicat la persoanele alergice la salicilați.

2. Antivomitivale

Antivomitivale sunt medicamente capabile să liniștească greața și să împiedice producerea vomei.

Greața și voma pot apărea în numeroase situații cum sunt: administrarea unor medicamente și mai ales de chimioterapice anticanceroase, anestezia generală, afecțiuni gastrointestinale infecțioase sau neinfecțioase, sarcina, răul de mișcare etc.

Voma este un proces complex coordonat de centrul vomei situat la nivelul tractului solitar din bulb.

Actual, cu indicații terapeutice diferite, ca antiemetice sunt folosite: substanțe antidopaminergice, substanțe antiserotoninice, canabinoizi, substanțe antihistaminice, substanțe antimuscarinice la care se pot adăuga glucocorticoizii și benzodiazepinele, substanțe utilizate în diferite condiții pentru potențarea efectului antiemetic al altor compuși.

Antihistaminicele folosite ca antivomitivale

Antagoniștii receptorilor H₁ sunt utili în profilaxia răului de mișcare, în tulburările vestibulare din boala Meniere, în vărsăturile din sarcină și în voma produsă medicamentos (de opioide, de anestezice generale). Efectul antiemetic este datorat unei acțiuni H₁ blocante și probabil și anticolinergică la nivelul centrului vomei și la nivelul nucleilor vestibulari.

Utilizarea terapeutică a unor astfel de compuși poate determina reacții adverse ca: sedare, somnolență, tulburări atropinice.

Printre antihistaminicele folosite ca antiemetice sunt: **prometazina, difenhidramina, feniramina, ciclizina, buclizina, meclozina.**

Antagoniștii receptorilor D₂ dopaminergici

Un număr de compuși, din clase structurale diferite, intervin ca antiemetice în principal prin blocarea receptorilor D₂ dopaminergici predominant la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare.

Astfel de substanțe sunt utile în combaterea vărsăturilor postoperatorii și postanestezice, în uremie, în boala de iradiere, în vărsăturile produse medicamentos inclusiv în cea produsă de citotoxicele anticanceroase. Eficacitatea este îmbunătățită prin asocierea glucocorticoizilor. Antagoniștii D₂ dopaminergici sunt puțin eficace în combaterea vomei din răul de mișcare.

Clorpromazina poate fi folosită ca antiemetic administrată oral, intrarectal sau injectabil intramuscular. Dozele variază între 10 - 50 mg o dată iar frecvența administrării între 2 și 6 ori pe zi.

Proclorperazina se administrează oral 5 - 10 mg de 3 - 4 ori/zi, intrarectal 2 - 5 mg de 2 ori/zi sau injectabil intramuscular 5 - 10 mg la 3 - 4 ore.

Tietilperazina (Torecan) - fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic - se administrează oral 10 mg de 3 ori/zi, intrarectal 10 mg de 1 - 3 ori pe zi sau injectabil intramuscular 10 - 20 mg de 1 - 3 ori pe zi.

Metoclopramida, trimetobenzamida - sunt utile ca antiemetice în aceleași condiții. Efectul antiemetic al acestor compuși este datorat blocării receptorilor lor D₂ la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare, blocării receptorilor 5-HT₃ și unei acțiuni prokinetice la nivel gastrointestinal. Ca antiemetic metoclopramida se poate administra intern 5 - 10 mg de 3 ori/zi, injectabil intramuscular sau subcutanat 10 mg o dată sau, la nevoie, poate fi administrată injectabil intravenos. După administrare orală are o biodisponibilitate destul de bună deși este metabolizată parțial la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă se atinge la 0,5 - 2 ore. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică și parțial prin eliminare renală în formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 5 ore.

Somnolența și nervozitatea apar frecvent ca reacții adverse. Reacțiile distonice sau tulburările extrapiramidale sunt mult mai rare decât

la neurolepticele propriu-zise. Este contraindicată în condiții de obstrucție mecanică la nivelul tubului digestiv și la bolnavii cu feocromocitom.

Dintre derivații de benzimidazol, domperidona (Motilium) este compusul cel mai folosit ca antiemetic. Are proprietăți asemănătoare metoclopramidei.

3. PROKINETICELE

Medicamentele prokinetice stimulează predominant motilitatea gastrointestinală fiind utile în principal în tratamentul hipomotilității gastrice când înlătură neplăcerea epigastrică, greața, voma, pirozisul, refluxul gastroesofagian, senzația de dispnee și alte simptome prezente în acest sindrom.

Un mecanism antidopaminergic și/sau colinergic stă, în principal la baza producerii acțiunii prokinetice. Prin modificarea vitezei tranzitului gastrointestinal acești compuși pot scădea biodisponibilitatea după administrare orală a altor medicamente administrate asociat.

În această grupă sunt incluse: benzamide substituie (metoclopramida, cisaprida); derivați de benzimidazol (domperidona); compuși cu acțiune colinergică (neostigmina, betanecol); motilina și analogii.

Metoclopramida stimulează motilitatea stomacului și a intestinului subțire (efecte ce se manifestă și la bolnavii cu vagotomie, în plus mai produce creșterea, tonusului esofagian inferior, împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului, relaxează pilorul și duodenul. Secreția gastrică și motilitatea colonului nu sunt influențate.

Efectele par a fi urmarea blocării, de către medicament, a receptorilor dopaminergici D₂ și creșterii eliberării de acetilcolină din neuronii plexului mienteric. Asocierea cu antimuscarinice este contraindicată deoarece împiedică efectul prokinetic al metoclopramidei.

Metoclopramida are efecte prokinetice și antiemetice. Datorită acțiunii prokinetice este folosită în sindromul de hipomotilitate gastrică, eofagita de reflux precum și în cazul unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examen radiologic gastrointestinal).

Se administrează intern (5 - 10 mg de 3 ori/zi), intrarectal (20 mg de 1 - 2 ori/zi) sau injectabil subcutanat sau intravenos (10 mg/doză).

După administrare internă se absoarbe rapid dar metabolizarea la primul pasaj hepatic face ca biodisponibilitatea medicamentului după administrare orală să fie doar de aproximativ 70%. Se distribuie larg în organism inclusiv la nivelul SNC. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Aproximativ 30% se elimină urinar nemodificată.

Datorită accelerării tranzitului intestinal metoclopramida poate reduce absorbția unor medicamente administrate asociat (ex. digoxina).

Reacțiile adverse ce pot apare în cursul administrării de metoclopramidă cuprind: somnolență, nervozitate, cefalee, diaree, sindrom extrapiramidal, diskinezii tardive, hiperprolactinemie (galactoree, ginecomastie, amenoree).

Metoclopramida este contraindicată în caz de ileus mecanic, hemoragii sau perforații gastrointestinale, în caz de feocromocitom, la epileptici, la cei cu diskinezie tardivă, la femeile cu cancer de sân.

Cisaprida, un alt derivat benzamidic, stimulează motilitatea gastrică, a intestinului subțire dar și a colonului. Mecanismul de acțiune implică eliberarea de acetilcolină la nivelul plexului mienteric dar nu și antagonizarea receptorilor dopaminergici.

Indicațiile terapeutice sunt cele ale metoclopramidei la care se poate adăuga utilitatea cisapridei în tratamentul constipației cronice idiopatice și în sindromul de hipomotilitate a colonului.

Ca reacții adverse au fost semnalate colici abdominale și diaree. Foarte rar cisaprida poate să producă aritmii cardiace foarte severe ceea ce a limitat foarte mult utilizarea acestui medicament, în unele țări fiind chiar interzisă.

Domperidona are proprietăți asemănătoare metoclopramidei, crește motilitatea gastrică și a intestinului subțire și are efecte antiemetice. Acționează prin blocarea receptorilor dopaminergici. Spre deosebire de metoclopramidă nu crește eliberarea de acetilcolină la nivelul tubului digestiv, astfel efectele domperidonei nu sunt împiedicate prin asocierea cu antimuscarinice.

Are aceleași indicații ca și metoclopramida dar este mai avantajoasă în cazul tratamentelor cronice deoarece nu produce reacții adverse nervos centrale.

După administrare internă biodisponibilitatea este destul de mică datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Eliminarea se face prin scaun sub formă de metaboliți. Nu trece bariera hematoencefalică din acest motiv nu produce reacții adverse nervos centrale și nu interferă cu medicația bolii Parkinson.

Ca reacții adverse poate produce cefalee și creșterea nivelului seric al prolactinei cu manifestările clinice derivate (galactoree, amenoree, ginecomastie etc.).

4. ANTISPASTICELE

În această grupă terapeutică sunt cuprinse substanțe capabile să împiedice spasmele musculaturii netede gastrointestinale, biliare, a tractului urinar și a aparatului genital feminin.

Aceste substanțe sunt utile în principal în tratamentul colicilor digestive, biliare, urinare, pentru profilaxia sau combaterea spasmelor musculaturii netede induse medicamentos (de exemplu prin administrarea de morfină) și în tratamentul dismenoreei. Sfera efectelor și intensitatea acestora diferă în funcție de compusul folosit.

În funcție de mecanismul de producere a efectului antispasticele sunt împărțite în două clase: 1) antispastice neurotrope (parasimpatolitice) și 2) antispastice musculotrope.

4.1. Antispasticele neurotrope

Substanțele din această grupă acționează, în principal, ca antagoniști muscarinici și produc relaxarea musculaturii netede prin blocarea inervației excitomotoare parasimpatice. Acești compuși produc relaxarea musculaturii netede gastrointestinale, biliare, a căilor și vezicii urinare. Efectele asupra tractului genital feminin sunt mai puțin importante.

Pentru efectul antispastic pot fi folosiți alcaloizii naturali cu efecte parasimpatolitice cum sunt atropina și scopolamina dar mai ales sunt utilizați derivați cu structură aminică sau cuaternari de amoniu ai acestora. În cazul derivaților cu structură aminică efectul antispastic este produs prin acțiune parasimpatolitică și, pentru unii compuși, și printr-o acțiune directă de relaxare a musculaturii netede. Compușii cuaternari de amoniu acționează atât ca anticolinergice cât și printr-un efect ganglioplegic la nivelul plexurilor intramurale gastrointestinale ceea ce le conferă o mai mare selectivitate de acțiune la nivelul tractului digestiv.

Parasimpatoliticele sunt indicate în combaterea spasmelor digestive (produse de insulină, morfină, parasimpatomimetice sau a celor care apar în ulcer, diskinezii antrale, afecțiuni inflamatorii sau funcționale ale intestinului subțire, colon iritabil etc.), spasmelor biliare sau urinare de diferite etiologii (de exemplu spasmele produse de opioizi). Datorită relaxării fundului vezicii urinare și favorizării contracției sfincterului vezical sunt indicate în stări de hipertonie vezicală, enurezisul infantil sau în paraplegia spastică.

După administrare orală biodisponibilitatea este bună în cazul compușilor cu structură aminică. Derivații cuaternari de amoniu se absorb puțin din tractul digestiv datorită structurii polare.

Utilizarea antispasticelor parasimpatolitice poate determina apariția de reacții adverse de tip atropinic (constipație, uscarea gurii, tulburări de vedere, tulburări de micțiune). Aceste reacții adverse sunt mai frecvente în cazul folosirii compușilor aminici sau a derivaților cuaternari de amoniu administrați injectabil.

Administrarea internă a compușilor cu structură cuaternară de amoniu determină în principal constipație, riscul altor reacții adverse sistemice de tip atropinic este mic (a se vedea cap. Parasimpatolitice).

Ca antispastic **atropina** se poate administra intern sau injectabil subcutanat în doze de 0,3 - 1 mg care pot fi repetate la nevoie de maxim 3 - 4 ori/zi. Pot fi folosite și preparate de belladonă administrate intern în doze echipotente.

Dintre derivații cu structură aminică mai larg folosiți în tratamentul colicilor digestive sunt: **piperidolatul** (se administrează intern 50 mg de 4 ori/ zi) și **dicicloverina** (se administrează intern 10 - 20 mg de 3 - 4 ori/zi).

Butilscopolamina (administrată intern 10 - 20 mg de 4 ori/zi sau injectabil intramuscular sau intravenos 20 mg/doză), **oxifenoniul** (administrat intern 5 - 10 mg de 4 ori/zi), **metantelina** (administrată intern 50 - 100 mg de 4 ori/zi), **propantelina** (administrată intern 15 mg de 4 ori/zi) sunt câteva exemple de compuși cuaternari de amoniu folosiți în tratamentul stărilor spastice ale aparatului digestiv sau a căilor biliare.

4.2. Antispasticele musculotrope

Efectul antispastic al acestor substanțe este datorat în principal unei acțiuni directe asupra musculaturii netede viscerale.

Papaverina, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, are efecte antispastice și vasodilatatoare de tip musculotrop. Efectul antispastic este datorat inhibării fosfodiesterazei la nivelul celulelor musculare netede (cu acumulare de AMPc) și blocării unor canale ale calciului. Este indicată în colici digestive, biliare, ureterale și în dismenoree. Se administrează intern 100 mg de 3 - 5 ori/zi, injectabil intramuscular 40 mg de 2 - 3 ori/zi sau în perfuzie intravenoasă. Constipația, hipotensiunea arterială, tahicardia, somnolența, congestia feței, creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline în plasmă sunt printre reacțiile adverse raportate în urma administrării papaverinei. Administrarea intravenoasă poate determina aritmii, blocuri cardiace și moarte subită; din aceste motive este contraindicată. Administrarea papaverinei este contraindicată sau impune prudență la bolnavii cu bloc atrioventricular, la cei cu hipertensiune intracraniană, glaucom sau adenom de prostată. **Mebeverina**, derivat sintetic, este util în tratamentul colonului iritabil și în colopatiile funcționale. Se administrează intern.

Drotaverina, ca antispastic, poate fi utilă la bolnavii cu afecțiuni spastice digestive și biliare. Deoarece are și efecte vasodilatatoare și beta-blocante poate fi utilă în tratamentul sindroamelor vasculospastice (inclusiv la cei cu spasme coronariene). Se administrează intern, injectabil

intramuscular sau intravenos.

5. ANTIDIAREICELE

Diareea, emisiuni fecale repetate cu scaune moi, poate avea etiopatogenic multiple cauze: sindroame infecțioase sau inflamatorii digestive, cauze osmotice, malabsorbția, secreția excesivă de factori care stimulează peristaltismul și secrețiile intestinale etc.

În funcție de cauzele care determină sindromul diareic în combaterea acestuia se poate interveni prin: administrare de antibacteriene (a se vedea cap. Antibiotice și Chimioterapicele antibacteriene), administrare de antiinflamatoare intestinale (derivați de acid 5-aminosalicilic, glucocorticoizi), administrare de analogi ai somatostatinei (octreotid) etc. Un rol important în tratamentul diareilor severe, care duc la pierderi hidroelectrolitice importante, îl are rehidratarea și creșterea aportului salin. Pentru limitarea depleției hidrice și electrolitice ca și pentru îmbunătățirea confortului pacientului este utilă frecvent administrarea de antidiareice simptomatice, asociate medicației etiopatogenice dar care, în cazuri puțin severe, pot fi suficiente în monoterapie.

În acest capitol vor fi discutate doar antidiareicele prin acțiune simptomatică, grupă terapeutică ce cuprinde substanțe care scad viteza tranzitului intestinal (opioizi, parasimpatolitice) și substanțe care cresc vâscozitatea conținutului intestinal și au proprietăți adsorbante și protectoare.

5.1. Opioizii folosiți ca antidiareice

Opiul și unii alcaloizi din opiu (morfina, codeina) au proprietăți antidiareice. Astfel de substanțe inhibă activitatea secretorie la nivelul tubului digestiv, produc scăderea motilității gastroduodenale, creșterea tonusului sfincterelor piloric, ileocecal și anal și inhibă reflexul anal de defecație.

Efectele digestive apar la doze mai mici ca cele analgezice și sunt produse prin interferarea unor mecanisme colinergice și noncolinergice

(mediate de enkefaline - implicând receptori miu, serotonină etc.) la nivelul musculaturii netede digestive sau la nivelul plexului mienteric.

Sunt indicați simptomatic în controlul diareilor severe care nu cedează la alte antidiareice, la bolnavii cu ileostomie sau colostomie.

Utilizarea ca antidiareice a derivaților naturali este limitată de riscul producerii dependenței. Acest risc este mic sau absent în cazul derivaților sintetici sau semisintetici.

Greața, voma, dureri abdominale, constipația, amețeli, neliniște, rar reacții alergice reprezintă reacții adverse mai frecvent semnalate.

Opiozii sunt contraindicați la bolnavii cu colită ulceroasă (risc de megacolon toxic), în colita pseudomembranoasă, în diareile acute infecțioase, în bolile inflamatorii ale intestinului, la bolnavii cu sindrom subocluziv sau cu ocluzie intestinală, în prezența icterului sau la cei cu insuficiență hepatică.

Utilizarea la copii nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată asocierea cu alcool sau alte deprimante nervos centrale.

Opiul și morfina se folosesc ca antidiareice sub formă de tinctură de opiu (1 ml conține 10 mg morfină) administrată intern 10 - 15 picături de 3 - 4 ori/zi.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, administrată intern 15 - 20 mg de 4 ori/zi este utilă ca antidiareic.

Difenoxilatul, un derivat piperidinic folosit ca antidiareic, se administrează intern, inițial 10 mg și apoi câte 5 mg la 6 - 8 ore. Nu produce practic dependență.

Loperamida, un alt derivat piperidinic sintetic fără efecte centrale, este folosită ca atidiareic administrată intern inițial 4mg și apoi câte 2 mg, maxim 16 mg/zi. Are proprietăți asemănătoare cu difenoxilatul dar efectele sunt mai intense și de durată mai lungă. Este mai bine suportată și nu dezvoltă dependență.

5.2. Parasimpatoliticele folosite ca antidiareice

Parasimpatoliticele prin blocarea la nivelul tractului digestiv a influențelor colinergice stimulative produc scăderea motilității

gastrointestinale și scad secrețiile (a se vedea cap. Parasimpatolitice).

Datorită acestor modificări antagoniștii muscarinici pot fi utili în tratamentul cazurilor ușoare sau medii de diaree.

Pot fi folosite ca antidiareice: **atropina** (administrată intern 0,5 mg de 3 - 4 ori/zi, sau doze echivalente de preparate de belladonă), sau derivați sintetici: butilscolamina, propantelina, etc. (a se vedea cap. Parasimpatolitice).

5.3. Compușii care cresc vâscozitatea conținutului intestinal și au proprietăți adsorbante și protectoare

Caolinul, silicat de aluminiu hidratat natural, are efecte antidiareice datorită capacității sale de a adsorbi toxinele, produșii de fermentație și putrefacție intestinală și de creștere a vâscozității conținutului intestinal. Se administrează intern, 5 - 15 g/zi, fracționat, înaintea meselor. Administrarea trebuie făcută la distanță de administrarea altor medicamente deoarece caolinul poate micșora absorbția digestivă a acestora.

Este contraindicat la bolnavii cu afecțiuni obstructive la nivelul tubului gestiv.

Subsalicilatul de bismut este util în tratamentul diareilor de intensitate mică sau moderată. Efectul antidiareic este pus pe seama capacității adsorbante pentru toxine a sărurilor de bismut și acțiunii antiinflamatorii digestive a salicilatului. Se administrează intern 520 mg de 4 ori/zi

În cazurile severe de diaree este avantajoasă asocierea subsalicilatului de bismut la alte antidiareice (loperamidă, antimicrobiene, etc).

Cărbunele medicinal, un cărbune vegetal activat, este util pentru combaterea diareei, distensiei abdominale, flatulenței și în tratamentul intoxicațiilor digestive. Efectele sunt datorate capacității adsorbante a compusului. Se administrează intern 2 - 8 g/zi, fracționat.

Pectinele, polizaharide vegetale extrase din măr sau unele citrice, în mediu apos formează un mucilagiu cu proprietăți adsorbante și

protectoare. Sunt utile ca antidiareice, în diverse asociații terapeutice, administrate intern.

XI. FARMACOLOGIA SÂNGELUI

1. ANTIANEMICELE

Fierul, vitamina B12 și acidul folie sunt substanțe înrudite din punct de vedere chimic, dar care sunt indispensabile unei eritropoieze normale. Deficitul oricăreia dintre ele conduce la apariția anemiei. În deficitul de fier hematiile sunt mici (microcite) și palide, cu hemoglobină puțină (hipocrome), dând naștere **anemiei hipocrome microcitare sau feriprive**. Deficitul de vitamină B12 și de acid folic (necesare pentru sinteza normală de ADN) determină o hematopoeză anormală, cu afectarea tuturor liniilor celulare și cu apariția anemiei caracteristice - anemia megaloblastică.

1.1. Fierul

Metabolismul fierului este "închis", în sensul că, practic, există mecanisme pentru excreția fierului din organism; metalul este recirculat și refolosit în cea mai mare parte. Cantitatea totală de fier din organism este de 2-4g, din care aproximativ 70% este conținut în hemoglobină, 10-20% este cuprins în depozite, sub formă de feritină și hemosiderină, și aproximativ 10% este conținut în mioglobină. Aportul zilnic de fier alimentar este între 8-20mg, din care se absorb mai puțin de 10% la individul normal, dar cantitatea acoperă necesarul zilnic de fier, care se situează între 1-1,5mg. Absorbția se face la nivelul duodenului și jejunului proximal, sub formă feroasă (Fe^{2+}) printr-un mecanism transportor specific, care are și funcție reglatoare a procesului. Ionul feros absorbit este transformat în celulele intestinale în ion feric (Fe^{3+}). Fierul neabsorbit se depozitează la nivelul celulei intestinale, de unde se va elimina odată cu exfolierea fiziologică a mucoasei intestinale. Fierul feric circulă în sânge legat de o beta-globulină, transferina, către măduva hematoformatoare,

care îl încorporează în hemoglobină. Pentru creșterea cu 1g a nivelului hemoglobinei sunt necesare 150 mg de fier. Dacă nu este reținut în măduvă, fierul este captat de macrofage și depozitat sub formă de feritină și hemosiderină în ficat splină și măduva osoasă.

Fierul medicamentos este indicat pentru tratamentul anemiilor feriprive care sunt datorate, de cele mai multe ori, pierderilor patologice, prin sângerare. Rareori deficitul de fier apare în urma sindroamelor de malabsorbție sau prin deficit de aport. De asemeni, fierul medicamentos este indicat profilactic, în trimestrele II și III de sarcină și la copiii aflați în perioada de creștere, când necesarul este sporit. La bolnavul anemic rata de absorbție a fierului de la nivel intestinal este crescută, în conformitate cu necesarul organismului. Concentrația hemoglobinei crește cu aproximativ 0,1-0,3g/100ml zilnic; hematopoieza se intensifică, ceea ce se traduce prin "criza reticulocitară", maximă după 5-10 zile de tratament. După corectarea anemiei sideremia începe să crească, iar continuarea tratamentului cu fier permite și refacerea depozitelor. Cantitatea totală de fier pe care ar trebui să o primească un bolnav cu anemie feriprivă se calculează ținând cont că pentru fiecare gram de hemoglobină lipsă sunt necesare 150mg de fier, la care se mai adaugă 400mg-1g pentru refacerea depozitelor.

De obicei administrarea fierului se face oral. Se utilizează săruri feroase, care se absorb mai bine decât cele ferice. Pentru dozare trebuie avută în vedere proporția metalului în moleculă și proporția de absorbție a acestuia, care la bolnavul anemic poate fi de până la 30%. Doza optimală pentru adult este de 180-200mg de fier zilnic, fracționat în 2-3 prize (pentru a evita saturarea procesului de absorbție și transport plasmatic) și administrat pe stomacul gol, pentru o absorbție cât mai bună. Dintre preparatele pentru administrare orală sulfatul feros conține 20% fier, iar glutamatul feros (glubifer) 21-22% fier.

Preparatele orale de fier pot provoca fenomene de iritație gastro-intestinală, cu greață și dureri epigastrice, cu atât mai frecvente și mai importante cu cât dozele administrate sunt mai mari. Fierul oral poate determina constipație deoarece fixează hidrogenul sulfurat, care este un stimulant fiziologic al peristaltismului. Scaunul devine foarte închis la

culoare, pretând la diagnostic diferențial cu melena. Uneori poate surveni diaree, dar ea semnaleză iritația mucoasei intestinale în condițiile acoperirii nevoilor de fier sau ale unui sindrom de malabsorbție. Intoxicația acută cu fier survine accidental, mai ales la copiii care au ingerat un număr mare de drajeuri. Se produc fenomene de iritație intensă a mucoasei gastrointestinale și fenomene toxice sistemice (fierul pătrunde prin mucoasa lezată): gastroenterită acută, afectare toxică a ficatului, acidoză, comă. Ca antidot specific se folosește desferioxamina care chelează specific fierul. În condițiile tratamentului rațional, nu există, practic, riscul intoxicației cronice cu fier datorită saturării procesului de absorbție și transport plasmatic.

Fierul medicamentos poate fi administrat și parenteral intramuscular sau intravenos. Administrarea parenterală a fierului este recomandată în situații de excepție, când nu este posibilă administrarea orală: deficit de absorbție, boli inflamatorii intestinale, intoleranță la fierul oral. Fierul administrat intravenos este captat în sistemul reticuloendotelial de unde reajunge în sânge și apoi la măduva hematopoietică unde este folosit. Preparatele introduse intramuscular pot fi reținute un timp la locul injectării și pot colora tegumentele supradiacente. Administrarea parenterală asigură refacerea mai rapidă a anemiei, dar depozitele de fier se refac mai repede. Se utilizează complexe coloidale neionizate (care nu precipită proteinele): dextriferon, fier polimaltozat, fier dextran. Injectarea de cantități excesive de fier poate determina intoxicație cronică cu fier – hemocromatoză. Injectarea impune multă prudență din cauza riscului reacțiilor anafilactice - trebuie testată sensibilitatea.

1.2. Vitamina B₁₂ și acidul folic

Vitamina B₁₂ și acidul folic sunt substanțe înrudite din punct de vedere chimic și sunt esențiale pentru sinteza normală de ADN. Deficitul lor duce la sinteză defectuoasă a ADN, inhibarea mitozei normale cu maturare și funcționare celulară anormală. Țesuturile cele mai vulnerabile la deficitul de vitamina B₁₂ și de acid folic sunt cele care au un turn-over rapid, așa cum sunt măduva hematoformatoare și mucoasa

gastrointestinală. În deficitul de vitamină B₁₂ survin și leziuni neurologice.

Necesarul zilnic de vitamină B₁₂ la om este de 1-2,5μg, iar aportul alimentar este de 3-5μg/zi (vitamina B₁₂ este prezentă exclusiv în produse animale). Absorbția intestinală este condiționată de legarea de o glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice - factorul intrinsec. Complexul vitamină B₁₂-factor intrinsec se absoarbe la nivelul ileonului terminal, unde există receptori specifici. Se depozitează în cantități mari în ficat, între 5-10mg. Vitamina B₁₂ participă în unele procese metabolice de mare importanță. Astfel, transformă metil-malonil coenzima A în succinil-coenzima A, reacție considerată importantă pentru metabolismul mielinei și menținerea integrității funcționale a nervilor. În lipsa vitaminei B₁₂ crește excreția urinară a acidului metil malonic, metilmaloniluria putând fi considerată un element de diagnostic al deficitului de vitamină B₁₂. O altă reacție biochimică este transformarea homocisteinei în metionină prin metilare, radicalul metil necesar fiind furnizat de acidul metil tetrahidrofolc. Acidul metil tetrahidrofolc este forma de depozit, inactivă, a acidului folic și prin această reacție are loc, de asemenea, activarea acidului folic. Acidul folic activat participă la sinteza acizilor nucleici, transformând uridilatul în timidilat. În lipsa vitaminei B₁₂ acidul folic este fixat sub formă de depozit ("capcana metil tetrahidrofolatului"), ceea ce are drept consecință apariția unei desincronizări de maturare nucleocitoplasmatică responsabilă de apariția anemiei megaloblastice. Asemenea deficit de maturare nucleocitoplasmatică apare, de asemenea, când există un deficit de acid folic. Vitamina B₁₂ ca atare, poate corecta și anemiile prin deficit de acid folic, dar administrarea acidului folic singur nu le poate corecta pe cele prin deficit de vitamina B₁₂.

Deficitul de vitamină B₁₂ apare în general prin lipsă de aport: fie datorită incapacității mucoasei gastrice de a secreta factor intrinsec, fie la bolnavii gastrectomizați sau cu rezecție de ileon terminal, fie la persoanele strict vegetariene. Avitaminaza se manifestă prin anemie megaloblastică (hematii cu volum corpuscular mare) și leziuni neurologice de tip nevrită periferică (datorate sintezei deficitare a lipidelor care alcătuiesc teaca de mielină). Administrarea de vitamină B₁₂ determină o ameliorare clinică spectaculoasă, foarte rapidă (2-3 zile). Transformarea normoblastică a

măduvei începe la 12 ore de la prima administrare, iar criza reticulocitară se înregistrează între 5 -10 zile de la începutul tratamentului. Leziunile neurologice se corectează în câteva săptămâni, dar cele vechi pot uneori să nu fie influențate.

Vitamina B₁₂ se administrează injectabil intramuscular sau subcutanat, 100 μg zilnic 1-2 săptămâni, apoi intervalul se poate crește dar este necesar pacientul să primească 2000 μg în primele 6 săptămâni. Nu există risc de intoxicație deoarece surplusul se elimină urinar. Tratamentul se continuă toată viața, cu câte 100 μg lunar.

Acidul folic se găsește în legume (este distrus însă prin fierbere), ouă, carne, care asigură la om un aport zilnic de 0,05 - 2mg, cantitate ce acoperă necesarul (0,05-0,2mg) și contribuie la formarea depozitelor (5-20mg în ficat și alte țesuturi). Carența de folați apare de obicei prin deficit de aport și se manifestă prin anemie megaloblastică. Corectarea ei după administrarea de acid folic este promptă (începe după 2 zile); criza reticulocitară apare după 5 - 7 zile; deficitul neurologic nu este corectat de simpla administrare de acid folic. Acidul folic se administrează oral 1-5 mg/zi. Nu există risc de intoxicație deoarece surplusul se elimină urinar.

2. Antitromboticele

Această grupă cuprinde medicamente utile pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor tromboembolice. Ele sunt indicate diferențiat, profilactic sau curativ, împotriva trombozelor arteriale sau venoase, în condiții acute sau cronice, în funcție de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen și de modul intervenției lor în desfășurarea acestuia.

Mecanismul de producere a trombozei diferă pentru vene și pentru artere.

În cazul trombozei arteriale, fenomenul primar constă în agregarea plachetelor, declanșată de leziunea endoteliului vascular, care determină formarea trombusului alb. În cazul trombozei venoase, factorul determinant este coagularea, activată de stază, cu formarea trombusului roșu. Procesul fibrinolic se opune procesului trombogen.

2.1. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare inhibă diferite funcții plachetare și împiedică consecutiv formarea trombusului plachetar. Ele sunt cunoscute sub denumirea de inhibitoare ale funcțiilor plachetare, antiagregante plachetare sau antiplachetare. Ele pot alungi timpul de sângerare, pot împiedica adeziunea și agregarea plachetelor, le pot prelungi viața (mai scurtă în bolile arteriale tromboembolice și la purtătorii de materiale protetice valvulare sau vasculare).

Plachetele intervin direct în formarea trombusului arterial, intrând în componența acestuia. Procesul de tromboză constă în formarea inițială a trombusului alb, plachetar, care se extinde, în continuare, prin coagulare, rezultând un trombus mixt, alb și roșu.

Tromboza arterială este inițiată de lezarea endoteliului vascular. Plachetele aderă de colagenul rămas descoperit și de alte glicoproteine. Plachetele aderate eliberează acid arahidonic din care se formează tromboxan A₂ (TXA₂). Acesta se fixează de receptori specifici, provocând inhibarea adenilat ciclazei și micșorarea disponibilului de AMPc în plachete. Prin intervenția tromboxanului și a altor mecanisme (adenozin difosfat - ADP, factor de agregare plachetar - PAF, serotonină) se produce expunerea unor receptori glicoproteici membranari plachetari specifici - GPIIb/IIIa, de care se fixează fibrinogenul, legând plachetele între ele, ceea ce explică procesul de agregare.

La nivelul endoteliului vascular intact se formează prostaciclina, o prostaglandină (PGI₂) care inhibă formarea trombusului plachetar și are acțiune vasodilatatoare. Prostaciclina acționează asupra unor receptori membranari plachetari, stimulând consecutiv adenilat ciclaza și măbind disponibilul de AMPc, cu inhibarea agregării plachetare.

Antiagregantele plachetare sunt folosite mai ales pentru profilaxia trombozelor arteriale și a trombozei pe materiale protetice. Eficacitatea lor este reală. Sunt indicate astfel în tratamentul cardiopatiei ischemice (în angina stabilă, sindroame coronariene acute) în urmărirea post-infarct acut de miocard, post by-pass aortocoronarian, post angioplastie coronariană percutană, în accidentele vasculare cerebrale ischemice.

Acidul acetilsalicilic (aspirin), analgezic, antiinflamator și antipiretic din grupa salicilaților (a se vedea subcapitolul Analgezice, antipiretice și antiinflamatorii nesteroidiene), are acțiune antiagregantă plachetară de lungă durată. Administrat oral, în doză mică, prelungește timpul de sângerare câteva zile. Inhibarea funcțiilor plachetare este datorată inactivării ireversibile, prin acetilare, a ciclooxigenazei 1, cu blocarea consecutivă a sintezei tromboxanului A₂. Acidul acetilsalicilic inhibă atât formarea tromboxanului, cât și formarea prostacilinei. Plachetele sunt foarte sensibile, deoarece fiind celule lipsite de nucleu nu pot reface ciclooxigenaza compromisă ireversibil, astfel încât nu vor mai reuși să sintetizeze tromboxan. În cazul administrării dozelor mici de acid acetilsalicilic, celula endotelială, fiind nucleată, își resintetizează ciclooxigenaza și își poate continua astfel sinteza de prostacilină.

Indicațiile sunt aceleași ca pentru toate antiagregantele plachetare. Ca antiagregant plachetar, acidul acetilsalicilic se administrează în doze între 75-325 mg/zi. Se poate administra, de asemenea, discontinuu, de exemplu 250 mg de 2 ori pe săptămână. Dozele mici de acid acetilsalicilic, folosite pentru efectul antiplachetar în bolile cardiovasculare sunt bine suportate. Fenomenele de iritație gastrică sunt rare. Reacțiile alergice severe, sângerările gastrointestinale importante recente, ulcerul în evoluție constituie contraindicații.

Ticlopidina (ipaton, ticlid), un compus de sinteză cu structură tienopiridinică, are acțiune marcată de inhibare a funcțiilor plachetare - împiedică adeziunea și agregarea. Efectul se datorește, probabil, împiedicării expunerii receptorilor membranari plachetari GPIIb/IIIa și/sau blocării acestora, ceea ce nu mai permite fibrinogenului să se fixeze de plachete și să le lege între ele. Acțiunea este slabă *in vitro*, dar intensă *in vivo*. În condiții clinice efectul apare după 2-3 zile de tratament. Funcționalitatea fiziologică a plachetelor revine după câteva zile de la oprirea medicației. Ticlopidina se administrează oral, doza uzuală fiind de 250 mg de 2 ori zi (la mese).

Ticlopidina provoacă frecvent (20%) diaree, uneori greață, dureri abdominale, tulburări dispeptice, rareori ulcer și sângerări. Unii bolnavi prezintă neutropenie, care survine în primele 2-3 luni de tratament (când

este necesar controlul hemoleucogramei la interval de 2 săptămâni), care poate fi severă, dar reversibilă la oprirea medicației. Poate determina, de asemenea, trombocitopenie, care de obicei este severă. Ticlopidina trebuie evitată în prezența diatezelor hemoragice și afecțiunilor cu risc hemoragic, a ulcerului în evoluție și la bolnavii cu insuficiență hepatică severă.

Clopidogrelul (plavix) este asemănător structural cu ticlopidina. În mod caracteristic determină mai rar decât ticlopidina neutropenie, iar trombocitopenia este mult mai rară. Acționează în mod asemănător cu ticlopidina, împiedicând exprimarea receptorilor GPIIb/IIIa (prin inhibarea ireversibilă a legării adenzin difosfatului de receptorul său plachetar). Este indicat pentru reducerea evenimentelor aterosclerotice (infarct acut de miocard, accident vascular cerebral ischemic) la bolnavii cu ateroscleroză documentată. Este medicamentul de elecție post angioplastie cu stent (pe orice tip de arteră). Se administrează oral în doză unică zilnică de 75 mg. Are reacții adverse similare cu ticlopidina. Este contraindicat în prezența sângerărilor active.

Antagoniștii receptorilor glicoproteici IIb/IIIa precum abciximab (reopro), eptifibatide (integrilin) și tirofiban (aggrastat) inhibă funcția plachetară prin blocarea receptorilor membranari glicoproteici IIb/IIIa. Sunt substanțe relativ recent introduse în practică. Se administrează doar intravenos, în sindroamele coronariene acute și în infarctul miocardic acut transmural) și în angioplastiile coronariene percutane dificile. Utilizarea lor este asociată cu un risc crescut de sângerare și pot da trombocitopenie severă (rar). Eficacitatea lor în sindroamele coronariene acute (fără infarctul transmural) a fost dovedită în studii clinice ample (CAPTURE, EPISTENT, PURSUIT, PRISM și altele).

2.2. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul coagulării, acționând la nivelul sistemului plasmatic responsabil de coagularea sângelui. Ele sunt utile îndeosebi pentru profilaxia primară a trombozei venoase, împiedicând generarea trombusului, ca și pentru

profilaxia secundară, împiedicând extinderea cheagului și accidentele embolice. Sunt folosite și la purtătorii de valve cardiace protetice. Tratamentul cu anticoagulante trebuie controlat clinic și biologic, atât în scopul realizării beneficiului terapeutic, cât și pentru a evita accidentele hemoragice prin supradozare. Complicația majoră a tratamentului cu anticoagulante este reprezentată de hemoragii. Riscul este mult crescut în caz de deficit al hemostazei, dobândit sau congenital, care constituie o contraindicație absolută. Vârsta înaintată, preexistența unor leziuni care sângerează sau pot sângera (ulcer gastroduodenal în evoluție, accidente vasculare cerebrale etc.), intervențiile chirurgicale, traumatismele, insuficiența hepatică și renală contraindică relativ medicația anticoagulantă sau impun prudență, după caz.

Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine, activate treptat în cadrul unor reacții în cascadă. Coagularea constă într-o suită de reacții proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă. Reacțiile implicate pot fi realizate prin factori cuprinși exclusiv în plasmă - cale intrinsecă - sau cu participarea unor factori tisulari din afara sângelui - cale extrinsecă. În figura următoare este prezentată schematic cascada coagulării.

Anticoagulantele injectabile

Medicamentele anticoagulante cu administrare injectabilă (intravenoasă sau subcutanată) sunt reprezentate de heparină și heparinoizi (compuși derivați de heparină).

Heparina se găsește în granulele din mastocite, ca un polizaharid acid complex legat de o proteină. Din această moleculă se desfac fragmente polizaharidice acide, active biologic.

Heparina standard are acțiune anticoagulantă de tip fiziologic, imediată și de durată relativ scurtă. Se exercită direct asupra unor factori plasmatici ai coagulării, și se evidențiază atât *in vitro* cât și *in vivo*. Inhibarea coagulării este consecința cuplării heparinei cu un cofactor, o α_2 -globulină plasmatică, antitrombina III. Complexul heparină-

antitrombină III inactivează trombina și factorii activați X, XII, XI, IX. Cea mai sensibilă este trombina, urmează factorul Xa (activat).

Farmacocinetic heparina nu se absoarbe prin mucoasa bucală, deoarece este polară, iar în intestin heparina este degradată și inactivată prin digestie, de aceea este ineficace când este administrată oral în cazul injectării subcutanate biodisponibilitatea heparinei standard este limitată la 25-30%. Heparina este captată de celulele endoteliale (printr-un proces saturabil), care o depolimerizează și, în măsură mai mică, de fagocitele mononucleare, care o desulfatează. O parte se elimină urinar în formă depolimerizată și parțial desulfată, care păstrează aproximativ 50% din activitate. Clearance-ul heparinei scade în prezența insuficienței renale.

Heparina standard se folosește ca medicament sub formă de sare sodică sau sare calcică. Se administrează fie intravenos în bolus sau, de preferință, în perfuzie, fie în injecții subcutanate. Pentru administrarea subcutanată se preferă soluțiile concentrate de heparină (25000UI/ml, față de 5000UI/ml, pentru administrarea intravenoasă). Este posibilă, astfel, administrarea unor volume mici de soluție, care limitează riscul apariției hematoamelor la locul injectării.

Pentru verificarea eficacității și siguranței tratamentului anticoagulant cu heparină este necesar controlul de laborator al coagulării sângelui. Testul cel mai sensibil, recomandat actualmente, este timpul de tromboplastină parțial activat (activated partial-thromboplastin time - APTT), care măsoară în ansamblu capacitatea de coagulare intrinsecă și care este influențat în mod esențial de trombină. APTT trebuie menținut la valori de 1,5-2,5 ori mai mari decât cea normală.

Heparina este indicată în administrare intravenoasă pentru tratamentul curativ al trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare. Dozele se ajustează în funcție de valoarea APTT. Durata tratamentului este variabilă (5 - 10 zile) în funcție de situația clinică. De regulă, în continuare se recomandă un anticoagulant oral. Heparina în administrare intravenoasă este recomandată și în tratamentul sindroamelor coronariene acute, în asociere cu acidul acetilsalicilic și în sindromul de ischemie periferică acută fără indicație operatorie imediată. O altă indicație importantă este profilaxia trombozei venoase profunde și

a emboliei pulmonare cu heparină administrată subcutanat.

Heparina provoacă hemoragii relativ frecvent. Insuficiența renală, vârsta înaintată și asocierea acidul acetilsalicilic favorizează sângerările. Antidotul specific în hemoragiile severe prin supradozarea heparinei este sulfatul de protamină. Un alt efect nedorit este trombocitopenia (probabil alergică, rareori severă, și care este reversibilă la oprirea tratamentului). Heparina nu poate traversa bariera placentară și nu este dăunătoare pentru făt, fiind de ales atunci când este necesară administrarea unui anticoagulant în timpul sarcinii.

Heparina este contraindicată în prezența hemoragiilor sau a sindroamelor hemoragipare, a ulcerului gastric sau duodenal activ. Este necesară prudență la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficiență hepatică și renală, antecedente ulcerose, vârstă înaintată.

Heparinele cu masa moleculară mică (HMMM) sunt fragmente de heparină produse prin dimerizarea chimică sau enzimatică a acesteia. Caracteristica biologică principală constă în acțiunea marcată de inhibare a factorul Xa. Acțiunea de blocare a trombinei este slabă sau nulă.

Biodisponibilitatea este superioară și timpul de înjumătățire mai lung decât pentru heparina standard. Efectul este prelungit și se menține în jurul a 16-18 ore.

Heparinele cu masă moleculară mică sunt indicate, în primul rând, pentru profilaxia trombozelor venoase și a emboliilor de cauză medicală sau chirurgicală. Sunt indicate, de asemenea, în tratamentul trombozei venoase profunde și în sindroamele coronariene acute (angina instabilă și infarctul miocardic netransmural), ca o alternativă a tratamentului cu heparină nefracționată. Se administrează în injecții subcutanate, în priză unică zilnică, profilactic, și la interval de 12 ore în scop curativ. Dozele utile sunt pentru fiecare preparat în parte și pentru fiecare indicație terapeutică.

Reacțiile adverse ale heparinelor cu masă moleculară mică sunt relativ limitate. Incidența hemoragiilor este mai mică decât pentru heparina convențională datorită efectului antiplachetar minim. De asemenea, trombocitopenia este mai rară. Au același profil de siguranță la gravide ca heparina nefracționată. Actualmente sunt disponibile multiple preparate

comerciale de HMMM, dintre care exemple sunt: dalteparina (fragmin), enoxaparina (clexane), nadroparina (fraxiparine), reviparina (clivarin), tinzaparina (innohep).

Anticoagulantele orale

În această grupă sunt cuprinși câțiva derivați de 4-hidroxicumarină și de indan-1,3-dionă, cunoscuți sub denumirea de anticoagulante cumarinice, care acționează ca antivitamine K și sunt activi pe cale orală. Acțiunea anticoagulantelor cumarinice este prezentă numai in vivo. Ea se instalează lent și este de durată lungă. După administrarea unui asemenea anticoagulant se produce diminuarea progresivă a concentrației de protrombină (factor II) și a factorilor VII, IX și X. Sunt necesare 3-7 zile pentru micșorarea semnificativă a activității globale a factorilor coagulării. Durata efectului anticoagulant este de 2-10 zile după întreruperea tratamentului, interval necesar refacerii factorilor coagulării.

Anticoagulantele cumarinice inhibă sinteza hepatică a factorilor coagulării dependentă de vitamina K. Vitamina K este activă sub formă redusă (formă hidroxichinonică). Oxidarea ei, cu trecere în formă epoxid, inactivă, este asociată la nivel hepatic cu activarea glicoproteinelor care funcționează ca factori ai coagulării: protrombina (factorul II), factorii VII, IX și X. Deci de forma redusă a vitaminei K este dependentă activarea factorilor coagulării. Ulterior are loc revenirea formei epoxid la forma hidroxichinonică a vitaminei K, sub acțiunea epoxireductazei vitaminei K, cu refacerea formei reduse și continuarea procesului de activare a factorilor coagulării.

Anticoagulantele cumarinice inhibă refacerea formei active a vitaminei K acționând, probabil, competitiv cu ea (prin analogie structurală) la nivelul epoxireductazei. Ca urmare a deficitului de vitamină K activă, în plasmă apar precursori inactivi ai factorilor coagulării, cunoscuți sub denumirea de PIVKA ("protein induced by vitamin K absence").

Anticoagulantele cumarinice se absorb bine din tubul digestiv. În plasmă se leagă în proporție mare de albumină (90-99%). Sunt în

majoritatea metabolizate în ficat, cu variații individuale mari ale vitezei de biotransformare. Trec prin bariera placentară și în lapte.

Administrarea se face pe cale orală. În general, se folosesc inițial doze de atac, 2-3 zile, apoi se continuă cu doze de întreținere. Controlul efectului-anticoagulantelor cumarinice se face, în mod clasic, prin măsurarea timpului de protrombină sau a timpului Quick, care evaluează activitatea complexului protombinic, fiind sensibil îndeosebi în lipsa factorilor II, VII și X. Întrucât tromboplastinele necesare efectuării timpului de protrombină au sensibilitate foarte diferită (în funcție de țesutul de proveniență), în prezent este recomandată utilizarea raportului INR (international normalised ratio). Se consideră că INR la o persoană cu activitate normală a factorilor coagulării trebuie să fie de 1. Pentru un tratament eficient dar și sigur, INR trebuie să fie între 2-3 (intensitatea anticoagulării depinde și de afecțiunea de bază a bolnavului). În perioada de încărcare cu anticoagulante orale, INR trebuie măsurat zilnic timp de o săptămână; după atingerea obiectivului terapeutic, INR se măsoară de 3 ori pe săptămână în primele 2 săptămâni, iar ulterior se poate reduce la o determinare pe lună. Frecvența determinărilor trebuie crescută de câte ori se introduc medicamente noi care ar putea influența eficacitatea anticoagulării.

Anticoagulantele cumarinice sunt indicate în tratamentul profilactic și curativ al tromboflebitei profunde și a tromboemboliei pulmonare, succedând tratamentului anticoagulant injectabil. De asemenea, sunt indicate în profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice, în infarctul miocardic acut, în profilaxia trombozei protezelor valvulare mecanice cardiace, în profilaxia primară și secundară a tromboemboliilor cu origine atrială în fibrilația atrială cronică, și în alte situații.

Accidentele hemoragice sunt frecvente în cursul tratamentului cu anticoagulante cumarinice. Ele sunt favorizate de posibilitatea supradozării, de diferite stări patologice și de anumite interacțiuni medicamentoase. Pericolul este mare ținând seama de efectul anticoagulant prelungit. Hemoragiile provocate de anticoagulantele orale se tratează cu fitomenadionă, care este antidotul specific. În cazuri grave se fac transfuzii cu plasră proaspătă sau se introduc intravenos

concentrate de complex protrombinic. Alte reacții adverse, rare, constau în erupții cutanate, febră, leucopenie, probabil de natură alergică. Foarte rar pot apărea leziuni necrotice ale pielii, mai ales la nivelul sânilor, de patogenie neprecizată. Anticoagulantele administrate în timpul sarcinii pot provoca hemoragii letale la făt. În timpul primului trimestru pot fi cauză de malformații. Au fost semnalate, de asemenea, diverse malformații ale sistemului nervos central pentru folosirea în orice perioadă a sarcinii. Din aceste motive, anticoagulantele cumarinice sunt de evitat la gravide, fiind contraindicate în primul trimestru și în ultima lună de sarcină.

Anticoagulantele orale sunt contraindicate în prezența sindroamelor hemoragice, a leziunilor susceptibile de sângerare, în caz de intervenții chirurgicale stomatologice, la bolnavii cu ulcer gastroduodenal în evoluție sau recent, cu hipertensiune arterială malignă sau cu accidente vasculare cerebrale. Nu trebuie folosite în caz de insuficiență hepatică sau insuficiență renală gravă; în general se impune prudență la hepatici și la renali. Injecțiile intramusculare, infiltrațiile, puncția seroaselor sunt interzise. Lipsa posibilității de control periodic al coagulării reprezintă o contraindicație absolută.

În prezent se folosesc câteva preparate anticoagulante cu structură cumarinică și indandionică, care diferă prin dozele active, timpul de instalare și durata efectului.

Acenocumarolul (sintrom, trombostop) are potență mare. Efectul anticoagulant începe la 24-36 ore de la administrarea primei doze și este de durată relativ scurtă - se menține 36-72 ore după oprirea tratamentului. Dozele obișnuite sunt de 4 mg/zi, primele 2 zile, apoi 1-2 mg/ zi (într-o singură priză), în funcție de activitatea protrombinică.

Warfarina (coumadin) este un derivat cumarinic cu efect lent și de lungă durată - se instalează în 37-60 ore și se menține 5-7 zile. Dozele recomandate sunt de 10-15 mg/zi în primele zile, apoi întreținere cu 2-15 mg.

3. Hemostaticele

Hemostaticele sunt medicamente capabile să oprească sângerarea. Efectul lor este datorat fie influențării vasculare

(vasoconstricție, creșterea rezistenței capilare), fie favorizării procesului de coagulare. Unele hemostatice se aplică local, pe suprafața sângerândă, altele se administrează pe cale generală, pentru efectul lor sistemic.

3.1. Hemostaticele locale

Această grupă cuprinde substanțe care se folosesc în aplicare locală, pentru oprirea hemoragiilor de suprafață, capilare și venoase.

Adrenalina în soluție 1/100000-1/2000, aplicată pe suprafețe sângerânde, poate controla hemoragiile capilare pentru 1/2-2 ore în caz de epistaxis, extracții dentare, intervenții O.R.L.

Trombina transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină, favorizând coagularea sângelui. Trombina este utilă pentru controlul local sângerărilor în vase mici, la nivelul țesuturilor parenchimotoase expuse sau în cazul intervențiilor dentare, O.R.L., de chirurgie plastică și de neurochirurgie. Preparatele de trombină nu se injectează deoarece provoacă coagulare intravasculară masivă.

Gelatina (gelaspon), sub formă de burete, se aplică pe suprafețe sângerânde, absoarbe sângele și favorizează coagularea.

3.2. Hemostaticele sistemice

Hemostaticele utilizate sistemic își datoresc efectul corectării unor deficiențe ale procesului coagulării, împiedicării fibrinolizei sau acțiunii de consolidare a peretelui capilar.

Deficitul diferiților factori ai coagulării poate fi corectat specific prin aportul lor exogen, așa cum o realizează diferitele preparate de sânge uman și vitaminele K, care favorizează coagularea prin stimularea sintezei hepatice deficitare de factori ai coagulării. Protamina acționează ca antagonist al heparinei, fosfolipidele tromboplastinice și extractele de venin sunt folosite pentru profilaxia și tratamentul unor sângerări din capilare și vase mici. Acidul aminocaproic și aprotinina sunt inhibitoare ale fibrinolizei și utilizate în sângerările secundare fibrinolizei sistemice sau

locale.

Vitaminele K sunt compuși naturali (vitamina K, sau fitomenadiona din plante, vitamina K₂ produsă de flora saprofită intestinală) sau analogi de sinteză (vitamina K₃ sau menadiona). Ele sunt indispensabile sintezei unor factori ai coagulării în ficat. Vitaminele K acționează la nivelul ficatului, fiind indispensabile pentru activarea unor factori ai coagulării: protrombina (sau factorul II), proconvertina (factorul VII), factorul Christmas (factorul IX), factorul Stuart-Prower (factorul X).

Fitomenadiona (vitamina K1) are un efect care se instalează relativ repede și este durabil. Indicația principală a vitaminei K este reprezentată de hemoragiile prin supradozaj cumarinic. Doza de fitomenadionă necesară este de 20-40 mg intramuscular sau intravenos lent (în administrare rapidă există risc de hipotensiune), repetat eventual după 24 de ore. În cazurile mai puțin grave se administrează 5-15 mg oral sau intramuscular. O altă indicație importantă este boala hemoragică a nou-născutului și sugarului. La bolnavii cu icteter mecanic sau fistulă biliară, fitomenadiona se injectează intramuscular sau se administrează oral împreună cu săruri biliare. În sindroamele de malabsorbție vitamina trebuie administrată parenteral (nu se absoarbe).

Extractele din veninul unor șerpi au proprietăți hemostatice datorită unei activități enzimatiche de tip trombinic. Preparate de acest fel (reptilase, venostat) sunt folosite în injecții intravenoase sau intramusculare pentru tratamentul hemoragiilor și pentru profilaxia sângerărilor în chirurgia plastică, O.R.L. sau după prostatectomie.

4. Hipolipidemiantele

Medicamentele hipolipidemiante au capacitatea de a readuce către valorile plasmatic normale lipoproteinele și lipidele crescute în mod patologic.

Lipidele sunt transportate în plasmă sub formă de lipoproteine: chilomicroni, VLDL, LDL, HDL. HDL exercită un rol protector față de aterogeneză. Micșorarea cantității HDL în plasmă este corelată cu o frecvență sporită a accidentelor coronariene.

Hiperlipoproteinemiile pot fi primare sau secundare. Hiperlipoproteinemiile primare sunt datorate unor defecte ereditare. Hiperlipoproteinemiile secundare pot fi asociate diabetului, hipotiroidismului, sindromului nefrotic etc. Hiperlipoproteinemiile, indiferent dacă sunt primare sau secundare, necesită tratament hipolipemiant, pentru reducerea riscului de aterogeneză și a riscului de boală coronariană și cerebrovasculară. Tratamentul constă în regim dietetic (hipocaloric și sărac în grăsimi) și administrarea medicamentelor hipolipidemiante. Medicamentele hipolipidemiante discutate în acest capitol sunt capabile nu numai să scadă lipemia, dar și să îmbunătățească profilul lipidic, în sensul scăderii preferențiale a lipoproteinelor aterogene.

4.1. Fibrații

Fibrații au efect marcat de scădere a trigliceridelor, respectiv a VLDL și LDL, fiind indicați în dislipemiile caracterizate prin valori crescute ale acestui tip de lipoproteine. Efectul hipocolesterolemiant este în general, mai slab și inegal. O acțiune avantajoasă constă în creșterea concentrației HDL.

Fenofibratul (lipanthyl) este un hipolipidemiant mai activ și cu spectru mai larg ca acesta. Dozele eficace (100 mg de 3 ori/zi) scad trigliceridemia în medie cu 40-60% și colesterolemia cu 20-25%. Concentrația HDL crește cu 10-15%. Fenofibratul se absoarbe bine din intestin, absorbția fiind favorizată de prezența alimentelor. Se poate acumula în caz de insuficiență renală. Este în general bine suportat. Provoacă uneori tulburări dispeptice, mai rar creșterea transaminazelor, fenornene de miozită, scăderea libidoului, reacții alergice. Este contraindicat în insuficiența hepatică, insuficiența renală, în timpul sarcinii și alăptării. Asocierea cu anticoagulante cumarinice impune prudență.

4.2. Statinele

Statinele sunt substanțe naturale produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză a căror acțiune primară constă în diminuarea sintezei

colesterolului prin inhibarea hidroximetilglutaril coenzima A reductazei (HMG CoA reductază).

Mecanismul de acțiune este complex. Statinele inhibă competitiv HMG CoA reductaza, enzimă care catalizează o reacție limitativă, care intervine precoce în biosinteza colesterolului la nivelul ficatului. Consecutiv, scade nivelul plasmatic al colesterolului și LDL. Se produce și o creștere reactivă a numărului receptorilor LDL din ficat, cu epurare sporită a LDL și, în oarecare măsură, a VLDL.

Statinele reprezintă medicația de ales pentru corectarea hiperlipoproteinemiilor cu hipercolesterolemie. Eficacitatea diferiților compuși este asemănătoare dar există diferențe de potență.

În prezent sunt descrise pentru statine și unele efecte care s-ar putea produce fără modificarea lipidelor circulante, numite uneori efecte "non lipidice". Astfel, statinelor le sunt atribuite efecte precum ameliorarea funcției endoteliale, stabilizare plachetară, inhibarea răspunsului inflamator asociat aterogenezei. Cert este că în marile studii clinice desfășurate până acum (CARE, LIPID, 4S, AVERT, sau mai recentul studiu ASCOT sunt numai câteva exemple) utilizarea statinelor a fost asociată cu reducerea semnificativă a mortalității și a evenimentelor cardiovasculare, efecte care sunt strict legate de scăderea nivelului colesterolului seric.

Statinele se administrează oral, în priză unică, de preferință (dar nu obligatoriu) seara. Ele sunt de regulă bine suportate. Principalele efecte nedorite posibile constau în creșterea transaminazelor hepatice și creșterea creatinfosfokinazei, uneori cu fenomene de miozită. Aceasta face necesar controlul enzimelor hepatice și al creatinfosfokinazei o dată la 2-3 luni în primele 6 luni de tratament, apoi de 2 ori/an. Asocierea cu fibrați sau acid nicotinic crește riscul miopatiei - este necesară prudență, micșorarea dozei de statine și urmărirea mai frecventă a creatinfosfokinazei. Statinele sunt incompatibile cu sarcina.

Cele mai utilizate statine în prezent sunt: simvastatina (zocor, vasilip), atorvastatina (sortis), fluvastatina (lescol), lovastatina (mevacor), pravastatina (lipostat).

X. DIURETICELE

Medicamentele diuretice sunt substanțe capabile să crească procesul de formare a urinei măbind în acest fel diureza.

Unitatea morfofuncțională a rinichiului responsabilă pentru procesul de formare a urinei este nefronul situat în cea mai mare parte a sa în corticala rinichiului cu excepția ansei Henle și tubului colector care trec din corticală în medulara renală, ceea ce are implicații asupra funcționalității acestei structuri. Formarea urinei debutează prin procesul de filtrare glomerulară în urma căruia ia naștere urina primară în capsula Bowman. Se apreciază că urina primară are aproximativ compoziția plasmei deproteinizate și că filtrează glomerular circa 180 l de urină primară în 24 de ore (dacă înmulțim *clearance-ul* creatininei endogene cu numărul de minute dintr-o zi rezultă: $120 \text{ ml/min} \times 1440 \text{ min}/24 \text{ h} = 172\,800 \text{ ml}/24 \text{ de ore}$). În continuare urina primară este supusă unui foarte intens proces de reabsorbție tubulară, în special a sodiului și a apei, astfel încât în final diureza este în jur de 1,5 l pe 24 de ore. Deci se reabsoarbe tubular aproximativ 99% din urina primară filtrată glomerular. La definitivarea urinei participă de asemenea procese de secreție tubulară.

În principiu este posibilă creșterea procesului de formare a urinei prin mai multe mecanisme: fie prin creșterea filtrării glomerular, fie prin scăderea reabsorbției tubulare. Având în vedere că se reabsoarbe tubular aproximativ 99% din urina primară, rezultă că medicamentele care cresc filtrarea glomerulară vor avea un efect diuretic mult mai slab decât medicamentele care inhibă reabsorbția tubulară. Pe de altă parte creșterea filtrării glomerulare va determina în principal o diureză apoasă, pe câtă vreme inhibarea reabsorbției tubulare va determina creșterea eliminării urinare atât a apei cât și a sării. Medicamentele diuretice care cresc eliminarea de apă și sare sunt uneori numite diuretice saluretice.

1. Diureticele de ansă

Diureticele de ansă sunt medicamente care inhibă reabsorbția sării fără apă la nivelul întregii porțiuni ascendente a ansei Henle inhibând

mecanismul de transport al grupelor de 4 ioni $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Medicamentul prototip al acestei grupe este furosemidul.

Furosemidul este un diuretic al cărui efect este foarte intens, se produce cu o latență scurtă și este de durată scurtă. Urina eliminată sub efectul acestui medicament este hipotonă, bogată în sodiu, potasiu, clor și calciu, iar pH-ul urinar este acid. O doză obișnuită de furosemid de 40 mg administrată pe cale orală, la un bolnav hidratat normal, poate crește de 5 ori volumul urinar și cantitatea ionilor de sodiu și clor eliminați prin urină în decurs de 4 ore. În prezența edemelor diureza poate crește până la 10 l pe 24 de ore, uneori chiar mai mult. Efectul crește cu doza. Efectul diuretic al furosemidului se menține și în stadii avansate de insuficiență renală, apreciindu-se că acesta este încă prezent la bolnavii al căror clearance al creatininei endogene este de 10 ml/min.

Efectul diuretic foarte intens și foarte rapid al furosemidului administrat intravenos face ca medicamentul să scadă brusc volemia și tensiunea arterială ceea ce permite utilizarea medicamentului pentru tratamentul urgențelor hipertensive. Furosemidul administrat intravenos este unul din medicamentele de primă alegere pentru tratamentul crizei hipertensive. De asemenea, efectul său rapid și intens permite utilizarea furosemidului administrat intravenos pentru tratamentul edemului pulmonar acut.

Adminstrat pe cale orală efectul furosemidului este mai puțin brutal. Totuși, uneori poate produce scăderi ușoare ale tensiunii arteriale resimțite de bolnav sub forma unor stări de leșin sau de neputere care uneori apar după fiecare doză în cursul unui tratament cronic. Și în cazul administrării orale furosemidul determină însă o scădere a tensiunii arteriale dar aceasta se instalează lent, după 2-4 săptămâni de tratament, și este probabil datorată în principal scăderii cantității de sodiu din organism. Aceasta face ca furosemidul administrat pe cale orală să fie unul din medicamentele antihipertensive de primă alegere pentru tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale. Se poate administra singur, ca tratament de primă intenție, în formele ușoare de hipertensiune arterială, sau în diverse asociații antihipertensive, în formele moderate și severe de boală.

De asemenea furosemidul este indicat în tratamentul tuturor

formelor de edem, cu excepția edem ului inflamator. Este util în tratamentul edemelor cardiace, hepatice sau renale.

O altă indicație majoră a furosemidului o reprezintă tratamentul insuficienței cardiace cronice. În această situație acționează probabil prin depleția organismului de sodiu și scăderea volemiei cu micșorarea întoarcerii venoase astfel încât scade munca inimii, ameliorând astfel manifestările insuficienței cardiace, în special edemele periferice și dispneea.

În fine furosemidul poate fi util uneori în tratamentul unor intoxicații medicamentoase când, prin creșterea diurezei, poate grăbi eliminarea toxicului din organism (cu condiția ca toxicul să se elimine din organism prin excreție urinară).

Efectul foarte intens face ca furosemidul, ca de altfel toate diureticele de ansă, să prezinte un important risc de dezechilibre electrolitice. Hipopotasemia este de obicei frecventă iar uneori poate fi gravă. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, hipopotasemia poate agrava o intoxicație digitalică (furosemidul nu se administrează în intoxicația digitalică). Frecvent furosemidul impune suplimentarea aportului alimentar în potasiu, uneori fiind necesară chiar administrarea de clorură de potasiu ca medicament. La bolnavii în tratament discontinuu cu furosemid, dacă se impune administrarea de clorură de potasiu, este de preferat ca aceasta să se administreze în zilele în care nu se administrează furosemid. Este de preferat măsurarea periodică a potasemiei la bolnavii în tratament cronic cu furosemid. Alte dezechilibre electrolitice sunt posibile dar apar mult mai rar. Este posibilă, spre exemplu, scăderea calcemiei și agravarea unei eventuale tetanii latente. Foarte rar furosemidul poate determina de asemenea creșterea uricemiei (dar extrem de rar determină gută), sau a glicemiei. O reacție adversă caracteristică furosemidului o reprezintă producerea unei surdități trecătoare sau definitive. Aceasta apare însă foarte rar și numai la doze foarte mari, de obicei la bolnavii cu insuficiență renală, care, pe de o parte necesită doze mari de furosemid, pe de altă parte elimină mai greu furosemidul din organism. Totuși, se impune prudență în asocierea furosemidului cu alte medicamente care pot afecta auzul, cum sunt spre

exemplu antibioticele aminoglicozidice.

2. Diureticele tiazidice

Diureticele tiazidice cuprind un grup de medicamente cu structură de sulfonamide benzotiazidinice, care inhibă reabsorbția sării fără apă la nivelul segmentului de diluție al ansei Henle ascendente, inhibând mecanismul simport de transport al grupelor de 2 ioni, Na^+/Cl^- . Ele au un efect diuretic moderat, care se instalează cu o latență relativ mare și persistă pe o perioadă relativ lungă de timp.

Efectul moderat și instalat relativ lent face ca tiazidele să nu poată fi utilizate ca tratament de urgență, dar în administrare cronică ele sunt medicamente utile în tratamentul edemelor cardiace, renale sau hepatice, al insuficienței cardiace sau al hipertensiunii arteriale cronice, situații în care intervin practic asemănător diureticelor de ansă. În insuficiența cardiacă și, mai ales în hipertensiunea arterială, are probabil importanță și faptul că tiazidele prezintă un efect vasodilatator musculotrop. Acest efect vasodilatator pare să fie un efect de clasă al tiazidelor dar este foarte variabil de la o tiazidă la alta în raport cu efectul diuretic. Pentru hidroclorotiazidă este considerat slab la dozele diuretice, pe când pentru diazoxid este extrem de intens la doze la care efectul diuretic practic nu se manifestă. În afara acestor indicații tipice pentru un diuretic, tiazidele pot fi utile și pentru alte indicații particulare. Scăderea eliminării urinare a calciului permite utilizarea tiazidelor pentru profilaxia calculozei renale calcice recurente. Faptul că inhibă procesul de diluare a urinii și determină eliminarea unei urini hiperosmolare, permite utilizarea acestor diuretice ca adjuvanți în tratamentul diabetului insipid.

La fel cu diureticele de ansă și tiazidele pot produce fenomene de hipopotasemie dar de obicei acestea apar mai rar și sunt de intensitate mai slabă. În ceea ce privește homeostazia calciului, aceasta este influențată de tiazide invers decât în cazul diureticelor de ansă. Tiazidele pot crește calcemia. Scăderea tensiunii arteriale produsă de tiazide se instalează întotdeauna lent, în general în 2-4 săptămâni de tratament, probabil în primul rând ca urmare a spoliei organismului în sodiu, astfel

Încât, spre deosebire de diureticele de ansă, tiazidele produc fenomene de hipovolemie cu hipotensiune arterială acută și stări de leșin sau de neputere. În schimb, tiazidele pot crește uricemia, agravând starea bolnavilor cu gută, pot crește glicemia, agravând starea bolnavilor diabetici și, după cum s-a arătat mai sus, nu sunt eficiente la bolnavii cu insuficiență renală și pot chiar să agraveze insuficiența renală.

În general, tiazidele sunt considerate mai bine suportate decât diureticele de ansă, astfel încât sunt considerate diureticele de primă alegere pentru tratamentul edemelor insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale comparativ cu diureticele de ansă. În caz de eficacitate necorespunzătoare există și posibilitatea asocierii diureticelor tiazidice cu diuretice de ansă. La fel ca în cazul diureticelor de ansă, efectul diureticelor tiazidice poate să scadă în timp prin apariția fenomenelor de hiperaldosteronism secundar.

Una din cele mai utilizate tiazide este **hidroclorotiazida** (nefrix) care are ca unitate de doză 25 mg, efectul începe după o oră de la administrare este maxim după 2-4 ore și se menține 8-12 ore.

În ultima vreme au apărut o serie de medicamente diuretice a căror structură chimică nu este tiazidică dar care au toate proprietățile diuretice ale tiazidelor, inclusiv mecanismul de acțiune. Aceste medicamente sunt numite uneori false tiazide, altele sunt considerate diuretice de tip tiazidic, iar altele sunt considerate pur și simplu tiazide, deși au altă structură chimică. Principala lor diferență farmacologică față de tiazidele adevărate este durata lungă a efectului diuretic la care se adaugă, uneori, un efect vasodilatator mai intens decât al tiazidelor utilizate ca diuretice. Astfel sunt **clortalidona, clopamida, indapamida** ș.a., a căror durată de acțiune este mai lungă de 24 de ore. Aceste medicamente sunt considerate de preferat în tratamentul de fond al hipertensiunii arteriale atât prin durata lungă a efectului cât și prin intensitatea efectului vasodilatator. Pentru indapamidă se consideră spre exemplu că la dozele obișnuite (2,5 mg) acționează în hipertensiunea arterială în principal prin vasodilatație și numai la doze mai mari, impuse de evoluția bolii, se adaugă un efect diuretic tipic tiazidic, la efectul vasodilatator.

3. Diureticele antialdosteronice

Diureticele antialdosteronice cuprind un grup de medicamente care inhibă reabsorbția ionilor de sodiu prin schimb cu ionii de potasiu sau hidrogen, la nivelul tubului contort distal. Ele au un efect diuretic slab, care se instalează cu o latență foarte mare și persistă pe o perioadă foarte lungă de timp.

Unele din aceste diuretice blochează receptorii pentru aldosteron, acționând ca antagoniști competitivi ai aldosteronului cărui îi inhibă în acest fel activitatea. Ele nu au efect în lipsa aldosteronului dar efectul lor crește foarte mult cu creșterea cantității de aldosteron din organism. Astfel este **spironolactona**.

Alte diuretice din acest grup, cum sunt triamterenul și amiloridul au efect invers aldosteronului. La nivelul tubului contort distal reabsorbția sodiului se face prin traversarea membranei polului luminal al celulei tubulare de către ionii de sodiu, prin intermediul unor canale ionice pentru sodiu, sub influența gradientului electrochimic transmembranar. Acest influx pasiv de sodiu modifică potențialul electric transmembranar de asemenea natură (depolarizează parțial celula tubulară) încât favorizează efluxul ionilor de potasiu și de hidrogen, în acest fel având loc schimburile ionice între sodiu pe de o parte, și potasiu și hidrogen pe de altă parte. Triamterenul și amiloridul blochează aceste canale de sodiu ceea ce scade atât reabsorbția tubulară a sodiului, cât și eliminarea potențial-dependentă a ionilor de potasiu și hidrogen.

Diureticele antialdosteronice se utilizează în cazul stărilor de hiperaldosteronism. În hiperaldosteronismul primar (boala Conn) se utilizează în monoterapie și se preferă spironolactona. Hiperaldosteronismul secundar poate fi datorat fie unor anumite boli, cum ar fi ciroza hepatică sau sindromul nefrotic, fie poate fi dezvoltat de administrarea de diuretice de ansă sau de diuretice tiazidice. În această situație de obicei diureticele antialdosteronice se asociază diureticelor tiazidice, dar mai ales diureticelor de ansă, în special furosemidului.

Principala reacție adversă produsă de diureticele antialdosteronice este hiperpotasemia Este mai frecventă dacă aceste diuretice se asociază

între ele sau cu administrarea de clorură de potasiu.

Cel mai folosit diuretic antialdosteronic este spironolactona care se administrează pe cale orală în doze de 10-50 mg pe zi de obicei repartizate în 1-4 prize. În afară de riscul de hiperpotasemie medicamentul poate produce rar ginecomastie și impotență sexuală la bărbați sau tulburări menstruale la femei.

4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice

Principalul diuretic inhibitor al anhidrazei carbonice este **acetazolamida**.

Inhibând anhidraza carbonică scade formarea de acid carbonic din bioxid de carbon și apă, ceea ce are drept consecință scăderea disponibilului de ioni de hidrogen (produși prin disocierea acidului carbonic) pentru schimburile Na^+/H^+ de la nivelul tubului contort distal și, în mai mică măsură, la nivelul tubului contort proximal. Efectul diuretic este slab, deoarece importanța acestor schimburi este redusă din punct de vedere cantitativ (raportat la totalitatea ionilor de sodiu reabsorbiți tubular), dar prin scăderea eliminării ionilor de H^+ crește pH-ul urinar, urina devenind alcalină. Acetazolamida se utilizează puțin ca diuretic. Este utilă în situații selecționate în care este nevoie de alcalinizarea urinei, poate fi utilă în glaucom și uneori în tratamentul micului rău epileptic.

5. Diureticele osmotice

Diureticele osmotice sunt substanțe coloid-osmotice care nu traversează pereții capilarelor sanguine în general (sunt reținute în patul vascular) dar filtrează glomerular și nu se reabsorb tubular și se elimină ca atare prin urină împreună cu echivalentul osmotice de apă. Probabil efectul maxim se exercită la nivelul tubului colector unde micșorează diferența de presiune coloid-osmotice între lumenul tubului colector și medulara renală.

Cel mai important medicament din această grupă este **manitolul**. Administrat în perfuzie intravenoasă el este reținut în patul vascular, unde

prin creșterea presiunii coloid-osmotice a sângelui, extrage apa din țesuturi fiind deosebit de util în reducerea unor edeme de mare importanță, cum ar fi edernul cerebral sau în reducerea presiunii intraoculare în criza de glaucom acut.

XI. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE

Agenții antimicrobieni au acțiune toxică specifică și selectivă asupra microroganismelor patogene (bacterii, rickettsii, fungi).

Selectivitatea lor de acțiune se datorează afinității chimioterapicului față de o anumită structură microbiană, care trebuie să fie diferită de ceea ce există în celulele macroorganismului.

Conceptul de chimioterapice a fost introdus în 1903 de Paul Erlich, care își propune să obțină un "glonț fermecat" care să treacă printre celulele organismului, să nu le influențeze, să găsească microbii și să-i omoare.

Chimioterapicele antimicrobiene pot fi împărțite, oarecum artificial, în antibiotice, care sunt compuși naturali, produși de microorganisme (mucegaiuri tip *Penicillium* sau *Streptomyces*) și în chimioterapice de sinteză, molecule imaginate de mintea omului.

Spre deosebire de acestea, antisepticele și dezinfectantele sunt tot molecule cu proprietăți antimicrobiene, dar acțiunea lor este total neselectivă. Nu sunt gloanțe fermecate, ci gloanțe obișnuite: distrug tot ce întâlnesc în cale, atât microbii cât și celulele umane. Dacă sunt mai puțin agresive se folosesc pentru distrugerea microbilor de pe suprafețele corpurilor vii (pe mâini, pe zona în care urmează a se practica incizia operatorie etc) și se numesc antiseptice. Astfel sunt: rezorcina, alcoolul etilic, tinctura de iod, acidul salicilic, apa oxigenată, permanganatul de potasiu, săpunul etc. Dezinfectantele, din cauza toxicității mult mai mari, se folosesc pentru distrugerea germenilor microbieni numai de pe obiecte (instrumente chirurgicale, mobilier de spital etc.). Din această categorie fac parte: fenolul, formaldehida, cloraminele etc.

Unele antibiotice omoară bacteriile, de aceea se numesc **bactericide**. Acestea pot acționa în 2 feluri și anume să omoare toți

germenii (atât pe cei în repaus cât și pe cei în multiplicare) - **efect de tip bactericid absolut** (așa acționează aminoglicozidele, polimixinele) sau să omoare doar germenii aflați în multiplicare, cu metabolism activ - **acțiune de tip bactericid degenerativ** cum sunt penicilinele și cefalosporinele. Aceste antibiotice bactericide sunt indicate în tratamentul unor boli grave și, mai ales, în situații în care mijloacele de apărare naturală ale organismului sunt deficitare.

Alte antibiotice nu omoară microbii, ci doar le împiedică multiplicarea, fiind **bacteriostatic**. Astfel acționează tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina, clindamicina. Aceste antibiotice sunt utile deoarece împiedicându-le multiplicarea, microbii pot fi mult mai ușor distruși prin mijloacele de apărare proprii organismului gazdă. Desigur că sunt indicate în infecții de gravitate mică sau medie, la persoane cu un sistem imun integru.

Această împărțire, în antibiotice bactericide și bacteriostatice, este relativă, nu absolută. Practic orice antibiotic la o concentrație mai mică este bacteriostatic. De asemenea, un antibiotic bacteriostatic poate avea un efect bactericid pentru anumite populații microbiene (ex. cloramfenicolul poate omorî meningococii), iar alte antibiotice, cum ar fi eritromicina, sunt dificil de încadrat într-o anumită grupă - efectul bactericid sau bacteriostatic fiind în funcție de doză și de microb.

În principiu, un antibiotic este clasificat bactericid sau bacteriostatic, în funcție de efectul pe care îl are la dozele obișnuite folosite în terapeutică. În practica medicală se izolează microbul care produce boala și, pentru antibioticul vizat, se determină concentrația minimă bactericidă (CMB) care reprezintă concentrația cea mai mică de medicament care omoară microorganismul ca și concentrația minimă inhibitoare (CMI), care este concentrația cea mai mică de substanță care inhibă multiplicarea germenului.

Mecanismul de acțiune al chimioterapicelor antimicrobiene este îndreptat diferențiat spre variatele niveluri de organizare ale bacteriilor.

Există în prezent un arsenal important de chimioterapice active asupra tuturor tipurilor de bacterii. Totuși, acestea s-au adaptat la acțiunea antimicrobienele prin dezvoltarea rezistenței. Ea este o consecință

inevitabilă a folosirii terapiei antimicrobiene.

Există, în primul rând, o rezistență naturală a microbilor la chimioterapicele antibacteriene. Anumite specii microbiene nu au fost niciodată sensibile la anumite antibiotice. Astfel, spre exemplu, pencilinele n-au fost niciodată active față de mycoplasme. **Rezistența naturală** rezultă din însăși specificitatea de acțiunea a antibioticelor.

Mai există un tip de rezistență la antibiotice și anume **rezistența dobândită**. Aceasta apare pe parcursul folosirii antibioticelor. Uneori această rezistență este foarte importantă. Poate cel mai spectaculos exemplu este cel al stafilococilor aurii, care inițial erau foarte sensibili la penicilina G iar astăzi 90% din cazuri sunt rezistenți.

Fenomenele se petrec aproximativ în felul următor. Pe parcursul unui tratament cu antibiotice care de regulă este greșit condus fie dozele sunt prea mici, fie se administrează medicamentul la intervale prea mari de timp, fie durata tratamentului este prea scurtă etc. - se selecționează câteva celule microbiene rezistente la antibioticul respectiv. În continuare însuși antibioticul le favorizează înmulțirea prin distrugerea germenilor sensibili și înlăturarea, în acest fel, a concurenței pentru hrană. Pacientul în al cărui organism s-au produs astfel de modificări se poate însănătoși. El va transmite însă celor din jur microbi rezistenți la antibioticul cu care a fost tratat. Germenii rezistenți se transmit de la un bolnav la altul. În acest caz frecvența de apariție a rezistenței depinde de concentrația antibioticului la locul de acțiune.

Rezistența microbială produsă prin mutații genetice este înscrisă în codul genetic al bacteriei și se transmite ereditar de la o generație la alta, iar generațiile de bacterii se succedă foarte rapid. Toate bacteriile rezultate din aceeași bacterie-mamă rezistentă la un antibiotic vor constitui o tulpină de bacterii rezistente la acest antibiotic. Este vorba deci de o transmitere pe verticală a informației genetice în cadrul aceleiași tulpini.

Uneori există însă și o transmitere pe orizontală a informației genetice privind rezistența la antibiotice, între bacterii din tulpini diferite. Acest fenomen este posibil datorită faptului că bacteriile au două tipuri de material genetic: unele gene sunt situate pe cromozomi, altele sunt situate

sub formă de fragmente de acizi nucleici liberi în citoplasmă, numite **plasmide**. Caracterele codificate de gene situate pe cromozomi se transmit numai pe verticală: de la o generație la alta. Caracterele codificate de gene situate la nivelul plasmidelor se pot transmite și pe orizontală. Această modalitate de transmitere pe orizontală a rezistenței la antibiotice o constituie **transformarea**. Este un fenomen în cadrul căruia bacteriile încorporează material genetic liber, din mediul înconjurător, provenind de la alte bacterii distruse, pe care îl vor folosi ca atare. Dacă materialul genetic respectiv codifică rezistența la un antibiotic, bacteriile care l-au încorporat devin rezistente la acel antibiotic.

Alteori bacteriile își transmit rezistența la antibiotice prin intermediul **bacteriofagilor**. Aceștia sunt viruși care îmbolnăvesc bacteriile. Când o bacterie transmite unei alte bacterii o boală de acest tip, odată cu virusul bacteriofag îi poate transmite și gena de rezistență la antibiotice. Fenomenul se numește **transducție** și este de mare importanță pentru stafilococi.

În sfârșit, una dintre cele mai importante posibilități de transmitere a rezistenței la antibiotice o constituie **conjugarea**: două bacterii se apropie una de cealaltă, una trimite către cealaltă o prelungire și transferă o **plasmidă**. O bacterie devenită rezistentă la un antibiotic prin acest mecanism va transmite și altor bacterii din aceeași generație rezistența la acel antibiotic. Acest mecanism de transmitere a informației genetice este responsabil de fenomenul numit polirezistență, în cadrul căruia bacteriile devin rezistente la mai multe antibiotice, neînrudite între ele. Polirezistența germenilor este frecvent produsă de antibioticele cu spectru larg și poate fi responsabilă de unele infecții nosocomiale (intraspitalicești), foarte greu de tratat.

Mecanismele prin care bacteriile reușesc să scape de efectul antibioticelor sunt variate. Uneori sintetizează enzime care inactivează medicamentul. Cel mai cunoscut exemplu este cel al penicilinelor inactivate de penicilinază. Alteori este împiedicată pătrunderea medicamentului în celulă. Alte antibiotice, cum sunt aminoglicozidele, nu sunt solubile în grăsimi, ci numai în apă. Membrana bacteriană fiind de natură lipidică, aceste antibiotice pătrund în interiorul bacteriilor numai prin

intermediul unor pori apoși. Diminuare numărului de astfel de pori crește rezistența bacteriei la antibiotice. Dacă pătrunderea antibioticului în celula microbiană se face prin transport activ, cum se întâmplă pentru tetraciline, pot apărea bacterii cu transportori modificați și deci, rezistente la antibiotice.

Specificitatea de acțiune a unor antibiotice este datorată conformației spațiale particulare a locului de acțiune. Bacteriile își pot modifica această conformație spațială, iar legarea antibioticului la locul de acțiune nu mai este posibilă (ex. alterarea specifică de pe subunitățile ribozomale 30S și 50S). Practic, la scurtă vreme după introducerea unui antibiotic în practica medicală apar și tulpini de bacterii rezistente. Și de regulă rezistența este încrucișată pentru antibioticele din aceeași familie. Este o competiție continuă între microbi și agenții antimicrobieni.

Spectrul de activitate al unui chimioterapic antimicrobian este reprezentat de numărul tulpinilor sau speciilor microbiene sensibile la substanța respectivă. Astfel există antibiotice cu spectru îngust, cuprinzând un număr mai mic de bacterii și antibiotice cu spectru larg.

Cea mai sigură metodă de alegere a antibioticului optim într-o infecție rămâne **antibiograma**. Se poate întâmpla ca un microb să fie sensibil la un antibiotic pe antibiogramă, dar antibioticul să fie total ineficace în boala produsă de acel microb. Pentru a fi activ într-o boală infecțioasă, un antibiotic trebuie să pătrundă la locul infecției și să realizeze concentrații active în acel loc. Altfel tratamentul este sortit eșecului. De aceea trebuie ținut întotdeauna seama și de farmacocinetica chimioterapicelor în organism. Astfel, spre exemplu, aminoglicozidele dacă se administrează oral, nu vor fi niciodată utile în alte infecții decât în cele digestive, chiar dacă sunt active pe microbii care au cauzat boala, pentru că aminoglicozidele nu se absorb din tubul digestiv. Vor fi însă eficiente dacă se administrează injectabil. De asemenea, aminoglicozidele nu vor putea rezolva meningitele bacteriene, deși, de regulă, germenii care produc astfel de boli sunt foarte sensibili la ele, pentru că aceste antibiotice nu străbat bariera hemato-encefalică. Doxiciclina, în schimb, va fi inactivă în infecțiile digestive pentru că se absoarbe practic complet din intestin, spre deosebire de ruda ei mai

vârstnică, tetraciclina, care se absoarbe mai puțin și este utilizată în tratamentul unor diarei de etiologie bacteriană.

Există și situația inversă: chimioterapice inactive pe antibiogramă, dar active în boala infecțioasă produsă de microbul cercetat. Un exemplu în acest sens îl reprezintă metenamina, o substanță antiseptică urinară, inactivă ca atare, care la un pH acid este hidrolizată și formează formaldehidă activă.

Alteori antibioticele sunt active și pe antibiogramă și în organism, dar la locul infecției realizează concentrații mai mari decât cele la care au fost testate. Astfel, în febra tifoidă, pe antibiogramă, ampicilina este mai activă decât cloramfenicolul. În *in vivo* situația este însă inversă: cloramfenicolul se concentrează în ganglionii limfatici mai mult decât ampicilina (*Salmonella typhi*, microbul cauzator al bolii, se multiplică tocmai în acest loc). Ampicilina, în schimb, este foarte eficientă în infecțiile biliare: realizează în bilă concentrații de aproximativ 200 de ori mai mari decât în sânge. Ampicilina se concentrează bine și în urină. Tot în urină se concentrează mult aminoglicozidele și sulfamidele utile în unele infecții urinare.

Nu întotdeauna concentrațiile ridicate realizate de medicament într-un țesut sau organ sunt de bun augur. Astfel, aminoglicozidele se concentrează mult în urechea internă și în urină și din acest motiv sunt ototoxice și nefrotoxice. Sulfamidele se concentrează atât de mult în urină încât pot precipita sub formă de cristale care să lezeze structurile acestui organ și să producă hematurie sau chiar insuficiență renală.

Am abordat astfel un alt criteriu de care trebuie să ținem seama în alegerea unui antibiotic: reacțiile adverse pe care le poate determina. În legătură cu acest aspect alegerea nu mai este influențată în primul rând de infecția în sine, ci mai degrabă de bolile asociate cu care se prezintă bolnavul și de particularitățile de reacție ale organismului său. Astfel, la un bolnav cu o infecție oarecare, care deja nu aude bine, nu i se vor prescrie aminoglicozide, chiar dacă microbii care i-au produs infecția sunt sensibili la aceste antibiotice și chiar dacă antibioticele ar ajunge la locul infecției. De asemenea, oricât de bune ar fi penicilinele într-o infecție, nu se vor administra niciodată la un pacient care a prezentat reacții alergice la vreo

substanță din această grupă.

În general, reacțiile adverse ale chimioterapicelor antibacteriene pot fi toxice, alergice sau imunologice (microbiologice).

Reacțiile toxice pot să apară cu atât mai mult cu cât în organism există o cantitate mai mare de medicament. În general, un medicament se acumulează în organism în trei situații: când se administrează în doze prea mari, când se administrează la intervale prea scurte de timp sau când pacientul nu poate să elimine medicamentul din organism.

O situație cu totul specială o constituie femeia gravidă. Majoritatea reacțiilor adverse pe care le pot produce medicamentele asupra viitorului copil sunt de tip toxic. În general, o gravidă este bine să nu ia nici un fel de medicament. Dacă trebuie să ia un antibiotic, se va alege antibioticul cel mai puțin toxic. Spre exemplu, o penicilină. Dar dacă este neapărată nevoie de un antibiotic cu risc toxic cât de mic, se va administra cea mai mică doză care este eficace pentru că, așa cum am arătat, riscul reacțiilor adverse de tip toxic este cu atât mai mic cu cât doza este mai mică.

În ceea ce privește ritmul de administrare al medicamentelor, acesta trebuie să fie în concordanță cu viteza lor de eliminare din organism, exprimată prin timpul de înjumătățire, notat $T_{1/2}$ și care reprezintă timpul necesar pentru reducerea la jumătate a concentrației unui medicament în sânge. La aceste medicamente, la care se poate vorbi de un timp de înjumătățire, după o perioadă de timp egală cu de 4 ori $T_{1/2}$ practic medicamentul nu mai există în organism. Dacă se vor administra medicamentele la intervale de timp mai mici decât de 4 ori $T_{1/2}$ și în cantități mai mari decât se elimină în intervalul dintre administrări, medicamentele se vor acumula în organism de la o doză la alta, putând atinge nivele toxice.

O altă situație prin care se poate ajunge la reacții adverse de tip toxic este **împiedicarea eliminării medicamentului din organism**. Dacă dintr-un motiv sau altul, este împiedicată eliminarea medicamentului, el se va acumula în organism și se vor realiza concentrații foarte mari, care pot fi toxice. Majoritatea medicamentelor se elimină fie pe cale renală, prin urină, fie prin metabolizare hepatică, fie pe ambele căi.

Reacțiile alergice, o altă categorie de reacții adverse, au o

caracteristică importantă prin faptul că nu depind de doză. Fenomene deosebit de grave, cum este șocul anafilactic, pot să apară la doze mici, uneori atât de mici încât, dacă n-ar provoca reacția alergică respectivă, n-ar avea nici un alt efect. Astfel de reacții apar la anumite persoane, cu un teren de tip special, alergic sau atopic, și numai dacă au mai venit în contact cu substanța respectivă sau cu o altă substanță înrudită chimic cu aceasta. De regulă, primul contact cu medicamentul, denumit contact sensibilizant, nu determină nici un fel de manifestări patologice. După 5-14 zile de la acest eveniment însă, dacă individul a devenit alergic, orice alt contact cu medicamentul va determina întotdeauna reacții alergice la bolnavul respectiv. Este important de menționat însă că alergია se menține, de regulă, toată viața, dacă nu s-a efectuat un tratament de desensibilizare și că, cel mai adesea, este de tip încrucișat: o persoană alergică la o substanță este alergică la multe substanțe cu structură chimică asemănătoare. Este sugestiv exemplul alergiei încrucișate între peniciline sau cel al alergiei la sulfamide, care este încrucișată nu numai pentru sulfamidele antibacteriene, dar și pentru alte medicamente cu structură sulfamidică, cum ar fi unele antidiabetice (sulfamidele antidiabetice), unele diuretice (furosemidul, acetazolamida), sau unele produse folosite ca antiulceroase (Ulcosilvanil).

Nu toate căile de administrare a medicamentelor sunt la fel de sensibilizante. Cea mai puțin sensibilizantă este calea digestivă, fiind calea de administrare preferată a medicamentelor (când condițiile o permit). Cea mai alergizantă cale de administrare a medicamentelor este aplicarea direct pe mucoase.

Reacțiile alergice sunt posibile pentru toate chimioterapicele antibacteriene dar frecvența de apariție a lor este diferită. Cel mai frecvent apar astfel de reacții după peniciline și lindamicină. Pe locul doi s-ar situa cefalosporinele, sulfamidele, streptomina, acidul nalidixic și unele chimioterapice antituberculoase. Sulfamidele sunt poate la fel de alergizante ca și penicilinele, dar sunt mai rar folosite.

Reacțiile alergice la chimioterapice se manifestă foarte variabil. Cel mai adesea apar erupții cutanate, prurit inflamația mucoaselor, febră. O manifestare comună tipică pentru reacțiile alergice este erupția

urticariană: pe piele apar pete ușor reliefate, de culoare roșie, care dispar la presiune și sunt foarte pruriginoase. Seamănă foarte bine cu "iritația produsă de urzică". Alte reacții adverse severe de tip alergic, cum sunt șocul anafilactic, sindromul Lyell, sindromul Stevens-Johnson sau hemopatiile imun-alergice sunt rare, dar posibile.

Din punct de vedere al utilizării clinice, chimioterapicele antimicrobiene se folosesc în principal terapeutic, dar există situații în care este necesară **administrarea profilactică** pentru prevenirea recidivelor sau complicațiilor unor afecțiuni de etiologie bacteriană. Astfel, cu toate că utilizarea profilactică a chimioterapiei antimicrobiene este discutabilă în prezent, există totuși niște indicații certe, cum ar fi profilaxia reumatismului poliarticular acut (cu benzilpenicilină și derivate), a endocarditei bacteriene, a contactilor de meningită meningococică, scarlatină sau sifilis. Chimioprofilaxia poate fi indicată, uneori, și în cazul infecțiilor cronice recidivante, cum ar fi infecțiile urinare recurente cu *E. coli*.

1. PENICILINELE

În 1928 Fleming descoperă mușgaiul *Penicillium notatum* și a descris un efect de tip antibiotic. Purificarea propriu-zisă a penicilinelor s-a realizat mai târziu, în 1940. Izolarea nucleului aminopenicilanic, a permis dezvoltarea a numeroase peniciline semisintetice care să depășească neajunsurile penicilinei G.

Penicilinele sau penamii au ca nucleu de bază acidul 6-aminopenicilanic ce conține un inel tiazolidinic legat de un inel beta-lactamic, de unde denumirea de antibiotice beta-lactamice. În categoria beta-lactaminelor, pe lângă penami se mai află și alte clase de antibiotice cu structuri, proprietăți farmacologice și imunologice înrudite, cum ar fi cefalosporinele, monobactamii, carbapenemii și inhibitorii de beta-lactamază.

Mecanismul de acțiune al antibioticelor beta-lactamice este comun **împiedică formarea peretelui bacterian.**

Totuși, mecanismul de acțiune al penicilinelor la nivel molecular este

parțial cunoscut, fiind implicate, pe lângă efectul menționat anterior, și activarea unor enzime autolitice bacteriene care remodelează și distrug peretele bacterian. În esență beta-lactaminele au o acțiune de tip bactericid degenerativ, fiind active doar pe celulele bacteriene aflate în stare de multiplicare activă.

Penicilina G și alte peniciline asemănătoare au un spectru îngust, care include majoritatea cocilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, a bacililor Gram-pozitiv, actinomicete, spirochete și leptospire. Bacilii Gram-negativ sunt rezistenți deoarece au o membrană fosfolipidică la exteriorul peretelui celular care nu permite pătrunderea acestui grup de peniciline până la nivelul membranei citoplasmatică. În schimb, penicilinele cu spectru larg (tip ampicilină) au moleculă hidrofilă și pot traversa porii apoși din membrana exterioară a acestor bacili. Beta-lactaminele nu sunt active pe microorganismele care nu posedă perete celular (chlamydii, mycoplasme) sau pe cele care sunt inactivă metabolic și nu se divid.

Proprietățile farmacocinetice prezintă atât diferențe cât și asemănări în funcție de tipurile de peniciline. Astfel, există mai multe peniciline active doar parenteral, deoarece sunt inactivate de aciditatea gastrică (Penicilina G). În schimb, unele peniciline sunt active oral, fiind relativ rezistente la acidul clorhidric din stomac. Se distribuie bine tisular și în majoritatea seroaselor, dar se concentrează puțin în lichidul cefalorahidian (LCR). Trecerea prin bariera hematoencefalică este crescută în condițiile unui meninge inflamă (în meningite), fiind însă necesare doze mari (de peste 20 milioane ui/zi) pentru a realiza concentrații minime inhibitorii (CMI) în LCR. Majoritatea penicinelor se excretă rapid pe cale renală, predominant prin secreție tubulară (90%). Probenecidul inhibă prin competiție procesul secretor, cu creșterea nivelurilor serice de antibiotic. Cu toate că teoretic, asocierea este favorabilă, ea nu mai folosește deoarece s-a demonstrat ca probenecidul alterează distribuția tisulară a penicilinei.

Penicilinele sunt antibioticele cel mai puțin toxice. Doar dozele foarte mari de penicilină G (benzilpenicilină) de 40-80 milioane U.I./zi pot provoca stări confuzive, fasciculații musculare și convulsii, fenomene favorizate de afecțiuni preexistente ale sistemului nervos central. Aceste

doze mari nu se folosesc practic în clinică.

Cele mai importante și serioase reacții adverse ale penicilinelor sunt cele de natură alergică. Se știe că sensibilizarea este încrucișată între peniciline, dar și cu cefalosporinele, în unele cazuri (10%). Este direct proporțională cu durata tratamentului și cu doza totală de antibiotic primită de bolnav în antecedente, cu toate că reacțiile alergice pot apărea și după administrarea de cantități foarte mici de peniciline. Toate preparatele care conțin penicilină, inclusiv alimentele și produsele cosmetice, pot induce sensibilizare. Benzilpenicilina este foarte antigenică, în schimb penicilinele semisintetice sunt mai puțin sensibilizante, cu excepția ampicilinei, care produce frecvent erupții cutanate. Cea mai alergizantă cale de administrare este cea locală, în timp ce calea parenterală are un risc maxim de declanșare a reacțiilor adverse grave.

Antigenicitatea penicilinelor se datorează fie moleculelor de antibiotic nemodificate, dar mai ales unor metaboliți care acționează ca haptene, prin legarea covalentă de proteine. Peniciloilamida este o haptenă care se cuplează cu proteine și determină cel mai frecvent sensibilizare. Ea este un determinant antigenic major. Există și determinanți minori care sunt mai rar cauză de sensibilizare, cum ar fi benzilpenicilina, acidul penicilanic, acidul peniciloic. Testarea sensibilității se face frecvent prin IDR (intradermoreacție) sau prin scarificare (la persoane cu antecedente alergice). Este avantajoasă folosirea de preparate care conțin determinanți antigenici, de felul peniciloil-polilizinei (PPL) sau mixtura determinanților minori (MDM), după o anamneză riguroasă.

Principalele și cele mai frecvente reacții alergice sunt cele cutanate (prurit, erupții diverse), manifestarea cea mai gravă fiind șocul anafilactic, cu o mortalitate mare. Rash-urile cutanate apar mai ales la ampicilină, la câteva zile de la debutul tratamentului. Pot apărea și alte manifestări alergice (nefrite interstițiale, eozinofilie, anemie hemolitică, vasculită). Desensibilizarea cu doze progresiv crescânde de penicilină nu este indicată în mod curent, optimă fiind alegerea altui chimioterapic cu eficacitate similară.

O reacție adversă de tip biologic este reacția Herxheimer, care poate apărea în primele zile de tratament al sifilisului florid datorită eliberării

masive de endotoxine prin distrugerea unei cantități mari de treponeme. Apar febră, frison, cefalee, mialgii, artralgii, uneori chiar reactivarea leziunilor sifilitice cu o durată de 1-3 zile. Profilaxia apariției acestei reacții presupune începerea tratamentului cu doze mici de antibiotic, administrarea de acid acetilsalicilic, antihistaminice și chiar corticoizi orali.

În clasa penicilinelor sunt cuprinse mai multe substanțe grupate după spectrul lor de activitate.

Astfel grupa benzilpenicilinei cuprinde pe lângă benzilpenicilină (penicilina G), capul de serie al familiei penicilinelor naturale și alte molecule care au în comun spectrul îngust antibacterian (coci Gram-pozitiv și Gram-negativ, bacili Gram-pozitiv, spirochete și leptospire, actinomicete). Sunt vulnerabile la acțiunea beta-lactamazei, deci nu sunt active față de bacterii le care și-au câștigat rezistența prin sinteza acestei enzime (stafilococ auriu, unele tulpini de *Neisseria gonorrhoeae*).

Benzilpenicilina (penicilina G) este o penicilină naturală obținută în prezent dintr-o tulpină de *Penicillium chrisogenum*.

Spectrul său este îngust și cu toate că stafilococul auriu secretor de penicilinază și-a câștigat rezistența, o serie de germeni au rămas foarte sensibili la penicilina G. Astfel sunt: streptococul (care determină amigdalita, erizipelul, reumatismul articular acut), pneumococul (care determină pneumonia francă lobară), meningococul (care determină meningita), *Treponema pallidum* (agentul etiologie al sifilisului), clostridiile (care determină gangrena gazoasă), bacilul tetanic (tetanos), bacilul cărbunos (antrax), *actinomyces* (actinomicoza), *bacteroides* (cu excepția *Bacteroides fragilis*) etc. În general se apreciază că pe microbii pe care este activă penicilina G celelalte peniciline sunt de 6-8 ori mai puțin active. Când este activă nu are rival: este cea mai puternică, mai puțin toxică și cea mai ieftină. Există însă mulți germeni față de care penicilina G nu este activă. Astfel sunt enterobacteriaceele și unii bacili Gram-negativ precum *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Yersinia* etc.

Penicilina G are un mare dezavantaj: dacă se administrează oral este inactivată de aciditatea sucului gastric. Din acest motiv antibioticul se administrează numai prin injecții intramusculare sau, în cazuri grave,

intravenos, prin perfuzie. În farmacie penicilina G este condiționată sub formă de pulbere cristalină, din care se prepară soluția injectabilă. Soluția de penicilină este instabilă în timp și nu trebuie păstrată mai mult de 24 de ore de la preparare. Solventul va fi serul fiziologic. Se va evita apa distilată deoarece injecția este dureroasă. Concentrația cea mai puțin dureroasă pentru injecția intramusculară este de 100 000 ui pe 1 ml de solvent.

Deoarece se elimină foarte repede din organism, administrările trebuie făcute la intervale regulate de timp și foarte mici - cel mai adesea din 6 în 6 ore; în cazurile grave se poate administra mai des, chiar din 3 în 3 ore.

Penicilina G se dozează în unități internaționale (U.I.). 1 ui reprezintă aproximativ 0,6 mcg și este cantitatea care produce o zonă de inhibiție cu diametrul de 24 mm a culturii pe geloză a tulpinii Oxford de stafilococ auriu. Dozele de penicilină G variază în funcție de gravitatea infecției și de posibilitatea antibioticului de a pătrunde la locul infecției. Cel mai frecvent sunt suficiente doze de 1 600 000 ui/24 ore. Uneori însă sunt necesare doze foarte mari: 20-40 000 000 ui/24 de ore.

În funcție de cel de-al doilea radical, penicilina G poate fi sodică sau potasică. Medicul va prefera una sau alta dintre peniciline, în funcție de bolile asociate ale pacientului.

Dacă radicalul R este voluminos se obțin *penicilinele de depozit*, cum este **benzatinbenzilpenicilina (benzatinpenicilina G)**, comercializată la noi sub numele de **Moldamin**. Acest tip de penicilină G nu este solubil în apă. Amestecul cu apa distilată formează o suspensie care, injectată intramuscular, se absoarbe lent de la locul injectării, timp de 1-4 săptămâni realizând un fel de depozit. Timp de o lună de la injecție, individul va avea în sânge concentrații mici de penicilină G. Aceste concentrații sunt prea mici pentru a vindeca o boală infecțioasă (cu excepția sifilisului care se vindecă cu moldamin), dar sunt suficiente pentru a preveni infecțiile cu un microb sensibil la penicilina G. Deci moldaminul nu este, în general, util pentru tratamentul curativ, ci pentru tratamentul profilactic. Se folosește pentru profilaxia infecției streptococice la pacienții cu reumatism poliarticular acut.

Procainpenicilina G (efitard) este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina. Realizează tot un preparat retard, care se absoarbe lent de la locul injectării intramusculare și menține penicilinemia aproximativ 12 ore. Se administrează sub formă de injecții intramusculare o dată pe zi, fiind mai rar folosită datorită riscului marcat de a declanșa alergii prin prezența în moleculă a procainei.

O altă penicilină naturală este **penicilina V, Ospen (fenoximetilpenicilină)**. Penicilina V are toate proprietățile penicilinei G, cu o singură excepție: este mai rezistentă la acțiunea acidului clorhidric din stomac și poate fi administrată oral. Rezistența la acțiunea acidului clorhidric nu este absolută de aceea, antibioticul se va absorbi cel mai bine pe stomacul plin, când acidul clorhidric este tamponat de alimente.

Penicilina V se administrează exclusiv pe cale orală, în infecții cu microbi sensibili la peniciline, dar nu este utilă decât în infecțiile ușoare sau moderate deoarece absorbția intestinală este limitată și concentrațiile sanguine realizate de penicilina V sunt mai mici decât cele realizate de penicilina G sodică sau potasică. Doza obișnuită este de 800000 U.I la 6 ore.

O primă categorie de peniciline de semisinteză o constituie **penicilinele antistafilococice**. Ele acționează asupra aceluși microbi ca și penicilina G, numai că nu pot fi distruse de penicilinaza secretată de stafilococul auriu, astfel încât aceste peniciline vor fi active și pe *stafilococii penicilinazo-secretori*. Față de ceilalți microbi, penicilinele antistafilococice au activitate mult mai slabă decât penicilina G. Deci, singura indicație a acestor peniciline o constituie infecțiile stafilococice precum furunculoza, osteomielite, septicemiile stafilococice etc.

Prima penicilină penicilinazo-rezistentă folosită a fost meticilina care are o activitate relativ slabă și nu poate fi administrată oral pentru că este distrusă de acidul clorhidric din stomac. În plus, poate provoca nefrită interstițială, motiv pentru care în prezent a fost înlocuită cu izoxazolilpenicilinele care sunt mai active decât meticilina și se pot administra oral. La noi în țară cea mai folosită izoxazolilpenicilină este **oxacilina**. Se administrează oral 2-4 g pe zi în 4 prize, putându-se ajunge în cazuri grave până la 12 g pe 24 ore. Există și sub forme injectabile. Alte

izoxazolilpeniciline sunt: cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina.

O altă grupă de peniciline de semisinteză o constituie **penicilinele cu spectru larg reprezentate de aminopeniciline**. Penicilinele cu spectru larg se numesc astfel pentru că, pe lângă microbii pe care este activă penicilina G, acestea sunt active și pe o serie de alți bacili Gram-negativ, cum ar fi *H. Influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* etc. Pe parcursul timpului s-au selectat însă multe tulpini rezistente. Menționăm că și aceste peniciline sunt distruse de penicilinaza stafilococică și că, asupra microbilor față de care este activă penicilina G în general aceste antibiotice au eficacitate mai mică. De asemenea, ele se folosesc în scheme polichimioterapice pentru eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer gastric sau duodenal.

Cea mai utilizată penicilină cu spectru larg este **ampicilina**. Pe lângă faptul că este activă asupra unui mare număr de microbi, ea se concentrează foarte bine în bilă și, ca toate penicilinele, în urină. Din aceste motive ampicilina este recomandată în colecistite, în angiocolite și în infecții urinare cu germeni sensibili.

Ampicilina rezistă la acțiunea acidului clorhidric și se poate administra oral. Doza medie este de 2-4 g pe 24 de ore. Din intestin se absoarbe între 40-60% din cantitatea administrată, ceea ce are unele consecințe: pe de o parte cantitatea neabsorbită distruge flora rezidentă în mod normal de la nivelul intestinului, producând dismicrobisme intestinale, pe de altă parte, în infecțiile grave, când este nevoie de concentrații sanguine mari, ampicilina trebuie administrată injectabil.

O altă penicilină cu spectrul larg din grupa aminopenicilinelor este amoxicilina. Proprietățile antibacteriene ale amoxicilinei sunt asemănătoare cu cele ale ampicilinei, dar, spre deosebire de aceasta, amoxicilina se absoarbe mult mai bine din intestin (peste 90% din cantitatea administrată). Din aceste motive amoxicilina, practic, nu se administrează decât oral. Pe de altă parte, absorbindu-se aproape în totalitate din tubul digestiv, nu determină dismicrobisme intestinale. De asemenea, concentrațiile sanguine realizate de amoxicilină sunt de 3 ori mai mari decât cele realizate de ampicilină, pentru aceeași doză administrată.

Aminopenicilinele prezintă o frecvență relativ mare a erupțiilor cutanate (tip rash), în special la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă.

O altă grupă de peniciline de semisinteză o constituie **penicilinele active față de *Pseudomonas aeruginosa***, microb cunoscut și sub numele de bacil piocianic (de la culoarea albăstruiie a puroiului produs la locul infecției cu acest microb). Acest germene are un trist renume datorită faptului că este rezistent la foarte multe antibiotice. Nici una dintre penicilinele discutate până acum nu reușește să-l distrugă.

Carbenicilina este activă față de piocianic, dar față de ceilalți germeni activitatea carbenicilinei este, în general, mult mai slabă decât a penicilinei G. Ca și benzilpenicilina, carbenicilina este distrusă de penicilinază, astfel încât principala ei indicație rămâne infecția cu piocianic. De fapt, carbenicilina nu este foarte activă nici față de bacilul piocianic, dar se concentrează mult în urină. Deoarece piocianicul determină mai ales infecții urinare, se poate astfel motiva utilitatea acestui antibiotic în infecțiile cu *Pseudomonas*. Pentru a înțelege cât mai bine acest fapt trebuie arătat că pentru o infecție urinară cu piocianic sunt suficiente doze de 3-4g carbenicilină pe 24 de ore, pe când în infecțiile sistemice cu acest microb sunt necesare doze de 20-40g pe 24 de ore, administrate în 6 perfuzii, ceea ce este și dificil și foarte costisitor.

Alături de carbenicilină, din clasa carboxipenicilinelor se mai folosește ticarcilina, iar din clasa ureidopenicilinelor sunt în uz piperacilina, mezlocilina și azlocilina.

O clasă aparte de peniciline o reprezintă cele **active îndeosebi pe enterobacteriacee**, care au un spectru îngust, reprezentat de bacilii Gram-negativ. Principalele molecule folosite în practică sunt mecilinamul, bacteriostatic la concentrații obișnuite, dar bactericid la concentrații urinare mari, precum și temocilina, un derivat al ticarcilinei, rezistentă la beta-lactamaze.

Inhibitorii de penicilinază sunt tot antibiotice beta-lactamice, slab active ca antibacteriene, dar utile în asociație cu alte beta-lactamine în infecțiile cu germeni secretori de penicilinază (stafilococi, gonococi, unii bacili Gram-negativ). Se fixează ireversibil de majoritatea beta-lactamazelor, pe care le inhibă. Inhibitorii de beta-lactamaze sunt

disponibili numai in asociere cu peniciline sub diferite forme farmaceutice. Spectrul antibacterian al combinațiilor este determinat de derivatul penicilinic și nu de inhibitorul beta-lactamazic. Acesta poate crește spectrul respectivului antibiotic în condițiile în care inactivarea antibioticului se datorează distrucției sale de către beta-lactamaze. Astfel de substanțe sunt acidul clavulanic, care se asociază cu amoxicilina în preparatul numit augmentin, sulbactamul, care se asociază cu ampicilina în preparatul numit sultamicilină și tazobactamul care se asociază cu piperacilina.

2. CEFALOSPORINELE

Cefalosporinele (cefemele) sunt o grupă de antibiotice beta-lactamice, similare penicilinelor din punct de vedere al structurii chimice, mecanismului de acțiune și al reacțiilor adverse. Au ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic și sunt izolate din culturile de *Cephalosporium acremonium* sau obținute prin semisinteză.

Cefalosporinele acționează bactericid, printr-un mecanism similar penicilinelor, prin fixarea pe proteine receptoare specifice (PBP), în special PBP₃. Este împiedicată sinteza peretelui celular, datorită blocării transpeptidazei peptidoglicanului și activării enzimelor autolitice din peretele celular.

După criteriile microbiologice, cefalosporinele se clasifică în patru generații (I, II, III, IV). O altă clasificare, clinică, se referă la calea de administrare, fiind împărțite în cefalosporine injectabile și cefalosporine de uz oral.

Prima generație de compuși semisintetici cuprinde, printre altele, cefalexina, cefalotina, cefradina, cefatrizina, cefadroxilul, cefazolina, cefapirina și cefazedona. Primele patru se administrează pe cale orală, celelalte parenteral. Spectrul lor antibacterian sumează de fapt spectrul de tip penicilină, oxacilină și ampicilină. Eficacitatea maximă o au asupra pneumococului, streptococului, meningococului și stafilococului auriu. Stafilococii rezistenți la metilicină și enterococul sunt inactivi la acțiunea acestor cefalosporine, precum și a celor din generația II și III.

Aceste cefalosporine nu realizează concentrații eficiente în LCR, de aceea nu sunt utilizate pentru tratamentul meningitelor.

Cefalosporinele din a II-a generație au ca reprezentanți mai importanți cefamandolul, cefoxitima, cefonicidul, cefotetanul, cefaclorul, ceforuxima, loracarbef. Ultimele două substanțe sunt active și pe cale orală, restul doar parenteral. Spectrul lor este cel însumat prin asocierea penicilină G + oxacilină + ampicilină + gentamicină + metronidazol. În comparație cu cefalosporinele de generația I, cele de generația a II-a acoperă un spectru mai larg, fiind active în plus față de acestea pe mai mulți germeni Gram-negativ, precum și pe *Bacteroides fragilis*. Totuși sunt mai puțin active decât primele substanțe asupra germenilor Gram-positiv și nu sunt active pe enterococi și *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefalosporinele din a III-a generație au ca reprezentanți mai des folosiți cefotaxima, ceftriaxona, latamoxeful, cefoperazona, ceftazidima. Mai există și alte substanțe din această grupă active pe cale orală, cum ar fi cefixima, ceftibutenul, cefetametul și cefpodoxima.

Caracteristicile majore ale acestei generații de cefalosporine sunt extinderea spectrului de activitate pe germeni Gram-negativ, pe *Citrobacter*, *Serratia marcescens* și *Providencia*, precum și pe *P. aeruginosa* (piocianic). Nu sunt active pe specii de enterobacter și au eficacitate redusă pe *S. aureus*. În plus, ele pot traversa bariera hematoencefalică, putând fi active în tratamentul meningitelor cu germeni sensibili (pneumococi, meningococi, *H. influenzae* și alți germeni Gram-negativ). Sunt antibiotice de rezervă, care sunt indicate în infecțiile grave, rezistente la alte antibiotice cu spectru mai îngust sau în septicemii, infecții intraspitalicești, infecții cu germeni necunoscuți.

Cefalosporinele din a IV-a generație sunt reprezentate de cefepimă și cefpiromă, active doar parenteral.

În comparație cu reprezentanții celei de-a III-a generații, aceste 2 substanțe sunt mai rezistente față de acțiunea beta-lactamazelor produse de *S. aureus* sau de enterobacter. Au o activitate bună asupra enterobacteriaceelor, *P. aeruginosa*, *S. aureus* și *Streptococcus pneumoniae*. În rest, utilizările lor clinice sunt asemănătoare cefalosporinelor de generația a III-a.

3. CARBAPENEMII

Carbapenemii au un nucleu beta-lactamic cu câteva diferențe structurale față de celelalte antibiotice din clasa beta-lactaminelor, fapt care le conferă rezistență față de cele mai multe beta-lactamaze (penicilinaze, cefalosporinaze, dar nu metalobetalactamaze). Au un spectru antibacterian foarte larg asupra germenilor Gram-negativ, Gram-pozitiv și anaerobi.

Imipenemul, meropenemul și recent ertapenemul sunt principalii carbapenemi utilizați în clinică. Sunt antibiotice de rezervă, fiind indicate în infecțiile grave, cu germeni multirezistenți, inclusiv secretori de betalactamaze. Se administrează pe cale injectabilă intravenoasă și au o bună penetrație tisulară precum și în lichidul cefalorahidian. Dozajul trebuie redus în insuficiența renală, datorită riscului acumulării. La concentrații plasmatice mari pot produce convulsii.

4. MONOBACTAMII ȘI TRIBACTAMII

Monobactamii au un nucleu beta-lactamic monociclic care nu este condensat cu un alt nucleu. Spectrul lor antimicrobian este îngust, asemănător aminoglicozidelor. Sunt activi asupra bacililor Gram-negativ aerobi, inclusiv față de *Pseudomonas*, și pe majoritatea celor care secretă betalactamaze. Nu au activitate împotriva microorganismelor Gram-pozitive sau a anaerobilor.

Aztreonamul este analogul sintetic al unui antibiotic produs de *Chromobacterium violaceum*. Are acțiune bactericidă de tip degenerativ. Se fixează de proteinele receptoare (PBP, în special PBP3) ale bacililor Gram-negativ, cu împiedicarea sintezei peretelui bacterian. Este indicat în septicemii, infecții urinare, pelvine, intraabdominale și respiratorii cu bacili Gram-negativ, chiar rezistenți la alte antibiotice. Deoarece are un potențial imunogenic scăzut, poate constitui o alternativă a aminoglicozidelor, penicilinelor sau cefalosporinelor la bolnavii alergici la acestea. Prin folosirea abuzivă a aztreonamului, se pot dezvolta tulpini

rezistente de *Pseudomonas aeruginosa*. Reacțiile adverse sunt minore, dar poate fi cauză de flebită și erupții cutanate. Se administrează doar parenteral, pe cale intramusculară sau intravenoasă .

Tribactamii reprezintă o altă grupă de beta-lactamine, având o structură chimică alcătuită din trei nuclee condensate. Se află în curs de experimentare clinică.

5. AMINOGLICOZIDELE

Aminoglicozidele sunt un grup de antibiotice bactericide obținute, la origine, din variate specii de *Streptomyces*, care prezintă caracteristici structurale, antimicrobiene, farmacologice și toxice asemănătoare. În funcție de specia din care au fost sintetizate, există 4 familii: **familia streptomicinei**, extrasă din *Streptomyces griseus*, care este capul de serie al clasei aminoglicozidelor, fiind prima descoperită (în 1944), **familia neomicinei**, extrasă din *Streptomyces fradiae*, **familia kanamicinei**, extrasă din *Streptomyces kanamyceticus* și **familia gentamicinei**, secretată de specia de actinomicete *Micromonospora*, izolată în 1969.

Toate aceste antibiotice sunt înrudite din punct de vedere chimic, fiind formate din două sau mai multe zaharuri (glicozide) aminate, și de aceea se mai numesc aminoglicozide.

Din familia streptomicinei a rămas în uz, în prezent, doar streptomicina care este cea mai veche și mai bine studiată aminoglicozidă. Din familia kanamicinei fac parte kanamicina, amikacina și tobramicina, din familia gentamicinei fac parte gentamicina, sisomicina și netilmicina, iar din familia neomicinei, fac parte neomicina, paromomicina, spectinomicina, ribostamicina și lividomicina.

Dintre acestea, gentamicina, tobramicina și amikacina sunt cel mai frecvent folosite în prezent în administrare sistemică. Neomicina și kanamicina se folosesc în special în aplicații topice sau pe cale orală, datorită toxicității lor sistemice ridicate.

Antibioticele aminoglicozidice au multe proprietăți comune. În primul rând, la introducerea lor în terapie aveau cam același spectru

antimicrobian: în special bacili Gram-negativ (*E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Proteus*, *Haemophilus*), bacilul tuberculozei (bacilul *Koch*), dar și coci și bacili Gram-pozitiv. Ulterior, prin folosirea abuzivă a unora dintre ele, în special a streptomicinei, multe specii microbiene au devenit rezistente.

Ele inhibă ireversibil sinteza proteică bacteriană, având acțiune de tip bactericid absolut. După difuziunea prin canalele membranei externe, sunt transportate activ transmembranar printr-un proces dependent de oxigen. Acest transport activ este inhibat în condiții de scădere a pH-ului intracelular sau de anaerobioză și crescut de către antibioticele care inhibă formarea peretelui celular, așa cum sunt penicilinele, cefalosporinele și vancomicina. Așa se explică relațiile de sinergism dintre aceste antibiotice și aminoglicozid, precum și ineficacitatea acestora din urmă pe bacteriile anaerobe. Odată ajunse intracelular, aminoglicozidele se fixează ireversibil pe subunitatea ribozomală 30S, cu inhibarea sintezei proteinei bacteriene și moarte celulară.

Rezistența este încrucișată între aminoglicozidele din aceeași familie, dar de regulă, nu este încrucișată între familii. Spre exemplu, un microb rezistent la kanamicină este rezistent și la amikacină, dar poate să fie sensibil la gentamicină. Mecanismele principale prin care bacteriile dezvoltă rezistență la aminoglicozide sunt producția de enzime care inactivează aminoglicozidele, reducerea capacității de pătrundere intracelulară a antibioticului prin modificări genetice ale proteinelor implicate în transportul acestuia precum și în menținerea gradientului electrochimic, sau alterarea proteinei receptoare de pe subunitatea ribozomală 30S.

Datorită moleculei polare, aminoglicozidele nu se absorb din tubul digestiv, dar nici nu sunt distruse local. De aceea, ele nu se administrează niciodată oral dacă se urmărește tratamentul unei infecții sistemice. Se pot administra oral, dar numai pentru tratament local, în diareele infecțioase, cu atât mai mult cu cât de regulă microbii care determină astfel de boli sunt sensibili la aminoglicozide. Dintre toate aminoglicozidele, se preferă pentru tratamentul diareelor neomicina, aminoglicozid care nu poate fi folosit sistemic din cauza toxicității sale

foarte mari.

Pentru efecte sistemice se administrează pe cale intramusculară sau intravenoasă. Deoarece nu traversează bariera hematoencefalică, nu sunt active în meningite. Pentru a realiza nivele bactericide în LCR se administrează intratecal sau intraventricular. Se concentrează în cortexul renal, motiv pentru care pe lângă eficacitatea crescută în pielonefrite cu germeni sensibili au și o nefrotoxicitate ridicată.

Arninoglicozidele **se elimină** relativ greu din organism și de aceea se administrează din 12 în 12 ore. Dozele depind de gravitatea infecției și de sensibilitatea microbului cauzator, dar și de familia de aminoglicozide. În caz de insuficiență renală este necesară o ajustare a dozajului pentru evitarea acumulării lor și deci a toxicității. Toate aminoglicozidele sunt toxice, în principal **ototoxice** și **nefrotoxice**. Toxicitatea apare mai ales în cazul terapiilor cu o durată de peste 5 zile, în doze mari, la vârstnici, la bolnavi cu afectare renală sau otică preexistentă.

Ototoxicitatea se referă la toxicitatea pentru nervul acustico-vestibular care transmite de la ureche la creier informații legate de auz (prin ramura acustică) și de echilibru (prin ramura vestibulară). Unele aminoglicozide afectează în primul rând ramura vestibulară. Astfel sunt streptomicina și gentamicina. Altele, ca neomicina, kanamicina și amikacina afectează în primul rând ramura acustică. Tobramicina nu are preferințe: afectează ambele ramuri la fel.

Toxicitatea asupra ramurii acustice se manifestă la început prin țiuitori în urechi, care sunt foarte ascuțite și foarte supărătoare. Dacă simptomul este sesizat și se oprește tratamentul, fenomenul dispare lent, într-un interval de timp cuprins între câteva zile și două săptămâni, dar fără urmări. Dacă se continuă tratamentul, apar modificări de percepție a sunetelor, la început sesizabile numai prin audiometrie, dar care pot merge până la surditate avansată.

Manifestările vestibulare debutează cu o puternică durere de cap, care durează 1-2 zile și este urmată imediat de un stadiu de labirintită acută, resimțită prin grețuri, vărsături, amețeli, care persistă 1-2 săptămâni. După acest stadiu, dacă se continuă tratamentul, urmează o liniște aparentă în cursul căreia au loc distrugerii lent progresive ale

funcției vestibulare, care determină apariția de tulburări ale mersului, ale echilibrului, ale mișcărilor în general. Manifestările acestea se instalează în aproximativ 2 luni și sunt greu reversibile. La oprirea tratamentului funcțiile se refac în 12-18 luni, dar nu complet, pot persista amețelile, mai ales cu ochii închiși și dificultăți în efectuarea unor mișcări.

Afectarea renală poate fi, de asemenea, foarte importantă. Este comună tuturor aminoglicozidelor. Din păcate însă, patologia rinichiului este mai lipsită de simptome evidente și supărătoare pentru pacient. De aceea, în vederea supravegherii funcției renale, în cursul unui tratament îndelungat cu aminoglicozide este nevoie de controlul periodic al ureei și creatininei sanguine, indicatori fideli ai funcției rinichiului.

La doze mari aminoglicozidele pot provoca **bloc neuromuscular** (efect de tip curarizant) cu risc de paralizie respiratorie (apnee). Accidentul apare în special după aplicarea pe peritoneu, în timpul intervențiilor chirurgicale.

Aminoglicozidele sunt **indicate** în infecții cu germeni sensibili la antibioticele respective. Dintre aminoglicozide, cea mai compromisă, datorită folosirii abuzive, este streptomina. Astăzi s-au selecționat foarte multe tulpini microbiene rezistente la acest antibiotic. Din fericire însă, bacilul Koch a rămas foarte sensibil la streptomina. De aceea, antibioticul este în continuare un foarte bun antituberculos. Amikacina, gentamicina și tobramicina sunt încă foarte active asupra multor tulpini microbiene, în special Gram-negativ, și sunt indicate în infecții cu astfel de germeni. Se folosesc frecvent în asocieră cu antibiotice beta-lactamice, pentru extinderea spectrului antibacterian și pentru sinergismul farmacodinamic dintre ele, discutat anterior.

Neomicina este cea mai toxică dintre aminoglicozide și de aceea se folosește oral, în diareea infecțioasă cu germeni sensibili sau în aplicații locale pe tegumente și mucoase.

6. MACROLIDELE ANTIBACTERIENE

Familia macrolidelor are drept "cap de serie" eritromicina, produsă de *Streptomyces erythreus*. Posedă un inel lactonic alifatic de dimensiuni mari, de aceea se numesc macrolide.

Unele macrolide au proprietăți antibacteriene, altele antifungice (macrolide polienice). În ultimii ani s-a introdus în terapie un număr mare de macrolide de semisinteză ca roxitromicina, claritromicina, josamicina. Compuși înrudiți structural cu macrolidele sunt azalidele (azitromicina, care conține un grup aminometil la inelul lactonic) și sinergistinele (pristinamicina). Acestea din urmă sunt alcătuite din două molecule, fiecare cu acțiune antibacteriană proprie de tip bacteriostatic, asocierea lor fiind sinergică, cu efect bactericid.

Spectrul antibacterian al macrolidelor este îngust, de tipul penicilinei, cuprinzând îndeosebi bacterii gram-pozitive aerobe (streptococ, pneumococ, bacilul tetanic, bacilul cărbunos, *Treponema pallidum*), coci Gram-negativi aerobi, bacterii anaerobe. În plus, macrolidele sunt active și pe microbi rezistenți la peniciline (*Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*). Sunt active și pe stafilococi deoarece nu sunt distruse de penicilinază.

Eritromicina, ca și celelalte macrolide, are proprietăți bacteriostatice sau bactericide în funcție de concentrația antibioticului și de spectrul microbial. Este activă și față de germenii intracelulari, realizând concentrații mari în macrofage și leucocitele polinucleare. Acțiunea este optimă la un pH alcalin, când predomină forma neionizată. Se fixează reversibil pe subunitatea ribozomală 50S și împiedică sinteza proteinelor bacteriene. Procesul de fixare este competitiv pentru eritromicină, clindamicină și cloramfenicol, fapt care poate determina interacțiuni antagonice.

Eritromicina are o biodisponibilitate relativ mică după administrare, orală care este redusă de prezența alimentelor. Eritromicina stearat, propionat și estolat sunt stabile față de acidul clorhidric din stomac. Eritromicina se elimină prin bilă și fecale, în concentrații mari.

Se administrează oral sub formă de drajeuri enterosolubile, într-o doză variabilă la adult, intr-o 1 și 2 g pe zi, fracționat la 6 ore. Eritromicina lactobionat și eritromicina gluceptat se pot introduce pe cale intravenoasă.

Eritromicina reprezintă antibioticul de primii alegere în pneumonia cu *Mycoplasma* în tratamentul bolii legionarilor (legionelloza), pneumoniei cu *Chlamydia trachomatis* la sugar, al formelor grave de enterocolită cu *Campilobacter jejuni*, în difterie, tuse convulsivă, eritasmă. Este indicată ca o alternativă a penicilinei la pacienții alergici la aceasta din urmă.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt fenomenele iritative digestive. Preparatele orale sunt deseori cauză de disconfort epigastric, care poate merge până la dureri foarte intense. Dacă se administrează intramuscular, injecția este foarte dureroasă și durerea la locul injecției poate persista câteva ore. Dacă se administrează intravenos poate fi cauză de tromboze. Administrarea intravenoasă de doze mari de eritromicină poate afecta tranzitoriu auzul. Cea mai severă reacție adversă pe care o poate produce eritromicina este hepatita colestatică, dar aceasta apare foarte rar.

7. ANTIBIOTICELE LINCOSAMIDICE

Lincosamidele sunt reprezentate de lincomicină și clindamicină.

Lincomicina este un antibiotic sintetizat de *Streptomyces lincolensis*, iar clindamicina este un derivat al acesteia. Deși structural sunt diferite față de eritromicină, ele au activitate similară acesteia, acționând bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteice bacteriene după legare pe subunitatea ribozomală 50S pe un situs comun cu eritromicina.

Ca atare, lincosarnidele, eritromicina, dar și cloramfenicolul pot intra în competiție pentru acest situs de fixare, deci nu se vor asocia. În plus, rezistența la lincosamide este încrucișată cu cea la eritromicină.

Lincomicina are o toxicitate crescută, de aceea utilizarea ei este limitată în prezent.

Clindamicina este indicată pe cale orală sau injectabilă, în special în tratamentul infecțiilor severe cu germeni anaerobi, Gram-pozitiv și Gram-negativ, în special cu *Bacteroides fragilis*. Deși este activă pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitive, clindamicina trebuie considerată un antibiotic de rezervă deoarece favorizează suprainfecția cu tulpini de

Clostridium difficile, dezvoltând o colită pseudomembranoasă gravă. Aceasta se poate trata cu vancomicină sau metronidazol.

8. ANTIBIOTICELE GLICOPEPTIDICE

Glicopeptidele sunt reprezentate de vancomicină și teicoplanină.

Vancomicina este un antibiotic produs de *Streptococcus orientalis*.

Au un spectru antibacterian îngust fiind active față de bacteriile Gram-pozitive. Au efect bactericid de tip degenerativ, printr-un mecanism asemănător antibioticelor beta-lactamice. Ele inhibă sinteza peptidoglicanilor și a fosfolipidelor, împiedicând consolidarea peretelui celulelor bacteriene. Sunt active și față de protoplăști, cărora le alterează membrana citoplasmatică.

Sunt indicate în infecțiile grave cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice, cu pneumococi rezistenți la peniciline și cefalosporine, precum și în asociere cu aminoglicozidele în infecțiile cu enterococi. Sunt de ales în infecțiile grave cu germeni Gram-pozitiv la bolnavii cu alergii la antibioticele beta-lactamice.

Vancomicina este o glicopeptidă cu masă moleculară mare. Spectrul ei de acțiune cuprinde numai bacterii Gram-pozitive aerobe. Se poate administra fie oral fie se injectează intravenos (pentru efectele sisternice). Pe lângă indicațiile menționate anterior, poate fi administrată oral în colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*. Vancomicina trebuie considerată ca un antibiotic de rezervă, cu indicații stricte, datorită riscului dezvoltării de tulpini rezistente. Astfel, enterococii rezistenți la vancomicină sunt frecvent rezistenți și la multe alte antibiotice, fapt ce reprezintă o problemă gravă de terapie a acestor infecții.

Are efect iritant local, putând determina flebite la locul injectării.

Injectarea prea rapidă a vancomicinei poate provoca o reacție anafilactică trecătoare, denumită "sindromul omului roșu" datorită eliberării de histamină printr-un mecanism non-alergic. Este ototoxică și nefrotoxică.

Teicoplanina este un glicopeptid cu acțiune similară vancomicinei dar cu o potență ceva mai mare. Se administrează doar injectabil. Are un

timp de înjumătățire lung (45-70 ore) ceea ce îi permite administrarea într-o doză unică zilnică.

9. TETRACICLINELE

Tetraciclinele sunt un grup mai mare de antibiotice cu o structură de bază comună, reprezentată de un nucleu naftacencarboxamidic cu patru cicluri care prezintă diferiți radicali, rezultând mai mulți compuși care aparțin acestei clase.

Primul compus din această grupă a fost clortetraciclina produsă de *Streptomyces aureofaciens* și introdusă în terapie în 1948. Doi ani mai târziu a fost introdusă oxitetraciclina produsă de *Streptomyces rimosus*. Stabilirea structurii chimice a celor două substanțe a făcut posibilă apariția prin semisinteză a celui mai folosit compus al acestei clase: tetraciclina.

Începând cu 1957, la structura chimică a tetraciclinelor s-a lucrat foarte mult și au apărut o serie de compuși perfecționați, cunoscuți sub numele de tetracicline din generația a II-a: demeclociclina apărută în 1959, metaciclina în 1961, doxiciclina în 1966, minociclina și rolitetraciclina în 1972.

Toate tetraciclinele acționează bacteriostatic, inhibând sinteza proteinelor bacteriene prin legare reversibilă de subunitatea ribozomală 30S a bacteriilor. Tetraciclinele pot inhiba sinteza proteică și la nivelul celulelor organismului gazdă, dar existența unui mecanism de eflux activ al antibioticului previne acumularea sa intracelulară. Inițial spectrul lor de activitate antibacteriană era larg, fiind active pe bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ aerobe și anaerobe, precum și pe așa-ziii germeni de tranziție (chlamydii, mycoplasme, rickettsii, spirochete). Prin folosirea abuzivă, nu totdeauna rațională s-au selecționat multe tulpini microbiene rezistente la aceste antibiotice. Rezistența la tetracicline este încrucișată - un microb rezistent la o tetraciclina este rezistent și la celelalte, chiar din generația a II-a. Chlamydiile, rickettsiile și mycoplasmele au rămas în continuare sensibile. Faptul este cu atât mai important cu cât împotriva acestor microbi nu există foarte multe mijloace de tratament.

Deoarece tetraciclinele au o bună penetrație intracelulară, sunt de ales în infecțiile cu bacterii intracelulare (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*) și de asemenea sunt eficiente în bruceloză, febră recurentă, holeră (*Vibrio cholerae*), tularemie (*Francisella tularensis*) și sunt avantajoase în pneumoniile atipice produse de *Chlamydia*, *Coxiella*, *Francisella*, *Mycoplasma*, *Legionella*. Pot fi utilizate cu succes în tratamentul diferitelor forme de acnee. De asemenea, pot fi utile în episoadele acute ale bronșitelor cronice, în sifilis (ca alternativă a penicilinelor la bolnavii alergici la acestea), actinomicoză, antrax, infecții cu *Yersinia*, *Listeria*, în nocardioză, dizenterie, angina Vincent. Pot fi utilizate în asociație cu alte antibiotice pentru eradicarea purtătorilor de *Helicobacter pylori*, care asociază frecvent ulcer gastric sau duodenal.

Rezistența bacteriană la tetracicline se instalează lent și este mediată plasmidic. Mecanismul cel mai important de apariție a rezistenței este creșterea activității unei pompe care transportă activ tetraciclină în exteriorul celulei bacteriene, cu reducerea astfel a concentrației sale intracelulare. Pompa proteică este codificată la nivelul unei plasmide și se transmite interbacterian prin transducție sau conjugare.

Profilul farmacocinetic diferă în funcție de substanța activă. Astfel, tetraciclinele clasice (tetraciclină, oxitetraciclină) se absorb în proporție de 70% în stomac, duoden și în prima parte a intestinului subțire. Absorbția lor este scăzută în caz de hipoaciditate gastrică, în prezența alimentelor (mai ales a produselor lactate), precum și a medicamentelor ce conțin cationi bivalenți și trivalenți (calciu, magneziu, fier, aluminiu). Cu aceste substanțe tetraciclinele formează chelați neabsorbabili. O parte din cantitatea de tetraciclină administrată oral rămâne în lumenul intestinal și modifică flora bacteriană saprofită, fapt ce poate determina frecvent dismicrobisme intestinale. Doxiciclina și minociclina, tetracicline de generația a II-a, au o biodisponibilitate superioară, de aproximativ 95%, după administrare orală. Ca atare, în comparație cu tetraciclinele clasice, nu perturbă atât de accentuat flora intestinală, dar nici nu sunt utile în diareea infecțioasă, cum este uneori tetraciclina.

Tetraciclinele se acumulează în oase și în dinți și realizează concentrații mari în lapte, datorită proprietății lor de chelare a calciului. Ele

realizează în bilă concentrării de 10 ori mai mari decât cele serice. O parte din substanța activă ajunsă în bilă este reabsorbită intestinal (circuit enterohepatic, contribuie la menținerea pentru o perioadă mai lungă de timp a unor concentrații plasmatică crescute). În plus, tetraciclinele realizează concentrării mari în organele genitale masculine și feminine, în plămâni, spută și salivă, iar minociclina difuzează bine în lichidul cefalorahidian, fapt ce o poate face utilă pentru eradicarea statusului de purtător cronic de meninococ.

Tetraciclinele clasice se elimină în proporție de 60% pe cale renală și 40% prin fecale. Spre deosebire de acestea doxiciclina nu se elimină nici pe cale hepatică nici renală, ci se elimină lent prin retrodifuzie la nivelul colonului sub formă de chelați inactivi, fără să influențeze semnificativ flora bacteriană intestinală. Ea nu se acumulează semnificativ în insuficiența hepatică și renală. Durata de acțiune este relativ scurtă pentru tetraciclinele clasice ($T_{1/2}$: 2 - 8 ore) și mai lungă pentru doxiciclină și minociclină ($T_{1/2}$ - 18 ore) ceea ce permite administrarea acestora din urmă într-o singură doză zilnică.

Tetraciclinele se administrează de regulă pe cale orală, mai rar parenteral. Aplicarea locală trebuie evitată, datorită riscului sensibilizării.

Aceste antibiotice provoacă numeroase reacții adverse. Una dintre cele mai frecvente este acumularea în dinți și în oase, datorită afinității lor remarcabile pentru ionul de calciu, faptul este foarte important la copii, putând produce colorarea dinților în galben-brun. Acumularea în oase poate conduce la inhibarea creșterii în lungime. Deci în nici un caz nu se vor administra tetracicline la copiii sub 7 ani sau la gravide, mai ales în ultimul trimestru de sarcină, când începe formarea rudimentelor dentari și a oaselor.

Tetraciclinele administrate oral sunt iritante ale tubului digestiv, putând fi cauză de jenă sau chiar de durere epigastrică, greață, vărsături. Tetraciclinele distrug flora microbiană normală și în locul ei intestinul este populat cu un microb patogen, rezistent la tetracicline dar și la alte antibiotice, numit *Clostridium difficile*, de asemenea, pot prolifera colonii de *Candida albicans* precum și alți germeni saprofiti.

Tetraciclinele pot fi de asemenea toxice pentru ficat, mai ales dacă sunt administrate în doze mari.

Preparatele vechi de tetraciclină trebuie aruncate, ele putând fi cauza unei boli grave de rinichi, cunoscută sub numele de sindrom Fanconi (tubulopatie proximală) care se manifestă prin greață, vărsături, eliminarea unor mari cantități de apă prin urină și sete intensă, cu ingerarea unor cantități de apă corespunzătoare celor eliminate. La examenul de laborator al urinei se constată pierderi mari de aminoacizi, proteine și glucoză, elemente prețioase pentru economia generală a organismului. La oprirea tratamentului simptomatologia dispare în aproximativ o lună.

În plus, tetraciclinele de generația a II-a pot provoca reacții fototoxice, deci bolnavul trebuie să evite expunerea la soare în timpul tratamentului.