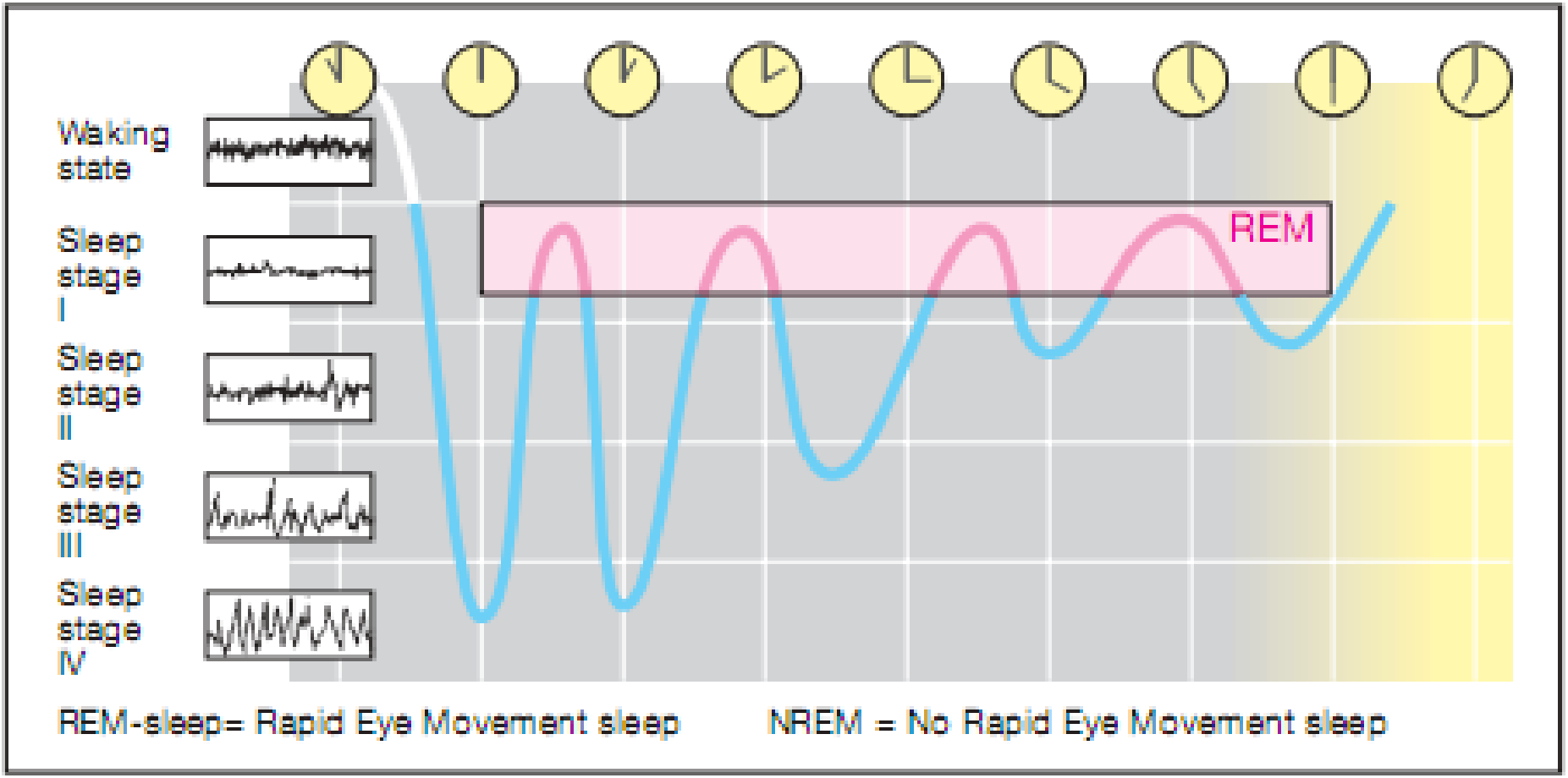
Medicamentele hipnotice, anticonvulsivante simptomatice, antiepileptice şi antiparkinsoniene. Alcoolul etilic.

Medicamentele hipnotice

Deprimante selective sau neselective ale SNC, care la doze terapeutice hipnotice favorizează sau forţează instalarea unui somn asemănător celui fiziologic

Stuctura somnului



Succession of different sleep phases during night rest

Medicamentele hipnotice

I. Benzodiazepinele

- *Flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam, oxazepam,*
- *Temazepam, triazolam, ketazolam, midazolam, estazolam*

II. Barbituricele

- *Barbital, fenobarbital, amobarbital, butabarbital,*
- *Ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital*

III. Nebenzodiazepinele

- *zopiclon, zolpidem, zaleplon*

IV. *Agoniştii receptorilor melatoninici:*

- *melatonină, ramelteon, tasimelteon;*

V. *Antagoniştii orexinei:*

- *suvorexant, almorexant*

Hipnoticele

VI. H1-antihistaminicele

- *Difenhidramină, doxilamină, prometazină, cloropiramină*

VII. Diverse grupe

- **Antidepresivele:** *amitriptilină, trazodonă, doxepină* **etc.**
- **Anxioliticele:** *diazepam, clordiazepoxid, clonazepam*
- **Sedativele :** *preparatele de valeriană, pasifloră, talpa-gâştei* **etc.**
- **Neurolepticele:** *olanzapină, clorpromazină, levomepromazină, droperidol etc.*
- ***Derivaţii GABA: oxibat de sodiu, fenibut;***
- ***Derivaţii alifatici: cloralhidrat, bromizoval etc.***

VIII. Preparatele combinate

- **diazepam+ciclobarbital (*reladorm*) *etc.***
- *fenovbarbital+sedative (corvalol, extraveral, valocordin, barboval etc);*
- *doxilamină+sedative (bioson, corvaltab extra)*

CLASIFICAREA HIPNOTICELOR DUPĂ DURATA ACŢIUNII

I. SCURTĂ (Instalarea 10-15 min,Durata 2-5 ore, T ½ 2-10 ore)

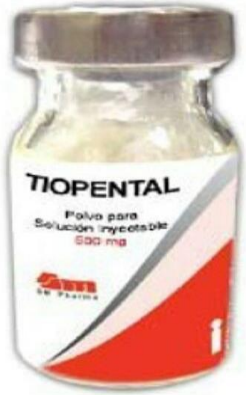
- **brotizolam, triazolam, temazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbital, secobarbital, pentobarbital, zolpidem, zopiclonă, zaleplon, melatonină**

II. MEDIE (instalarea 20-40 min, durata 4-7 ore, T ½ 10-40 ore)

- **nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, butabarbital, ramelteon, suvorexant.**

III. LUNGĂ (instalare 40-60 min, durata 8-12 ore, T ½ 30-90 ore)

- **Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.**



Barbituricele ca hipnotice

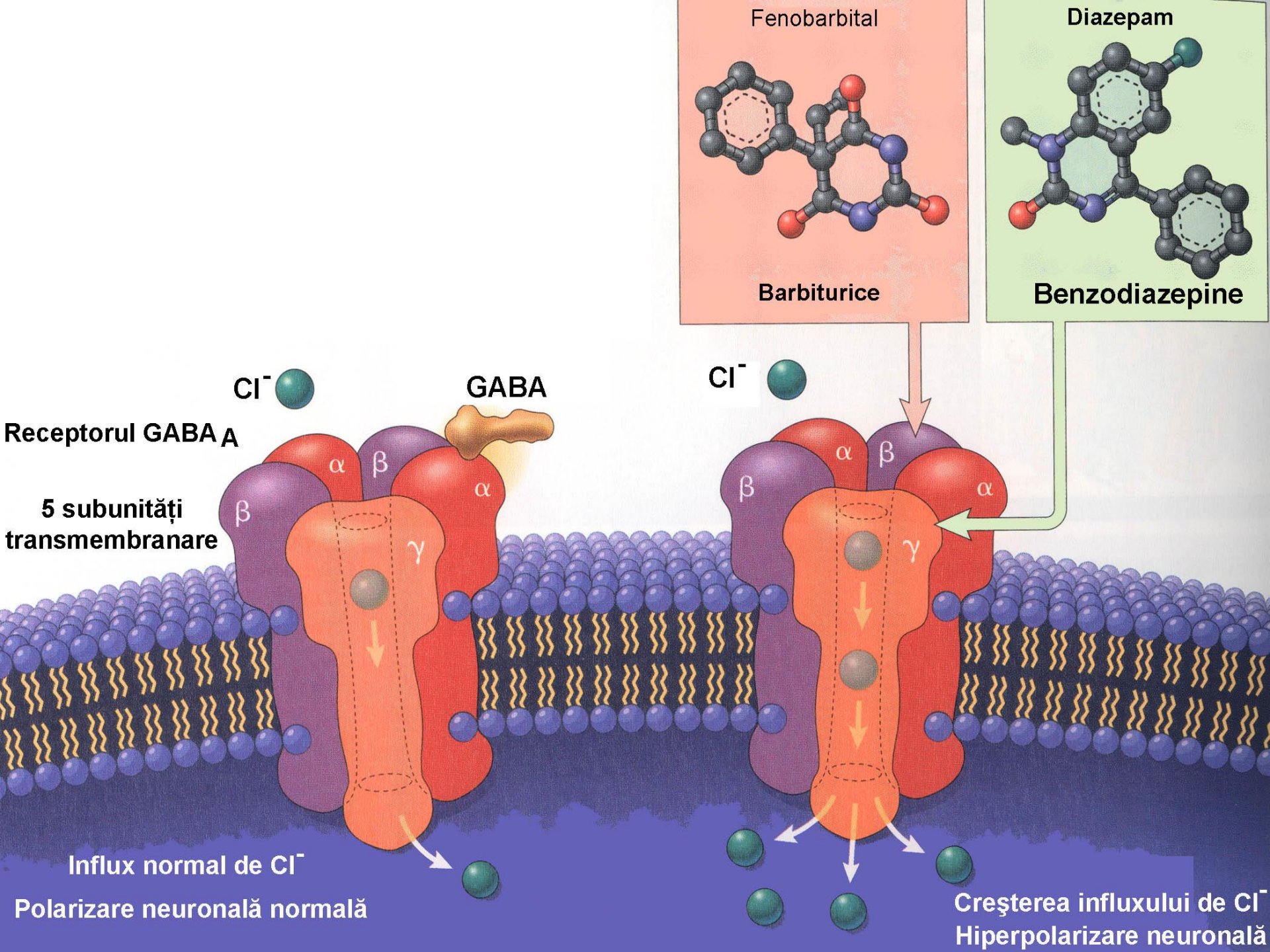
FARMACODINAMIA BARBITURICELOR

A. Mecanismul de acţiune

I. influenţa asupra sistemelor GABA-ergice prin mecanism:

- **alosteric: Fixarea cu un sediu diferit de cel al benzodiazepinelor cu inducerea modificărilor în receptorii GABA.**
- **mimetic: la concentraţii mari barbituricele pot acţiona şi ca GABA-mimetice,**
- **facilitarea şi prelungirea efectelor GABA.**
- **eliberarea şi împiedicarea recaptării GABA.**

Ca urmare are loc deschiderea canalelor de Cl-, influxul lor în celulă şi hiperpolarizarea membranei.


Fenobarbital
Barbiturice
Diazepam
Benzodiazepine
Cl⁻
GABA
Cl⁻
Receptorul GABA A
5 subunități transmembranare
α
β
α
β
γ
α
β
α
β
γ
Influx normal de Cl⁻
Polarizare neuronală normală
Creşterea influxului de Cl⁻
Hiperpolarizare neuronală

Mecanismul de acţiune

II. acţiunea asupra altor sisteme neurotransmiţătoare:

- **diminuarea acţiunii depolarizante a glutamatului şi altor mediatori excitatori din SNC;**
- **abolirea excitaţiilor noradrenergice şi colinergice (la doze anestezice) cu micşorarea eliberării mediatorilor;**
- **modificarea proprietăţilor membranelor în afara sinapselor ce pot contribui la efectul deprimant central.**

III. La nivel celular:

- **barbituricele inhibă oxidarea glucozei şi piruvatului,**
- **decuplează fosforilarea de procesul de oxidare,**
- **micşorează consumul de oxigen cu 50%, îndeosebi când sunt folosite ca anestezice generale şi numai cu 10% în timpul somnului.**

B. Efectele barbituricelor.

1. Efectul hipnotic este rapid, efectiv chiar şi în cazurile rebele, dar somnul indus de barbiturice variază de cel fiziologic.

- El se caracterizează prin:

a) creşte durata totală a somnului;

b) creşte faza somnului lent cu diminuarea celei rapide →modificarea raportului dintre acestea;

c) accelerarea procesului de adormire, de instalare a somnului;

d) prelungirea stadiului II (somnului superficial) a somnului lent cu micşorarea parţială sau marcată a stadiilor III şi IV;

e) reducerea numărului trezirilor nocturne;

f) prezenţa de postacţiune şi rebound la suspendarea preparatelor.

B. Efectele barbituricelor.

2. Efectul sedativ - relevant la doze mici circa a 1/5 sau a 1/10 parte din doza hipnotică (vezi tema respectivă).
3. Efectul anticonvulsivant - manifestat prin combaterea şi/sau preîntâmpinarea convulsiilor de diferită geneză. La baza acestuia stau mecanismele de acţiune ale barbituricelor cu potenţarea structurilor inhibitoare ale SNC asupra musculaturii striate.
4. Efectul anestezic general - caracteristic la dozele mari ale barbituricelor, îndeosebi pentru tiobarbiturice cu durata ultrascurtă.
5. efect de inducţie enzimatică - ↑ activitatea enzimelor cit.P450 cu intensificarea metabolismului meducamentelor, inclusiv a barbiturivelor. Majorarea activităţii glucuronil transferazei cu conjugarea bilirubinei şi unor medicamente

INDICAŢIILE BARBITURICELOR

- **tratamentul hiposomniilor;**
- **atenuarea sindromului psihovegetativ în stările spastice ale tubului digestiv, hipertensiunea arterială, spasme coronariene, astm bronşic, greaţă, vomă;**
- **stările de agitaţie psihomotorie în intoxicaţii sau supradozarea excitantelor SNC, simpatomimeticelor etc.;**
- **tratamentul epilepsiei;**
- **tratamentul convulsiilor simptomatice;**
- **ca coleretic în colecistite cu stază;**
- **ictere congenitale cronice (cu majorarea bilirubinei neconjugate);**
- **sindromul Jilber şi Crigler-Naiara;**
- **icterul neonatal (utilizat la mamă şi nou-născut).**

Contraindicaţiile barbituricelor

- insuficienţa hepatică şi renală severă;
- graviditatea;
- hipotensiunea arterială;
- alcoolismul cronic;
- caşexia;
- leziuni miocardice grave;
- porfiriile hepatice;
- insuficienţa respiratorie avansată;
- ateroscleroza marcată.
- Barbituricele trebuie utilizate cu precauţie la vârstnici din cauză riscului apariţiei de stări convulsive.

Efectele adverse

- **efect postacţiune:** slăbiciune, buimăcială, somnolenţă, reducerea capacităţii de muncă, dispoziţiei şi mai rar fenomene de excitaţie psihomotorie (la bătrâni, la debilităţi şi în prezenţa durerii), încordare motorie (la bătrâni), vertij, cefalee, polialgii;
- **fenomenul rebound** manifestat prin:

a) restabilirea dereglărilor de somn ca pînă la tratament sau chiar mai pronunţate;

b) creşterea duratei numărul de cicluri a somnului rapid inhibat;

c) restabilirea lentă a somnului stabil (treziri nocturne frecvente, somn superficial (II-III stadiu) cu visuri) ce face impresia că bolnavul nu s-a odihnit;

d) excitaţie, spaimă, oboseală, micşorarea capacităţi de muncă.

- **dependenţa medicamentoasă: psihologică, psihică şi fizică** (deprindere, toleranţă, sindrom de abstinenţă).
- **depresie, dereglări somatice şi neurologice.**
- **reacţii alergice.**

FARMACOCINETICA BARBITURICELOR

Absorbţia

- este **bună la administrarea orală, rectală şi intramusculară.**
- **absorbţia este mai mare la folosirea înainte de masă, îndeosebi pentru sărurile de sodiu.**
- **Distribuţia este dependentă de gradul de liposolubilitate.**
- **durată scurtă şi medie, cu o liposolubilitate mai mare, se cuplează mai intens cu proteinele circa 45-70%, cele de durată lungă - de la 5% la 40-60%.**
- **difuzează neuniform în toate ţesuturile şi lichidele organismului, în dependenţă de intensitatea circulaţiei sanguine, liposolubilitate şi afinitatea faţă de ţesuturi.**
- **Concentraţii mari: în ficat şi rinichi, → în muşchi şi plămâni.**
- **În creier nu se disting concentraţii mai mari ca în alte ţesuturi.**
- **Difuziunea este mai rapidă pentru barbituricele de durată scurtă şi medie datorită lipofilităţii, iar pentru cele de durată lungă este mai lentă.**
- **la un pH-sanguin acid difuziunea în ţesuturi creşte.**
- **traversează placenta cu concentraţii în sângele fetal egale cu cele din sângele matern.**
- **În proporţii mici se determină în laptele mamei şi doar urme în sudoraţie şi scaun.**
- **Pentru preparatele mai liposolubile (pento, - ciclo-, seco- şi amobarbital) este caracteristic procesul de redistribuire**

Farmacocinetica barbituricelor

Metabolismul barbituricelor în ficat prin :

- **oxidare cu formarea de metaboliţi inactivi, polari.**
- **secundar prin N-dezalchilarea şi hidroliza heterociclului pirimidinic.**
- **Fenobarbital - conjugarea cu acidul glucuronic cea mai importantă cale de metabolizare**
- **La utilizarea repetată metabolismul barbituricelor creşte datorită inducţiei enzimatice şi se intensifică scindarea altor substanţe medicamentoase**

Eliminarea barbituricelor se face :

- **urină sub formă de metaboliţi sau neschimbată (filtrare glomerulară şi reabsorbţie tubulară) dependente de fluxul urinar şi pH-urinei.**
- **Preparatele de durată scurtă şi medie eliminarea sub formă de metaboliţi,**
- **la fenobarbital şi, îndeosebi, barbital sub formă nemodificată.**
- **eliminarea barbituricelor, îndeosebi celor de durată lungă se intensifică la alcalinizarea urinei sau diurezei forţate**
- **$T_{0.5}$ - 8-50 ore preparate de durată scurtă şi medie, 60-120 ore de durată lungă.**

Intoxicaţia acută cu barbiturice

- primul loc după cauzele suicidale.
- Doza letală: 1-3 g - preparatele de durată scurtă şi medie
  5-10 g - de lungă durată

Simptomele se instalează peste 10-60 min

A. fază de precomă – cu vorbire incorectă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greaţă, vomă sau aşa numitul sindrom de "ebrietate barbiturică".

B. Coma se instalează brusc, este liniştită şi profundă.

- relaxarea musculară, areflexie osteotendinoasă şi cutaneomucoasă,
- bradipnee, hipotensiune arterială până la colaps, pupilele dilatate (mai rar mioză), hipotermie, oligurie, leziuni buloase ale pielii, sudoraţie, inhibiţia centrului respirator.

După gravitate se disting următoare stadii ale intoxicaţiei cu barbiturice:

I – uşor – somnolenţă fără dereglări ale respiraţiei şi cardiovasculare.

II – mediu se asociază dereglări ale respiraţiei şi cardiovasculare (fără colaps şi respiraţie Cein-Stoches).

III – grav – toate simptomele enumerate mai sus + complicaţii.

Intoxicaţia acută cu barbiturice

Tratamentul:

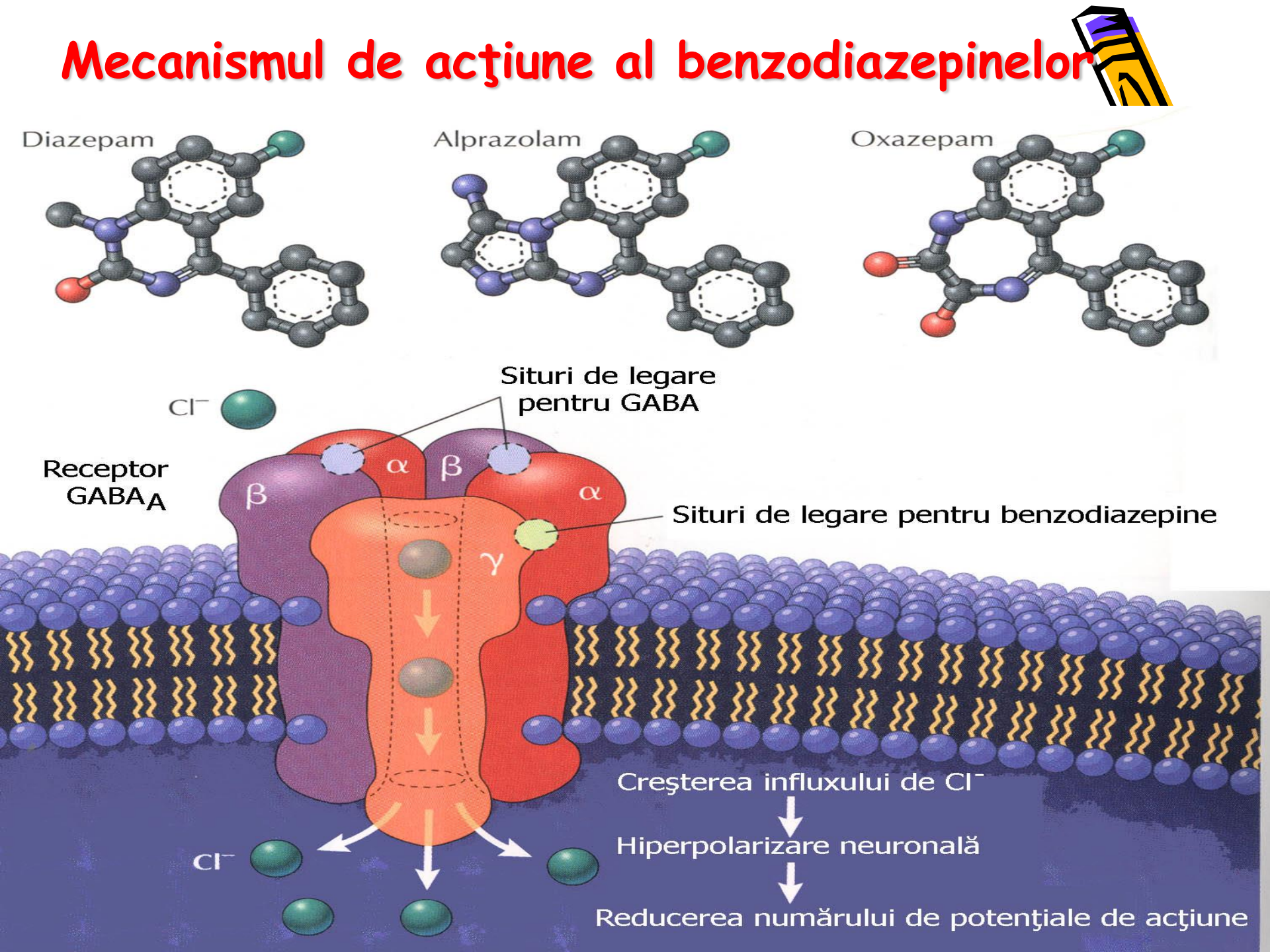
- lichid abundent şi provocarea vomei (dacă bolnavul este în conştiinţă);
- aspiraţie traheală, intubarea şi respiraţie asistată;
- în hipotensiune – noradrenalină, hidrocortizon în sol. 5% glucoză;
- alcalinizarea urinei – pentru accelerarea eliminării lor (Na2HCO3, manitol);
- hemodializa sau hemoperfuzia;
- analepticele respiratorii (bemegrid, lobelină, cafeină) nu sunt indicate;
- antibioticoterapia reduce frecvenţa complicaţiilor infecţioase.

•Benzodiazepinele ca hipnotice

Mecanismul de acţiune al benzodiazepinelor

- **Alosteric: Benzodiazepinele + rec. benzodiazepinici sediu specific al γ -subinităţii a GABA-A receptorilor → induc modificări conformaţionale a receptorilor GABA-A faţă de mediatorul său cu deschiderea canalelor Cl → influxul acestora în celulă → hiperpolarizarea membranei.**
- **Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarţei cerebrale, hipocampului,sistemului limbic, hipotalamusului, substanţei nigra, scoarţei cerebeloase şi măduvei spinării.**

Mecanismul de acţiune al benzodiazepinelor



Efectul hipnotic al benzodiazepinelor

- **produc impresia unui somn profund;**
- **↓ latenţa instalării somnului;**
- **↑ timpul total al somnului (mai ales când acesta este micşorat);**
- **↑ pragul de trezire şi ↓ numărul de treziri nocturne;**
- **↓ durata stadiului 1, iar cele folosite ca tranchilizante – o prelungesc.**
- **↑ durata stadiului 2 al somnului lent;**
- **↓ stadiul 3 şi mai ales 4;**
- **↓ durata somnului rapid numai la dozele mari. În unele dereglări de somn, precum şi la bolnavii nevrotici sau psihotici, este posibilă chiar prelungirea somnului rapid;**
- **cantitatea şi ritmul secreţiilor hormorale din timpul somnului (hormonului de creştere, prolactină, hormonului luteinizant) nu sunt modificate;**
- **suspendare tratamentului după administrarea permanentă, timp de câteva săptămâni, determină un rebound al somnului rapid şi al celui cu unde lente, dar fenomenul variază pentru diferite benzodiazepine;**

Indicaţiile benzodiazepinelor

- tratamentul hiposomniilor;
- în tratamentul bolilor somatice, sindrom premenstrual, colopatii etc. (datorită efectului sedativ şi tranchilizant);
- tratamentul epilepsiei şi convulsiilor simptomatice (tetanos, eclampsie, la alcoolici etc);
- premedicaţie (pregătirea preoperatorie şi preanestezică, îngrijirea postoperatorie);
- neuroze;
- inducerea, menţinerea sau completarea anesteziei generale;
- delirium tremens, abstinenţa, stări confuzionale la alcoolici.

Reacţiile adverse ale benzodiazepinelor

- efect postacţiune – e cu mult mai puţin pronunţat ca la barbiturice;
- fenomenul rebound – e mult mai slab ca la barbiturice;
- dependenţa medicamentoasă – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranţa şi dependenţa psihică, sindromul de abstinenţă e rar şi minor);
- mai frecvente: slăbiciune, ataxie, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greaţă, vomă, diaree, modificări ale gustului;
- mai rar: creşterea în greutate, diminuarea libidoului şi tulburări menstruale;
- dereglări cognitive
- stări paradoxale la bătrâni (excitaţie, iritabilitare etc.).

Farmacocinetica benzodiazepinelor

Absorbţia

- este bună din intestin, dar viteza diferă după cum urmează: diazepam = medazepam = tiazolam > oxazepam, lorazepam şi alte benzodiazepine > clordiazepoxid (4 ore).
- la administrarea rectală ea este rapidă mai ales la copii în soluţii,
- după cea i/m – lentă şi inegală.
- Injectarea i/v duce la crearea rapidă a concentraţiilor mari.

Distribuţia

- se cuplează intens cu proteinele 85-99% (flurazepamul mai puţin),
- difuzează bine în creier, trec prin placentă şi în lapte.
- Vd este mare 1-3 l/kg
- se constată fenomenul de redistribuire, îndeosebi pentru preparatele liposolubile

Farmacocinetica benzodiazepinelor

Metabolismul

- este extensiv în ficat prin oxidare microzomială şi glucuronoconjurare.
- Majoritatea benzodiazepine formează metaboliţi activi.
- Glucuronoconjugarea are loc pentru unele preparate iniţiale (oxazepam, lorazepam) şi metaboliţii activi

Eliminarea

- benzodiazepinele şi produsele de metabolizare se elimină preponderent pe cale renală.
- O parte din cantitatea administrată se elimină prin secreţie biliară, reabsorbându-se din intestin, cu participarea în ciclul enterohepatic ce explică apariţaia unui al doilea pic al concentraţiei plasmatice, după câteva ore de la ingerarea unor benzodiazepine.

DERIVAŢII NEBENZODIAZEPINICI CA HIPNOTICE

Zopiclon, Zolpidem şi zaleplon

Mecanismul de acţiune: stimulează sistemele GABA datorită fixării de unul din sediile de legare ale acestora la nivelul receptorului GABA-ergic.

Efectul hipnotic:

- **grăbeşte instalarea somnului,**
- **↓numărul trezirilor nocturne,**
- **↑ durata şi ameliorează calitatea somnului, practic nu modifică stadiile somnului.**

Zolpidem şi zaleplon – nu au practic efect anxiolitic, miorelaxant şi anticonvulsivant.

Zopiclon - posedă efect hipnotic, sedativ, anxiolitic, miorelaxant şi anticonvulsivant.

Nebenzodiazepinele

Zolpidem, zaleplon

Reacţii adverse:

- Rar - ameţeli, cefalee, greaţă, diaree, sedare reziduală.
- Dozele mari pot produce stări confuzionale la bătrâni. ocazional insomnie de rebound Potenţialul de dependenţă este relativ mic.

Farmacocinetica:

- Se absoarbe repede şi complet din intestin.
- Cmax - 1-2 ore după administrarea pe stomacul gol.
- Se metabolizează în ficat, metaboliţii fiind inactivi.
- T0.5 ≈ 2.5 ore, mai mult la vârstnici şi hepatici.
- se administrează oral câte 10 mg înainte de culcare, la bolnavii în vârstă, la hepatici doza de 5 mg.

Zopiclon

Reacţii adverse: somnolenţă diurnă reziduală,

- senzaţie de amar şi uscăciune în gură, hipotonie musculară,
- amnezie anterogradă, senzaţie ebrioasă, rar – iritabilitate, cefalee, astenie.

Farmacocinetica: Se absoarbe repede din tubul digestiv.

- Se metabolizează în ficat → N-oxid activ şi unul N-metilat inactiv.
- Nu produce inducţie enzimatică.
- T0.5 - 5 ore şi 4.5 ore pentru metabolitul activ. (↑ la bătrâni şi cirotici).
- Dozele zopiclonei - 7.5 mg, la bătrâni şi hepatici – 3.75 mg.

Agoniştii receptorilor melatoninici melatonina, ramelteon, tasimelteon

Farmacodinamia

- Manifestă afinitate selectivă (de 4-6 ori mai mare) faţă de rec.MT1 şi MT2 ce controlează stare de somn-veghe;

Mecanismul de acţiune

- Interacţionează cu MT1 , MT2 –receptorii membranari cuplaţi cu G-proteinele → contribuie la activarea diferitor sisteme de semnalare a celulelor şi sinteza mesagerilor secundari — AMPc, cu modificarea concentraţiei ionilor de calciu.
- Melatonina se poate cupla cu calmodulina şi nemijlocit a influenţa efectele calciului prin interacţiunea cu enzimele (adenilatciclaza, fosfodiesteraza), precum şi cu proteinele structurale
- Melatonina se poate cupla cu receptorii nucleari cu modificarea expresiei genelor factorilor de transcripţie şi proteinelor efectoare, ce determină ritmurile circadiene ale organismului:

Agoniştii receptorilor melatoninici

Efectul hipnotic:

- Restabileşte şi menţine un somn fiziologic
- ↓ latenţa instalării somnului (procesul de adormire);
- Nu influenţează fazele 3 şi 4 ale somnului lent;
- Ameliorează procesele de adptare la un nou fus orar;
- Ameliorează dispoziţia de dimineaţă;
- Produce visuri imprsionante;

Efectele pleiotrope:

- ❖Reglează ritmurile biologice;
- ❖termoreglator;
- ❖anxiolitic
- ❖antidepresiv
- ❖antioxidant
- ❖imunomodulator
- ❖reglează dezvoltarea sexuală.
- ❖Reglarea TA nocturne;
- ❖Euglicemiant (micşorarea glicemiei a jejiun)

Agoniştii receptorilor melatoninici

Indicaţiile:

- **Dereglări de somn**

✓ Se preferă pentru inducerea somnului (în hiposomnia iniţială)

✓ Nu se recomandă pentru menţinerea somnului în insomnia cronică

✓ Dereglările somnului în situaţiile de stres, schimbul fudului orar, sctivitatea în schimburi

✓ Dereglările de somn în neuroze, patologia cerebrovasculară şi psihosomatică;

- **Pentru adaptare la modificarea ritmurilor biologice**

Reacţiile adverse:

o Cefalee, somnolenţă

o Nasofaringită

o efectul de postacţiune şi fenomenul rebound minor

Antagonişti receptorilor orexinei

Farmacodinamia

- Suvorexantul este un antagonist reversibil al rec. orexinei tip A şi B şi inhibă activarea sistemului excitator cu inducerea şi menţinerea somnului;

La pacienţii cu dereglări de somn :

- a redus latenţa somnului ;
- a crescut timpul total al somnului (↑ somnului REM) fără a reduce numărul de treziri ;
- nu s-a semnalat efectul de postacţiune şifenomenul rebound;

Antagonişti receptorilor orexinei

Indicaţiile:

- **Inducerea somnului**
- **memţinerea somnului**

Reacţiile adverse:

- **somnolenţa, cefalee, ameţeli şi vise anormale (dependente de doză);**
- **fatigabilitate, xerostomie**
- **simptome ale narcolepsiei (paralizia somnului, somnolenţă excesivă în timpul zilei, tulburări de conducere, halucinaţii hipnagogice)**
- **Nu s-a constatat fenomenul rebound şi de suspendare**

Farmacocinetica

- **Se absoarbe rapid**
- **Cmax – pste 2 ore**
- **Se metabolizează preponderent prin CYP 3A4 şi nesemnificativ prin CYP 2C19;**
- **Metaboliţii nu sunt activi**
- **T0,5 – 12 ore**
- **Se elimină preponderent prin tubul digestiv şi urină**

Principiile de tratament al hiposomniilor

A. In functie de momentul manifestarii:

- Hiposomnie iniţială cu dificultate de adormire (anxietate) – hipnoticele cu durată scurtă de acţiune
- Hiposomnie intermitentă cu somn discontinuu (stări depresive) - hipnoticele de durată lungă sau medie
- Hiposomnie terminală, cu trezire precoce (varstnic) - hipnoticele de durată lungă

Anticonvulsivantele simptomatice

I. Apartenenţa de grup:

1.benzodiazepinele: *diazepam, fenazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, etc*

2.barbituricele: *tiopental, metohexital, fenobarbital, barbital, etc.*

3. derivaţii GABA: *oxibat de natriu*

4. anestezicele locale: *lidocaină*

5. derivaţii alifatici: *cloralhidrat*

6. preparatele de magneziu: *magneziu sulfat*

7. neurolepticele: *droperidol, clorpromazină, talamonal*

8. miorelaxantele periferice: *tubocurarină, anatruxoniu, pancuroniu, etc.*

Anticonvulsivantele simptomatice

II. După influenţa asupra centrului respirator:

1. preparatele ce mai slab inhibă centrul respirator:

   - *benzodiazepinele, derivaţii GABA, anestezicele locale, neurolepticele;*

2. preparatele ce puternic inhibă centrul respirator:

   - *barbituricele, derivaţii alifatici, magneziu sulfat, miorelaxantele periferice.*

BENZODIAZEPINELE CA ANTICONVULSIVANTE SIMPTOMATICE

- **cele mai efective în convulsiile de diferită geneză.;**
- **activează structurile GABA-ergice de la nivelul hipocampului;**
- **deprimarea procesului de difuziune subcorticală a descărcărilor convulsive;**
- **↓ implicarea structurilor piramidale şi neuronilor cerebelului în descărcările convulsive;**
- **dozele mari inhibă motoneuronii măduvei spinării (efectul miorelaxant central).**
- **pentru jugularea convulsiilor mai raţional i/v, mai rar i/m, rectal;**
- **pentru profilaxie i/m, rectal, oral**

BARBITURICELE CA ANTICONVULSIVANTE SIMPTOMATICE

- **activează structurile GABA-ergice din SNC, îndeosebi la nivelul hipocampului, căilor piramidale, scoarţei etc.;**
- **efectul protector asupra creierului în caz de hipoxie circulatorie prin:**

➢ **antagonizarea acţiunii radicalilor liberi,**

➢ **acţiunea mebranostabilizatoare,**

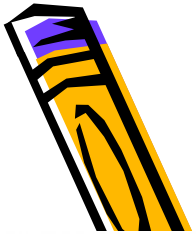
➢ **preîntâmpinarea dezvoltării edemului intracelular şi ↑ presiunii intracraniene.**

- **utilizarea în abolirea convulsiilor de diferită geneză;**
- **influenţa negativă asupra centrilor vitali (respirator şi mai puţin cardiovascular);**
- **mai frecvent i/m sau s/c, rar i/v pentru jugularea convulsiilor, iar oral şi rectal pentru profilaxia convulsiilor**

DERIVAŢII GABA CA ANTICOVULSIVANTE SIMPTOMATICE

- **inhibă eliberarea mediatorilor stimulatorii din membrana presinaptică prin excitarea receptorilor GABA-B;**
- **blochează transmisia postsinaptică prin influenţa asupra receptorilor GABA-A;**
- **manifestă acţiune antihipoxantă şi neuroprotectoare;**
- **efect hipnotic, anestezic general, antişoc;**
- **contribuie la înlăturarea acidozei intracelulare prin influxul ionilor de kaliu în celulă şi substituirea celor de hidrogen.**
- **poate creşte presiunea arterială şi efectul vasoconstrictor al catecolaminelor;**
- **se administrează intravenos lent sau mai bine prin perfuzie, intramuscular şi intern.**

ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (miorelaxantele centrale)



1. Benzodiazepinele

– *diazepam, fenazepam, tetrazepam.*

2. Agoniştii GABA

– *fenibut, baclofen.*

3. Derivaţii de benzoxazonă

– *clorzoxazona, miolgina*

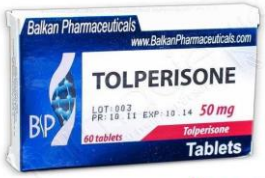
4. Carbamaţii – *meprobamat*

5. diverse – *mefenezina, tolperison (midocalm), tizatidină (sirdalud)*

farmacie.md

benzodiazepinele ca miorelaxante centrale

- **inhibă reflexele spinale mono- şi polisinaptice;**
- ***acţiunea se exercită asupra substanţei reticulate, dar îndeosebi asupra măduvei;***
- **efectul miorelaxant se datorează creşterii inhibiţiei presinaptice spinale, probabil printr-o acţiune GABA-mimetică indirectă cu hiperpolarizarea membranei;**
- ***este posibilă şi stimularea eliberării endogene de GABA;***
- **S-a constatat diminuarea răspunsului α-motor la acţiunea glutamatului, eliberat din terminaţiunile presinaptice;**
- ***Efectul miorelaxant poate fi corelat cu efectul tranchilizant;***
- **relaxarea musculară este relevantă la doze relativ mari, care provoacă o deprimare semnificativă a SNC, însoţită uneori de ataxie;**
- ***la doze mari intervine şi o acţiune de deprimare a transmisiei neuro-musculare.***



Indicaţiile:

- **tensiune psihică, însoţită de hipertonie musculară;**
- ***diferite stări spastice de natură neurologică sau reactivă, îndeosebi cele reumatice*;**
- **stări spastice prin leziuni spinale;**
- ***la bolnavii cu spasme flexoare intermitente dureroase;***
- **uneori la hemiplegici;**
- ***la copii cu infirmitate motorie cerebrală*.**

Preparatele din diverse grupe.

Tizanidina

- **inhibă căile polisinaptice mai ales la nivelul măduvei, atribuită blocării acţiunii aminoacizilor ca neurotransmiţători la nivelul sinapselor neuronilor intercalari;**

Indicaţiile:

- **pentru combaterea spasmelor musculare dureroase, în spondiloze;**
- **după intervenţii chirurgicale pentru hernie pe disc sau osteoartita şoldului;**
- **stări spastice de origine neurologică (scleroză multiplă, accidente cerebrovasculare, mielopatie cronică.**

PREPARATELE ANTIEPILEPTICE
CLASIFICAREA

EPILEPSIILE GENERALIZATE

- **CRIZELE MAJORE**
  - fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, ac.valproic, valproatul de Na
- **CRIZELE MINORE**
  - etosuximida, trimetadionă, acidul valproic, valproatul de sodiu, clonazepam
- **CRIZELE MIOCLONICE**
  - fenobarbital, acidul valproic, valproat de sodiu, clonazepam
- **CRIZELE AKINETICE**
  - clonazepam, nitrazepam
- **STAREA DE RĂU EPILEPTIC** (status epileptic)
  - diazepam, clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoină sodică

PREPARATELE ANTIEPILEPTICE CLASIFICAREA

- **EPILEPSIILE PARȚIALE (simple şi compuse)**

– *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină*

clonazepam, acidul valproic, valproatul de sodiu, gabapentină, lamotrigina, levetiracetam, vigabatrină, sultiam

II.După utilizarea clinică

- **preparate de prima linie (de bază) – *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, diazepam, etosuximidă.***
- **preparate de linia a doua (de rezervă) – *acetazolamida, lamotrigin, vigabatrină, gabapentină, trimetadioină, sultiam etc.***

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE ANTIEPILEPTICELOR

- **ACŢIUNE MEMBRANOSTABILIZATOARE**
  - **blocarea canalelor de sodiu cu împiedicarea depolarizării membranare** – ***fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, fenobarbital în doze mari;***
  - **blocarea canalelor de calciu tip T din creier cu împiedicarea depolarizării** – ***etosuximidă, trimetadionă, fenobarbital în doze mari;***
  - **deschiderea canalelor de clor cu influxul lor în celulă şi hiperpolarizarea membranei** – ***benzodiazepinele, barbituricele***
- **ACUMULAREA DE GABA PRIN BLOCAREA RECAPTĂRII SAU METABOLIZĂRII ŞI FACILITĂRII ACŢIUNII**

Acidul valproic, valproatul de sodiu, fenitoină, vigabatrină, gabapentină.

- **ANTAGONISM CU ADENOZINA ÎN CREIER** – ***carbamazepină.***
- **ÎMPIEDICAREA ELIBERĂRII NEUROMEDIATORILOR STIMULATORI** **(glutaminatul etc.)** – ***lamotrigina, fenitoina, acidul valproic, carbamazepina.***
- **INHIBIŢIA CARBOANHIDRAZEI DIN FOCARUL EPILEPTIC**

Acetazolamida, sultiam.

FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR

- absorbţia este bună, la majoritatea rapidă cu unele excepţii (fenitoină, fenobarbital);
- biodisponibilitatea mare, în fond peste 90%;
- concnetraţia maximă după o priză peste 3-8 ore, cea stabilă timp de 10-15 zile;
- cuplarea cu proteinele plasmatice este semnificativă pentru fenitoină, diazepam, acidul valproic, acetazolamida şi neînsemnată pentru celelalte antiepileptice.

FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR

- metabolismul are loc exclusiv şi intensiv în ficat;
- gabapentina, felbamat, acetazolamida nu se supun metabolismului;
- în procesul metabolismului o bună parte din antiepileptice (primidona, diazepam, carbamazepina, trimetadiona) formează metaboliţi activi;
- unele preparate (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, diazepam) sunt într-o măsură sau alta inductoare enzimatice;
- eliminarea remediilor antiepileptice are loc prin urină sub formă de metaboliţi şi doar unele (gabapentina, acetazolamida, felbamat) sub forma neschimbată;
- $T_{0,5}$ - de la 2 până la 90 ore (15-50 ore.)

CLASIFICAREA ANTIPARKINSONIENELOR

A. Preparatele dopaminergice

1. Preparatele ce restabilesc fondalul de dopamină

- Levodopa, droxidopa
- preparatele combinate: levodopa+benserazida (madopar) , levodopa+carbidopa (sinemet, zimox, nakom)

2. Agoniştii dopaminergici

a) cu acţiune directă – bromocriptina, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol

b) cu acţiune indirectă :

- inhibitori selectivi ai MAO-B - selegilina
- inhibitorii COMT – tolcapon, entacapon
- cresc eliberarea dopaminei din membrana presinaptică – amantadina, memantina, carmantadina, bemantan.

CLASIFICAREA ANTIPARKINSONIENELOR

B. Preparatele colinolitice (colinoblocantele centrale):

- **Trihexifenidil, biperiden, prociclidina, pridinol, benactizina, dietazina, orfenadrina**

C. Preparatele ce inhibă receptorii NMDA - glutamatergici

– **amantadina, bemantan etc.**

D. Adjuvante

- **H1- antihistaminicele, tranchilizantele, miorelaxantele centrale, antidepresivele, antiinflamatoarele nesteroidiene, colinoliticele periferice, β-adrenoliticele, nimodipina etc.**

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE ANTIPARKINSONIENELOR

- ***levodopa predecesor al dopaminei care penetrează bariera hematoencefalică şi sub acţiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC în dopamină restabilind astfel fondalul de dopamină;***
- **agoniştii dopaminergici cu acţiune directă stimulează D2-receptorii din SNC cu imitarea efectelor dopaminei;**

Dopaminomimeticele cu acţiune indirectă:

- ***selegilina, blochează MAO-B, enzimă responsabilă de inactivarea dopaminei, cu acumularea şi prelungirea acţiunii mediatorului respectiv;***
- ***amantadina creşte eliberarea şi/sau diminuie recaptarea dopaminei;***
- ***amantadina blochează receptorii NMDA-glutamatergici corticali cu diminuarea acţiunii stimulatorii excesive a acestora asupra neostriatumului în cazul deficitului dopaminei;***
- ***la amantadină poate fi importantă şi acţiunea M-colinoblocantă centrală, precum şi cea neuroprotectare.***
- **Preparatele colinolitice blochează preponderent colinoreceptorii din SNC, diminuând astfel tonusul crescut al sistemului colinergic datorită disbalanţei dintre acesta şi cel dopaminergic;**

- Alcoolul etilic

Acţiunea locală a alcoolului

- **acţiune astringentă — deshidratarea epiteliului pielii**
- **acţiune iritantă — excitarea terminaţiunilor nervoase senzitive de moleculele lipofile ale alcoolului capabile să penetreze rapid în straturile profunde ale pielii cu senzaţii de impunsături, hiperemie**
- **acţiune anestezică locală — pierderea sensibilităţii după iritare**
- **acţiune bactericidă/antiseptică — coagularea proteinelor şi deshidratarea bacteriilor**
- **Alcoolul de 96 % manifestă efect maxim în mediul hidric, iar cel de 70 % în mediul proteic, datorită unui efect astrigent mai slab, dar cu o capacitate de penetrare mai mare starturile profunde ale pielii, glandelor sudoripare şi pienale**

Acţiunea reflexă a alcoolului

- Prin acţiunea iritantă produce reflexe segmentare ce ameliorează troficitatea ţesuturilor cu efect analgezic şi
- La utilizarea internă alcoolul:

- În concentraţii mici produce creşterea frecvenţei respiraţiei şi FCC, fluctuaţii ale TA.
- În concentraţii mari produce bradicardie, micşorarea TA, vomă, spasmul pilorusului, inhibarea respiraţiei

Utilizarea alcoolului în medicină

- **Profilaxia decubutusurilor şi formarea bulelor în combustii (96 % alcool).**
- **În degerături (comprese, fricţiuni – alcool 20 — 40 %).**
- **Analgezie în combustii;**
- **Analgezie în nevralgia trigemenului, cancer inoperabil (96 % alcool în trunchiurile nervoase şi ganglioniii simpatici).**
- **Sterilizarea instrumentariului chirurgical (96 % alcool);**
- **Prelucrarea mâinilor chirurgului şi câmpului operator (70 % alcool);**
- **Bronşite, radiculopatii (comprese), otite (picături otice) (20 —40%)**
- **Extragent şi conservant a principiilor active din plante**
- **Stimularea apetitului şi restabilirea capacităţilor funcţionale a TD în perioada de reconvalescenţă (concentraţii slabe sub formă de vinuri seci, bere limitat şi în cantităţi mici).**
- **Alimentarea parenterală în situaţii critice (50 — 70 g/zi – 100g etanol - 700 kkal).**
- **Profilaxia suprarăcelilor (după revenirea în încăpere – în cantităţi mici)**

Alcoolul etilic - SNC

- **acţiune similară cu anestezicele generale inhalatoare → acţiune analgezică, excitantă, anestezică şi paralizantă.**
- **Comportamentul în starea de ebrietate este multilateral, variat şi individual, dar caracterozat prin:**
- **survine o stare cu dereglarea diferenţierii, atitudinii faţă de mediu şi acţiunile proprii ies de sub control,**
- **se suprapreciază persoana proprie, apoi survine somnul.**
- **Se evidenţiază următoarele legităţi ale acţiunii etanolului asupra SNC:**

a) dereglarea percepţiei senzoriale; se modifică percepţia culorilor, scade acuitatea vizuală şi adaptarea ochilor la lumină.

b) reducerea capacităţii de prelucrare a informaţie; dereglarea alegerii răspunsului adecvat mai ales în situaţie complicate; sporeşte numărul greşelilor,

c) suferă considerabil memoria operativă,

d) în cazul majorării dozei survine amnezia perioadei de ebrietate;

e) dereglarea coordonării mişcărilor şi a reacţiilor psihimotorii:

- sporeşte şi mai mult numărul greşelilor;

- scade automatismul reacţiilor, apare starea impulsivă.

Alcoolul etilic - scv

- **Chiar în doze mici exercită efect cardiotoxic, cauzat de:**

a) hipoxia miocardului datorită dereglării microcirculaţiei cu zone de micronecroze ;

b) acţiunea toxică directă asupra contractilităţii şi metabolismului miocardului ;

c) tulburarea reglării neurohormonale a activităţii şi metabolismului cordului în rezultatul eliberării catecolaminelor, activării lipolizei.

La nivelul circulaţiei sangvine:

- **↑ agregarea trombocitelor şi eritrocitelor, → trombusurilor → derelarea microcirculaţiei în ţesuturi.**
- **Dezvoltarea precoce a aterosclerozei cerebrale cu hipoxia creierului, hemoragii punctiforme şi tromboze → lezarea neuronilor,**
- **Pe fondalul ebrietăţii puternice sunt posibile accidente grave ale circulaţiei cerebrale.**

Alcoolul etilic - Tubul digestiv

Stomac

Modificarea secreţiei gastrice:

- 3-12% - măreşte secreţia, aciditatea totală şi conţinutul acidului clorhidric;
- 15-20% - stimulează secreţia HCl, însă din cauza acţiunii iritante provoacă hipersecreţia mucozităţii.
- 25-50% - înhibă secreţia gastrică, micşorează capacitatea digestivă şi hipersecreţia mucozităţii.
- 60-96% - acţiune cauterizantă asupra mucoasei.

Utilizarea repetată a alcoolului etilic duce mai întîi la stări hiperacide, apoi hipoacide şi favorizează dezvoltarea cancerului.

Pancreas

- Se afectează partea endocrină, iar la utilizarea cronică se dezvoltă pancriatită cronică şi atrofia pancriasului.

Ficatul

- În procesul oxidării alcoolului etilic, glucidele şi lipidele sunt excluse din metabolism, → se depun în hepotocite → steatoza;
- creşte sinteza colesterolului → ateroscleroza
- o parte din grăsimi se transformă în corpi cetonici şi lipoproteine → cetoacidoză

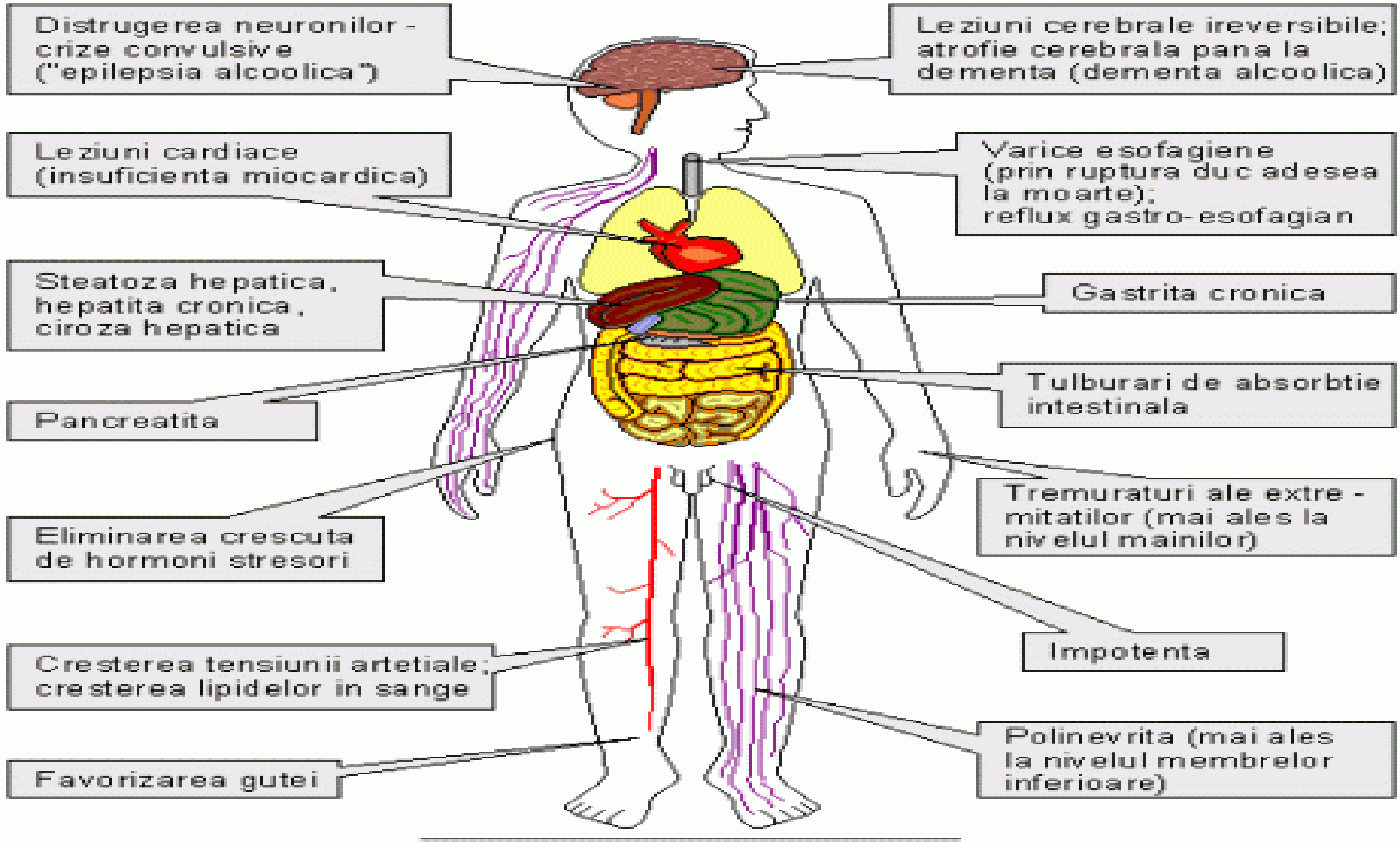
La aceasta contribue şi activarea sistemelor hipofizo-adrenal şi simpato-adrenal.

- Consecinţele acţiunii hepatotoxice se manifestă prin triada:

steatoză → hepatită → ciroză.

Consumului exagerat de alcool pe termen lung – alcoolismul cronic.

Efectele alcoolului asupra organismului



Absorbţia alcolului etilic

- cantităţi mici se absorb prin mucoasa cavităţii bucale şi esofagului ;
- circa 20% în stomac şi 80% în intestinul subţire
- la folosirea ocazională are loc spasmul pilorului cu reţinerea evacuării din stomac. Datorită acţiunii iritante asupra mucoasei survine voma;
- la utilizarea permanentă evacuarea din stomac nu este modificată, voma nu survine, absorbţia este maximă ;
- absorbţia depinde de concentraţia alcoolului.

a) mai intens se absoarbe alcoolul folosit în concentraţii mici, în stare caldă şi care conţine CO_2;

b) în concentraţii mari se absoarbe mai lent datorită acţiunii astringente, vasoconstrictoare şi a dereglării evacuării din stomac;

- pe stomacul gol se absoarbe în 30-80 minute, după mîncare - în 90-180 minute.

Distribuţia alcoolului etilic

- Alcoolul etilic e foarte bine solubil în apă şi moderat în lipide;
- Penetrarea depinde de gradul hidratării ţesutului şi concentraţiei grăsimilor.
- distribuţia are loc timp de 1-1,5 ore când concentraţia în sânge e mai mare ca în ţesuturi;
- are tropism înalt faţă de creier, datorită hidratării înalte, vascularizării bogate şi afinităţii specifice a lipidelor
- concentraţia în creier creşte chiar şi în timpul eliminării, fapt prin care se explică acţiunea de lungă durată asupra SNC în comparaţie cu dinamica lui în sânge;
- alcoolul crează concentraţii superioare în prostată, testicule şi spermă;
- penetrează bine bariera placentară;
- gradul concentraţiei în intoxicaţii;

I - uşoara - 0,5-1,5 mg% (0,006-0,015g/l)
II - medie - 1,5-2,5 mg% (0,015-0,025g/l)
III - gravă - 2,5-3,5 mg% (0.025-0,035g/l)
IV - foarte gravă - 3,5-6,0 mg% (0,035-0,06g/l)
V - letală - 6,0 mg% (> 0,06g/l)

Metabolismul alcoolului etilic

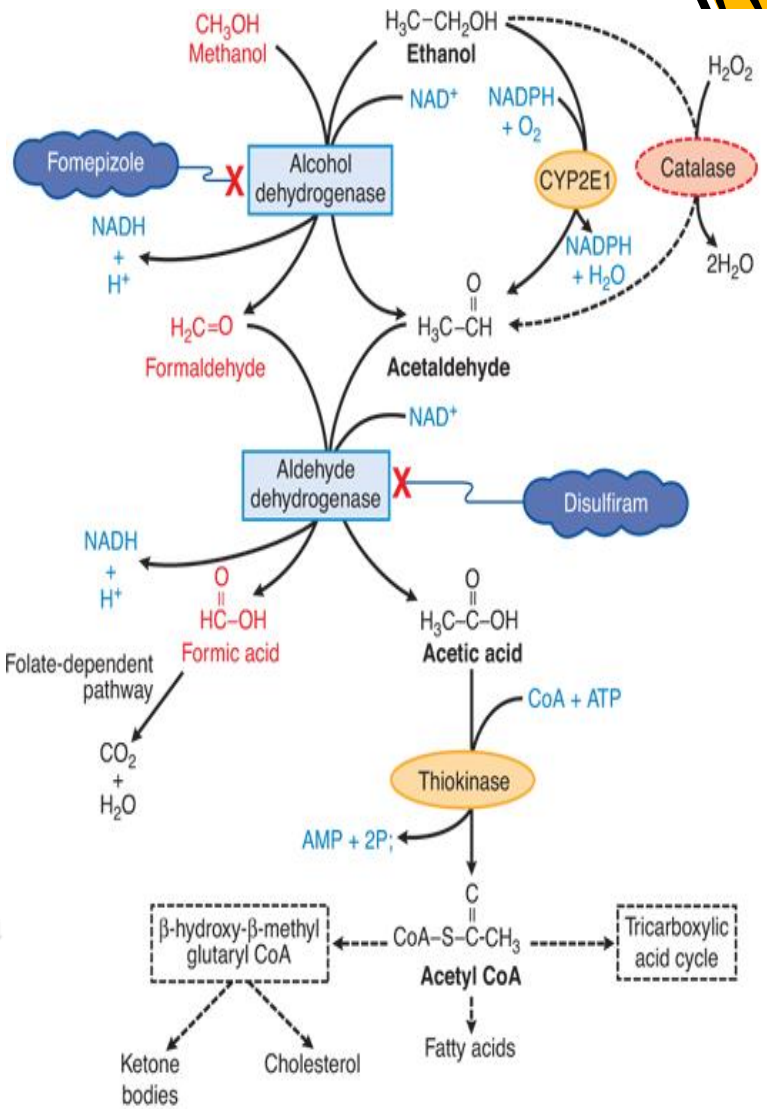
- 90% alcool etilic se oxidează şi 10% se elimină sub formă neschimbată;
- 70-80% din alcoolul metabolizat se oxidează în ficat, restul în rinichi, plămîni, creier;
- metabolismul decurge prin 3 căi:

a) alcooldehidrogenazei şi NAD până la acetaldehidă în citozolul hepatocitelor;

b) sistemului oxidativ microzomial nespecific cu participarea citocromului P-450 (CYP 2E1) în ficat, în deosebi la potatori.

c) catalazei, oxidazelor şi peroxidazelor tisulare.

- metabolitul acetaldehida 60% se oxidează în afara ficatului cu participarea acetaldehiddehidrogenazelor tisulare cu formarea acetil-CoA, care ulterior se utilizează în procesele energetice, de sinteză a lipidelor şi colesterolului.



Source: L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ed.
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu alcool

- Eliminarea alcoolului din stomac (antivomitive (apomorfina etc.) în caz că bolnavul este în cunoştinţă)
- În caz de absenţa conştiinţei – spălături gactrice cu soluţie 2 % $NaHCO_3$
- Carbunii activi slab adsorb alcoolul.
- Efectuează hemodializa pentru accelerarea eliminării alcoolului

Tratament simptomatic:

- $NaHCO_3$ - în caz de acidoză;
- Glucoză şi fructoză 1,6-difosfat în caz de hipoglicemie (acestea intensifică metabolismul alcoolului prin alcooldehidrogenază cu reoxidarea HAD•H în HAD+)
- Corecţia dereglărilor electrolitice ($CaCl_2$, panangină – asparaginat de K şi Mg).
- Inhalarea oxigenului şi respiraţia asistată în hipoxie.
- Naloxon i/v – antagonist al opioidelor.
- Substituenţii plasmatici şi prednisolon sau dexametazonă (menţinerea funcţiilor vitale)
- Diureza forţată (furosemid, manitol)
- Ameliorarea proprietăţilor antitoxiice ale ficatului (hepatoprotectoare: silimarină, esenţiale, vitaminele gr.B, C şi E)

Alcoolul – sindromul de SEVRAJ

- Linia 1=Benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune

– Lorazepam sau oxazepam pt. pac. cu boli hepatice (necesita monitorizari mai frecvente)

- Rezerva: benzodiazepine cu durata mai lungă de acțiune (Ex. clordiazepoxidul)
- Medicație adjuvantă: beta-blocante, clonidina, fenotiazinele si anticonvulsivantele

Preparate aprobate în tratamentul dependenței de alcool

A. Aprobate de FDA și UE:

Antagoniștii receptorilor opioizi - naltrexona,

Antagoniștii NMDA receptorilor - acamprosat,

Inhibitorii acetaldehidei - disulfiram;

B.Ne aprobate de FDA (parțial UE):

- **Anticonvulsivante: topiramat, gabapentina, pregabalina;**
- **Agoniștii GABA: baclofen,**

De perspectivă:

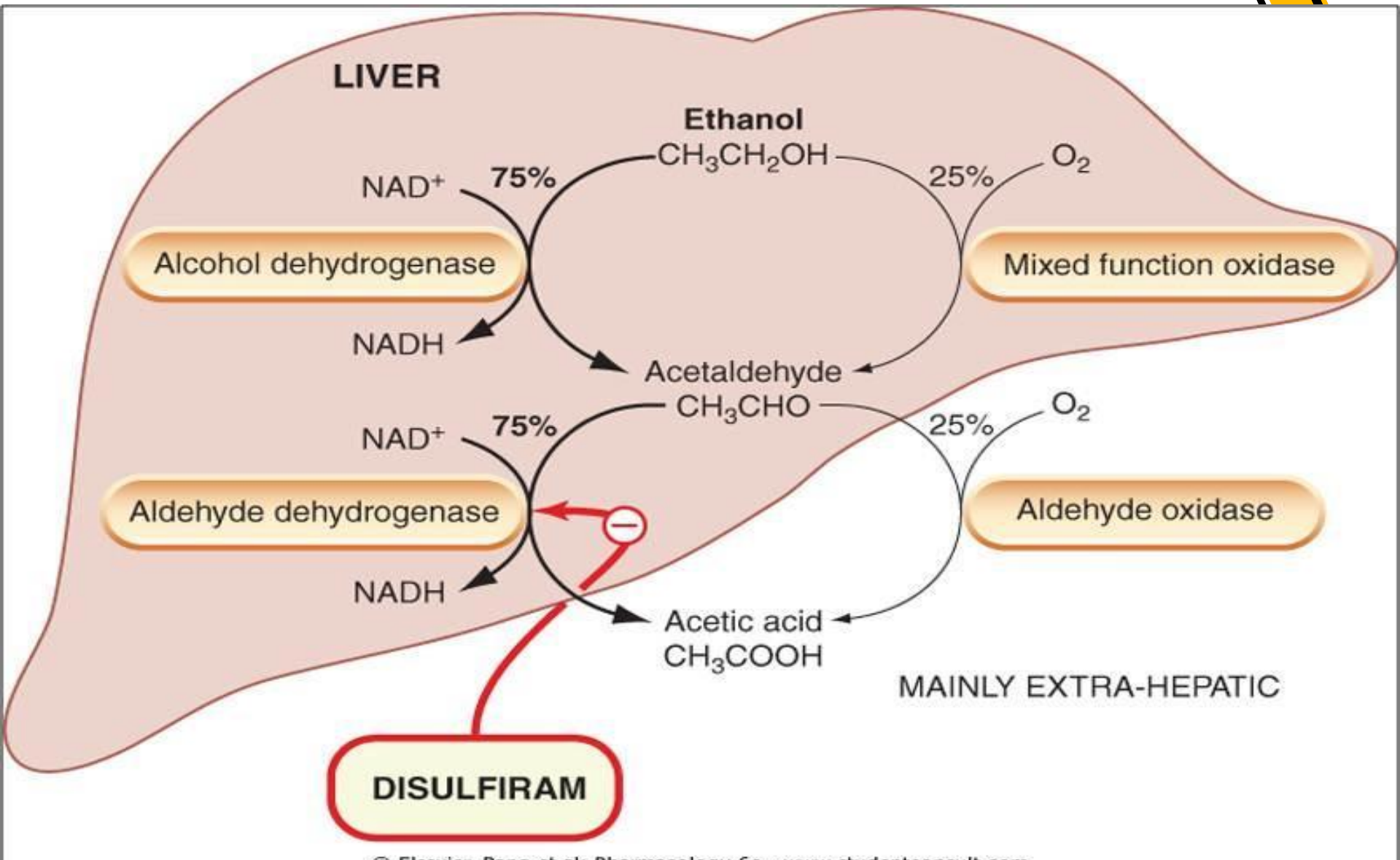
- **Antipsihotice - aripiprazol, cvetiapina, care are multiple acțiuni farmacologice (în principal asupra dopaminei și receptorii serotoninergici),**
- **Anridepresive:**

a)inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei: fluoxetina, sertralina;

b)Inhibitorii neselectivi: duloxetina, venlafaxina;

- **Antagoniștii receptorilor opioizi: nalmefen;**
- **Antagoniștii serotoninergici: ondansetron;**
- **Alfa-1-adrenoblocantele: prazosina, doxazosina,**
- **Antagoniștii receptorilor NMDA : memantina;**

Mecanismul de acţiune al disulfiramului



Disulfiramul (Antalcool, Antabuse, Aversan, Abstinil),

- Asociat cu alcoolul, disulfiramul produce efecte adversede tipul celor:
  - respiratorii (dispnee, tuse),
  - digestive (greţuri, vome),
  - circulatorii (hiperemia tegumentelor, senzaţia de caldură, tahicardie, HTA),
  - nervoase (cefalee pulsatilă).

  Asocierea repetată (zilnic sau la 2 - 4 zile) permite stabilirea unui reflex condiţionat negativ, util in tratamentul alcoolismului.

  Disulfiramul:
- se absoarbe rapid şi complet,
- Are o rată lentă de biotransformare şi eliminare,
- Efectul apare după 3-4 ore şi atinge intensitatea maximă după 12 ore,
- fenomenele de intoxicaţie acetaldehidică pot să apară după consumul de alcool, la 4-5 zile de la administrarea disulfiramului.

Medicamente ce provoacă reacţii de tip disulfiram

Disulfiramul (teturam, antabus, esperal etc.), utilizat pentru tratamentul alcoolismului, care are un şir de efecte caracteriatice:

- tremor, spaimă, dispnee,
- tahicardie, hiperemia feţei, bufeuri de căldură,
- hipertermie,

iar la doze mai mari de alcool se poate dezvolta:

- hipotensiunea arterială,
- paliditatea, confuzie,
- cardialgii, inschemii ale miocardului şi creierului,
- convulsii etc.,

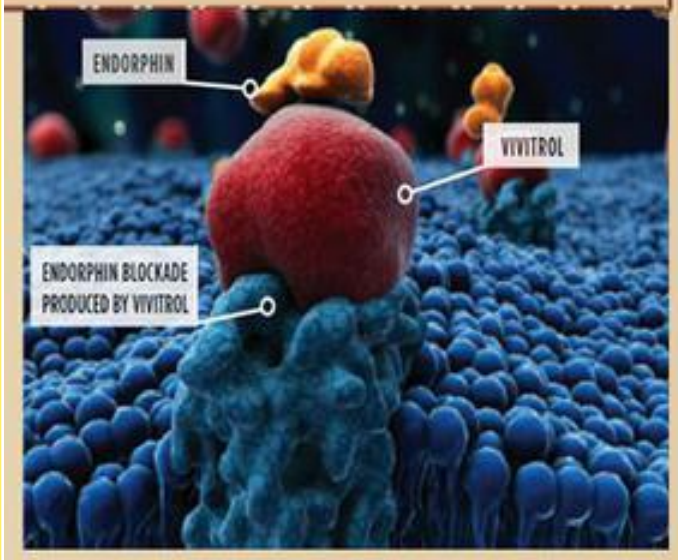
care survin într-un timp scurt după asociere şi nu ca consecinţă a efectului alcoolului de a doua zi.

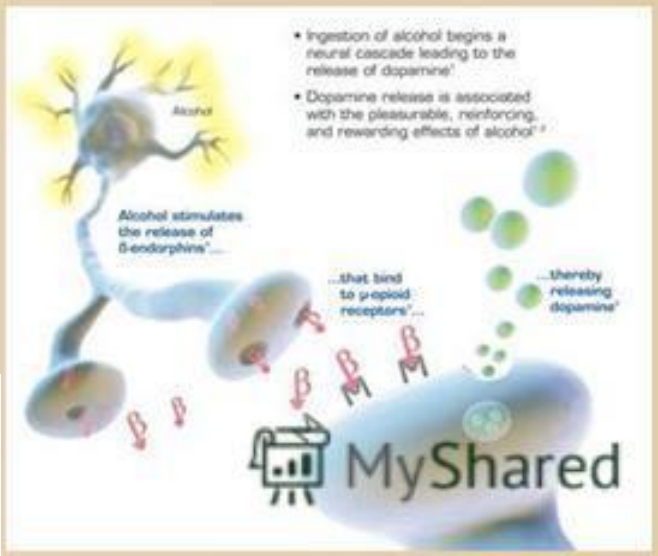
Medicamente ce produc reactii de tip disulfiram

- Antivirale - abacavir
- Antibibacteriene:
- ✓ Cefalosporine - cefamandol, cefmetazol, cefonicid, cefoperazonă, cefotetan, ceftriaxon, cefuroxim, moxalactam
- ✓ Amfenicoli – Cloramfenicol;
- ✓ Sulfamide combinate - Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)
- ✓ Antifungice – griseofulvina, ketoconazol,
- ✓ Antituberculoase - hidrazine (izoniazida);
- ✓ Der. de nitrofuran - furazolidona, nitrofurantoina;
- ✓ Der. de nitroimidazol - metronidazol, ornidazol, tinidazol, benznidazol;
- ✓ Antiprotozoice – mepacrina;
- Nitraţii organici – nitroglicerina;
- Diuretice: acid etacrinic;
- Imunodepresive macrolidice – pimecrolimus, tacrolimus;
- Antiandrogenii - nilutamida;
- Analgezice-antipiretice – fenacetina;
- Antiinflamatoare nesteroidiene – fenilbutazona;
- Alfa-adrenoblocante – fentolamina, tolazolina;
- Beta-adrenoblocante – propranolol;
- Sulfoniluree antidiabetice - clorpropamida, glibenclamida, gliburida, tolbutamida;

Mecanismul de acțiune al naltrexonei

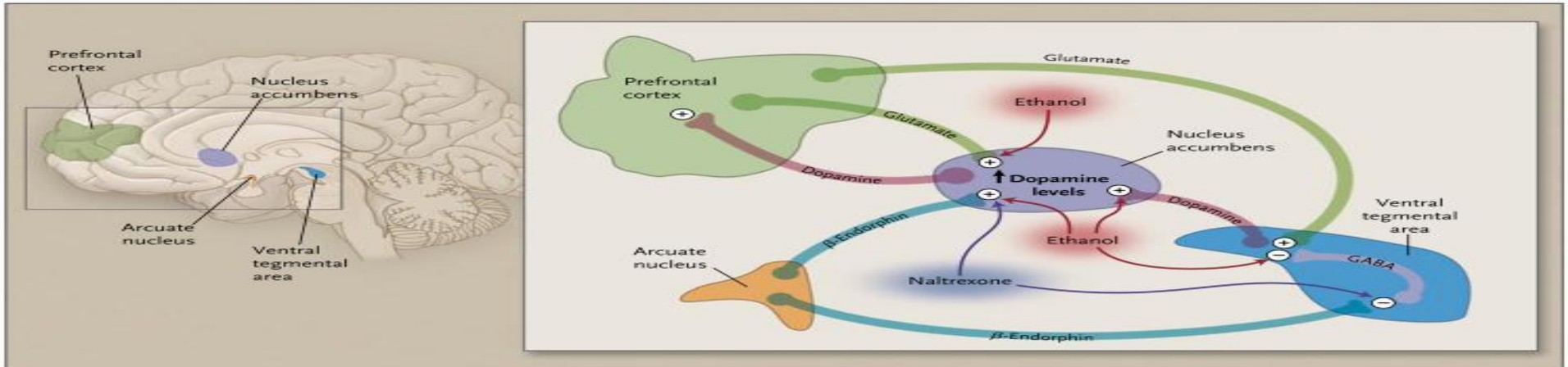
Naltrexona blocheaă μ-receptorii din neuronii dopaminergici din sistenul limbic (modulează emoțiile, dorința) ⇒ alcoolul și opioidele nu vor acționa asupra acestor receptori ⇒ nu se va elibera dopamina responsabilă de utilizarea repetată și atracția patologică ⇒ treptat se va diminua dorința de utilizarea a alcoolului sau opioidelor





Naltrexona

- antagonist al receptorilor opioizi μ și κ;
- antagonismul căilor opioide către nucleul accumbens și reduce cantitatea de dopamină eliberată;
- blochează efectele opioidelor endogene, eliberate de alcool, și împiedică eliberarea dopaminei⇒ reduce euforia și pofta de mâncare;
- Împiedică eliberarea de dopamină indusă de alcool ⇒ reduce astfel efectul intoxicant al alcoolului.
- utilizat pentru gestionarea tulburărilor și este eficient pentru a reduce consumul de alcool și dorința;
- reduce frecvența și intensitatea consumului de alcool,
- reduce riscul de recidivă la consumul intens de alcool
- reduce numărului de băuturi și a zilelor de consum intens de alcool
- extinde ratele de abstinență;



Mecanismul de acțiune al acamprosatului

- modularea activității funcționale a mai multor sisteme de neurotransmițători:

❖ scăderea hiperexcitabilității neuronale prin suprimarea activității sistemelor glutamatergice (mediată de receptorii N-metil-D-aspartat) și diminuarea funcției canalelor de calciu;

❖ stimularea neurotransmisiei GABAergice inhibitoare;

❖ suprimarea activității sistemelor de neurotransmițătoare opioide;

❖ stimularea activității serotoninergice;

❖ inhibarea activității noradrenergice;

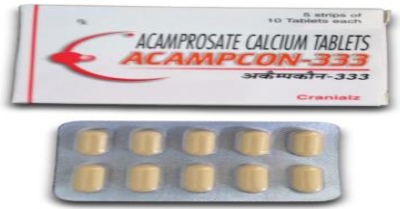
❖ inhibarea acetaldehidei;

❖ stabilizarea membranelor;

❖ neutralizarea radicalilor liberi.

Acamprosat (acetilhomotaurinat de calciu)

- o perioadă mai lungă de abstinență de la alcool;
- rate mai mari de abstinență completă;
- un timp mai lung înainte de prima băutură de alcool;
- mai eficient în menținerea simptomelor de sevraj la pacienții care s-au abținut înainte de începerea tratamentului
- o creștere a numărului de zile de reținere a utilizării alcoolului.



Contraindicațiile și reacțiile adverse ale acamprosatului

- Contraindicații:
  - Sensibilitate individuală la medicament,
  - graviditatea și lactația,
  - pacienți cu insuficiență renală și hepatică severă,
  - copii și persoane în vârstă
- Reactii adverse:
  - diaree (la 7-20% dintre pacienți)
  - Mai rar, dureri abdominale, greață, vărsături, amețeli, somnolență, cefalee

Interacţiuni alcool medicamente

- **Excitantele SNC + alcool:** tahicardie, somnolență, amețeli, convulsii;
- **antialergice + alcool:** stare de somnolență, amețeli, risc de supradozaj;
- **antidepresive + alcool:** ↑TA, somnolență, depresie, ↓ funcției motorii;
- **antibiotice + alcool:** reducerea efectului medicamentului, greață, cefalee, tahicardie, agravarea infecțiilor;
- **anxiolitice + alcool:** efect sedativ, ↑TA, depresie;
- **cafeină + alcool:** reducerea efectului alcoolului, ↑ riscul intoxicării periculoase cu acesta;
- **antitusive + alcool:** amețeli, somnolență, efecte negative asupra sistemului nervos, respirator și cardiac;
- **analgezice non-opioide + alcool:** sângerări gastrice, lezarea ficatului.
- **glipizida, metformina:** hipoglicemie, greata, vomă, cefalee, tahicardie;
- **Warfarina:** hemoragii interne, risc de accidente vasculare cerebrale sau de infarct miocardic.
- **Izosorbid, nitroglicerina**: somnolenta, ameteli, risc crescut de supradozaj, dificultati de respiratie, tulburari motorii, comportament neobisnuit si tulburari de memorie.

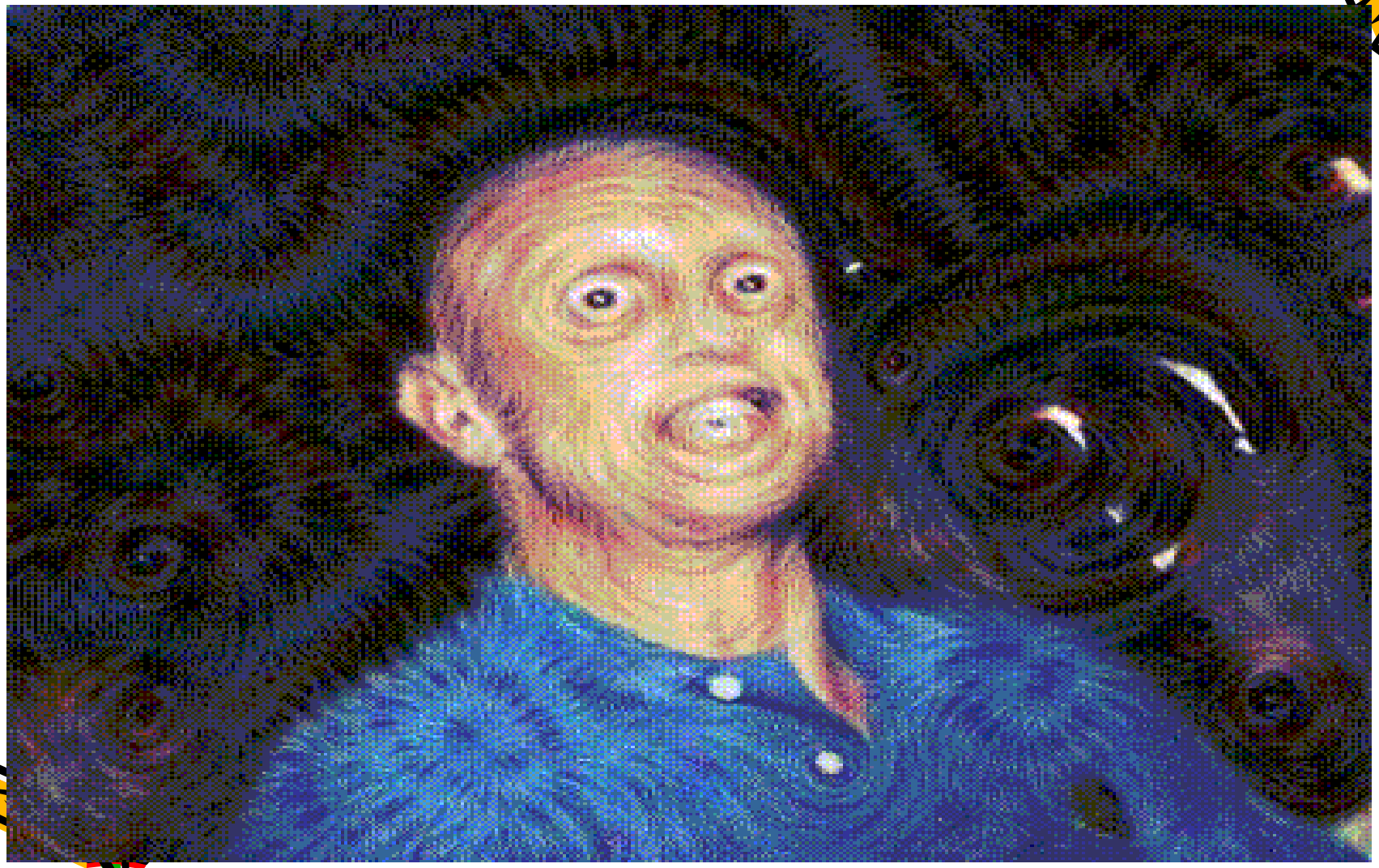
Interacţiuni alcool medicamente

- Antiepileptice +alcool: Somnolență, amețeli; risc crescut de convulsii (levetiracetam, fenitoină); comportamente neobișnuite și schimbări în sănătatea mintală (cum ar fi gândurile de sinucidere) (topiramat);
- Hipnotice+alcool: somnolență, amețeli; încetinirea sau dificultatea respirației; dereglări motorii; comportament neobișnuit; probleme de memorie;
- Hipolipemiante+alcool: afectarea ficatului (toate medicamentele); urticarie,prurit (niacină), sângerării gastrice (pravastatină + aspirină);
- Antihipertensive+alcool: amețeli, leșin, somnolență; aritmii
- Antisecretoarele gastrice+alcool: tahicardie, modificari bruste ale TA, ↑ efectelor alcoolului

Alcoolul şi H1-antihistaminice

- **Difenhidramina intensifică instalarea ebrietăţii alcoolice la doze mai mici de alcool individul poate fi periculos nu numai pentru cei din jur , cim şi pentru sine;**
- **La asocierea sistematică se instalează "alcoolismul dimedrolic" care progresează cu mult mai rapid decât alcoolismul clasic cu consecinţe mult mai nefavorabile;**
- **La asocierea difenhidraminei cu alcoolul efectul va depinde de starea iniţială: dacă evenimentele au fost plăcute până la aceasta se va dezvolta stare de euforie, iar dacă evenimentele au fost negative se va dezvolta agresivitate cu consecinţe imprevizibile;**
- **La utilizarea dozelor mari de difenhidramină se dezvoltă halucinaţii şi un somn narcotic până la zeci de ore sau zile**

Comportamentul difenhidramină+alcool



Mulţumesc pentru atenţie