Preparatele cu influenţă asupra metabolismului

Clasificarea vitaminelor

I. Preparatele vitaminelor

A. Hidrosolubile

- **Vitamina B1** – tiamină, fosfotiamină, cocarboxilază
- **Vitamina B2** – riboflavină, flavinat
- **Vitamina B3** (PP) – acidul nicotinic, nicotinamidă
- **Vitamina B5** – acidul pantotenic, pantotenatul de calciu
- **Vitamina B6** – piridoxină, piridoxalfosfat
- **Vitamina B12** –cianocobalamină, oxicobalamină, cobabamid
- **Vitamina BC** – acidul folic
- **Vitamina H** – biotină
- **Vitamina P** - rutozid, cvercerutină, venoruton
- **Vitamina C** – acidul ascorbic

Clasificarea vitaminelor

B. Liposolubile

- **Vitamina A** - retinol, retinol acetat, retinol palmitat, tretinoin, etretinat, izotretionoin
- **Vitamina D** - ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, dihidrotahisterol
- **Vitamina K** - fitomenaionă, menadionă, menadiol sodiu sulfat
- **Vitamina E** - tocoferol acetat

II. Preparatele vitaminoidelor

- V itaminaB4 – colină
- Vitamina B8 – inozitol
- Vitamina B13 – acidul orotic, orotatul de potasiu
- Vitamina B15 - pangamatul de calciu
- Vitamina N - acidul lipoic, Lipamidă
- Vitamina U - metilmetioninsulfoniu clorid
- Vitamina H1 – acidul paraaminobenzoic

Preparatele vitaminice complexe

preparate polivitaminice:

- **ce conţin preparate vitaminice hidrosolubile:** ascorutin, tetravit, vitergin, neuromultivit, votabex, covit, beviplex, ş.a;
- **ce conţin preparate vitaminice liposolubile**: aevit, seven siz;
- **ce conţin preparate vitaminice hidro- şi liposolubile**: vitacutrol, revit, multitabs E, vitanova, hepavit, lecovit, ş.a;
- **preparate polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P):** beviplex, beroca Ca+Mg, picovit, multibionta cu Ca şi Mg, revitasport Mg, ş.a.
- **preparate polivitaminice cu microelemente:** multitabs LJ şi LK, feniuls, triovit, vitrum laif, strestabs cu Fe, Zn, vitrum circus, vitrum superstres, ş.a;
- **preparate polivitaminice cu macro- şi microelemente:** biovital, vitrum, vitrum plus, duovit, materna, megavite, nova vita, nutrisan, oligovit, ol-amin, pregnavit, centrum, iunicap M,T, ş.a.

Clasificarea preparatelor vitaminice în funcţie de efectul profilactico-curativ

–***Influenţează reactivitatea organismului :***

reglează starea funcţională a sistemului nervos central, metabolismul şi trofica ţesuturilor : vitaminele din grupul B; vitaminele C; PP şi A.

– ***Protejează mucoasele şi ţesuturile cutanate :***

reglează metabolismul şi trofica, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietăţile protectoare ale epiteliului : vitaminele B2; B6; PP; E; H (acidul paraaminobenzoic).

–***Vitaminele cu acţiune antitoxică şi antiinfecţioasă*** : măresc rezistenţa organismului la infecţii, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, eliminarea toxinelor; înlătură hipoxia : vitaminele B1; B2; PP; B6; B12; Bc (aidul folic); B15; C şi A.

Clasificarea preparatelor vitaminice în funcţie de efectul profilactico-curativ

–***Vitaminele ce influenţează hematopoeza şi coagulabilitatea sângelui***: vitaminele B6; B12; PP; P ; C şi K.

–***Reglează văzul*** : adaptarea în întuneric, măreşte acuitatea văzului, lărgeşte câmpul culorilor : vitaminele A; E; C şi B2.

–***Influenţează metabolismul ţesutului osos şi dentar*** : contribuie la formarea matricei proteice şi depozitarea Ca în oase şi ţesuturile dure ale dinţilor: vitaminele D; E; B1; B12; B5 şi C.

Cauzele hipo şi avitaminozelor

micşorarea aportului alimentar de vitamine:

- nivelul scăzut de trai al populaţiei (A, B1);
- nou-născuţii şi sugarii ce se află la alimentarea artificială (C, B6), sau la reducerea conţinutului vitaminelor în laptele matern (B12, B6, acid folic.);
- diete cu predominarea hidrocarburilor, deficitul sau surplusul de proteine;
- greţurilor, vomei sau durerilor cauzate de administrarea hranei, diete restrictive, anorexie ş.a.

Cauzele hipo şi avitaminozelor

Necesitate sporită la un aport obişnuit de vitamine (insuficienţă relativă):

- **graviditate şi lactaţie;**
- **colita ulceroasă nespecifică, spru;**
- **febră durabilă;**
- **stări urmate de scindarea excesivă a proteinelor; tumorile**
- **efortul fizic excesiv ş.a**

Dereglarea sintezei vitaminelor endogene:

- **disbacterioză (antibioticoterapia);**
- **nou-născuţii prematuri (insuficienţa sintezei Vit.K);**
- **creşterea excesivă a bacteriilor în intestin (B12).**

Cauzele hipo şi avitaminozelor

Dereglarea farmacocineticii vitaminelor:

***Dereglarea absorbţiei*:**

- **gastrectomie (B12); rezecţia intestinului subţire,**
- **maladiile pancreasului, căilor biliare, ce se manifestă prin steatoree şi micşorarea absorbţiei vitaminelor liposolubile A, E, D, K; enteropatii,**
- **diaree cronică cu insuficienţă preponderentă a vitaminelor hidrosolubile (B, C);**
- **tratamentul cu preparate ce dereglează absorbţia vitaminelor - anticoncepţionalele orale, anticonvulsivantele (folaţilor);**

Dereglarea distribuţiei: **dereglarea transportului vitaminelor în caz de hipoproteinemie (A) în maladiile hepatice;**

Dereglarea sau insuficienţa metabolismului:

- **factorii genetici – enzimopatii (Vit B12-anemii megaloblastice la copii);**
- **insuficienţa sistemelor enzimatice ce transformă vitaminele în coenzime, mai ales la nou-născuţi prematuri;**
- **insuficienţa sistemelor enzimatice în caz de insuficienţă renală gravă;**
- **ciroză biliară primară (Vit.D), ciroză alcoolică (B); deficitul funcţiei de sinteză a proteinelor în ficat (K);**
- **interacţiunea cu unele medicamente ce dereglează metabolismul vitaminelor (anticoncepţionale orale, metotrexatul, alcoolul, trimetoprinul – a folaţilor; anticonvulsivantele – a Vit.D).**

***Accelerarea eliminării vitaminelor*:**

- **în diabet, tirotoxicoze (a vitaminelor hidrosolubile), efort fizic excesiv ş.a.**

Principiile de utilizare a preparatelor vitaminice

Cu scop profilactic:

- **în caz de aport insuficient alimentar,**
- **eliminare excesivă,**
- **sindromul de malabsorbţie ş.a.**

Cu scop de tratament specific:

- **în carenţe vitaminice stabilite în baza examinării clinice, a anamnezei alimentare, a cercetării biochimice a sângelui şi urinei.**
- **Elecţia dozelor:**
- **Doze în limitele necesităţilor nictemirale în caz de insuficienţa aportului alimentar de vitamine.**
- **Doze mai mari de 5-10 ori ca necesitatea nictemerală în caz de sindromul de malabsorbţie, creşterea necesităţii sau a pierderilor.**
- **Dozele farmacologice, de regulă, de 20-60 ori sunt mai mari ca necesităţile nictemerale. Utilizarea lor depinde de farmacodinamia vitaminelor respective (folosirea acidului nicotinic ca vasodilatator sau hipolipemiant).**

CLASIFICAREA PREPARATELOR UTILIZATE ÎN ANTIATEROSCLEROZĂ

- **I. Remedii hipolipidemiante**

- lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastina, atorvastatina, rozuvastatina, colestiramina, colestipol; acid nicotinic, piridinolcarbinol, clofibrat, bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil; probucol, tocoferol, acid ascorbic;

- **II. Remedii endoteliotrope (angioprotectoare)**

- parmidina, piricarbat, etamsilat, dobesilat de Ca, acid ascorbic, rutozid

- **III. Remedii lipotrope:**

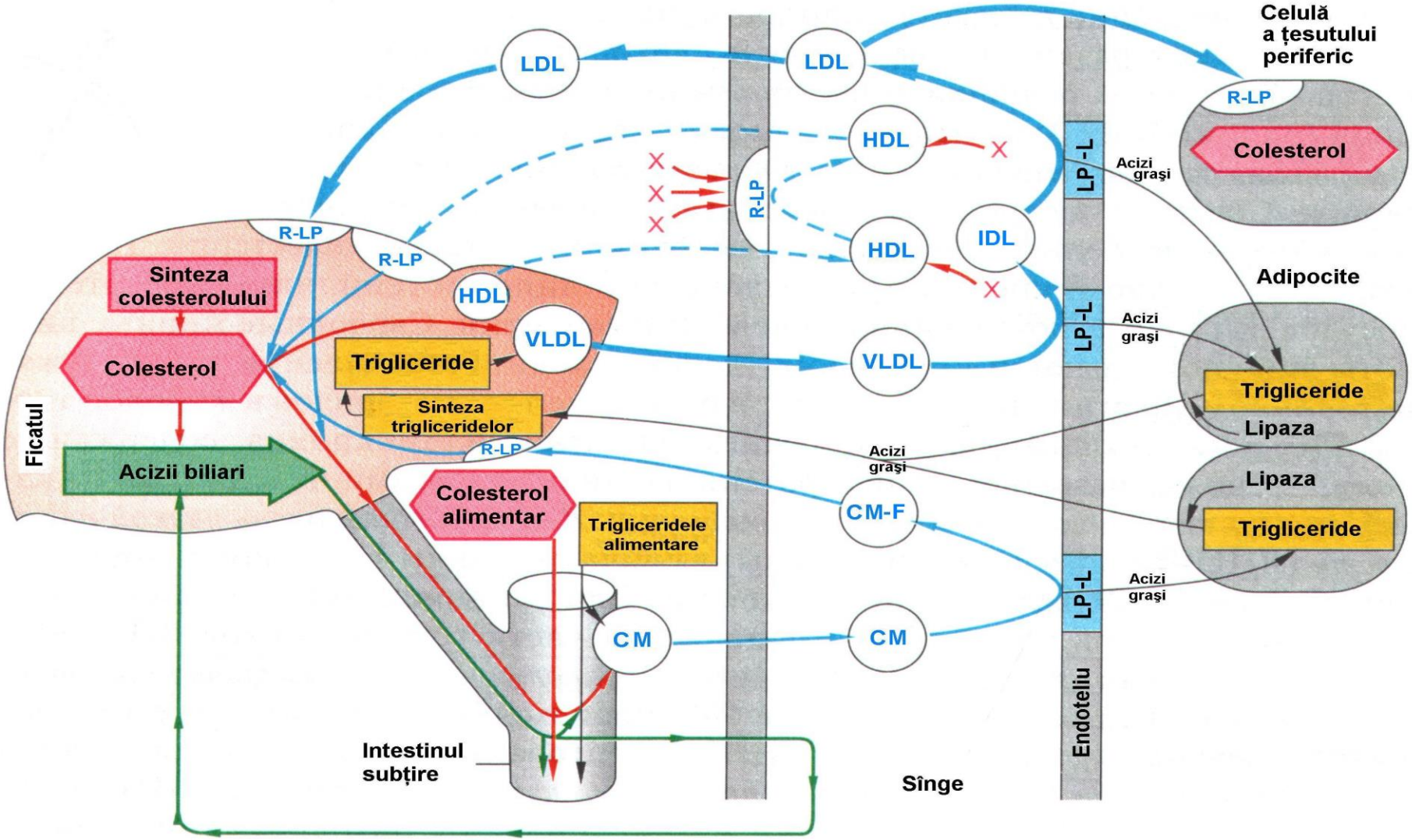
- colina, metionina, triptofan, inozitol, acid tioctic, cianocobalamina

- **IV. Antioxidanţii**

- probucol, tocoferol, acid ascorbic;

PREPARATELE HIPOLIPEMIANTE

- **Preparate care reduc către valorile normale nivelul crescut al lipoproteinelor şi lipidelor din sânge**



CLASIFICAREA HIPOLIPEMIANTELOR DUPĂ APARTENENŢA DE GRUPĂ

- **1. Fibraţii -** clofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil
- **2. Statinele -** lovastatină, simvastatină, pravastatină, fluvastatină, atorvastatină, rozuvastatină, pitavastatină
- **3. Preparatele acidului nicotinic -** ac.nicotinic, piridinolcarbinol, xantinol nicotinat,inozitolnicotinat
- **4. Răşinile anionice** colestiramină, colestipol
- **5. Preparatele acizilor graşi nesaturaţi -** untură de peşte, linetol, arahiden
- **6. Antioxidanţii -** tocoferol, probucol, ac.ascorbic
- **7. Diverse grupe -** beta-sitosterol, neomicină, dextrotiroxină, heparină,lipostabil, esenţiale, preparate din usturoi, ezetimib

II. după mecanismul de acţiune

Inhibarea lipoproteinlipazei ţesutului adipos cu reducerea eliberării acizilor graşi

- fibraţi; preparatele acidului nicotinic.

Stimularea lipoproteinlipazei sanguine cu epurarea lipoproteinelor de densitate mică şi foarte mică

- fibraţii; preparatele acidului nicotinic; heparina.

Inhibarea sintezei lipoproteinelor şi colesterolului în ficat

- statinele; preparatele acidului nicotinic; probucol.

Diminuarea absorbţiei colesterolului şi accelerarea eliminării lui prin intestin

- răşinile anionice; neomicina, ezetimib.

Activarea catabolismului şi eliminării lipidelor şi colesterolului din organism

- preparatele acizilor graşi nesaturaţi;
- preparatele acidului nicotinic; heparina.

Cu mecanism complex

- lipostabil; pantetina; preparatele din usturoi; betaina.

CLASIFICAREA STATINELOR

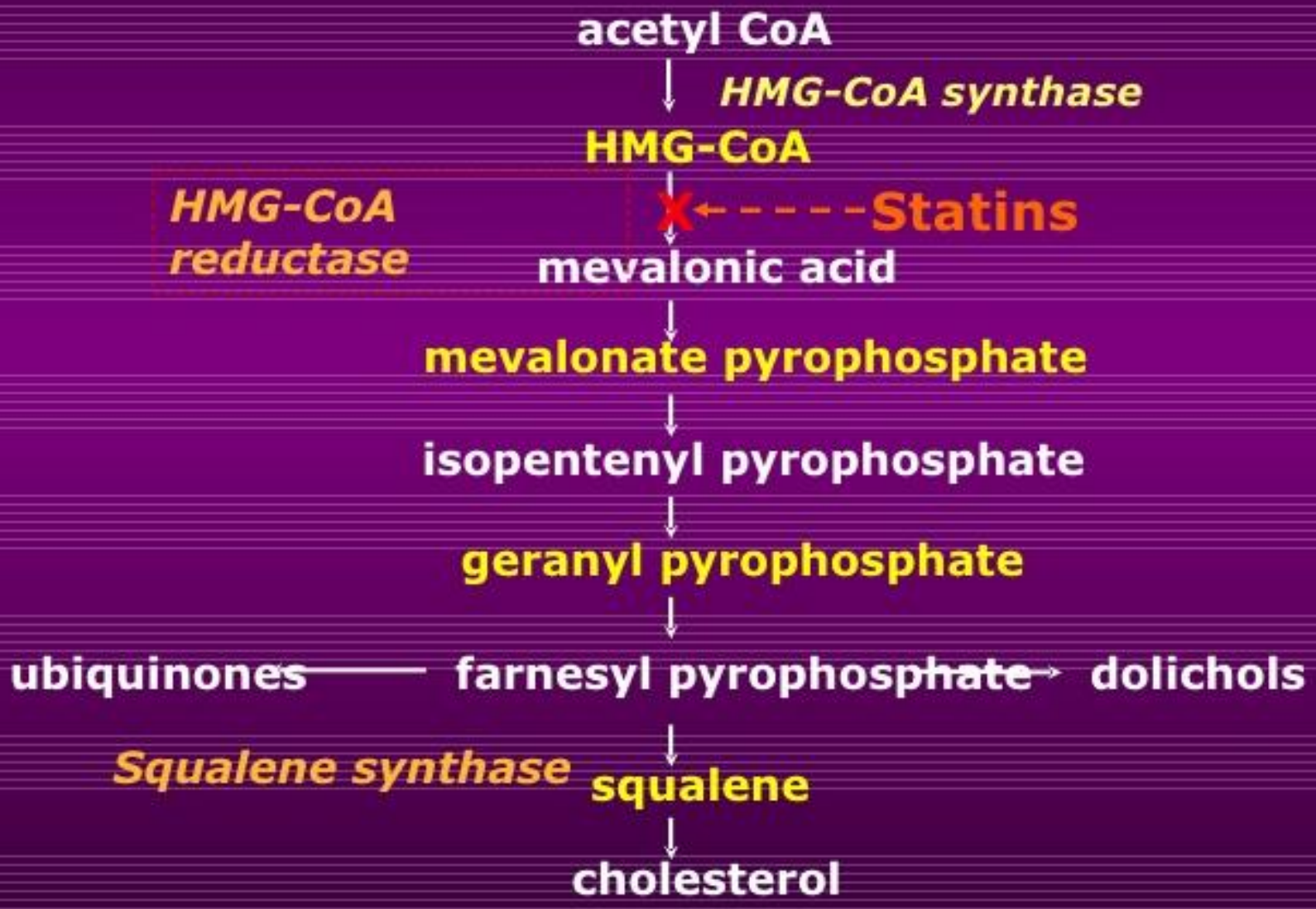
I după provenienţă

- compuşi naturali – lovastatina;
- semisintetici – simvastatina, pravastatina;sintetice – fluvastatina, atorvastatina, rozuvastatina.

II. după generaţii

- generaţia I – lovastatina, simvastatina, pravastatina;
- generaţia II – fluvastatina;
- generaţia III – atorvastatina;
- generaţia IV – rozuvastatina.

Mechanism of Action of Statins
Cholesterol Synthesis Pathway



Statinele - indicaţiile

reprezintă medicaţia de ales pentru corectarea hiperlipoproteinemiilor cu hipercolesterolemie:

- **hiperlipoproteinemiile de tip IIa şi IIb;**
- **ca tratament adjuvant în hipercolesterolemia primară şi secundară şi în cea combinată cu hipertrigliceridemie;**
- **angină pectorală stabilă – ca tratament de fond, pentru prevenirea accidentelor ischemice acute;**
- **ca tratament auxiliar la coronarieni, pentru reducerea riscului de moarte subită şi încetinirea progresiei aterosclerozei;**
- **profilaxia accidentelor cerebrovasculare.**

STATINELE - efectele adverse

- **Hepatotoxicitate -** cu creşterea transaminazelor hepatice şi creşterea creatinfosfokinazei;
- **dereglări digestive** – dispepsie, constipaţie sau diaree, meteorism, greaţă, pancreatită;
- **dereglări musculare** – mialgii, miozită, miopatii dozo-dependente, care pot progresa în rabdomioliză, în cazul asocierii cu fibraţi, acid nicotinic, eritromicină şi claritromicină;
- **dereglări neurologice** – cefalee, insomnie, convulsii;
- **reacţii alergice** – urticarie, erupţii, vasculită, edem angioneurotic, necroliza epidermală toxică;
- **proteinurie;**
- **anemie, trombocitopenie.**

Fibraţii – mecanismul de acţiune

- stimularea activităţii lipoprotein lipazei, mai ales în muşchi, → hidroliza trigliceridelor din chilomicroni şi VLDL →↑ catabolismului trigliceridelor VLDL;
- Inhibă sinteza hepatică a VLDL şi favorizează oxidarea acizilor graşi în ficat → micşorarea nivelului trigliceridelor VLDL;
- biosinteza colesterolului nu este modificată.

Indicatiile fibratilor

PREPARATE DE ELECŢIE ÎN :

- HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIP III (DISBETALIPOPROTEINEMIE),;
- ÎN HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERĂ, CU RISC DE PANCREATITĂ ACUTĂ;
- **ÎN HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIALĂ ŞI POLIGENICĂ**

Fibraţii – reacţiile adevrse

- greaţă, diaree, creşterea în greutate;
- alopecie trecătoare;
- scăderea libidoului, ginecomastie;
- deprimarea măduvei hematopoetice.

Rar:

- miopatie acută, crampe musculare, creşterea nivelului creatin fosfokinazei şi a transaminazelor musculare;
- afectarea miocardului cu aritmii, favorizată de hipoalbuminemie (sindromul nefrotic) şi de insuficienţa renală;
- efect agravant la bolnavii cu angină pectorală;
- reacţii alergice;
- tratamentul prelungit creşte incidenţa litiazei biliare, a cancerului gastrointestinal şi altor neoplazii.

Acidul nicotinic – mecanismul de acţiune

Acidul nicotinic (niacin):

- - activează fosfodiesteraza →↓ conţinutul de AMPc →↓ activitatea lipazei intracelulare →↓ lipoliza în ţesutul adipos →↓ concentraţia în sânge a acizilor graşi liberi şi ieşirea lor în ficat →↓ biosinteza trigliceridelor şi VLDL →↓ conţinutul de VLDL şi LDL în plasmă.

Indicaţiile preparatelor acidului nicotinic

- **dislipemii severe, care nu pot fi rezolvate prin fibraţi sau statine;**
- **hiperlipoproteinemia de tip multiplu;**
- **disbetalipoproteinemia;**
- **hipertrigliceridemia poligenică sau familială;**
- **hipercolesterolemia familială;**
- **alte forme de hipercolesterolemie;**
- **cazurile de hipertrigliceridemie marcată cu hiperchilomicronemie (hiperlipoproteinemie de tip V), rezistente la fibraţi,**

Acidul nicotinic – reacţiile adverse

- **hiperemia pielii, bufeuri de căldură;**
- **prurit;**
- **vomă, diaree, ulcere gastrice peptice;**
- **disfuncţie hepatică;**
- **hiperglicemie, hiperuricemie.**
- **Reacţiile adverse limitează utilizarea lui.**

Pentru reducerea manifestărilor reacţiilor adverse ale acidului nicotinic s-au sintetizat

- **piridincarbinolul (ronicol),**
- **colexamina.**

Sunt utilizaţi derivaţi ai acidului nicotinic:

- **xantinolul nicotinat**
- **inozitol nicotinatul.**

Hipolipemiantele ce micşorează absorbţia lipidelor din intestin – mecanismul de acţiune

Răşinile anionice

- **Colestiramina sub formă de clorură, colestiramina schimbă ionii de clor pe diverşi ioni acizi, fixând în special acizii biliari din intestin → sustraşi din circulaţia enterohepatică → eliminaţi prin scaun în cantitate sporită →↓ acizilor biliari din intestin →↓absorbţiei colesterolului →↑ eliminării de sterol neutru prin scaun.**
- **↓ colesterolul necesar pentru activitatea metabolică a ficatului →↑ compensatorie a numărului receptorilor LDL→↑captarea şi catabolizarea LDL şi o stimulare a sintezei colesterolului.**

EZETIMIB

- **inhibă transportorul specific în enterocite cu diminuarea selectivă a absorbţiei colesterolului**

Hipolipemiantele ce micşorează absorbţia lipidelor din intestin - Indicaţiile

ezetimib

- **hipercolesterolemia primară – ca supliment la dietă şi statine;**
- **sitosterolemia familială;**
- **în cazurile când statinele sunt contraindicate;**
- **doza zilnică constituie 10 mg.**

Colestiramina

- **în hipercolesterolemia familială primară (hiperlipoproteinemia de tip II a şi IIb), inclusiv în asociere cu acidul nicotinic şi fibraţii;**
- **în hipercolesterolemia poligenică;**
- **pentru combaterea pruritului în icterul mecanic cu obstrucţia parţială a căilor biliare.**

PROBUCOLUL CA HIPOLIPEMIANT

Farmacodinamia.

- ↑ epurarea LDL, fenomen independent de receptorii specifici, probabil preparatul diminuează sinteza de colesterol la etapa acetat-mevalonat;
- ↓ colesterolul plasmatic total cu 10-25%, pe seama colesterolului LDL, dar şi a celui HDL (efect dezavantajos);
- manifestă efect antioxidant;
- blochează oxidarea acizilor graşi din componenţa LDL → LDL nu mai poate fi încorporat în macrofage → macrofagele nu se mai pot transforma în celulele spumoase cu rol aterogen;
- efectul hipolipidemiant este maxim după 1-3 luni de tratament;

Indicaţiile

- hipolipidemiant de a 2-a alegere pentru tratamentul stărilor de hipercolesterolemie,
- de elecţie în hipercolesterolemia familială homozigotă.

Indicaţiile hipolipemiantelor

Tipul I

- Hiperchilomicronemia (chilomicronemia primară sau familială, hiperlipemia primară). Chilomicronii ↑ - **Dieta**

Tipul II- LDL ↑

- Hiperbetalipoproteinemia (hipercolesterolemia primară sau familială)

- II a Homozigotă - **Statine, rășini anionice, probucol, ac. Nicotinic**

- II b Heterozigotă- **Sechestranţii ac. biliari, statinele, acid nicotinic.**

Tipul III

- Dislipoproteinemia (disbetalipoproteinemia familială) - LDL ↑ β - VLDL ↑ fragmente de CM ↑ **Ac. nicotinic, fibraţii**.

Tipul IV - VLDL ↑

- Hiperbeta lipoproteinemia (hipertrigliceridemia familială, hiperlipemia familială) - **Ac. nicotinic, fibraţii.**

Tipul V – VLDL ↑ LDL ↑

- Hiperhilomicronemia - **Ac. nicotinic, fibraţii.**
- hiperbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia combinată familială, hiperlipemia familială esenţială) : **Ac. nicotinic, statine, rășini anionice.**
- VLDL + LDL ↑ - Ac**. nicotinic, statine, fibraţii.**

Clasificaţia enzimelor utilizate ca medicamente

După utilizarea clinică:

1. Enzimele utilizate în procesele purulente şi necrotice:

Tripsina, chimotripsina, chimoral, chimopsina;

Dezoxiribonucleaza, elastolitina, teriletina;

2. Enzimele fibrinolitice:

Fibrinolizina, streptoliaza, urochinaza

Streptodecaza, prourochinaza, alteplaza, nasaruplaza etc

3. Enzimele ce ameliorează procesele digestive:

Pepsina, acidin-pepsina, sucul gastric natural şi artificial

Pancreatina, creon 10, creon 25, triferment, oraza, somilaza;

Festal, digestal, rustal, panzinorm.

4. Enzimele cu proprietăţi bacteriene:

Bactisubtil

5. Diverse enzime

Hialuronidaza, citocrom C, lecozim, asparaginaza, penicilnaza.

Clasificaţia remediilor utilizate ca antienzime

1. Inhibitorii proteolitici - aprotinina

2. Inhibitorii fibrinolizei - acidul aminocaproic, acidul aminometilbenzoic, aprotinina

3. Remedii din diverse grupe ca antienzime:

- remediile anticolinesterazice (neostigmina, galantamina, fizostigmina)
- inhibitorii monoaminoxidazei (nialamida)
- inhibitorii carboangidrazei (acetazolamida, brotizolamida, dorzolamida)
- AINS (salicilaţii, diclofenac, indometacina. meloxicam, celecoxib etc.)
- inhibitorii fosfodiesterazei (papaverina, drotaverina, aminofilina, amrinona, etc,)
- uricoinhibitorii (alopurinolul)
- inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei (teturam)
- inhibitorii enzimei de conversie (captopril, enalapril, lizinopril, perindopril, etc.)
- inhibitorii beta-lactamazelor (acidul clavulonic, sulbactam etc.)
- inhibitorii neuraminidazei (ozeltamivir, zanamivir)
- inhibitorii vasopeptidazei (omapatrilat) etc.

Clasificarea preparatelor utilizate în osteoporoză

A după apartenenţa de grupă:

I. Hormonii, analogii şi derivaţii lor:

1. hormonii sexuali (estrogenii, estroprogestative, androgenii);

2. modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici: raloxifen, tamoxifen, clomifen;

3. calcitoninele:

- **calcitonina porcină (calcitrina, calcinar);**
- **calcitonina de somon (miacalcic, calcimar);**
- **calcitonina de anghilă (elcatonină);**
- **calcitonina umană (sibacalcina);**

II. Metabololiţii activi ai Vitaminei D3 - *alfacalcidol – calcitriol – calcifediol*

III. Preparate de origine animalieră: - *oseina – hidroxiapatită*

IV. Preparatele sintetice:

1.bifosfonaţii: - *clodronat – alendronat – pamidronat – risedronat*

2. fluorurile: - *fluorura de sodiu -monofluorofosfat*

3. sărurile de calciu - *calciu citrat -calciu carbonat etc.*

4. anabolizantele steroidiene: *nandrolonă fenilpropionat şi decanoat*

Clasificarea preparatelor utilizate în osteoporoză

B. După direcţia de acţiune

I. Preparatele ce inhibă rezorbţia ţesutului osos:

- **estrogenii, estropregestativele**
- **modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici**
- **calcitoninele bifofonaţii**

2. Preparatele ce contribuie la formarea şi mineralizarea ţesutuluiosos:

- **fluorurile anabolizantele steroidiene**

3. Preparatele ce inhibă resorbţia şi contribuie la formarea şi mineralizarea ţesutului osos

- **oseina-hidroxiapatită preparatele calciului**
- **preparatele Vitaminei D3**

Calcitonina

Mecanismul de acţiune - **interacţionează cu receptorii specifici pentru calcitonină la nivelul osteoclaştilor cu creşterea AMPc.**

A. La nivelul oaselor - ***acţiune antiresorbtivă*** prin:

-**diminuarea rezorbţiei osoase prin inhibarea funcţiei osteoclastelor:**

1. efect acut, de inhibare a osteolizei prin diminuarea mobilizării osteoclaştilor către suprafeţele de rezorbţie osoasă cu normalizarea turnover-ului osos;

2. efect cronic cu reducerea progresivă a numărului de osteoclaşti.

Calcitonina poate determina :

- stabilizarea conţinutului mineral osos;

- ↑ masei osoase, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale;

- ↓ riscul fracturilor (non-traumatice) vertebrale,

- ameliorarea densităţii minerale osoase lombare (mai evident peste 6-8 luni).

B. *efect analgezic*

- cu ↓ durerii acute, de mişcare şi de repaus în cazul unei fracturi recente.

- cu ↓ necesităţii în analgezice clasice la pacientele cu osteoporoză postmenopauzală, cu dureri cauzate de fracturi vertebrale şi la bolnavii cu metastaze osoase sau boala Paget.

Calcitonina

Indicaţiile:

- **boala Paget;**
- **osteoporoza postmenopauză;**
- **osteoporoza senilă;**
- **osteoporoza după corticosteroizi;**
- **osteoporoza cu sindrom algic;**
- **stări de hipocalciemie (hiperparatiroidism, hipercalciemia în carcinomul mamar, pulmonar, rinichi, mielom);**
- **pancreatită acută (adjuvant);**
- **afecţiunii neurodistrofice (osteoporoza posttraumatică, distrofia reflexă, afecţiuni neurotrofe provocate de medicamente);**

Preparatele vitaminei D

- **Mecanismul de acţiune:**

  Calcitriol + receptorii nucleari (steroidieni) → fixarea de ADN şi modulează transcripţia genică → stimularea sintezei unor proteine transportoare specifice ale Ca.

- **Efectele asupra metabolismului Ca:**

- creşte absorbţia intestinală a Ca2+ şi P;

- măreşte reabsorbţia C2+ din tubii renali;

- retenţia de fosfaţi

- la doze mari vitamina D favorizează formarea osteoclaştilor

- la doze fiziologice, vit.D contribuie la mineralizarea oaselor;

- **hipovitaminoza D se manifestă:**

- la copii – prin rahitism;

- la adulţi – prin osteomalacie.

- **Indicaţiile:**

- hipocalciemie (inclusiv şi în hiperparatireoză),

- osteoporoză.

- **Hipo- sau avitaminoza D** **Este provocată de:**
- **deficitului de vitaminei D din cauza expunerii insuficiente la soare,**
- **aportului scăzut sau absorbţiei digestive necorespunzătoare**
- **inhibarea formării calcitriolului în rinichi în insuficienţa renală cronică şi acidoza hipocloremică.**
- **Există bolnavi cu dependenţă la vitamina D, care dezvoltă fenomene de hipovitaminoză în condiţiile existenţei unor cantităţi fiziologice de vitamina D. Aceasta se datorează unor deficienţe genetice şi în cazul administrării prelungite de antiepileptice (fenitoină, fenobarbital), glucocorticoizi**

Hipervitaminoza D

- **poate provoca intoxicaţie acută sau cronică (D-hipervitaminoză).**
- **se manifestă prin demineralizarea patologică a oaselor şi depunerea calciului în rinichi, cord, plămâni, intestin → la dereglarea funcţiilor organelor.**
- **Simptoamele clinice sunt foarte variate – de la moleşeală şi somnolenţă la nelinişte şi convulsii.**

Tratamentul hipervitaminozei-D constă în:

- **suspendarea vitaminei D**
- **administrarea corticosteroizilor, vitaminei E, preparatelor de magneziu şi calciu, acidului ascorbic, retinolului, tiaminei.**

Calcitriolul:

- **La nivel intestinal**: ↑ absorbţia intestinală a calciului şi fosfatului → sinteza unor proteine - calbindine →↑ pasajul calciului prin citosolul celulei digestive. Inducerea sintezei de fosfataze alcaline la nivelul celulelor intestinale, permit transformarea polifosfaţilor neabsorbabili în fosfaţi absorbabili.
- **La nivel renal*:*** ↑ reabsorbţia calciului şi fosfatului din tubii renali proximali.
- **La nivel osos**: participă la mineralizarea oaselor. La ↓ calcemiei → stimularea resorbţiei osoase →↑ liza matricei osoase şi eliberarea calciului şi fosfaţilor.
- **La nivelul paratiroidelor**: inhibă sinteza hormonului paratiroidian →↑ calciemia.

Preparatele calciului

- Calciu gluconat; calciu glicerofosfat, calciu hidroxid
- calciu-D3, vitrum osteomag, vitrum mag,
- calciu sandoz, vitacalcin, calcopel

Indicaţiile:

- osteoporiza şi osteomalacia;
- hipocalciemia de diferită geneză;
- stări cu necesitate crescută în Ca – copii, graviditate, lactaţie;
- reacţii şi maladii alergice (tratament de susţinere);
- hemoragii;
- intoxicaţii acute cu magneziu, barbiturice, fluor;
- procese inflamatorii şi exudative

Preparatele calciului

Contraindicaţiile:

- hipercalciemie, hipercalciurie;
- hipokaliemie;
- glicozide cardiace i/v;
- tromboze;
- aritmii, hipertensiune arterială gravă;
- nefrolitiază, urolitiază, afecţiuni renale grave;
- ateroscleroză marcată;
- supradozarea vitaminei D
- hipersensibilitate la calciu

Reacţiile adverse

- i/v, i/m – necroze;
- intern şi i/v – greaţă, vomă, diaree sau constipaţie, dureri în epigastriu;
- i/v – bradicardie, rara fibrilaţie ventriculară;
- **supradozare** – slăbiciune generală, anorexie, greaţă, vomă, depresia S-T, ↓ Q-T, atonie intestinală, comă

Preparatele fluorului

Mecanismul de acţiune:

- Acţiune directă stimulatoare asupra osteoblaştilor şi formarea ţesutului osos;
--restabilirea dificitului fluorului cu stimularea osteoblaştilor.

Efectele:

- stimularea osteoblastelor cu intensificarea proliferării lor;
- favorizează mineralizarea oaselor;
- formarea apatitelor stabile cu ↑rezistenţei la resorbţia indusă de osteoclaşti;
- cel mai esenţial ↑ densitatea ţesutului osos;
- stabilizează cristalele de hidroxiapatită;
- inhibă enzimele şi respiraţia tisulară;
- inhibă glicoliza anaerobă;
- inhibă glicoliza în eritrocite;
- manifestă proprietăţi anticoagulante;
- ↓ formarea lactatului şi acizilor de microorganisme.

Preparatele fluorului

Indicaţiile:

- osteoporoza postmenopauză;
- osteoporoza senilă;
- osteoporoza steroidiană;
- osteoporoza în metastazele tumorale;
- profilaxia cariei dentare;
- paste dentare curativ-profilactice

Contraindicaţiile

Osina

- insuficienţa renală şi hepatică;
- perioada de ctreştere;
- graviditatea, lactaţia

Monofluorfosfatul disodic:

- insuficienţa renală;
- copii
- graviditatea, lactaţia;
- hipercalciemie, hipercalciurie.

Preparatele fluorului
Reacţiile adverse

A. la doze mari dereglarea patologică de formare a ţesutului osos cu microfracturi;

- **fluoroza (sclerozarea coloanei vertebrale, osteomalacie, dereglări neurologice);**
- **dereglări gastro-intestinale;**
- **sindrom osteo-articular;**

B. În cazul intoxicaţiilor cu insecticide ce conţin fluor survin:

- **iritarea mucoaselor cu greaţă, hipersalivaţie;**
- **simptome sistemice:**

a) iritabilitate;

b) hipotensiune arterială (inhibă centrul vasomotor, cardiotoxicitate);

c) hipoglicemie, hipocalciemie;

d) stop respirator şi cardiac

Clasificarea şi mecanismul de acţiune al bifosfonaţiilor

- **Generaţia I – clodronat, etidronat**
- **Generaţia II – pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat**

Mecanismul de acţiune şi efectul antiresorbtiv:

La nivel molecular:

- bifosfonaţii + receptorul la nivelul membranei celulare sau i/celular → interacţiune cu enzimele implicate în metabolismul celular;

La nivel celular:

1) reduce numărului de osteoclaşti, responsabile de osteoliză;

2) efect antiosteoclastic – inhibarea activităţii osteoclaştilor implicaţi în pierderea osoasă.

3) inducerea apoptozei osteoclaştilor prin:

a) substituirea grupărilor fosfat ale ATP-lui cu formarea unui produs toxic;

b) acţionarea pe calea acidului mevalonic, inhibînd prenilarea proteinilor implicate în procesele de semnalizare i/celulară (alendronat, rizedronat, pamidronat);

4) acţiune citotoxică directă.

Bifosfonaţii

Acţiunea (antiosteoclastică) antiresorbtivă:

- inhibă osteoliza → încetenirea turnoverului osos;
- inhibă activitatea resorbtivă a osteoclaştilor;
- nu influenţează osteoncogeneza;

Manifestările clinice:

- Păstrarea masei osoase → reducerea incidenţei fracturelor osteoporotice la nivelul coloanei vertebrale, radiului, femurului;
- prevenirea recidivelor acestor fracturi la pacienţii cu osteoporoză severă;
- efecacitatea bifosfonaţilor se releva:

a) ***cantitativ*** – împiedică diminuirea accelerată a masei osoasei,;

b) ***calitativ*** – stopează deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos.

Indicaţiile bifosfonaţilor

- **prevenirea şi tratamentul osteoporozei postmenopauză;**
- **prevenirea şi tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi**
- **tratamentul osteoporozei la bărbaţii peste 50ani;**
- **tratamentul osteoporozei de involuţie.**
- **boala Paget**
- **metastazele osoase în neoplazii (cancer tiroidian, mamar, pulmonar de prostată.**

Contraindicaţiile biofosfonaţilor:

- sarcina
- lactaţia
- Hipocalciemie
- Insuficienţă renală severă
- Stenoză esofagiană
- Anomalii de evacuare esofago-gastrică

Reacţiile adverse:

- a) deraglări digestive - dureri abdominale; greaţă; diaree; meteorism; gust metalic; regurgitări
- b) afectarea esofagiană - deglutiţie dureroasă; dureri retrosternare; pirozis;eroziuni esofagiene.
- c) inhibarea mineralizării osoase cu - risc de osteomalacie iatrogenă (etidronat);

Farmacocinetica Bifosfonaţilor:

- ❖ absorbţie şi biodisponsibilitate redusă (1-3%) la administrarea internă;
- ❖alimentele, băuturile (apă minerală, sucurile, cafea) diminuie practic totalmente absorbţia;
- ❖se recomandă administrarea cu cel puţin 30 min înainte de masă cu apă;
- ❖circa 60% se distribuie în os;
- ❖nu se metabolizează;
- ❖aproximativ 40 % se elimină sub formă neschimbată preponderent prin urina;
- ❖T1/2 în plasmă este de 4-6 ore;
- ❖T1/2 în oase de la cîteva luni la cîteva ani.

Clasificarea preparatelor utilizate în trtamentul obezităţii

1.Anorexigene cu influenţă :

- **asupra sistemului catecolaminergic:fepramonă, fentermină, dietilpropion, fendimetrazină, tesofensină;**
- **asupra sistemului serotoninergic: lorcaserina.**
- **Asupra sistemului dopaminergic: metilfenidat**

2.Preparatele ce stimulează lipoliza şi termogeneza - β3-AM- mirabergon.

3.Preparatele de substituţie a lipidelor - olestra.

4.Preparatele ce diminuează absorbţia lipidelor din intenstin:

- inhibitorii lipazei – orlistat, cetilistat

5. Antidiabeticele:

-Biguanidele – metformină;

-Agoniştii GLP-1 – exenatidă, liraglutidă, semaglutidă etc.

-Inhibitorii cotransporororului sodiu-glucoză-2 – canagliflozină, dapagliflozină etc.

-Agoniştii amilinei – prmlintid,

Clasificarea preparatelor utilizate în trtamentul obezităţii

6. Blocantele receptorilor canabinoizi (BRC-1) - rimonabant

7. Substituenţii glucidelor - aspartam, zaharina.

8. Inhibitorii fosfodiesterazei 5 – sildenafil, tadalafil;

9.Diverse grupe:

- **analogii leptinei (hormon al ţesutului adipos ce scade apetitul) - metreleptină;**
- **antagoniştii neuropeptidei Y;**
- **agoniştii melanocortinei - setmelanotida;**
- **antagoniştii colecistochininei;**
- **antagoniştii orexinei (orexina stimulează apetitul).**

10. Preparate combinate:

- Fentermina+topiramat; fentermina+canagliclozina; naltrexon+bupropion;
- Bupropion+zonisamida; tesofensina+metoprolol; dapagliclozina+exenatid

Preparatele anorexigene

Fentermina şi analogii -

- ↑ eliberarea de norepinefrină, dar și de serotonină și dopamină în SNC;
- au fost aprobate numai pe termen scurt (<12 săptămâni);

Lorcaserina - a fost aprobată în SUA în 2012. EMA nu a aprobat lorcaserina din cauza efectelor secundare psihiatrice (depresie, idei suicidale, psihoză) și valvulopatie

- **Mecanism de acțiune -** agonist selectiv al rec. 5HT-2C serotoninergici ai neuronilor hipotalamici ai proopiomelanocortinei (POMC);
- ↓ consumul caloric,
- ↓ activitatea sistemului limbic și a cortexului parietal și vizual ca reacție la alimente
- poate fi mai eficientă în obezitatea asociată cu consumul emoțional

Agoniştii GLP-1 – liraglutida

- **Mecanism de acțiune -** Liraglutida este un analog GLP-1, hormon incretinic, secretat de celulele L ale ileonului distal, colonului proximal și nucleului vagal al tractului solitar după mese și are multiple efecte:

1) ↑secreția de insulină de către celulele beta pancreatice și ↓ secreția de glucagon → reglează glucoza din sânge;
2) încetinește golirea gastrică și ↑ saturația și plinătatea postprandială;
3) ↓ apetitul și consumul de alimente prin acțiunea în sistemul hipotalamus, sistemul limbic și cortex

Preparatele anorexigene

B3-AM

- **Mirabegron - rolul în activarea țesutului adipos și a cheltuielilor de energie de repaus prin conversia energiei în căldură și prin homeostazia glucozei și lipidelor.**
- **Receptorii beta-3 au fost localizați în zonele creierului (raphe pallidus, nucleul tractului solitar, nucleul accumbens și hipotalamus) - a scăzut aportul alimentar și ↑ secreția de insulină;**
- **a ↑ rata metabolică în repaus;**
- **inducerea termogenezei**

ORLISTAT
ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂŢII

Mecanismul de acţiune

- se leagă covalent şi reversibil de lipazele gastro – intestinale → inhibă hidroliza trigliceridelor alimentare în acizi graşi liberi şi monogliceride →↓ absorbţiei trigliceridelor → deficit caloric.

Efectele

- ↓ absorbţia lipidelor cu 30%;
- ca efect adiţional se constată ↓ absorbţiei lipidelor apolare
- neînsemnat se dereglează şi absorbţia vitaminelor liposolubile;
- nu modifică absorbţia hidraţilor de carbon, proteinelor, fosfolipidelor;
- hidroliza trigliceridelor se inhibă numai la nivelul tractului gastro – intestinal;
- pentru obţinerea efectului, preparatul trebuie administrat în timpul meselor sau cel târziu 1 oră după ele;
- eficacitatea este invers proporţională cu conţinutul de grăsimi ingerate;
- după întreruperea tratamentului absorbţia trigliceridelor se normalizează rapid;
- reduce concomitent nivelul glicemiei, hemoglobinei glicozilate, necesitatea în antidiabetice orale şi insulină;

ORLISTAT
ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂŢII

Indicaţiile

- tratamentul obezităţii (la un IMC > 35 kg/m2) în asociere cu dieta hipocalorică;

Reacţiile adverse

- sunt slab manifestate şi depind de conţinutul grăsimilor în alimente;
- se constată chemări imperative la defecaţie, dureri abdominale, diaree, greaţă, vomă;
- eliminări crescute de grăsimi cu fecalele;
- survin în I fază a tratamentului ,
- sunt uşoare şi de scurtă durată.

Preparatele anorexigene combinate

Fentermină +topiramat –

Mecanism de acțiune - fentermina, ↑ eliberarea serotoninei, norepinefrinei și dopaminei, topiramatul - agonist GABA, antagonist al glutamatului și inhibitor al carbo anhidrazei→ reglarea echilibrului energetic și apetitului.

Utilizarea este limitată în principal datorită lipsei datelor pe termen lung privind efectele cardiovasculare (aritmie, ischemie, hipertensiune pulmonară, valvulopatia) de fentermină și potențialul abuziv, psihiatric (anxietatea, depresia, tulburările de somn și suicidul) și efectele secundare ale topiramatului (dereglări de atenţie, vorbire şi comportament);

Naltrexona + Bupropion

Mecanism de acțiune

- **Naltrexona - un antagonist al receptorilor mu și kappa, Bupropion - inhibitor slab al recaptării norepinefrinei și dopaminei, M-colinoblocant.**
- **Ca anorexigene:**
- **bupropionul acționează asupra neuronilor din hipotalamus și ↑ secreția hormonului α-melanostimulant(α-MSH), care are acţiune anorexigenică prin ↓ consumului de alimente și ↑consumul de energie.**
- **Naltrexona previne inhibarea a-MSH de către beta-endorfine, acționând sinergic cu bupropionul pentru a regla pofta de mâncare și ↓ greutatea corporală.**

Efectul anorexigen:

1) modificarea răspunsului hipotalamusului la hrana (controlul homeostatic);

2) influenţa asupra regiunilor corticale și subcortice care reglează autocontrolul, conștientizarea internă și memoria