



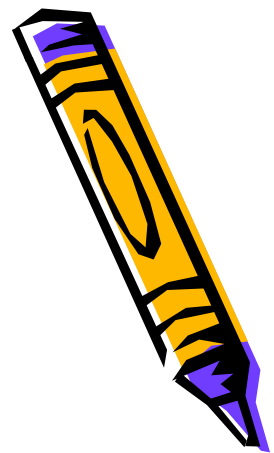
Medicamentele hipnotice,
anticonvulsivante simptomatice,
antiepileptice și antiparkinsoniene.
Alcoolul etilic.



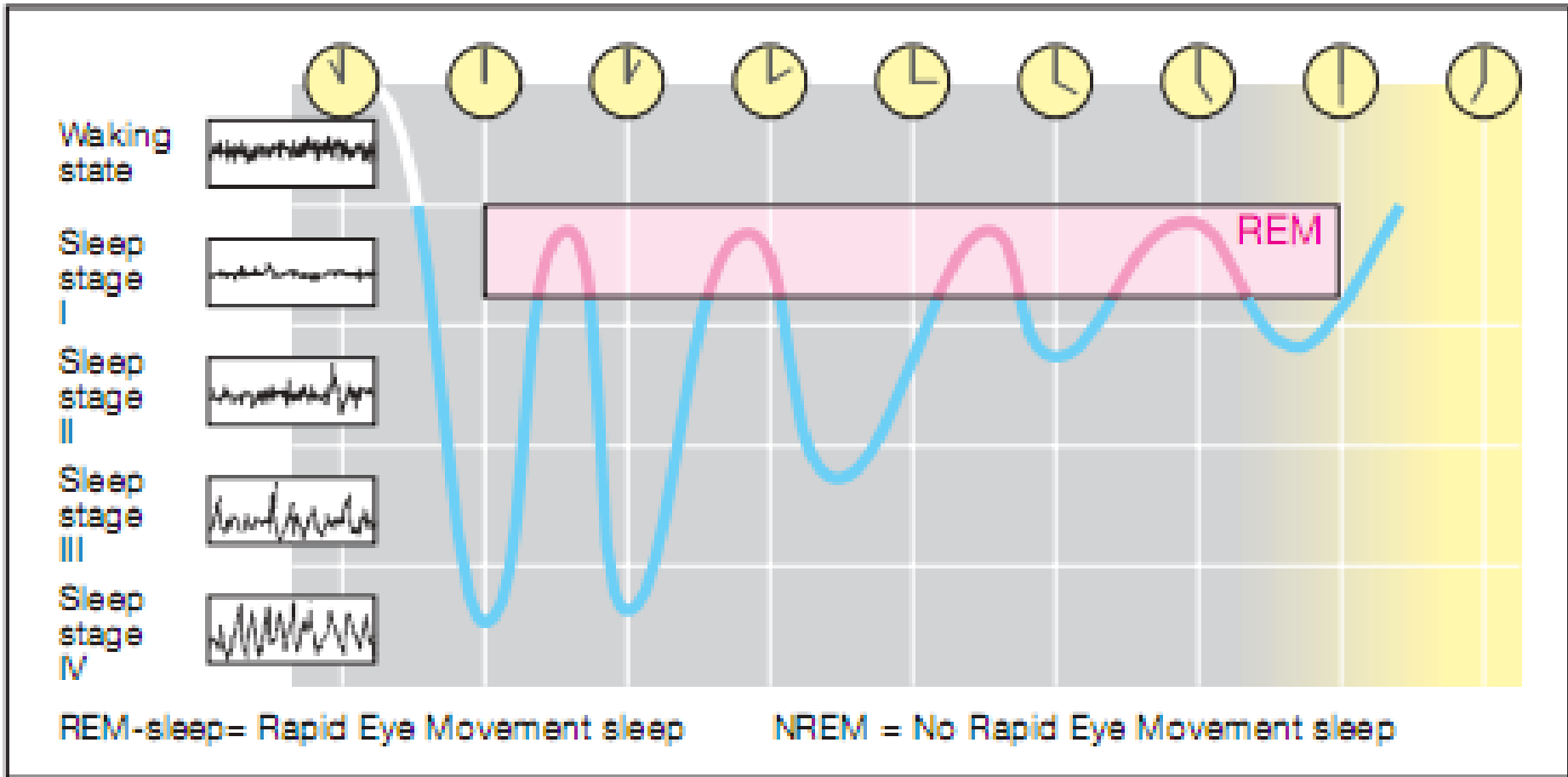
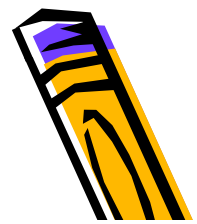
Bacinschi Nicolae

Medicamentele hipnotice

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



Structura 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

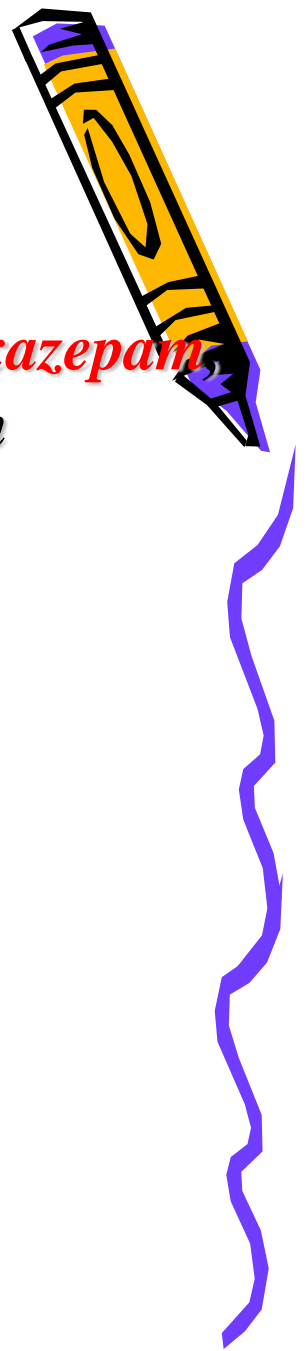
- **zopiclon**, **zolpidem**, **zaleplon**

IV. Agoniștii receptorilor melatoninici:

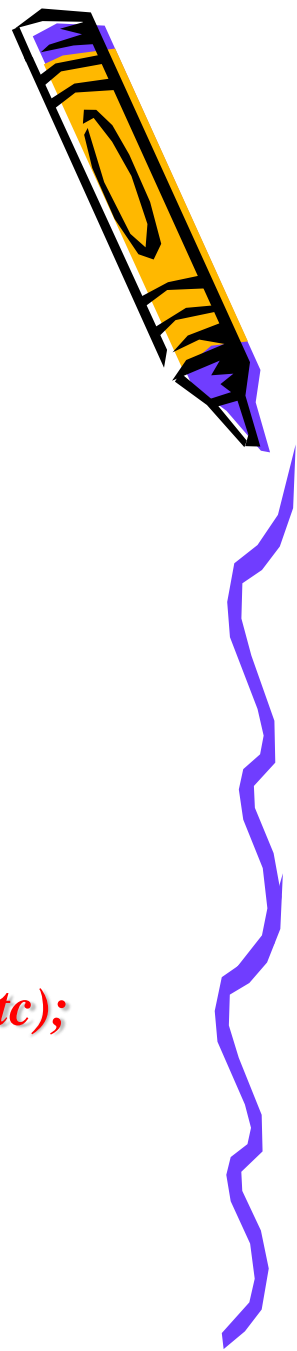
- **melatonină**, ramelteon, tasimelteon;

V. Antagoniștii orexinei:

- **suvorexant**, **almorexant**, **lemborexant**



Hipnoticele



VI. H1-antihistaminicele

- *Difenhidramină, doxilamină, prometazină, clorpiramină*

VII. Diverse grupe

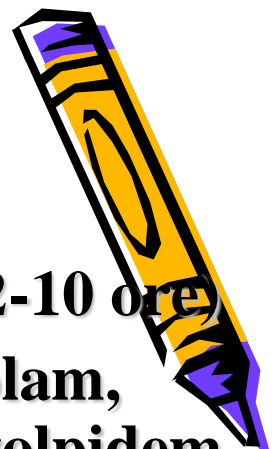
- Antidepresivele: *amitriptilină, trazodonă, doxepină* etc.
- Anxioliticele: *diazepam, clordiazepoxid, clonazepam*
- Sedativele : *preparatele de valeriană, pasifloră, talpa-gâștei* etc.
- Neurolepticele: *olanzapină, clorpromazină, levomepromazină, droperidol* etc.
- *Derivații GABA: oxibat de sodiu, fenibut;*
- *Derivații 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 ACȚIUNII



I. SCURTĂ (Instalarea 10-15 min, Durata 2-5 ore, $T_{1/2}$ 2-10 ore)

- brotizolam, triazolam, temazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbitol, secobarbitol, pentobarbitol, zolpidem, zopiclonă, zaleplon, melatonină

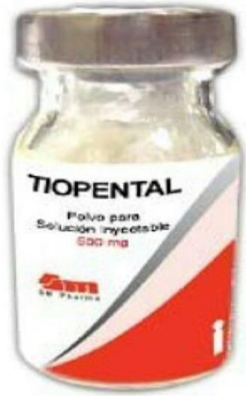
II. MEDIE (instalarea 20-40 min, durata 4-7 ore, $T_{1/2}$ 10-40 ore)

- nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, butabarbitol, ramelteon, suvorexant.

III. LUNGĂ (instalare 40-60 min, durata 8-12 ore, $T_{1/2}$ 30-90 ore)

- Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.

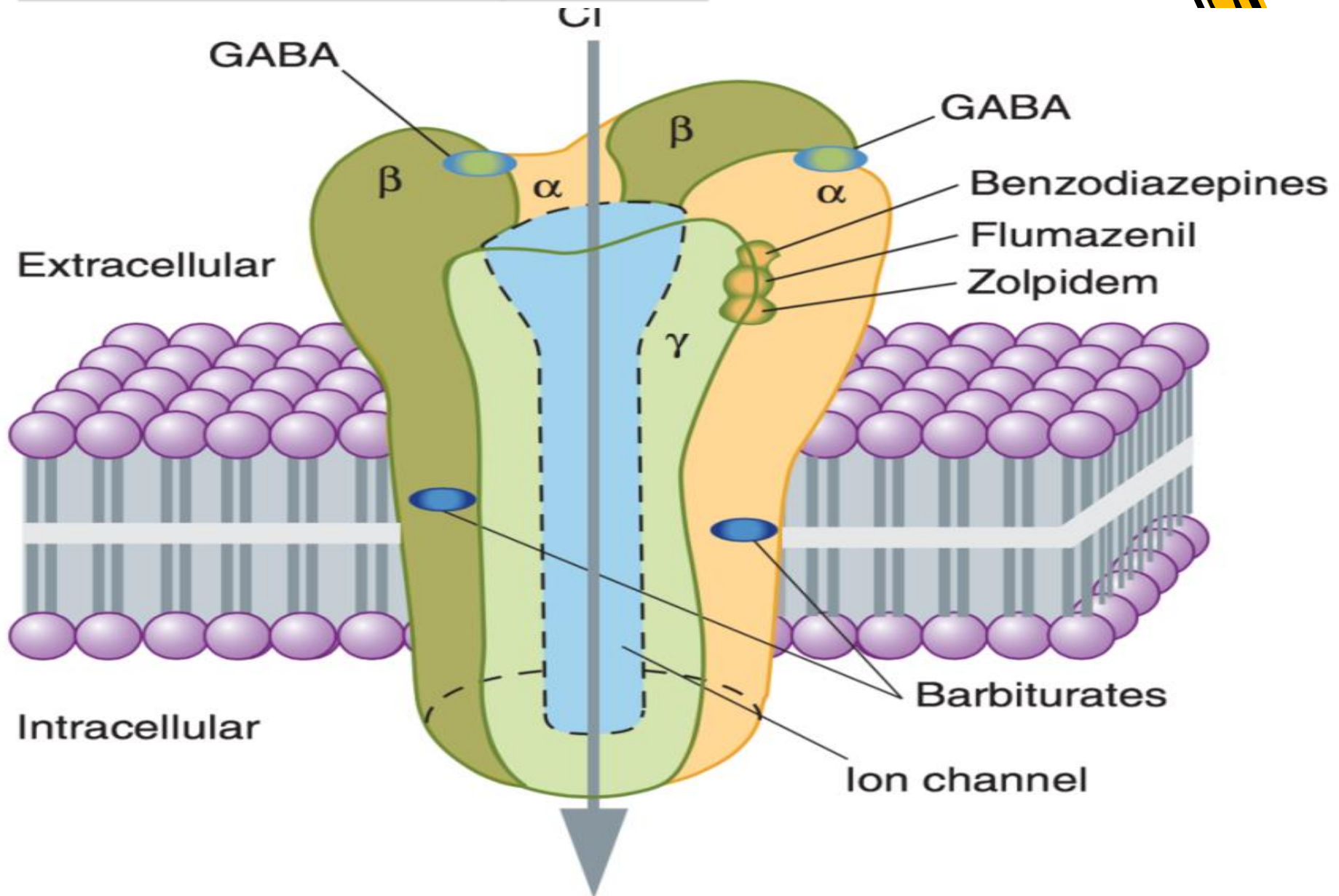




Barbituricele ca hipnotice



Mecanismul de acțiune al BARBITURICELOR

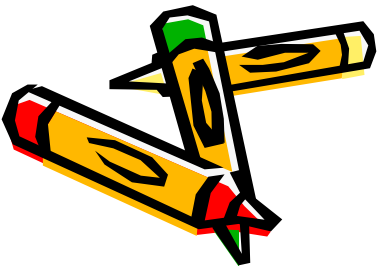


Mecanismul de acțiune al BARBITURICELOR

I. influența asupra sistemelor GABA-ergice prin mecanism:

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

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



Mecanismul de acțiune



II. acțiunea asupra altor sisteme neurotransmițătoare:

- diminuarea acțiunii depolarizante a glutamatului și altor mediatori excitatori din SNC;
- abolirea excitațiilor noradrenergice și colinergice (la doze anestezice) cu micșorarea eliberării mediatorilor;
- modificarea proprietăților membranelor în afara sinapselor ce pot contribui la efectul deprimant central.

III. La nivel celular:

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



B. Efectele barbituricelor.



1. **Efectul hipnotic** este rapid, efectiv chiar și în cazurile rebele dar somnul indus de barbiturice variază de cel fiziologic.
 - El se caracterizează prin:
 - a) crește durata totală a somnului;
 - b) crește 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 micșorarea parțială sau marcată a stadiilor III și IV;
 - e) reducerea numărului trezirilor nocturne;
 - f) prezența de postacțiune și rebound la suspendarea preparatelor.



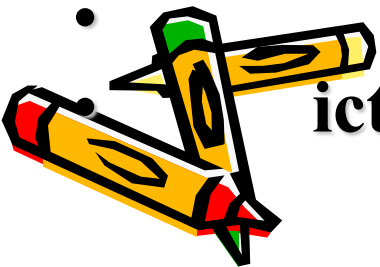
B. Efectele barbituricelor.

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 și/sau preîntâmpinarea convulsiilor de diferită geneză. La baza acestuia stau mecanismele de acțiune ale barbituricelor cu potențarea structurilor inhibitoare ale SNC asupra musculaturii striate.
4. Efectul anestezic general - caracteristic la dozele mari ale barbituricelor, îndeosebi pentru tiobarbiturice cu durată ultrascurtă.
5. efect de inducție enzimatică - ↑ activitatea enzimelor cit.P450 cu intensificarea metabolismului medicamentelor, inclusiv a barbiturivelor. Majorarea activității glucuronil transferazei cu conjugarea bilirubinei și unor medicamente



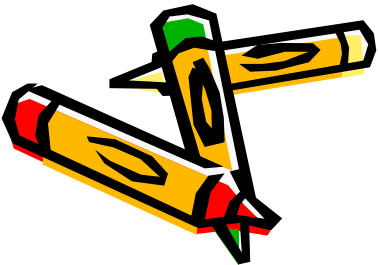
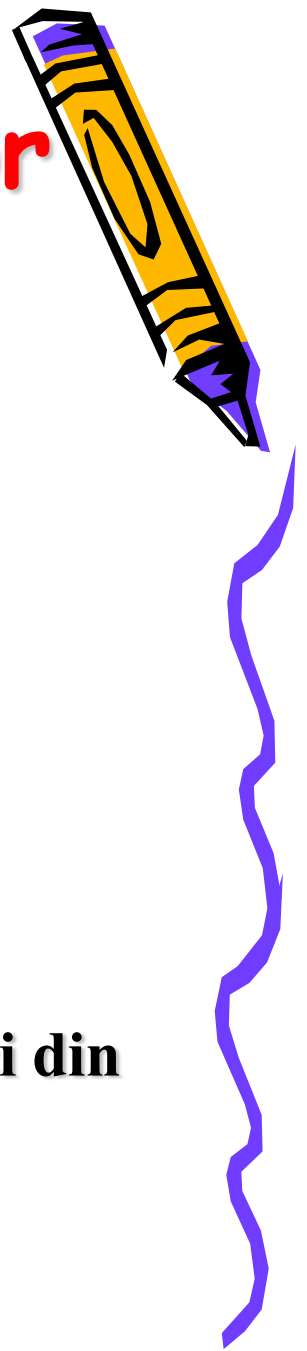
INDICAȚIILE BARBITURICELOR

- tratamentul hiposomniilor;
- atenuarea sindromului psihovegetativ în stările spastice ale tubului digestiv, hipertensiunea arterială, spasme coronariene, astm bronșic, greață, vomă;
- stările de agitație psihomotorie în intoxicații sau supradozarea excitantelor SNC, simpatomimeticele ;
- tratamentul epilepsiei;
- tratamentul convulsiilor simptomatice;
- ca coleretic în colecistite cu stază;
- ictere congenitale cronice (cu majorarea bilirubinei neconjugate);
- sindromul Gilbert și Crigler-Naiara;
icterul neonatal (utilizat la mamă și nou-născut).



Contraindicațiile barbituricelor

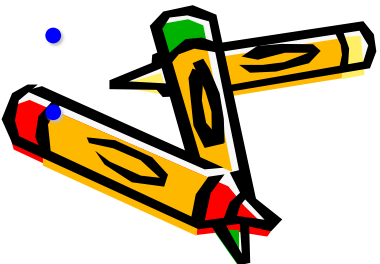
- insuficiența hepatică și renală severă;
- gravitatea;
- hipotensiunea arterială;
- alcoolismul cronic;
- cașexia;
- leziuni miocardice grave;
- porfiriile hepatice;
- insuficiența respiratorie avansată;
- ateroscleroza marcată.
- Barbituricele trebuie utilizate cu precauție la vârstnici din cauză riscului apariției de stări convulsive.



Efectele adverse



- **efect postacțiune:** slăbiciune, buimăcială, somnolență, reducerea capacității de muncă, dispoziției și mai rar fenomene de excitație psihomotorie (la bătrâni, la debilitați și în prezența durerii), încordare motorie (la bătrâni), vertij, cefalee, polialgii;
- **fenomenul rebound** manifestat prin:
 - a) restabilirea dereglărilor de somn ca pînă la tratament sau chiar mai pronunțate;
 - b) creșterea 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) excitație, spaimă, oboseală, micșorarea capacități de muncă.
- **dependența medicamentoasă: psihologică, psihică și fizică** (deprindere, toleranță, sindrom de abstenență).
- **depresie, dereglări somatice și neurologice. reacții alergice.**



FARMACOCINETICA BARBITURICELOR

Absorbția

- este bună la administrarea orală, rectală și intramusculară.
- absorbția este mai mare la folosirea înainte de masă, îndeosebi pentru sărurile de sodiu.

Distribuția

este dependentă de gradul de liposolubilitate.

- durată scurtă și 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 țesuturile și lichidele organismului, în dependență de intensitatea circulației sanguine, liposolubilitate și afinitatea față de țesuturi.
- Concentrații mari: în ficat și rinichi, → în mușchi și plămâni.
- În creier nu se disting concentrații mai mari ca în alte țesuturi.
- Difuziunea este mai rapidă pentru barbituricele de durată scurtă și medie datorită lipofilității, iar pentru cele de durată lungă este mai lentă.
- la un pH-sanguin acid difuziunea în țesuturi crește.
- traversează placenta cu concentrații la făt egale cu cele din sângele matern.
- În proporții mici se determină în laptele mamei și doar urme în sudorație și scaun.

Pentru preparatele mai liposolubile (pento, - ciclo-, secobarbital) este caracteristic procesul de redistribuire



Farmacocinetica barbituricelor

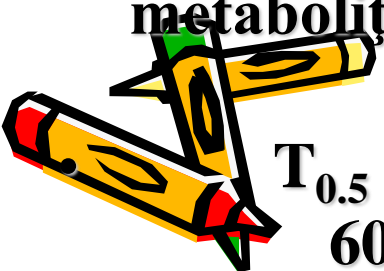
Metabolismul barbituricelor în ficat prin :

- oxidare cu formarea de metaboliți inactivi, polari.
- secundar prin N-dezalchilarea și hidroliza heterociclului pirimidinic.
- Fenobarbital - conjugarea cu acidul glucuronic cea mai importantă cale de metabolizare
- La utilizarea repetată metabolismul barbituricelor crește datorită inducției enzimatică și se intensifică scindarea altor substanțe medicamentoase

Eliminarea barbituricelor se face prin:

- urină sub formă de metaboliți sau neschimbată (filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară) dependente de fluxul urinar și pH-urinei (alcalin, îndeosebi cu durată lungă).
- Preparatele de durată scurtă și medie eliminarea sub formă de metaboliți, la fenobarbital și, îndeosebi, barbital sub formă nemodificată.

$T_{0.5}$ - 8-50 ore preparate de durată scurtă și medie,
60-120 ore de durată lungă.



Intoxicația acută cu barbiturice

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

Simptomele se instalează peste 10-60 min

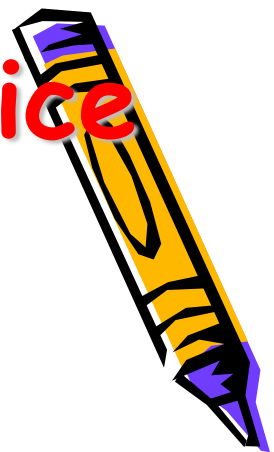
- A. fază de precomă – cu vorbire incorectă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greață, vomă sau așa numitul sindrom de “ebrietate barbiturică”.
- B. Coma se instalează brusc, este liniștită și profundă.
- relaxarea musculară, areflexie osteotendinoasă și cutaneomucoasă,
 - bradipnee, hipotensiune arterială până la colaps, pupilele dilatate (mai rar mioză), hipotermie, oligurie, leziuni buloase ale pielii, sudorație, inhibiția centrului respirator.

După gravitate se disting următoarele stadii ale intoxicației cu barbiturice:

I – ușor – somnolență fără dereglări ale respirației și cardiovasculare.

II – mediu - se asociază dereglări ale respirației și cardiovasculare (fără colaps și respirație Cein-Stoches).

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



Intoxicația acută cu barbiturice

Tratamentul:

- lichid abundent și provocarea vomei (dacă bolnavul este în conștiință);
- aspirație traheală, intubarea și respirație asistată;
- în hipotensiune – noradrenalină, hidrocortizon în sol. 5% glucoză;
- alcalinizarea urinei – pentru accelerarea eliminării lor (Na_2HCO_3 , manitol);
- hemodializa sau hemoperfuzia;
- analepticele respiratorii (bemegrid, lobelină, cafeină) nu sunt indicate;
- antibioticoterapia reduce frecvența complicațiilor infecțioase.

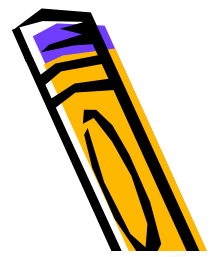




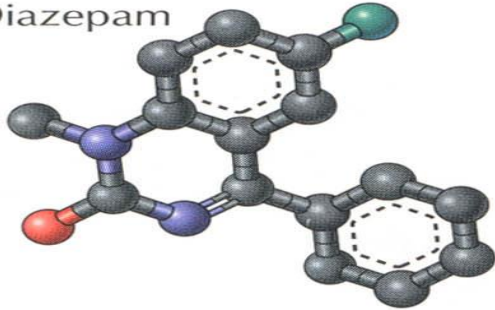
• Benzodiazepinele ca hipnotice



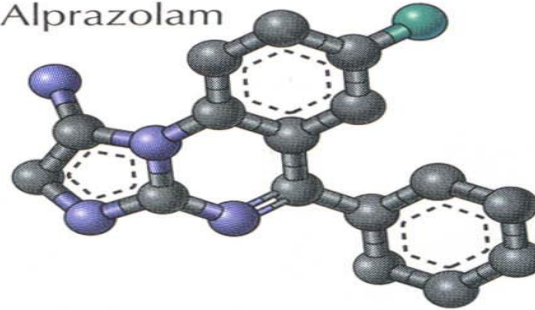
Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor



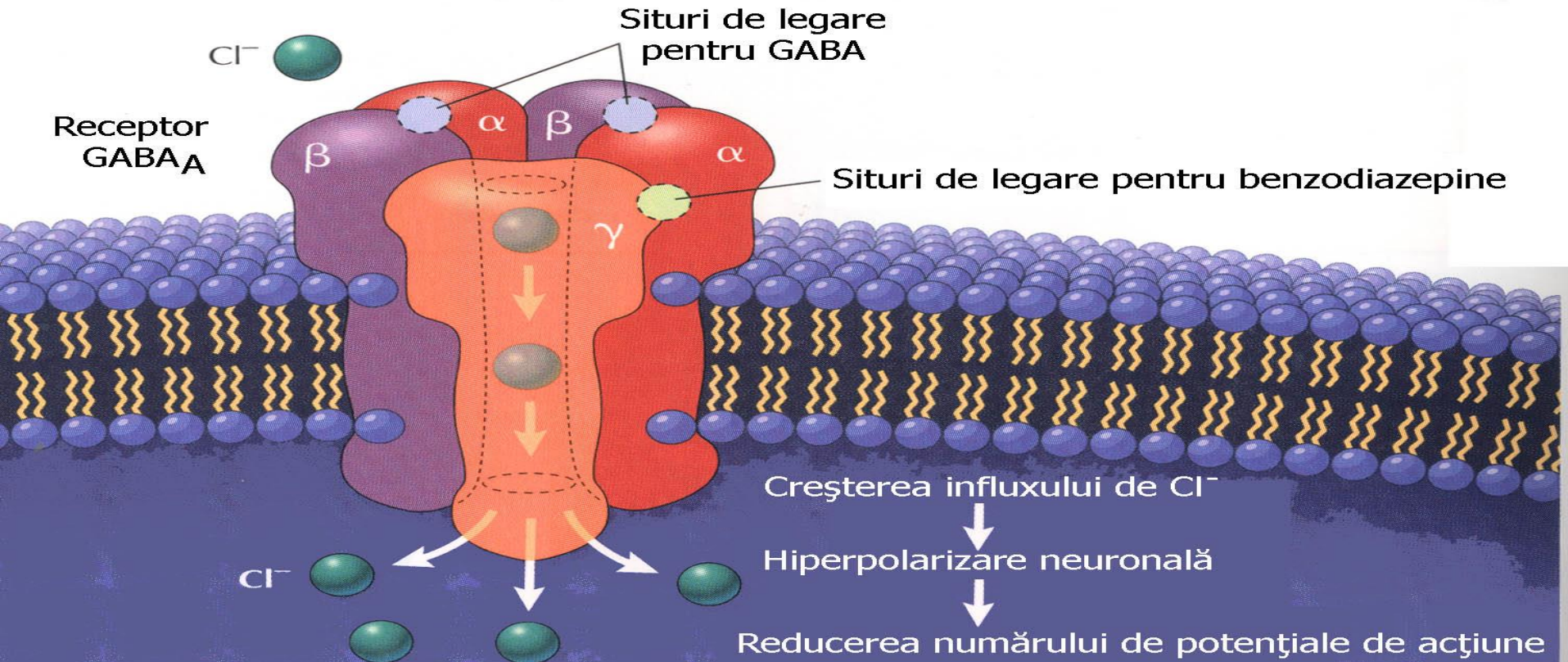
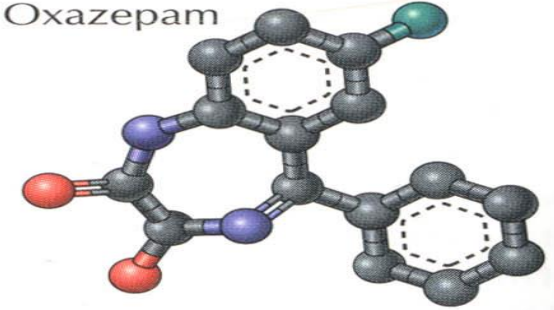
Diazepam



Alprazolam



Oxazepam



Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor

- **Allosteric:** Benzodiazepinele + rec. benzodiazepinici sediu specific al γ -subunității a GABA-A receptorilor → induc modificări conformaționale a receptorilor GABA-A față de mediatorul său cu deschiderea canalelor Cl → influxul acestora în celulă → hiperpolarizarea membranei.
- Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarței cerebrale, hipocampului, sistemului limbic, hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebeloase și măduvei spinării.



Efectul hipnotic al benzodiazepinelor



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



Indicațiile benzodiazepinelor



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



Reacțiile adverse ale benzodiazepinelor



- **efect postacțiune** – e cu mult mai puțin pronunțat ca la barbiturice;
- **fenomenul rebound** – e mult mai slab ca la barbiturice;
- **dependența medicamentoasă** – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranța și dependența psihică, sindromul de abstință e rar și minor);
- **mai frecvente:** slăbiciune, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greață, vomă, diaree, modificări ale gustului;
- **mai rar:** creșterea în greutate, diminuarea libidoului și tulburări menstruale;
- **dereglări cognitive**
- **stări paradoxale la bătrâni** (excitație, iritabilitate).



Farmacocinetica benzodiazepinelor



Absorbția

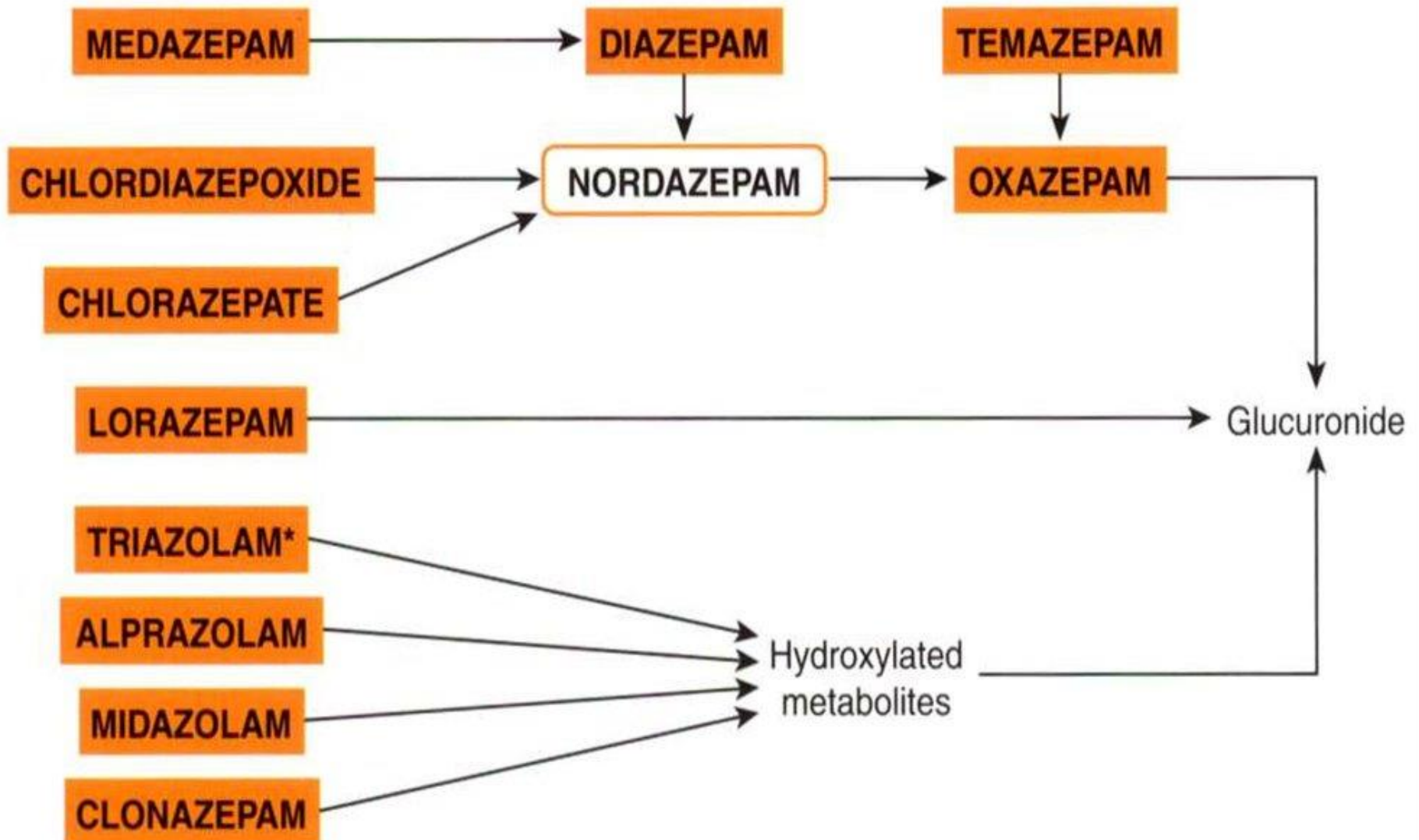
- este bună din intestin, dar viteza diferă după cum urmează: diazepam = medazepam = tiazolam > oxazepam, lorazepam și alte benzodiazepine > clordiazepoxid (4 ore).
- la administrarea rectală ea este rapidă mai ales la copii în soluții,
- după cea i/m – lentă și inegală.
- Injectarea i/v duce la crearea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

Distribuția

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



Benzodiazepine metabolism



Farmacocinetica benzodiazepinelor

Metabolismul

- este extensiv în ficat prin oxidare microzomială și glucuroconjugare.
- Majoritatea benzodiazepine formează metaboliți activi.
- Glucuroconjugarea are loc pentru unele preparate inițiale (oxazepam, lorazepam) și metaboliții activi

Eliminarea

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



DERIVAȚII NEBENZODIAZEPINICI CA HIPNOTICE

Zopiclon, Zolpidem și zaleplon

Efectul hipnotic:

- grăbește instalarea somnului,
- ↓ numărul trezirilor nocturne,
- ↑ durata și ameliorează calitatea somnului, practic nu modifică stadiile somnului.

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

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



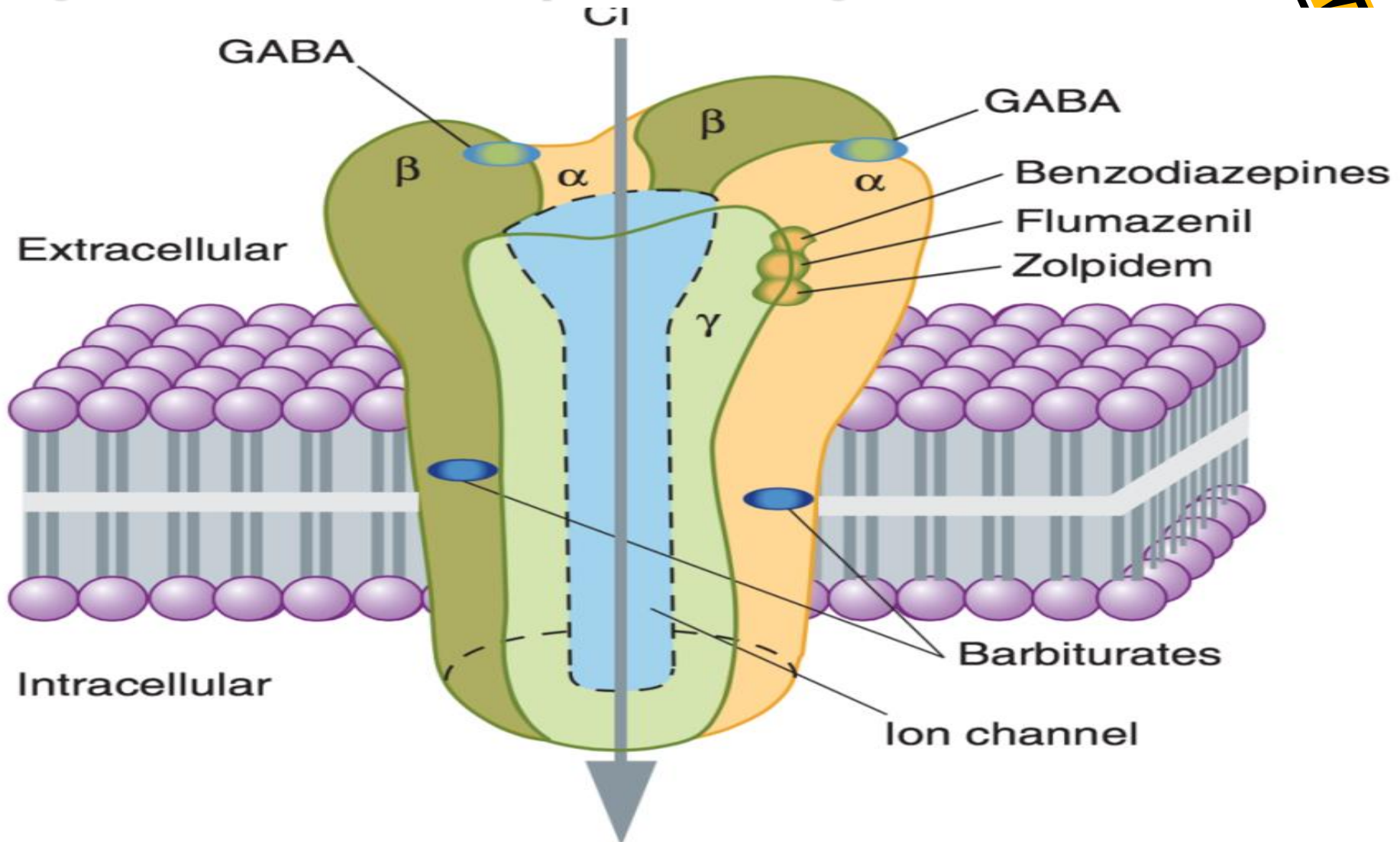
shutterstock.com • 1390853210



DERIVAȚII NEBENZODIAZEPINICI CA HIPNOTICE



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



Nebenzodiazepinele



Zolpidem, zaleplon

Reacții adverse:

- Rar - amețeli, cefalee, greață, diaree, sedare reziduală.
- Dozele mari pot produce stări confuzionale la bătrâni. de rebound Potențialul de dependență este relativ mic.

ocazional insomnie

Farmacocinetica:

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

Zopiclon

Reacții adverse: somnolență diurnă reziduală, senzație de amar și uscăciune în gură, hipotonie musculară, amnezie anterogradă, senzație ebriasă, rar – iritabilitate, cefalee, astenie.

Farmacocinetica: Se absoarbe repede din tubul digestiv.

Se metabolizează în ficat → N-oxid activ și unul N-metilat inactiv.

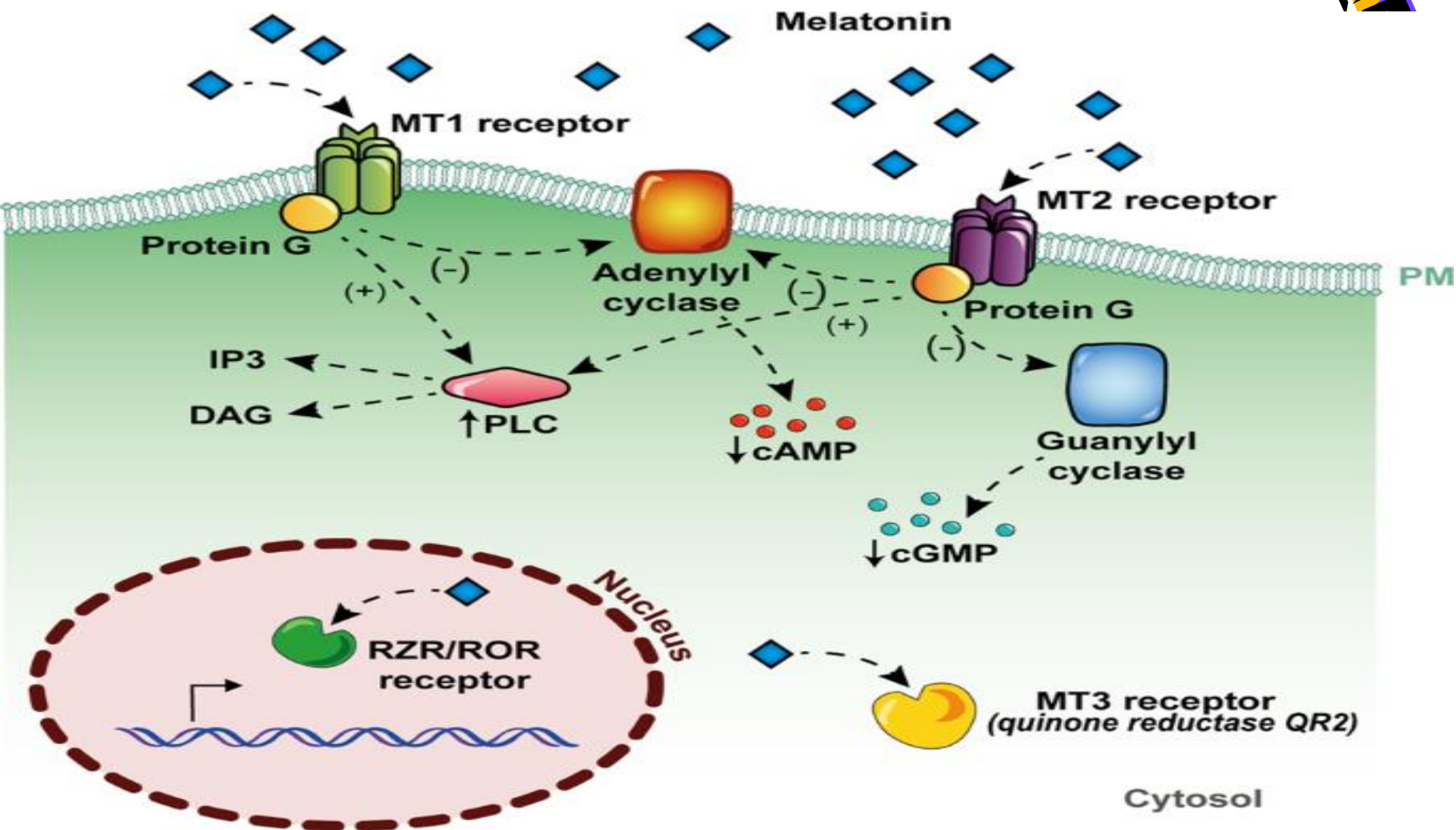
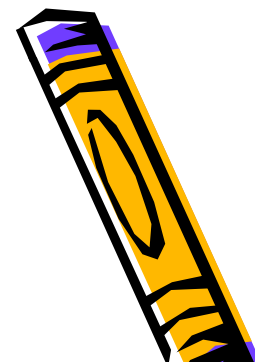
Nu produce inducție enzimatică.

T0.5 - 5 ore și 4.5 ore pentru metabolitul activ. (↑ la bătrâni și cirofici).

Dozele zopiclonei - 7.5 mg, la bătrâni și hepatici – 3.75 mg.



Agoniștii receptorilor melatoninici melatonina, ramelteon, tasimelteon





Agoniștii receptorilor melatoninici melatonina, ramelteon, tasimelteon



Farmacodinamia

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

Mecanismul de acțiune

- Interacționează cu MT1 , MT2 –receptorii membranari cuplați cu G-proteinele → contribuie la inhibarea diferitor sisteme adenilatciclaza, guanilatciclaza și sinteza mesagerilor secundari — AMPc, cu activarea Fosfolipazei C și formarea IP3 și DAG.
- Melatonina se poate cupla cu calmodulina și nemijlocit a influența efectele calciului prin interacțiunea cu enzimele (adenilatciclaza, fosfodiesteraza), precum și cu proteinele structurale
- Melatonina se poate cupla cu receptorii nucleari cu modificarea expresiei genelor factorilor de transcripție și proteinelor efectoare, ce determină ritmurile circadiene ale organismului:



Agoniștii receptorilor melatoninici





Efectul hipnotic:

- Restabilește și menține un somn fiziologic
- ↓ latența instalării somnului (procesul de adormire);
- Nu influențează fazele 3 și 4 ale somnului lent;
- Ameliorează procesele de adaptare la un nou fus orar;
- Ameliorează dispoziția de dimineață;

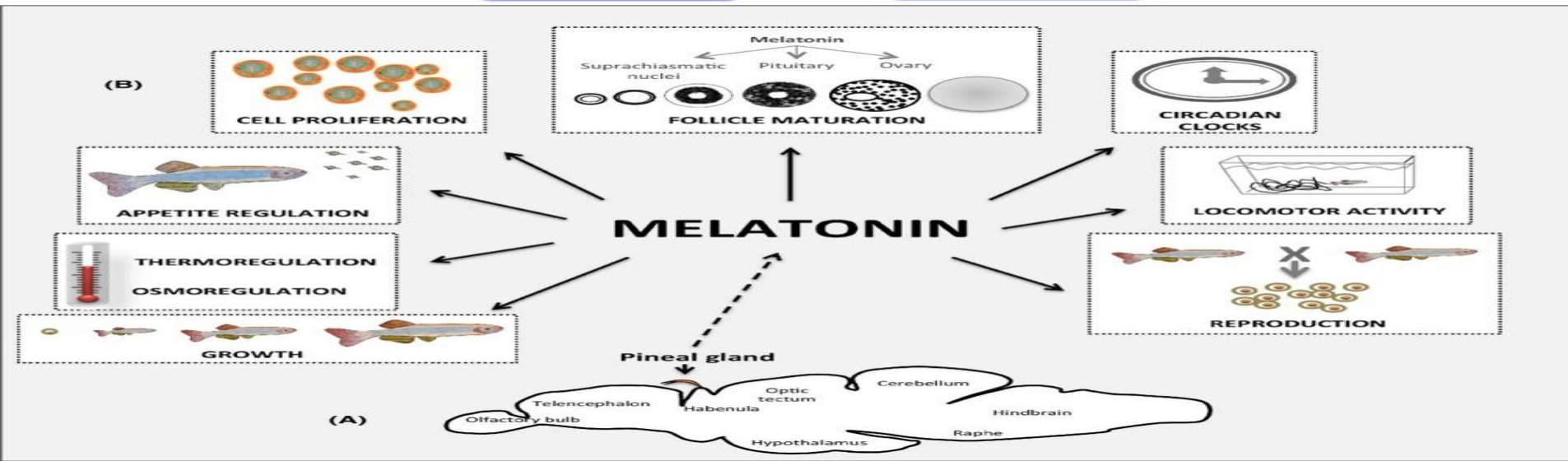
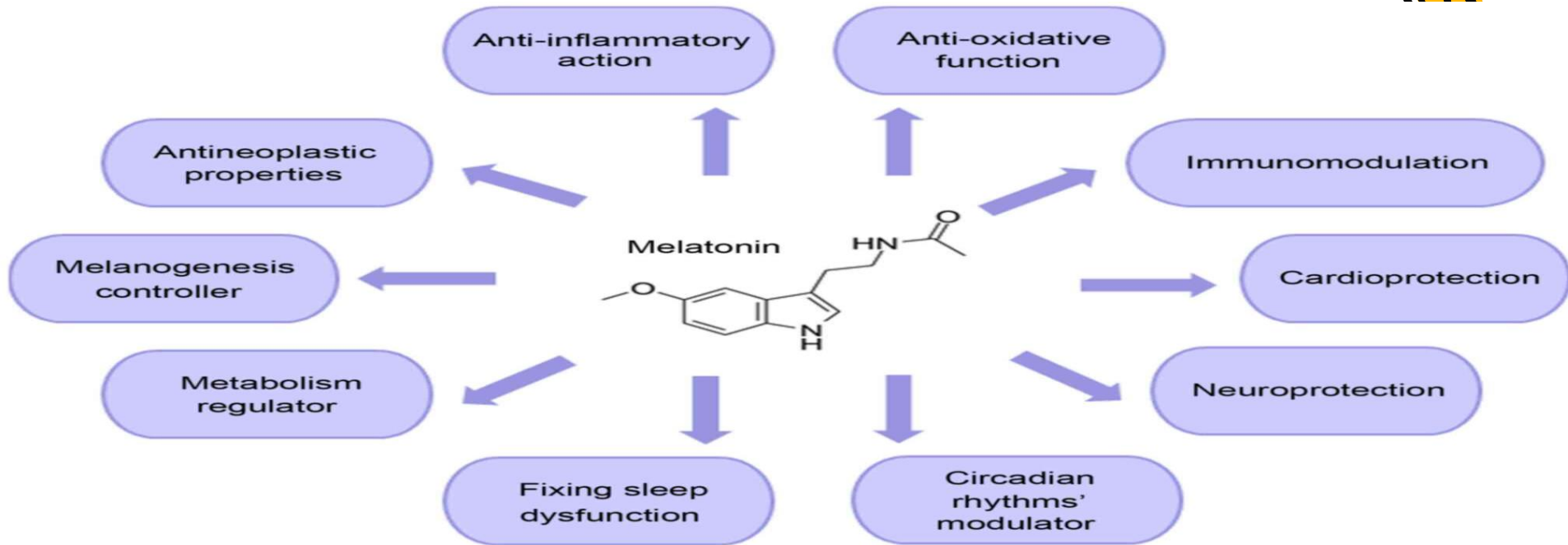
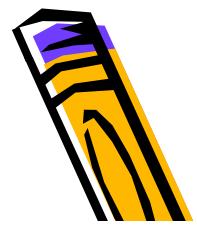


Produce visuri impresionante;

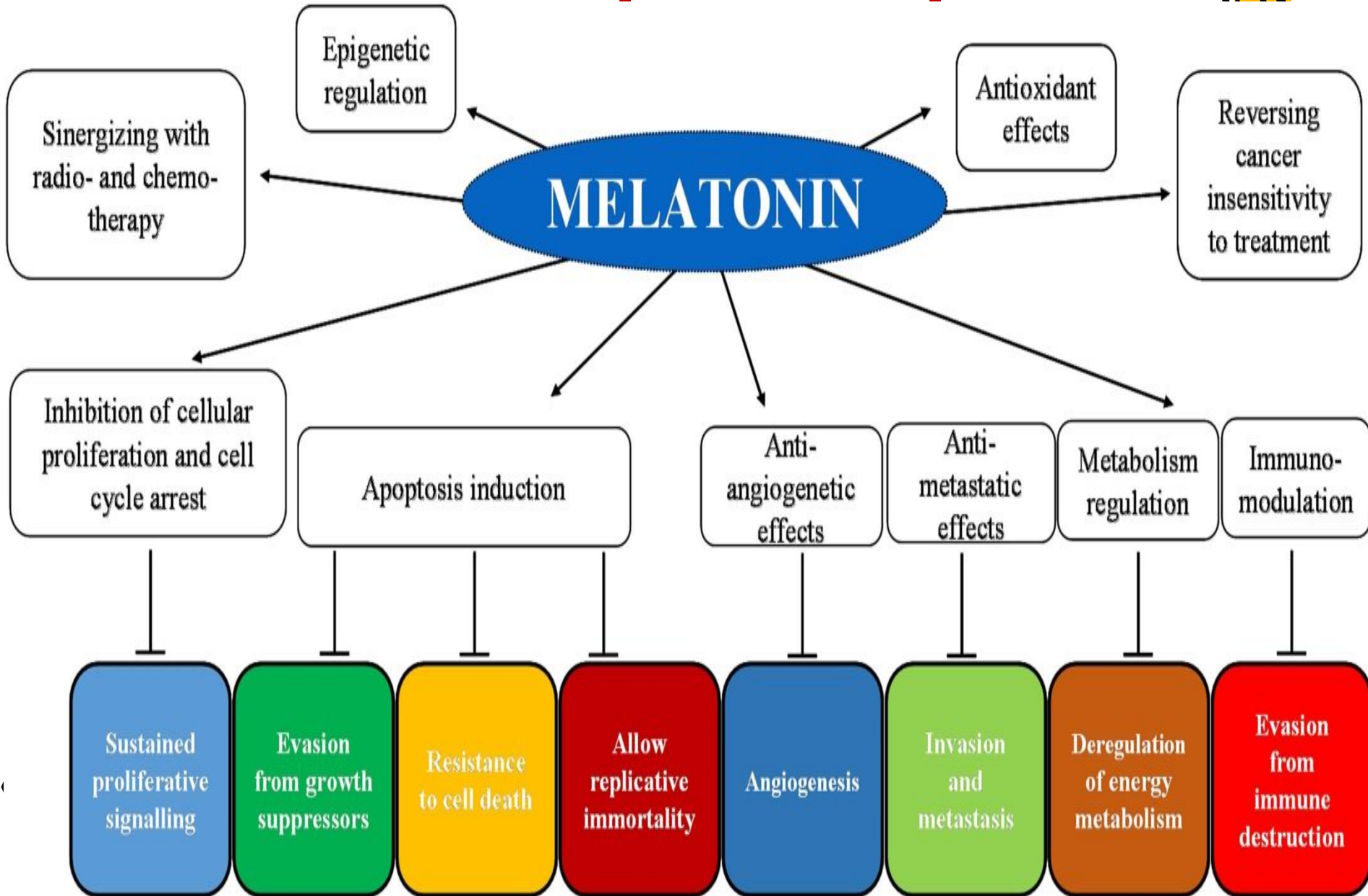
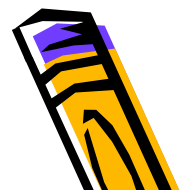
Efectele pleiotrope:

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

Efectele pleiotrope



Efectele pleiotrope



Agoniștii receptorilor melatoninici

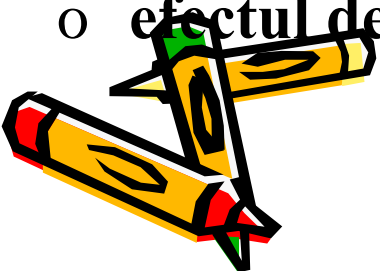


Indicațiile:

- Dereglări de somn
- ✓ Se preferă pentru inducerea somnului (în hiposomnia inițială)
- ✓ Nu se recomandă pentru menținerea somnului în insomnia cronică
- ✓ Dereglările somnului în situațiile de stres, schimbul fudului orar, sctivitatea în schimburi
- ✓ Dereglările de somn în neuroze, patologia cerebrovasculară și psihosomatică;
- Pentru adaptare la modificarea ritmurilor biologice

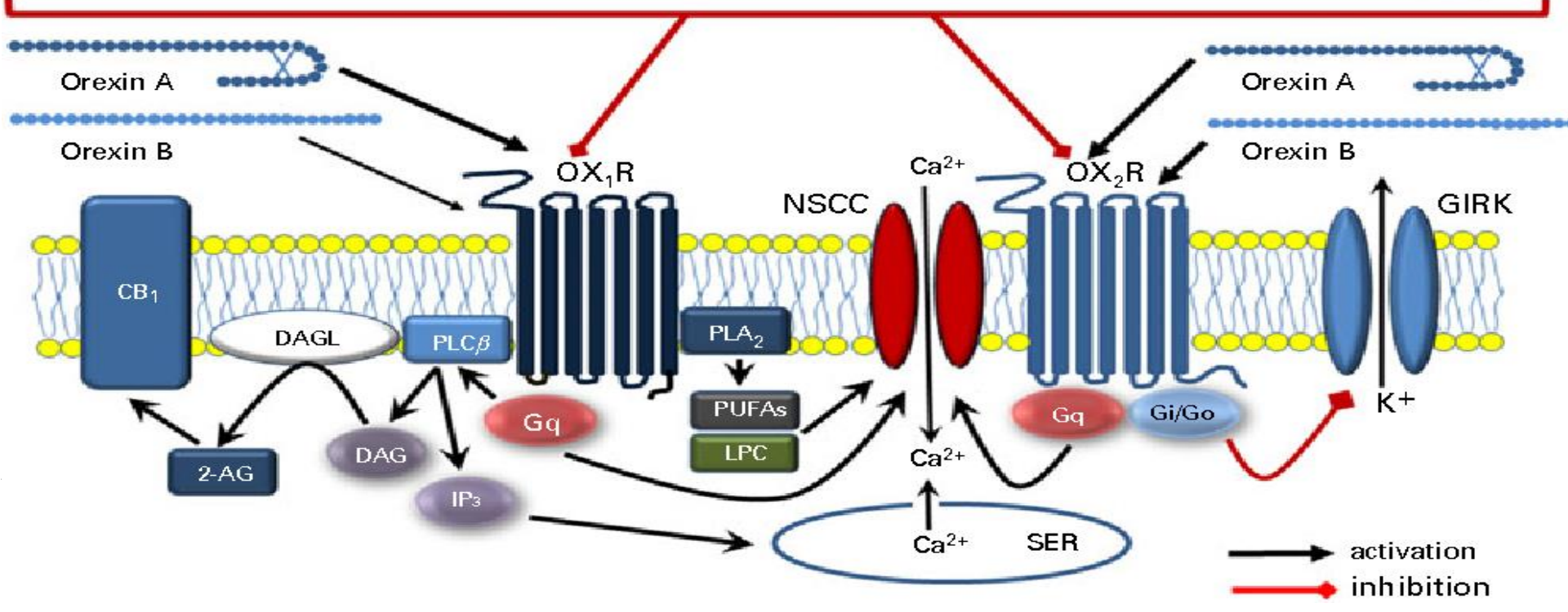
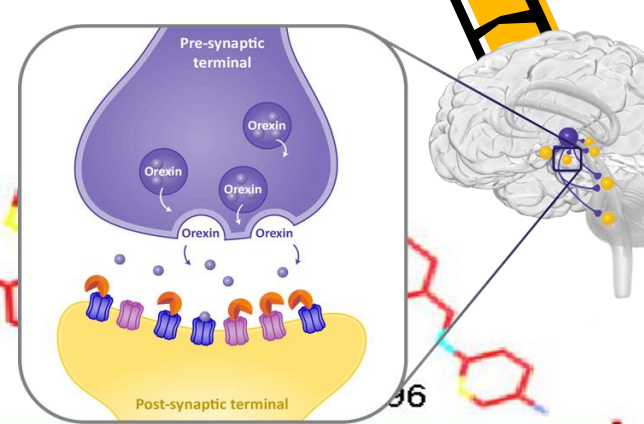
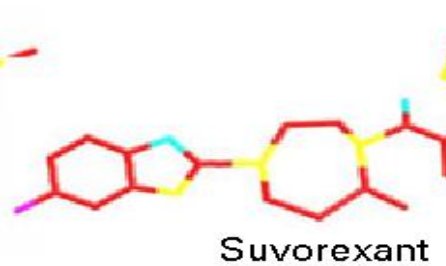
Reacțiile adverse:

- Cefalee, somnolență
- Nasofaringită
- efectul de postacțiune și fenomenul rebound minor



Antagoniști receptorilor orexinei

Farmacodinamia: Suvorexantul este un antagonist reversibil al rec. orexinei tip A și B și inhibă activarea sistemului excitator cu inducerea și menținerea somnului;



Antagoniști receptorilor orexinei

La pacienții cu dereglări de somn :

- a redus latența somnului ;
- a crescut timpul total al somnului (↑ somnului REM) fără a reduce numărul de treziri ;
- nu s-a semnalat efectul de postacțiune și fenomenul rebound;

Indicațiile:

- Inducerea somnului
- menținerea somnului

Reacțiile adverse:

- somnolența, cefalee, amețeli și vise anormale (dependente de doză);
- fatigabilitate, xerostomie
- Nu s-a constatat fenomenul rebound și de suspendare

Farmacocinetica

- ✓ Se absoarbe rapid
- ✓ C_{max} – pste 2 ore
- ✓ Se metabolizează preponderent prin CYP 3A4 și ne semnificativ prin CYP 2C19;

Metaboliții nu sunt activi

T_{0,5} – 12 ore

Se elimină preponderent prin tubul digestiv și urină



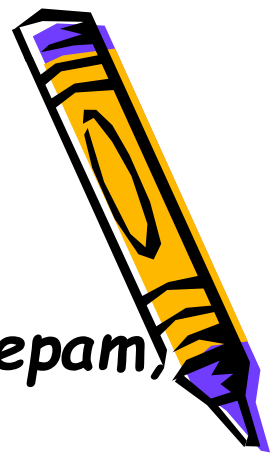
Principiile de tratament al hiposomniilor

A. In functie de momentul manifestarii:

- **Hiposomnie inițială** cu dificultate de adormire (anxietate) - hipnoticele cu durată scurtă de acțiune
- **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

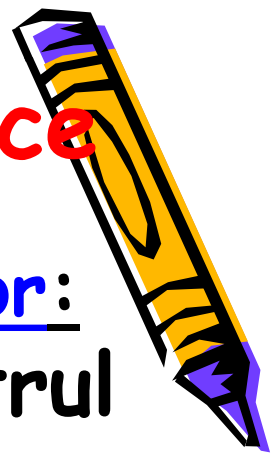


I. Apartenența de grup:

1. benzodiazepinele: diazepam, fenazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, etc
2. barbituricele: tiopental, metohexital, fenobarbital, barbital, etc.
3. derivații GABA: oxibat de natriu
4. anestezicele locale: lidocaină
5. derivații alifatici: cloralhidrat
6. preparatele de magneziu: magneziu sulfat
7. neurolepticele: droperidol, clorpromazină, talamonal
8. miorelaxantele periferice: tubocurarină, anatruxoniu, pancuroniu, etc.



Anticonvulsivantele simptomatice



II. După influența asupra centrului respirator:

1. preparatele ce mai slab inhibă centrul respirator:

- benzodiazepinele, derivații GABA, anestezicele locale, neurolepticele;

2. preparatele ce puternic inhibă centrul respirator:

- barbituricele, derivații 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 și neuronilor cerebelului în descărcările convulsive;
- dozele mari inhibă motoneuronii măduvei spinării (efectul miorelaxant central).
- pentru jugularea convulsiilor mai rațional 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, scoarței etc.;
- efectul protector asupra creierului în caz de hipoxie circulatorie prin:
 - antagonizarea acțiunii radicalilor liberi,
 - acțiunea mebranostabilizatoare,
 - preîntâmpinarea dezvoltării edemului intracelular și ↑ presiunii intracraniene.
- utilizarea în abolirea convulsiilor de diferită geneză;
- influența negativă asupra centrilor vitali (respirator și mai puțin cardiovascular);
- mai frecvent i/m sau s/c, rar i/v pentru jugularea convulsiilor, iar oral și rectal pentru profilaxia convulsiilor

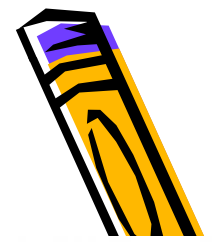


DERIVAȚII GABA CA ANTICOVULSIVANTE SIMPTOMATICE

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



ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (miorelaxantele centrale)



1. Benzodiazepinele

– diazepam, fenazepam, tetrazepam.

2. Agoniștii GABA

– fenibut, baclofen.

3. Derivații de benzoxazonă

– clorzoxazona, miolgina

4. Carbamații – meprobamat

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



benzodiazepinele ca miorelaxante centrale

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



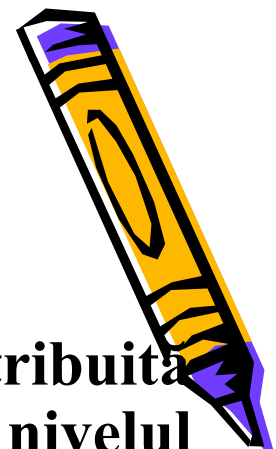
Indicațiile:



- tensiune psihică, însoțită 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 acțiunii aminoacizilor ca neurotransmițători la nivelul sinapselor neuronilor intercalari;

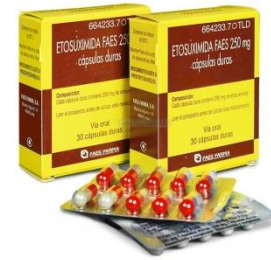
Indicațiile:

- pentru combaterea spasmelor musculare dureroase, în spondiloze;
- după intervenții chirurgicale pentru hernie pe disc sau osteoartita șoldului;
- 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 ANTIPILEPTICE CLASIFICAREA



farmacie.md



EPILEPSIILE PARȚIALE (simple și compuse)

– *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină*

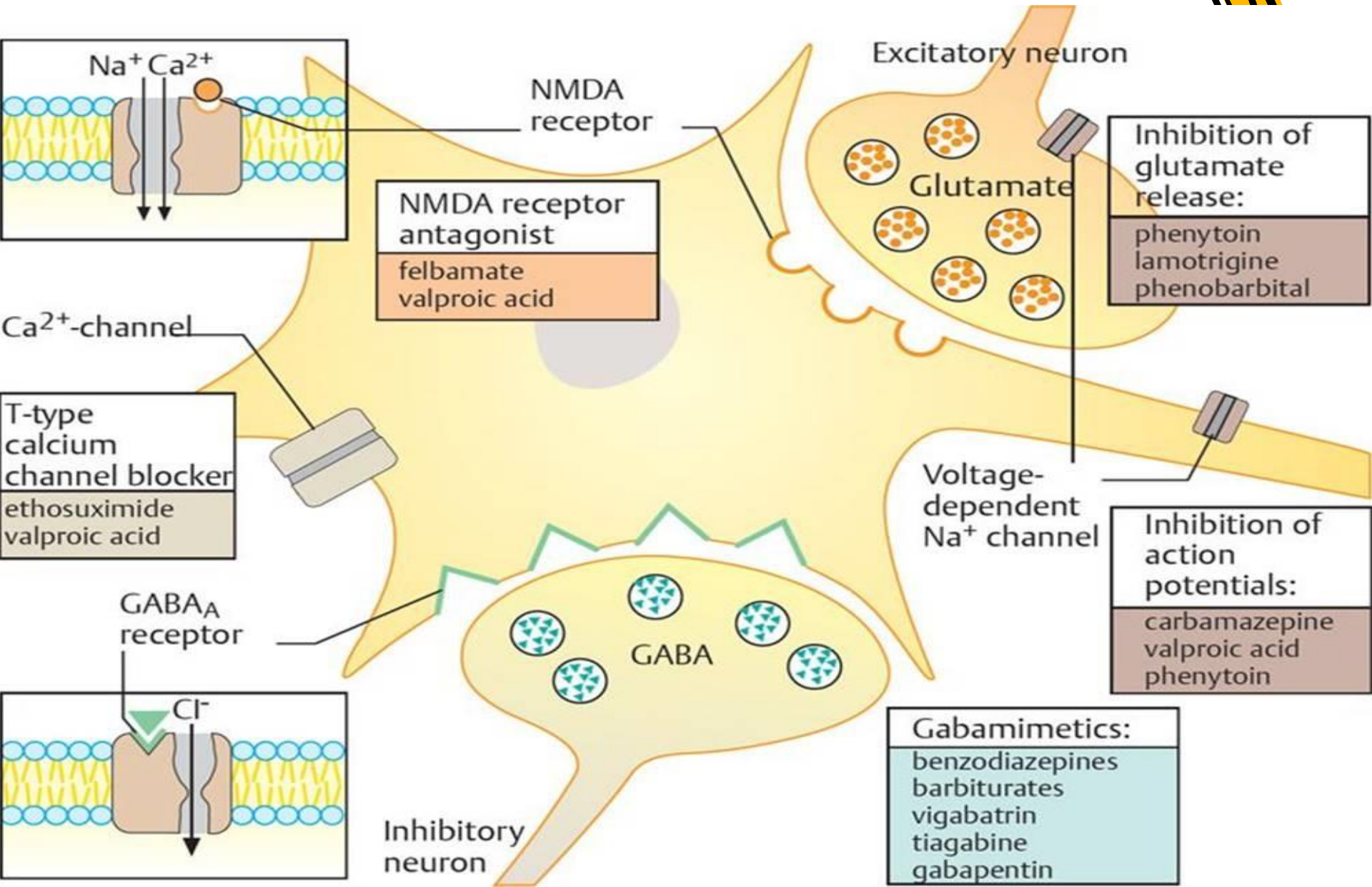
clonazepam, acidul valproic, valproatul de sodiu, gabapentină, lamotrigina, levetiracetam, vigabatrină, sultiam

II. După utilizarea clinică

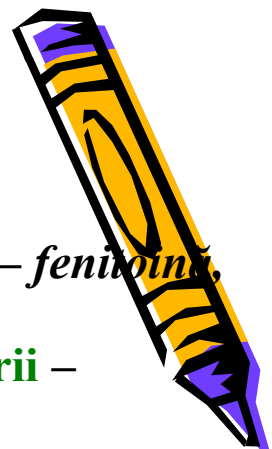
- preparate de prima linie (de bază) – *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, diazepam, etosuximidă.*
- preparate de linia a doua (de rezervă) – *acetazolamida, lamotrigin, vigabatrină, gabapentină, trimetadionă, sultiam etc.*



MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTIEPILEPTICELOR



MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTIEPILEPTICELOR



• ACȚIUNE 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 și hiperpolarizarea membranei** – *benzodiazepinele, barbituricele*

• POTENȚLAREA TRANSMISIEI GABA PRIN:

- **Blocarea recaptării GABA** – *tiagabina;*
- **Inhibarea metabolizării blocarea GABA-transaminazei** – *vigabatrina;*
- **Eliberarea GABA din membrana presinaptică:** *gabapentina;*
- **Inhibarea GABA transferazei și ↑ sintezei GABA** – *valproat de sodiu;*
- **Activarea GABA-rec** – *benzodiazepinele, barbituricele;*

• ANTAGONISM CU ADENOZINA ÎN CREIER – *carbamazepină.*

• Împiedicarea eliberării neuromediatorilor stimulatori (glutaminatul etc.) – *lamotrigina, fenitoina, acidul valproic, carbamazepina.*

• Inhibiția carboanhidrazei din focarul epileptic: *Acetazolamida, sultiam.*



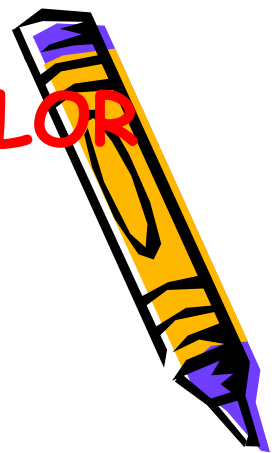
FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR



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



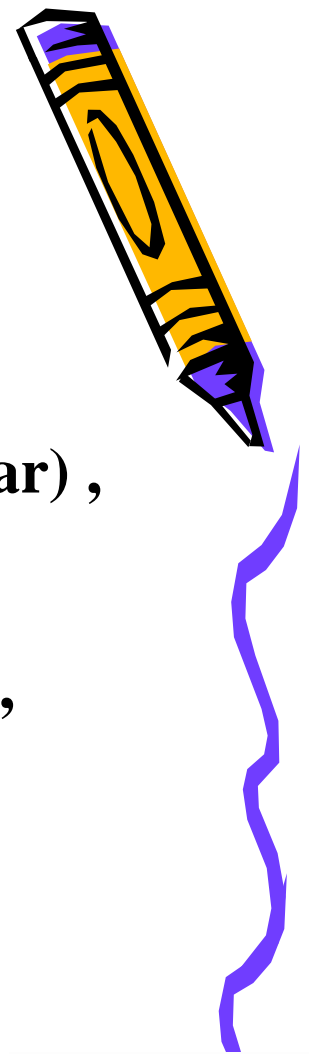
FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR



- ❖ metabolismul are loc exclusiv și intensiv în ficat;
- ❖ gabapentina, felbamat, acetazolamida nu se supun metabolismului;
- ❖ în procesul metabolismului o bună parte din antiepileptice (primidona, diazepam, carbamazepina, trimetadiona) formează metaboliți 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 metaboliți și 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. Agoniștii dopaminergici

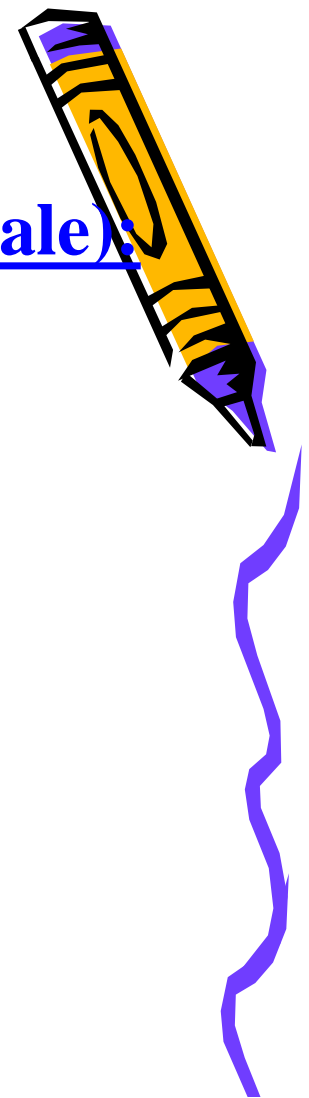
a) cu acțiune directă – bromocriptina, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol

b) cu acțiune 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):

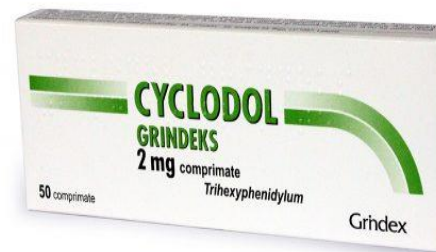
- **Trihexifenidil**, biperiden, prociclidina, pridinol, benactizina, dietazina, orfenadrina

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 ACȚIUNE ALE ANTIPARKINSONIENELOR

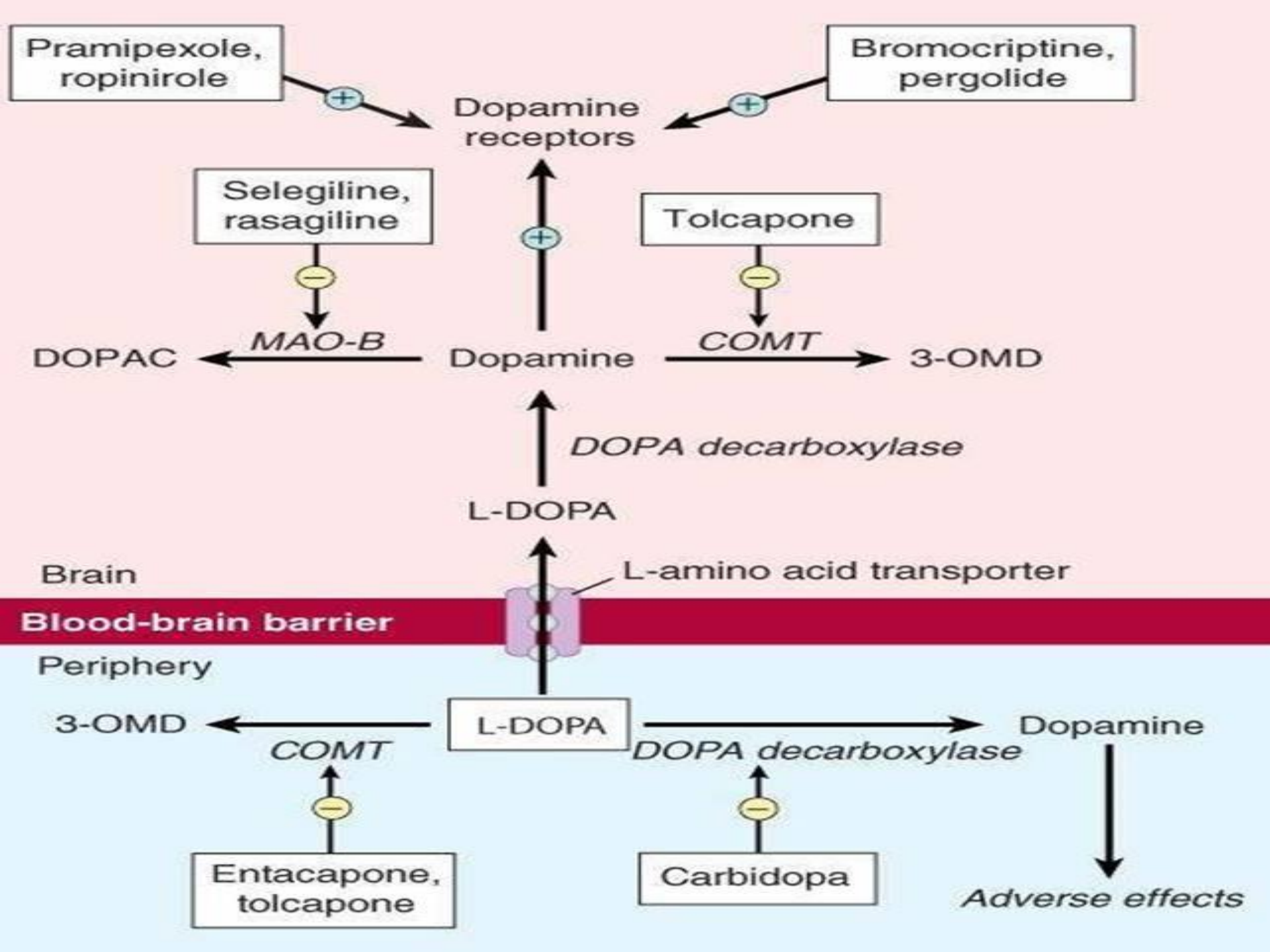


- *levodopa predecesor al dopaminei care penetrează bariera hematoencefalică și sub acțiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC în dopamină restabilind astfel fondalul de dopamină;*
- *agoniștii dopaminergici cu acțiune directă stimulează D2-receptorii din SNC cu imitarea efectelor dopaminei;*

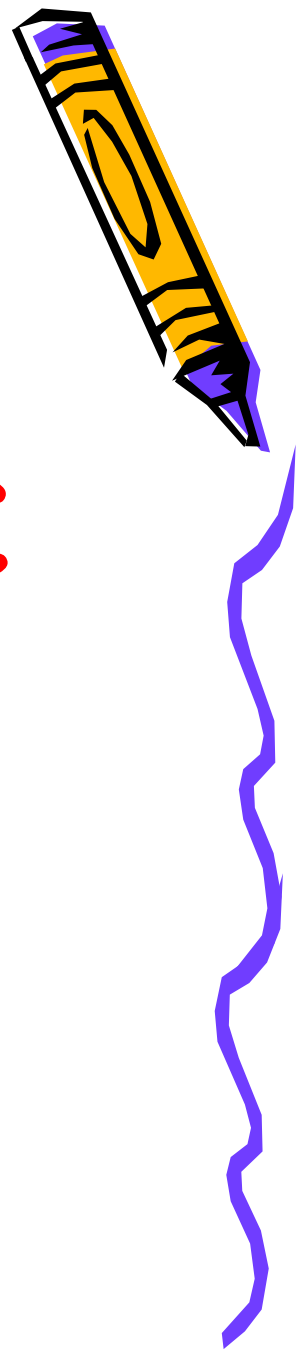
Dopaminomimeticele cu acțiune indirectă:

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





• Alcoolul etilic



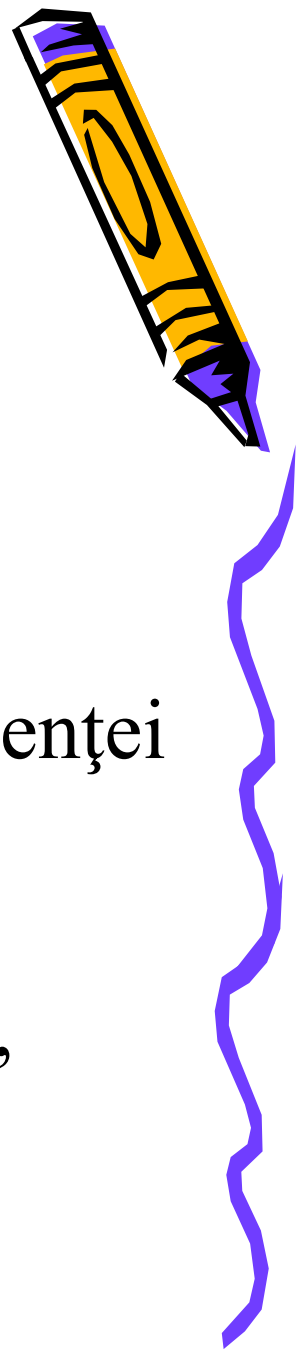
Acțiunea locală a alcoolului

- **acțiune astringentă** — deshidratarea epitelului pielii
- **acțiune iritantă** — excitarea terminațiilor nervoase sensibile de moleculele lipofile ale alcoolului capabile să penetreze rapid în straturile profunde ale pielii cu senzații de împunsături, hiperemie
- **acțiune anestezică locală** — pierderea sensibilității după iritare
- **acțiune bactericidă/antiseptică** — coagularea proteinelor și 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 în straturile profunde ale pielii, glandelor sudoripare și pilare



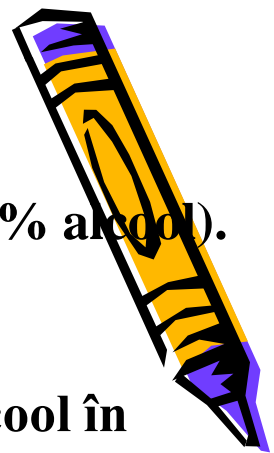
Acțiunea reflexă a alcoolului

- Prin acțiunea iritantă produce reflexe segmentare ce ameliorează troficitatea țesuturilor cu efect analgezic și
- La utilizarea internă alcoolul:
 - În concentrații mici produce creșterea frecvenței respirației și FCC, fluctuații ale TA.
 - În concentrații mari produce bradicardie, micșorarea TA, vomă, spasmul pilorusului, inhibarea respirației



Utilizarea alcoolului în medicină

- Profilaxia decubitusurilor și formarea bulelor în combustii (96 % alcool).
- În degerături (comprese, fricțiuni – alcool 20 — 40 %).
- Analgezie în combustii;
- Analgezie în nevralgia trigemenului, cancer inoperabil (96 % alcool în trunchiurile nervoase și ganglionii simpatici).
- Sterilizarea instrumentariului chirurgical (96 % alcool);
- Prelucrarea mâinilor chirurgului și câmpului operator (70 % alcool);
- Bronșite, radiculopatii (comprese), otite (picături otice) (20 —40%)
- Extragent și conservant a principiilor active din plante
- Stimularea apetitului și restabilirea capacităților funcționale a TD în perioada de reconvalescență (concentrații slabe sub formă de vinuri seci, bere limitat și în cantități mici).
- Alimentarea parenterală în situații critice (50 — 70 g/zi – 100g etanol - 700 kkal).
- Profilaxia suprarăcelilor (după revenirea în încăpere – în cantități mici)



Alcoolul etilic - SNC

- acțiune similară cu anesteziile generale inhalatoare → acțiune analgezică, excitantă, anestezică și paralizantă.
- Comportamentul în starea de ebrietate este multilateral, variat și individual, dar caracterizat prin:
- survine o stare cu dereglarea diferențierii, atitudinii față de mediu și acțiunile proprii ies de sub control,
- se suprapreciază persoana proprie, apoi survine somnul.
- Se evidențiază următoarele legități ale acțiunii etanolului asupra SNC:
 - a) dereglarea percepției senzoriale; se modifică percepția culorilor, scade acuitatea vizuală și adaptarea ochilor la lumină.
 - b) reducerea capacității de prelucrare a informație; dereglarea alegerii răspunsului adecvat mai ales în situație complicate; sporește numărul greșelilor,
 - c) suferă considerabil memoria operativă,
 - d) în cazul majorării dozei survine amnezia perioadei de ebrietate;
 - e) dereglarea coordonării mișcărilor și a reacțiilor psihomotorii:
 - sporește și mai mult numărul greșelilor;
 - scade automatismul reacțiilor, apare starea impulsivă.

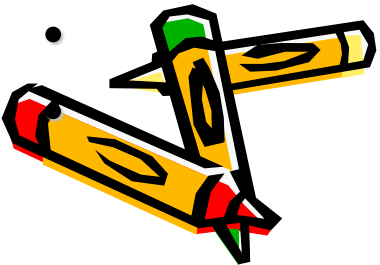
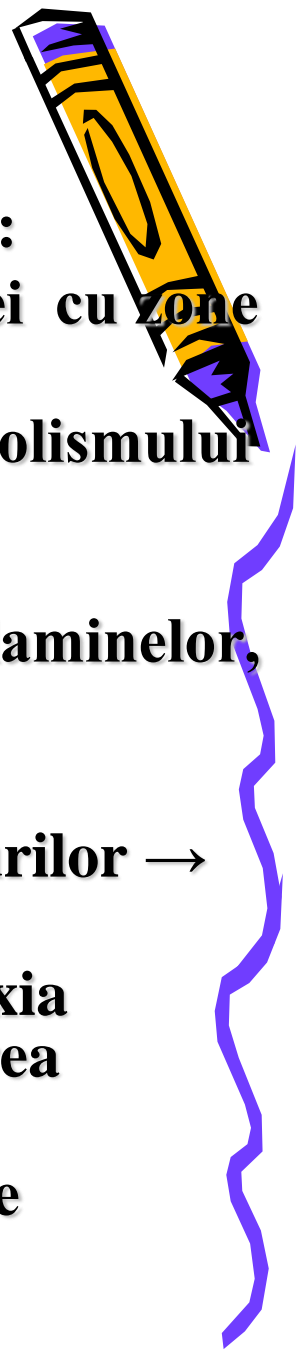


Alcoolul etilic - scv

- Chiar în doze mici exercită efect cardiotoxic, cauzat de:
 - a) hipoxia miocardului datorită dereglării microcirculației cu zone de micronecroze ;
 - b) acțiunea toxică directă asupra contractilității și metabolismului miocardului ;
 - c) tulburarea reglării neurohormonale a activității și metabolismului cordului în rezultatul eliberării catecolaminelor, activării lipolizei.

La nivelul circulației sangvine:

- ↑ agregarea trombocitelor și eritrocitelor, → trombusurilor → derelarea microcirculației în țesuturi.
- Dezvoltarea precoce a aterosclerozei cerebrale cu hipoxia creierului, hemoragii punctiforme și tromboze → lezarea neuronilor,
- Pe fondalul ebrietății puternice sunt posibile accidente grave ale circulației cerebrale.



Alcoolul etilic - Tubul digestiv



Stomac

Modificarea secreției gastrice:

- 3-12% - mărește secreția, aciditatea totală și conținutul acidului clorhidric;
- 15-20% - stimulează secreția HCl, însă din cauza acțiunii iritante provoacă hipersecreția mucozității.
- 25-50% - inhibă secreția gastrică, micșorează capacitatea digestivă și hipersecreția mucozității.
- 60-96% - acțiune cauterizantă asupra mucoasei.

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

Pancreas

- Se afectează partea endocrină, iar la utilizarea cronică se dezvoltă pancreatită cronică și atrofia pancreasului.

Ficatul

- În procesul oxidării alcoolului etilic, glucidele și lipidele sunt excluse din metabolism, → se depun în hepatocite → steatoza;
- crește sinteza colesterolului → ateroscleroza
- o parte din grăsimi se transformă în corpi cetonic și lipoproteine → cetoacidoză

La aceasta contribuie și activarea sistemelor hipofizo-adrenal și simpato-adrenal.

Consecințele acțiunii hepatotoxice se manifestă prin triada:

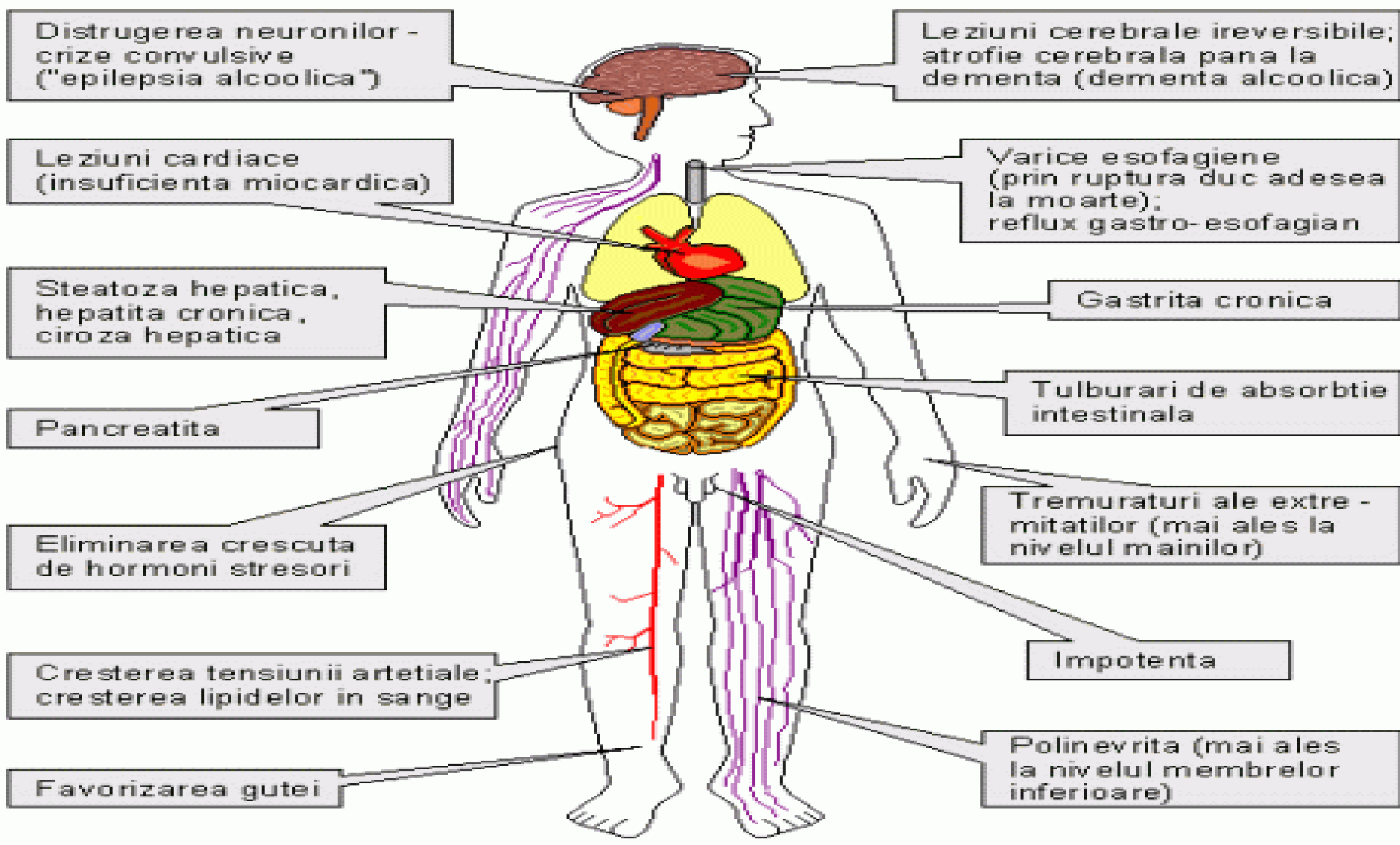
steatoză → hepatită → ciroză.





Consumului exagerat de alcool pe termen lung – alcoolismul cronic.

Efectele alcoolului asupra organismului



Absorbția alcoolului etilic

- cantități mici se absorb prin mucoasa cavității bucale și esofagului ;
 - circa 20% în stomac și 80% în intestinul subțire
 - la folosirea ocazională are loc spasmul pilorului cu reținerea evacuării din stomac. Datorită acțiunii iritante asupra mucoasei survine voma;
 - la utilizarea permanentă evacuarea din stomac nu este modificată, voma nu survine, absorbția este maximă ;
 - absorbția depinde de concentrația alcoolului.
- a) mai intens se absoarbe alcoolul folosit în concentrații mici, în stare caldă și care conține CO₂;
- b) în concentrații mari se absoarbe mai lent datorită acțiunii astringente, vasoconstrictoare și a dereglării evacuării din stomac;
- pe stomacul gol se absoarbe în 30-80 minute, după mîncare - în 90-180 minute.



Distribuția alcoolului etilic

- Alcoolul etilic e foarte bine solubil în apă și moderat în lipide;
- Penetrarea depinde de gradul hidratării țesutului și concentrației grăsimilor.
- distribuția are loc timp de 1-1,5 ore când concentrația în sânge e mai mare ca în țesuturi;
- are tropism înalt față de creier, datorită hidratării înalte, vascularizării bogate și afinității specifice a lipidelor
- concentrația în creier crește chiar și în timpul eliminării, fapt prin care se explică acțiunea de lungă durată asupra SNC în comparație cu dinamica lui în sânge;
- alcoolul crează concentrații superioare în prostată, testicule și spermă;
- penetrează bine bariera placentară;
- gradul concentrației în intoxicații;

I - ușoară	- 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 și 10% se elimină sub formă neschimbată;
- alcoolul se oxidează în ficat, restul în rinichi, plămâni, creier;
- metabolismul decurge prin 3 căi:
 - a) alcooldehidrogenazei și NAD (70-80%) până la acetaldehidă în citozolul hepatocitelor;
 - b) sistemului oxidativ microzomial nespecific (10-20%)cu participarea citocromului P-450 (CYP 2E1) în ficat, în deosebi la potatori.
 - c) catalazei, oxidazelor și peroxidazelor tisulare (10-15%).
- 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 și colesterolului.



Tratamentul intoxicației acute cu alcool



- Eliminarea alcoolului din stomac (antivomitiv (apomorfina etc.) în caz că bolnavul este în cunoștință)
- În caz de absența conștiinței – spălături gactice cu soluție 2 % NaHCO_3
- Carbunii activi slab adsorb alcoolul.
- Efectuează hemodializa pentru accelerarea eliminării alcoolului

Tratament simptomatic:

- NaHCO_3 - în caz de acidoză;
- Glucoză și fructoză 1,6-difosfat în caz de hipoglicemie (acestea intensifică metabolismul alcoolului prin alcooldehidrogenază cu reoxidarea $\text{HAD}\cdot\text{H}$ în HAD^+)
- Corecția dereglărilor electrolitice (CaCl_2 , panangină – asparaginat de K și Mg).
- Inhalarea oxigenului și respirația asistată în hipoxie.
- Naloxon i/v – antagonist al opioidelor.
- Substituenții plasmatici și prednisolon sau dexametazonă (menținerea funcțiilor vitale)
- Diureza forțată (furosemid, manitol)
- Ameliorarea proprietăților antitoxice ale ficatului
hepatoprotectoare: silimarină, esențiale, vitaminele gr.B, C și 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:

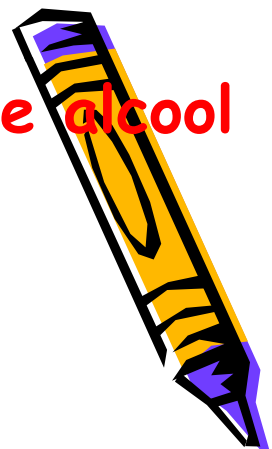
Antagoniștii receptorilor opioizi - naltrexona,
Antagoniștii NMDA receptorilor - acamprosat,
Inhibitorii acetaldehidei - disulfiram;

B. Ne aprobate de FDA (parțial UE):

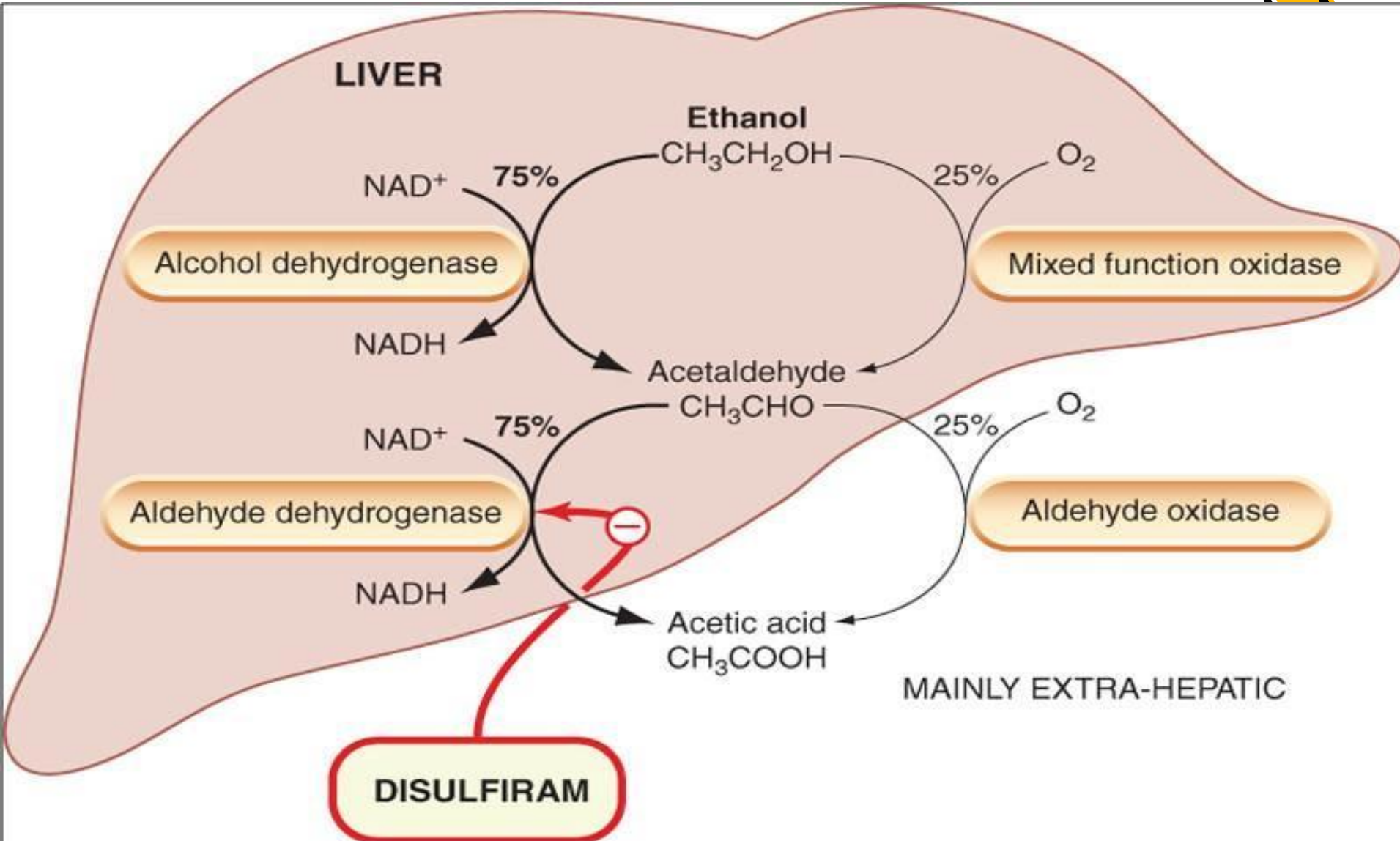
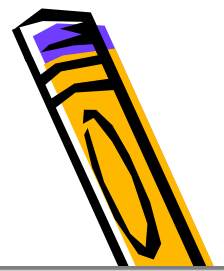
- **Anticonvulsivante: topiramata, gabapentina, pregabalina;**
- **Agoniștii GABA: baclofen,**

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 acțiune al disulfiramului



Disulfiramul (Antalcool, Antabuse, Aversan, Abstinil),



- Asociat cu alcoolul, disulfiramul produce efecte adverse de tipul celor:
 - respiratorii (dispnee, tuse),
 - digestive (greturi, vome),
 - circulatorii (hiperemia tegumentelor, senzația de căldură, tahicardie, HTA),
 - nervoase (cefalee pulsatilă).

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

Disulfiramul:

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



Medicamente ce provoacă reacții de tip disulfiram



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

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

iar la doze mai mari de alcool se poate dezvolta:

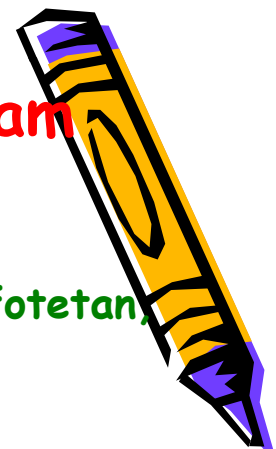
- ❖ hipotensiunea arterială,
- ❖ paliditatea, confuzie,
- ❖ cardialgii, inschemii ale miocardului și creierului,
- ❖ convulsii etc.,

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



Medicamente ce produc reactii de tip disulfiram

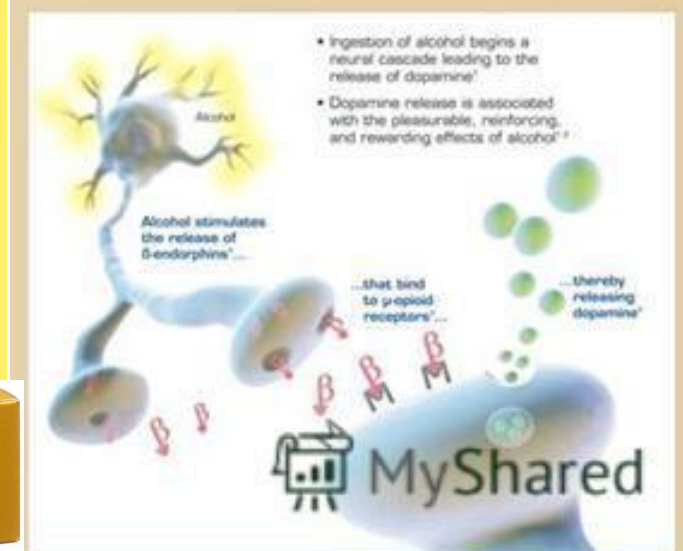
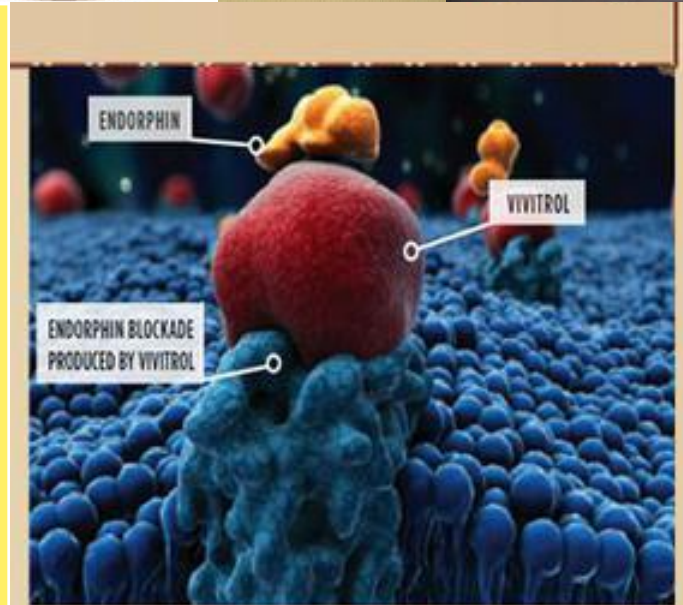
- Antivirale - abacavir
- Antibacteriene:
- ✓ Cefalosporine - cefamandol, cefmetazol, cefonicid, cefoperazonă, cefotetan, ceftriaxon, cefuroxim, moxalactam
- ✓ Amfenicoli - Cloramfenicol;
- ✓ Sulfamide combinate - Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)
- ✓ Antifungice - griseofulvina, ketoconazol,
- ✓ Antituberculoase - hidrazine (izoniazida);
- ✓ Der. de nitrofuran - furazolidona, nitrofurantoina;
- ✓ Der. de nitroimidazol - metronidazol, ornidazol, tinidazol, benznidazol;
- ✓ Antiprotozoice - mepacrina;
- Nitrații 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



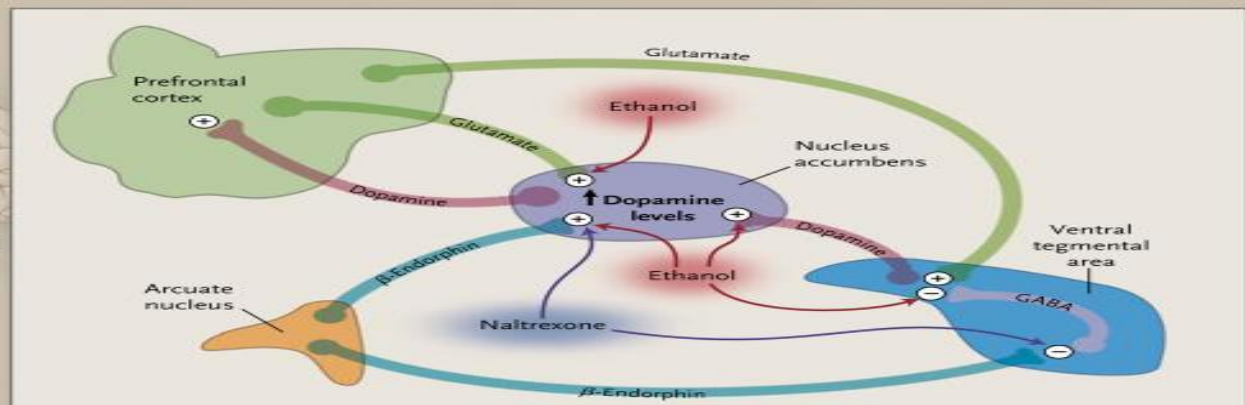
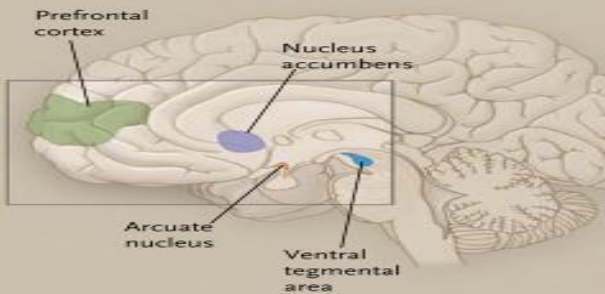
Naltrexona blochează μ -receptorii din neuronii dopaminergici din sistenul limbic (modulează emoțiile, dorința) \Rightarrow alcoolul și opioidele nu vor acționa asupra acestor receptori \Rightarrow nu se va elibera dopamina responsabilă de utilizarea repetată și atracția patologică \Rightarrow treptat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



Naltrexona

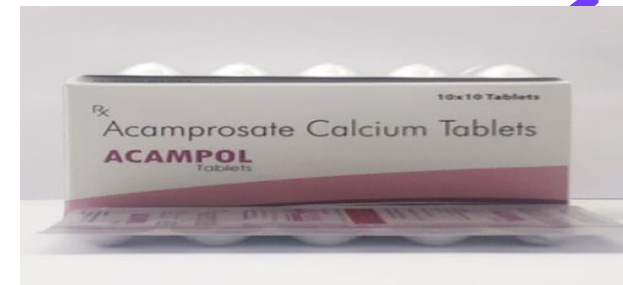


- **antagonist al receptorilor opioizi μ și κ ;**
- **antagonismul căilor opioide către nucleul accumbens și reduce cantitatea de dopamină eliberată;**
- **blochează efectele opioidelor endogene, eliberate de alcool, și împiedică eliberarea dopaminei \Rightarrow reduce euforia și pofta de mâncare;**
- **Împiedică eliberarea de dopamină indusă de alcool \Rightarrow 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 abțință;**



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.



Acamprosate (acetylhomotaurinate of calcium)



- a longer period of abstinence from alcohol;
- higher rates of complete abstinence;
- a longer time before the first drink of alcohol;
- more efficient in maintaining symptoms of withdrawal in patients who have abstained before starting treatment;
- an increase in the number of days of abstinence from alcohol use.



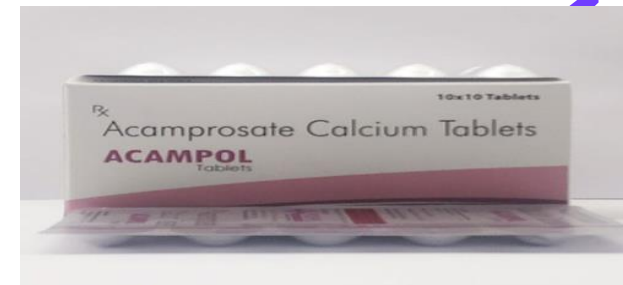
Contraindicațiile și reacțiile adverse ale acamprosatului

- Contraindicații:

- Sensibilitate individuală la medicament,
- graviditatea și lactația,
- pacienți cu insuficiență renală și hepatică severă,
- copii și persoane în vârstă

- Reacții adverse:

- diaree (la 7-20% dintre pacienți)
- Mai rar, dureri abdominale, greață, vărsături, amețeli, somnolență, cefalee



Interacțiuni 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 intoxicației periculoase cu acesta;
- **antitusive + alcool:** amețeli, somnolență, efecte negative asupra sistemului nervos, respirator și cardiac;
- **analgice 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, amețeli, risc crescut de supradozaj, dificultati de respiratie, tulburari motorii, comportament neobisnuit si tulburari de memorie.



Interacțiuni 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) (topiramate);
- **Hipnotice+alcool:** somnolență, amețeli; încetinirea sau dificultatea respirației; dereglări motorii; comportament neobișnuit; probleme de memorie;
- **Hipolipemiente+alcool:** afectarea ficatului (toate medicamentele); urticarie, prurit (niacină), sângerării gastrice (pravastatină + aspirină);
- **Antihipertensive+alcool:** amețeli, leșin, somnolență; aritmii
- **Antisecretoarele gastrice+alcool:** tahicardie, modificări bruște ale TA, ↑ efectelor alcoolului



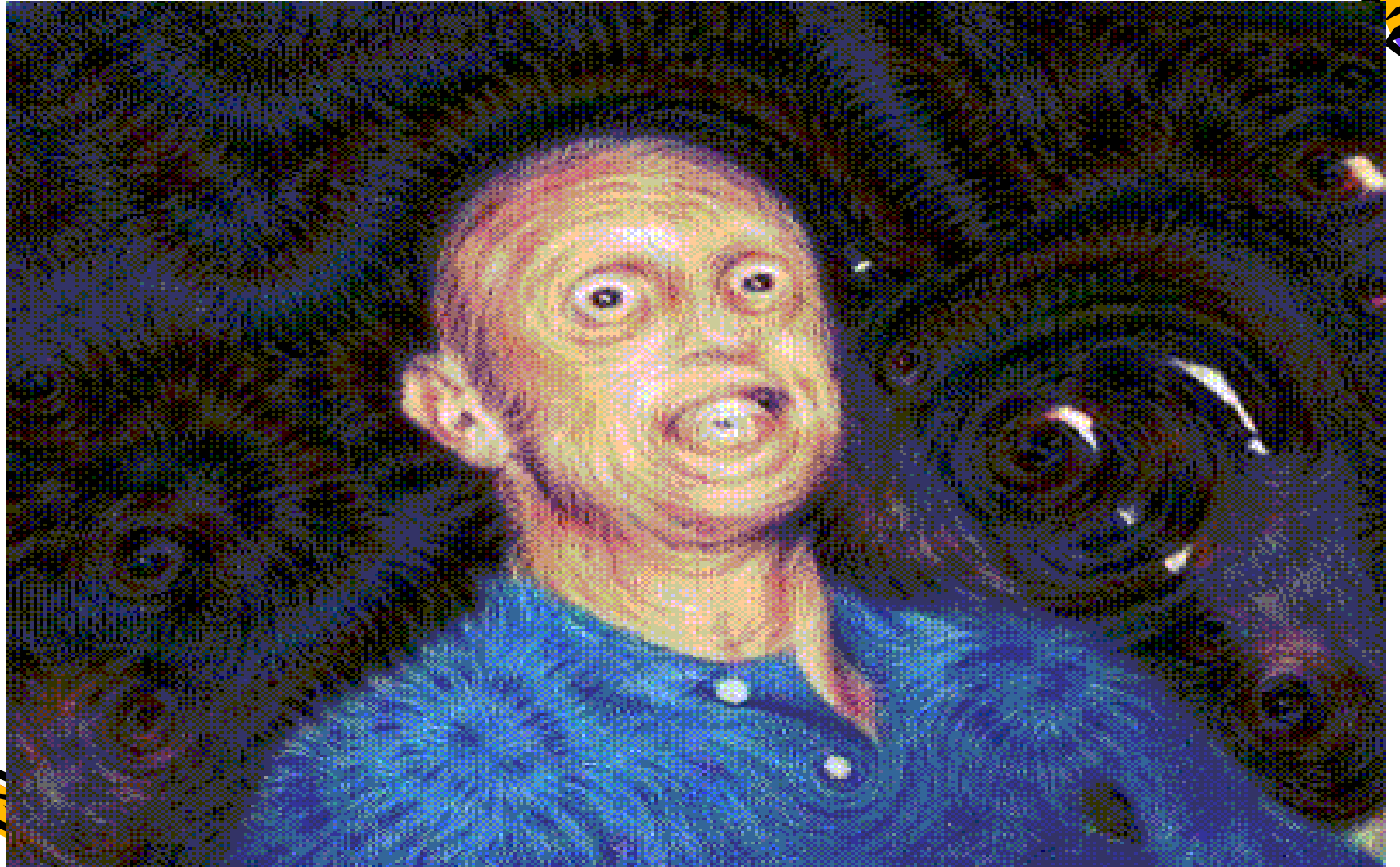
Alcoolul și H1-antihistaminice



- Difenhidramina intensifică instalarea ebrietății alcoolice la doze mai mici de alcool individul poate fi periculos nu numai pentru cei din jur , ci și pentru sine;
- La asocierea sistematică se instalează “alcoolismul dimedrolic” care progresează cu mult mai rapid decât alcoolismul clasic cu consecințe mult mai nefavorabile;
- La asocierea difenhidraminei cu alcoolul efectul va depinde de starea inițială: 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 consecințe imprevizibile;
- La utilizarea dozelor mari de difenhidramină se dezvoltă halucinații și un somn narcotic până la zeci de ore sau zile



Comportamentul difenhidramină+alcool



Mulțumesc pentru atenție

