CUPRINS

Introducere *(Ion Fulga)* 13

I. FARMACOLOGIA GENERALĂ

1. Farmacodinamia generală *(Ion Fulga)* 17
   1.1. Bazele experimentale ale mecanismului de acțiune a medicamentelor 17
   1.2. Tipurile morfofuncționale de receptori farmacologici 25
   1.3. Acțiunea medicamentelor la nivelul organelor, aparatelor, sistemelor și organismului în ansamblu 29
2. Farmacocinetica generală *(Ion Fulga)* 33
   2.1. Traversarea membranelor biologice 33
   2.2. Absorbția medicamentelor 36
   2.3. Distribuția medicamentelor 38
   2.4. Eliminarea medicamentelor 40
   2.5. Parametrii farmacocinetici 45
3. Farmacotoxicologia generală *(Ion Fulga)* 53
4. Medicamentele în timpul sarcinii și alăptării *(Smaranda Stoleru)* 62
5. Medicamentele la vârstnici *(Oana Andreia Coman)* 65

II. INFLUENȚAREA INERVAȚIEI PERIFERICE

6. Influențarea farmacologică a sistemului nervos *(Ion Fulga)* 68
7. Sistemul colinergic (*Ion Fulga*) 74
   7.1. Parasimpatomimeticele 84
   7.2. Parasimpatoliticele 90
   7.3. Substanțele nicotinice 100
   7.4. Ganglioplegicele 104
   7.5. Curarizantele 107
   7.6. Anticolinesterazicele 112
8. Sistemul adrenergic *(Ion Fulga)* 120
   8.1. Simpatomimeticele 127
   8.2. Simpatoliticele 137
   8.3. Derivații de secara cornuta 141

III. INFLUENȚAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

III.1. Modificarea globală a activității sistemului nervos

9. Anestezicele generale *(Aurelian Zugravu, Gabriela Zugravu)* 143
   9.1. Anestezicele generale inhalatorii 147
   9.2. Anestezicele generale intravenoase 153

10. Anestezicele locale *(Aurelian Zugravu, Gabriela Zugravu)* 161
10.1. Anestezicele locale cu structură amidică 165
10.2. Anestezicele locale cu structură esterică 167
11. Sedative – hipnotice *(Aurelian Zugravu)* 170
11.1. Benzodiazepinele 172
11.2. Barbituricele 174
11.3. Alte sedative 178
11.4. Alte hipnotice 178
11.5. Alcoolul etilic 179
12. Stimulantele psihomotorii *(Aurelian Zugravu)* 182

III. 2. Influențarea funcției cognitive
13. Antipsihoticele *(Ion Fulga)* 186
14. Medicația bolii Alzheimer *(Ion Fulga)* 195
15. Nootropele *(Aurelian Zugravu)* 198

III. 3. Influențarea funcției afective
16. Antidepresivele *(Ion Fulga)* 200
17. Antimaniacalele *(Ion Fulga)* 207
18. Stabilizatoarele dispoziției *(Ion Fulga)* 209
19. Anxioliticele *(Ion Fulga)* 210

III. 4. Medicamente cu efecte particulare asupra sistemului nervos central
20. Antiparkinsonienele *(Ion Fulga)* 215
21. Anticonvulsivantele *(Ion Fulga)* 220
22. Miorelaxantele nervos centrale *(Ion Fulga)* 228
23. Analgezicele opioide și antagoniștii *(Ion Fulga)* 230
23.1. Agoniștii receptorilor opioizi 239
23.2. Agoniștii-antagoniști ai receptorilor opioizi 242
23.3. Antagoniștii receptorilor opioizi 244
23.4. Alți opioizi 244

III. 5. Toxicomania și dependența
24. Aspecte generale ale toxicomaniei și dependenței *(Ion Fulga)* . 246

IV. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID
25. Influențarea sistemului eicosanoid *(Maria Cristina Constantinescu)* 259
26. Histamina și antihistaminicele (*Aurelian Zugravu*) 263
27. Influențarea altor sisteme autacoide: serotonina, kininele, angiotensina, monoxidul de azot, endotelina *(Aurelian Zugravu, Maria Cristina Constantinescu)* 268

27.1. Serotonina 268
27.2. Kininele 270
27.3. Angiotensina 271
27.4. Monoxidul de azot 272
27.5. Endotelina 272

V. INFLUENȚAREA FUNCȚIEI HORMONALE

28. Glucocorticoizii şi mineralcorticoizii *(Smaranda Stoleru)* 274
28.1. Glucocorticoizii 274
28.2. Corticotrofina şi tetracosactidul 286
28.3. Mineralcorticoizii 287
29. Hormonii tiroidieni şi antitiroidienele *(Smaranda Stoleru)* 289
29.1. Hormonii tiroidieni 289
29.2. Antitiroidienele 292
29.3. Iodul şi iodurile 293
29.4. Radioiodul 294
30. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul *(Smaranda Stoleru)*... 296
30.1. Insulina 296
30.2. Antidiabeticele orale 298
30.3. Glucagonul 301
31. Somatotropina, somatostatina, prolactina şi bromocriptina *(Smaranda Stoleru)* 302
32. Hormonii sexuali *(Smaranda Stoleru)* 304
32.1. Estrogenii 304
32.2. Progestativele 307
32.3. Testosteronul 310
32.4. Antiestrogenii 313
32.5. Antiprogestativele 314
32.6. Antiandrogenii 315
32.7. Gonadotropinele şi gonadorelina 316
33. Substanțele anabolizante *(Smaranda Stoleru)* 318

VI. MEDICAȚIA METABOLICĂ

34. Calciul şi fosfații *(Oana Andreia Coman)* 319
35. Reglatorii homeostaziei minerale osoase *(Oana Andreia Coman)* 321
35.1. Parathormonul 321
35.2. Vitamina D 322
35.3. Calcitonina 324
35.4. Glucocorticoizii 325
35.5. Estrogenii 325
36. Medicația osteoporozei *(Oana Andreia Coman)* 326
36.1. Bifosfonații 326
36.2. Fluorul 327

VII. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

37. Digitalicele şi alte iontrop pozitive *(Maria Cristina Constantinescu)* 328
37.1. Glicozizii digitalici 330
37.2. Simpatomimeticele 335
37.3. Inhibitorii fosfodiesterazei 336
38. Vasodilatatoarele în tratamentul insuficienței cardiace *(Maria Cristina Constantinescu)* 337
39. Antiaritmicele *(Ion Fulga)* 339
39.1. Antiaritmicele blocante ale canalelor de sodiu (clasa I) 345
39.2. Antiaritmicele blocante β adrenergice (clasa II) 351
39.3. Antiaritmicele care prelungesc durata potențialului de acțiune (clasa III) 352
39.4. Antiaritmicele blocante ale canalelor de calciu (clasa IV)
39.5. Alte medicamente antiaritmice 353
40. Antianginoasele *(Maria Cristina Constantinescu)* 354
40.1. Nitrații organici 357
40.2. Blocantele β adrenergice 360
40.3. Blocantele canalelor calciului 361
41. Antihipertensivele *(Maria Cristina Constantinescu)* 363
41.1. Simpatoliticele 365
41.2. Vasodilatatoarele directe 371
41.3. Blocantele canalelor calciului 373
41.4. Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron 375
41.5. Diureticele ca antihipertensive 379
42. Medicația vasoactivă (*Maria Cristina Constantinescu*) 380
42.1. Vasodilatatoarele 380
42.2. Vasoconstrictoarele 381

VIII. DIURETICELE ŞI ANTIDIURETICELE

43. Diureticele *(Ion Fulga)* 384
43.1. Diureticele de ansă 391
43.2. Diureticele tiazidice 394
43.3. Diureticele antialdosteronice 396
43.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice 397
43.5. Diureticele osmotice 397
44. Antidiureticele *(Smaranda Stoleru)* 399
44.1. Vasopresina 399
44.2. Alte medicamente utile în tratamentul diabetului insipid 401

IX. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR

45. Antiastmaticele *(Aurelian Zugravu)* 402
45.1. Simpatomimeticele bronhodilatatoare 403
45.2. Parasimpatoliticele bronhodilatatoare 408

45.3. Bronhodilatatoarele musculotrope 409
45.4. Inhibitorii degranulării mastocitare 411
45.5. Glucocorticoizii în astmul bronşic 413
45.6. Antagoniştii leucotrienelor şi inhibitorii lipooxigenazei .. 414
46. Antitusivele, expectorantele şi surfactantul *(Aurelian Zugravu)* 415
46.1. Antitusivele 415
46.2. Expectorantele 416
46.3. Surfactantul 419

X. MEDICAŢIA APARATULUI DIGESTIV
47. Antiulceroasele *(Aurelian Zugravu)* 420
47.1. Antiacidele 421
47.2. Inhibitorii secreţiei gastrice 424
47.3. Protectoarele mucoasei gastro-duodenale 432
47.4. Asociaţiile antibacteriene anti *H. pylori* 434
48. Substituenţii şi stimulantele secreţiilor digestive *(Aurelian Zugravu)* 435
48.1. Substituenţii şi stimulantele secreţiei gastrice clorhidropeptice 435
48.2. Enzimele pancreatice 436
48.3. Acizii biliari 437
49. Prokineticele *(Aurelian Zugravu)* 439
49.1. Benzamidele substituite 439
49.2. Derivaţii de benzimidazol 440
49.3. Compuşii cu acţiune colinergică folosiţi ca prokinetice 440
49.4. Motilina şi analogii 441
50. Antispasticele *(Aurelian Zugravu)* 442
50.1. Antispasticele neurotrope 442
50.2. Antispasticele musculotrope 443
51. Antivomitivele *(Aurelian Zugravu)* 444
51.1. Antihistaminicele folosite ca antivomitive 444
51.2. Antagoniştii receptorilor D_2 dopaminergici 445
51.3. Anticolinergicele folosite ca antivomitive 446
51.4. Antagoniştii receptorilor 5-HT_3. 446
51.5. Canabinoizii 447
52. Antidiareicele *(Aurelian Zugravu)* 448
52.1. Opioizii folosiţi ca antidiareice 448
52.2. Parasimpatoliticele folosite ca antidiareice 449
52.3. Compuşii care cresc vâscozitatea conţinutului intestinal şi au proprietăţi adsorbante şi protectoare 449
53. Laxativele şi purgativele *(Aurelian Zugravu)* 451
53.1. Laxativele de volum 451
53.2. Purgativele saline 452
53.3. Purgativele stimulante ale motilităţii intestinale 452

53.4. Laxativele prin înmuierea scaunului 453
54. Medicația bolii Crohn și rectocolitei ulcerohemoragice *(Aurelian Zugravu)* 455
54.1. Antiinflamatoarele intestinale 455
54.2. Glucocorticoizii 456
54.3. Agenții imunosupresori și imunomodulatori 457
54.4. Agenții antimicrobieni 457

XI. MEDICAȚIA SÂNGELUI
55. Antianemicele *(Maria Cristina Constantinescu)* 459
55.1. Fierul 459
55.2. Vitamina B_{12} și acidul folic 461
56. Factorii de creștere hematopoietici *(Ion Fulga)* 463
57. Antitromboticele *(Maria Cristina Constantinescu)* 470
57.1. Antiagregantele plachetare 470
57.2. Anticoagulantele 472
57.3. Fibrinoliticele 479
58. Hemostaticele *(Maria Cristina Constantinescu)* 481
58.1. Hemostaticele locale 481
58.2. Hemostaticele sistemice 481
59. Hipolipidemiantele *(Maria Cristina Constantinescu)* 484
59.1. Fibrații 485
59.2. Statinele 485
59.3. Alte hipolipidemiante 486

XII. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL
60. Ocitocicele *(Smaranda Stoleru)* 487
60.1. Oxitocina 487
60.2. Prostaglandinele 488
60.3. Ergometrina 489
61. Tocoliticele *(Smaranda Stoleru)* 491
61.1. Stimulantele beta-adrenergice 491
61.2. Alte relaxante uterine 492
62. Medicația disfuncției erectile *(Smaranda Stoleru, Ion Fulga)*.. 493
63. Contraceptivele hormonale sistemice *(Smaranda Stoleru)* 495
63.1. Asociațiile estroprogestative 495
63.2. Progestativele ca medicație unică în scop contraceptiv 497
63.3. Estrogenii ca medicație unică în scop contraceptiv 499

XIII. MEDICAȚIA ANTIREUMATICĂ
64. Analgezicele, antipireticele și antiinflamatoarele nesteroidiene *(Oana Andreia Coman)* 500
64.1. Salicilații 503
64.2. Derivații de paraaminofenol 505

64.3. Derivaţii de pirazolon 506
64.4. Acizii indolacetici şi analogii 508
64.5. Acizii arilalifatici 508
64.6. Fenamaţii 509
64.7. Oxicamii 509
64.8. Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2 510
65. Medicamentele cu acţiune specifică în poliartrita reumatoidă *(Oana Andreia Coman)* 511
65.1. Compuşii de aur 512
65.2. Antimalaricele 513
65.3. Penicilamina 514
65.4. Sulfasalazina 515
65.5. Imunosupresoarele şi/sau citotoxicele 515
65.6. Medicamentele anti-TNF-α 516
66. Medicaţia antigutoasă *(Oana Andreia Coman)* 517
66.1. Medicamentele active în criza gutoasă 517
66.2. Medicamentele uricozurice 518
66.3. Medicamentele uricoinhibitorii 519

XIV. CHIMIOTERAPICELE

67. Chimioterapicele antimicrobiene *(Isabel Ghiţă Cristescu, Oana Andreia Coman, Ion Fulga)* 520
67.1. Penicilinele 536
67.2. Cefalosporinele 544
67.3. Carbapenemii 547
67.4. Monobactamii si tribactamii 547
67.5. Aminoglicozidele 548
67.6. Tetraciclinele 552
67.7. Cloramfenicolul 555
67.8. Macrolidele antibacteriene 557
67.9. Antibioticele lincosamidice 560
67.10. Antibioticele glicopeptidice 560
67.11. Antibioticele polipeptidice 561
67.12. Chimioterapicele antituberculoase 562
67.13. Chimioterapicele active în lepră 568
67.14. Sulfamidele antibacteriene şi trimetoprimul 569
67.15. Chinolonele antibacteriene 573
67.16. Antisepticele urinare 575
68. Chimioterapicele antivirale *(Ion Fulga)* 577
68.1. Antiviralele active faţă de virusul gripal 581
68.2. Antiviralele active faţă de virusul herpetic 583
68.3. Antiviralele active faţă de virusul HIV 584
68.4. Alte antivirale 585
68.5. Interferonii 585

69. Chimioterapicele antifungice *(Isabel Ghiță Cristescu, Oana Andreia Coman)* 587
70. Chimioterapicele antiparazitare *(Isabel Ghiță Cristescu, Oana Andreia Coman)* 591
70.1. Chimioterapicele antimalarice 591
70.2. Chimioterapicele active în amebiază, tricomoniază şi giardioză 593
70.3. Chimioterapicele antihelmintice 595
71. Chimioterapicele anticanceroase şi imunosupresivele *(Ion Fulga)* 597
71.1. Agenții alchilanți 604
71.2. Alte anticancerose care afectează ADN-ul preformat 607
71.3. Antimetaboliții 608
71.4. Toxicele fusului de diviziune 610
71.5. Anticanceroase cu mare specificitate de acțiune 610
71.6. Hormonii utilizați în tratamentul cancerului 611
71.7. Imunosupresivele 612

XV. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ
72. Particularitățile medicamentelor utilizate în dermatologie *(Oana Andreia Coman)* 615

XVI. MEDICAȚIA OFTALMOLOGICĂ
73. Particularitățile medicamentelor utilizate în oftalmologie *(Laurențiu Coman)* 621

XVII. MEDICAȚIA STOMATOLOGICĂ
74. Particularitățile medicamentelor utilizate în stomatologie *(Iosefina Corciovei Constantinescu)* 631

Index de medicamente 643

Bibliografie selectivă 655

1. Farmacodinamia generală

Farmacodinamia este o parte a farmacologiei care studiază acţiunile şi mecanismele de acţiune ale medicamentelor.

1.1. Bazele experimentale ale mecanismului de acţiune a medicamentelor

În esenţă se poate afirma că orice medicament administrat într-un sistem biologic produce un **efect** sau o **acţiune**. Cu cât sistemul biologic este mai simplu şi implică mai puţine variabile, cu atât studiul efectului respectiv este mai comod de realizat. De regulă este mult mai comod să se studieze efectele medicamentelor asupra unor sisteme biologice izolate (organe izolate sau chiar celule în culturi) decât asupra unui organism întreg. În sistemele biologice izolate intervin însă alte dificultăţi cum ar fi menţinerea viabilităţii şi funcţionalităţii sistemului respectiv sau lipsa unor variabile, în general de reglare, care acţionează numai la nivel de organism întreg. Este elementar de intuit, spre exemplu, că asupra unui organ scos din întreg nu intervine în nici un fel controlul nervos realizat de creier sau controlul endocrin realizat de oricare din glandele cu secreţie internă.

În general, când se administrează o substanţă într-un sistem biologic, ceea ce frapează la un prim abord este că efectul este dependent de doză. Cu cât doza este mai mare, cu atât efectul este mai intens, până când se obţine un efect maxim care nu mai poate fi depăşit (fig. 1.1.). Această curbă corespunde unei anume relaţii matematice conform căreia:

$$E = \frac{E_{max} x C}{C + DE_{50}}$$

unde E reprezintă efectul, C reprezintă concentraţia sau doza substanţei, Emax reprezintă efectul maxim care se poate obţine în sistemul respectiv, iar DE50 reprezintă doza care produce jumătate (50%) din efectul maxim ce se poate obţine în acel sistem.

Această relaţie este bine cunoscută în chimie sub numele le legea acţiunii maselor. Ea descrie cantitatea de enzimă (E) care a fixat substratul specific, în funcţie de cantitatea totală de enzimă capabilă să fixeze substratul (Emax), şi de concentraţia în substrat (C).

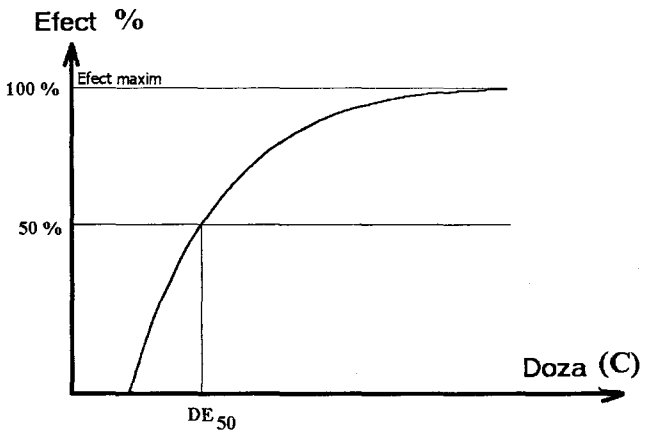


Fig. Nr. 1.1. Evoluția efectului unui medicament asupra unui sistem biologic, în funcție de doza administrată (relația doză/efect)

Desigur fixarea enzimei de substrat se face în mod specific datorită unei anume afinități chimice pe care o au moleculele substratului față de moleculele de enzimă şi invers, legarea făcându-se stoichiometric. Aceasta presupune că şi în cazul medicamentelor, în sistemele biologice există anume molecule care au anume afinitate specifică față de moleculele de medicament formând cu acestea complexe specifice. Aceste molecule endogene cu afinitate specifică față de medicamente se numesc molecule receptoare sau **receptori farmacologici**. Dacă se notează medicamentul cu A şi receptorul farmacologic cu R se poate presupune că în cazul acțiunii medicamentelor asupra sistemelor biologice are loc o reacție chimică reversibilă de formare de complexe medicament-receptor (AR) la fel cum se formează complexe enzimă-substrat. Se poate deci scrie:

$$A + R \underset{K2}{\overset{K1}{\rightleftharpoons}} AR \longrightarrow E$$

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

Ka = K1/K2

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

Kd = K2/K1

Pe de altă parte curba doză-efect poate fi considerată o curbă cumulată a unei curbe Gauss-Laplace (o integrală a unei curbe Gauss-Laplace sau aria de sub o curbă Gauss-Laplace) ca în fig. nr. 1.2.

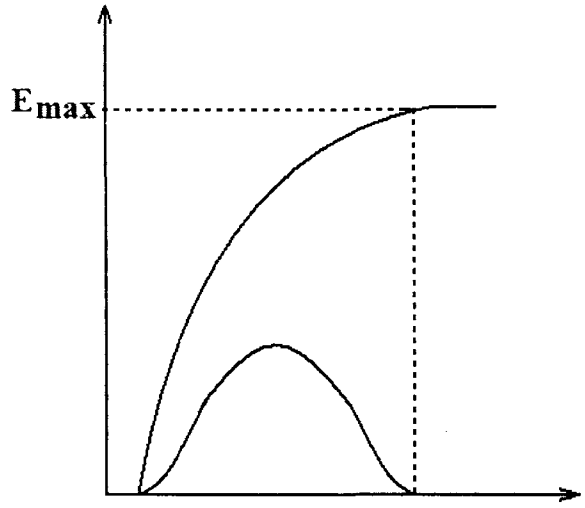


Fig. nr. 1.2. Reprezentarea unei relații doză-efect ca o curbă cumulată a unei curbe Gauss-Laplace. Se poate constata că cele două curbe (curba Gauss şi curba cumulată) debutează în acelaşi punct şi se termină în acelaşi punct pe axa orizontală astfel încât se poate spune că efectul maxim se corelează cu numărul total de receptori farmacologici din sistem

O astfel de curbă Gauss nu poate fi datorată decât distribuției particularităților funcționale ale receptorilor farmacologici. În acest context minimul curbei doză-efect se corelează cu sensibilitatea maximă a receptorilor farmacologici, maximul acestei curbe se corelează cu numărul total de receptori, panta acestei curbe se corelează cu forma curbei Gauss din care provine. Din astfel de considerente cercetarea relației doză-efect oferă importante informații despre receptorii farmacologici. În mod obişnuit, se preferă îndreptarea acestei curbe doză-efect prin logaritmare, adică se reprezintă efectul procentual în funcție de logaritmul dozei utilizate. Aceasta modifică forma curbei care dobândeşte astfel aspectul unei curbe sigmoide având o porțiune mijlocie (între 20% şi 80% din efectul maximal) dreaptă (rectilinie). Întrucât în majoritatea cazurilor se utilizează logaritmul în baza 2, această reprezentare grafică mai este cunoscută şi sub numele de reprezentare semilogaritmică (fig. nr. 1.3).

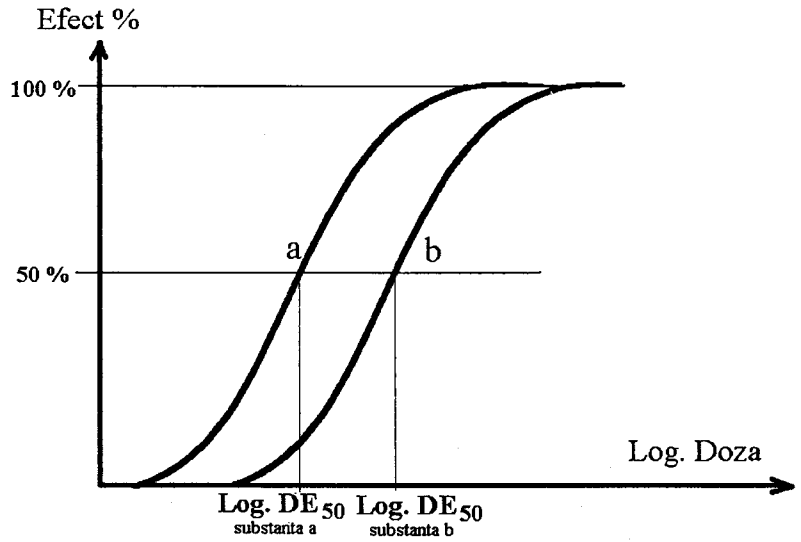


Fig. nr. 1.3. Reprezentarea logaritmică a relaţiei doză-efect pentru două medicamente notate a şi b.

În asemenea condiţii se poate aprecia că două medicamente care realizează curbe doză-efect cu acelaşi minim, acelaşi maxim şi aceeaşi pantă acţionează pe aceeaşi populaţie de receptori farmacologici, bineînţeles numai dacă este vorba şi de acelaşi efect. Aceasta deoarece este greu de presupus că pot exista două populaţii diferite de receptori farmacologici care să aibă aceeaşi afinitate maximă, aceeaşi distribuţie Gauss-iană a afinităţii şi acelaşi număr în sistemul biologic respectiv. În fig. nr. 1.3. medicamentele *a* şi *b* sunt două medicamente care acţionează pe aceeaşi populaţie de receptori.

Deşi acţionează pe aceeaşi populaţie de receptori, se poate constata că pentru a obţine o aceeaşi intensitate a efectului, de fiecare dată este nevoie de doze mai mici din substanţa *a* decât din substanţa *b*. Curba doză-efect a substanţei *a* este situată la stânga curbei doză-efect a substanţei *b*. În legătură cu acest aspect, se descrie un parametru care poartă numele de **potenţă**. Potenţa unui medicament este cu atât mai mare cu cât, pentru a obţine un anume efect, sunt necesare doze mai mici. În practica farmacologică aprecierea potenţei unui medicament se face ţinând seama de valoarea dozei care produce jumătate din efectul maximal, doză notată obişnuit cu **DE50**. Cu cât DE50 este mai mică cu atât potenţa este mai mare. În exemplul din fig. nr. 1.3. medicamentul *a* are potenţă mai mare decât medicamentul *b*. Potenţa depinde în primul rând de afinitatea receptorilor farmacologici pentru medicamentul respectiv. Când afinitatea este mică este nevoie de o concentraţie mare de medicament pentru a se forma un anume număr de cupluri medicament-receptor şi deci potenţa este mică.

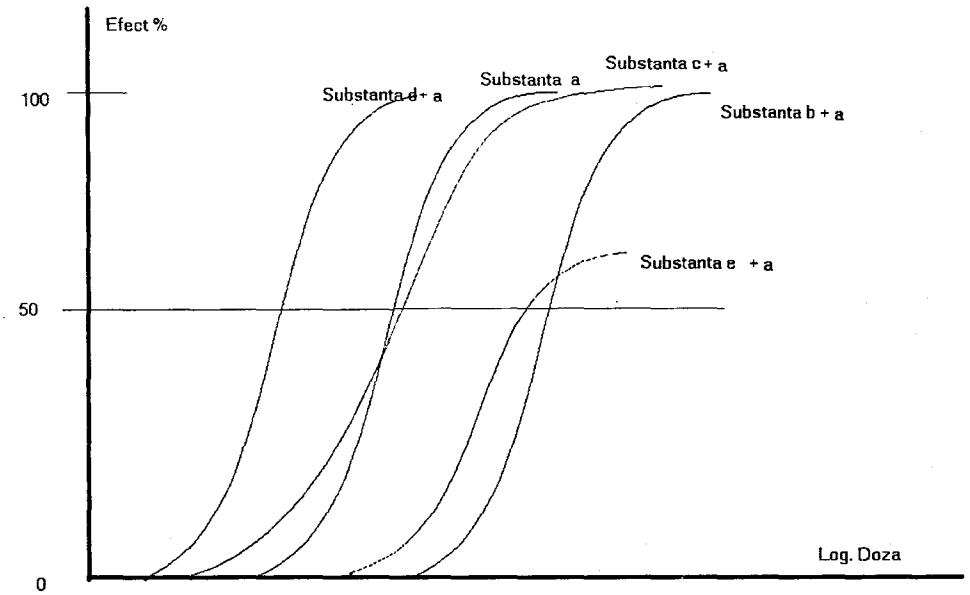


Fig. nr. 1.4. Efectul administrării diverselor tipuri de substanţe în prezenţa unei substanţe agoniste notate cu *a*. Substanţa *b* deplasează curba doză-efect a substanţei *a* la dreapta; substanţa *d* deplasează curba doză-efect a substanţei *a* la stânga; substanţa *c* pentru dozele mici deplasează cuba doză-efect a substanţei *a* la stânga iar pentru dozele mari la dreapta; substanţa *c* deplasează curba doză-efect a substanţei *a* la dreapta dar are alt maxim al efectului.

Cu toate că au potenţă diferită, dacă se cresc dozele suficient de mult, cu oricare din cele două medicamentele *a* şi *b* din fig. nr. 1.3. se poate obţine oricare din intensităţile efectului de la 0 până la maxim. Intensitatea maximă de acţiune a celor două medicamente este aceeaşi chiar dacă potenţa lor este diferită. **Intensitatea de acţiune** este un alt parametru farmacodinamic decât potenţa şi se poate afirma că nu depinde de afinitatea medicament-receptor. Existenţa de medicamente cu aceeaşi intensitate maximă de acţiune si cu potenţă diferită, ca în fig. nr. 1.3., este practic o regulă şi ne putem imagina şi medicamente cu aceeaşi potenţă dar cu intensitate de acţiune diferită.

O practică curentă şi de foarte mare interes în farmacologie o reprezintă studiul asocierii de substanţe medicamentoase. În esenţă se studiază efectul unei substanţe în prezenţa unei alte susbstante. În fig. nr. 1.4. este prezentat efectul a diverse substanţe, notate cu *b, c, d*, şi *e*, în prezenţa substanţei *a*.

Se poate constata că substanţa *d* deplasează curba doză-efect a substanţei *a* la stânga. Curba *a+d* are acelaşi minim, acelaşi maxim şi aceeaşi pantă. Deci se poate aprecia că asociaţia *a+d* acţionează pe aceeaşi populaţie de receptori ca şi substanţa *a* singură. Totuşi, în prezenţa substanţei *d*, sunt necesare doze mai mici de substanţa *a* pentru a produce acelaşi efect comparativ cu substanţa *a* administrată singură. Se poate aprecia astfel că substanţele *a* şi *d* acţionează în acelaşi fel asupra aceleiaşi populaţii de receptori. Două substanţe

care prezintă acelaşi efect şi acţionează asupra aceleiaşi populaţii de receptori se numesc substanţe **agoniste**. Substanţele *a* şi *d* sunt agoniste.

În ceea ce priveşte substanţa *b*, se poate constanta, că în prezenţa substanţei *b*, curba doză-efect a substanţei *a* (curba doză-efect *a+b*) este deplasată la dreapta. Curba *a+b* are acelaşi minim, acelaşi maxim şi aceeaşi pantă. Deci se poate aprecia că, chiar în prezenţa substanţei *b*, substanţa *a* acţionează pe aceeaşi receptori. Totuşi, în prezenţa substanţei *b*, de fiecare dată, sunt necesare doze mai mari de substanţă *a* pentru a produce aceeaşi intensitate a efectului comparativ cu administrarea substanţei *a* singure. Deci substanţa *b* practic a scăzut potenţa substanţei *a*. Este ca şi cum i-ar fi scăzut afinitatea pentru receptorii respectivi.

O explicaţie comodă a fenomenului este posibilă dacă acceptăm că, o anume substanţă, pentru a produce un anume efect asupra unui sistem biologic, trebuie sa aibă două proprietăţi. Una din aceste proprietati poartă numele de **afinitate** şi reprezintă capacitatea substanţei respective de a se cupla cu receptorii farmacologici. O a doua proprietate se numeşte **activitate intrinsecă** şi reprezintă capacitatea substanţei de a activa acei receptori, astfel încât să producă un anume efect. Toate substanţele care au afinitate şi activitate intrinsecă faţă de anumiţi receptori farmacologici se numesc **substanţe agoniste** ale acelor receptori. Substanţele *a* şi *b* din fig. nr.1.3. sunt agonişti ai aceloraşi receptori. La fel sunt şi substanţele *a* şi *d* din fig. nr. 1.4.

În ceea ce priveşte substanţa *b* din fig. nr. 1.4., trebuie să acceptăm că ea are afinitate faţă de receptorii pe care se fixează şi îi acţionează substanţa *a*, dar nu are activitate intrinsecă. Ea se fixează de receptorii farmacologici ai substanţei *a*, nu îi influenţează în nici un fel, dar nu permite substanţei *a* să se fixeze de receptorii respectivi. Substanţa *b* nu are efect asupra receptorilor substanţei *a*, dar nu permite substanţei *a* sa se cupleze cu receptorii respectivi deoarece s-a fixat ea de ei. Substanţele de tipul substanţei *b* se numesc **antagonişti** sau **blocanţi** ai receptorilor substanţei *a*.

Totuşi, se poate remarca din fig. nr. 1.4., că, dacă se administrează doze suficient de mari, se poate obţine efectul maximal al substanţei *a*, chiar în prezenţa substanţei *b*. Deci la doze mari, substanţa *a* este capabilă să deplaseze substanţa *b* de pe receptorii farmacologici şi să se fixeze ea pe ei şi să acţioneze astfel asupra întregii populaţii de receptori farmacologici. Aceasta înseamnă că, pentru fixarea de receptorii farmacologici, agoniştii şi antagoniştii intră în competiţie. Fixarea medicamentelor de receptori se face **competitiv**. Din această competiţie învinge substanţa care realizează produsul concentraţie x afinitate cu cea mai mare valoare. Deci la doze (concentraţii) suficient de mari orice agonist reuşeşte să deplaseze un antagonist de pe receptorii farmacologici, să îi ia locul şi să îşi manifeste efectul. Este valabilă şi reciproca. Din aceste considerente, blocantele receptorilor farmacologici de tipul substanţei *b* se mai numesc şi **antagonişti competitivi**. Fenomenul de competitivitate este deosebit de important în antagonizarea efectului unui medicament şi în antidotism. Practic efectul oricărei substanţe care acţionează asupra unor

receptori farmacologici poate fi antagonizat de substanţe care acţionează pe aceiaşi receptori. Efectul agoniştilor poate fi antagonizat de antagonişti competitivi sau blocanţi dacă sunt administraţi în doze suficient de mari, şi reciproc, efectul blocanţilor sau antagoniştilor competitivi poate fi antagonizat prin administrarea de agonişti ai receptorilor respectivi.

În concluzie, din demersul logic de până acum putem aprecia că, dacă o substanţă are afinitate şi activitate intrinsecă asupra unor receptori farmacologici ea poartă numele de agonist al acelor receptori, pe când dacă are afinitate, dar nu are activitate intrinsecă ea se numeşte antagonist competitiv sau blocant al acelor receptori farmacologici.

S-a putut constata că afinitatea nu este un parametru de tip tot sau nimic. Cu cât afinitatea este mai mare cu atât potenţa medicamentului respectiv este mai mare. Se pune în mod firesc întrebarea dacă activitatea intrinsecă este un parametru de tip tot sau nimic. Răspunsul la această întrebare îl obţinem dacă analizăm cu atenţie efectul substanţei *a* în prezenţa substanţei *c* în fig. nr. 1.4. Se poate uşor constata că substanţa *c* deplasează curba doză-efect a substanţei *a* la stânga, ca un agonist, dacă se administrează doze mici, şi la dreapta, ca un antagonist competitiv, dacă se administrează doze mari. Deci se poate spune că substanţa *c* este agonist al substanţei *a* la doze mici şi antagonist competitiv al substanţei *a* la doze mari. Explicaţia cea mai comodă a fenomenului se obţine dacă acceptăm că substanţa *c* are afinitate pentru receptorii farmacologici ai substanţei *a,* dar că activitatea sa intrinsecă este intermediară între activitatea intrinsecă a substanţei *a* şi 0, activitatea intrinsecă a unui blocant. În asemenea condiţii, la doze mici, o parte din receptorii farmacologici vor fi ocupaţi de substanţa *a* care va produce efectul caracteristic stimulării acestora iar alţi receptori farmacologici vor fi ocupaţi de substanţa *c* care va produce şi ea un efect, mai mic decât al substanţei *a*, deoarece activitatea sa intrinsecă este mai mică, dar care se va adăuga la efectul substanţei *a*. Deci la doze mici asociaţia *a+c* produce un efect mai intens decât substanţa *a* administrată singură, ceea ce explică de ce substanţa *c*, la doze mici este un agonist al substanţei *a*. La doze mari (doze la care, dacă s-ar fi administrat substanţa *a* singură cea mai mare parte a receptorilor farmacologici ar fi fost ocupaţi şi acţionaţi maximal de către substanţa *a*) substanţa *c* deplasează substanţa *a* de pe unii receptori, se fixează ea de ei şi îi acţionează mai puţin decât substanţa *a* realizând un efect mai mic decât substanţa *a* administrată singură. În acest fel, la doze mari, efectul asociaţiei substanţei *a* cu substanţa *c* este mai mic decât efectul substanţei *a* administrate singură, ceea ce face ca, la aceste doze mari, substanţa *c* să se manifeste ca un antagonist al substanţei *a*. De remarcat însă din demersul logic, că efectul antagonist al substanţei *c* nu se poate manifesta decât în prezenţa substanţei *a*. Dacă s-ar fi administrat numai substanţa *c* singură, efectul său ar fi fost un efect de tip agonist, dar cu siguranţă intensitatea maximă a efectului farmacologic ar fi fost mai mică decât intensitatea maximă de acţiune a substanţei *a*. Substanţele de tipul substanţei *c* care la doze mici au efect agonist iar la doze mari au efect

antagonist se numesc **agoniști parțiali** iar pe cale de consecință agoniștii cu activitate intrinsecă maximă, de tipul substanței *a* se mai numesc și **agoniști deplini**. De subliniat că efectul antagonist al agonistului parțial se manifestă numai în prezența agonistului deplin.

În fine o ultimă substanță studiată în fig. nr. 1.4. este substanța *e*. Se poate ușor constata că substanța *e* deplasează curba doză-efect a substanței *a* la dreapta, deci substanța *e* este un antagonist al substanței *a*, dar că cele două curbe nu seamănă: efectul maximal este diferit ceea ce presupune că numărul receptorilor farmacologici nu este același, iar curbele doză-efect nu sunt paralele, ceea ce presupune că particularitățile receptorilor farmacologici se distribuie după curbe Gauss-Laplace diferite. Substanțele *a* și *e* acționează asupra unor populații diferite de receptori farmacologici. În asemenea condiții se poate aprecia că substanța *e* este un **antagonist necompetitiv** al receptorilor substanței *a*.

Faptul că legarea agoniștilor și antagoniștilor de receptorii farmacologici se face competitiv sugerează că medicamentele se leagă de receptorii farmacologici prin legături labile: forțe Van der Waals, punți de hidrogen, etc, dar în nici un caz legături covalente, greu de desfăcut. Pentru a se forma astfel de legături este în general necesară o potrivire între receptor și medicament. Astăzi se acceptă că există o potrivire perfectă între receptor și medicament, comparată cu potrivirea unei chei în broască, sau a unei mâini într-o mănușă. Această potrivire este datorată structurii sterice a receptorilor și medicamentelor. Și există dovezi în acest sens. Legarea medicamentelor este stereospecifică. În general formele levogire sunt active farmacologic pe când formele dextrogire ale aceleiași substanțe sunt lipsite de efecte farmacologice.

Pe baza considerentelor de mai sus se pot face deducții privitor la structura anumitor receptori plecând de la structura sterică a medicamentelor care se fixează de ei. Dacă molecula unui medicament are o boselură se consideră că pe receptor există o adâncitură în care pătrunde boselura respectivă. Dacă molecula de medicament are un capăt cationic se consideră că pe receptor există un sediu anionic. Dacă molecula de medicament are o legătură esterică se consideră că pe receptor există un sediu esterofil. Și așa mai departe.

Cercetările au arătat că receptorii farmacologici sunt molecule preformate în organism. Aceste molecule au în general o structură de foarte mari dimensiuni comparativ cu molecula medicamentului. Pe suprafața sa receptorul conține o anume zonă, de mici dimensiuni, care se potriveste perfect cu structura medicamentului din punct de vedere al conformației sterice, permițând legarea medicamentului respectiv de acea zonă. Această zonă se numeste **situs receptor**. Fixarea stereospecifică a medicamentului de situsul receptor al receptorului farmacologic, în cazul agoniștilor, produce, ca urmare a activității sale intrinseci, anumite modificări sterice ale macromoleculei receptoare în ansamblul său, modificări responsabile de efectul farmacologic. Medicamentele blocante sau antagoniștii competitivi se fixează de situsul receptor, tot stereospecific, dar, neavând activitate intrinsecă, nu produc modificări ale structurii sterice a

macromoleculei receptoare, astfel încât fixarea sa este lipsită de efect farmacologic. Dacă însă, după administrarea unui antagonist competitiv sau blocant, se administrează un agonist, agonistul nu se mai poate fixa de situsul receptor pentru a-şi manifesta efectul, deoarece situsul respectiv este ocupat de antagonist sau blocant.

1.2. Tipurile morfofuncţionale de receptori farmacologici

În funcţie de structura lor morfofuncţională s-au descris 4 mari tipuri de receptori farmacologici: **canalele ionice, receptori cuplaţi cu proteinele G, receptori enzimatici** şi **receptori nucleari.**

Canalele ionice sunt structuri transmembranare formate din 4 sau 5 subunităţi transmembranare care înconjoară un por prin care poate pătrunde în mod specific o anume specie de ioni. În funcţie de ionul care poate străbate canalul ionic respectiv s-au descris canale pentru sodiu, canale pentru potasiu, canale pentru calciu, canale pentru clor, etc.. De regulă aceste 4 sau 5 subunităţi sunt formate din câte 4-6 segmente transmembranare numite motive, legate între ele prin anse intracelulare şi extracelulare. Subunităţile transmembranare pot fi identice sau pot fi diferite, în funcţie de tipul de canal ionic. Uneori aceste subunităţi trasmembranare sunt cuplate cu subunităţi reglatoare. De obicei pe capătul extracelular al canalului, pe subunităţile formatoare ale porului sau pe subunităţile reglatoare pot să existe situsuri de legare stereospecifică a anumitor substanţe chimice. Există însă şi situaţii când situsul de legare este situat altundeva decât la capatul extracelular al canalului. Legarea medicamentelor de situsurile de legare modifică funcţionalitatea canalului ionic respectiv. Cel mai adesea deschide canalul, îl blochează, sau modifică capacitatea de influentare a funcţionalităţii canalului prin alte substanţe în cadrul aşa-numitei modulări alosterice.

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

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

Este de remarcat că de fiecare dată acţionarea unui canal ionic determină o succesiune de evenimente care se soldează cu un răspuns celular. Ca urmare

a acționării medicamentelor asupra canalelor ionice, fenomenele se produc foarte repede şi de obicei medicamente care acționează prin intermediul canalelor ionice au o latență de acțiune foarte scurtă, de ordinul milisecundelor, cel mult 1 secundă.

Receptorii cuplați cu proteinele G sunt indiscutabil cei mai răspândiți receptori în organism. Ei sunt formați din 7 segmente transmembranare, notate de la SI la SVII, unite între ele prin 3 anse extracelulare şi 3 anse intracelulare şi având o porțiune inițială liberă extracelular şi o porțiune terminală liberă intracelular. Situsul de legare al medicamentului de receptor este situat extracelular şi de obicei implică segmentul SIII transmembranar. Uneori împreună cu segmentul SIII este implicat şi segmentul SIV sau SV sau chiar toate trei segmentele SIII, SIV şi SV. Ansa a treia intrecelulară, care uneşte segmentele transmembranare SV şi SVI este cuplată cu o structură specifică numită proteina G.

Proteina G este o structură formată din 3 subunități notate cu α, β, şi γ. Fixarea medicamentului de situsul receptor, modifică conformația sterică a complexului receptor-proteină G de aşa natură încât subunitatea α a proteinei G se decuplează de subunitățile β şi γ. Subunitatea α decuplată de subunitățile β şi γ dobândeşte capacitatea de a fixa o moleculă de guanozintrifosfat (GTP). După ce a fixat o moleculă de GTP, subunitatea α devine capabilă să modifice funcția anumitor enzime intracelulare şi această modificare a funcției enzimelor intracelulare este responsabilă de efectul asociat stimulării receptorului respectiv. Dar subunitatea α are şi proprietăți catalitice, ea fiind capabilă să hidrolizeze molecula de GTP fixată de ea, transformand-o în guanozin-monofosfat (GMP). În momentul în care molecula de GTP fixată pe subunitatea α a fost hidrolizată, subunitatea α se recuplează cu subunitățile βγ şi efectul său de modificare a funcției enzimelor intracelulare încetează. Pentru unii receptori cuplați cu proteinele G s-au descris şi proprietăți active ale complexului βγ al proteinei G. Astfel, spre exemplu, complexul βγ al proteinei G cu care sunt cuplați receptorii opioizi, atunci când s-a separat de subunitatea α pare să fie capabil să deschidă anumite canale de potasiu şi să închidă sau să îngreuneze deschiderea anumitor canale de calciu.

Modul de funcționare al proteinei G realizează o adevărată amplificare a efectului generat de stimularea receptorului dar explică de asemenea o anume autolimitare a efectului farmacologic. Amplificarea se referă la faptul că durata efectului produs de legarea medicamentului de situsul receptor este mult mai lungă decât timpul cât medicamentul rămâne legat de receptor, durata efectului depinzând în fapt de timpul cât proteina G stimulată este capabilă să modifice funcția acelor enzime intracelulare. Se apreciază că medicamentul rămâne legat de situsul receptor pentru perioade de timp de ordinul milisecundelor, pe când proteina G rămâne activă perioade de timp de ordinul a cca. 10 secunde. Autolimitarea efectului declanşat de cuplarea medicamentului de situsul receptor este datorată vitezei cu care subunitatea α a proteinei G este capabilă să

hidrolizeze molecula de GTP fixată pe ea, hidroliza acestei molecule fiind cea care conduce la încetarea efectului.

Se apreciază în general că latența de acțiune a medicamentelor care acționează prin intermediul receptorilor cuplați cu proteinele G este mai lungă decât în cazul medicamentelor care acționează prin intermediul canalelor ionice, ea fiind, cel mai adesea, de ordinul secundelor, până la un minut.

Inițial au fost descrise 2 tipuri de proteine G, notate cu Gs şi Gi, ambele fiind capabile să modifice funcția adenilatciclazei, prima stimulându-i activitatea (s de la *stimulation*, stimulare), celalată inhibându-i-o (i de la *inhibition*, inhibare). Ulterior s-a constatat că există şi alte proteine G, capabile să modifice funcția altor enzime decât adenilatciclaza, şi aceste din urmă proteine G au fost numite proteine Go (o de la *others*, altele).

Adenilatciclaza este o enzimă intracelulară care transformă adenozintrifosfatul (ATP) în adenozinmonofosfat ciclic (AMPc) produs care, ulterior este metabolizat până la adenozinmonofosfat (AMP) de către enzima numită fosfodiesterază. AMPc este capabil să stimuleze o serie de **proteinkinaze** intracelulare. Aceste proteinkinaze sunt de obicei structuri tetramerice formate dintr-un dimer reglator şi un dimer efector. Fixarea AMPc de aceste proteinkinaze desface dimerul reglator de dimerul efector, iar dimerul efector difuzează cu uşurință în mediul intracelular şi transferă molecule macroergice de ATP către enzime specifice cărora le creşte astfel activitatea. Efectul propriu-zis depinde de bagajul enzimatic al fiecărei celule. Spre exemplu, în ficat există celule care conțin multă glicogensintetază căreia AMPc îi creşte activitatea şi în consecință se va sintetiza mult glicogen; la nivelul adipocitelor există cantități mari de lipază; la nivelul fibrelor contractile există lanțuri uşoare de miozină (aşa numita *myosin light chain kinase* - MLCK), etc. Există şi posibilitatea ca, prin intermediul AMPc, receptorii cuplați cu proteinele G să influențeze funcționalitatea unor canale ionice. Spre exemplu în cazul receptorului olfactiv, care este un receptor cuplat cu o proteină Gs, AMPc format ca urmare a stimulării acestui receptor deschide unele canale de calciu care au, la capătul lor intracelular, situsuri de legare pentru AMPc, prin intermediul cărora AMPc poate deschide aceste canale. Influxul de calciu generat poate depolariza membrana celulara şi să genereze astfel un influx nervos. În toate situațiile asemenea celor descrise, receptorii cuplați cu proteinele Gs cresc concentrația intracelulară de AMPc pe când receptorii cuplați cu proteinele Gi scad concentrația AMPc, cu toate consecințele care decurg din aceasta.

Dintre proteinele Go mult discutată şi descrisă a fost proteina Gq care este capabilă să stimuleze activitatea fosfolipazei C. Această enzimă hidrolizează **fosfatidil-inozitol-difosfatul** (PIP2), component normal al membranelor celulare, pe care îl transformă în **inozitoltrifosfat** (IP3) şi **diacilglicerol** (DAG). DAG activează proteinkinaza C, care este o enzimă membranară. IP3, care este o substanță hidrosolubilă, difuzează cu uşurință în citoplasmă şi eliberează calciul din depozitele intracelulare. Creşterea concentrației intracelulare a calciului activează calmodulina care, la rândul

său, controlează activitatea altor proteinkinaze. Limitarea efectului este datorată recaptării calciului în depozite şi hidrolizei IP3.

Este de remarcat că, cel puţin în cazul receptorilor cuplaţi cu proteinele G, efectul medicamentului este realizat datorită intervenţiei unei o a doua substanţe, intracelulare, care la rândul său acţionează asupra unor structuri specifice. Astfel AMPc acţionează asupra proteinkinazelor sau deschide canale de calciu, IP3 eliberează calciul din depozite, etc. Se poate afirma că medicamentele produc un anume efect celular deoarece transmit un anume mesaj celulelor respective. Este foarte clar că, în realitate, celula este cea care produce efectul, că efectul este specific fiecărui tip de celulă în parte, în funcţie de particularităţile sale funcţionale şi de bagajul său enzimatic, şi că acest efect este declanşat de medicamentul care se limitează, practic întotdeauna în exemplele de pînă acum, să acţioneze la exteriorul celulei, transmiţându-i acesteia numai un mesaj. Medicamentul devine astfel un mesager. Dar, cel puţin pentru receptorii cuplaţi cu proteinele G, mesajul transmis de medicament este preluat şi transmis intracelular de un al doilea mesager, spre exemplu AMPc sau IP3. În asemenea context medicamentul devine **un mesager de ordinul I** sau **mesager prim**, pe când AMPc şi IP3 devin **mesageri de ordinul II** sau **mesageri secunzi.**

Receptorii enzimatici sunt constituiţi dintr-o porţiune transmembranară, de regulă de mici dimensiuni, care uneşte o porţiune extracelulară şi o porţiune intracelulară, relativ voluminoase. Situsul receptor este situat pe porţiunea extracelulară, iar porţiunea intracelulară are proprietăţi enzimatice. Fixarea agonistului de porţiunea extracelulară produce astfel de modificări sterice încât sunt activate proprietăţile enzimatice ale capătului intracelular. Spre exemplu o tirozinkinază. Uneori receptorii enzimatici se găsesc sub formă monomerică iar fixarea agonistului de situsul receptor permite dimerizarea lor, forma dimerică fiind cea care are proprietăţi enzimatice. Cei mai cunoscuţi receptori enzimatici sunt receptorii pentru insulină.

Receptorii nucleari sunt structuri intracelulare formate din 2 subunităţi: o subunitate efectoare şi o subunitate reglatoare cu rol inhibitor. Cât timp cele 2 subunităţi sunt cuplate receptorul este inactiv. Pe subunitatea efectoare există un situs receptor pentru medicamente. Fixarea agonistului de situsul receptor permite desprinderea subunităţii efectoare de subunitatea reglatoare. Complexul medicament-subunitate efectoare a receptorului pătrunde în nucleu şi modifică [redacted] a unor proteine cu rol enzimatic. De obicei, sub influenţa acestui complex creşte sinteza de ARN mesager, care prin intermediul ribozomilor creşte sinteza anumitor proteine. Există însă şi situaţii când se produce o scădere a sintezei de enzime ca urmare a inhibării formării de ARN messager. Modificarea cantităţii şi funcţionalităţii acestor enzime este responsabilă de efectul farmacologic.

Este de remarcat că fenomenele care urmează cuplării medicamentului cu receptorul farmacologic sunt foarte numeroase şi laborioase, motiv pentru care latenţa efectului medicamentelor care acţionează prin intermediul acestor

receptori este foarte mare, de obicei de ordinul a 2 ore. Sinteza unor anume enzime reprezintă un fenomen de amplificare de mare importanţă şi de aceea efectul acestor medicamente este de obicei foarte intens. În fine, durata efectului acestor medicamente nu depinde practic de timpul cât medicamentul este cuplat de receptor ci de persistenţa în timp a enzimelor sintetizate sub influenţa sa. Astfel se poate întampla ca efectul medicamentelor care acţionează printr-un astfel de mecanism să persiste multă vreme după dispariţia medicamentului din organism.

Cele mai cunoscute medicamente care acţionează prin intermediul acestor receptori sunt hormonii steroidieni.

1.3. Acţiunea medicamentelor la nivelul organelor, aparatelor, sistemelor şi organismului în ansamblu

Acţionarea unor receptori de către anume medicamente declanşează întotdeauna o succesiune de evenimente care amplifică fenomenul şi se finalizează cu un răspuns din partea celulei care conţine receptorii respectivi: o contracţie musculară, o secreţie glandulară, un proces metabolic, etc. Acţionarea receptorilor mai multor celule dintr-un organ generează un răspuns al organului respectiv în ansamblul său. Răspunsul de organ se integrează în sistemul biologic reprezentat de organismul întreg astfel încât în final se înregistrează un răspuns al organismului la medicamentul respectiv.

De obicei receptorii farmacologici corespund unor substanţe chimice endogene. Există şi situaţii în care pentru anume receptori farmacologici nu există substanţe chimice endogene cunoscute. Istoria ne arată că uneori suntem în situaţia în care nu au fost descoperite încă acele substanţe chimice endogene corespunzătoare receptorilor luaţi în discuţie. S-ar putea însă ca anumite medicamente să acţioneze prin intermediul unor situsuri receptoare care nu corespund unor substanţe chimice endogene. Spre exemplu, nu ştim dacă în viitor se vor descoperi sau nu unele barbiturice endogene.

De obicei, pe receptorii farmacologici există situsuri receptoare specifice acestor substanţe endogene de care se fixează respectivele substanţe şi au efect agonist asupra receptorilor în cauză. Regula este ca receptorii farmacologici să se denumească pornind de la agonistul fiziologic specific la care se adaugă sufixul *ergic*. Există astfel receptori adrenergici pentru adrenalină, receptori colinergici pentru acetilcolină, receptori serotononergici pentru serotonină, etc. Atunci când nu se cunoaşte un agonist fiziologic al unor receptori, receptorii respectivi se denumesc de obicei după primul agonist exogen cunoscut (exemplu receptori barbiturici). Nu este însă obişnuit ca receptorii farmacologici să se denumească după un blocant sau antagonist.

Se poate vorbi de o clasificare a receptorilor farmacologici în funcţie de agonistul lor principal, de obicei agonistul fiziologic sau primul agonist descoperit sau inventat, atunci cînd nu se cunoaste un agonist fiziologic specific. Clasificarea receptorilor în funcţie de agonistul lor specific nu se suprapune

peste clasificarea receptorilor în funcție de structura morfofuncțională a receptorilor. Există situații de receptori acționați de una și aceeași substanță, dar care sunt foarte diferiți din punct de vedere morfo-funcțional. Spre exemplu, acetilcolina poate acționa atât asupra unor receptori canale ionice – receptorii nicotinici – cât și asupra unor receptori cuplați cu proteinele G – receptorii muscarinici. Pe de altă parte, un același tip morfofuncțional de receptori poate conține situsuri receptoare pentru mai multe tipuri de agoniști. Astfel, spre exemplu, pe canalul de clor există situsuri receptoare diferite, învecinate însă, pentru acidul gamaaminobutiric (GABA), pentru benzodiazepine, pentru barbiturice și pentru unii steroizi. Aceasta face ca acest canal de clor să fie în egală măsură receptor GABA-ergic, receptor benzodiazepinic, receptor barbituric. Cele 2 clasificări sunt pur și simplu 2 clasificări din puncte de vedere diferite.

Două populații de receptori farmacologici corespunzătoare la 2 agonisti specifici diferiți, diferă între ele în mod esențial prin structura sterică a situsului receptor care, după cum se arăta mai sus, trebuie să fie complementară structurii sterice a medicamentelor. Aceste diferențe corespund de obicei și unor diferențe funcționale. Uneori diferențele funcționale sunt foarte mari, așa cum este cazul între receptorii muscarinici și receptorii nicotinici. Alteori diferențele sunt mai mici din punct de vedere structural dar semnificative din punct de vedere funcțional. Spre exemplu, receptorii dopaminergici sunt toți receptorii cuplați cu proteinele G, dar receptorii de tip D_1 și D_5 sunt cuplați cu proteine de tip Gs pe când receptorii de tip D_2, D_3 și D_5 sunt cuplați cu proteine de tip Gi. Manipulările chimice ale diferitelor substanțe cu acțiuni biologice și analiza relației structură chimică-activitate farmacologică a permis, de-a lungul timpului, identificarea foarte multor tipuri și subtipuri de receptori farmacologici, care diferă între ele prin structura sterică a situsului receptor, dar și din punct de vedere funcțional. De obicei, tipurile de receptori farmacologici se notează cu litere ale alfabetului latin în ordinea cronologică a descoperirii lor, iar subtipurile se notează cu numere arabe, de asemenea în ordinea cronologică a descoperirii lor.

În ultima vreme a apărut posibilitatea cunoașterii structurii receptorilor farmacologici și prin alte metode decât descoperirea sau inventarea unor agoniști selectivi, spre exemplu prin clonare. Prin astfel de metode a apărut posibilitatea descoperirii de subtipuri de receptori farmacologici pentru care nu se cunosc încă agoniști specifici, nici endogeni, nici exogeni. Pentru corecta exprimare a faptelor, atunci când tipurile sau subtipurile receptorilor farmacologici sunt notate cu litere sau combinații de litere si cifre, se obișnuiește ca tipurile și subtipurile pentru care se cunosc agoniști specifici să fie notați cu majuscule (litere mari) iar tipurile și subtipurile pentru care nu se cunosc încă agoniști specifici să se noteze cu minuscule (litere mici). Spre exemplu, au fost descrise 5 subtipuri de receptori colinergici muscarinici notați, într-o perioadă, cu M1, M2, M3, m4 și m5.

Cunoaşterea unor subtipuri de receptori pentru care nu se cunosc încă agonişti specifici a deschis posibilitatea căutării de agonişti specifici pornind de la structura cunoscută a receptorilor, invers decât în farmacologia clasică, în care exista posibilitatea cunoaşterii unor subtipuri de receptori numai în măsura în care se descopereau sau se inventau substanţe agoniste specifice. Această nouă metodă de abordare a cercetării farmacologice este numită de unii autori farmacologie inversă. În mod evident această farmacologie este inversă numai din punctul de vedere al demersului cercetării ştiinţifice.

În general se poate aprecia că o substanţă are cu atât mai multe efecte cu cât receptorii săi se găsesc în mai multe organe, iar efectul său asupra unui anume organ este cu atât mai intens cu cât densitatea receptorilor săi în organul respectiv este mai mare. Astfel spre exemplu, adrenalina are un foarte intens efect vasoconstrictor asupra vaselor sanguine cutanate, foarte bogate în receptori alfa-adrenergici, dar nu are practic efect vasoconstrictor asupra arterelor coronare care nu deţin astfel de receptori. Se apreciază că substanţele care au receptori în foarte multe organe sunt, în general, greu de mânuit din punct de vedere terapeutic deoarece un posibil efect favorabil asupra unui organ bolnav poate fi însoţit de multe efecte nefavorabile asupra altor organe sănătoase. Pe de altă parte, o substanţă ai căror receptori sunt distribuiţi în puţine zone din organism au în general puţine utilizări terapeutice.

Substanţele endogene corespunzătoare receptorilor farmacologici au rol reglator în organism. Ele participă în reglarea funcţiilor organelor, aparatelor şi sistemelor organismului prin diverse sisteme de reglare: sistemul nervos, sistemul endocrin, sistemul autacoizilor, sistemele metabolice. După cum se arăta mai sus, aceste substanţe endogene sunt întotdeauna agonişti ai receptorilor farmacologici. Cel mai adesea există o dublă reglare a funcţiilor organismului printr-un sistem tonic care are o componentă care produce o creştere a funcţionalităţii şi o componentă care produce o scădere a funcţionalităţii. Echilibrul dinamic între cele 2 componente asigură funcţionalitatea normală a structurilor organismului. Există însă şi situaţii când controlul anumitor funcţii se face de o manieră fazică nu tonică. În aceste din urmă situaţii, un anume sistem de reglare comandă o anume activitate pentru o anume perioadă de timp.

Administrarea de substanţe agoniste produce practic acelaşi efect cu creşterea cantităţii agonistului endogen. Pentru sistemele care realizează un control tonic, administrarea agonistului are acelaşi efect cu creşterea tonusului agonistului fiziologic. Pentru sistemele care realizează un control fazic, administrarea agonistului declanşează activitatea specifică agonistului fiziologic.

După cum se arăta mai sus, antagoniştii competitivi sau blocanţii nu produc nici un fel de efect asupra unui organ izolat. La nivel de organism întreg însă, administrarea unui blocant scoate practic din funcţie, sau în orice caz diminuează, activitatea unui anume sistem de reglare (cel pe care îl interferă). Prin aceasta, în cazul sistemelor tonice, creşte ponderea sistemului cu efecte contrare. Aceasta face ca la nivel de organism întreg, blocantele

receptorilor farmacologici să aibă efecte inverse agoniştilor, dacă există un control tonic al agonistului fiziologic. Astfel, spre exemplu, asupra nodului sinusal al inimii, blocantele receptorilor adrenergici au efecte inverse adrenalinei şi asemănătoare efectelor acetilcolinei, iar blocantele receptorilor colinergici au efecte inverse acetilcolinei şi asemănătoare adrenalinei. Efectele unei substanţe agoniste sau antagoniste asupra unui anume organ, aparat, sau sistem sunt în mare măsură dependente de importanţa sistemului de reglare interceptat pentru respectiva structură. Astfel, spre exemplu, substanţele care intercepteaza sistemul adrenergic au efecte mult mai importante asupra aparatului cardio-vascular al carui control este dominant simpatic dar au efecte puţin semnificative asupra aparatului digestiv care este controlat dominant parasimpatic. În contrapartidă, pentru medicamentele care acţionează în domeniul colinergic, relaţia este inversă.

Dacă există un control fazic blocantul nu va avea nici un efect, însă va împiedica declanşarea efectului caracteristic al agonistului fiziologic. Cu alte cuvinte, în astfel de situaţii blocantul nu produce o scădere a funcţiei ci împiedică stimularea acestei funcţii. Spre exemplu, nu este posibilă stimularea secreţiei clorhidropeptice de către anumiţi stimuli dacă sunt blocaţi anumiţi receptori farmacologici la nivelul stomacului: receptori colinergici, sau receptori histaminergici, etc.

Uneori, la nivel de organ există sisteme de reglare care amplifică efectul medicamentului sau chiar îl modifică din punct de vedere calitativ. Spre exemplu, o substanţă care produce o depolarizare a nodului sinusal al inimii va genera, prin propagarea impulsului, o depolarizare a întregului cord ceea ce constituie în fapt o amplificare a efectului la nivel de organ, iar această depolarizare va genera o contracţie cardiacă, ceea ce în fapt reprezintă un alt răspuns decât cel produs de medicament *stricto sensu*.

Există situaţii în care, prin sisteme de reglare ale aparatelor sau sistemelor, acţiunea unui medicament la nivelul unui organ are consecinţe la nivelul întregului aparat sau sistem. Spre exemplu creşterea forţei de contracţie a miocardului poate avea drept consecinţă creşterea debitului cardiac şi poate chiar a tensiunii arteriale. Sau vasodilataţia produsă de un medicament prin acţiune la nivelul vaselor de sânge poate declanşa reflexe simpatice tahicardizante, medicamentul ajungînd să influenţeze cordul deşi nu acţionează direct asupra inimii.

Uneori intervin sisteme de reglare complexe la nivel de organism întreg care fac ca acţionarea asupra unui organ aparţinând unui anume aparat sau sistem să aibă consecinţe funcţionale asupra altor aparate sau sisteme. Astfel, spre exemplu, un medicament care creşte forţa de contracţie a miocardului poate să crească debitul cardiac şi prin aceasta fluxul plasmatic renal, ceea ce poate avea drept consecinţă creşterea filtrării glomerulare şi a diurezei. Sau împiedicarea reabsorbţiei tubulare a sodiului la nivel renal poate creşte cantitatea de sodiu din organism şi astfel să crească tensiunea arterială.

2. Farmacocinetica generală

Medicamentele se administrează într-un anume loc bine definit (la nivelul tubului digestiv prin înghiţire, subcutanat sau intramuscular prin injecţie, etc.) dar sunt destinate să acţioneze, cel mai adesea în cu totul alt loc decât cel în care au fost administrate (ficat, inimă, creier, etc.). Este absolut evident că medicamentele parcurg un anume drum în organism. Farmacocinetica este o parte a farmacologiei care studiază drumul parcurs de medicamente în organism începând cu absorbţia, continuând cu distribuţia, şi terminând cu eliminarea lor.

2.1. Traversarea membranelor biologice.

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

Membranele biologice au proprietăţi foarte diferite în funcţie de rolul lor funcţional. Unele au rol de protecţie, cum este pielea, care are în mod evident un rol de barieră, având o permeabilitate mică pentru substanţele venite din exterior. Altele, dimpotrivă, au o permeabilitate foarte crescută, cum este epiteliul tubului digestiv care este specializat pentru absorbţie. Există şi situaţii de membrane biologice a căror permeabilitate este controlată, cum este epiteliul tubului colector de la nivelul nefronului a cărui permeabilitate pentru apă este controlată de vasopresină. În esenţă însă, la baza tuturor membranelor biologice stau membranele celulare. Acestea sunt structuri bimolecular lipidice care separă de regulă medii apoase şi care sunt traversate de o serie de pori apoşi, în general de dimensiuni mici. Medicamentele pot traversa aceste membrane biologice pe mai multe căi, pasiv sau prin mecanisme active, în funcţie de particularităţile lor biochimice. Pot interveni procese care nu necesită consum de energie, cum sunt filtrarea sau difuziunea pasivă, sau fenomene care necesită consum de energie cum sunt transportul activ, difuziunea facilitată, sau, mai rar, pinocitoza.

Difuziunea pasivă presupune trecerea, fără consum de energie, a medicamentului direct prin masa bimolecular lipidică, în sensul gradientului de concentraţie, în principiu până când se egalează concentraţiile de medicament în cele două compartimente separate de membrana biologică implicată.

Difuziunea este cu atât mai intensă cu cât gradientul de concentrație este mai mare și cu cât medicamentul este mai liposolubil. Totuși, în oarecare măsură medicamentul trebuie să fie și liposolubil, altfel medicamentul se dizolvă în membrana celulară și rămâne cantonat la acest nivel fără să treacă în celălalt compartiment apos. Difuziunea pasivă este probabil cel mai important mecanism prin care medicamentele traversează membranele biologice.

Filtrarea presupune trecerea, fără consum de energie, a medicamentului prin intermediul porilor apoși ai membranelor, în sensul gradientului de concentrație. Filtrarea interesează medicamentele hidrosolubile și depinde de gradientul de concentrație precum și de numărul și de dimensiunea porilor apoși. Majoritatea membranelor celulare au pori de dimensiuni mici (cca. 6-8 Å) care permit trecerea numai pentru medicamente de dimensiuni mici, cu masa moleculară foarte mică (sub 100), ceea ce este rar întâlnit în domeniul medicamentului. Totuși, la nivelul majorității capilarelor există pori de dimensiuni relativ mari (60-80 Å) care permit trecerea majorității medicamentelor, dacă nu sunt legate de proteinele plasmatice. Filtrarea poate fi favorizată de existența unui flux apos prin intermediul acestor pori. În acest sens, existența unor diferențe transmembranare de presiune osmatică poate favoriza sau îngreuna filtrarea în funcție de sensul acestor diferențe.

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

O formă aparte de transport activ o reprezintă **difuziunea facilitată** care este în fapt un transport activ realizat în sensul gradientului de concentrație.

O formă rar întâlnită de traversare a membranelor biologice o reprezintă **pinocitoza** care presupune formarea la exteriorul celulelor a unor vezicule care înglobează medicamentul și internalizarea acestora cu eliberarea consecutivă a medicamentului.

Cel puțin în cazul difuziunii pasive, care este cel mai frecvent mecanism implicat în traversarea membranelor biologice, un parametru fizico-chimic de importanță majoră îl reprezintă solubilitatea medicamentului. Cu cât un medicament este mai nepolar, și prin urmare mai liposolubil, cu atât traversează cu mai multă ușurință membranele prin difuziune.

O problemă relativ delicată o pun **medicamentele capabile să disocieze în soluție**, caz foarte frecvent întâlnit în terapeutică. Cu cât un medicament disociază mai mult, cu atât devine mai hidrosolubil, mai puțin liposolubil și, deci, cu șanse mai mici de a traversa membranele biologice prin difuziune. Capacitatea de disociere depinde de coeficientul de disociere al substanței (pK_a) și de pH-ul mediului în care este dizolvată aceasta. Existența unor

compartimente cu pH diferit realizează adevărate direcționări ale difuziunii medicamentelor.

Pentru o substanță acidă care disociază în soluție apoasă conform reacției chimice:

$$AH <=> A^- + H^+ \quad (1)$$

unde AH este substanța nedisociată (protonată), iar A^- și H^+ sunt componentele disociate în soluție, există ecuația Henderson-Hasselbalch care arată că:

$$\log \frac{[AH]}{[A^-]} = pK_a - pH \quad (2)$$

în care [AH] este concentrația formei nedisociate, iar [A^-] concentrația formei disociate și care este echivalentă din punct de vedere matematic cu relația:

$$\frac{[A^-]}{[AH]} = 10^{(pH-pKa)} \quad (3)$$

Cu cât pH-ul mediului este mai mic decât pKa-ul substanței, cu atât medicamentul este mai puțin disociat, mai nepolar, adică mai liposolubil și deci traversează cu mai multă ușurință membranele biologice și invers, cu cât pH-ul mediului este mai mare decât pKa-ul substanței, cu atât medicamentul disociază, este mai polar adică mai hidrosolubil și deci traversează mai greu membranele biologice. Dacă luăm exemplul acidului acetilsalicilic (AAS), care are pK_a =3,5, și îi calculăm proporția formei disociate în sucul gastric, la pH=1,5 și în sânge la pH=7,4, obținem următoarele valori:

- în sucul gastric: [AAS disociat] / [AAS nedisociat] = $10^{(1,5-3,5)} = 10^{(-2)}$ = 1/100, deci 99 % din molecule sunt nedisociate, nepolare, putând să traverseze membranele biologice.

- în sânge:[AAS disociat] / [AAS nedisociat] = $10^{(7,4-3,5)} = 10^{(3,9)}$ = aprox.10000/1, adică numai 1 moleculă din 10000 este nedisociată, capabilă să traverseze membrana celulară, restul fiind polare, neliposolubile.

Aceasta presupune că acidul acetilsalicilic poate trece cu ușurință prin difuziune din lumenul gastric în sânge, dar trece foarte greu invers, din sânge către lumenul gastric.

Astfel de diferențe de pH de o parte și de alta a membranelor biologice crează un sens al mișcării medicamentelor în organism, prin diferențele de presiune de difuziune pe care le realizează. pH-ul acid crește gradul de disociere

a bazelor slabe şi scade ionizarea acizilor slabi, iar pH-ul alcalin creşte gradul de disociere al acizilor slabi şi scade ionizarea bazelor slabe. Uneori este posibilă modificarea în scop terapeutic a pH-ului anumitor compartimente în vederea dirijării circulaţiei medicamentelor.. Este foarte bine cunoscut în toxicologie că alcalinizarea urinii favorizează eliminarea medicamentelor acide, pe când acidifierea sa, pe a celor alcaline, în ambele cazuri prin creşterea proporţiei formei polare, hidrosolubile, şi scăderea consecutivă a reabsorbţiei tubulare.

2.2. Absorbţia medicamentelor

Absorbţia medicamentelor reprezintă procesul prin care acestea părăsesc locul administrării pentru a pătrunde în sânge şi este un parametru esenţial pentru alegerea căii de administrare a medicamentelor. Cu excepţia situaţiilor în care medicamentele se administrează direct în torentul sanguin (intravenos sau, mai rar, intraarterial), când nu putem vorbi despre absorbţie, absorbţia presupune traversarea unor membrane biologice. Medicamentele liposolubile şi cele cu dimensiuni mici ale moleculelor, de regulă se absorb bine indiferent de calea de administrare, cu condiţia să nu fie inactivate la locul administrării. Absorbţia este cu atât mai bună cu cât la locul administrării realizează o concentraţie mai mare, suprafaţa de absorbţie este mai mare şi vascularizaţia este mai bogată.

Cel mai adesea medicamentele se administrează pe cale orală, considerată cea mai convenabilă cale de administrare. Absorbţia după **administrare orală** poate fi influenţată de o serie de factori locali. Unele medicamente sunt inactivate de aciditatea gastrică (ex. penicilina G), altele de enzimele sucurilor digestive (polipeptidele şi glucidele sunt digerate de pepsină, tripsină şi, respectiv, amilază, catecolaminele sunt distruse de o serie de sulfataze intestinale, etc). Uneori pot fi inactivate chimic de medicamente sau alimente administrate concomitent (tetraciclinele formează chelaţi neabsorbabili cu ionii de calciu, magneziu, aluminiu şi fier din medicamente - antiacide, antianemice - sau alimente - produse lactate). Dacă sunt nepolare, liposolubile, se absorb în general repede şi complet. Dacă sunt însă polare, absorbţia lor este cu atât mai mică cu cât polaritatea este mai mare. Când polaritatea este intermediară absorbţia este parţială, dar dacă este suficient de bună poate permite administrarea orală. În aceste din urmă cazuri însă absorbţia poate fi influenţată de motilitatea tubului digestiv: creşte când tranzitul este încetinit şi scade când este accelerat.

Administrarea prin injectare parenterală este considerată în general cale de administrare alternativă, apelându-se la ea când nu este posibilă sau nu este avantajoasă administrarea orală: medicamente care nu se absorb (sau nu se absorb suficient) sau sunt distruse în tubul digestiv, bolnavi necooperanţi, necesitatea unui efect foarte rapid şi intens, contraindicaţie pentru administrare orală, etc. **Administrarea intravenoasă** nu presupune absorbţie şi se consideră

că întreaga cantitate de medicament injectată ajunge în circulația sanguină chiar din momentul administrării. Ea realizează concentrații sanguine foarte înalte şi rapide fiind considerată în general extrem de eficace în urgențe, dar şi foarte periculoasă. Pentru a permite medicamentului să se dizolve în tot sângele, se recomandă de obicei ca administrarea să se facă lent, în nici un caz în mai puțin de 1 minut. Pe această cale se administrează numai soluții apoase (în cazul soluțiilor uleioase există risc de embolie), deci medicamentul trebuie să fie hidrosolubil. **Administrarea intramusculară şi subcutanată** presupune absorbție care poate fi influențată în principal de natura medicamentului şi de vascularizația zonei. În cazul injectării intramusculare absorbția este mai rapidă decât în cazul administrării subcutanate, mușchiul fiind mult mai bine vascularizat. Scăderea timpului de circulație în insuficiența cardiacă sau în insuficiența circulatorie acută poate să scadă absorbția. Soluțiile apoase se absorb mai bine decât suspensiile sau soluțiile uleioase, acestea din urmă realizând adevărate depozite la locul injectării, din care medicamentul se absoarbe lent, pe o perioadă lungă de timp.

Administrarea prin aplicarea medicamentelor pe mucoase (sublingual-perlingual, intranazal, intrarectal etc) sau **tegumente** (transdermic) este mai rar utilizată (dacă se face abstracție de medicamentele cu acțiune locală) şi se apelează la ea, în general, în cazul unor medicamente care se metabolizează foarte mult la prima trecere prin ficat, pentru a şunta circulația portală (ex. nitroglicerina), sau în cazul unor substanțe care sunt distruse în tubul digestiv (catecolamine, vasopresină, etc). O absorbție foarte rapidă, dacă medicamentul este liposolubil şi de dimensiuni mici, o realizează **administrarea pe cale inhalatorie**, cale de administrare de asemenea rar utilizată (în anesteziologie, de exemplu), cu excepția unor medicamente antiastmatice inhalatorii (a căror destinație este însă să rămână la locul administrării, nu să se absoarbă).

Din punctul de vedere al medicului terapeut, un parametru relativ larg utilizat în legătură cu absorbția este **biodisponibilitatea**. Aceasta reprezintă procentul de medicament din cantitatea administrată disponibil pentru acțiune (în principiu medicamentul ajuns în circulația sistemică). Pentru calcularea acestui parametru se porneşte de la convenția că în cazul administrării intravenoase biodisponibilitatea este 100 % şi se calculează cât medicament este disponibil pentru acțiune în cazul altor administrări, comparativ cu administrarea intravenoasă. Atunci când biodisponibilitatea este mai mică de 100% intervin pierderi: distrugere a medicamentului la locul administrării, absorbție incompletă (medicamente parțial polare), metabolizare a medicamentului la prima trecere prin ficat (fenomen de prim pasaj hepatic) în cazul administrării orale, etc.

Biodisponibilitatea poate fi influențată de forma farmaceutică. Soluțiile au în general o biodisponibilitate mai bună decât comprimatele. În cazul comprimatelor biodisponibilitatea poate să varieze de la o firmă producătoare la alta, cel mai adesea în funcție de *excipient* (material inert din punct de vedere biologic utilizat pentru constituirea formelor farmaceutice) sau de modul

de preparare a formei farmaceutice. Formele micronizate asigură în general o absorbție foarte bună. Uneori pot să existe diferențe chiar de la o șarjă de fabricație la alta în cadrul aceleiași firme. Există situații în care presiunea cu care au fost comprimate pulberile pentru a se obține comprimatele influențează biodisponibilitatea. Cel mai adesea însă aceste diferențe de biodisponibilitate nu sunt semnificative clinic. Pentru medicamentele susceptibile să prezinte diferențe semnificative clinic în ceea ce privește biodisponibilitatea (în general medicamente parțial hidrosolubile, mai ales dacă sunt importante din punct de vedere terapeutic) autoritățile naționale de reglementare a medicamentului (în Romania Agenția Națională a Medicamentului) impun firmelor producătoare de medicamente generice să efectueze studii de **bioechivalență** prin care să demonstreze că medicamentul propus spre autorizare realizează aceeași concentrație sanguină care persistă aceeași perioadă de timp ca și medicamentul original. În general se acceptă că medicamentele bioechivalente sunt interschimbabile. Pentru a evita diferența de biodisponibilitate între serii se impune producătorilor să respecte Regulile de Bună Practică de Fabricație (Good Manufactory Practice –GMP).

Biodisponibilitatea poate fi influențată și de starea pacientului: poate fi modificată în afecțiuni ale tubului digestiv, iar pentru medicamentele care suferă un fenomen de prim pasaj hepatic poate fi crescută în insuficiența hepatică sau în cazul micșorării debitului circulator al ficatului (insuficiența cardică, hipertensiune portală etc.).

2.3. Distribuția medicamentelor

După ajungerea lor în sânge, medicamentele sunt vehiculate de acesta către diverse aparate și sisteme distribuindu-le în întreg organismul. Rareori medicamentele se distribuie uniform în organism. Cel mai adesea ele se concentrază preferențial în diverse compartimente ale acestuia și nu reușesc să pătrundă în altele. În cazul în care medicamentele se distribuie în mod uniform, organismul poate fi considerat un singur compartiment și se vorbește depre **modelul farmacocinetic monocompartimental**. Alteori însă medicamentele se distribuie în două sau mai multe compartimente, astfel încât se vorbește **despre modele bi- sau tricompartimentale**. Între aceste compartimente medicamentele trec cu o anume viteză într-un sens și cu altă viteză în celălalt până când se instalează echilibre dinamice care fac ca medicamentul să se concentreze preferențial în anumite zone realizând uneori adevărate depozite.

Unul din aceste compartimente conține locul de acțiune farmacodinamică (receptorii farmacologici asupra cărora acționează medicamentul) și poartă numele **de compartiment central**, fiind compartimentul esențial din punct de vedere farmacodinamic. Un alt compartiment cu mare implicare clinică este compartimentul care conține sângele. Dacă sângele se găsește în compartimentul central există un paralelism între evoluția concentrației plasmatice și intensitatea efectului farmacodinamic. Dacă sângele nu este în compartimentul central nu

mai există un astfel de paralelism, efectul putând să dureze mai mult sau mai puțin decât persistența medicamentului în sânge. Antiinflamatoarele, spre exemplu, persistă mai mult în zonele inflamate decât în sânge. Există şi situații în care medicamentele realizează depozite în diverse zone ale organismului din care se eliberează lent ceea ce duce la o persistență îndelungată a efectului. Există şi situații de modele tricompartimentale. Astfel se comportă, spre exemplu, medicamentele anestezice generale intravenoase. Anestezicele generale intravenoase sunt medicamente foarte liposolubile. După administrarea sa intravenoasă un astfel de medicament va pătrunde şi se va concentra foarte repede în creier care este foarte bogat în lipide şi foarte bine vascularizat. Aceasta va realiza foarte rapid o concentrație foarte înaltă a medicamentului în creier responsabilă de efectul farmacologic caracteristic (anestezia generală). Ulterior însă, prin intermediul sângelui, medicamentul se va redistribui inițial în țesutul muscular şi ulterior în țesutul adipos bogate în lipide dar mult mai puțin vascularizate. Această redistribuire va scădea concentrația medicamentului în creier ceea ce va face să înceteze efectul farmacologic (efectul lor este de scurtă durată). Este de remarcat însă că dispariția efectului farmacologic este datorată redistribuirii medicamentului din creier către țesutul adipos şi nu eliminării sale din organism. Dacă se administrează doze repetate frecvent se ajunge la o saturare a țesutului adipos care va împiedica redistribuirea, ceea ce face ca efectul să crească periculos de mult atât în ceea ce priveşte intensitatea cât şi în ceea ce priveşte durata acestuia.

Foarte multe **medicamente se leagă de proteinele plasmatice.** De regulă medicamentele se leagă reversibil de albumine, iar **forma legată** este inactivă, disponibilă pentru acțiune fiind numai **forma liberă**, nelegată. Forma liberă este cea care pătrunde în diverse țesuturi şi organe şi tot ea este cea care se elimină din organism prin metabolizare sau excreție urinară. Între forma liberă şi cea legată se stabileşte însă un echilibru dinamic, astfel încât proteinele plasmatice pot fi considerate unul din marile rezervoare de medicament din organism. Cu cât un medicament se leagă mai mult de proteinele plasmatice, cu atât concentrația formei libere va fi mai mică, medicamentul va fi mai puțin activ în sânge şi va trece mai puțin spre țesuturi. Hipoalbuminemia (care poate să apară în sindromul nefrotic, în insuficiența hepatică, etc) poate creşte toxicitatea medicamentelor prin creşterea concentrației formei libere. De asemenea, poate creşte concentrația formei libere în cazul administrării concomitente de medicamente care se leagă în procent mare de aceleaşi proteine, una din substanțe deplasând-o pe cealaltă şi crescându-i efectul farmacodinamic. Spre exemplu, antiinflamatoarele nesteroidiene de tipul fenilbutazonei sau indometacinului pot să crească intensitatea de acțiune a medicamentelor anticoagulante orale de tipul acenocumarolului, crescând riscul de sângerări grave.

Alte depozite se constituie în funcție de particularitățile medicamentului. Medicamentele foarte liposolubile se pot depozita în **țesutul adipos.** Fiind slab vascularizat țesutul adipos realizează depozite care se saturează lent şi

eliberează ulterior medicamentul, de asemenea lent, pe o perioadă lungă de timp. **Medicamentele hidrosolubile** se pot acumula în lichidul de edem, atunci când acesta există, ceea ce poate face necesar să se administreze doze relativ mari de medicament la debutul tratamentului, când bolnavul este edemațiat, doze care, eventual, să devină toxice când a dispărut edemul. Asemenea treceri de la doza eficace la doza toxică nu sunt posibile însă decât în cazul utilizării unor doze relativ mari de medicamente cu indice terapeutic mic.

2.4. Eliminarea medicamentelor.

Majoritatea medicamentelor se elimină din organism prin **excreție urinară** sau **metabolizare hepatică. Alte căi de eliminare** sunt posibile, dar reprezintă excepții: metabolizarea sub influența unor enzime sanguine (pseudocolinesteraza de exemplu metabolizează suxametoniul), eliminarea prin fanere (păr, unghii, cu importanță toxicologică în cazul arsenicului, sau cu importanță terapeutică în cazul antimicoticelor), eliminarea prin salivă (importantă pentru tratamentul unor afecțiuni stomatologice, sau pentru dozarea medicamentului), eliminarea prin laptele matern (cu implicații pentru sugar în cazul tratării femeilor care alăptează), eliminarea prin respirație (importantă în cazul substanțelor volatile sau pentru determinarea indirectă a alcoolemiei) etc.

Eliminarea medicamentelor prin **excreție urinară** se supune regulilor generale de funcționare a rinichiului şi poate interesa medicamentul ca atare sau produşii de metabolism ai acestuia. Excreția urinară a medicamentelor se poate face prin filtrare glomerulară sau/şi secreție tubulară. Cu cât un medicament se leagă mai puțin de proteinele plasmatice cu atât va filtra mai mult glomerular, cel mai adesea medicamentele având molecule de dimensiuni mici, filtrabile, dacă nu sunt legate de proteinele plasmatice.

Dacă medicamentul este liposolubil, va suferi procese intense de reabsorbție tubulară, eliminarea sa urinară fiind limitată, sau invers, dacă este hidrosolubil, reabsorbția tubulară va fi minimă, ajungând să se elimine poate chiar toată cantitatea filtrată glomerular.

În principiu se apreciază că excreția urinară este principalul mod de eliminare a medicamentelor hidrosolubile din organism. Acestea, pe de o parte se leagă puțin de proteinele plasmatice şi filtrează mult glomerular, pe de altă parte, fiind polare, nu se reabsorb tubular astfel încât toată cantitatea filtrată glomerular se elimină ca atare prin urină. Aceasta face ca în caz de insuficiență renală să crească riscul de toxicitate a acestor medicamente necesitând o adaptare a dozelor şi a intervalului între administrări, în funcție de gradul insuficienței renale.

Medicamentele liposolubile se elimină puțin prin excreție urinară. Pe de o parte se leagă mult de proteinele plasmatice şi nu filtrează glomerular, pe de

altă parte, fiind liposolubile, se reabsorb mult tubular astfel încât numai o mică parte din cantitatea filtrată glomerular ajunge să se elimine prin urină. Medicamentele liposolubile se elimină de obicei prin metabolizare hepatică. Trebuie avut însă în vedere că nici medicamentele care se elimină prin metabolizare hepatică nu sunt întotdeauna complet lipsite de riscuri în caz de insuficiență renală: dacă prin metabolizare rezultă produși activi biologic, eventual toxici, eliminarea acestora poate fi diminuată ceea ce conduce la creşterea riscului de reacții adverse.

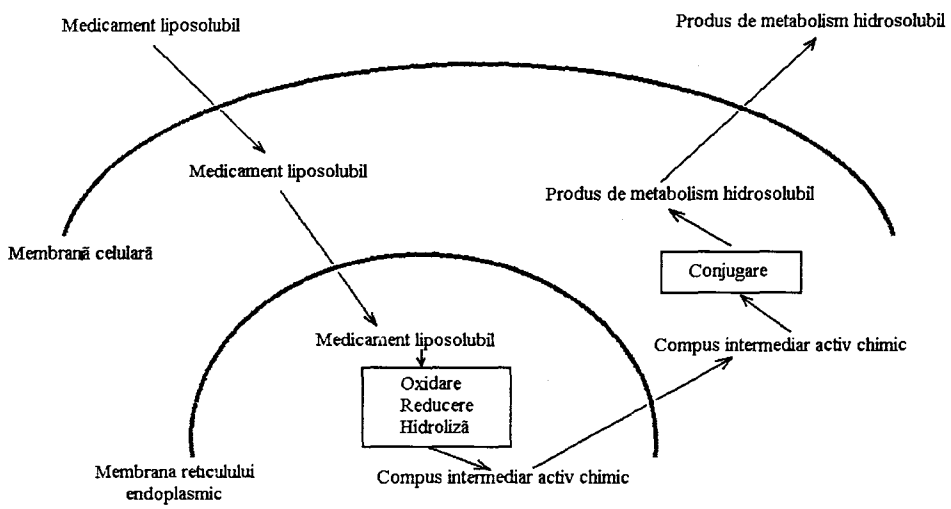


Fig.nr.2.1. Reprezentare schematică a metabolizării medicamentelor. Medicamentul liposolubil pătrunde în reticulul endoplasmic unde, sub influența enzimelor microzomiale, suferă procese metabolice de fază 1 rezultând compuși activi chimic care ulterior sunt conjugați în citoplasmă (face excepție glucuronoconjugarea care are loc în reticulul endoplasmic). Compușii conjugați polari se elimină apoi prin excreție urinară.

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

Extrem de rar metabolizarea medicamentelor este completă, până la bioxid de carbon şi apă. Cel mai adesea în urma metabolizării rezultă substanțe cu polaritate crescută care se pot elimina mai uşor prin excreție urinară.

De obicei, metabolizarea medicamentelor se face în 2 faze. Într-o primă fază au loc procese de oxidare, reducere sau hidroliză în urma cărora rezultă

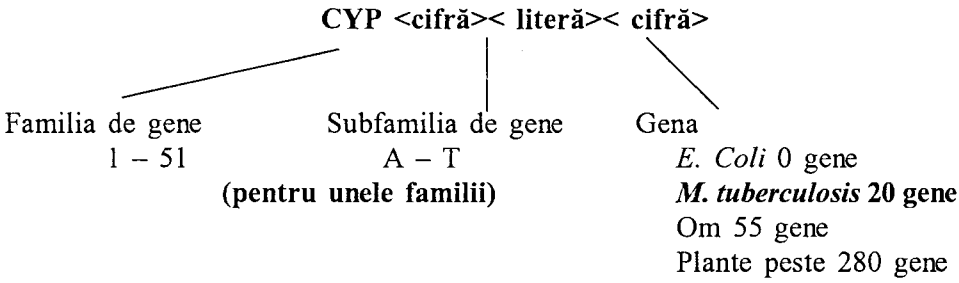
compuşi mai activi din punct de vedere chimic. Această fază se desfăşoară de obicei în interiorul reticulului endoplasmic sub acţiunea aşa-numitelor enzime microzomiale (noţiune de ordin experimental, microzomii fiind în fapt fragmente de reticul endoplasmic obţinute prin centrifugare). De precizat că această activare chimică nu presupune şi o activare farmacologică, un compus activ din punct de vedere chimic nefiind întotdeauna şi activ din punct de vedere farmacologic. Într-o a doua fază, compuşii activi chimic rezultaţi din prima fază sunt supuşi unui proces de sinteză, care constă de regulă dintr-un proces de conjugare (sulfoconjugare, glucuronoconjugare, acetilare, etc.). Această a doua fază are loc de obicei în citoplasmă, cu excepţia glucuronoconjugării, uridindifosfat-glucuronil-transferaza fiind o enzimă microzomială. Uneori, dacă medicamentul este suficient de activ chimic suferă direct reacţiile celei de-a doua faze, fără să mai fie necesar un proces specific primei faze.

Cel mai adesea, în urma metabolizării rezultă substanţe inactive din punct de vedere biologic, deci are loc un proces de inactivare biologică. Există însă şi situaţii când în urma metabolizării rezultă substanţe cu aceeaşi activitate biologică, dar mai polare, precum există şi situaţii în care în urma metabolizării rezultă substanţe mai active biologic decât medicamentul iniţial, având deci loc un proces de bioactivare. În unele situaţii avem de-a face cu substanţe complet inactive din punct de vedere biologic care devin active în organism prin bioactivare. Aceste substanţe se numesc de obicei promedicamente sau prodroguri. Astfel este cazul fenacetinei, inactivă ca atare dar care se transformă în paracetamol, un analgetic activ, al prednisonului, inactiv ca atare, care se transformă în prednisolon, activ, etc.

Din multitudinea de enzime implicate în procesele de metabolizare a medicamentelor un loc aparte îl ocupă complexul cunoscut sub numele de citocrom P450. Acesta reprezintă un grup foarte numeros de izoenzime care absorb lumina cu lungimea de undă de 450 nm codificate de gene foarte diferite.

Izoenzimele citocromului P450 se notează de obicei cu sigla CYP urmată de o cifră, apoi de o majusculă (A,B,C,D, etc.) şi ulterior de alte una sau 2 cifre. Prima cifră reprezintă familia de gene care codifică enzima, majuscula reprezintă subfamilia de gene, iar ultima cifră reprezintă gena numerotată în ordinea descoperirii sale. La om au fost descrise peste 50 de izoenzime, nu toate implicate în metabolizarea medicamentelor, dar mult mai multe izoenzime au fost descrise la animale şi mai ales la plante. Multe din formele descrise la animale nu există la om, ceea ce face ca particularităţile de metabolizare a medicamentelor la animale să nu se regasească la om, astfel încât datele obţinute în farmacologia non-clinică să nu fie întotdeauna superpozabile cu datele de farmacocinetică clinică. Există şi izoforme ale citocromului P450 care există numai la anumite populaţii sau grupe de populaţii umane, ceea ce explică unele particularităţi farmacocinetice care apar la anumite persoane, iar uneori chiar fenomene de idiosincrazie.

Citocromul P450



Exemple de izoenzime ale citocromului P450 prezente la om:

CYP1A1, **CYP1A2,** CYP1B1
CYP2A6, CYP2A7, CYP2A8, CYP2A13, **CYP2B6,** CYP2B7, CYP2C8, **CYP2C9,** CYP2C10, CYP2C17, CYP2C18, **CYP2C19, CYP2D6,** CYP2D7, CYP2D8, **CYP2E1,** CYP2F1, CYP2J1
CYP3A3, **CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7**
CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2
CYP5A1
CYP7A1
CYP8
CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17A1
CYP19
CYP21A1, CYP21A2, CYP21B
CYP24
CYP27
CYP51P1, CYP51P2

Fig. nr. 2.2. Denumirea izoenzimelor citocromului P450 şi câteva exemple de izoenzime ale citocromului P450 prezente la om. Sunt subliniate izoenzimele citocromului P450 implicate în metabolizarea medicamentelor.

Activitatea citocromului P450 poate fi influenţată de anumite substanţe chimice, medicamente sau de altă natură (toxice, poluanţi atmosferici, etc). Unele din aceste substanţe cresc activitatea respectivelor enzime, ceea ce grăbeşte metabolizarea propriei molecule sau a altor molecule, de obicei înrudite din punct de vedere chimic. Fenomenul este cunoscut sub numele de inducţie enzimatică dacă se referă la metabolizarea altor medicamente, sau autoinducţie dacă se referă la metabolizarea propriei molecule. Alte substanţe chimice scad activitatea enzimelor îngreunând metabolizarea anumitor medicamente, fenomen cunoscut sub numele de inhibiţie enzimatică. Fenomenele de inducţie

sau inhibiție enzimatică se adresează de obicei unei anumite izoenzime și nu citocromului P450 în ansamblul său.

Tabel 2.1.

Exemple de medicamente substrat ale izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (care sunt metabolizate de această izoenzimă), medicamente inductoare ale acestei izoenzime (care îi cresc activitatea) și medicamente inhibitoare ale respectivei izoenzime (care îi scad activitatea).

Medicamente substrat al izoenzimei	Medicamente inductoare ale izoenzimei	Medicamente inhibitoare ale izoenzimei
Alcaloizi din vinca, Alcaloizi ergot, Alfentanil, Alprazolam, Amiodaronă, Amitriptilină, Amlodipină, Anastrozol, Astemizol, Atorvastatină, Bepridil, Busulfan, Cannabinoizi, Carbamazepină, Cerivastatină, Chinidină, Chinină, Ciclofosfamidă, Ciclosporină, Cimetidină, Cisapridă, Clindamicină, Clonazepam, Clorpromazină, Cocaină, Codeină, Contraceptive orale, Cortisol, Dapsonă, Delavirdină, Dexametazonă, Dextrometorfan, Diazepam, Diltiazem, Disopiramidă, Docetaxel, Donepezil, Doxorubicină, Enalapril, Eritromicină, Estrogeni oral, Etinilestradiol, Etoposidă, Etosuximidă, Felodipină, Fentanil, Fluconazol, Flutamidă, Granisetron, Hidrocodonă, Hidrocortison, Ifosfamidă, Imipramină, Indinavir, Isotretinoin (retinoizi), Isradipină, Itraconazol, Ketoconazol, Lansoprazol, Lidocaină, Loratadină, Losartan, Lovastatină, Miconazol, Midazolam, Nelfinavir, Nicardipină, Nimodipină, Nisoldpină, Nitrendipină, Ondansetron, Paclitaxel, Paracetamol, Pimozidă, Pravastatină, Prednison, Progesteron, Propafenonă, Rifabutină, Rifampicină, Ritonavir, Salmeterol, Saquinavir, Sertralină, Sildenafil citrat, Simvastatină, Sufentanil, Tacrolimus, Tamoxifen, Teofilină, Terfenadină, Testosteron, Tiagabină, Tretinoin, Triazolam, Troleandomicină, Verapamil, Vinblastină, Vincristină, Warfarină, Yohimbină, Zileuton	Carbamazepină Fenilbutazonă Fenitoină Fenobarbital Glucocorticoizi Primidonă Rifabutină Rifampicină Sulfinpirazonă	Anastrozol Chinidină Cimetidină Claritromicină Clotrimazol Danazol Delavirdină Diltiazem Eritromicină Fluconazol Fluoxetină Fluvoxamină Indinavir Itraconazol Ketoconazol Metronidazol Miconazol Nelfinavir Nevirapină Norfluoxetină Omeprazol Paroxetină Propoxifen Ranitidină Ritonavir Saquinavir Sertindolă Troleandomicină Zafirlukast Zileuton

În esență se poate aprecia că medicamentele cu structură polară, hidrosolubile, se elimină dominant prin excreție urinară, iar medicamentele, nepolare, liposolubile, se elimina dominant prin metabolizare hepatică. Capacitatea ficatului de a metaboliza anumite medicamente depinde de bagajul enzimatic al acestui organ și de structura chimică a medicamentului. Pentru anumite medicamente ficatul are capacitatea să metabolizeze complet medicamentul respectiv la prima trecere a acestuia prin ficat, fenomen cunoscut

sub numele de **fenomen de prim pasaj hepatic.** Medicamentele care suferă un fenomen de prim pasaj hepatic sunt de regulă inactive dacă se administrează pe cale orală (prin înghiţire), deoarece prin absorbţie trec în vena portă care le transportă la ficat unde sunt complet inactivate. Asemenea medicamente fie se administrează pe alte căi de administrare, fie, uneori, se administrează în doze foarte mari care depăşesc capacitatea de metabolizare a ficatului. Dacă se administrează pe căi de administrare care presupun o evitare a circulaţiei portale (obişnuit se spune că scurtcircuitează sau şuntează circulaţia hepatică), persistenţa acestor medicamente în organism este de scurtă durată (de ordinul minutelor). În asemenea situaţii prelungirea duratei persistenţei medicamentului în organism este posibilă numai printr-un sistem de administrare continuă - sisteme care asigură o absorbţie continuă controlată de la locul administrării, perfuzie intravenoasă, etc. – şi în general durata efectului este aproximativ egală cu durata absorbţiei sau administrării în cazul perfuziei.

2.5. Parametrii farmacocinetici.

Procesele farmacocinetice pot fi urmărite în organism cu ajutorul unor parametrii măsurabili direct (parametrii farmacocinetici primari) sau calculabili pe baza măsurătorilor biologice (parametrii farmacocinetici secundari). Probabil că, din punctul de vedere al clinicianului, cei mai importanti parametrii farmacocinetici sunt concentraţia plasmatică, volumul aparent de distribuţie, clearance-ul şi timpul de înjumătăţire al medicamentului.

2.5.1. Concentraţia plasmatică

Concentraţia plasmatică (Cp) a medicamentului este principalul parametru farmacocinetic primar, ea obţinându-se în urma măsurării directe, prin diverse metode (chimice, imunologice, radiochimice, etc), a concentraţiei realizată de medicament în plasmă.

Concentraţia plasmatică a unui medicament variază în timp. După administrarea intravenoasă a unei doze unice Cp creşte brusc, apoi scade treptat tinzând către 0 după un model exponenţial. După o administrare care presupune absorbţie (oral, subcutanat, intramuscular, etc), Cp creşte pe măsură ce medicamentul se absoarbe de la locul administrării, atinge un maxim şi apoi scade progesiv ca în cazul administrării intravenoase. Datorită acestor variaţii temporale, Cp se măsoară în dinamică. Pentru comparaţii între bolnavi, între medicamente sau între diferite căi de administrare pentru acelaş medicament se utilizează parametrii sintetici ai Cp cum ar fi **vârful concentraţiei plasmatice** sau **aria de sub curba** variaţiei în timp a concentraţiei plasmatice (ASC în limba română sau AUC în limba engleză). În general ASC a unui medicament este considerată o măsură a **expunerii unei persoane la medicamentul respectiv**.

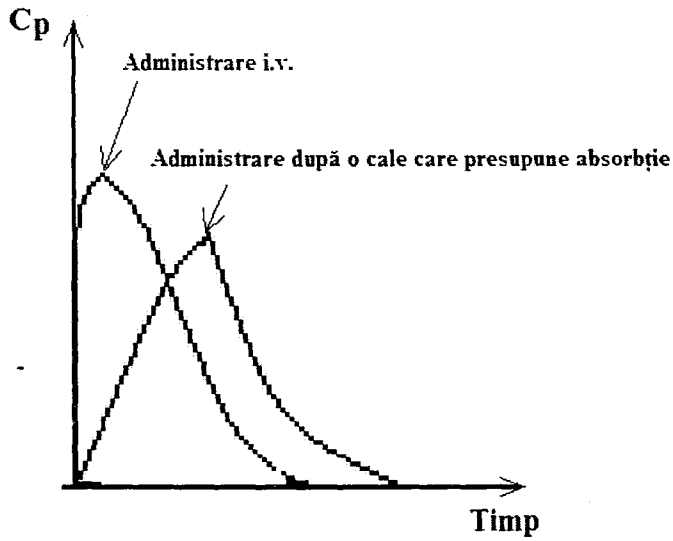


Fig. nr. 2.3. Evoluția în timp a concentrației plasmatice a unui medicament după administrarea intravenoasă (i.v.) şi după administrarea pe o cale de administrare care presupune absorbție (orală, i.m., s.c., etc.). Se constată că după administrarea pe o cale de administrare care presupune absorbție vârful concentrației plasmatice se atinge mai târziu dar eliminarea se face după aceeaşi cinetică.

Dacă medicamentul se distribuie după un model farmacocinetic monocompartimental sau dacă receptorii şi sângele sunt în acelaşi compartiment în cazul modelelor farmacocinetice bi- şi tricompartimentale, concentrația plasmatică a medicamentului evoluează paralel cu intensitatea efectului terapeutic sau toxic, putând fi un instrument de lucru util îndeosebi în cazul medicamentelor cu indice terapeutic mic. Concentrația plasmatică permite de asemenea calcularea a o serie de alți parametrii farmacocinetici secundari cum ar fi volumul aparent de distribuție, biodisponibilitatea, clearance-ul, etc.

2.5.2. Volumul aparent de distribuție

Cunoscându-se concentrația plasmatică şi doza administrată intravenos se poate calcula **volumul aparent de distribuție** Vd al unui medicament după formula:

$$Vd = \frac{D}{Cp} \qquad (5)$$

unde Vd = volumul aparent de distribuție, D = doza administrată iar Cp = concentrația plasmatică realizată în urma administrării dozei D.

Acest parametru oferă date informative privind distribuirea medicamentului în organism. Dacă se obțin valori egale cu ale anumitor compartimente bine cunoscute ale organismului se poate aprecia că medicamentul se distribuie

în principal în acele compartimente. Spre exemplu, pentru un bărbat de 70 kg, volumul plasmei este de aproximativ 3 l, volumul sângelui total de 5,5 l, volumul apei extracelulare de 12 l, iar volumul întregii ape din organism de 42 l. Dacă se obțin valori mult mai mari decât volumul întregii ape din organism (de pildă în jur de 700 l în cazul digoxinei) se poate aprecia că medicamentul realizează depozite în organism, fără să se poată preciza unde sunt situate acele depozite.

Volumul aparent de distribuție calculat pe baza concentrației plasmatice realizată în urma administrării intravenoase a unui medicament este o constantă pentru medicamentul şi bolnavul respectiv. Dacă după administrarea medicamentului pe altă cale decât cea intravenoasă se obțin volume de distribuție mai mari, rezultă că medicamentul înregistrează pierderi în procesul de absorbție, ceea ce permite calcularea biodisponibilității medicamentului şi adaptarea dozelor pentru fiecare cale de administrare.

2.5.3. Biodisponibilitatea

După cum se arăta mai sus, biodisponibilitatea reprezintă procentul, din cantitatea de medicament administrată, disponibil pentru acțiune. Dacă se cunoaşte concentrația plasmatică (Cp) şi volumul aparent de distribuție (Vd) se poate **calcula cantitatea totală de medicament din organism** (Q):

$$\mathbf{Q = Vd \times Cp} \tag{5}$$

Pentru calcularea biodisponibilității se porneşte de la premisa că în cazul administrării intravenoase toată cantitatea de medicament administrată este disponibilă pentru acțiune, deci biodisponibilitatea în acest caz este 100%. În acest context, pentru oricare altă cale de administrare, care presupune în general procese de absorbție, biodisponibilitatea procentuală (Bd%) va fi:

$$\mathbf{Bd\%} = \frac{\mathbf{Q_x}}{\mathbf{Q_{iv}}} \times 100 = \frac{\mathbf{Vd \times Cp_x}}{\mathbf{Vd \times Cp_{iv}}} \times 100 = \frac{\mathbf{Cp_x}}{\mathbf{Cp_{iv}}} \times 100 \tag{6}$$

unde Q_x şi Cp_x reprezintă cantitatea şi, respectiv, concentrația plasmatică a medicamentului pentru calea de administrare luată în considerație (oral, intramuscular, etc.) iar Q_{iv} şi Cp_{iv} , pentru calea de administrare intravenoasă.

Foarte importrant este momentul determinării concentrației plasmatice şi de aceea, fie se apelează la vârful concentrației plasmatice, fie, cel mai bine, se face apel la aria de sub curba de variație în timp a concentrației plasmatice (ASC). În acest ultim caz formula biodisponibilității devine:

$$\mathbf{Bd\%} = \frac{\mathbf{ASC_x}}{\mathbf{ASC_{iv}}} \times 100 \tag{7}$$

Valori mici ale biodisponibilității presupun de regulă pierderi de medicament, fie în procesul de absorbție, din considerente care țin de substanța activă, de forma farmaceutică sau de particularitățile bolnavului, fie pe parcursul drumului străbătut de medicament de la locul administrării până în sânge (de pildă, metabolizare la primul pasaj hepatic în cazul administrării orale).

2.5.4. Clearance-ul medicamentului

Clearance-ul unui medicament este probabil cel mai important parametru farmacocinetic. În clinică se lucrează în mod obişnuit cu **clearance-ul plasmatic** al medicamentului care reprezintă volumul de plasmă epurat complet de medicament în unitatea de timp şi se calculează pe baza variației concentrației plasmatice a medicamentului în timp după o administrare unică, conform formulei:

$$\mathbf{Cl} = \frac{\mathbf{D}}{\mathbf{ASC}} \tag{8}$$

unde Cl este clearance-ul plasmatic al medicamentului, D este doza administrată, iar ASC este aria de sub curba de variație în timp a concentrației plasmatice.

Clearance-ul plasmatic al unui medicament permite stabilirea dozelor necesare menținerii constante a unei anumite concentrații plasmatice de medicament. Presupunând că dorim să menținem constantă concentrația plasmatică de c mg/ml, rezultă că în fiecare minut se elimină din organism (c x Cl) mg, care vor trebui substituite. Presupunând o absorbție de 100%, doza necesară menținerii constante a unei concentrații c, pentru un medicament al cărui clearance plasmatic este Cl, va fi:

$$\mathbf{D} = \mathbf{c} \times \mathbf{Cl} \times \mathbf{t} \tag{9}$$

unde t este intervalul între administrări măsurat în minute.

Aşa cum a fost prezentat mai sus clearance-ul plasmatic al unui medicament nu ține seama de modul în care se elimină medicamentul din organism - prin metabolizare, prin excreție urinară,etc. - şi de aceea se mai numeşte şi clearance total. Clearance-ul total este format din suma clearance-urilor diferitelor organe, prin clearance de organ înțelegând volumul de plasmă epurat complet de medicament în unitatea de timp de către organul respectiv. Se apreciază că diferitele clearance-uri de organ sunt aditive, astfel încât se poate scrie:

$$\mathbf{Cl_{total}} = \mathbf{Cl_{renal}} + \mathbf{Cl_{hepatic}} + \mathbf{Cl_{alte\ organe}} \tag{10}$$

Clearance-ul de organ depinde de capacitatea intrinsecă a organului de a epura un medicament, numită în general clearance intrinsec (Cl_{int}) şi de debitul sanguin al organului respectiv (Qs), conform ecuaţiei:

$$Cl_{org} = Q_s \times \frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \qquad (11)$$

Aceasta arată că un organ epurează cu atât mai mult un medicament cu cât capacitatea sa de epurare este mai mare şi cu cât este mai bine irigat. Când clearance-ul intrinsec este foarte mic raportat la debitul sanguin al organului respectiv, practic epurarea medicamentetului prin organul respectiv nu este influenţată de debitul sanguin. Dacă însă capacitatea intrinsecă de epurare a unui medicament prin organul respectiv este foarte mare, epurarea medicamentului prin acel organ poate fi influenţată de modificarea debitului sanguin. Astfel se explică faptul că metabolizarea hepatică a medicamentelor care suferă un fenomen de prim pasaj hepatic poate fi scăzută în anumite situaţii patologice care scad debitul sanguin hepatic, cum este, spre exemplu, insuficienţa cardiacă sau administrarea de medicamente care deprimă contractilitatea cordului cum ar fi blocantele β adrenergice.

Întrucât parametrii funcţionali ai activităţii renale sunt mult mai uşor de investigat decât parametrii funcţionali ai altor organe, obişnuit caracterul aditiv al clearance-urilor de organ se exprimă prin ecuaţia:

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{nerenal} \qquad (12)$$

Aceasta permite apreciarea contribuţiei rinichilui la eliminarea unui anumit medicament din organism. Spre exemplu, pentru digoxină, care are un clearance plasmatic de 130 ml/min şi se elimină 60% prin excreţie urinară, clearance-ul renal este:

$$130 \times 60/100 = 78 \text{ ml/min} \qquad (13)$$

iar clearance-ul nerenal va fi:

$$130 - 78 = 52 \text{ ml/min} \qquad (14)$$

deci influenţat mult de starea funcţională a rinichiului.

Comparând clearance-ul renal al unui medicament cu clearance-ul creatininei, se poate aprecia modul în care se elimină medicamentul prin excreţie urinară. Dacă cele două valori sunt egale, medicamentul se comportă la fel cu creatinina - filtrează glomerular, dar nu se secretă şi nici nu se reabsoarbe

tubular, dacă clearance-ul medicamentului este mai mare decât clearance-ul creatininei intervin şi fenomene de secreţie tubulară, iar dacă este mai mic, medicamentul se reabsoarbe tubular.

Presupunând că reabsorbţia tubulară se face în proporţie fixă din cantitatea de medicament filtrată glomerular, putem aprecia clearance-ul medicamentului la un anume bolnav, în funcţie de valoarea clearance-ului creatininei endogene la bolnavul respectiv. În exemplul de mai sus, clearance-ul renal al digoxinei în funcţie de valoarea clearance-ului creatininei endogene va fi:

$$\frac{Cl_{ren.dig.b}}{Cl_{ren.dig.n}} = \frac{Cl_{Cr.b}}{Cl_{Cr.n}} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow Cl_{ren.dig.b} = \frac{Cl_{Cr.b} \times Cl_{ren.dig.n}}{Cl_{Cr.n}} = \frac{Cl_{ren.dig.n}}{Cl_{Cr.n}} Cl_{Cr.b} \qquad (15)$$

unde $Cl_{Cr.b.}$ este clearance-ul creatininei la bolnavul luat în consideraţie, $Cl_{Cr.n.}$ este clearance-ul normal al creatininei, $Cl_{ren.dig.n}$ este clearance-ul renal al digoxinei la normal, iar $Cl_{ren.dig.b.}$ este clearance-ul renal al digoxinei la bolnavul respectiv.

Asemenea calcule permit până la urmă calcularea unor doze adaptate de medicament în funcţie de particularităţile funcţionale ale organelor de epurare ale bolnavului.

2.5.5. Cinetica eliminării medicamentelor

Viteza eliminării medicamentelor din organism (V) poate fi definită ca variaţia cantităţii de medicament (Q) în unitatea de timp (t):

$$V = \frac{Q_2 - Q_1}{t_2 - t_1} = \frac{\Delta Q}{\Delta t} = \frac{dQ}{dt} \qquad (16)$$

ultima exprimare, sub formă derivată, referindu-se la viteza instantanee. Prin măsurători experimentale s-a constatat că această viteză poate fi exprimată prin formula:

$$V = \frac{dQ}{dt} = k \times C^n \qquad (17)$$

unde k este o constantă, C este concentraţia medicamentului, iar n, puterea lui C, poartă numele de ordin al ecuaţiei, iar prin extrapolare, ordin al reacţiei sau ordin al cineticii.

Dacă n = 0 se vorbeşte despre o **cinetică de ordinul 0**, în care:

$$V = \frac{dQ}{dt} = k \times C^0 = k \qquad (18)$$

Conform acestei ecuații, cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp este constantă, indiferent cât medicament există în organism. Eliminarea unui astfel de medicament (de exemplu etanolul) durează cu atât mai mult timp cu cât există o cantitate mai mare de medicament în organism.

Dacă n=1, vorbim despre o **cinetică de ordinul I** sau 1 în care:

$$\mathbf{V = \frac{dQ}{dt} = k \times C} \qquad (19)$$

Dacă ținem seama că C = Q/Vd, în care Vd este volumul aparent de distribuție, și facem înlocuirea, obținem:

$$\mathbf{\frac{dQ}{dt} = k \times \frac{Q}{Vd}} \qquad (20)$$

ecuație echivalentă din punct de vedere matematic cu:

$$\mathbf{\frac{\frac{dQ}{Q}}{dt} = \frac{k}{Vd} = constant} \text{ (atât k cât și Vd sunt constante)} \qquad (21)$$

Conform acestei ecuații raportul dQ/Q, adică raportul între cantitatea de medicament eliminată și cantitatea totală de medicament din organism, este constant în timp. Acest raport se exprimă procentual și poartă numele de proporție de epurare. Majoritatea medicamentelor se elimină după o astfel de cinetică de ordinul I.

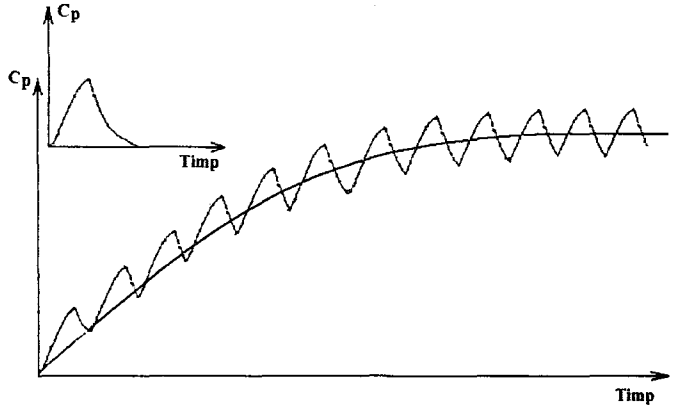


Fig. nr. 2.4. Reprezentarea evoluției concentrației plasmatice în timp a unui medicament care se elimină după o cinetică de ordinul 1, după o doză unică și după administrări repetate. În cazul administrărilor repetate, dacă administrarea se face la intervale de timp mai mici decât de patru ori timpul de înjumătățire, medicamentul se acumulează în organism până când atinge o concentrație care ulterior se menține constantă, în platou.

Faptul că în unitatea de timp medicamentul se elimină într-o proporție constantă din cantitatea totală de medicament din organism, face ca timpul necesar epurării complete a medicamentului să nu depindă de cantitatea acestuia în organism. Timpul necesar epurării complete a medicamentului din organism

tinde exponențial către 0 și este relativ dificil de determinat experimental. Mult mai comod de determinat este însă **timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$),** definit ca timpul necesar pentru a se reduce la jumătate concentrația plasmatică. În cinetica de ordinul I acest parametru are o valoare constantă pentru aceeași substanță, indiferent de cantitatea totală de medicament din organism.

În principiu, dacă după fiecare $T_{1/2}$ concentrația plasmatică ajunge la jumătate, teoretic aceasta nu atinge niciodată valoarea 0, ci tinde către această valoare. După un timp de 4 ori mai mare dcât $T_{1/2}$ concentrația plasmatică ajunge însă la 1/16 din valoarea inițială, valoare considerată în general neglijabilă și de aceea se apreciază că **un medicament se elimină complet din organism după un timp de patru ori mai lung decât timpul de înjumătățire**

Dacă medicamentul se administrează la intervale de timp mai mici decât $4 \times T_{1/2}$, de fiecare dată noua administrare se aplică peste o cantitate de medicament restantă, ceea ce face ca medicamentul să se acumuleze în organism. În aceste condiții, cantitatea totală de medicament din organism crește progresiv și, odată cu ea, crește de asemenea cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp, deoarece proporția de epurare nu se modifică. Această creștere este continuă până când cantitatea de medicament din organism atinge o valoare atât de mare încât proporția de epurare aplicată acestei valori este egală cu doza administrată. Din acel moment, doza administrată este egală cu cantitatea epurată între administrări, iar cantitatea totală de medicament din organism se menține constantă, în platou. Pentru digitoxină, spre exemplu, care are o proporție de epurare de cca. 10% în 24 de ore, dacă se administrează zilnic 0,1 mg de medicament, cantitatea totală din organism crește până când atinge valoarea de 1 mg; din acel moment ea se menține în platou, deoarece zilnic se administrează 0,1 mg și zilnic se elimină 10% din 1 mg, adică 1 mg $\times 10/100 = 0,1$ mg. **Se apreciază că timpul necesar atingerii platoului este de 4 ori mai lung decât $T_{1/2}$.**

În mod evident concentrația în platou depinde de doza administrată, intervalul între administrări și proporția de epurare în intervalul de timp între administrări considerat ca unitate de timp. În mod obișnuit însă, nu se lucrează cu proporția de epurare ci cu valoarea clearance-ului plasmatic, astfel încât, concentrația în platou se calculează după formula:

$$C_{pl} = \frac{D}{Cl \times i} \qquad (22)$$

unde prin C_{pl} s-a notat concentrația în platou, D este doza administrată, i este intervalul între administrări, iar Cl este clearance-ul plasmatic al medicamentului.

Timpul de înjumătățire depinde de volumul de distribuție și de clearance-ul plasmatic al medicamentului, putând fi calculat după formula:

$$T_{1/2} = (\ln(2)) \times \frac{Vd}{Cl} = 0,696 \times \frac{Vd}{Cl} \qquad (23)$$

unde $T_{1/2}$ este timpul de înjumătățire, Vd este volumul aparent de distribuție, iar Cl este clearance-ul plasmatic al medicamentului.

3. Farmacotoxicologia generală

Farmacotoxicologia reprezintă o parte a farmacologiei care studiază reacţiile adverse şi efectele nedorite ale medicamentelor.

Reacţiile adverse sunt efecte cu caracter nociv pentru sănătate, care apar la dozele obişnuit folosite în terapeutică. Ele trebuiesc deosebite atât de efectele nedorite de ordin farmacodinamic, care nu sunt dăunătoare sănătăţii, de ex. uscăciunea gurii provocată de atropină, cât şi de fenomenele de intoxicaţie acută, care sunt manifestări nocive care apar la doze foarte mari, ce depăşesc pe cele utilizate în terapeutică. Intoxicaţiile cu substanţe chimice nu intră în studiul farmacologiei, ci al toxicologiei. Acestea pot surveni în mod accidental (intoxicaţia cu nicotină, accidente de muncă), în scop criminal, sau în cazuri de suicid (de ex. coma barbiturică).

Majoritatea reacţiilor adverse la medicamente sunt puţin importante şi sunt reversibile. Există însă şi reacţii adverse grave, unele care pot duce la infirmităţi iar altele chiar la moarte, astfel încât astăzi se vorbeşte de o întreagă patologie generată de medicamente numită patologie iatrogenă. Sub acest aspect s-a diferenţiat o ramură a farmacologiei numită **farmacoepidemiologie** care studiază influenţa medicamentelor asupra bolilor în populaţie. Cel mai frecvent medicamentele scad frecvenţa şi gravitatea bolilor, scad frecvenţa complicaţiilor unor boli, produc chiar modificări favorabile sub aspect semiologic, dar asistăm de asemenea la apariţia de boli noi, generate, din pacate, chiar de medicamente.

Reacţiile adverse la medicamente sunt foarte variate în funcţie de medicament, tipul de reacţie adversă, nivelul de pregătire al doctorilor, posibilitatea de supraveghere a bolnavului, ş.a. Frecvenţa reacţiilor adverse depinde de grupa terapeutică a medicamentului. Astfel, cele mai frecvente reacţii adverse se înregistrează la medicamentele anticanceroase iar medicamentele cardiovasculare pot produce reacţii adverse cu o frecvenţă de peste 20%. În ceea ce priveşte tipul reacţiilor adverse, sunt cunoscute ca frecvente reacţii adverse cum sunt, spre exemplu, cele dermatologice, neurologice sau digestive. Modul de supraveghere a bolnavului poate şi el influenţa frecvenţa reacţiilor adverse. În general în mediul spitalicesc reacţiile adverse sunt mai frecvente decât în tratamentul ambulatoriu, probabil datorită faptului că bolnavul fiind mai atent supravegheat, sunt depistate cu mai multă uşurinţă. Calitatea pregătirii medicului este de asemenea importantă, reacţiile adverse fiind mai frecvente în cazul unei pregătiri necorespunzătoare a medicului.

Când frecvența reacțiilor adverse este relativ mare, acestea sunt depistate înaintea introducerii medicamentelor în terapeutică. Cele cu frecvență mai mică de 1/1000 nu pot fi decelate decât ulterior printr-un sistem de supraveghere continuă a produselor medicamentoase. Acest sistem se numeşte **farmacovigilență**. În cadrul său, fiecare medic are obligația de a semnala orice reacție adversă constatată în practica sa medicală. Practic nu se poate spune că există vreo corelație între frecvența şi gravitatea reacțiilor adverse produse de medicamente. Există reacții adverse grave şi frecvente, cum sunt cele produse de medicamentele anticanceroase, precum există reacții adverse grave şi foarte rare şi, în principiu, se pot stabili toate combinațiile posibile între gravitatea şi frecvența reacțiilor adverse. Spre exemplu, cloramfenicolul poate produce aplazie medulară, o recție adversă cu mortalitate de aprox. 80%, dar frecvența acestei reacții adverse este de 2 – 4 cazuri la 100 000 de bolnavi tratați. O asemenea reacție adversă nu putea fi depistată decât după intrarea medicamentului în terapeutică prin sistemul de farmacovigilență, de supraveghere continuă a medicamentului. Se apreciază că un medicament este bine definit aproximativ după 5 ani de la introducerea sa în terapeutică.

În funcție de mecanismele de producere , există 3 categorii de reacții adverse: reacții adverse toxice, reacții adverse idiosincrazice şi reacții adverse alergice. La acestea se adaugă toxicomania şi dependența care este în fond un caz particular de reacție toxică (a se vedea 24. Aspecte generale ale toxicomaniei şi dependenței).

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

Cea mai severă reacție de tip toxic este moartea. Pe o populație de animale se poate decela o relație doză – efect letal, sensibilitatea animalelor distribuindu-se după curba lui Gauss. Pentru evaluarea toxicității acute se determină doza care omoară jumătate din animalele de laborator numită doză letală 50 (DL50). DL50 este considerat un parametru prin care se determină toxicitatea unei substanțe. Cu cât DL50 este mai mic cu atât substanța respectivă este mai toxică. În fapt este foarte greu însă de apreciat cât de toxică este o substanță în funcție de valoarea DL50, valoare care poate să varieze, de la o substanță la alta în limite foarte largi, pe un interval de multe ordine de mărime, de la fracțiuni de miligram până la grame şi chiar mai mult. Mult mai importantă este compararea parametrului DL50 cu parametrul DE50, doza care este eficace la 50% din subiecți. Valoarea DL50 trebuie să fie întotdeauna mult mai mare decât valoarea DE50 pentru a fi posibilă utilizarea unui medicament în condiții de siguranță terapeutică. Pornind de la cele 2 valori, se calculează un parametru numit **indice terapeutic,** care este raportul dintre DL50 şi DE50.

Normele internaționale prevăd ca indicele terapeutic să fie mai mare decât 10, adică dacă doza letală să fie de cel puțin de 10 ori mai mare decât

doza eficace, ceea ce se consideră că asigura o siguranță în utilizare, astfel încât medicamentele se pot folosi în terapeutică. Pentru unele medicamente utilizate în boli grave pentru care nu există alternative, cum sunt medicamentele anticanceroase, se acceptă însă indici terapeutici mai mici decât 10. Uneori este util să se calculeze şi alți parametrii, cum ar fi DL1 numită şi doză letală minimă, doza care omoară 1% din animale, sau DL99 numită şi doză letală maximă, doza care omoară 99% din animalele de laborator. Se pot determina de asemenea limitele mortalității, prin diferența între DL99 şi DL1 (DL99 – DL1) care permite aprecierea pantei curbei doză-mortalitate, astfel obținându-se informații suplimentare despre riscurile medicamentelor. În cazuri speciale se poate întampla ca panta curbei doză-efect să fie foarte lentă, iar panta relației doză-mortalitate să fie foarte abruptă ceea ce creşte riscurile toxice pentru dozele terapeutice mari. Există şi situații când DL50 nu se poate determina, substanța fiind atât de puțin toxică încât nu se poate administra o cantitate suficient de mare pentru a omorî animalele de laborator. În astfel de situații se determină alți parametrii, în funcție de posibilități, cum ar fi doza minimă letală (DL1) sau doza maximă tolerată (DMT).

De o mare importanță pentru cercetarea siguranței unui medicament este de asemenea determinarea **toxicității cronice**. Pentru aceasta se studiază efectele toxice ale substanței de cercetat în cazul administrării cronice la animale de laborator. În practică se administrează zilnic substanța de cercetat pe o anumită perioadă de timp care, în general, trebuie să fie mai lungă decât durata prevăzută pentru tratamentul cu acea substanță la om. Dacă se prevede că tratamentul la om este pentru o perioadă pe timp nedefinită, se va studia toxicitatea acelei substanțe pe o perioadă de cel puțin doi ani. Experimentele se realizează pe cel puțin 2 specii de animale, dintre care una trebuie să fie nerozătoare, pentru a se scoate în evidență eventualele diferențe de reactivitate dependentă de specie. Animalele se examinează periodic şi se studiază funcționarea diverselor aparate şi sisteme. Se efectuează diverse teste funcționale (de exemplu electrocardiogramă) şi se recoltează probe biologice variate pentru examene biochimice sau de altă natură. La sfârşitul experimentului animalele se sacrifică şi examinează organele din punct de vedere anatomopatologic şi histopatologic. Aceste evaluări pot pune în evidență variate fenomene toxice pe care le poate produce substanța de cercetat. Rezultatele obținute trebuiesc însă confirmate şi la om, deoarece pot exista diferențe între specii. Se pot întâlni efecte toxice la animale de laborator care nu se confirmă la om precum şi invers, persoanele tratate pot prezenta reacții adverse toxice care nu au fost decelate la animalele de experiență.

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

Uneori este vorba de o exagerare a efectului terapeutic, în urma acțiunii medicamentului prin acelaşi mecanism şi asupra aceloraşi receptori ca în cazul efectului terapeutic. Spre exemplu, medicamentele care scad frecvența cardiacă, pot fi utile pentru tratamentul tahicardiei, dar la doze mari pot produce o

bradicardie excesivă ca reacție adversă. Un alt exemplu îl pot constitui medicamentele care scad tensiunea arterială, utile pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, dar care în doze mari și în anumite condiții pot produce hipotensiune arterială ca reacție adversă.

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

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

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

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

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

Pot apărea și probleme de ordin farmacocinetic care să crească nivelul plasmatic al medicamentului. Uneori putem întâlni fenomene care conduc la împiedicarea eliminării unui medicament din organism. Astfel administrarea unui medicament la un bolnav căruia îi este afectat organul implicat în eliminarea medicamentului respectiv, poate conduce la creșterea nivelului seric al medicamentului și implicit a toxicității. Medicamentele care se elimină prin excreție urinară pot fi toxice în doze terapeutice la bolnavii cu insuficiență renală, iar medicamentele care se elimină prin metabolizare hepatică pot fi toxice în doze terapeutice la bolnavii cu insuficiență hepatică. Asemenea scăderi ale eliminării medicamentului din organism se pot întâlni și în situații în care scade fluxul plasmatic al organului implicat în eliminarea medicamentului, cum ar fi scăderea metabolizării unor medicamente în ficat în condiții de insuficiență cardiacă sau în asociere cu medicamente care scad contractilitatea

miocardului cum sunt blocantele β adrenergice. Pot interveni, de asemenea, fenomene de inhibiție enzimatică care determină scăderea metabolizării și creșterea implicită a nivelului seric al medicamentului a cărui metabolizare este inhibată.

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

O reacție de tip toxic se tratează, iar tratamentul este același cu tratamentul intoxicației respective. Prima măsură la care se apelează în orice intoxicație constă în oprirea tratamentului și înlăturarea toxicului. Uneori este suficientă oprirea tratamentului fenomenele fiind complet reversibile. În intoxicațiile severe care apar după administrarea unor doze foarte mari de medicament măsurile sunt multiple și adaptate la fiecare caz în parte. Se poate impune uneori eliminarea toxicului din organism. Dacă substanța este ingerată și ingestia s-a realizat în mai puțin de 8 ore, se pot provoca vărsături sau se fac spălături gastrice. Acestea nu se aplică însă pentru ingerarea de substanțe caustice. Se poate apela și la administrarea de cărbune medicinal care adsoarbe medicamentul. Administrarea de cărbune medicinal precede spălătura gastrică. Uneori este utilă administrarea de purgative pentru eliminarea mai rapidă prin scaun. Grăbirea eliminării toxicului din organism se poate realiza uneori prin creșterea diurezei (se administrează diuretice). Se poate de asemenea modifica pH-ul urinei pentru grăbirea eliminării: pentru medicamentele care sunt baze slabe, cum sunt amfetaminele, se acidifică urina, pe când pentru medicamente slab acide cum sunt barbituricele, se alcalinizează urina. Astfel de măsuri cresc polaritatea moleculelor respective în urină, ceea ce scade reabsorbția lor tubulară și le grăbește eliminarea urinară. Există și posibilitatea modificării metabolizării toxicului. Spre exemplu, în intoxicația cu metanol se administrează cantități crescute de etanol. Etanolul având afinitate mai mare pentru alcooldehidrogenază decât metanolul, acesta scade activitatea acestei enzime în ceea ce privește transformarea metanolului în formaldehidă, formaldehida fiind în fapt toxică pentru organism. Pentru medicamentele care se leagă puțin de proteinele plasmatice se poate apela la dializă etrarenală. Medicamentele care se leagă mult de proteinele plasmatice nu dializează însă. În anumite situații se pot administra anticorpi specifici care fixează medicamentul. Un astfel de exemplu îl reprezintă digitalicele pentru care sunt disponibili astfel de anticorpi.

Un alt set de măsuri la care se poate apela îl reprezintă administrarea de antidoturi, cel mai adesea medicamente care acționează invers decât toxicul, prin mecanism antagonist competitiv. Legarea antidotului, fiind competitivă,

înlătură toxicul de pe receptori. În intoxicația cu agoniști se administrează antagoniști competitivi și invers, în intoxicația cu antagoniști se administrează agoniști. Spre exemplu, în supradozarea morfinei sau heroinei se admnistrează naloxonă sau nalorfină, sau în intoxicația cu atropină se administrează pilocarpină, etc. Uneori există posibilitatea administrării de substanțe care inactivează chimic toxicul. Astfel în supradozarea heparinei se administrează protamină care inactivează chimic heparina.

În funcție de gravitatea intoxicației, de mare importanță pot fi măsurile de susținere generală a funcțiilor vitale (respirație artificială, menținerea tensiunii arteriale, etc.) și tratamentul specific al manifestărilor intoxicației respective (de exemplu dacă apar convulsii se administrează medicamente anticonvulsivante).

Aceste măsuri se aplică în general în intoxicațiile propriu-zise. Reacțiile adverse de tip toxic de obicei sunt mult mai puțin grave decât intoxicațiile propriu-zise iar măsurile aplicate sunt în funcție de gravitatea manifestărilor. În imensa majoritate a cazurilor aceste măsuri se limitează la oprirea administrării medicamentului, fenomenele clinice fiind reversibile.

Tot în categoria reacțiilor adverse de tip toxic sunt incluse unele reacții adverse particulare cum sunt dismorfogenitatea și teratogenitatea, mutagenitatea și cancerogenitatea.

Reacțiile adverse dismorfogene și teratogene constau în apariția de anomalii sau malformații congenitale la copilul născut dintr-o mamă care pe parcursul sarcinii a urmat un tratament cu un medicament capabil să producă astfel de reacții adverse. Termenul de teratogen este rezervat anomaliilor severe. Este o reacție adversă care poate fi decelată în cercetarea de farmacologie experimentală. Cercetarea teratogenității este obligatorie și se efectuează prin administrarea substanței de cercetat la animale femele gestante urmărindu-se calitatea puilor născuți în aceste condiții. Din păcate, există uneori importante diferențe între specii astfel încât pot exista situații de medicamente teratogene la animale de laborator care să nu fie teratogene la om și invers. În principiu un medicament teratogen la animale de laborator nu este admis a se utiliza la om. Datorită variabilității care există între specii medicamentele nou intrate în terapie trebuiesc utilizate la femeia gravidă cu foarte mare prudență chiar dacă nu s-au dovedit teratogene la animale. De altfel, ca o regulă generală, este recomandabil ca femeia gravidă să utilizeze cât mai puține medicamente cu putință, mai ales în perioada de organogeneză fetală. Totuși, există situații de boli grave la care mijloacele terapeutice sunt insuficiente și pentru care se acceptă în terapia umană medicamente teratogene. Astfel, spre exemplu, medicamentele anticanceroase sunt sigur teratogene. Pentru astfel de situații se recomandă aplicarea de măsuri anticoncepționale cel puțin pe perioada tratamentului.

Reacțiile adverse mutagene constau în producerea de mutații genetice în urma administrării medicamentelor. Expresia fenotipică a unei mutații genetice produse de un medicament se poate uneori manifesta după mai multe

generații de la administrarea medicamentului, ceea ce face adesea foarte dificilă cercetarea epidemiologică a acestui tip de reacții adverse. Reglementările actuale impun cercetarea obligatorie a efectului mutagen prin studii experimentale efectuate de obicei pe culturi celulare. În principiu nu este permisă administrarea de medicamente mutagene la om. Totuși în anumite situații speciale se acceptă în terapia umană medicamente mutagene. Spre exemplu, medicamentele anticanceroase și unele medicamente imunosupresive sunt sigur mutagene.

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

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

Cele care se manifestă ca o intoxicație se datorează de obicei unui deficit genetic în enzima care intervine în metabolismul medicamentului. Spre exemplu, suxametoniul este metabolizat de pseudocolinesterază, iar deficitul în această enzimă împiedică metabolizarea medicamentului și pot apărea astfel fenomene toxice grave, inclusiv paralizia musculaturii respiratorii cu apnee toxică. Unele medicamente se metabolizează prin acetilare. În funcție de viteza de acetilare (metabolizare) a medicamentului indivizii se împart în acetilatori lenți și acetilatori rapizi. La acetilatorii lenți pot să apară reacții adverse toxice la doze terapeutice. Există și situații când în urma acetilării rezultă substanțe (produși de metabolism) capabile să producă reacții adverse, reacții care apar în acest caz mai frecvent la acetilatorii rapizi.

Alteori există anume defecte enzimatice responsabile de reacții adverse complet neobișnuite comparativ cu efectele normale ale medicamentului. Astfel există persoane care prezintă deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, enzimă implicată în menținerea formei hematiei. La astfel de persoane multe medicamente pot produce anemii hemolitice.

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

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

Reacţia alergică nu apare la primul contact cu medicamentul, dar la acest prim contact se produce o sensibilizare generatoare de anticorpi. La un nou contact, de obicei după o latenţă de 7-14 zile, dacă anticorpii sunt în exces, se produce o reacţie alergică. Alergia se menţine perioade lungi de timp, cel mai adesea toată viaţa persoanei respective.

Alergia la medicamente este încrucişată pe grupe chimice de medicamente, o persoană alergică la un medicament fiind adesea alergică la mai mulţi produşi înrudiţi structural cu medicamentul respectiv. Astfel o persoană alergică la o penicilină poate să fie alergică la toate penicilinele, iar o persoană alergică la o sulfamidă poate să fie alergică la toate sulfamidele, inclusiv la unele diuretice cu structură sulfamidică sau la sulfamide antidiabetice.

În producerea reacţiilor alergice pot interveni toate cele 4 mecanisme imunologice de producere a unei alergii.

Adesea alergiile la medicamente se produc prin mecanism de tip I sau anafilactic care presupune formarea de anticorpi de tip imunoglobuline E, numite şi reagine, care se găsesc pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor. Când antigenul (medicamentul) se cuplează cu anticorpii respectivi, aceste celule eliberează o serie de substanţe tisulare active cum sunt histamina, leucotrienele, prostglandinele etc., care provoacă simptome caracteristice. Manifestările clinice sunt variate. Pot să apară leziuni urticariene, febră medicamentoasă, bronhospasm. Cea mai severă reacţie anafilactică este şocul anafilactic care se manifestă prin scăderea tensiunii arteriale, până la colaps, bronhospasm sever, edem laringotraheobronşic, cianoză, dispnee. Evoluţia este letală dacă nu se face în timp util tratamentul adecvat. Şocul anafilactic impune administrarea de adrenalină şi cortizon.

Alteori alergiile se pot produce printr-un mecanism de tip II sau citotoxic, situaţie în care medicamentul se cuplează de anumite proteine de pe suprafaţa celulelor, le modifică structural şi le transformă în antigene. Acest fapt determină sinteza de anticorpi de tip imunoglobulină G îndreptaţi împotriva celulelor respective. Astfel se produc anemii autoimune, leucopenii autoimune, lupus eritematos difuz, poliartrită reumatoidă. Un exemplu în acest sens este hidralazina care poate produce uneori un sindrom lupoid sau alfametildopa care poate produce anemie hemolitică autoimună.

Există şi situaţii în care reacţiile alergice se produc printr-un mecanism de tip III care presupune formarea de complexe imune circulante antigen (medicament)-anticorp, care se depun la nivelul vaselor de dimensiuni mici de la nivelul rinichilor, articulaţiilor, ş.a. Urmare a acestor depuneri se activează complementul care determină fenomene inflamatorii. Aceste complexe imune produc vasculite, glomerulonefrite, boala serului, urticarie, edem Quinke.

În fine, poate interveni un mecanism de tip IV care constă în sensibilizarea limfocitelor, producându-se reacţii adverse de tip întârziat. Manifestările sunt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind dermatita de contact, provocată de exemplu de antibiotice cu aplicare locală cum sunt neomicina, gentamicina şi altele.

Nu toate persoanele dezvoltă alergii, ci există persoane susceptibile numite persoane atopice. Nu toate medicamentele sunt la fel de alergizante. Printre cele mai alergizante medicamente sunt penicilinele şi sulfamidele. Alergia se poate dezvolta după oricare cale de administrare dar cea mai sensibilizantă este calea cutaneo-mucoasă. Din aceste considerente nu se recomandă administrarea de medicamente alergizante pe cale cutaneomucoasă.

Cel mai eficace mijloc de prevenire a alergiilor la medicamente îl reprezintă o anamneză minuţioasă care să deceleze dacă persoana căreia urmează să i se administreze un medicament alergizant a mai venit în contact cu medicamentul respectiv, sau cu o substanţă înrudită chimic cu medicamentul, şi cum l-a suportat, dacă a prezentat sau nu fenomene alergice. În principiu o astfel de anamneză poate decela patru situaţii. Uneori persona a venit în contact de mai multe ori cu medicamentul şi l-a suportat bine. Se poate considera că persoana respectivă nu este alergică la acel medicament şi nu sunt riscuri din acest punct de vedere. Alteori se poate constata că persoana a mai venit în contact cu medicamentul respectiv, dar a dezvoltat o alergie. Se consideră că este o persoană alergică şi medicamentul va fi considerat contraindicat. O a treia situaţie este aceea în care persoana a venit în contact o singură dată cu medicamentul şi l-a suportat bine. Situaţia trebuie considerată nesigură, deoarece este posibil ca acela să fi fost primul contact, sensibilizant, iar orice nouă administrare să dezvolte alergie. În fine, există cazuri în care persoana nu a urmat niciodată un tratament cu medicamentul respectiv. Situaţia trebuie considerată de asemenea incertă deoarece este posibil ca persoana să fi venit în contact cu un alt medicament din aceeaşi grupă chimică şi nu face legatură cu medicamentul investigat, sau putea să vină în contact cu un medicament prin contaminarea unor alimente provenite de animale tratate cu medicamentul respectiv (de exemplu, penicilina poate exista în laptele provenit de la vaci tratate cu acest medicament). În aceste ultime 2 situaţii incerte se impune prudenţă, iar prima administrare a medicamentului în cauză este bine să se facă în prezenţa medicului care are la dispoziţie mijloacele necesare pentru a putea interveni în caz de urgenţă.

4. Medicamentele în timpul sarcinii şi alăptării

Sarcina este o stare fiziologică care implică particularităţi farmacologice evidenţiate la nivelul embrionului, fătului, mamei sau care pot afecta naşterea.

Medicamentele pot acţiona direct asupra embrionului şi fătului după **traversarea placentei,** a cărei permeabilitate creşte pe măsură ce sarcina evoluează către termen. Pot traversa uşor bariera placentară medicamentele cu moleculă liposolubilă; procesul se realizează de obicei prin difuziune până când concentraţia în sângele matern şi în ţesuturile fetale se echilibrează. Substanţele cu moleculă polară, ca şi cele care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice traversează greu sau deloc bariera placentară.

În general organismul mamei asigură atât substanţele nutritive necesare cât şi mecanismele de protecţie a embrionului şi fătului, astfel încât de cele mai multe ori produsul de concepţie nu suferă chiar dacă mama este bolnavă. Medicamentele administrate mamei în timpul sarcinii pot interfera însă cu dezvoltarea intrauterină, determinând fie afectarea directă a fătului (tahicardie, deprimarea respiraţiei, moarte fetală, defecte de dezvoltare vizibile la naştere), fie producând defecte care apar mai târziu în timpul vieţii. Din acest motiv, administrarea medicamentelor în timpul sarcinii trebuie să fie făcută numai după o indicaţie judicioasă şi după evaluarea riguroasă a raportului beneficiu-risc. Prescrierea este justificată de necesitatea tratării unor stări patologice ale mamei – anemie marcată, infecţii, epilepsie, diabet, hipertensiune arterială, boli tromboembolice – spre beneficiul acesteia şi, uneori, pentru a evita suferinţa embriofetală. Chiar în aceste cazuri se impune prudenţă, deoarece parte dintre medicamentele recomandate reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea intrauterină şi la nou-născut sau favorizează accidente obstetricale.

Medicamentele administrate la femeia însărcinată pot acţiona toxic asupra embrionului, fătului sau nou-născutului. Unele au **proprietăţi dismorfogene** – medicamente capabile, în anumite condiţii, să provoace defecte morfologice congenitale – sau **teratogene** - capacitatea de producere a unor malformaţii anatomice majore. Alte medicamente exercită asupra fătului **acţiuni toxice** asemănătoare celor produse la adult, care dăunează vieţii intrauterine sau se manifestă ca reacţii adverse la nou-născut. Efectele dismorfogene şi teratogene sunt dependente de doză, de stadiul de dezvoltare a embrionului, de particularităţile genetice ale acestuia, de starea fiziologică sau patologică a mamei. Aceste efecte apar când medicamentul realizează concentraţii mari la nivelul embrionului în urma administrării de doze mari la mamă - dozele mari şi administrarea repetată sunt mai periculoase şi trebuie evitate.

Faza în care se găseşte procesul de reproducere este un alt factor important pentru dismorfogeneză. Acţiunea asupra **gameţilor** poate avea drept consecinţă mutaţii, diminuarea fertilităţii sau sterilitatea. Când **oul** începe să se **segmenteze,** dozele toxice omoară blastocitul. Efectele teratogene propriu-zise apar în **perioada embrionară** care la om se desfăşoară în primele două luni de sarcină, cu sensibilitate maximă pentru diverse organe într-un anumit interval: zilele 15-25 pentru creier, 24-40 pentru ochi, 20-40 pentru inimă, 24-36 pentru membre. Fătul este mai puţin sensibil decât embrionul. În timpul lunii a III-a şi mai târziu pot apărea anomalii în diferenţierea tractului genital şi se pot dezvolta diferite tipuri de encefalopatie.

Reactivitatea la substanţele teratogene diferă considerabil cu **specia,** probabil în funcţie de anumite particularităţi metabolice. Aceasta explică dificultăţile în interpretarea rezultatelor obţinute experimental şi limitează transpunerea datelor de la animalele de laborator la om. Se apreciază că **un medicament nou prezintă risc teratogen la om atunci când, administrat în doze apropiate de cele terapeutice, provoacă malformaţii congenitale la animale din mai multe specii.**

Riscul dismorfogen al medicamentelor este probabil mic deoarece, în condiţiile folosirii terapeutice, probabilitatea sumării tuturor factorilor cauzali şi condiţionanţi pentru dismorfogeneză este mică. Stabilirea etiologiei malformaţiilor la om, prin studii epidemiologice retrospective şi prospective, prezintă dificultăţi considerabile, iar valoarea predictivă a cercetărilor experimentale este relativ mică.

În funcţie de rezultatele obţinute în studiile experimentale şi clinice, situaţia diferitelor medicamente relativ la riscul embriotoxic/dismorfogen se poate încadra în următoarele categorii:

– risc embriotoxic/dismorfogen evidenţiat la om (trim.I) – medicamente de **categorie X** incompatibile cu sarcina (chimioterapicele anticanceroase);

– risc embriotoxic/dismorfogen dovedit la animale de laborator; lipsesc studii largi privind folosirea medicamentului la om, dar beneficiul în unele situaţii depăşeşte riscul – medicamente de **categorie D** (unele antiepileptice);

– risc embriotoxic/teratogen dovedit la animale de laborator, dar nu există studii controlate la om; beneficiul utilizării medicamentului într-o situaţie patologică în timpul sarcinii de obicei depăşeşte riscurile - medicament de **categorie C** (majoritatea medicamentelor);

– studii experimentale nu au evidenţiat efecte embriotoxice/teratogene, lipsesc studii largi la om dar experienţa utilizării acestor medicamente nu a demonstrat existenţa unor reacţii adverse – medicamente de **categorie B** (penicilinele);

– atât studii experimentale cât şi folosirea largă la om nu au evidenţiat efecte embriotoxice/teratogene – medicamente de **categorie A** (vitaminele prenatale).

În stadiul actual au fost stabilite riscuri embriotoxice/teratogene certe pentru parte dintre citotoxicele anticanceroase. Au fost semnalate malformaţii diverse îndeosebi craniofaciale şi osoase. Se consideră că sarcina şi tratamentul cu asemenea medicamente sunt incompatibile. Câteva medicamente

antiepileptice prezintă risc dismorfogen cert – fenitoină, trimetadionă, acid valproic. Se apreciază însă că medicaţia antiepileptică trebuie folosită şi în timpul sarcinii (dar în dozele active cele mai mici), deoarece epilepsia în sine, mai ales cazurile grave, prezintă un risc dismorfogen considerabil. Multe preparate hormonale sexuale sunt riscante pentru sarcină. Estrogenii pot provoca feminizarea fătului masculin, malformaţii ale tractului genitourinar la bărbaţi, malformaţii uterine; dietilstilbestrolul (şi posibil alţi estrogeni), administrat în timpul sarcinii, poate fi cauză de adenocarcinomatoză vaginală la fetiţe. Steroizii androgeni şi anabolizanţi, ca şi progestative cu proprietăţi androgenice, pot produce masculinizarea fătului feminin dacă se administrează în ultimele 2 trimestre ale sarcinii; pentru contraceptivele hormonale orale sexualitatea nou-născutului poate fi nedefinită. Alte medicamente cu risc dismorfogen cert sunt izotretinoina şi etretinatul (îndeosebi periculoase în această privinţă), penicilamina, disulfiramul. Risc dismorfogen incert au amfetaminele, antidepresivele triciclice, glucocorticoizii, vitaminele A şi D, clorochina şi hidroxiclorochina (în doze mari).

Multe medicamente, administrate mamei, pot produce asupra fătului şi nou-născutului efecte toxice de tipul celor cunoscute la adult: ototoxicitate pentru antibioticele aminoglicozidice; displazie de smalţ dentar pentru tetracicline; „sindrom cenuşiu" pentru cloramfenicol; hiperbilirubinemie, icter nuclear, pentru unele sulfamide; bradicardie, hipoglicemie pentru propranolol; aritmii cardiace pentru tocoliticele stimulante beta-adrenergice, introduse intravenos; deprimare centrală pentru barbiturice, benzodiazepine, morfină şi alte opioide; sedare, tulburări motorii extrapiramidale pentru neuroleptice; bradicardie şi deprimare centrală pentru lidocaină. Iodul şi tioamidele antitiroidiene pot fi cauză de guşă sau fenomene de hipotiroidism, după cum antidiabeticele orale pot provoca hipoglicemie. Chinina, clorochina, hidroxiclorochina, administrate în doze mari la gravide, produc ocazional trombocitopenie, retinopatie sau afectează toxic auzul la copil.

Au fost semnalate reacţii adverse idiosincrazice la făt sau la nou-născut după administrarea unor medicamente în cursul sarcinii - anemie hemolitică pentru sulfamide sau nitrofurantoină la copiii cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Este posibilă sensibilizarea intrauterină, cu reacţii alergice consecutive – alergie la peniciline la copiii ale căror mame au primit antibioticul în cursul sarcinii. Au fost semnalate cazuri de dependenţă, respectiv dezvoltarea unui sindrom de abstinenţă sever la nou-născut, atunci când mamele au fost tratate prelungit cu opioide, barbiturice sau benzodiazepine în timpul sarcinii.

Unele medicamente pot produce **accidente obstetricale** şi **complicaţii perinatale:** ocitocicele pot fi cauză de avort, naştere prematură sau accidente în timpul naşterii iar tocoliticele pot întârzia naşterea sau opri travaliul.

Multe medicamente se pot elimina sub formă activă prin laptele matern, de obicei prin difuziune. Această cale de eliminare a medicamentelor este importantă în **perioada de alăptare**, nu prin cantitatea de medicament care se elimină, ci prin efectele farmacologice pe care le pot produce aceste medicamente la sugar.

5. Medicamentele la vârstnici

Persoanele de vârsta a 3-a şi poate chiar a 4-a (peste 65 de ani), care reprezintă un procent din ce în ce mai mare din populaţia generală a globului, pun probleme speciale legate de modificările care apar, în mod fiziologic, în funcţionalitatea anumitor aparate şi sisteme. Printre aceste modificări se numără incidenţa crescută a anumitor boli, unele chiar asociate la acelaşi individ, sau apariţia problemelor nutriţionale. În plus, sunt diminuate capacităţile funcţionale ale majorităţii organelor vitale – scade filtrarea glomerulară, se reduce debitul cardiac şi capacitatea respiratorie maximă. Toate acestea influenţează răspunsul organismului vârstnicului la medicamente, în special prin alterarea farmacocineticii şi farmacodinamicii anumitor substanţe active. În plus, scade şi complianţa la tratament, în sensul că bolnavul vârstnic are dificultăţi în procurarea medicamentelor şi chiar în administrarea lor (amnezie trecătoare, confuzii privind schema terapeutică, tulburări de înghiţire, chiar fenomene depresive cu refuzul oricărei terapii etc.).

O altă problemă ţine de numărul mare de medicamente administrate concomitent unui bolnav de mai mulţi doctori, pentru diferite afecţiuni asociate, fapt ce creşte mult riscul interacţiunilor medicamentoase.

Polipragmazia la vârstnici este o problemă complicată, cu implicaţii atât pentru pacient, cât şi pentru societate în ansamblu, legat şi de costul ridicat al terapiei. Statistici efectuate în SUA au arătat că aproximativ două treimi din persoanele cu vârstă peste 65 de ani iau medicamente, iar numărul mediu prescris este de 5-6 substanţe pe reţetă şi 2 din clasa OTC (eliberabile fără prescripţie medicală), acest număr crescând în condiţiile spitalizării. Se pare că femeile consumă mai multe medicamente decât bărbaţii, diferenţa fiind datorată substanţelor care acţionează ca psihotrope sau antireumatice. Ca un rezultat al polipragmaziei, aproximativ 40% din bolnavii vârstnici prezintă riscuri de apariţie a reacţiilor adverse prin interacţiuni medicamentoase.

În ceea ce priveşte modificările **farmacocineticii** medicamentelor la vârstnici, ele pot afecta absorbţia, distribuţia, metabolizarea sau eliminarea diferitelor substanţe active.

Absorbţia nu este modificată semnificativ la vârstnici. Totuşi, există anumite situaţii care pot interfera cu rata de absorbţie a medicamentelor, cum ar fi schimbarea obiceiurilor alimentare, consumul în exces de antiacide şi laxative, încetinirea golirii gastrice.

Distribuţia poate fi afectată prin unele modificări fiziologice legate de vârstă: reducerea masei musculare, a apei totale din organism, creşterea masei

țesutului adipos, scăderea concentrației albuminelor serice. Astfel, poate crește concentrația sanguină sau tisulară a medicamentelor hidrosolubile, precum și timpul de înjumătățire a celor liposolubile (prin acumulare).

Modificările ratei de metabolizare hepatică sunt diferite în funcție de medicament, fiind afectate mai ales substanțele care sunt supuse unei metabolizări hepatice extensive. Astfel, scade fluxul sanguin hepatic și/sau apar modificări mai ales în reacțiile de fază I, care au loc la nivelul sistemului oxidativ microzomial hepatic. Există medicamente a căror rată de metabolizare hepatică scade cu 30-40%, ceea ce poate determina apariția unor reacții adverse de tip toxic, prin creșterea concentrațiilor plasmatice ale substanțelor incriminate. De asemenea, poate scădea metabolizarea de prim-pasaj hepatic pentru unele medicamente care trec prin acest proces. Riscul poate fi crescut pentru medicamentele a căror metabolizare determină apariția de metaboliți activi în concentrații relevante clinic, cum ar fi: diazepamul, amitriptilina, clorpromazina, morfina. Astfel se prelungesc și se amplifică atât efectele benefice cât și cele toxice.

Eliminarea renală este afectată, de asemenea, de vârstă. Se pare că după 30 de ani, clearance-ul creatininei scade constant, dar totuși nivelul creatininei nu crește în mod echivalent, deoarece producția acesteia scade odată cu reducerea masei musculare la vârstnici. Implicațiile clinice ale reducerii clearance-ului creatininei, deci a procesului de excreție renală, sunt semnificative pentru substanțele care se elimină în majoritate pe cale renală sau pentru cele cu un indice terapeutic mic, caz în care mici creșteri ale concentrației plasmatice pot determina reacții adverse de tip toxic. Rezultatul practic constă în prelungirea timpului de înjumătățire al acestor medicamente. Ca atare, se recomandă reducerea dozei zilnice proporțional cu scăderea clearance-ului la creatinină, existând în practică o serie de formule matematice care pot fi folosite pentru realizarea corecției de dozaj. O trăsătură interesantă a involuției funcționale la vârstnici o reprezintă faptul că, odată cu înaintarea în vârstă, insuficiența renală apare mai repede decât cea hepatică. În consecință, inițial se instalează o insuficiență renală, fără insuficiență hepatică. Ca atare, se vor elimina mai dificil medicamentele cu molecule hidrosolubile, a căror cale principală de excreție este cea renală. De asemenea, medicamentele liposolubile, care prin metabolizare hepatică formează molecule hidrosolubile, se vor elimina mai greu, cu risc de acumulare. Deci, va fi crescut riscul de apariție al reacțiilor adverse la medicamentele hidrosolubile, precum și la produșii toxici ai unor medicamente liposolubile.

Modificările în **farmacodinamia** unor medicamente la vârstnici pot face ca efectele unor concentrații similare de medicament la locul său de acțiune să fie mai mari sau mai mici comparativ cu subiecții tineri, datorită mai multor cauze, cum ar fi modificările în interacțiunile medicament-receptor, efectele postreceptor, răspunsurile homeostazice adaptative diferite. Astfel, studii clinice au demonstrat că vârstnicii pot avea o "sensibilitate" mai mare la anumite medicamente, crescându-le astfel riscul de producere a unor reacții

adverse. Medicamente mai agresive la vârstnici pot fi considerate unele sedativ-hipnotice precum şi unele analgezice (morfina şi derivatele).

Din toate cele de mai sus rezultă că la vârstnici poate creşte riscul apariţiei diverselor reacţii adverse la medicamente, deci ele trebuie utilizate, la această categorie de pacienţi, cu prudenţă crescută. Totuşi, există o serie de grupe terapeutice la care raportul risc-beneficiu este favorabil, cum ar fi antibioticele, trombolitice, hipoglicemiantele orale, antihipertensivele, vaccinurile antigripale. Deci, pentru a realiza o terapie eficientă la vârstnici, în sensul obţinerii unui maxim de efecte benefice cu un minim de reacţii adverse, este necesară adoptarea anumitor principii terapeutice, cum ar fi efectuarea unei anamneze corecte, prescrierea selectivă, după o indicaţie specifică şi raţională, şi după definirea obiectivului terapeutic. Trebuie începută terapia cu doze mici, care să se crească progresiv în funcţie de răspunsul obţinut şi reacţiile adverse care apar. În acelaşi timp, medicul trebuie să fie informat asupra altor medicamente pe care le mai ia bolnavul, pentru a preîntâmpina apariţia unor interacţiuni medicamentoase nefavorabile. Nu în ultimul rând, este necesară evitarea polipragmaziei, cu reducerea numărului de medicamente administrate concomitent, cu simplificarea schemei de administrare (e bine să se administreze medicamentele în aceleaşi momente ale zilei), fapt ce poate creşte complianţa la tratament.

6. Influențarea farmacologică a sistemului nervos

Sistemul nervos reprezintă una din principalele structuri informaționale ale organismului realizând prin activitatea sa o corelație optimă a activităților organismului bazată pe informațiile necesare unei bune desfăşurări a acestor activități. Sistemul nervos poate fi împărțit din punct de vedere anatomic în sistem nervos central şi sistem nervos periferic, iar din punct de vedere fiziologic în sistem nervos somatic şi vegetativ, la rândul său, sistemul nervos vegetativ fiind împărțit în sistem nervos simpatic şi parasimpatic.

De-a lungul neuronilor, înțelegând prin aceasta corpul neuronal cu terminațiile sale, informația circulă sub forma impulsului nervos care este în esență o depolarizare propagată dinspre dendrite către corpul celular şi ulterior către axon între două sinapse. Depolarizarea membranei neuronale şi propagarea potențialului de acțiune este datorată în principal unor curenți de sodiu, calciu şi potasiu. Curenții de sodiu şi calciu sunt curenți depolarizanți şi generează apariția potențialului de acțiune pe când curentul de potasiu este unul repolarizant, readucând membrana neuronală în starea sa de repaus. Aceşti curenți ionici sunt datorați mişcării pasive a ionilor respectivi prin canale ionice specifice sub efectul gradienților electrochimici transmembranari. De obicei există un proces declanşator al potențialului de acțiune care constă în deschiderea unor canale de sodiu sau, mai rar, a unor canale de calciu. Deschiderea acestor canale de sodiu sau calciu permite trecerea ionilor respectivi prin canalele specifice declanşând un influx de sodiu sau, mai rar, de calciu, care activează curenții depolarizanți. Curenții depolarizanți depolarizează membrana neuronală generând potențialul de acțiune. Depolarizarea este terminată prin închiderea automată a canalelor respective şi trecerea lor într-o stare inactivabilă, care nu permite trecerea ionilor dar nici nu permite deschiderea canalelor. Repolarizarea membranei celulare este produsă printr-un curent de potasiu apărut ca urmare a deschiderii voltaj-dependente a canalelor de potasiu. Practic elementul care deschide canalele de potasiu şi activarea curenților repolarizanți de potasiu este însăşi depolarizarea membranei neuronale, ceea ce face canalul de potasiu să se deschidă întotdeauna ulterior deschiderii canalelor de sodiu sau calciu. Repolarizarea membranei neuronale trece de asemenea canalele de sodiu sau calciu din starea lor inactivabilă, în care nu permit trecerea ionilor dar nu pot fi deschise, în starea activabilă, care nu permite trecerea ionilor dar permite deschiderea din nou a canalului respectiv pentru a genera o nouă depolarizare. Pe de altă parte, depolarizarea membranei neuronale deschide canale de sodiu

voltaj-dependente din vecinătate generând depolarizarea fibrei nervoase şi propagarea impulsului nervos de-a lungul întregului neuron şi a terminaţiilor sale. Existenţa stării inactivabile a canalelor de sodiu face ca impulsul nervos să se propage într-o singură direcţie, anterograd, retrograd nefiind posibil deoarece numai anterograd canalele de sodiu sunt în stare activabilă, retrograd aceste canale fiind în stare inactivabilă şi neputând fi deschise.

În sensul de circulaţie obişnuit al impulsului nervos, neuronul se termină întotdeauna printr-o terminaţie axonală, de obicei butonată, care conţine o membrană presinaptică, indiferent dacă neuronul respectiv face sinapsă cu un alt neuron sau cu o celulă efectoare. Membrana presinaptică conţine canale de calciu voltaj-dependente. Depolarizarea membranei presinaptice deschide aceste canale de calciu voltaj-dependente generând un influx de calciu. Creşterea concentraţiei calciului în interiorul terminaţiei sinaptice este un element cheie care declanşează un proces de eliberare a unei substanţe chimice în interiorul fantei sinaptice. Această substanţă eliberată din terminaţia sinaptică în fanta sinaptică este cea care transmite mai departe informaţia specifică şi este numită neurotransmiţător sau, mai vechi, mediator chimic.

Neurotransmiţătorul este depozitat la nivelul terminaţiei sinaptice în anumite vezicule sinaptice împreună cu alte substanţe chimice numite cotransmiţători şi al căror rol nu este foarte clar elucidat. În unele situaţii neurotransmiţătorul conţinut în terminaţiile sinaptice este sintetizat chiar la nivelul terminaţiilor sinaptice, în alte situaţii el este sintetizat la nivelul corpului neuronal şi migrează de-a lungul axonului până la nivelul terminaţiei.

Modul în care creşterea concentraţiei calciului în terminaţia sinaptică determină eliberarea neurotransmiţătorului din veziculele de depozit în fanta sinaptică nu este clar elucidat, dar terminaţia sinaptică trebuie privită ca un aparat specializat în acest sens. Atât în membrana veziculelor de depozit cât şi în membrana presinaptică există anumite proteine specializate în procesul de eliberare a neurotransmiţătorului. Spre exemplu, în membrana veziculei de depozit există proteinele sinaptobrevină şi sinaptotagmină, iar în membrana presinaptică există proteinele neurexină şi sintaxină care interacţionează. Au fost descrise de asemenea interacţiuni între sinaptotagmină şi citoschelet. Succesiunea exactă a evenimentelor la care participă aceste proteine nu se cunoaşte dar prin intervenţia lor are loc o migrare a veziculelor către membrana presinaptică şi fixarea lor specifică de această membrană. Urmează o aglomerare de constituenţi membranari în jurul locului de fixare urmată de generarea unei soluţii de continuitate, probabil sub forma unui por, între vezicula de depozit şi spaţiul sinaptic prin care se eliberează în fanta sinaptică întreg conţinutul unei vezicule sub forma unei aşa-numite cuante de neurotransmiţător. Ulterior comunicarea între vezicula de depozit şi fanta sinaptică se închide şi vezicula se internalizează goală de conţinut. Procesul pare să fie unul rapid fiind descris foarte plastic în literatură prin expresia "*kiss and run*" (sărută şi fugi). Ulterior vezicula goală este din nou umplută cu neurotransmiţătorul specific printr-un proces care diferă în general în funcţie de neurotransmiţător. În mod obişnuit

se eliberează în mod continuu cuante de neurotransmiţător în fanta sinaptică dar cu frecvenţă mică, aceste descărcări asigurând menţinerea funcţionalităţii sinapsei. Creşterea concentraţiei calciului în interiorul terminaţiei sinaptice ca urmare a depolarizării membranei presinaptice determină însă eliberarea simultană a unui număr mare de cuante de neurotransmiţător, de ordinul sutelor, ceea ce va determina o creştere a concentraţiei neurotransmiţătorului în fanta sinaptică.

Ajuns în fanta sinaptică neurotransmiţătorul difuzează şi ajunge să se fixeze de receptorii specifici situaţi atât pe membrana postsinaptică cât şi pe membrana presinaptică. Fixarea neurotransmiţătorului de receptorii farmacologici situaţi pe membrana postsinaptică generează un răspuns celular specific, în funcţie de fiecare neurotransmiţător şi de receptorii implicaţi. Uneori are loc depolarizarea membranei postsinaptice, prin deschiderea unor canale de sodiu sau, mai rar, de calciu. Aceasta determină apariţia unui potenţial postsinaptic excitator care, dacă este suficient de amplu, generează un influx nervos care se va propaga în continuare prin celula căreia aparţine membrana postsinaptică. Astfel se întâmplă, spre exemplu, în cazul sinapselor interneuronale sau la nivelul plăcii motorii. Alteori se deschid canale de clor care generează un influx al ionilor de clor, sau canale de potasiu generând un eflux al acestor ioni, în ambele cazuri producându-se o hiperpolarizare membranară care generează un potenţial postsinaptic inhibitor cu consecinţe inhibitorii asupra sinapsei respective. Există şi situaţii în care este generat un răspuns celular postsinaptic care nu presupune modificarea potenţialului membranar, aşa cum se întâmplă adesea cu mulţi dintre receptorii cuplaţi cu proteine G.

Efectul neurotransmiţătorului se termină prin dispariţia acestuia din fanta sinaptică. Această dispariţie diferă în funcţie de neurotransmiţător. Uneori neurotransmiţătorul este recaptat în terminaţia presinaptică şi ulterior, din citoplasma terminaţiei presinaptice în vezicula de depozit, cum se întâmplă, spre exemplu, în cazul noradrenalinei. Alteori neurotransmiţătorul este degradat enzimatic în fanta sinaptică iar componentele rezultate în urma acestei degradări sunt recaptate în terminaţia presinaptică unde se constituie în precursori ai sintezei neurotransmiţătorului. În terminaţia presinaptică din aceşti precursori se sintetizează neurotransmiţătorul care va fi captat în veziculele sinaptice. Astfel se întâmplă, spre exemplu, cu acetilcolina. În ambele cazuri există sisteme specifice de transport al neurotransmiţătorului sau precursorilor atât la nivelul membranei presinaptice cât şi la nivelul veziculelor de depozit. Există şi situaţii când neurotransmiţătorul este complet degradat în fanta sinaptică, aşa cum se întâmplă, spre exemplu, în cazul peptidelor neurotransmiţători. În toate cazurile la dispariţia neurotransmiţătorului din fanta sinaptică participă de asemenea difuzarea acestuia în afara sinapsei. Fenomenul are o oarecare amploare şi a stat la baza descoperirii neurotransmiţătorilor.

Sinapsa este dotată de asemenea cu sisteme de autoreglare. Unul din aceste sisteme este constituit chiar de existenţa receptorilor presinaptici, cunoscuţi uneori şi sub numele de autoreceptori. În general prin intermediul

acestor autoreceptori neurotransmițătorul își inhibă propria eliberare în cadrul unui *feeb-back* negativ, cum se întâmplă, spre exemplu, cu receptorii α_2 adrenergici presinaptici sau cu unii receptori colinergici sau serotoninergici. Există însă și receptori prin intermediul cărora unele substanțe pot influența eliberarea altor neurotransmițători. Astfel adenozina, acetilcolina, dopamina, prostaglandinele sau enkefalinele pot să scadă eliberarea de noradrenalină în fanta sinaptică, iar adrenalina poate să scadă eliberarea de acetilcolină. Dacă se acceptă valabilitatea postulatului lui Dale, conform căruia un neuron conține un singur neurotransmițător (deși postulatul este pus la îndoială uneori), trebuie să acceptăm ca în jurul unei sinapse principale există sinapse secundare, fie cu terminația presinaptică fie cu terminația postsinaptică a sinapsei principale, care modulează activitatea sinapsei principale. Neuronii care fac sinapsă cu terminația presinaptică a sinapsei principale acționează fie prin facilitarea fie prin îngreunarea eliberării neurotransmițătorului din terminația presinaptică a sinapsei principale. Neuronii care fac sinapsă cu terminația postsinaptică a sinapsei principale acționează fie prin producerea de potențiale postsinaptice excitatorii fie prin producerea de potențiale postsinaptice inhibitorii care amplifică sau, respectiv, inhibă răspunsul postsinaptic la neurotransmițătorul eliberat din terminația presinaptică a sinapsei principale. Existența autoreceptorilor și a sinapselor secundare în jurul unei sinapse principale se constituie în fapt într-un sistem de reglare rapidă a funcției sinaptice.

Alteori reglarea funcției sinaptice este posibilă printr-un mecanism mai lent care constă în reglarea numărului de receptori farmacologici sau a sensibilității acestora. Numărul receptorilor farmacologici poate să scadă în cazul unei stimulări prelungite a acestora sau să crească în cazul blocării lor de lungă durată. Modificarea numărului de receptori farmacologici este posibilă fie prin modificarea sintezei lor, fie prin modificarea exprimării acestora la suprafața membranei sinaptice. Spre exemplu, poate avea loc un proces de internalizare a receptorilor farmacologici astfel încât ei nu mai sunt disponibili pe fața externă a membranei celulare pentru a fi acționați de neurotransmițător.

Este de asemenea posibilă modificarea sensibilității receptorilor farmacologici la agonistul lor fiziologic. Au fost descrise fenomene de formare a unor legături covalente care modifică capacitatea receptorului de a-și modifica conformația sterică în urma fixării agonistului de situsul receptor sau o fosforilare a terminației intracelulare a receptorului cuplat cu proteinele G astfel încât această terminație se interpune între ansa a treia a receptorului și proteina G de așa natură încât proteina G nu se mai poate fixa de receptorul propriu-zis. În ambele situații are loc o desensibilizare a receptorului numită desensibilizare autologă. Există și situații în care scăderea sensibilității receptorului se produce prin modificarea funcționalității sistemului mesager secund. Spre exemplu în cazul receptorilor opioizi care sunt cuplați cu o proteină Gi și care deci acționează prin scăderea cantității de AMPc intracelular, s-a descris o creștere a sintezei intracelulare de AMPc pe alte căi decât adenilatciclaza influențată de receptor. Acest gen de desensibilizare a fost

denumit desensibilizare heterologă şi poate cuprinde concomitent mai multe tipuri de receptori care acţionează prin intermediul aceluiaşi tip de mesager secund. Desensibilizarea modifică transmiterea sinaptică. În general se produce o desensibilizare a receptorilor postsinaptici, ceea ce are drept consecinţă îngreunarea transmiterii sinaptice. Există însă şi situaţii în care se produce o desensibilizare a receptorilor presinaptici având drept consecinţă facilitarea transmisiei sinaptice, cum se întâmplă, spre exemplu, în urma administrării de antidepresive inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei.

Sistemele de reglare şi control al funcţiei sinapsei trebuiesc privite ca fiind integrate unor sisteme de control complex care implică doi sau mai mulţi neuroni. În cadrul arcului reflex spre exemplu stimularea dendritelor neuronului senzitiv determină creşterea activităţii neuronului motor cu care este conectat sinaptic iar acesta, la rândul său, prin intermediul sinapsei neuroefectoare, declanşează activitatea efectoare specifică. Stimularea activităţii unui neuron poate avea drept consecinţă modificarea activităţii unor sinapse aparţinând altor doi neuroni. Un astfel de control extern al unui anume circuit se poate produce în mod reflex sau sub forma unui control descendent realizat de sistemul nervos central. Spre exemplu, la nivelul măduvei spinării există un control descendent, realizat de creier, asupra intensităţii semnalului purtător al informaţiei despre durere.

Influenţarea farmacologică a activităţii sistemului nervos este posibilă practic prin influenţarea funcţiei moleculelor endogene care intervin în funcţionarea acestuia. Spre exemplu, blocarea canalelor de sodiu împiedică depolarizarea fibrei nervoase şi, ca urmare, nu mai este posibilă circulaţia influxului nervos. În acest sens acţionează tetrodotoxina, o toxină care se găseşte în organele interne ale peştelui balon sau fugu. Otrava este foarte puternică şi, prin mecanismul descris produce paralizie, moartea apărând ca urmare a paraliziei muşchilor respiratori. Cele mai multe intervenţii farmacologice sunt însă posibile la nivelul sinapselor. Acţionarea receptorilor postsinaptici cu medicamente agoniste are acelaşi efect cu creşterea tonusului fiziologic al structurii nervoase respective pe când administrarea de medicamente care blochează aceşti receptori va determina împiedicarea transmisiei sinaptice, ceea ce este echivalent cu scăderea sau chiar abolirea tonusului respectivei structuri nervoase. Administrarea de medicamente care stimulează receptorii presinaptici va împiedica eliberarea neurotransmiţătorului în fanta sinaptică având efecte asemănătoare medicamentelor blocante ale receptorilor postsinaptici, pe când blocanţii acestor receptori vor avea efecte asemănătoare agoniştilor receptorilor postsinaptici prin creşterea cantităţii de neurotransmiţător în fanta sinaptică. Creşterea disponibilului de neurotransmiţător în fanta sinaptică cu stimularea consecutivă a receptorilor postsinaptici se poate obţine de asemenea prin medicamente care cresc eliberarea neurotransmiţătorului în fanta sinaptică, medicamente care împiedică recaptarea neurotransmiţătorului în fanta sinaptică, sau medicamente care împiedică metabolizarea neurotransmiţătorului. Toate medicamentele care cresc

disponibilul de neurotransmițător în fanta sinaptică se numesc de obicei agoniști indirecți. Invers, scăderea disponibilului de neurotransmițător în fanta sinaptică, cu efecte asemănătoare blocării receptorilor postsinaptici, se mai poate obține, în afară de stimularea receptorilor presinaptici, prin împiedicarea sintezei neurotransmițătorului, împiedicarea recaptării neurotransmițătorului în vezicula sinaptică de depozit, inhibarea mecanismului specific de eliberare a neurotransmițătorului în fanta sinaptică, sau blocarea canalelor de calciu presinaptice. În concordanță cu agoniștii indirecți aceste medicamente s-ar putea numi antagoniști indirecți dar termenul nu este foarte utilizat.

Enumerea mecanismelor de interferare a funcției sinaptice descrise mai sus nu cuprinde toate posibilitățile teoretice ci numai posibilitățile realizate practic deocamdată. De asemenea nu toate posibilitățile de mai sus există pentru toate tipurile de sinapse, depinzând foarte mult de neurotransmițătorul utilizat de fiecare neuron în sinapsele sale. Spre exemplu, majoritatea neuronilor situați în sistemul nervos central și ai căror axoni se constituie în terminații nervoase periferice, utilizează ca neurotransmițător acetilcolina indiferent că este vorba de sistemul nervos somatic sau vegetativ, simpatic sau parasimpatic. De asemenea, majoritatea neuronilor situați în ganglionii vegetativi simpatici folsesc ca neurotransmițători la nivelul sinapselor lor terminale noradrenalina. Din astfel de considerente, din punctul de vedere al farmacologiei se preferă împărțirea sistemului nervos în funcție de neurotransmițătorul utilizat în sinapsele neuronilor respectivi, sub forma unor domenii aparținând unei anume substanțe biologic active. Se poate distinge astfel un domeniu colinergic care cuprinde totalitatea sinapselor care utilizează ca neurotransmițător acetilcolina sau un domeniul adrenergic care cuprinde totalitatea neuronilor care utilizează ca neurotransmițător noradrenalina și, mai rar, adrenalina. Aceste domenii de activitate ale respectivelor substanțe biologic active nu se suprapun peste clasificarea anatomo-fiziologică a sistemului nervos iar uneori în domeniile respective sunt cuprinse și aspecte din afara sistemului nervos. Spre exemplu, în cadrul domeniului adrenergic sunt analizate de obicei și efectele adrenalinei asupra bronhiilor care sunt bogate în receptori adrenergici, dar foarte puțin inervate adrenergic.

7. Sistemul colinergic

Sistemul colinergic cuprinde acetilcolina împreună cu totalitatea structurilor care sintetizează, utilizează şi distrug acetilcolina.

Acetilcolina **este sintetizată** în citoplasma terminaţiilor sinaptice ale anumitor neuroni numiţi neuroni colinergici, tocmai datorită faptului că sintetizează acetilcolină şi o utilizează ca neurotransmiţător. Sinteza are loc sub influenţa enzimei colinacetilază sau acetilcolintransferază care favorizează formarea unei legături esterice între acidul acetic şi colină. Acidul acetic este furnizat în această reacţie sub formă de acetil-coenzimă A de către mitocondrii, iar terminaţiile presinaptice colinergice sunt bogate în mitocondrii. Colina provine în citoplasma terminaţiei colinergice din mediul înconjurător acestei terminaţii. Membrana presinaptică este dotată cu două sisteme de captare a colinei din exteriorul terminaţiei presinaptice în citoplasma acesteia, unul rapid şi altul lent. Sistemul rapid este influenţat de concentraţia extracelulară a ionilor de sodiu. Nici unul din cele două sisteme nu pare să fie influenţat de concentraţia intracelulară de acetilcolină. Colinacetilaza sau acetilcolintransferaza este sintetizată la nivelul corpilor celulari ai neuronilor colinergici şi migrează de-a lungul axonului până la nivelul terminaţiilor presinaptice.

$$(CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–OH + CoA–S–CO–CH_3 \xrightarrow{\text{colinacetilază}}$$

$$\rightarrow (CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–O–CO–CH_3 + CoA–SH$$

Fig. nr. 7.1. Sinteza acetilcolinei din colină şi radicalul acetil furnizat de acetilcoenzimă A, sub influenţa enzimei numită colinacetilază sau acetilcolintransferază

Acetilcolina astfel sintetizată este **captată in veziculele de depozit presinaptice**, printr-un mecanism transportor specific, probabil prin schimb cu ioni de hidrogen. În veziculele de depozit acetilcolina este stocată împreună cu alţi cotransmiţători printre care adenozintrifosfat (ATP), prostaglandine şi proteoglican. Se apreciază că o veziculă de depozit conţine între 1 000 şi 50 000 de molecule de acetilcolină iar într-o terminaţie presinaptică există probabil peste 300 000 de vezicule de depozit. Măsurătorile efectuate pe un singur canal ionic au arătat că o singură moleculă de acetilcolină este capabilă să modifice potenţialul membranei celulare cu $3 \cdot 10^{-7}$ V ($3 \cdot 10^{-4}$ mV). Aceasta înseamnă că o cuantă de acetilcolină eliberată în fanta sinaptică modifică potenţialul membranei postsinaptice cu cel puţin 0,3 mV, generând ceea ce se

numeşte un potenţial postsinaptic miniatural. În urma depolarizării presinaptice are loc însă o creştere a influxului de calciu prin membrana presinaptică ceea ce va antrena o succesiune de evenimente care se vor solda cu eliberarea simultană a cca. 100 de cuante de acetilcolină. Acestea vor putea modifica potenţialul membranei postsinaptice cu cel puţin 30 mV, valoare capabilă să declanşeze un potenţial de acţiune propagat.

Acetilcolina eliberată în fanta sinaptică difuzează în spaţiul sinaptic şi se fixează de receptorii colinergici postsinaptici exercitându-şi efectul caracteristic. Efectul acetilcolinei este însă repede terminat prin **difuziunea substanţei în afara spaţiului sinaptic** şi, mai ales, prin metabolizarea sa rapidă. Metabolizarea acetilcolinei constă în ruperea legăturii esterice şi descompunerea acetilcolinei în cele două componente, acidul acetic şi colina. Acidul acetic este metabolizat pe când acetilcolina este repede recaptată în citoplasma terminaţiei presinaptice pentru a fi reutilizază la sinteza de noi molecule de acetilcolină. Hidroliza moleculei de acetilcolină poate avea loc sub influenţa a două enzime, una specifică pentru acetilcolină numită **acetilcolinesterază** (colinesterază sau colinesterază adevărată) şi alta mai puţin specifică numită **pseudocolinesterază** (sau butirilcolinesterază). Efectul acetilcolinesterazei este nu numai specific dar şi foarte rapid, ea putând hidroliza molecula de acetilcolină în mai puţin de o milisecundă (cca. 150 microsecunde). Acetilcolinestaraza se găseşte cu precădere în neuronii colinergici, atât în corpul celular cât şi în terminaţiile dendritice sau axonale, dar şi în alte ţesuturi. Realizează concentraţii relativ ridicate în jurul sinapselor colinergice. La nivelul plăcii motorii acetilcolinesteraza este dispusă foarte strategic pe membrana postsinaptică la periferia sinapsei. Pseudocolinesteraza se găseşte mai puţin la nivelul neuronilor cât mai ales la nivelul altor structuri cum ar fi nevrogliile, sângele, ficatul.

Deşi metabolizarea acetilcolinei este o cale foarte importantă de inactivare a neurotransmiţătorului, nu trebuie neglijat rolul difuziunii acetilcolinei în afara spaţiului sinaptic. Acest proces a fost cel care a stat la baza descoperirii acetilcolinei ca neurotransmiţător. Iniţial, în 1921, Otto Loewi a descoperit că perfuzatul obţinut de la un cord de broască care a fost stimulat vagal produce la o a doua broască nestimulată vagal un răspuns identic cu cel obţinut în urma stimulării vagale. Aceasta l-a făcut să constidere ca stimularea vagală eliberează o anume substanţă chimică care a fost numită iniţial *Vagusstoff* (substanţa-vag) sau parasimpatină. Ulterior, în 1926, Loewi şi Navratil au identificat parasimpatina ca fiind acetilcolina. Aceste aspecte istorice demonstrează că difuziunea acetilcolinei în afara spaţiului sinaptic este atât de importantă încât realizează în afara spaţiului sinaptic concentraţii sufucient de mari pentru a produce efecte caracteristice stimulării sinaptice. Desigur la acumularea şi persistenţa acetilcolinei în afara sinapselor contribuie de asemenea faptul că în afara sinapselor nu există acetilcolinestarază care să inactiveze acetilcolina ci cel mult pseudocolinesterază care are un efect lent.

Efectele acetilcolinei se realizează prin intermediul unor receptori specifici numiţi **receptori colinergici**. Efectul acetilcolinei fiind unul specific este evident faptul că pe receptorul colinergic există un situs receptor a cărui structură

sterică trebuie să fie complementară cu structura sterică a acetilcolinei. Plecând de la structura chimică a acetilcolinei se pot face presupuneri privind structura sterică a situsului receptor pentru acetilcolină. Astfel, se poate aprecia că celor două capete boselate de pe molecula de acetilcolină ($-N^+(CH_3)_3$, $-O-CO-CH_3$) trebuie să le corespundă două adâncituri pe situsul receptor, capătului cationic al acetilcolinei ($-N^+(CH_3)_3$) trebuie să îi corespundă pe situsul receptor un sediu anionic, iar legăturii esterice a moleculei de acetilcolină trebuie să îi corespundă pe situsul receptor un sediu esterofil.

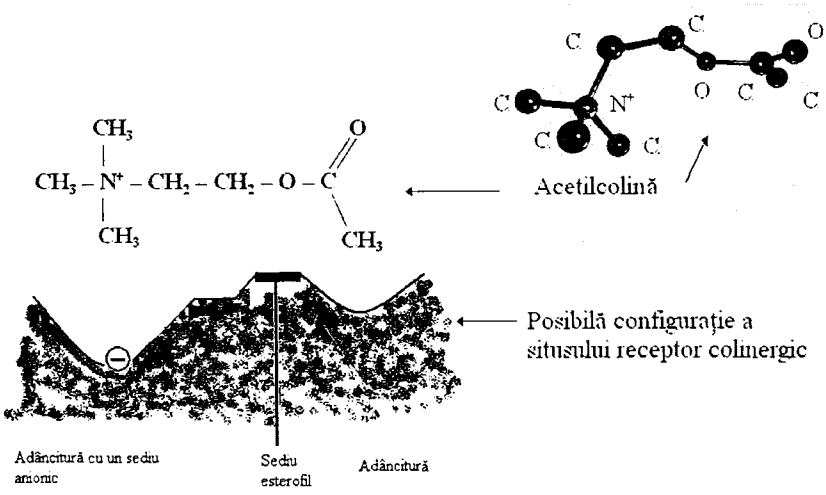


Fig. nr. 7.2. Posibila configurație a situsului receptor colinergic plecând de la structura chimică a acetilcolinei. Celor două capete boselate ale acetilcolinei ar trebui să le corespundă două adâncituri la nivelul situsului receptor, capătului cationic al acetilcolinei ar trebui să îi corespundă un sediu anionic, iar legăturii esterice a acetilcolinei ar trebui să îi corespundă un sediu esterofil.

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

Receptorii nicotinici, plecând de la efectele pe care le prezintă nicotina, sunt situați în sistemul nervos central și în majoritatea sinapselor priferice ale neuronilor situați în sistemul nervos central și care trimit terminații axonale în

periferie cum sunt sinapsele neuromusculare (plăcile motorii) ale fibrelor motorii somatice, sinapsele ganglionare ale fibrelor preganglionare atât simpatice cât şi parasimpatice, sinapsele fibrelor care inervează glanda medulosuprarenală, considerată un mare ganglion simpatic modificat. Studierea diverselor substanţe active asupra receptorilor nicotinici a arătat că nici populaţia acestor receptori nu este omogenă. Există o substanţă numită hexametoniu, care este activă numai la nivelul receptorilor nicotinici situaţi la nivelul ganglionilor vegetativi, atât simpatici cât şi parasimpatici, şi asupra receptorilor nicotinici situaţi la nivelul glandei medulosuprarenale, dar nu asupra receptorilor nicotinici situaţi la nivelul plăcii motorii. În schimb există o altă substanţă numită decametoniu care nu este activă asupra receptorilor nicotinici sensibili la hexametoniu, dar este activă asupra receptorilor nicotinici situaţi la nivelul plăcii motorii, pe care nu acţionează hexametoniul. Deci există cel puţin două tipuri de receptori nicotinici, unii situaţi la nivelul ganglionilor vegetativi, atât simpatici cât şi parasimpatici şi la nivelul glandei medulosuprarenale, numiţi **receptori nicotinici ganglionari notaţi cu N_N** (indicele N provine de la *nodulus* = ganglion) şi alţii situaţi la nivelul sinapselor neuromusculare somatice (plăcilor motorii), numiţi **receptori nicotinici musculari notaţi cu N_M** (indicele M provenind de la *musculus* = muşchi). Din analiza structurii chmice a celor două substanţe se pot trage concluzii privind structura situsurilor receptoare ale celor două tipuri de receptori nicotinici. Faptul că cele două substanţe au două capete cationice sugerează că pe receptorul nicotinic există două sedii anionice. La nivelul receptorilor N_N de la nivelul ganglionilor, unde acţionează hexametoniul, distanţa între cele două sedii anionice trebuie să fie aproximativ egală cu lungimea unei catene de 6 atomi de carbon pe când la nivelul receptorilor N_M de la placa motorie, unde acţionează decametoniul, distanţa între sediile anionice trebuie să fie aproximativ egală cu lungimea unei catene de 10 atomi de carbon. Acetilcolina având un singur capăt cationic rezultă că pentru acţionarea unui receptor nicotinic sunt necesare concomitent 2 molecule de acetilcolină.

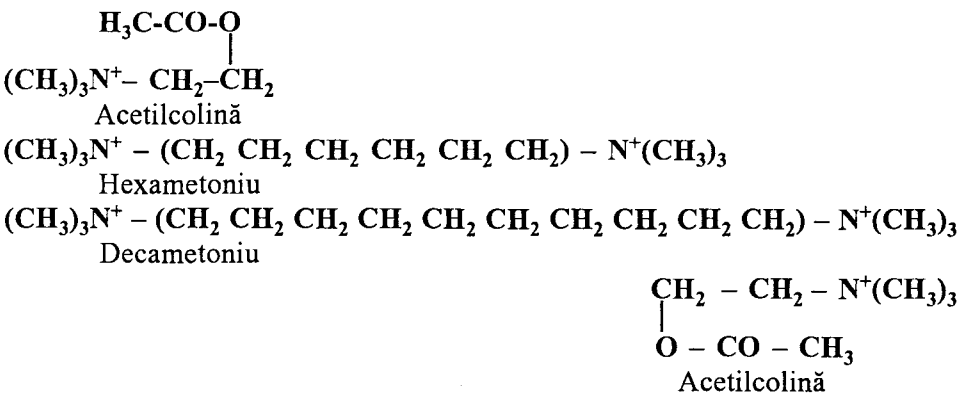


Fig. nr. 7.3. Structura chimică comparativă a acetilcolinei, hexametoniului şi decametoniului. Faptul că atât hexametoniul cât şi decametoniul au 2 capete cationice sugerează că la nivelul receptorului nicotinic există 2 sedii anionice ceea ce presupune că pentru acţionarea unui astfel de receptor sunt necesare 2 molecule de acetilcolină. Distanţa între cele două sedii anionice este egală cu lungimea unei catene de 6 atomi de carbon în cazul receptorilor N_N (ganglionari) pe care se fixează hexametoniul şi de 10 atomi de carbon în cazul receptorilor N_M (musculari) pe care se fixează decametoniul.

Prin clonare s-a putut cunoaşte cu mare exactitate structura receptorului nicotinic. Acesta este un canal ionic pentru sodiu, receptor dependent. Structura sa este foarte asemănătoare cu structura receptorilor GABA-ergici de tip $GABA_A$, receptorilor glicinergici şi receptorilor serotoninergici de tip $5\text{-}HT_3$, dar structura receptorului nicotinic a fost cel mai bine studiată. El este format din 5 subunităţi polipeptidice care pot fi de mai multe tipuri notate cu α, β, γ, δ şi ε. Fiecare din aceste subunităţi este constituită din patru segmente transmembranare numite motive şi notate cu $M_{1\text{-}4}$ numerotarea făcându-se dinspre capătul amio-terminal către capătul carboxi-terminal. Ambele capete sunt situate la nivelul suprafeţei externe a membranei celulare dar capătul amino-terminal este mai lung decât capătul carboxiterminal. Există de asemenea două anse intracelulare, care unesc segmentele M_1 şi M_2 şi, respectiv, M_3 şi M_4, precum şi o ansă extracelulară care uneşte segmentele M_2 şi M_3. Motivul M_2 are o conformaţie helicoidală şi participă la constituirea porului ionic. Cinci astfel de subunităţi se asociază pentru constituirea unui canal ionic de aşa natură încât motivele lor M_2 constituie porul ionic al canalului.

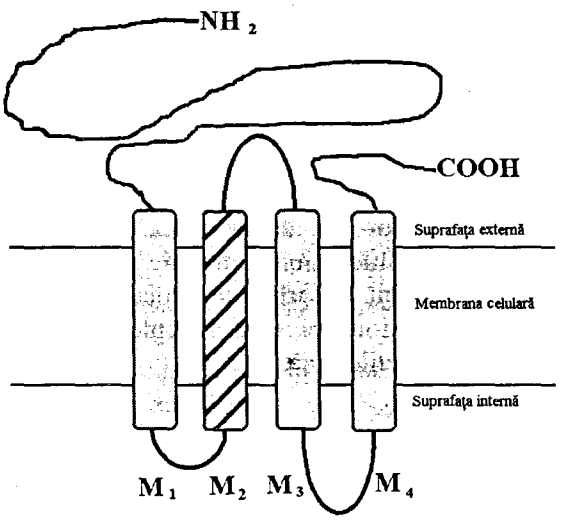


Fig. nr. 7.4. Reprezentarea schematică a structurii subunităţii α a receptorului nicotinic. Capătul carboxi-teminal, ansa care uneşte motivele M_2 şi M_3 şi capătul amino-terminal care este lung fiind situate extracelular fac porţiunea extracelulară a subunităţii să fie mai voluminoasă decât porţiunea sa intracelulară. Motivul M_2 are o dispoziţie helicoidală şi contribuie la constituirea porului ionic.

Capătul extracelular al acestor subunităţi fiind mai voluminos decât capătul intracelular, receptorul prezintă un fel de boselură extracelulară având probabil o formă asemănătoare cu o floare de crin sau de lalea cu cinci petale. Pe subunitatea α există situsul receptor pentru acetilcolină şi la constituirea unui canal ionic participă întotdeauna două subunităţi α ceea ce face ca la nivelul receptorului nicotinic să existe două situsuri de legare pentru

acetilcolină. Celelalte trei subunități care participă la constituirea canalului ionic pot fi diferite. La nivelul fibrei musculare striate receptorul nicotinic este format din două subunități α şi câte o subunitate β, γ şi δ dar cel puțin în unele fibre musculare mature subunitatea γ este înlocuită cu o subunitate ε. În sistemul nervos receptorii nicotinici se pot constitui din multiple alte combinații pentamerice, dar probabil că întotdeauna sunt prezente două subunități α. A fost descrisă spre exemplu combinația $\alpha_2\beta_3$. În plus de aceasta există cel puțin 9 tipuri de subunități α notate cu $\alpha_{1\text{-}9}$ şi cel puțin 4 subunități β notate cu $\beta_{1\text{-}4}$. Mai mult decât atât, în sistemul nervos central au fost descrişi receptori nicotinici presinaptici precum şi receptori nicotinici care sunt canale de calciu, nu canale de sodiu. Aceasta face probabilă existența a mult mai multor tipuri de receptori nicotinici decât cele două tipuri clasice, N_N şi N_M, descrise anterior, dar până la ora actuală nu se cunosc liganzi specifici decât în sensul existenței acestor două tipuri.

Fixarea concomitentă a două molecule de acetilcolină de un receptor nicotinic deschide canalul ionic respectiv şi activează curentul de sodiu care depolarizează membrana celulară care îl conține. Fluxul ionilor de sodiu prin canal este foarte intens, de aproximativ $5 \cdot 10^7$ ioni pe secundă, ceea ce are drept consecință apariția unui potențial postsinaptic excitator. Dacă se deschid suficient de multe canale ionice, potențialul postsinaptic excitator este suficient de amplu pentru a genera un potențial propagat. Aceasta depinde de cantitatea de acetilcolină eliberată în fanta sinaptică şi de densitatea receptorilor nicotinici în membrana respectivă. La nivelul plăcii motorii spre exemplu densitatea receptorilor nicotinici poate atinge 10 000 receptori/μm^2.

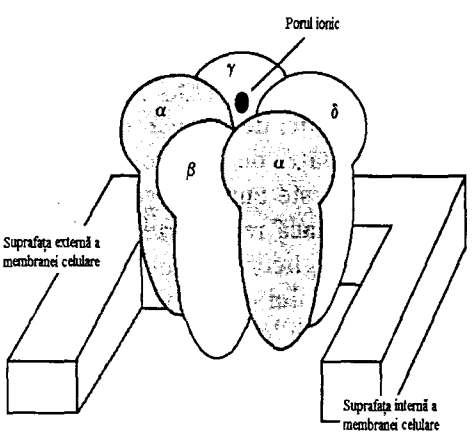


Fig. nr. 7.5. Reprezentarea schematică a structurii receptorului nicotinic. Cinci subunități, dintre care două subunități α care conțin situsul receptor pentru acetilcolină, se asociază pentru a delimita un canal ionic. Capătul extracelular al receptorului este de dimensiuni mai mari decât capătul intracelular. Fixarea a două molecule de acetilcolină pe cele două subunități α determină o asemenea modificare a conformației sterice a receptorului încât canalul de sodiu se deschide permițând trecerea ionilor de sodiu prin canal sub influența gradientului electrochimic şi activarea curentului de sodiu care va depolariza membrana care îl conține.

Receptorii muscarinici, spre deosebire de receptorii nicotinici, fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteinele G. Prin clonare s-a putut cunoaşte suficient de clar structura acestor receptori. Se ştie astăzi că există cinci gene care codifică cel puțin cinci tipuri distincte de receptori muscarinici notate cu m_{1-5}. Toate cele cinci tipuri sunt constituite dintr-un lanț polipeptidic care prezintă şapte segmente transmembranare unite prin trei anse intracelulare şi trei anse extracelulare şi prezentând un capăt amino-terminal extracelular şi un capăt carboxi-terminal intracelular. Capătul amino-terminal împreună cu cele trei anse extracelulare sunt uneori numite segmente extracelulare ale receptorului notate cu o_{1-4}, segmentul o_1 fiind capătul amino-terminal, iar capătul carboxi-terminal împreună cu cele trei anse intracelulare sunt numite uneori segmente intracelulare ale receptorului notate cu i_{1-4}, segmentul i_4 fiind capătul carboxi-terminal. Segmentele transmembranare conțin 20-25 aminoacizi hidrofobi şi sunt practic identice pentru toți receptorii muscarinici precum şi pentru receptorul adrenergic de tip β_2 şi receptorul pentru rodopsină, toți aceşti receptori constituindu-se într-o aceeaşi familie de receptori farmacologici. Ansa a treia intracelulară (segmentul i_3 al receptorului) este foarte lungă reprezentând aproximativ 25% din întreaga lungime a receptorului şi este unică pentru fiecare subtip de receptor. Totuşi primii 18 aminoacizi ai acestei anse se constituie în aceeaşi succesiune pentru receptorii m_1, m_3 şi m_5 diferită de succesiunea care există la receptorii m_2 şi m_4. Ansa a treia intracelulară este cea prin intermediul căreia receptorii se cuplează cu proteine G. Receptorii m_1, m_3 şi m_5 se cuplează cu o proteină Gs, pe când receptorii m_2 şi m_4 se cuplează cu o proteină Gi. A fost însă demonstrat că un acelaş tip de receptori se poate cupla cu mai mult decât o singură proteină G. Astfel unii din receptorii muscarinici se pot cupla de asemenea cu o proteină Gq.

Plecând de la astfel de considerente se poate aprecia că fixarea acetilcolinei de receptorii muscarinici determină, în funcție de tipul de receptor acționat, fie o creştere a cantității de AMPc intracelular prin stimularea adenilatciclazei, dacă receptorul este cuplat cu o proteină Gs, fie o scădere a cantității de AMPc intracelular, dacă receptorul este cuplat cu o proteină Gi, fie o creştere a formării de diacilglicerol şi inozitoltrifosfat (IP3), acesta din urmă determinând eliberarea calciului din depozitele intracelulare şi creşterea concentrației intracelulare a calciului, dacă receptorul se cuplează cu o proteină Gq. Receptorii cuplați cu proteine Gs şi Gq vor avea în special efecte stimulante pe când receptorii cuplați cu proteina Gi vor avea efecte inhibitorii. În plus, receptorii cuplați cu proteina Gi determină de asemenea o creştere a intensității curentului de potasiu care este un curent inhibitor. Această creştere a curentului de potasiu se poate explica prin deschiderea canalelor de potasiu, fie de către subunitatea α a proteinei Gi desprinsă de subunitățile $\beta\gamma$, fie de subunitățile $\beta\gamma$ ale acestei proteine desprinse de subunitatea α, fie de creşterea cantității de ATP ca urmare a inhibării adenilatciclazei prin activarea proteinei Gi, adenilatciclaza fiind enzima care transformă ATP în AMPc. Unul sau altul dintre cele trei mecanisme intervin cu o pondere diferită la diferite specii

animale dar întotdeauna stimularea vagală determină o creştere a intensităţii curentului de potasiu la nivelul cordului produsă de acetilcolina eliberată ca urmare a acestei stimulări, prin intermediul unor receptori muscarinici de tip m_2.

Deşi nu există încă agonişti selectivi pentru cele 5 subtipuri de receptori muscarinici, există totuşi posibilitatea manipulării lor selective din punct de vedere farmacologic deoarece pentru 4 din cele 5 tipuri de receptori muscarinici există antagonişti selectivi. Din aceste considerente se acceptă notarea acestor receptori cu majuscule, respeciv ei pot fi notaţi M_{1-5}. Antagoniştii selectivi pentru receptorii M_{1-4} sunt, în ordine, pirenzepina, tripitramina, darifenacina şi substanţa al cărei nume de cod este PD102807.

Efectele acetilcolinei asupra organismului depind de distribuţia diverselor tipuri de receptori colinergici în diferite aparate şi sisteme. La nivelul sistemului nervos central, în diverse structuri, există toate tipurile de receptori colinergici, atât nicotinici cât şi muscarinici. În periferie receptorii nicotinici de tip N_N se găsesc cu precădere la nivelul sinapselor din ganglionii vegetativi, atât simpatici cât şi parasimpatici, şi la nivelul glandei medulosuprarenale. Stimularea receptorilor ganglionilor parasimpatici depolarizează neuronii ganglionari parasimpatici iar impulsul nervos astfel iniţiat va determina eliberarea de acetilcolină în sinapsele parasimpatice terminale. Stimularea receptorilor ganglionilor simpatici depolarizează neuronii ganglionari simpatici iar impulsul nervos astfel iniţiat va determina eliberarea de noradrenalină în sinapsele simpatice terminale. Stimularea receptorilor nicotinici de la nivelul glandei medulosuprarenale determină eliberarea de adrenalină şi noradrenalină în circulaţia sanguină. Receptorii nicotinici de tip N_M se gasesc la nivelul sinapsei neuromusculare somatice (plăcii motorii) şi stimularea lor determină contracţia musculară

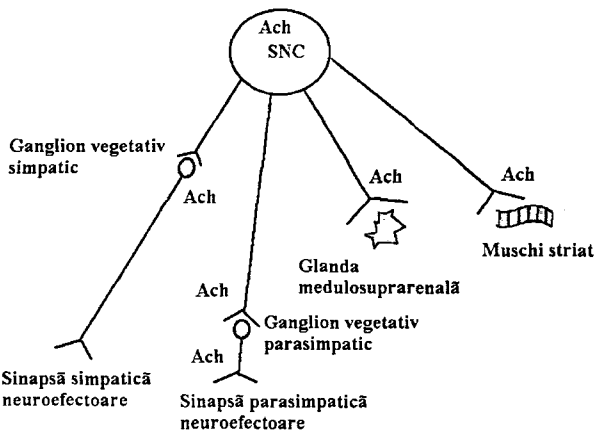


Fig. nr. 7.6. Schema inervaţiei colinergice. Acetilcolina este neurotransmiţător în sistemul nervos central, la nivelul sinapselor periferice ale axonilor neuronilor situaţi în sistemul nervos central şi la nivelul sinapselor periferice ale axonilor neuronilor situaţi în ganglionii vegetativi parasimpatici. Sistemul nervos simpatic a fost reprezentat printr-o fibră preganglionară scurtă şi o fibră postganglionară lungă iar sistemul nervos parasimpatic a fost reprezentat printr-o fibră preganglionară lungă şi o fibră postganglionară scurtă. SNC = sistem nervos central. Ach = acetilcolină

Receptorii muscarinici se găsesc cu precădere la nivelul sinapselor parasimpatice neuroefectorii, deşi există şi unele sinapse neuroefectorii simpatice care conţin receptori muscarinici. Spre deosebire de receptorii nicotinici periferici a căror stimulare produce întotdeauna declanşarea unei activităţi (depolarizare a neuronului ganglionar, contracţia musculaturii striate sau secreţia de adrenalină şi noradrenalină) stimularea receptorilor muscarinici periferici foarte adesea modulează intensitatea activităţii unor viscere. În funcţie de densitatea unora sau altora dintre receptorii muscarinici în diverse structuri, efectele acetilcolinei pot fi stimulante ale activităţii sau deprimante ale acesteia. La nivelul tubului digestiv acetilcolina are în general efecte stimulante. Ea determină creşterea secreţiilor digestive, inclusiv de acid clorhidric şi pepsină la nivelul stomacului, favorizează golirea stomacului, crescând peristaltica gastrică si relaxând pilorul, accelerează tranzitul intestinal, accelerând mişcările peristaltice şi relaxând sfincterele. Tot efecte stimulante prezintă acetilcolina asupra bronhiilor, producând bronhoconstricţie şi creşterea secreţiei traheo-bronşice, asupra ureterelor, cărora le creşte peristaltica, şi asupra organelor cavitare, vezică biliară şi vezică urinară, cărora le favorizează evacuarea conţinutului prin contracţia musculaturii vezicale şi relaxarea sfincterelor. Există de asemenea receptori muscarinici la sinapsele simpatice de la nivelul glandelor sudoripare prin intermediul cărora acetilcolina determină creşterea secreţiei sudorale. Asupra aparatului cardiovascular acetilcolina are în general efecte deprimante. Ea scade frecvenţa cordului, scade excitabilitatea, scade *viteza de conducere atrioventriculară şi scade contractilitatea fibrei miocardice.* Aceste efecte sunt prezente însă numai la nivelul atriilor şi porţiunii superioare a joncţiunii atrioventriculare, ventriculii nefiind inervaţi vagal (parasimpatic). Asupra vaselor sanguine acetilcolina produce vasodilataţie, dar acest efect este datorat eliberării de monoxid de azot (NO) de la nivelul celulelor endoteliale, probabil prin stimularea monoxid de azot sintetazei endoteliale (eNOS). Asupra ochiului stimularea receptorilor muscarinici determină contracţia musculaturii circulare a irisului cu producerea de mioză, contracţia musculaturii ciliare cu bombarea cristalinului şi fixarea acestuia pentru privirea de aproape, scăderea presiunii intraoculare prin favorizarea resorbţiei umorii apoase, creşterea secreţiei lacrimale.

Există foarte multe modalităţi de interferare farmacologică a sistemului colinergic. Această influenţare se poate face prin acţionarea directă a receptorilor colinergici cu medicamente agoniste sau blocante (antagoniste) ale acestor receptori, sau prin acţionarea lor indirectă, prin intermediul acetilcolinei endogene.

În ceea ce priveşte acţionarea directă a receptorilor colinergici, existenţa mai multor tipuri de receptori colinergici permite acţionarea lor selectivă, diferenţiată. Agoniştii receptorilor muscarinici produce în general efecte asemănătoare creşterii tonusului sistemului nervos parasimpatic, motiv pentru care aceste substanţe se numesc de obicei substanţe parasimpatomimetice sau, uneori, vagomimetice, plecând de la considerentul că principalul nerv

parasimpatic al organismului este nervul vag. Antagoniştii sau blocanţii receptorilor muscarinici produc în general efecte asemănătoare cu diminuarea sau înlăturarea tonusului parasimpatic, motiv pentru care se numesc de obicei substanţe parasimpatolitice sau, uneori, vagolitice. Agoniştii receptorilor nicotinici produc efecte tipice pentru nicotină şi sunt numiţi de obicei substanţe nicotinice. Blocantele receptorilor nicotinici de tip N_N produc practic o paralizie chimică a ganglionilor vegetativi şi din acest motiv se numesc substanţe ganglioplegice. În fine, substanţele care acţionează selectiv asupra receptorilor N_M se numesc prin tradiţie substanţe curarizante.

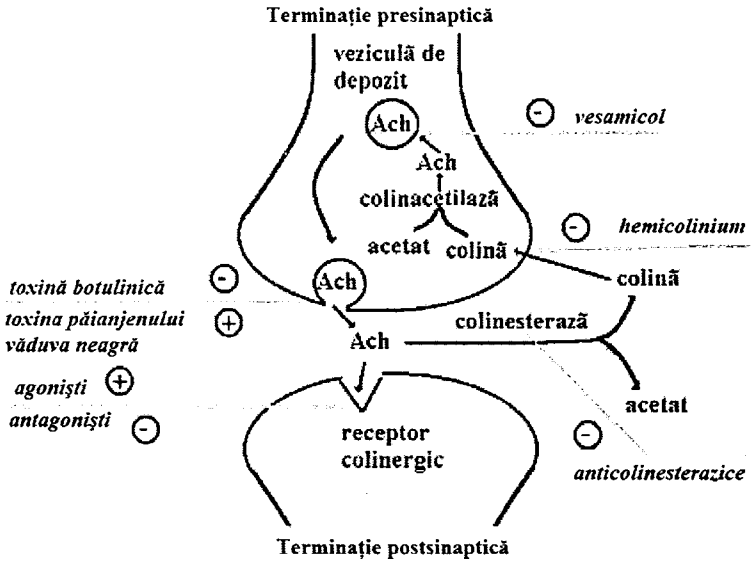


Fig. nr. 7.7. Principalele modalităţi de influenţare farmacologică a sinapsei colinergice. Ach = aceticolină, + = stimulează procesul, = inhibă procesul

Acţionarea indirectă a receptorilor colinergici se poate face prin creşterea sau scăderea disponibilului de acetilcolină în fanta sinaptică. Creşterea disponibilului de acetilcolină în fanta sinaptică va creşte activitatea sinapsei respective pe când scăderea disponibilului acesteia va antrena o diminuare a activităţii sinapsei care poate merge până la paralizia acesteia. Practic există foarte multe posibilităţi în acest sens dar nu toate au implicaţii terapeutice reale. În ordinea firească a desfăşurării evenimentelor la nivelul sinapsei, o primă etapă în care se poate interveni constă în blocarea canalelor de sodiu ale terminaţiei presinaptice prin tetrodotoxină, toxina care se găseşte în organele interne ale peştelui balon sau fugu, o delicatesă culinară pentru japonezi. Această toxină foarte puternică împiedică transmiterea influxului nervos către sinapse producând paralizie cu moarte care survine de obicei prin paralizia muşchilor respiratori. Într-o a doua etapă există posibilitatea blocării canalelor de calciu presinaptice cu împiedicarea influxului de calciu care să elibereze acetilcolina în fanta sinaptică. Acest fenomen poate fi produs uneori de doze

mari de antibiotice aminoglicozidice care, prin acest mecanism, pot determina paralizia muşchilor respiratori, mai ales dacă aminoglicozidul a fost administrat în doze mari intraoperator. De asemenea, prin acest mecanism antibioticele aminoglicozidice pot potenţa medicamentele curarizante şi pot agrava *miastenia gravis*. Împiedicarea eliberării de acetilcolină în fanta sinaptică este posibilă de asemenea prin toxina botulinică dar în acest caz toxina acţionează asupra proteinelor implicate în procesul de eliberare a acetilcolinei (a se vedea 6. Influenţarea farmacologică a sistemului nervos). Prin acest mecanism toxina botulinică produce paralizia sinapselor colinergice. În doze mari moartea se produce prin paralizia muşchilor respiratori. În doze mici, administrate local, toxina botulinică poate fi însă utilă terapeutic. Se poate utiliza pentru tratamentul unor contracturi patologice ale musculaturii striate, cum se întâmplă spre exemplu în torticolis sau în parezele spastice, în combaterea unor stări de hipersecreţie sudorală, cum se întâmplă în dishidroză, sau în cosmetică pentru combaterea ridurilor. Tot asupra proteinelor implicate în procesul de eliberare a acetilcolinei în fanta sinaptică intervine toxina păianjenului numit văduva neagră (*black widow spider*). Spre deosebire de toxina botulinică toxina acestui păianjen produce însă o descărcare masivă de acetilcolină în fanta sinaptică. La nivelul musculaturii striate se produc iniţial spasme musculare generalizate iar ulterior apare o paralizie generalizată, moartea survenind de asemenea prin paralizia muşchilor respiratori. Există şi posibilitatea împiedicării recaptării, fie a colinei din fanta sinaptică în terminaţia presinaptică prin hemicolinium, fie a acetilcolinei din citoplasma terminaţiei presinaptice în granula de depozit, prin vesamicol. Ambele substanţe determină o paralizie a sinapselor colionergice prin epuizarea depozitelor presinaptice de acetilcolilnă. În fine, există posibilitatea creşterii disponibilului de acetilcolină în fanta sinaptică prin inhibarea metabolizării acesteia de către colinesterază. Substanţele care inhibă activitatea colinesterazei sunt cunoscute sub numele de substanţe anicolinesterazice şi prezintă un mare interes atât terapeutic cât şi toxicologic.

7.1. Parasimpatomimeticele

Medicamentele parasimpatomimetice cuprind o serie de substanţe capabile să stimuleze receptorii colinergici muscarinici şi care, administrate din afara organismului, pot produce în acest fel efecte asemănătore stimulării sistemului nervos parasimpatic. În această grupă sunt cuprinşi esteri ai colinei, inclusiv acetilcolina administrată din afara organismului, precum şi o serie de alcaloizi agonişti ai receptorilor muscarinici. În principiu efectele acestor medicamente sunt asemănătoare efectelor acetilcolinei endogene dar aceste efecte pot să difere foarte mult de la o substanţă la alta în funcţie de diverşi factori, cum ar fi sensibilitatea receptorilor colinergici la diverse medicamente, selectivitatea substanţei faţă de unii sau alţii dintre receptorii colinergici, capacitatea substanţei de a ajunge la locul în care sunt situaţi receptorii,

intervenţia diferitelor mecanisme de autoreglare a organismului, viteza şi modul în care este metabolizată substanţa în organism, calea de administrare, etc.

În mod tradiţional prima substanţă parasimpatomimetică analizată este de obicei acetilcolina administrată din afara organismului deşi acetilcolina nu este avantajoasă ca medicament, în principal datorită spectrului foarte larg de acţiuni, efectului foarte rapid şi duratei foarte scurte a efectului. Totuşi, cunoaşterea efectelor acetilcolinei administrate din afara organismului permite o mai bună înţelegere a efectelor celorlalte substanţe care influenţează sistemul colinergic.

Acetilcolina, având o structură cuaternară de amoniu, deci polară, traversează cu dificultate membranele celulare ceea ce face ca substanţa să nu aibă efecte sistemice dacă este administrată pe cale orală. Administrată pe cale intravenoasă, acetilcolina prezintă în principal efecte muscarinice şi mai puţin efecte nicotinice, deoarece receptorii nicotinici sunt mai puţin sensibili la acţiunea acetilcolinei. Practic efectele nicotinice ale acetilcolinei pot fi evidenţiate numai dacă se fac anumite artificii experimentale. Spre exemplu, dacă se administrează acetilcolină în artera care irigă un muşchi se poate obţine contracţia muşchiului respectiv. Sau dacă se administrează doze mari de acetilcolină la animalul tratat cu atropină, substanţă care blochează selectiv receptorii muscarinici, se poate obţine creşterea presiunii sanguine, ca urmare a stimulării receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici cu eliberarea de noradrenalină în sinapsele simpatice neuroefectorii şi a stimulării receptorilor nicotinici de la nivelul glandei medulosuprarenale cu descărcarea în sânge de adrenalină şi noradrenalină.

După administrarea intravenoasă primii şi cei mai accesibili receptori colinergici sunt receptorii extrasinaptici situaţi la nivelul celulelor endoteliale. Prin intermediul acestor receptori acetilcolina determină sinteza şi eliberarea de monoxid de azot (NO) care difuzează rapid la nivelul fibrelor musculare netede ale vaselor unde, prin intermediul unui mecanism GMPc dependent, determină relaxarea acestora şi vasodilataţie. Dacă se administrează la un animal lipsit de endoteliul vascular acetilcolina determină vasoconstricţie prin stimularea unor receptori muscarinici situaţi în membrana fibrelor musculare netede vasculare, probabil tot receptori extrasinaptici deoarece se apreciază că practic vasele sanguine sunt lipsite de inervaţie parasimpatică. Efectul vasodilatator al acetilcolinei este de scurtă durată substanţa fiind relativ repede metabolizată în sânge de către pseudocolinesterază. În cazul unor doze mici vasodilataţia provocată de acetilcolină declanşează reflexe simpatice cu producerea de tahicardie, substanţa neavând timpul necesar să acţioneze şi asupra receptorilor muscarinici de la nivelul cordului înainte de a fi metabolizată. La doze mai mari, acetilcolina ajunge să stimuleze şi receptorii muscarinici de la nivelul cordului astfel încât la aceste doze vasodilataţia este însoţită de bradicardie. Alte efecte muscarinice pot fi produse de acetilcolină la doze mari în funcţie de capacitatea medicamentului de a pătrunde la locul în care sunt situaţi receptorii. În general alte efecte ale acetilcolinei decât cele

cardiovasculare, dacă apar, se manifestă pe o perioadă de timp cel mult egală cu durata prezenței acetilcolinei în sânge, deoarece la nivelul sinapselor, acetilcolinesteraza inactivează acetilcolina cu o viteză mult mai mare decât pseudocolinesteraza. În cursul unei administrări intravenoase la om spre exemplu, pe lângă efectele caracteristice vasodilatației, cum ar fi, scăderea tensiunii arteriale, roșeața pielii cu senzație de căldură sau chiar creșterea temperaturii cutanate și, eventual cefalee, se pot înregistra fenomene precum hipersalivația și hipersudorația care dispar practic odată cu oprirea perfuziei. Acetilcolina nu străbate bariara hematoencefalică astfel încât substanța nu prezintă efecte nervos centrale. Dacă se administrează în instilații conjunctivale acetilcolina prezintă efectele oculare caracteristice acetilcolinei endogene, mioză, contracția musculaturii ciliare cu bombarea cristalinului și fixarea privirii pentru vederea de aproape, scăderea presiunii intraoculare, creșterea secreției lacrimale.

Pe parcursul timpului au fost sintetizați și alți esteri ai colinei cu structură chimică foarte apropiată de a acetilcolinei, cum ar fi **metacolina, carbacolul** și **betanecolul** care păstrează proprietatea de a stimula receptorii muscarinici prezentând uneori chiar o oarecare selectivitate față de receptorii muscarinici comparativ cu receptorii nicotinici. Acești esteri sunt însă mai puțin sensibili la acțiunea colinesterazelor ceea ce le asigură o persistență de mai lungă durată în organism. Metacolina este practic complet rezistentă la acțiunea pseudocolinesterazei și este mult mai lent metabolizată de colinesterază decât acetilcolina. În plus acțiunea sa este nesemnificativă față de receptorii nicotinici și prezintă oarecare selectivitate față de aparatul cardiovascular. Carbacolul și betanecolul sunt practic complet rezistenți la acțiunea colinesterazelor, atât colinesteraza adevărată cât și pseudocolinesteraza, și prezintă oarecare selectivitate față de mușchii netezi de la nivelul tubului digestiv și vezicii urinare.

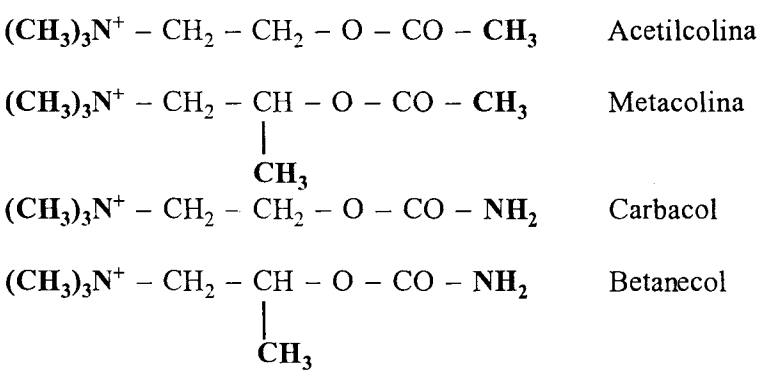


Fig. nr. 7.8. Structura chimică comparativă a celor mai importanți esteri ai colinei. Toți acești esteri păstrează gruparea cuaternară de amoniu care probabil este esențială pentru fixarea de receptorii muscarinici și acționarea acestora.

Interesul terapeutic pentru aceste substanțe este astăzi limitat. Ele au fost utilizate în principal în oftalmologie, pentru tratamentul glaucomului dar betanecolul a fost scos din uz, metacolina este considerată puțin interesantă, singura substanță rămasă autorizată în principal pentru tratamemntul glaucomului rămânând carbacolul. Pentru tratamentul glaucomului carbacolul se administrează în instilații conjunctivale sub formă de soluție oftalmică de concentrație 4%, efectul său fiind mai persistent decât al acetilcolinei și de aproximativ 30 de ori mai intens decât al pilocarpinei (un alcaloid parasimpatomimetic), dar traversează cu dificultate epiteliul cornean. Efectele secundare pentru această utilizare sunt foarte rare și constau în fenomene oculare, cum ar fi dureri oculare și hiperemie conjunctivală iar uneori și efecte sistemice cum ar fi hipersudorație, grețuri, lipotimie.

Pe cale sistemică se folosește la ora actuală în principal metacolina, deși a fost scoasă din uz în multe țări, dar a rămas în continuare autorizată în unele țări cum ar fi Țările de Jos, Marea Britanie și SUA. Principalele indicații sunt ca vasodilatator în sindromul Raynaud, în tratamentul hipertensiunii arteriale sau al tahicardiei paroxistice supraventriculare și secundar în glaucom și în intoxicația cu beladonă (plantă care conține atropină, un parasimpatolitic). În aceste boli medicamentul se administrează pe cale orală în doze de 200–600 mg de 2–3 ori pe zi, absorbția digestivă fiind foarte variabilă. Eficacitatea este în general limitată iar efectul vasodilatator este inconstant. Ca reacții adverse medicamentul poate să determine rar bronhospasm, hipersecreție bronșică, roșeața tegumentelor, bradicardie, eructații, hipersudorație. Foarte rar poate determina fenomene digestive (grețuri, vărsături, sialoree), dureri cardiace, hipotensiune arterială, defecație involuntară, incontinență urinară. Medicamentul este contraindicat în astmul bronșic, hipertiroidie, insuficiență cardiacă, ulcer gastric sau duodenal și necesită prudență în boala Adisson și în obstrucția mecanică a intestinului (ileus mecanic). În anumite situații metacolina se poate utiliza de asemenea pentru evaluarea reactivității bronșice în vederea diagnosticării funcționale a astmului bronșic.

Betanecolul se poate utiliza uneori pe cale sistemică în administrare orală sau injectabilă în anumite situații particulare ca stimulant al motilității tubului digestiv sau vezicii urinare, spre exemplu în atoniile postoperatorii. Poate fi util de asemenea în creșterea secreției salivare la bolnavi cu xerostomie (scăderea secreției salivare).

Există de asemenea o serie de **substanțe naturale cu proprietăți parasimpatomimetice**. Acestea sunt alcaloizi (substanțe de origine vegetală cu pH alcalin și care prezintă proprietăți biologice) care prezintă interes istoric (muscarina), interes toxicologic (muscarina și arecolina) și interes terapeutic (pilocarpina).

Structura chimică a acestor substanțe este relativ diferită de structura chimică a acetilcolinei. Numai muscarina prezintă o grupare cuaternară de amoniu, pilocarpina și arecolina având structură aminică. Totuși toți cei trei acaloizi prezintă proprietatea de a activa receptorii muscarinici. Muscarina prezintă mare selectivitate pentru acești receptori și această selectivitate a stat

la baza denumirii receptorilor respectivi. Areolina şi pilocarpina pot stimula însă şi receptorii nicotinici. Pilocarpina prezintă o aparentă selectivitate pentru glandele sudoripare, capacitatea pilocarpinei de a creşte secreţia sudorală fiind mai mare decât a celorlalţi doi alcaloizi. Este posibil ca acest efect al pilocarpinei să fie datorat acţionării concomitente atât a receptorilor muscarinici de la nivelul glandelor sudoripare cât şi a receptorilor nicotinici ganglionari. Receptorii nicotinici N_M de la nivelul plăcii motorii sunt stimulaţi însă numai de arecolină. Spre deosebire de esterii sintetici ai colinei, toţi cei trei alcaloizi prezintă de asemenea efecte nervos centrale, aceste efecte fiind mai importante pentru pilocarpină şi arecolină decât pentru muscarină, deoarece arecolina şi pilocarpina având structură aminică, nepolară, stăbat cu mai multă uşurinţă bariera hematoencefalică. Efectele nervos centrale ale acestor alcaloizi constau în principal în creşterea excitabilităţii sistemului nervos central cu activarea sistemului reticular activator şi producerea aşa numitei reacţii de trezire. Caracterul nepolar al moleculei acestor alcaloizi permite de asemenea o bună absorbţie digestivă a substanţelor respective. Structura chimică relativ deosebită de structura chimică a acetilcolinei face ca aceşti alcaloizi să fie rezistenţi la acţiunea colinesterazelor ceea ce le asigură o persistenţă în organism şi o durată de acţiune mult mai lungă decât a acetilcolinei. Difuzibilitatea tisulară foarte bună şi persistenţa lor relativ îndelungată în organism face ca aceşti alcaloizi să manifeste practic toate efectele acetilcolinei endogene asupra receptorilor muscarinici, efecte care pot fi antagonizate de blocarea acestor receptori, spre exemplu cu atropină, dar la care se adaugă particularităţile de mai sus. Toate acestea fac ca alcaloizii parasimpatomimetici să fie în general mult mai toxici decât esterii de sinteză ai colinei. La toxicitatea acestor substanţe contribuie în mod semnificativ şi faptul că se absorb digestiv şi traversează bariera hematoencefalică.

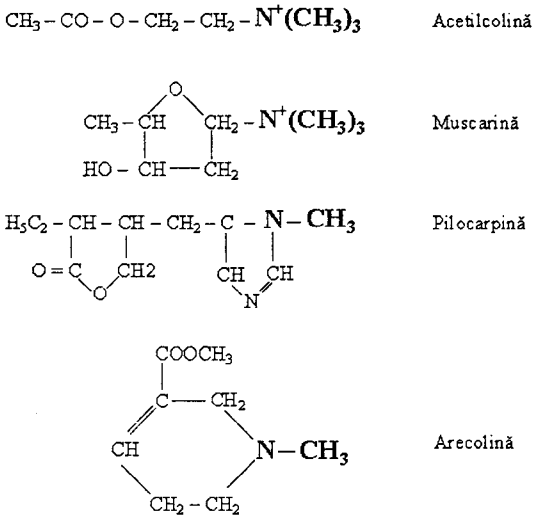


Fig. nr. 7.9. Structura chimică a principalilor alcaloizi parasimpatomimetici comparativ cu structura chimică a acetilcolinei

Dintre cei trei alcaloizi citați prezintă interes terapeutic practic numai **pilocarpina**. Numele substanței provine din faptul că este conținută în frunzele unor arbuști din genul *Pilocarpus* care cresc în America de Sud. Băștinașii știau de foarte multă vreme că masticarea frunzelor acestor arbuști produce o creștere a salivației. Pilocarpina este utilizată în principal ca antiglaucomatos când este administrată în instilații conjunctivale sub formă de soluție oftalmică de concentrație 0,5–4%. Pe această cale medicamentul produce efecte muscarinice tipice care constau în contracția mușchiului circular al irisului cu producerea de mioză, contracția mușchiului ciliar cu bombarea cristalinului și fixarea vederii pentru privirea de aproape (falsă miopie), și favorizarea rezorbției umorii apoase cu scăderea presiunii intraoculare care este în fapt efectul terapeutic căutat în tratamentul glaucomului. Pilocarpina este considerată în general medicamentul antiglaucomatos de primă alegere mai ales în formele ușoare de glaucom. Principalele inconveniente sunt cele legate de tulburările de acomodație și mai puțin de mioză. Mioza persistă câteva ore până la o zi dar tulburările de acomodație dispar în general în aproximativ două ore de la administrare. Mai pot să apară de asemenea hiperemie conjunctivală și hiperlacrimație. Pe cale sistemică pilocarpina este puțin folosită din cauza toxicității sale relativ mari. Există însă studii privind utilizarea pilocarpinei pe cale orală în doze de 5–10 mg pentru o dată pentru tratamentul xerostomiei care poate să apară după tratamentul radioterapic aplicat la nivelul capului și gâtului sau în sindromul Sjogren, când medicamentul poate crește secreția salivară.

Muscarina prezintă interes istoric și toxicologic. Interesul istoric se referă la faptul că selectivitatea acestei substanțe pentru o anume categorie de receptori colinergici a stat la baza descoperirii subtipurilor de receptori colinergici și denumirea, după numele substanței, a receptorilor muscarinici. Denumirea substanței provine de la faptul că a fost izolată inițial din ciuperca *Amanita muscaria*. Este o ciupercă roșie cu pete albe care era utilizată în amestec cu un sos de lapte pentru a atrage muștele pe care, ulterior, le omoară. *Amanita muscaria* este o ciupercă toxică, necomestibilă. Toxicitatea acestei ciuperci nu este însă datorată muscarinei care se găsește în această ciupercă în concentrații de ordinul 0,003% care sunt prea mici pentru a produce efecte biologice. Toxicitatea acestei ciuperci este datorată conținutului său în muscimol și acid ibotenic care stimulează receptorii prin care acționează aminoacizii excitatori și inhibitori cu producerea de fenomene nervos centrale precum iritabilitate, ataxie, halucinații, delir, sedare, fenomene care nu pot fi antagonizate prin blocarea receptorilor muscarinici. Nici alte ciuperci toxice din genul *Amanita* nu conțin concentrații toxice de muscarină. Spre exemplu, o ciupercă foarte toxică, *Amanita phaloides*, își exercită toxicitatea prin toxinele numite amatoxine (α și β-amanitina) care inhibă ARN polimeraza II cu scăderea sintezei de ARNm și moarte celulară în special în mucoasa tubului digestiv, ficat și rinichi. Deci nici intoxicația cu alte ciuperci din genul *Amanita* nu poate fi tratată prin blocarea receptorilor muscarinici. În schimb există ciuperci

din alte genuri care conțin concentrații toxice de muscarină. Astfel sunt ciupercile din genul *Inocybe* și *Clitocybe*. Prin muscarina conținută ingestia acestor ciuperci determină, la 30–60 minute de la ingestie, fenomene muscarinice tipice precum hipersalivație, hiperlacrimație, grețuri, vărsături, tulburări de vedere, colici abdominale, diaree, bronhospasm, bradicardie, hipotensiune arterială și șoc, fenomene care răspund foarte bine la tratamentul cu blocanți ai receptorilor muscarinici, spre exemplu cu atropină. Intoxicația cu ciuperci rămâne o problemă socială și de sănătate mereu actuală deși fenomenul este cunoscut de foarte multă vreme. Se cunoaște, spre exemplu, faptul că poetul grec Euripide și-a pierdut soția și trei copii în urma unei intoxicații cu ciuperci.

Arecolina prezintă de asemenea interes toxicologic. Ea este conținută în semințele plantei *Areca catechu* care sunt consumate în India și unele țări învecinate sub forma așanumitelor nuci de betel. Consumul de betel determină dependență probabil în principal prin efectele nervos centrale ale arecolinei. Substanța crește excitabilitatea sistemului nervos central înlăturând starea de oboseală. Unii consumatori declară că betelul îi face să simtă că totul este bun în viață. Este posibil ca unele din efectele arecolinei, inclusiv dependența, să fie datorate cel puțin în parte și faptului că pe lângă receptorii muscarinici arecolina stimulează de asemenea receptorii nicotinici la fel cum face nicotina. Mai mult decât atât, și la consumatorii de betel, la fel ca la consumatorii de nicotină, s-a constatat o creștere a frecvenței cancerului orofaringian. Se pare însă că această creștere a frecvenței cancerului nu este datorată arecolinei ci altor substanțe conținute în nucile de betel. Betelul, prin intermediul altor componente decât arecolina determină de asemenea o colorare în roșu a dinților, salivei și secrețiilor bronșice. Creșterea secrețiilor bronșice și salivare produsă de arecolină face ca utilizatorii de betel să prezinte foarte frecvente și abundente expectorații de culoare roșie. Fenomenul este atât de important la nivel social încât autoritățile din Myanmar (fosta Burma) au interzis vânzarea de betel în capitala țării Yangon (fostul Rangoon) deoarece expectorațiile roșii de pe străzi stricau aspectul estetic al orașului, ceea ce era de natură să scadă numărul turiștilor.

7.2. Parasimpatoliticele

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

Medicamentele parasimpatolitice, prin blocarea receptorilor muscarinici, împiedică efectele acetilcolinei endogene asupra acestor receptori. Având în vedere existența unui tonus colinergic în organism, diminuarea acestuia este de natură să producă efecte contrare celor produse de acetilcolină. Intensitatea acestor efecte este cu atât mai mare cu cât tonusul colinergic este mai intens. Spre exemplu, efectele parasimpatoliticelor sunt mai intense la adultul tânăr

decât la copil sau la persoanele în vârstă. De asemenea, asupra diverselor aparate şi sisteme intensitatea efectelor medicamentelor parasimpatolitice este cu atât mai mare cu cât tonusul colinergic este mai intens la nivelul structurilor respective. Spre exemplu, asupra vaselor de sânge medicamentele parasimpatolitice împiedică vasodilatația produsă de substanțele parasimpatomimetice dar nu produc vasoconstricție deoarece vasele sanguine nu sunt inervate colinergic, receptorii muscarinici de la nivelul celulelor endoteliale fiind receptori extrasinaptici. Asupra intestinului medicamentele parasimpatolitice anulează efectele produse prin administrarea de substanțe parasimpatomimetice dar nu anulează complet efectele produse în urma stimulării vagale deoarece unele din fibrele postganglionare de la nivelul plexurilor mienterice nu utilizează ca neurotransmițător acetilcolina ci alți neurotransmițători cum ar fi serotonina sau dopamina. Se poate face chiar o ierarhie a intensității efectelor parasimpatoliticelor asupra diverselor aparate şi sisteme în funcție de doză, relație care se corelează în general cu intensitatea tonusului colinergic asupra structurilor respective. Astfel, spre exemplu, atropina, parasimpatoliticul de referință, la doze mici produce scăderea secreției salivare, bronşice şi sudorale, la doze mai mari produce midriază, tulburări de acomodație şi blocarea reflexelor cardiace vagale cu creşterea frecvenței cardiace, la doze şi mai mari scade motilitatea vezicii urinare şi tractului gastrointestinal, iar la doze încă mai mari determină scăderea secreției şi motilității gastrice. În fine termenul de intensitate a tonusului colinergic trebuie înțeles în sensul prezenței acetilcolinei la nivelul structurilor respective şi nu în sensul inervației parasimpatomimetice *stricto sensu*. În acest sens este sugestiv faptul că medicamentele parasimpatolitice scad secreția sudorală prin blocarea receptorilor muscarinici de la nivelul glandelor sudoripare, aceşti receptori muscarinici aparținând însă unor fibre nervoase vegetative simpatice.

La toate aceste aspecte se adaugă alte fenomene rezultate din interferarea mecanismelor generale de reglare a organismului. La nivelul ganglionilor vegetativi, pe lângă receptorii nicotinici există şi unii receptori muscarinici postsinaptici prin intermediul cărora acetilcolina produce potențiale postsinaptice excitatorii. Blocarea acestor receptori este de natură să diminueze transmiterea sinaptică ganglionară, ceea ce adaugă un plus de efect parasimpatolitic iar la unele structuri inervate dominant simpatic, un oarecare efect simpatolitic. În plus de aceasta, unele medicamente parasimpatolitice, în principal cele cu structură cuaternară de amoniu, au o mai mică selectivitate pentru receptorii muscarinici şi pot bloca în oarecare măsură şi receptorii nicotinici ganglionari, fenomen care este de natură să accentueze efectele blocării receptorilor muscarinici dar să aducă şi alte efecte caracteristice blocării ganglionare cum ar fi hipotensiunea arterială ortostatică sau impotența sexuală, la doze mari. Există de asemenea receptori muscarinici presinaptici atât la nivelul sinapselor colinergice cât şi la nivelul sinapselor adrenergice. Blocarea acestor receptori presinaptici creşte eliberarea acetilcolinei în fanta sinaptică diminuând în oarecare măsură efectul blocării receptorilor muscarinici

postsinaptici şi crescând, tot în oarecare măsură, tonusul sistemului simpatic. De asemenea unele medicamente parasimpatomimetice, în special cele cu structură aminică nepolară şi mai puţin cele cu structură cuaternară de amoniu polară, străbat bariera hematoencefalică, pătrund în creier şi blochează receptorii muscarinici din sistemul nervos central. Aceasta face ca medicamentele respective să aibă efecte nervos centrale, iar prin blocarea unor receptori muscarinici de la acest nivel, să crească tonusul vagal, ceea ce este de natură să contracareze parţial unele din efectele blocării receptorilor muscarinici din periferie.

Cel mai vechi medicament parasimpatolitic, care este în acelaşi timp parasimpatoliticul de referinţă, este **atropina** sau hiosciamina. Este un alcaloid conţinut în unele plante cum sunt *Atropa belladonna* şi *Datura stramonum,* iar din punct de vedere chimic este esterul acidului tropic cu o bază organică complexă numită tropină. Atropina există în două forme izomerice, una levogiră şi alta dextrogiră, dar forma levogiră (l-hiosciamina) este de cel puţin 100 de ori mai activă decât forma dextrogiră (d-hiosciamina). Preparatele comerciale sunt racemizate (conţin ambii izomeri) şi în principiu efectul lor este cu atât mai intens cu cât forma levogiră este în proporţie mai mare. Structura aminică nepolară conferă moleculei o liposolubilitate care îi permite să traverseze cu uşurinţă membranele biologice. Medicamentul se absoarbe bine din tubul digestiv şi la nivelul mucoaselor dar străbate relativ greu tegumentele cu excepţia tegumentului situat posterior de lobul urechii (sic !). Pătrunde bine în majoritatea ţesuturilor şi străbate bariera hematoencefalică. Eliminarea medicamentului din organism se face în proporţie de 60% prin excreţie urinară restul fiind metabolizat prin hidroliză şi conjugare. Animalele rozătoare prezintă o atropinesterază (atropinază) care metabolizează şi elimină rapid substanţa din organism, ceea ce face ca aceste animale să suporte doze mari de atropină. Este foarte probabil un mecanism adaptativ la modul lor de hrănire. Timpul de înjumătăţire este în jur de 2 ore dar la nivelul ochiului medicamentul persistă mult mai multă vreme. Toate acestea fac ca atropina să acţioneze asupra multor organe, aparate şi sisteme.

Asupra cordului atropina creşte frecvenţa sinusală producând tahicardie, creşte excitabilitatea fibrelor miocardice, creşte viteza de conducere atrioventriculară, creşte contractilitatea fibrelor atriale şi diminuează intensitatea reflexelor vagale. Toate aceste efecte sunt prezente numai la nivelul atriilor şi porţiunii superioare a joncţiunii atrioventriculare, restul cordului nefiind inervat vagal. În general, la doze terapeutice, efectele atropinei asupra cordului nu sunt atât de importante încât să producă modificări ale tensiunii arteriale. Tahicardia constă în creşterea frecvenţei cardiace de repaus dar nu şi a frecvenţei maximale de efort. Efectul tahicardizant poate fi util terapeutic în tratamentul unor bradicardii excesive, în special în bradicardia care poate fi produsă de digitalice, medicamente care cresc tonusul vagal. Uneori, la doze mici, atropina produce o bradicardie paradoxală. Aceasta este foarte probabil datorată blocării unor receptori muscarinici nervos centrali cu creşterea

consecutivă a tonusului vagal. Dozele mari produc însă întotdeauna tahicardie. Acest efect paradoxal al creşterii tonusului vagal se poate manifesta uneori şi asupra vitezei de conducere atrioventriculare. Totuşi efectul principal al atropinei asupra joncţiunii atrioventriculare este acela de creştere a vitezei de conducere şi acest efect poate fi util teraputic în tratamentul unor blocuri atrioventriculare dacă aceste blocuri interesează porţiunea superioară a joncţiunii, care este inervată vagal. Atropina este în mod special eficace în tratamentul blocului digitalic. Creşterea vitezei de conducere atrioventriculare face ca atropina să crească frecvenţa ventriculară la bolnavii cu fibrilaţie atrială sau flutter atrial. Diminuarea intensităţii reflexelor vagale permite utilizarea atropinei pentru prevenirea stopului cardiac reflex care poate să apară în cursul unor manevre cum ar fi puncţia pleurală, administrarea intravenoasă a unor substanţe de contrast, precum şi utilizarea atropinei ca preanestezic. Asupra vaselor sanguine atropina produce în doze mari vasodilataţie. Mecanismul este neprecizat dar se apreciază în general ca vasodilataţia este o modalitate de creştere a termolizei compensator scăderii termolizei ca urmare a scăderii secreţiei sudorale.

Asupra aparatului digestiv efectele atropinei sunt multiple. La nivelul cavităţii bucale medicamentul scade secreţia salivară, uscăciunea gurii fiind un efect nedorit comun al medicamentului. Uneori scăderea secreţiei salivare este atât de importantă încât determină tulburări de vorbire. La nivelul stomacului inhibă secreţia clorhidropeptică şi motilitatea. Este inhibată mai mult secreţia bazală decât secreţia provocată. Scade în principal secreţia produsă în faza cefalică, mai puţin cea produsă în faza gastrică şi foarte puţin cea din faza intestinală. Aciditatea gastrică scade mai puţin comparativ cu scăderea secreţiei de acid clorhidric deoarece este redusă de asemenea secreţia ionilor bicarbonat. Se reduce de asemenea secreţia de mucus care are rol protector pentru mucoasa gastrică dar efectul scăderii secreţiei de mucus este însoţit de scăderea secreţiei de pepsină. Scăderea secreţiei clorhidropeptice permite utilizarea atropinei pentru tratamentul ulcerului gastric sau duodenal. În ultima vreme însă medicamentul este tot mai puţin utilizat în acest scop datorită efectelor nedorite şi apariţiei altor medicamente antiulceroase mai active şi mai bine suportate. Scăderea motilităţii propulsive a stomacului este însoţită de creşterea tonusului sfincterului piloric şi mult mai puţin a tonusului sfincterului cardial. Aceasta întârzie golirea stomacului şi favorizează refluxul gastroesofagian. Întârzierea golirii stomacului a fost considerată utilă terapeutic în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal deoarece prelungea timpul de acţiune al medicamentelor antiacide asociate atropinei şi care acţionează numai la nivelul stomacului. Favorizarea refluxului gastroesofagian face ca atropina să agraveze esofagita peptică de reflux, boală în care medicamentul este contraindicat. Asupra intestinului atropina scade motilitatea propulsivă, creşte tonusul sfincterelor şi scade secreţia intestinală. Scăderea motilităţii digestive este mai intensă decât scăderea secreţiei glandelor intestinale. Diminuarea tranzitului intestinal permite utilizarea atropinei ca antidiareic. În alte condiţii

diminuarea tranzitului intestinal determină constipație ca reacție adversă. Diminuarea tranzitului intestinal produsă de atropină nu este însă niciodată atât de intensă încât să apară ileus paralitic, probabil datorită faptului că acetilcolina nu este singurul neurotransmițător prin intermediul căruia este controlată motilitatea tubului digestiv.

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

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

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

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

Asupra sistemului nervos central efectele atropinei sunt multiple, medicamentul străbătând bariera hematoencefalică. Prin blocarea unor receptori muscarinici din creier medicamentul creşte tonusul vagal, ceea ce contracarează parţial unele din efectele parasimpatolilitice periferice. Blocarea unor receptori muscarinici din corpul striat are efecte antiparkinsoniene atât în boala Parkinson cât şi în tulburările extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice. Astăzi atropina se foloseşte puţin în acest scop fiind înlocuită de alte medicamente antimuscarinice cu o mai bună penetrabilitate în sistemul nervos central. În plus, unele medicamente neuroleptice care prezintă şi efecte antimuscarinice dezvoltă un sindrom extrapiramidal de intensitate mai mică. În doze mari atropina dezvoltă fenomene de hiperexcitabilitate, agitaţie, uneori chiar halucinaţii şi delir.

Atropina este unul din medicamentele utilizate încă din antichitate iniţial sub forma unor preparate din plante care conţin atropina, ulterior sub forma atropinei pure. Substanţa fiind puţin solubilă în apă de obicei se utilizează sub formă de săruri (sulfat, clorhidrat, metonitrat, etc). Pentru efecte sistemice medicamentul se poate administra pe cale orală sau injectabilă intravenos sau subcutanat doza variind în general între 0,3 mg şi maximum 1 mg pentru o dată fără a se depăşi 2 mg pe zi, indiferent de calea de administrare. Există comprimate de atropină, soluţie buvabilă de atropină şi soluţii injectabile de atropină de obicei în concentraţie de 0,1%. Preparatele pe bază de beladonă (pulbere, tinctură sau extract) sunt astăzi mai puţin utilizate. Principalele indicaţii sunt ca preanestezic sau pentru prevenirea reflexelor vagale în cursul unor intervenţii terapeutice sau diagnostice (endoscopii, puncţii diverse, administrarea de substanţe de contrast, etc), tratamentul intoxicaţiilor cu substanţe organofosforice sau cu ciuperci care conţin muscarină, tratamentul colicilor sau spasmelor diverselor organe cavitare (aparat urinar, tub digestiv şi sistem biliopancreatic, aparat genital, etc.), bradicardie sau bloc atrioventricular, în special cele produse de digitalice. Mai rar se utilizează ca antidiareic sau în hipersudoraţie. Utilizarea atropinei în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal sau în tratamentul bolii Parkinson a fost practic abandonată prin apariţia unor medicamente mai eficace şi mai bine suportate.

Cele mai frecvente efecte nedorite care pot să apară la dozele terapeutice sunt uscăciunea gurii, constipaţia, midriaza, roşeaţa tegumentelor şi tenesmele vezicale. Rar apar însă fotofobie, cicloplegie, şi tahicardie. Reacţiile adverse nervos centrale sunt rare la dozele terapeutice şi se manifestă de obicei prin confuzie mintală, dezorientare temporospaţială, uneori halucinaţii vizuale şi foarte rar halucinaţii auditive. Alte reacţii adverse sunt posibile dar sunt foarte rare. Medicamentul este contraindicat în glaucom, hipertiroidie, adenom de prostată, ileus paralitic, stenoză pilorică, tahicardie, infarct miocardic acut (cu excepţia controversată a bradicardiei excesive) şi la femeile care alăptează (medicamentul se excretă în laptele matern). În oftalmologie atropina se utilizează în instilaţii conjunctivale sub formă de soluţie oftalmică în concentraţie de 0,3–1%. Soluţiile oftalmice sunt în general de zece ori mai

concentrate decât soluţiile pentru administrare sistemică şi dacă sunt administrate pe cale sistemică prezintă risc de intoxicaţie acută. Principala indicaţie este pentru profilaxia sinechiilor în irite. Pentru examenul fundului de ochi atropina se utilizează din ce în ce mai puţin datorită duratei lungi de acţiune în administrare conjunctivală. Principalele reacţii adverse sunt cele oculare, fotofobie, tulburări de vedere, scăderea secreţiei lacrimale. Datorită concentraţiei mari a soluţiei utilizate există riscul apariţiei de reacţii adverse sistemice şi în cazul administrării atropinei în instilaţii conjunctivale, mai ales la copii.

Intoxicaţia cu atropină este posibilă în cazul administrii unor doze mari de atropină sau al ingestiei de plante care conţin atropină. Intoxicaţia este spectaculoasă ca simptomatologie, dar rareori este letală. Cea mai spectaculoasă manifestare derivă de la blocarea secreţiei sudorale cu împiedicarea termolizei şi dezvoltarea unei vasodilataţii cutanate intense prin care organismul încearcă să compenseze termoliza ineficientă. La copii se poate produce febră severă, chiar peste 43^0C, care poate fi periculoasă. Vasodilataţia foarte intensă face ca pielea să fie foarte roşie mimând uneori o erupţie cutanată care, în prezenţa febrei, la copii, pretează la confuzie cu o boală infecţioasă eruptivă. Toate celelalte efecte ale atropinei sunt exagerate. Bolnavul prezintă uscăciunea tuturor secreţiilor, lacrimală, nazală, salivară etc., este tahicardic, midriatic cu fotofobie şi tulburări de vedere (de acomodaţie) şi prezintă în general paralizia tuturor aparatelor şi sistemelor inervate colinergic. Fenomenele nervos centrale pot fi intense şi se manifestă prin agitaţie psihomotorie, iritabilitate, dezorientare temporospaţială, delir, halucinaţii. La doze foarte mari excitabilitatea este înlocuită de depresie, insuficienţă circulatorie şi respiratorie, colaps, comă. Tratamentul constă în administrarea de medicamente parasimpatomimetice. Sunt de preferat pilocarpina sau fizostigmina (un anticolinesterazic) care traversează bariera hematoencefalică. Dacă este necesar un sedativ se preferă benzodiazepinele care sunt întotdeauna lipsite de efecte parasimpatolitice. Tabloul clinic total sau parţial al intoxicaţiei atropinice poate fi întâlnit de asemenea în cazul intoxicaţiei cu alte substanţe parasimpatolitice, precum şi în cazul intoxicaţiei cu alte medicamente care prezintă secundar proprietăţi parasimpatolitice cum ar fi unele antihistaminice, unele fenotiazine sau unele antidepresive triciclice. Au fost descrise cazuri de intoxicaţie atropinică chiar şi după administrarea oftalmică de atropină, în special la copii.

Un alt alcaloid cu proprietăţi parasimpatolitice clasice este **scopolamina** care se găseşte în plante precum *Hyosscyamus niger* sau *Scopolia carnicola.* Din punct de vedere chimic scopolamina este esterul acidului tropic cu scopina o bază organică ce diferă de tropină numai prin faptul că are o punte de oxigen între atomii de carbon din poziţia 6 şi 7. La fel cu atropina scopolamina blochează neselectiv toţi receptorii muscarinici, dar străbate cu mai mare uşurinţă decât atropina membranele biologice, inclusiv bariera hemato-encefalică, ceea ce îi conferă unele particularităţi. În periferie efectele oculare

ale scopolaminei sunt prezente chiar la doze terapeutice mici iar bradicardia apare mult mai frecvent decât în cazul atropinei, probabil ca urmare a unei mai puternice stimulări nervos-centrale a nervului vag. Alte particularități ale scopolaminei sunt în general de ordin nervos-central. Scopolamina este considerată un medicament eficace în tratamentul răului de mișcare, probabil datorită intervenției unor mecanisme muscarinice nervos-centrale în producerea acestui fenomen. De asemenea, scopolamina poate produce tulburări de memorie și învățare. Acest efect este bine documentat în farmacologia experimentală. Pe modele animale de învățare scopolamina deteriorează capacitatea de învățare și memorizare a animalelor de laborator dacă este administrată înaintea antrenamentelor dar nu are efect dacă este administrată la mai mult de șase ore după antrenament sugerând implicarea unor receptori muscarinici nervos-centrali în procesul de achiziție a datelor dar nu și în procesele de *recall* (de a face apel la datele memorizate). Chiar la doze terapeutice scopolamina deprimă sistemul nervos central producând sedare, amnezie, stare de oboseală și somn fără vise cu scăderea duratei somnului rapid (REM), fenomene care pot fi utile terapeutic dacă se folosește medicamentul ca preanestezic. Uneori produce o stare de euforie ceea ce face ca scopolamina să producă uneori dependență. În prezența durerii însă scopolamina stimulează sistemul nervos central producând stări de excitație, agitație psihomotorie, halucinații, delir, destul de asemănătoare cu cele produse de atropină.

Scopolamina poate fi administrată practic pe orice cale de administrare, injectabilă subcutanat sau intravenos, orală, transdermică sau oculară. În fapt, scopolamina reprezintă o alternativă la atropină. Multă vreme a fost utilizată ca sedativ psihomotor, singură sau în asociație. Practic la ora actuală se utilizează în principal pentru tratamentul răului de mișcare, când se administrează de obicei transdermic, sau uneori ca preanestezic. Dozele sunt asemănătoare celor pentru atropină, între 0,3–1 mg, indiferent de calea de administrare. Pentru calea transdermică există dispozitive speciale care se aplică retroauricular, care conțin 1 mg scopolamină care se absoarbe în decurs de aproximativ 72 de ore. Reacțiile adverse sunt asemănătoare celor produse de atropină. Au fost descrise fenomene de intoxicație după administrarea transcutanată.

O serie de alte medicamente parasimpatolitice au fost dezvoltate pe parcursul timpului pentru anumite particularități terapeutice, încercându-se să se păstreze sau chiar să se intensifice efectele utile ale atropinei dar să se diminueze reacțiile adverse și efectele nedorite. Cele mai multe din aceste preparate au structură cuaternară de amoniu, ceea ce limitează reacțiile adverse, prin diminuarea penetrabilității prin membranele biologice, și accentuează unele din efectele antimuscarinice prin blocarea parțială a receptorilor nicotinici ganglionari.

Unul din cei mai utilizați compuși cuaternari de amoniu de tip atropinic este **butilscopolamina**. Este un antimuscarinic neselectiv la fel cu atropina

dar având molecula polară, străbate cu dificultate membranele biologice. Principala utilizare a butilscopolaminei este ca antispastic în tratamentul colicilor diverse când se administrază de obicei pe cale injectabilă în doză de 10 mg pentru o dată. Reacţiile adverse sunt cele clasice pentru atropină cu excepţia fenomenelor nervos centrale care nu apar în cazul butilscopolaminei deoarece medicamentul nu străbate bariera hematoencefalică. Absorbţia digestivă a butilscopolaminei este neglijabilă astfel încât medicamentul nu are practic efecte sistemice dacă se administrază pe cale orală. Poate fi utilizat pe cale orală probabil pentru tratamentul colicilor intestinale sau ca antidiareic. Este posibil ca medicamentul să fie de asemenea util ca antiulceros dar de obicei nu se utilizează pentru această indicaţie.

O direcţie urmărită în dezvoltarea medicamentelor parasimpatolitice a fost utilizarea acestora ca antiulceroase. S-a urmărit în principal creşterea eficacităţii, creşterea duratei de acţiune şi diminuarea reacţiilor adverse şi a efectelor nedorite. O primă soluţie a reprezentat-o utilizarea compuşilor cu structură cuaternară de amoniu cum sunt **propantelina, metantelina, butantelina** ş.a. Aceste medicamente, administrate pe cale orală, blochează receptorii muscarinici de la nivelul stomacului scăzând astfel secreţia clorhidropeptică asemănător atropinei. În plus faţă de atropină pare să intervină şi o blocare parţială a unor receptori nicotinici de la nivelul plexurilor mienterice ceea ce aduce un efect antisecretor suplimentar. Se apreciază în general că efectul antisecretor al acestor medicamente este mai intens decât al atropinei. Durata efectului acestor medicamente este în general mai mare decât în cazul atropinei, de regulă depăşind 6–8 ore. Având molecula polară se absorb greu din tubul digestiv, ceea ce face ca reacţiile adverse sistemice ale atropinei să fie foarte puţin exprimate. Rămân însă reacţiile adverse şi efectele nedorite caracteristice parasimpatoliticelor la nivelul tubului digestiv, cum ar fi întârzierea evacuării stomacului şi favorizarea refluxului gastroesofagian sau constipaţia. O a doua soluţie în utilizarea parasimpatoliticelor ca antiulceroase a constituit-o apariţia **pirenzepinei**, medicament cu structură cuaternară de amoniu care blochează selectiv receptorii muscarinici de tip M_1. Aceşti receptori se găsesc cu precădere la nivelul ganglionilor vegetativi parasimpatici de la nivelul stomacului. În principiu pirenzepina are efect de scădere a secreţiei clorhidropeptice de aceeaşi intensitate cu parasimpatoliticele cu structură cuaternară de amoniu, dar blocând selectiv receptorii muscarinici de tip M_1 de la nivelul stomacului, nu prezintă practic nici una din reacţiile adverse ale atropinei, nici sistemic nici la nivel digestiv. Totuşi selectivitatea de acţiune a pirenzepinei dispare la doze mari astfel încât la dozele terapeutice mari medicamentul se comportă asemănător parasimpatoliticelor cu structură cuaternară de amoniu.

O a doua direcţie de dezvoltare a medicamentelor parasimpatolitice a reprezentat-o utilizarea acestora pentru efectele lor oculare. În acest domeniu au apărut o serie de medicamente antimuscarinice de tip atropinic care însă, spre deosebire de atropină ale cărei efecte se menţin mai mult de 7 zile, au

o durată scurtă de acțiune dacă se administrează în instilații conjunctivale. Astfel sunt **homatropina,** ale cărei efecte oculare se mențin 1–3 zile, sau **tropicamida** ale cărei efecte se mențin aproximativ 6 ore. Aceste medicamente sunt avantajoase față de atropină în oftalmologie pentru examenul fundului de ochi (oftalmoscopie) deoarece efectele nedorite caracteristice parasimpatoliticelor administrate în instilații conjunctivale dispar mult mai repede. Totuși, pentru profilaxia sinechiilor în irite, unde este necesar un efect susținut, rămâne preferată atropina, tocmai datorită duratei sale lungi de acțiune. Parasimpatoliticele cu durată scurtă de acțiune pot fi utilizate însă dacă se tentează ruperea unor sinechii deja constituite. În această situație se administrează alternativ parasimpatolitice care produc midriază și parasimpatomimetice care produc mioză, spre exemplu pilocarpină, în speranța că variațiile de diametru pupilar vor conduce la ruperea sinechiilor.

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

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

Evoluția medicamentelor parasimpatolitice nu trebuie în nici un caz considerată încheiată. Probabil că o următoare etapă o va constitui utilizarea de parasimpatolitice selective cu diverse alte indicații terapeutice în funcție de localizarea diverselor tipuri de receptori muscarinici. Progrese considerabile

în acest sens au realizat anticolinergicele selective pentru receptorii M_2 privind efectele lor cardiace deşi nu au apărut încă astfel de medicamente autorizate.

7.3. Substanţele nicotinice

În grupa substanţelor nicotinice sunt cuprinse în general nicotina şi alte substanţe care stimulează ganglionii vegetativi şi glanda medulosuprarenală. Deşi la nivelul sinapselor neuromusculare din muşchii striaţi există tot receptori nicotinici, care pot fi stimulaţi de nicotină, substanţele care stimulează exclusiv receptorii colinergici de tip N_M nu sunt de obicei incluse în categoria substanţelor nicotinice ci în categoria substanţelor curarizante.

Ganglionii vegetativi, atât simpatici cât şi parasimpatici utilizează ca neurotransmiţător acetilcolina. Aceasta, eliberată în fanta sinaptică, poate determina două tipuri de potenţiale postsinaptice. Unele sunt potenţiale postsinaptice excitatorii rapide, care apar cu o latenţă de aproximativ o milisecundă şi au o durată scurtă, de 10 până la 50 de milisecunde. Altele sunt potenţiale postsinaptice excitatorii lente care apar cu o latenţă de ordinul secundelor şi se menţin o perioadă relativ lungă de timp, între 30 şi 60 de secunde. Primele sunt produse prin intermediul unor receptori nicotinici de tip N_N iar cea de-a doua categorie sunt produse prin intermediul unor receptori muscarinici de tip M_1. În afara acestora există de asemenea unele potenţiale postsinaptice lente tardive, care se menţin pe perioade de timp, de ordinul minutelor, şi sunt produse prin intermediul unor receptori peptidergici, şi unele potenţiale postsinaptice inhibitorii produse prin intermediul unor receptori α adrenergici. La unii ganglioni există şi posibilitatea producerii unor potenţiale postsinaptice inhibitorii prin intermediul unor receptori muscarinici de tip M_2. Peptidele şi acetilcolina sunt eliberate din aceleaşi terminaţii nervoase. Receptorii α adrenergici sunt acţionaţi de noradrenalina conţinută în unele terminaţii adrenergice prezente în ganglion sau de noradrenalina sau dopamina conţinută în unele celule prezente în ganglion, al căror rol nu este foarte clar stabilit, şi care sunt cunoscute sub numele de celule mici intens fluorescente (*small intensely fluorescent* SIF). În fapt transmisia sinaptică ganglionară este extrem de complexă, la nivelul ganglionilor vegetativi indentificându-se foarte multe substanţe cu rol de neurotransmiţător printre care substanţa P, angiotensina, peptida vasoactivă intestinală, serotonina, acidul gama aminobutiric, etc.

Toate aceastea fac ca transmiterea informaţiei la nivelul ganglionilor vegetativi să fie supusă unor interesante mecanisme de autoreglare complexe şi de mare finețe. În principiu, un potenţial postsinaptic excitator poate declanşa un potenţial de acţiune autopropagat în terminaţia postsinaptică, numai dacă amploarea sa este suficient de mare. Rolul de a declanşa un potenţial de acţiune autopropagat în terminaţia postsinaptică revine receptorilor postsinaptici nicotinici de tip N_N care produc potenţialele postsinaptice excitatorii rapide. Acţionarea acestor receptori va declanşa un potenţial autopropagat dacă se

eliberează o cantitate suficient de mare de acetilcolină în fanta sinaptică, astfel încât potențialul postsinaptic excitator rapid să fie suficient de amplu, sau dacă se descarcă o cantitate mai mică de acetilcolină, dar într-un moment în care membrana postsinaptică este parțial depolarizată, fie ca urmare a unui potențial postinaptic excitator lent produs anterior prin intermediul unor receptori muscarinici, fie ca urmare a unui potențial postsinaptic excitator lent tardiv produs prin intermediul peptidelor, fie a ambelor tipuri. Potențialele postsinaptice inhibitorii diminuă capacitatea receptorilor nicotinici de a declanșa un potențial postsinaptic autopropagat. Aceasta face ca sinapsa ganglionului vegetativ să răspundă mai amplu și la cantități mai mici de acetilcolină dacă este supusă unor stimuli repetitivi cu frecvență relativ mare și să raspundă mai slab și numai la cantități relativ mari de acetilcolină eliberată în fanta sinaptică dacă este supusă unor stimuli care se produc rar.

Existența acestor sisteme de reglare complexe la nivelul ganglionilor vegetativi face ca sinapsa ganglionară să poată fi influențată prin multe tipuri de substanțe. În capitolul anterior s-a discutat diminuarea transmiterii sinaptice prin intermediul pirenzepinei care blochează receptorii muscarinici M_1. Cea mai puternică influență asupra funcției sinapsei ganglionare o are însă acționarea receptorilor nicotinici de tip N_N deoarece mesajul principal este transmis prin intermediul acestor receptori, ceilalți receptori existenți la nivelul sinapsei ganglionare având numai rol modulator al informației principale.

La nivelul ganglionilor vegetativi receptorii nicotinici sunt formați probabil din 2 subunități α și 3 subunități β dar au fost descrise la acest nivel 3 tipuri de subunități α, notate α_3, α_5 și α_7, și 2 tipuri de subunități β, notate β_2 și β_4. Toate combinațiile între aceste subunități sunt posibile astfel încât teoretic populația receptorilor nicotinici nu este omogenă. Cu toate acestea însă, până la ora actuală nu s-au descris substanțe care să acționeze selectiv asupra anumitor subtipuri de receptori nicotinici de tip N_N.

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

Din punct de vedere farmacologic nicotina stimulează în mod specific receptorii nicotinici. Efectul este însă relativ nuanțat. Receptorii nicotinici de tip N_N sunt stimulați la doze mai mici decât receptorii nicotinici de tip N_M, iar la doze mari stimularea receptorilor nicotinici este înlocuită de blocarea acestora. Aceasta face ca efectele nicotinei asupra diverselor aparate şi sisteme să fie foarte greu de interpretat. Spre exemplu nicotina la nivelul cordului, prin stimularea ganglionilor parasimpatici produce bradicardie, prin stimularea ganglionilor simpatici produce tahicardie, prin blocarea ganglionilor parasimpatici produce tahicardie, prin blocarea ganglionilor simpatici produce bradicardie, iar prin eliberarea de catecolamine din glanda medulosuprarenală produce de asemenea tahicardie. Efectul propriuzis nu poate fi decât o sumă algebrică de astfel efecte contrare.

În esență, la doze mici, în acut, nicotina stimulează atât ganglionii vegetativi simpatici cât şi parasimpatici şi determină eliberarea de catecolamine în sânge din glanda medulosuprarenală. Efectele propriu-zise asupra diverselor aparate şi sisteme vor depinde de predominența unui anume tonus vegetativ. Asupra organelor inervate dominant simpatic nicotina va produce efecte de tip simpatomimetic pe când asupra organelor inervate dominant parasimpatic va produce efecte dominant parasimpatomimetice.

Astfel, spre exemplu, asupra aparatului cardiovascular, care este inervat dominant simpatic, nicotina va produce efecte de tip adrenergic cum sunt tahicardia, vasoconstricție cu paloare şi creşterea tensiunii arteriale, iar la doze mari, scăderea tensiunii arteriale şi cu ameţeli şi chiar stare de leşin, probabil prin manifestarea unor efecte blocante ale ganglionilor simpatici. Asupra aparatului digestiv, care este inervat dominant parasimpatic, nicotina produce efecte parasimpatomimetice, cum ar fi creşterea motilității gastro-intestinale cu greţuri, vărsaturi, diaree, crampe abdominale. La nivelul glandelor sudoripare creşte secreția sudorală. Asupra aparatului respirator nicotina produce bronhoconstricție şi creşterea secrețiilor bronşice, greu de apreciat dacă acestea sunt produse prin stimularea ganglionilor parasimpatici sau prin iritația directă a mucoasei bronşice produsă de fumul de țigară. În ansamblu, intoxicația acută, care în forma uşoară poate să apară la fumatul a una sau două țigarete de către un nefumător sau de către un fumător după o pauză lungă, se manifestă prin tahicardie, palpitații, paloare tegumentară, greţuri, crampe abdominale, eventual vărsături, urmate de ameţeli, eventual stare de leşin. Prin stimularea receptorilor nicotinici musculari se poate produce tremor al extremităților. La doze mari, întîlnite accidental, spre exemplu în fabricile de tutun sau la cei mare manipulează necorespunzător insecticide pe bază de nicotină, se instalează paralizia întregii inervații vegetative cu scăderea marcată a tensiunii arteriale până la colaps, tremorul extremităților este urmat de convulsii şi, ulterior, paralizia musculaturii striate, inclusiv a muşchilor respiratori, şi moarte.

Nicotina nu se utilizează ca medicament ci prezintă numai interes toxicologic. În afară de intoxicația acută, prezentată mai sus, o importanță

deosebită prezintă intoxicația cronică cunoscută sub numele de tabagism. Probabil că nicotina este cel mai important drog legal. Numărul fumătorilor diferă de la o zonă geografică la alta dar în general depăşeşte 25–30% din populație. Probabil că dependența de tutun este una din cele mai puternice toxicomanii şi dependențe dacă ținem seama că este singurul drog care se utilizează zilnic, fără pauze, şi că renunțarea la fumat este extrem de dificilă. Cu toate acestea sindromul de abstinență este relativ slab. El se manifestă în general prin agitație psihomotorie relativ slabă, creşterea preocupării pentru obținerea drogului, cefalee, grețuri.

Tabagismul este important în mod cu totul special pentru patologia severă cu care se asociază. Cel mai mediatizat efect este creşterea marcată a incidenței cancerului pulmonar. Foarte probabil această creştere a incidenței cancerului pulmonar nu se datorează exclusiv nicotinei, ci şi altor substanțe cancerigene conținute în fumul de țigară. Aceasta face ca aşa-numitele țigarete *light* care conțin cantități mai mici de nicotină să nu fie mai puțin cancerigene. Fumatul creşte de asemenea frecvența cancerului de vezică urinară. Alte efecte nocive ale fumatului sunt mult mai frecvente şi foarte explicabile prin mecanismul de acțiune al nicotinei. Astfel sunt agravarea cardiopatiei ischemice, bolilor vasculospastice şi patologiei cardiovasculare în general sau agravarea ulcerului gastroduodenal şi agravarea patologiei digestive în general. Dar cea mai frecventă patologie produsă de fumatul cronic este bronşita tabagică a cărei frecvență este atât de mare încât practic reprezintă o regulă pentru toți fumătorii cronici de lungă durată. Probabil că în producerea bronşitei cronice un rol foarte important îl au gudroanele conținute în fumul de țigară nu numai nicotina. Efectele nocive ale fumatului sunt de tip toxic, dependente de doză, fiind cu atât mai frecvente cu cât numărul de țigarete fumate zilnic este mai mare. Se apreciază în general că frecvența bolilor provocate de tutun creşte foarte mult la cei care fumează mai mult de 10 țigarete pe zi. Patologia indusă de fumat se corelează de asemenea cu perioada de timp în care persoana a fost fumătoare. Bolile produse de fumat pot fi prezente de asemenea la aşa-numiții fumători pasivi, care conviețuiesc cu persoane fumătoare în spații în care se fumează.

Renunțarea la fumat este o problemă extrem de dificilă, adesea sortită eşecului. În general renunță la fumat persoanele foarte motivate, care au dezvoltat, spre exemplu, o patologie indusă de fumat. Măsurile generale de ordin social, cum este interzicerea fumatului în tot mai multe spații publice, conduc de obicei la limitarea numărului de țigarete fumate zilnic şi la limitarea numărului de fumători pasivi dar mai puțin la renunțarea la fumat de către fumători. Creşterea prețului țigaretelor nu s-a dovedit o măsură eficace. Dintre măsurile medicale cea mai utilizată şi poate şi cea mai etică este administrarea de nicotină transdermic. Această metodă porneşte de la ideea, de altfel controversată, că fumatul are drept *obiectiv biologic* menținerea unei nicotinemii constante. Administrarea de nicotină transdermic realizează o astfel de nicotinemie constantă în timp, ceea ce este de natură să scadă dorința fumătorului de a fuma. În plus de aceasta fumatul unei țigarete de către o

persoană care are aplicat un dispozitiv transdermic de nicotină face ca efectele toxice ale ţigaretei să fie exagerate prin cumul cu nicotina absorbită transdermic. Efectele nicotinei transdermice sunt identice cu cele ale nicotinei administrată sub formă de ţigarete dar lipsesc efectele toxice ale celorlalte componente din tutun, gudroane, substanţe cancerigene, etc. În timp se speră că va fi înlăturată componenta psihologică legată de fumatul propriu-zis şi se va ajunge la renunţarea la fumat. Succesele acestei metode sunt semnificativ statistic mai bune decât cele obţinute cu placebo dar în cele mai optimiste studii nu depăşesc 40% din persoanele tratate.

Există şi alte substanţe nicotinice dar nici una din ele nu este utilizată ca medicament şi nici nu prezintă interesul toxicologic al nicotinei. Ele sunt interesante din punct de vedere al farmacologiei experimentale fiind utilizate ca instrumente de cercetare. Mai interesantă din punct de vedere teoretic este poate tetrametilamoniul (TMA) care, prin structura sa chimică, întăreşte convingerea că situsul receptor de pe receptorul nicotinic are o structură sterică complementară ionului amoniu, având probabil o adâncitură şi un sediu anionic. Spre deosebire de nicotină TMA prezintă numai efecte stimulante ale sinapselor nicotinice fără să prezinte efecte blocante la doze mari.

7.4. Ganglioplegicele

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

Cu toate că populaţia de receptori N_N este inomogenă, în funcţie de cum se organizează subunităţile α_3, α_5, α_7, β_2 şi β_4 în grupuri de câte două subunităţi α şi trei subunităţi β, până la ora actuală nu s-au descris substanţe care să blocheze selectiv subpopulaţii de receptori N_N. Din punct de vedere al relaţiei între structura chimică şi activitatea farmacologică prezintă interes mai multe substanţe deşi la ora actuală unele dintre ele se utilizează mai puţin sau chiar deloc ca medicamente. Tetraetilamoniul (TEA) este o substanţă care blochează receptorii N_N şi scoate în evidenţă elemente de fineţe ale legăturilor dintre medicament şi situsul receptor. Prin comparaţie cu tetrametilamoniul (TMA) care este un agonist al receptorilor N_N se poate deduce că la nivelul situsului receptor există nu numai un sediu anionic de care să se fixeze azotul cuaternar cationic dar şi o adâncitură în care poate pătrunde TMA care are efect agonist, dar nu poate pătrunde TEA, mai voluminos, astfel încât TEA se fixează de receptor dar nu îl activează, având în acest fel efect blocant sau antagonist competitiv. Structura chimică a hexametoniului şi pentametoniului, alte blocante ale sinapselor ganglionare, formate din două grupări cuaternare de

amoniu unite între ele printr-o catenă de şase, respectiv cinci, atomi de carbon, a permis emiterea ipotezei conform căreia distanța între sediile anionice de pe receptorii nicotinici ganglionari este aproximativ egală cu lungimea unei catene de cinci sau şase atomi de carbon. Este greu de înțeles însă de ce hexametoniul are efect blocant şi nu efect agonist devreme ce grupările sale cuaternare de amoniu ($N^+(CH_3)_3$) pot pătrunde în adâncitura existentă pe situsul receptor la fel cum pătrunde şi TMA. Mult mai probabil este ca hexametoniul să blocheze în fapt canalul de sodiu reprezentat de receptorul nicotinic decât să blocheze situsurile receptoare pentru acetilcolină şi există argumente experimentale în acest sens. Un medicament care blochează competitiv situsurile receptoare pentru acetilcolină sunt pentoliniul care are două grupări cuaternare de amoniu voluminoase, oarecum asemănător cu TEA, situate la o distanță egală cu o catenă de 5 atomi de carbon, asemănător cu pentametoniul. Alte blocante ale receptorilor nicotinici ganglionari sunt trimetafanul şi mecamilamina, structuri complexe de amine terțiare şi voluminoase, mecamilamina având în plus particularitatea că, spre deosebire de celelalte, este liposolubilă.

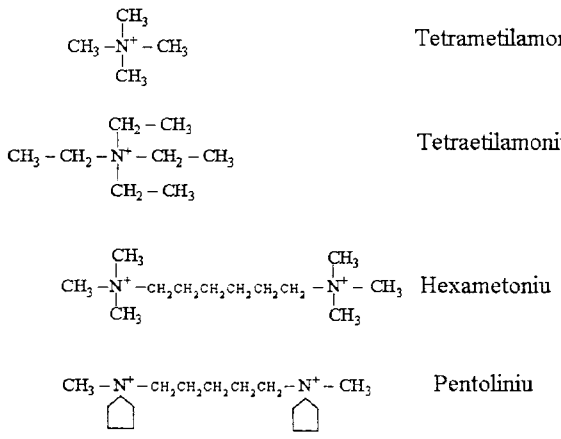


Fig. nr. 7.10. Structura chimică comparativă a tetrametilamoniului (TMA), substanță nicotinică, şi a unora dintre ganglioplegice.

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

Cele mai importante efecte ale medicamentelor ganglioplegice se manifestă asupra aparatului cardiovascular. Asupra vaselor sanguine, care sunt inervate practic exclusiv adrenergic, înlăturarea acestui control va determina

o marcată scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială produsă de aceste substanțe are o importantă componentă ortostatică. La trecerea din clinostatism în ortostatism, în mod normal, tendința de scădere a tensiunii arteriale datorată efectului gravitațional este contracarată de declanşarea unor reflexe simpatice presoare care, în mod evident, implică ganglionii vegetativi simpatici. Blocarea ganglionilor simpatici împiedică funcționarea acestor reflexe, ceea ce explică caracterul ortostatic al hipotensiunii arteriale produsă de ganglioplegice. Diminuarea, până la înlăturare a tonusului simpatic în teritoriile vasculare bogate în receptori $\beta_2$adrenergici, cum sunt cordul, creierul şi rinichii, face ca aceste medicamente să scadă irigația vasculară în aceste teritorii. Asupra cordului, la care în mod normal tonusul colinergic depăşeşte în intensitate tonusul adrenergic, ganglioplegicele produc tahicardie. La persoanele tahicardice însă, la care tonusul adrenergic este dominant, aceste medicamente produc bradicardie. În ansamblu debitul cardiac scade, probabil în principal prin scăderea întoarcerii venoase. La persoanele cu insuficiență cardiacă şi mare dilatație de cord aceste medicamente pot însă să crească debitul cardiac prin scăderea rezistenței periferice şi creşterea în acest fel a eficienței contracției miocardice. Pe de altă parte, denervarea chimică produsă de ganglioplegice determină o creştere a sensibilității cordului la catecolaminele circulante, ceea ce poate fi cauză de aritmii cardiace sau de agravare a unei cardiopatii ischemice.

Efectele acestor medicamente asupra altor aparate şi sisteme sunt mai puțin importante comparativ cu efectele cardiovasculare. Asupra aparatului digestiv, care este inervat predominant parasimpatic, ganglioplegicele au efecte asemănătoare medicamentelor parasimpatolitice. Ele diminuează tranzitul intestinal până la producerea de ileus paralitic şi, în mai mică măsură, scad secreția clorhidropeptică şi motilitatea gastrică. Asupra aparatului urinar determină creşterea tonusului sfincterului vezical şi creşterea capacității vezicii urinare întârziind micțiunea. Îngreunează de asemenea erecția şi întârzie ejacularea. Asupra ochiului produc o midriază incompletă, irisul fiind inervat atât simpatic cât şi parasimpatic, dar determină importante tulburări de acomodație prin paralizia muşchiului ciliar. Mecamilamina, singurul ganglioplegic liposolubil, poate străbate bariera hematoencefalică şi să producă efecte nervos centrale cum ar fi sedare, tremor, sau mişcări coreiforme. Celelalte ganglioplegice sunt lipsite de efecte nervos centrale.

Din punct de vedere farmacocinetic, cu excepția mecamilaminei care este liposolubilă, medicamentele ganglioplegice străbat cu dificultate membranele biologice astfel încât absorbția lor digestivă este limitată şi impredictibilă. Dacă se administrează pe cale orală scad foarte mult motilitatea gastrică, astfel încât se poate ajunge ca mai multe doze administrate succesiv să se acumuleze în stomac. Când stomacul ajunge să evacueze mai multe doze odată în intestin, absorbția intestinală a unei cantități mari de medicament poate determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale până la colaps. Aceasta face ca efectul acestor medicamente să fie impredictibil dacă se

administrează pe cale orală, existând perioade de timp fără efect alternând cu perioade de timp cu efect periculos de intens. Eliminarea lor din organism se face rapid prin excreție urinară. Mecamilamina se absoarbe mai omogen din tubul digestiv, se poate acumula în ficat și rinichi având în acest fel un efect mai constant în timp și de mai lungă durată.

Din punct de vedere terapeutic cel mai important medicament ganglioplegic este trimetafanul. Administrat intravenos el determină o scădere marcată a tensiunii arteriale care se instalează în 2–4 minute și durează mai puțin de 10 minute. Aceasta face ca efectul său să fie foarte controlabil. Medicamentul se administrează obișnuit în perfuzie intravenoasă continuă în situații în care este nevoie de o scădere marcată și rapidă a tensiunii arteriale cum ar fi crizele hipertensive majore, anevrismul disecant de aortă în criză dureroasă, realizarea unei hipotensiuni arteriale controlate pentru limitarea sângerărilor în plagă în cursul unor intervenții chirurgicale foarte sângerânde. Latența și durata foarte scurtă a efectului fac ca debitul perfuziei să fie reglat în practica clinică în funcție de efectul căutat, aducerea tensiunii arteriale la valori normale sau la valori suficient de mici pentru a limita sângerarea în plagă sau pentru a opri durerea produsă de procesul de disecție a aortei. Efectul încetează practic odată cu încetarea perfuziei. Principalele riscuri sunt cele cardiovasculare: hipotensiune arterială până la colaps, agravarea unei ischemii cerebrale sau miocardice, eventual aritmii cardiace. Aceste riscuri sunt mult diminuate de caracterul foarte controlabil al efectului medicamentului dar impun ca administrarea să se facă în mediu spitalicesc sub strictă supraveghere medicală. Alte reacții adverse nu intră practic în discuție datorită faptului că administrarea medicamentului se face pe o perioadă limitată de timp (nu putem vorbi spre exemplu de instalarea unei constipații într-o oră de perfuzie sau de hipotensiune ortostatică la bolnavul perfuzat). Mai sunt autorizate în lume preparate de pentametoniu, cu aceleași indicații ca și trimetafanul, sau de mecamilamină care se poate administra pe cale orală la bolnavi cu hipertensiune arterială foarte severă care nu răspund la alte tratamente. Utilizarea acestora din urmă este însă extrem de limitată.

7.5. Curarizantele

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

Receptorii nicotinici de tip N_M de la nivelul plăcii motorii sunt canale ionice pentru sodiu constituite prin asamblarea a 5 subunități. La formarea

unui receptor nicotinic muscular participă întotdeauna 2 subunități α alături de 3 alte subunități care pot fi β, γ, δ dau β, ε, δ. Situsul receptor pentru acetilcolină este în legătură cu subunitatea α astfel încât pe un receptor nicotinic există întotdeauna 2 situsuri receptoare pentru acetilcolină de care se pot fixa 2 molecule de acetilcolină. Foarte probabil distanța între cele două situsuri receptoare pentru acetilcolină este aproximativ egală cu lungimea unei catene de 10 atomi de carbon. Fixarea a 2 molecule de acetilcolină de receptorul nicotinic deschide canalul de sodiu activând curentul de sodiu transmembranar care produce depolarizare membranară soldată cu apariția unui potențial postsinaptic excitator. Odată deschis canalul de sodiu ramâne în stare deschisă aproximativ 1 milisecundă după care se închide automat. Terminarea efectului este datorată dispariției acetilcolinei din fanta sinaptică produsă prin difuziune și, în special, prin metabolizarea acesteia de către colinesterază. Viteza cu care colinesteraza metabolizează acetilcolina este foarte mare, apreciindu-se că acetilcolina dispare din fanta sinaptică cu un timp de înjumătățire de aproximativ 200 de microsecunde. Aceasta face ca nu toate moleculele de acetilcolină eliberate în fanta sinaptică să ajungă să se fixeze pe receptorii nicotinici postsinaptici, iar la desprinderea moleculelor de acetilcolină de pe receptorii nicotinici acestea să fie foarte rapid metabolizate astfel încât, practic, o moleculă de acetilcolină apucă să activeze un singur receptor nicotinic după care dispare din fanta sinaptică.

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

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

Leptocurarele acționează ca agoniști ai receptorilor nicotinici de tip N_M. Ele se fixează de acești receptori și îi stimulează ceea ce are drept consecință producerea unor contracții musculare care pot fi observate clinic sub forma unor fasciculații musculare. Leptocurarele diferă însă din punct de

vedere al structurii lor chimice de acetilcolină şi de aceea ele sunt metabolizate mai lent de către colinesterază astfel încât persistă mult mai multă vreme în fanta sinaptică. Aceasta face ca în cazul acestor substanţe, spre deosebire de acetilcolină, stimularea receptorilor nicotinici să fie de lungă durată. În aceste condiţii, foarte rapid stimularea musculară produsă de leptocurare este înlocuită de paralizia musculaturii respective. Fenomenul care stă la baza înlocuirii excitaţiei cu paralizia musculară nu este clar explicat. S-au încercat diverse explicaţii cum ar fi aceea conform căreia în urma stimulării prelungite a membranei postsinaptice se formează în jurul sinapsei o zonă de inhibiţie responsabilă de paralizie. Cert este că acest fenomen de paralizie a sinapsei în urma stimulării prelungite este întâlnit şi la alţi receptori nicotinici. Spre exemplu, nicotina în doze mici stimulează ganglionii vegetativi pe când în doze mari îi paralizează. Modul de acţiune al leptocurarelor, ca agonişti de lungă durată ai receptorilor nicotinici musculari, a făcut ca leptocurarele să fie numite şi **curarizante depolarizante**. Spre deosebire de curarizantele antidepolarizante efectul curarizantelor depolarizante nu este antagonizat de anticolinesterazice ci, dimpotrivă, este potenţat de acestea.

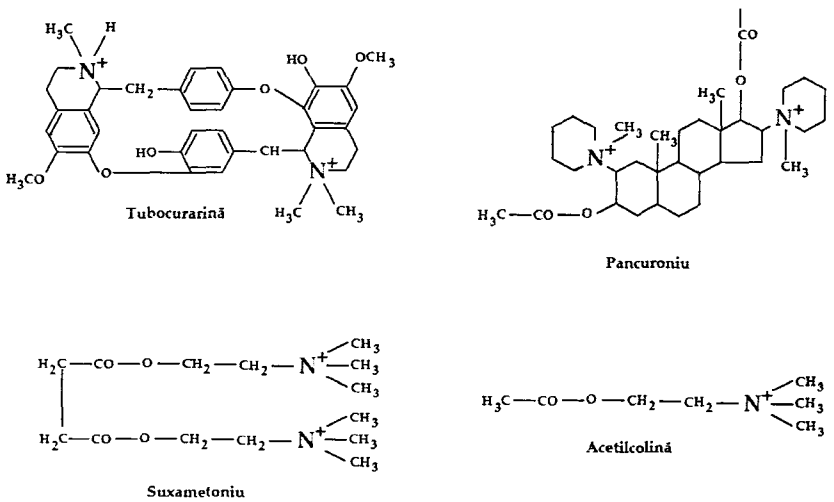


Fig. nr. 7.11.Structura chimică comparativă a unor curarizante antidepolarizante sau pahicurare (tubocurarină şi pancuroniu), a curarizantului depolarizant suxametoniu (o leptocurară) şi a acetilcolinei. Sunt evidenţiate în mod special grupările cuaternare de amoniu.

Paraliza musculaturii striate produsă de medicamentele curarizante nu interesează în egală măsură toate grupele musculare. În general muşchii mai bine inervaţi, responsabili de efectuarea mişcărilor fine, sunt mai puternic influenţaţi decât muşchii mai puţin bine inervaţi. Aceasta face ca paralizia musculaturii striate să se instaleze într-o anumită ordine, începând cu muşchii feţei, gâtului şi mâinii, continuând cu muşchii membrelor, ulterior muşchii

trunchiului, apoi muşchii intercostali, ultimul muşchi paralizat fiind diafragmul. Paralizia muşchiului diafragm poate determina moartea prin asfixie. Totuşi, dacă se menţin condiţii de respiraţie artificială până la dispariţia efectului curarizant, revenirea de sub efectul curarizantelor se face în principiu fără consecinţe. Raportul între intensitatea paralizării muşchilor gâtului şi intensitatea paralizării diafragmului este întotdeauna supraunitar şi poate fi considerat o măsură a siguranţei terapeutice a acestor medicamente.

Pentru unele din aceste medicamente selectivitatea faţă de receptorii N_M nu este absolută, ceea ce face ca aceste medicamente să blocheze în oarecare măsură şi receptorii N_N de la nivelul ganglionilor vegetativi şi să aibă deci efect ganglioplegic. Aceasta are drept consecinţă scăderea tensiunii arteriale, ceea ce constituie o reacţie nedorită. De asemenea unele pahicurare pot prezenta proprietăţi histaminoeliberatoare. Creşterea cantităţii de histamină eliberată în organism poate fi cauză de bronhospasm, scăderea suplimentară a tensiunii arteriale cu tahicardie, eventual erupţii cutanate asemănătoare cu cele alergice.

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

Curarizantele **se utilizează** în principal în anesteziologie pentru a produce paralizia musculaturii striate necesară intervenţiei chirurgicale, în special în intervenţiile pe abdomen şi torace. Relaxarea musculară produsă de aceste medicamente permite scăderea necesarului de anestezice generale, ceea ce creşte siguranţa actului anestezic şi chirurgical. De obicei, pentru anestezia generală propriu-zisă se utilizează pahicurare care au o latenţă de acţiune ceva mai lungă dar durata efectului este prelungită, pe când leptocurarele, care au o latenţă extrem de scurtă (un minut) iar efectul este de foarte scurtă durată (10 minute) se utilizează pentru a facilita intubarea pacientului. Se mai pot utiliza de asemenea în alte situaţii clinice care impun o relaxare a musculaturii striate în afara anesteziei generale din cursul intervenţiilor chirurgicale. Spre exemplu, pot fi utilizate pentru relaxarea musculară în scopul reducerii unor fracturi vechi. Pot fi utilizate pentru relaxarea musculaturii respiratorii la bolnavii care necesită respiraţie asistată pentru perioade relativ lungi de timp în scopul scăderii rezistenţei opuse de cuşca toracică la respiraţia asistată. Se pot utiliza pentru tratamentul unor stări tetanice deosebite. Sau, în fine, pot

fi utilizate pentru diminuarea disconfortului produs de convulsii în cazul tratamentului electroconvulsivant (spre exemplu în depresia psihotică). Leptocurarele se pot utiliza de asemenea pentru a facilita intubaţia traheală când aceasta se impune în alte condiţii decât pentru anestezia generală.

Curarizantele sunt considerate medicamente cu puţine reacţii adverse dar riscul asfixiei produse prin paralizia musculaturii respiratorii face ca aceste medicamente să nu fie utilizate decât în condiţii de spitalizare, în secţii special amenajate şi dotate corespunzător, şi de către personal medical calificat în acest sens (în general medici specializaţi în anestezie şi terapie intensivă).

Pahicurarele produc paralizia a musculaturii striate care se instalează în aproximativ 5–6 minute şi durează, în funcţie de medicament, între 30–60 de minute. Efectul lor este, cel puţin parţial, antagonizat de anticolinesterazice cum ar fi neostigmina. Dacă se impune administrarea de neostigmină, de exemplu în caz de supradozare, este de preferat ca neostigmina să se asocieze cu atropină pentru a contracara efectele muscarinice ale neostigminei şi a limita astfel efectele nedorite ale neostigminei (a se vedea 7.6. Anticolinesterazicele). **Tubocurarina** (d-tubocurarina) este primul curarizant cunoscut şi este alcaloidul conţinut în curara. Pe lângă efectul curarizant medicamentul prezintă de asemenea efecte ganglioplegice şi proprietăţi histaminoeliberatoare. Aceasta face ca medicamentul să prezinte reacţii adverse cum ar fi hipotensiune arterială, tahicardie, bronhospasm sau erupţii cutanate, ceea ce limitează considerabil utilizarea acestui curarizant. **Galamina** (flaxedil) este o pahicurară de sinteză, cu potenţă mai mică decât tubocurarina, dar care prezintă mult mai slab exprimate efecte ganglioplegice şi histaminoeliberatoare. Provoacă în schimb tahicardie, probabil printr-un mecanism parasimpatolitic, iar uneori poate produce creşterea presiunii arteriale. **Pancuroniul** (pavulon) este de asemenea un curarizant de sinteză, cu potenţă mai mare decât galamina şi cu foarte slabe efecte ganglioplegice şi histaminoeliberatoare. Totuşi, chiar şi pancuroniul poate produce fenomene histaminice cum ar fi bronhospasm sau erupţii cutanate. Poate produce de asemenea tahicardie şi creşterea tensiunii arteriale, probabil prin stimularea ganglionilor vegetativi simpatici. Alte pahicurare includ medicamente precum rocurium, mivacurium, atracurium, cisatracurium, veracurium, etc. Ele se aseamănă în mare celorlalte curarizante antidepolarizante şi pot prezenta de asemenea, deşi rar, reacţii adverse cardiovasculare sau fenomene de bronhospasm şi erupţii cutanate.

Dintre **leptocurare** practic singurul medicament utilizat la ora actuală este **suxametoniul** (succinilcolina). Din punct de vedere chimic substanţa este compusă din 2 molecule de acetilcolină unite la capătul opus grupării cuaternare de amoniu astfel încât prezintă două grupări cuaternare de amoniu unite printr-un lanţ de 10 atomi, chiar dacă nu toţi sunt atomi de carbon (doi dintre ei sunt atomi de oxigen). Aceasta este în foarte bună concordanţă cu proprietăţile agoniste asupra receptorilor nicotinici musculari ale acestei substanţe. Pe de altă parte structura chimică foarte asemănătoare cu cea a acetilcolinei face ca acest medicament să fie metabolizat foarte rapid în sânge

de către pseudocolinesterază. În aceste condiţii efectul medicamentului se instalează foarte repede, latenţa paraliziei musculare fiind de aproximativ un minut, paralizia musculaturii striate este precedată de contracţii musculare vizibile clinic uneori sub forma unor fasciculaţii musculare, iar durata efectului este foarte scurtă, de aproximativ 10 minute. Există unele persoane care prezintă deficit genetic în pseudocolinesterază. Aceste persoane metabolizează foarte greu medicamentul ceea ce face ca efectul suxametoniului să fie foarte intens şi de lungă durată, dozele terapeutice obişnuite putând să determine o paralizie a muşchilor respiratori, inclusiv a diafragmului, periculoasă. Utilizarea suxametoniului în condiţii de siguranţă (în condiţii de spitalizare, în secţii specializate şi dotate corespunzător cu posibilităţi de respiraţie asistată, şi de către personal medical competent) limitează foarte mult consecinţele apneei toxice. Există şi posibilitatea dozării pseudocolinesterazei serice înaintea deciziei de a se administra suxametoniul, dar frecvenţa deficitului genetic în pseudocolinesterază este atât de mică încât, practic, dozarea pseudocolinesterazei serice nu se justifică din punct de vedere economic. Fasciculaţiile musculare produse de suxametoniu pot fi cauză de dureri musculare ulterioare actului curarizării (postanestezice). De asemenea, activitatea musculară exagerată produsă de suxametoniu înaintea instalării paraliziei musculare poate determina eliberarea unor cantităţi mari de potasiu din fibra musculară striată şi creşterea potasemiei. Există autori care afirmă că aceste fenomene ar putea fi combătute, cel puţin parţial, prin administrarea de curarizante antidepolarizante înaintea administrării de suxametoniu. Totuşi, dacă se administrează în prelabil curarizante anidepolarizante, dozele de suxametoniu necesare curarizării convenabile sunt în general cu 30–50% mai mari. Suxametoniul se utilizează în principal pentru a facilita intubaţia traheală, cel mai adesea în vederea unei anestezii generale, dar şi în alte condiţii care împun o astfel de manevră. În caz de supradozare singura măsură care poate fi luată este menţinerea respiraţiei asistate până la dispariţia efectului medicamentului. După cum se arăta mai sus anticolinesterazicele nu antagonizează efectul suxametoniului ci dimpotrivă, îl amplifică.

7.6. Anticolinesterazicele

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

Acetilcolinesteraza (AchE) este enzima care degradează acetilcolina din fanta sinaptică având un rol extrem de important în terminarea efectului farmacologic al acetilcolinei. În esență degradarea acetilcolinei se desfășoară în două etape. Într-o primă etapă are loc hidroliza moleculei de acetilcolină, eliberarea colinei și fixarea covalentă a grupării acetil de enzimă sub formă de acetil-AchE. În a doua etapă are loc desfacerea legăturii covalente dintre gruparea acetil și AchE cu reactivarea enzimei. Întregul proces se desfășoară extrem de rapid necesitând aproximativ 150 microsecunde (μsec.). Unele din substanțele anticolinesterazice sunt **esteri ai acidului carbamic**. Astfel sunt spre exemplu ezerina, care are structură aminică și neostigmina, care are structură cuaternară de amoniu. Și aceste substanțe sunt hidrolizate de AchE în mod similar acetilcolinei, numai că, de această dată, din proces rezultă carbamil-AchE. Defacerea legăturii covalente dintre gruparea carbamil și enzimă este un proces mult mai dificil care necesită un timp îndelungat, în general în jur de 2–6 ore. Pe toată această perioadă cât enzima este carbamilată, AchE este inactivă. O a doua grupă de substanțe anticolinesterazice, numite **organofosforice**, au structură de dialchilfosforil. La fel ca în cazurile precedente aceste substanțe sunt hidrolizate de AchE, din proces rezultând dialchilfosforil-AchE. Desfacerea legăturii covalente dintre gruparea dialchilfosforil și enzimă este extrem de dificilă necesitând uneori sute de ore, perioadă în care enzima este inactivă. Reactivarea AchE necesită un timp atât de îndelungat încât dispariția efectului organofosforicelor are loc practic prin sinteza de noi molecule de AchE. Există unele substanțe numite **oxime**, cum ar fi **obidoxima** și **pralidoxima**, care accelerează procesul de desfacere a legăturii covalente dintre gruparea dalchilfosforil și AchE. Aceasta reactivează enzima, motiv pentru care oximele mai sunt cunoscute și sub numele de **reactivatori de colinesterază** și pot fi utile în tratamentul intoxicației cu organofosforice. Efectul oximelor depinde de forma radicalilor alchil. Astfel spre exemplu acești reactivatori sunt mult mai activi față de dimetilfosforil decât față de dietilfosforil. În timp este posibil ca radicalul dialchilfosforil să piardă o grupare alchil, ceea ce împiedică efectul oximelor. Acest proces de creștere a rezistenței față de efectul oximelor este denumit de obicei proces de îmbătrânire. De asemenea oximele nu influențează procesul de desfacere a altor radicali fixați pe AchE, cum ar fi de pildă radicalul carbamil. În fine există un al treilea tip de substanțe anticolinesterazice cu structură de **alcooli cuaternari de amoniu**, care nu prezintă o grupare esterică, cum este spre exemplu edrofoniul. Aceste substanțe nu sunt lizate de enzimă dar se fixează reversibil de AchE de același situs ca și acetilcolina împiedicând prin competiție fixarea acetilcolinei de enzimă. Efectul lor este de foarte scurtă durată. În baza acestor mecanisme de acțiune se poate aprecia că unele anticolinesterazice, cum sunt alcoolii cuaternari de amoniu și carbamații, au un efect de scurtă durată, pe când compușii organofosforici au un efect de foarte lungă durată. Prin tradiție anticolinesterazicele cu durată scurtă de acțiune sunt numite și **anticolinesterazice reversibile**, pe când anticolinesterazicele cu durată foarte

lungă de acțiune sunt numite și **anticolinesterazice ireversibile**, deși termenii reversibil și ireversibil nu corespund întru totul realității, cel puțin din punct de vedere chimic.

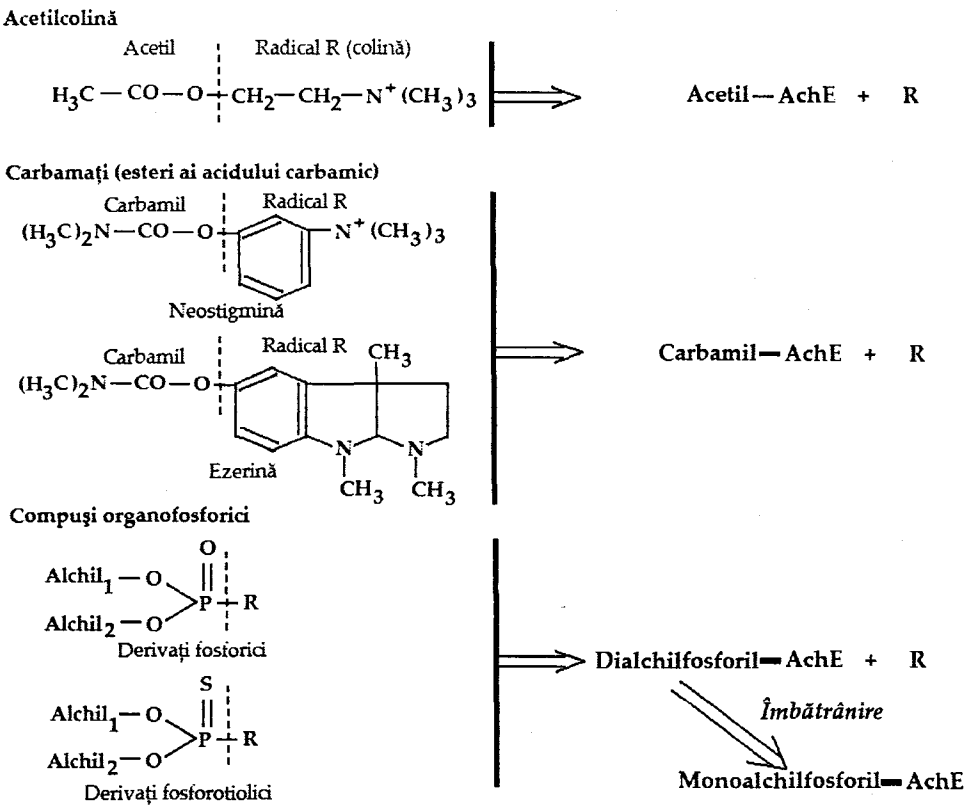


Fig. nr. 7.12. Structura chimică a principalelor grupe de substanțe anticolinesterazice comparativ cu structura chimică a acetilcolinei. În coloana din dreapta este prezentat schematic modul în care aceste substanțe sunt degradate de acetilcolinesterază (AchE) și implicit modul în care aceste substanțe inhibă AchE, precum și procesul de îmbătrânire a AchE supusă acțiunii organofosforicelor (a se vedea textul).

Farmacocinetica acestor medicamente depinde în mare măsură de polaritatea moleculei dar și de mecanismul de acțiune, deoarece, după cum s-a văzut mai sus, în fapt mecanismul lor de acțiune este în egală măsură și o modalitate de metabolizare a acestor substanțe. Substanțele cu structură cuaternară de amoniu, cum este neostigmina, străbat cu dificultate membranele biologice. Ele se absorb cu dificultate din tubul digestiv și nu străbat bariera hematoencefalică. Dispariția lor din organism se face în principal prin metabolizare atât de către AchE în cadrul mecanismului lor de acțiune farmacodinamică, cât și de către alte colinesteraze din sânge. Durata efectului este corelată în bună măsură cu persistența substanței în organism. Substanțele nepolare cum sunt ezerina și compușii organofosforici străbat cu ușurință

membranele biologice, se absorb digestiv şi străbat bariera hematoencefalică. Substanţele organofosforice se absorb extrem de bine indiferent de calea de asministrare, orală, respiratorie, cutanată sau mucoasă, şi pătrund extrem de bine în creier. Eliminarea lor din organism se face prin metabolizare de către AchE şi de către alte esteraze din sânge. Durata efectului ezerinei depinde în bună măsură de persistenţa substanţei în organism. Durata efectului organofosforicelor este de obicei mult mai lungă decât persistenţa substanţei în organism, durata efectului acestor substanţe depinzând de timpul necesar reactivării AchE.

Efectele farmacodinamice ale acestor substanţe depind de mulţi factori care ţin atât de organism cât şi de particularităţile farmacodinamice şi farmacocinetice ale substanţei. Inhibarea activităţii AchE are drept consecinţă acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică şi creşterea persistenţei acesteia la locul de acţiune. Aceasta face ca substanţele anticolinesterazice să prezinte efecte colinergice la nivelul tuturor sinapselor care utilizează acetilcolina ca neurotransmiţător. Efectele vor fi în principiu cu atât mai intense cu cât tonusul colinergic este mai intens în structurile respective. Structurile care sunt practic întotdeauna influenţate de către toate anticolinesterazicele sunt musculatura striată (efecte nicotinice prin acumularea de acetilcolină la placa motorie), tubul digestiv şi vezica urinară (efecte muscarinice). În funcţie de substanţă şi de doză pot să apară însă şi alte efecte colinergice. Medicamentele cu structură cuaternară de amoniu, cum este neostigmina, au mai puţine şi mai slab exprimate efecte sistemice şi nu prezintă efecte nervos centrale, cele mai intense efecte ale neostigminei fiind la nivelul musculaturii striate şi tubului digestiv. Medicamentele liposolubile, cum sunt ezerina şi organofosforicele prezintă o gamă foarte largă de efecte sistemice precum şi efecte nervos centrale, ceea ce le creşte toxicitatea. Compuşii organofosforici, care au o durată de acţiune incomparabil mai lungă decât ezerina, au efecte mult mai intense şi de mai lungă durată decât ezerina ceea ce le creşte extrem de mult toxicitatea. Toxicitatea acestor substanţe este atât de mare încât nu pot fi utilizate ca medicamente, ele fiind interesante numai din punct de vedere toxicologic.

Utilizarea acestor substanţe depinde de particularităţile lor farmacodinamice, farmacocinetice şi toxicologice. Neostigmina este una din cele mai puţin toxice anticolinesterazice şi se poate utiliza ca medicament pe cale sistemică, în principal pentru tratamentul *miasteniei gravis* dar şi în alte situaţii clinice cum ar fi cele care impun o creştere a tranzitului intestinal, o creştere a activităţii vezicii urinare, sau pentru tratamentul intoxicaţiei cu curarizante antidepolarizante. Edrofoniul are un efect de foarte scurtă durată şi este utilizat sistemic pentru diagnosticul funcţional al *miasteniei gravis* şi în cardiologie pentru tratamentul tahicardiei paroxistice supraventriculare. Ezerina, datorită liposolubilităţii ei prezintă mult mai frecvente şi grave reacţii adverse decât neostigmina sau edrofoniul astfel încât nu poate fi utilizată sistemic, deşi efectul său este tot reversibil ca şi în cazul neostigminei. Ezerina se utilizează

în instilații conjunctivale pentru tratamentul glaucomului. Tacrina şi donepezilul sunt anticolinesterazice care străbat cu uşurință bariera hematoencefalică şi, aparent, prezintă oarecare selectivitate față de AchE cerebrală, ceea ce permite utilizarea lor pentru tratamentul bolii Alzheimer (a se vedea 14. Medicația bolii Alzheimer). În fine anticolinesterazicele organofosforice sunt foarte liposolubile, pătrund cu uşurință în majoritatea țesuturilor şi organelor şi au un efect de foarte lungă durată, ceea ce face ca toxicitatea lor să fie extrem de mare. Ele nu se pot utiliza ca medicamente. Unele se utilizează ca insecticide iar altele au fost sintetizate ca substanțe toxice de luptă.

Anticolinesterazicele cu durată scurtă de acțiune, numite şi **anticolinesterazice reversibile** au ca principali reprezentanți neostigmina, edrofoniul, şi ezerina.

Neostigmina creşte disponibilul de acetilcolină la nivelul sinapselor colinergice având în acest fel efecte colinomimetice. Aceste efecte se manifestă în primul rând la nivelul musculaturii striate, tubului digestiv şi vezicii urinare.

La nivelul musculaturii striate creşterea disponibilului de acetilcolină şi a persistenței acetilcolinei în fanta sinaptică neuromusculară facilitează transmisia sinaptică colinergică. Aceasta permite utilizarea acestui medicament pentru tratamentul *miasteniei gravis*, boală datorată scăderii numărului de receptori N_M, probabil printr-un mecanism imunologic, şi caracterizată printr-o oboseală musculară patologică. Administrarea neostigminei înlătură manifestările clinice ale miasteniei. Efectul este atât de caracteristic încât medicamentul poate fi utilizat şi ca test diagnostic. Dacă un astfel de test diagnostic este pozitiv tratamentul cu neostigmină este pe o durată lungă de timp şi asigură o activitate a musculaturii striate apropiată de normal, fără să influențeze însă evoluția bolii. Uneori la neostigmină se asociază alte medicamente de natură să influențeze evoluția bolii, cum ar fi cortizoni sau medicamente imunosupresoare, dar aceste medicamente, deşi ar putea influența evoluția bolii, practic nu influențează simptomatologia acesteia aşa cum o face neostigmina. Neostigmina este medicamentul esențial pentru tratamentul miasteniei.

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

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

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

Alte efecte ale neostigminei sunt de asemenea colinergice şi pot consta în bronhospasm, creşterea secreţiei bronşice, bradicardie, scăderea vitezei de conducere atrioventriculare şi mai puţin scăderea forţei de contracţie a miocardului (ventriculii nu sunt practic inervaţi vagal). Acestea se constituie în general ca reacţii adverse. De asemenea neostigmina este contraindicată relativ în astmul bronşic şi unele boli cardiace cum ar fi blocul atrioventricular sau bradicardia.

Este de remarcat că efectele neostigminei asupra musculaturii striate sunt produse de către acetilcolină prin intermediul receptorilor nicotinici N_M pe când celelalte efecte discutate sunt produse prin intermediul receptorilor muscarinici (M). Aceasta face ca blocarea receptorilor muscarinici prin atropină să antagonizeze efectele neostigminei asupra tubului digestiv, aparatului urinar, bronhiilor şi cordului, fără să influenţeze efectele asupra musculaturii striate. În aceste condiţii uneori este utilă asocierea neostigminei cu atropină în tratamentul *miasteniei gravis* sau ca decurarizant, ceea ce creşte semnificativ suportabilitatea neostigminei.

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

Edrofoniul are în principiu aceleaşi efecte cu neostigmina dar de durată mult mai scurtă ceea ce nu permite utilizarea acestui medicament ca tratament de fond al *miasteniei gravis*. De asemenea şi pentru celelalte indicaţii discutate la neostigmină edrofoniul este considerat neavantajos tot datorită duratei scurte de acţiune. Edrofoniul poate fi însă foarte util pentru diagnosticul funcţional al *miasteniei gravis*, administrarea sa intravenoasă înlăturând (de obicei spectaculos) simptomatologia caracteristică acestei boli. Dacă testul la edrofoniu este pozitiv tratamentul de fond al miasteniei se face însă tot cu neostigmină. Edrofoniul este uneori preferat neostigminei ca test diagnostic tocmai datorită duratei scurte a efectului ceea ce îl face mai suportabil decât

neostigmina în caz de test negativ. Edrofoniul este de asemenea utilizat uneori pentru tratamentul (oprirea crizei) tahicardiei paroxistice supraventriculare. Administrarea sa intravenoasă, prin creşterea disponibilului de acetilcolină la nivelul cordului, determină modificări de aceeaşi natură cu manevrele vagale, a căror eficacitate este bine documentată în oprirea unei tahicardii paroxistice supraventriculare, dar foarte probabil efectul edrofoniului este mult mai intens decât efectul unei manevre vagale.

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

Anticolinesterazicele cu durată lungă de acţiune, cu structură **organofosforică** numite de asemenea **anticolinesterazice ireversibile** sunt atât de toxice încât nu se pot utiliza ca medicamente. Ele prezintă numai interes toxicologic. Unele, cum ar fi parationul sau malationul, se utilizează ca insecticide. Altele au fost sintetizate în timpul celui deal doilea război mondial ca substanţe toxice de luptă. Astfel sunt somanul, sarinul şi tabunul, studiate de germani, sau diizopropil fluorofosfatul (DFP), studiat de americani şi englezi, numite uneori impropriu gaze toxice de luptă, toxice nervoase, sau gaze nervoase, deşi sunt lichide volatile.

Intoxicaţia acută este posibilă, în principiu, accidental, în cazul personalului care utilizează necorespunzător astfel de insecticide, în caz de război (deşi prin convenţiile internaţionale sunt interzise astfel de mijloace de luptă) sau dacă se utilizează în scop terorist. Liposolubilitatea foarte mare face ca aceste substanţe să se absoarbă foarte bine pe orice cale de administrare, inclusiv prin tegumente şi mucoase. De asemenea pătrund foarte bine în creier. Persoana intoxicată prezintă fenomene colinergice generalizate de o mare gravitate, intoxicaţia fiind letală. Tipic bolnavul este în comă, prezintă hipotensiune arterială cu bradicardie, pupilele sunt miotice şi prezintă hipersecreţie abundentă a tuturor glnadelor exocrine: hipersudoraţie, hiperlacrimaţie, sialoree, rinoree, bronhoree, etc. Tubul digestiv este stimulat prezentând diaree, uneori cu incontinenţă fecală şi urinară. Poate prezenta fasciculaţii musculare şi chiar convulsii care ulterior pot evolua către paralizia musculaturii striate. În funcţie de cantitatea de toxic din organism simptomatologia poate fi exprimată parţial.

Tratamentul intoxicaţiei cu organofosforice presupune măsuri specifice şi măsuri generale. Cea mai importantă măsură specifică constă în administrarea de atropină în doze foarte mari. Cel mai adesea se administrează injecţii

intravenoase cu 1–2 mg atropină repetate la fiecare 5–10 minute până la apariția fenomenelor de atropinizare (spre exemplu midriaza). Atropina înlătură toate manifestările muscarinice ale intoxicației şi are importanță vitală în tratamentul acestei intoxicații. O altă măsură specifică constă în administrarea de reactivatori de colinesterază (oxime) care sunt utili şi necesari dar probabil importanța lor este mai mică decât importanța atropinei în această terapie. Oximele trebuiesc administrate precoce, înaintea instalării fenomenului de îmbătrânire. Dintre măsurile generale un loc important îl ocupă înlăturarea toxicului prin mijloace adaptate căii de pătrundere a toxicului în organism. Întrucât cel mai adesea toxicul pătrunde prin tegumente sau mucoase, un loc important îl ocupă înlăturarea îmbrăcămintii şi spălarea tegumentelor (şi a părului capului). Poate să fie nevoie de asemenea de spălături gastrice în funcție de situație. Alte măsuri terapeutice se aplică în funcție de necesități: aspirație traheobronşică sau chiar respirație asistată, menținerea tensiunii arteriale, anticonvulsivante, etc. Aprecierea generală este că acestă intoxicație este letală dacă nu se tratează, dar este tratabilă.

8. Sistemul adrenergic

Sistemul adrenergic cuprinde neurotransmiţătorii adrenalină şi noradrenalină împreună cu totalitatea structurilor care sintetizează, utilizează şi distrug aceşti neurotransmiţători.

Adrenalina şi noradrenalina sunt catecolamine, formate dintr-un nucleu catecolic (ortodifenol) legat de o grupare aminică printr-o catenă de 2 atomi de carbon, sintetizate la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice neuroefectoare, în sistemul nervos central şi în glanda medulosuprarenală. Sinteza acestor catecolamine porneşte în citoplasma celulelor din glanda medulosuprarenală sau în terminaţiile adrenergice de la aminoacidul tirozină. Sub influenţa enzimei tirozinhidroxilază tirozina dobândeşte un nou oxidril la nucleu fenolic transformânduse astfel în dioxifenilalanină (dopa), aminoacid care sub influenţa enzimei dopadecarboxilază pierde gruparea carboxil, transformânduse în dopamină. Aproximativ jumătate din dopamina astfel formată este captată în granulele de depozit unde poate suferi acţiunea enzimei dopamin β–hidroxilază (DBH) transformându-se în noradrenalină numită şi norepinefrină, substanţă care poate dobândi o grupare metil la azotul aminic sub acţiunea enzimei feniletanolamin-N-metiltransferază, transformându-se în acest fel în adrenalină, numită şi epinefrină. Sinteza se poate opri la dopamină, adrenalină sau noradrenalină în funcţie de bagajul enzimatic al fiecărei celule în parte.

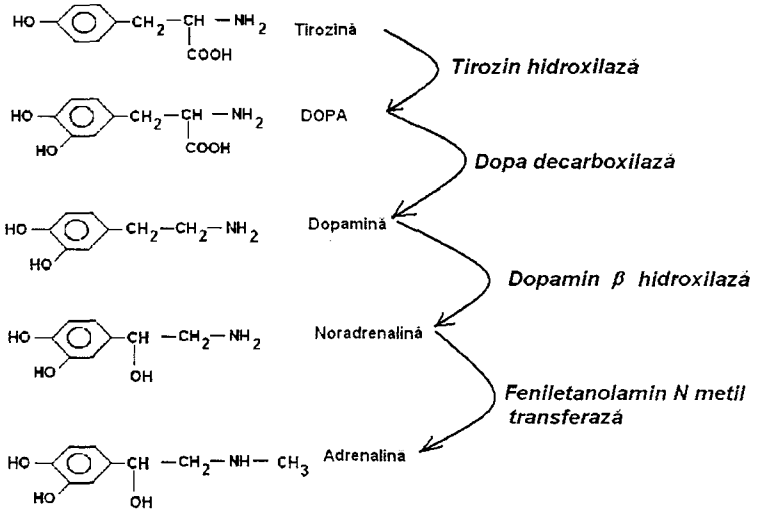


Fig. nr. 8.1. Schema sintezei catecolaminelor

Tirozinhidroxilaza pare să fie o enzimă limitantă a capacității de sinteză a catecolaminelor. Stimularea nervilor adrenergici crește activitatea acestei enzime astfel încât prin stimulare repetată crește cantitatea de catecolamine conținute în terminațiile acestor nervi. La nivelul majorității terminațiilor simpatice periferice neuroefectoare sinteza se oprește la noradrenalină. La nivelul glandei medulosuprarenale în foarte multe celule sinteza poate merge până la adrenalină. În aceste celule noradrenalina formată în granulele de depozit sub influența dopamin β hidroxilazei este eliberată în citoplasmă, probabil prin difuziune simplă, unde se transformă în noradrenalină care ulterior este captată în granulele de depozit. Aceasta face să existe cantități mici de adrenalină și în citoplasma acestor celule nu numai în granulele de depozit. Se apreciază că glanda medulosuprarenală sintetizează catecolamine sub forma unui amestec care conține aproximativ 80% adrenalină și 20% noradrenalină. În unele sinapse periferice, și mai ales în sistemul nervos central, sinteza se oprește la dopamină. În sistemul nervos central există însă și sinapse care utilizează ca neurotransmițători adrenalina sau noradrenalina. Toate sinapsele care utilizează ca neurotransmițători adrenalina sau noradrenalina se numesc **sinapse adrenergice** pe când sinapsele care utilizează ca neurotransmițător dopamina se numesc **sinapse dopaminergice**. Granulele care depozitează adrenalină sau noradrenalină sunt numite granule cu miez dens și ele sunt în general de dimensiuni relativ mici (450 Å) la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice și de dimensiuni mari (1000–1500 Å) la nivelul celulelor glandei medulosuprarenale. Adrenalina sau noradrenalina este depozitată în granulele de depozit împreună cu DBH, ATP, acid ascorbic și unele peptide, printre care enkefaline sau neuropeptida Y, și provine prin sinteză sau prin recaptare a noradrenalinei sau adrenalinei din citoplasmă, aceasta din urmă provenind din recaptarea neurotransmițătorului eliberat în fanta sinaptică.

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

Terminarea efectului catecolaminelor este datorată dispariției acestor catecolamine de la locul de acțiune. La dispariția catecolaminelor participă procese de difuziune pasivă, recaptare şi metabolizare. **Difuziunea** este probabil un proces important în terminarea efectului catecolaminelor ca de altfel în terminarea efectului oricărui neurotransmițător. **Recaptarea** este considerată una din cele mai importante modalități de înlăturare a catecolaminelor de la locul de acțiune. La nivelul terminațiilor nervilor adrenergici există un mecanism specific de recaptare care transportă aceşti neurotransmițători din fanta sinaptică în citoplasma terminației adrenergice. Mecanismul prezintă o mare specificitate pentru noradrenalină şi adrenalină fiind mult mai puțin activ față de alte catecolamine cum ar fi, spre exemplu, izoprenalina. Catecolaminele ajunse în citoplasma terminației adrenergice sunt recaptate printr-un alt mecanism în granula de depozit unde refac depozitele de catecolamine. Catecolaminele care nu au fost recaptate din citoplasmă în granulele de depozit sunt metabolizate în citoplasmă. La nivelul altor membrane decât cele ale terminațiilor adrenergice există un alt mecanism de captare a catecolaminelor care este foarte activ față de izoprenalină dar mai puțin activ față de noradrenalină şi adrenalină. Acest mecanism nu este important pentru terminarea efectului catecolaminelor eliberate în fantele sinaptice dar este probabil important în dispariția catecolaminelor circulante, eliberate din glanda medulosuprarenală sau administrate ca medicamente. **Metabolizarea** este de asemenea un mecanism important de limitare a persistenței catecolaminelor eliberate în fanta sinaptică, eliberate de glanda medulosuprarenală în circulație sau recaptate în citoplasma diverselor celule. Catecolaminele pot fi metabolizate prin intermediul a 2 enzime, una care oxidează molecula, numită monoamino-oxidază (MAO) şi alta care trensferă o grupare metil la oxidrilul fenolic din poziția 3 a nucleului catecolic numită catecol-O-metiltransferază (COMT). MAO este o enzimă mitocondrială şi acționează primordial asupra catecolaminelor din citoplasma terminațiilor adrenergice transformând noradrenalina în acid dihidroximandelic pe când COMT acționează în primul rând în fanta sinaptică transformând noradrenalina în normetanefrină. În final acidul dihidromandelic, format sub acțiunea MAO, suferă acțiunea COMT iar normetanefrina, formată sub acțiunea COMT, suferă acțiunea MAO, în ambele cazuri formându-se acidul dihidroximandelic numit şi acid vanililmandelic. Acidul vanililmandelic se eliberează prin urină şi poate fi dozat, valorile sale urinare reprezentând un marker al intensității activității adrenergice.

Receptorii adrenergici fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteine G (a se vedea 1.2. Tipurile morfofuncționale de receptori farmacologici) şi au fost bine caracterizați atât din punct de vedere al paticularităților chimice de fixare specifică a unor anumiți agoniști şi antagoniști specifici, cât şi din punct de vedere al structurii lor moleculare stabilită în bună măsură prin clonare. Inițial au fost descrise două tipuri de receptori adrenergici notați cu α şi β. Apoi sa constatat că există 2 tipuri de receptori α adrenergici, unii postsinaptici notați cu α_1 şi alții presinaptici

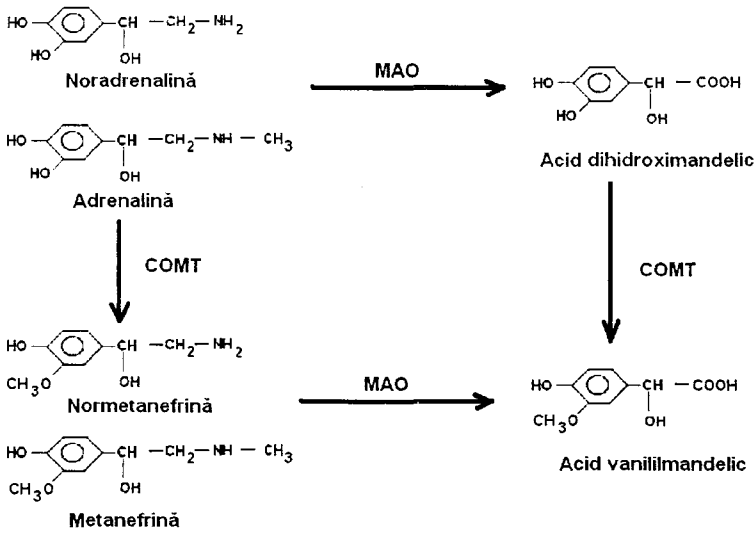


Fig. nr. 8.2. Principalele căi de metabolizare a catecolaminelor.
MAO = monoaminoxidaza; COMT = catecol-O-metil transferaza.

notați cu α_2. Cercetările ulterioare au demonstrat că receptorii α_2 nu există exclusiv presinaptic ci există și receptori α_2 postsinaptici și chiar extrasinaptici și că populațiile de receptori α_1 și α_2 adrenergici nu sunt omogene existând cel puțin 3 tipuri de receptori α_1 adrenergici, notați cu α_{1A}, α_{1B} și α_{1D}, și cel puțin 3 tipuri de receptori α_2 adrenergici, notați cu α_{2A}, α_{2B} și α_{2C}. La rândul lor receptorii β adrenergici sunt și ei de mai multe tipuri. Până la ora actuală au fost descrișI receptori β_1, β_2, β_3 și se discută de asemenea de existența unui al patrulea tip de receptor β adrenergic notat β_4. Receptorii β adrenergici sunt cuplați cu proteina Gs acționând prin creșterea concentrației intracelulare a AMPc pe când receptorii α_2 sunt cuplați cu proteina Gi acționând prin scăderea AMPc intracelular. Receptorii α_1 sunt cuplați cu proteina Gq acționând în principal prin stimularea fosfolipazei C și creșterea producției intracelulare de inozitol trifosfat și diacilglicerol cu mărirea consecutivă a concentrației intracelulare de calciu. Frecvent însă proteina Gq cu care sunt cuplați receptorii α_1 stimulează fosfolipaza A_2 activând în acest fel formarea de derivați ai acidului arahidonic (a se vedea 25. Influențarea sistemului eicosanoid).

Efectele stimulării acestor receptori sunt foarte diferite, adesea contradictorii. Stimularea receptorilor α_1 produce în principal vasoconstricție, la care se adaugă scăderea secreției bronșice, scăderea motilității digestive, contracția sfincterului vezical, creșterea motilității uterine, contracția capsulei splinei, piloerecție, contracția mușchiului radiar al irisului, iar din punct de vedere metabolic crește glicogenoliza și gluconeogeneza și scade secreția de insulină. Stimularea receptorilor β_1 adrenergici crește activitatea inimii sub toate aspectele (crește contractilitatea, conductibilitatea, excitabilitatea și frecvența sinusală) și stimulează secreția de renină la nivelul zonei

juxtaglomerulare a rinichiului. Stimularea receptorilor β_2 adrenergici produce vasodilatație, bronhodilatație, relaxează musculatura vezicii urinare și uterului, stimulează forța musculaturii striate și produce tremor, iar din punct de vedere metabolic crește gluconeogeneza și glicogenoliza, crește secreția de insulină. Receptorii β_3 și β_4 sunt încă insuficient caracterizați dar ei intervin cu precădere în reglarea metabolismului lipidic. Receptorii α_2 sunt situați în principal pe membrana presinaptică iar stimularea lor scade eliberarea de noradrenalină în fanta sinaptică, acesta fiind un important mecanism de *feedback* prin intermediul căruia catecolaminele își autolimitează eliberarea în fanta sinaptică. Din aceste considerente receptorii α_2 sunt considerați autoreceptori. Există și receptori α_2 postsinaptici, care produc spre exemplu vasoconstricție, și extrasinaptici, spre exemplu la nivelul trombocitelor unde sunt implicați în procesul de agregare plachetară.

În afara sistemului de autoreglare constituit de receptorii α_2 adrenergici presinaptici, sinapsele adrenergice sunt supuse și altor importante **mecanisme de autoreglare**. După cum se arăta mai sus stimularea de durată a terminațiilor adrenergice crește activitatea tirozinhidroxilazei crescând în acest fel depozitele presinaptice de catecolamine. Pe de altă parte cel puțin receptorii β adrenergici par să sufere importante procese de desensibilizare. Stimularea prelungită a acestor receptori prin agoniști specifici determină scăderea eficacității acestor agoniști. Această desensibilizare pare să se producă în 3 etape. Prima etapă și care poate fi inițiată chiar după numai câteva ore, constă într-o fosforilare a ansei 3 intracelulare a receptorului, ceea ce împiedică cuplarea acestuia cu proteina G specifică. Într-o etapă ulterioară are loc un proces de internalizare a receptorilor β adrenergici astfel încât aceștia nu mai expun pe suprafața extracelulară a membranei celulare situsul receptor de care să se fixeze agonistul specific. În fine într-o a treia etapă are loc o scădere a densității acestor receptori (reglare *down*) foarte probabil prin scăderea sintezei lor. Succesiunea exactă a evenimentelor care stau la baza proceselor de internalizare și de scădere a densității receptorilor nu sunt clar precizate.

Efectele agoniștilor endogeni, adrenalina și noradrenalina, asupra organismului depind de selectivitatea lor față de unii sau alții din acești receptori și de densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici în fiecare organ în parte. Astfel spre exemplu adrenalina este o substanță care are efecte agoniste asupra tuturor tipurilor de receptori. Efectele acestei substanțe vor depinde numai de densitatea diferitelor tipuri de receptori în diferite aparate sau sisteme. La nivelul vaselor sanguine din teritoriul cutanat, mucos și splanchnic, unde există o densitate mare de receptori α_1 adrenergici adrenelina va determina vasoconstricție pe când la nivelul vaselor sanguine din mușchii striați, de la nivelul rinichiului, vaselor coronare și cerebrale există o densitate mai mare a receptorilor β_2 adrenergici decât α_1 adrenergici și adrenalina va produce vasodilatație. În acest fel adrenalina reorientează circulația sângelui de la nivelul pielii și organelor interne către musculatura striată, cord și creier, fenomene la care se adaugă creșterea activității inimii (efect β_1 adrenergic) și

creşterea volemiei prin contracţia capsulei splinei (efect α adrenergic), creând astfel condiţii optime pentru a face faţă unui *stress* fizic. Tensiunea arterială maximă creşte, în special prin creşterea activităţii inimii şi prin creşterea volemiei, tensiunea arterială minimă şi rezistenţa periferică scad uşor, ca urmare a vasodilataţiei, iar tensiunea arterială medie creşte. Trebuie menţionat de asemenea că adrenalina, fiind în primul rând un hormon eliberat în sânge de glanda medulosuprarenală şi mai puţin un neurotransmiţător, cel puţin în periferie, acţionează asupra tuturor receptorilor adrenergici atât sinaptici cât şi extrasinaptici, cum ar fi receptorii β_2 adrenergici de la nivelul bronhiilor care sunt foarte puţin inervate simpatic. În mare, efectele adrenalinei sunt tipice pregătirii pentru o luptă fizică de natură să permită unui animal să facă faţă unui pericol. Aparatul cardiovascular este stimulat în sensul creşterii activităţii inimii, creşterii tensiunii arteriale, creşterii volemiei, toate de natură să permită o mai bună irigare a ţesuturilor, sângele este reorientat dinspre ţesutul cutanat şi organele interne, a căror activitate nu este imperios necesară în astfel de condiţii, către muşchii striaţi inimă şi creier, în principiu solicitate în lupta fizică, bronhiile sunt dilatate şi respiraţia este accelerată pentru o mai bună oxigenare a ţesuturilor, pupilele devin midriatice pentru a face faţă inclusiv în condiţii de luminozitate scăzută, pielea devine palidă, se instalează piloerecţie, iar din punct de vedere nervos central creşte starea de excitaţie, creşte reflexivitatea, uneori se instalează anxietate care, în anumite limite, este mobilizatoare. Noradrenalina, cea de-a doua catecolamină naturală caracteristică sistemului adrenergic este practic lipsită de efecte β_2 adrenergice iar efectele β_1 sunt neglijabile, substanţa prezentând în principal efecte α adrenergice. Efectele sale se vor manifesta corespunzător receptorilor pe care acţionează. Noradrenalina va prezenta în primul rând efecte α adrenergice, efectele β_2 vor lipsi iar efectele β_1 vor fi contracarate de sisteme de contrareglare. Astfel noradrenalina nu produce niciodată vasodilataţie ci produce în toate teritoriile vasculare vasoconstricţie, intensitatea vasoconstricţiei fiind mai mare în teritoriile mai bogate în receptori α adrenergici şi produce de asemenea creşterea volemiei prin contracţia capsulei splinei. În aceste condiţii noradrenalina creşte atât tensiunea arterială sistolică cât şi pe cea diastolică iar rezistenţa vasculară periferică creşte ca urmare a vasoconstricţiei. Vasoconstricţia declanşează de obicei creşterea reflexă a tonusului parasimpatic (vagal) astfel încât inima nu este de obicei stimulată, nu se produce tahicardie, chiar dimpotrivă, uneori poate să apară bradicardie.

Acest sistem poate fi influenţat chimic la foarte multe nivele. Eliberarea catecolaminelor în fanta sinaptică poate fi crescută prin medicamente precum efedrina sau amfetaminele, care cresc disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică, şi poate fi scăzută prin medicamente precum guanetidina, care scade acest disponibil. Eliberarea noradrenalinei în fanta sinaptică poate fi modificată de asemenea prin manipularea selectivă a receptorilor α_2 presinaptici, agoniştii selectivi ai acestori receptori, cum este clonidina putând să scadă eliberarea de catecolamine în fanta sinaptică şi să scadă astfel disponibilul de catecolamine

în fanta sinaptică. Recaptarea catecolaminelor din fanta sinaptică în citoplasma terminației adrenergice poate fi și ea inhibată prin medicamente cum ar fi cocaina sau unele antidepresive așa-numite triciclice. Și aceste substanțe cresc disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică. La fel fac și medicamentele care inhibă metabolizarea catecolaminelor cum sunt antidepresivele inhibitoare de monoaminooxidază (antidepresive IMAO). La nivelul granulei de depozit există posibilitatea inhibării recaptării catecolaminelor din citoplasma terminației adrenergice în granula de depozit, de exemplu prin rezerpină. Dacă nu mai este posibil acest transport, se epuizează depozitele presinaptice de catecolamine iar sinapsele adrenergice își diminuează funcționalitatea. În fine există posibilitatea acționării specifice asupra receptorilor adrenergici cu medicamente agoniste sau cu medicamente antagoniste sau blocante, Toate aceste medicamente pot stimula sau bloca una sau mai multe categorii de receptori adrenergici fiind mai mult sau mai puțin selective.

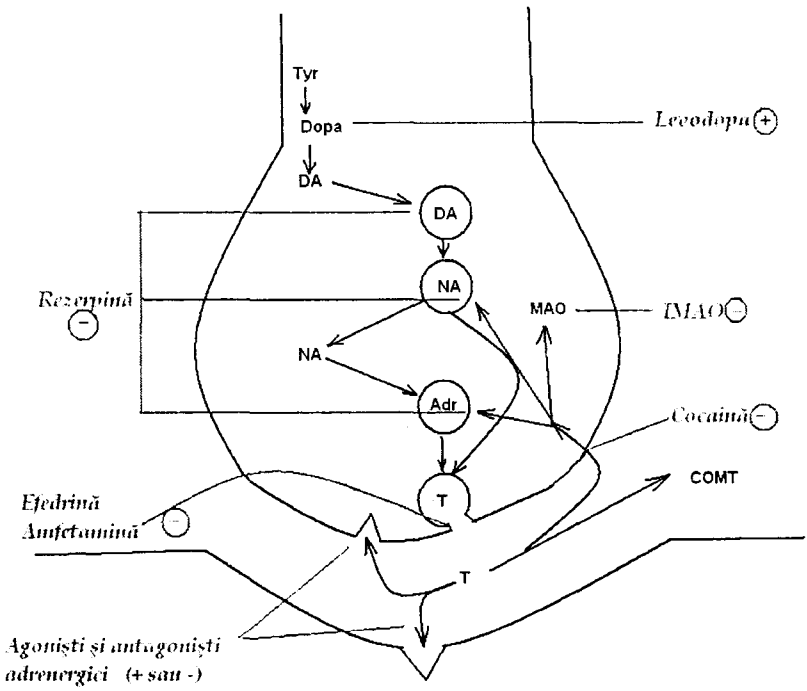


Fig. nr. 8.3. Schema funcțională a sinapsei adrenergice și principalele modalități de influențare farmacologică a sinapsei. Tyr = tirozină, DA = dopamină, NA = noradrenalină, Adr. = adrenalină, T = neurotransmițător (adrenalină sau noradrenalină, după caz), MAO = monoaminoxidaza, COMT = catecolOmetil transferaza, = inhibă, + = stimulează.

Medicamentele care acționează agonist asupra receptorilor adrenergici se apreciază că au efecte comparabile cu stimularea sistemului nervos vegetativ simpatic și de aceea se mai numesc și simpatomimetice directe. Aceleași efecte asemănătoare cu stimularea sistemului nervos simpatic se obțin și prin

creşterea disponibilului de catecolamine în fanta sinaptică prin medicamente cum ar fi cele care cresc eliberarea de catecolamine sau împiedică recaptarea sau metabolizarea acestora. Aceste medicamente care acționează simpatomimetic prin intermediul catecolaminelor endogene se numesc simpatomimetice indirecte. Medicamentele care blochează receptorii adrenergici, având în vedere că există un tonus adrenergic în organism, au efecte asemănătoare înlăturării controlului simpatic asupra organismului, motiv pentru care se numesc medicamente simpatolitice sau blocante adrenergice. Medicamentele care scad disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică, cum ar fi cele care împiedică eliberarea neurotransmițătorului în fanta sinaptică sau cele care blochează recaptarea neurotransmițătorului din citoplasma terminației adrenergice în granula de depozit epuizând depozitele de catecolamine, au efecte asemănătoare simpatoliticelor dar, acționând prin intermediul catecolaminelor endogene, se numesc simpatolitice indirecte (mai rar), neurosimpatolitice (frecvent) sau blocante ale terminațiilor simpatice (mai agreat în ultima vreme). Unele din medicamentele care influențează activitatea adrenergică se utilizează în special pentru efectele lor nervos centrale, mediate desigur tot prin intermediul sistemului adrenergic, dar la nivel cerebral. Astfel sunt în primul rând medicamentele antidepresive triciclice care inhibă recaptarea neurotransmițătorului din fanta sinaptică în granula de depozit şi medicamentele antidepresive IMAO care inhibă monoaminoxidaza. Aceste medicamente se discută de obicei la capitolele corespunzătoare efectelor lor nervos centrale şi mai puțin ca medicamente aparținnd domeniului adrenergic.

8.1. Simpatomimeticele

Medicamentele simpatomimetice sunt substanțe chimice care stimulează, direct sau indirect, toți sau numai unii din receptorii adrenergici reproducând astfel, în oarecare măsură, efectele stimulării sistemului nervos simpatic. În fapt însă efectele acestor medicamente se exercită asupra tuturor receptorilor pe care acționează, indiferent dacă aceştia sunt receptori sinaptici sau extrasinaptici, dacă aparțin sistemului nervos simpatic, sistemului endocrin sau sistemului nervos central, cu condiția ca substanțele respective să pătrundă la locul unde sunt situați aceşti receptori.

Simpatomimeticele directe, numite uneori şi adrenomimetice, sunt substanțe care au afinitate față de receptorii adrenergici şi prezintă activitate intrinsecă față de aceştia. Efectul lor este antagonizat de medicamentele blocante ale receptorilor adrenergici dar este de regulă crescut de medicamentele care cresc disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică, cum ar fi medicamentele care împiedică recaptarea sau metabolizarea catecolaminelor (cocaină, antidepresive triciclice, antidepresive IMAO) sau medicamentele care favorizează eliberarea catecolaminelor în fanta sinaptică (efedrină, amfetamină). De asemenea, efectul acestor medicamente este potențat de medicamentele care scad disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică

cum ar fi medicamentele care inhibă eliberarea neurotransmiţătorilor adrenergici (guanetidina) sau medicamentele care epuizează depozitele de catecolamine (rezerpina). Prin scăderea disponibilului de catecolamine în fanta sinaptică se produc modificări adaptative care cresc sensibilitatea structurilor postsinaptice la catecolamine, ceea ce explică această potenţare a efectului simpatomimeticelor directe. Tot o astfel de potenţare a efectului simpatomimeticelor directe produc şi medicamentele ganglioplegice prin acelaş mecanism de creştere a sensibilităţii structurilor postsinaptice.

Simpatomimeticele indirecte, numite uneori şi neurosimpatomimetice sau stimulante ale terminaţiilor simpatice, acţionează asupra receptorilor adrenergici prin intermediul noradrenalinei endogene. Aceste medicamente cresc disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică, fie prin favorizarea eliberării acestora în fanta sinaptică (efedrina, amfetamina), fie prin împiedicarea recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică în citoplasma terminaţiei adrenergice (cocaină, antidepresive triciclice), fie prin împiedicarea metabolizării lor (antidepresive IMAO). Şi efectul acestor medicamente este antagonizat de medicamentele blocante ale receptorilor adrenergici. De asemenea, după cum se arăta mai sus, efectul lor este crescut de medicamentele simpatomimetice directe. Efectul simpatomimeticelor indirecte este însă antagonizat de medicamentele care scad disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică indiferent de mecanismul prin care se produce scăderea acestui disponibil.

Din punct de vedere chimic majoritatea simpatomimeticelor sunt derivaţi de **feniletilamină**, având în structura lor chimică un nucleu fenolic legat de o grupare aminică printr o catenă de 2 atomi de carbon. În diverse poziţii ale acestei structuri chimice de bază pot exista diverşi radicali substituiţi ceea ce influenţează comportamentul farmacodinamic şi farmacocinetic al moleculei.

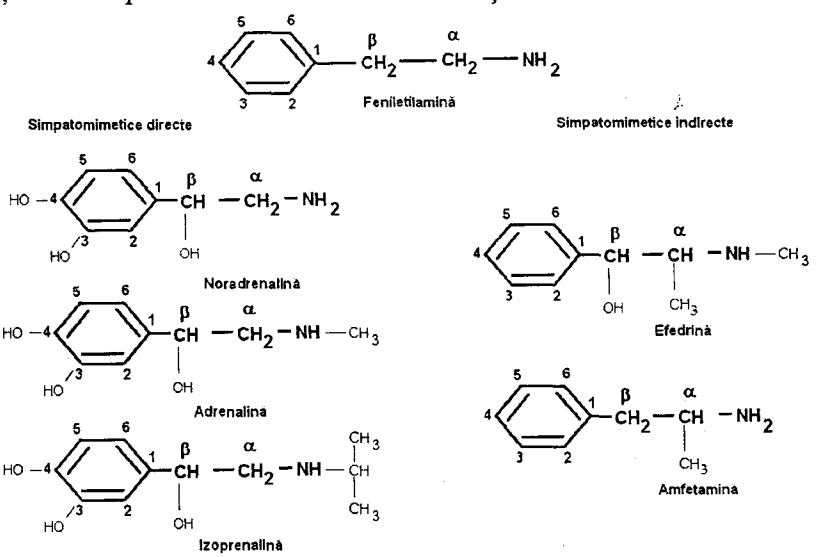


Fig. nr. 8.4. Structura chimică comparativă a feniletilaminei şi a câtorva simpatomimetice directe şi indirecte

Din punct de vedere al **relației structură chimică proprietăți farmacodinamice**, prezența a 2 radicali oxidril (OH) în pozițiile 3 și 4 ale nucleului benzenic, care transformă nucleul benzenic în nucleu catecolic, este esențială pentru afinitatea și activitatea intrinsecă a medicamentelor respective față de receptorii adrenergici. Lipsa a cel puțin unuia din acești oxidrili diminuează până la anulare efectele simpatomimetice. Spre exemplu, efedrina prezintă efecte simpatomimetice directe practic neglijabile. Prezența sau nu a unui radical la azotul aminic și volumul acestui radical este de natură să diferențieze între subtipurile de receptori adrenergici. Practic prezența unui radical la azotul aminic crește efectele β adrenergice, iar cu cât acest radical este mai voluminos cu atât sunt intensificate efectele β și în special efectele β_2. Astfel, spre exemplu, noradrenalina care nu are nici un substituent la azotul aminic este practic lipsită de efecte β_2 iar efectele β_1 sunt slabe, adrenalina care are un substituent metil, prezintă activitate practic egală față de toți receptorii adrenergici, izoprenalina care are un substituent izopropil, deci mai voluminos, prezintă efecte β atât de intense încât efectele α sunt neglijabile, iar simpatomimeticele selective față de receptorii β_2 prezintă un radical și mai voluminos decât radicalul izoprenalinei. Prezența unui oxidril la carbonul din poziția β a lanțului etil accentuează efectele moleculei asupra tuturor receptorilor. În fine prezența unui metil la carbonul din poziția α a lanțului etil conferă proprietatea de a crește eliberarea catecolaminelor din depozite în fanta sinaptică.

Din punct de vedere **al relației structură chimică proprietăți farmacocinetice,** oxidrilul din poziția 3 a nucleului catecolic este locul unde acționează COMT, enzima care metabolizează catecolaminele. De asemenea oxidrilii fenolici sunt atacați și de alte enzime cum ar fi unele sulfataze intestinale. Aceasta face ca medicamentele cu structură catecolaminică să aibă o persistență de foarte scurtă durată în organism și să fie inactive dacă se administrează pe cale orală. O parte din cantitatea administrată este metabolizată în interiorul tubului digestiv de către sulfataze intestinale, iar o altă parte este metabolizată după absorbție la nivelul ficatului, organ foarte bogat în COMT. Pe de altă parte oxidrilii fenolici conferă polaritate moleculei, ceea ce împiedică moleculele respective să traverseze membrane biologice. Aceasta contribuie suplimentar la lipsa de eficacitate a acestor medicamente dacă se administrează pe cale orală (nu se absorb) și face ca aceste medicamente să prezinte foarte puține efecte nervos centrale, deoarece nu străbat bariera hematoencefalică. Medicamentele lipsite de oxidrilii fenolici se absorb digestiv, au o persistență de mai lungă durată în organism și prezintă efecte nervos centrale. Același efect de creștere a polarității moleculei îl are și oxidrilul din poziția β a lanțului etil al moleculei. Gruparea aminică prezintă de asemnea importanță farmacocinetică deoarece această grupare este locul de acțiune al MAO astfel încât medicamentele respective au o durată scurtă de acțiune. Prezența unui radical metil la carbonul din poziția α protejază însă molecula

de acțiunea MAO și de aceea medicamentele care prezintă un astfel de substituent au o persistență de mai lungă durată în organism.

Existența unor astfel de relații între structura chimică și proprietățile farmacologice a permis sinteza unei game relativ largi de medicamente simpatomimetice cu proprietăți relativ diferite și cu particularități farmacologice. În funcție de proprietățile lor farmacologice se pot distinge simpatomimetice cu spectru larg de acțiune, care acționează practic asupra tuturor receptorilor adrenergici, și simpatomimetice selective care acționează numai asupra anumitor subpopulații ale acestor receptori.

Adrenalina prezintă 2 oxidrili fenolici, o grupare metil la azotul aminic și o grupare oxidril la carbonul din poziția β. Aceasta face ca această substanță să acționeze **asupra tuturor receptorilor adrenergici**, având deci un spectru larg de acțiune. Efectele medicamentului asupra diverselor teritorii se manifestă în funcție de densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici. Asupra teritoriilor vasculare bogate în receptori α adrenergici adrenalina prezintă predominant efecte α adrenergice, pe când asupra teritoriilor bogate în receptori β adrenergici adrenalina prezintă predominent efecte β adrenergice. Asupra sistemului nervos central efectele adrenalinei sunt slab exprimate deoarece, fiind polară, substanța pătrunde foarte puțin prin bariera hematoencefalică în sistemul nervos central. Asupra aparatului cardiovascular adrenalina prezintă vasoconstricție în teritoriile subcutanat, splanchnic și renal și vasodilatație în teritoriile muscular, cardiac și cerebral, volumul sanguin crește prin contracția capsulei splenice și mobilizarea rezervelor sanguine, cordul este stimulat, cu creșterea forței de contracție a miocardului, tahicardie, creșterea vitezei de conducere a impulsului la nivelul cordului și creșterea excitabilității fibrei miocardice, toate acestea antrenând o creștere a consumului de oxigen al miocardului. Tensiunea arterială medie crește în special pe baza creșterii tensiunii arteriale sistolice, tensiunea arterială diastolică și rezistența vasculară periferică înregistrând o ușoară scădere. La nivelul aparatului respirator adrenalina produce bronhodilatație. La nivelul sistemului nervos central se produce o creștere moderată a excitabilității uneori cu stare de anxietate.

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

Utilizarea terapeutică a adrenalinei este limitată datorită spectrului larg de acțiune, efectelor brutale și duratei scurte de acțiune. Principala indicație a medicamentului o constituie șocul anafilactic în care adrenalina contracarează

principalele manifestări ale acestei condiții patologice: redresează tensiunea arterială, înlătură bronhospasmul și descongestionează prin vasoconstricție mucoasa laringotraheobronșică. În acest fel, adrenalina prezintă practic efecte inverse histaminei, substanța endogenă esențială în patogenia producerii șocului anafilactic, deși mecanismul de acțiune al adrenalinei este absolut altul decât mecanismul de acțiune al histaminei. O altă indicație a adrenalinei o constituie criza de astm bronșic în care medicamentul se administrează prin injecție subcutanată. În această boală adrenalina acționează prin bronhodilatația β_2 adrenergică la care se adaugă descongestionarea mucoasei bronșice, ca urmare a vasoconstricției α adrenergice. De asemenea medicamentul mai poate fi util în administrarea locală ca antihemoragic, cînd poate limita sângerarea în plagă ca urmare a vasoconstricției, dacă se aplică topic la locul sângerării. Tot pentru efectul său vasoconstrictor local, adrenalina se utilizează relativ frecvent pentru limitarea absorbției unor medicamente de la locul injectării. Cel mai adesea în acest scop adrenalina se asociază la anestezice locale cărora, limitându-le absorbția de la locul injectării, le prelungește durata de acțiune.

Reacțiile adverse ale adrenalinei sunt numeroase și mai ales frecvente și grave. Cele mai grave reacții adverse sunt cele cardiovasculare. Creșterea tensiunii arteriale poate determina accidente vasculare cerebrale, creșterea excitabilității cordului poate fi cauză de artitmii cardiace severe, inclusiv fibrilație ventriculară, creșterea consumului de oxigen al miocardului poate determina agravarea unei cardiopatii ischemice, inclusiv declanșarea unui infarct miocardic. Alte reacții adverse care pot să apară sunt mai puțin severe (comparativ cu cele precedente) și constau în paloare, tremor al extremităților, durere în hipocondrul stâng, ca urmare a contracției capsulei splinei, tremor al extremităților, anxietate, agitație psihomotorie.

Noradrenalina prezintă de asemenea 2 oxidrili fenolici și un oxidril în poziția β a lanțului etil, dar nu prezintă substituent la azotul aminic. Aceasta face ca noradrenalina să fie practic lipsită de efecte β_2 adrenergice, efectele β_1 adrenergice să fie slabe, **principalele efecte ale acestei substanțe fiind efectele α adrenergice**.

Asupra aparatului cardiovascular noradrenalina produce vasoconstricție în toate teritoriile, efectul fiind mai intens în teritoriile mai bogate în receptori α adrenergici decât în cele în care densitatea acestor receptori este mai mică, dar fără să producă vasodilatație. Determină de asemenea contracția capsulei splinei și creșterea volemiei. Efectele asupra cordului sunt fie neglijabile, ca urmare a contracarării efectelor β_1 adrenergice slabe de creșterea reflexă a tonusului vagal, fie, dacă există contrareglare vagală excesivă și efectele asupra cordului sunt predominent de natură vagală, se poate produce chiar bradicardie. Tensiunea arterială crește, atât cea sistolică cât și cea diastolică, dar crește mai puțin consumul de oxigen al miocardului. În mod evident, noradrenalina, lipsită de efecte β_2 adrenergice, nu prezintă efecte bronhodilatatoare.

Din punct de vedere farmacocinetic, prezența oxidrililor fenolici, a oxidrilului din poziția β și a grupării aminice, face ca medicamentul să fie

inactiv în administrare orală şi să nu străbată bariera hematoencefalică dacă se administrează injectabil.

Medicamentul se utilizează în principal pentru tratamentul stărilor de hipotensiune arterială acută şi şoc, cînd se administrează în perfuzie intravenoasă.

Dopamina este de asemenea o catecolamină, dar lipsită de gruparea oxidril din poziţia β a lanţului etil. Aceasta face ca substanţa să aibă foarte slabe efecte asupra receptorilor adrenergici. La doze mici medicamentul acţionează în principal asupra unor receptori specifici, numiţi **receptori dopaminergici**, care sunt diferiţi de receptorii adrenergici, sunt prezenţi la nivel splanchnic şi renal şi mai ales în sistemul nervos central (a se vedea 13. Antipsihoticele şi 20. Antiparkinsonienele). În periferie, prin intermediul receptorilor dopaminergici dopamina produce vasodilataţie în teritoriul splanchnic şi renal. În doze mai mari medicamentul poate stimula de asemenea receptorii β_1 adrenergici crescând activitatea cordului. Iar în doze şi mai mari stimulează şi receptorii α adrenergici crescând foarte mult tensiunea arterială. Medicamentul se utilizează în cazuri selecţionate de şoc când se administrează în perfuzie intravenoasă, de obicei în doze mai mici decât cele care stimulează receptorii α adrenergici.

Izoprenalina este o catecolamină de sinteză care la gruparea aminică are un substituent izopropil. Prezenţa unui radical voluminos la gruparea aminică creşte atât de mult efectele β adrenergice încât efectele α adrenergice devin neglijabile astfel încât izoprenalina este practic un agonist selectiv al receptorilor β adrenergici, atât β_1 cât şi β_2.

Efectele medicamentului se manifestă asupra acelor organe care prezintă o densitate remarcabilă a receptorilor β adrenergici. Asupra bronhiilor izoprenalina prezintă un intens efect bronhodilatator. Asupra cordului izoprenalina are efecte stimulante producând creşterea forţei de contracţie a miocardului, a vitezei de conducere atrioventriculare, a excitabilităţii fibrei miocardice şi a frecvenţei sinusale. Creşterea forţei de contracţie şi a frecvenţei cordului se însoţesc de creşterea consumului de oxigen al miocardului. Asupra vaselor izoprenalina produce vasodilataţie în teritoriile bogate în receptori β_2 adrenergici. În ceea ce priveşte tensiunea arterială scade mult tensiunea arterială diastolică şi rezistenţa periferică, creşte puţin tensiunea arterială sistolică, dar tensiunea arterială medie creşte.

Din punct de vedere farmacocinetic, prezenţa oxidrililor fenolici, a oxidrilului din poziţia β a lanţului etil şi a grupării aminice face ca medicamentul să fie inactiv pe cale orală, să pătrundă puţin prin bariera hematoencefalică şi să aibă o persistenţă scurtă în organism. Există totuşi unele diferenţe de ordin farmacocinetic între adrenalină şi noradrenalină pe de o parte şi izoprenalină pe de altă parte. Dacă adrenalina şi noradrenalina sunt eliminate din organism în principal prin recaptare în terminaţiile adrenergice şi mai puţin în alte celule, izoprenalina este eliminată din organism în prencipal prin recaptare în alte celule decât terminaţiile adrenergice, ceea ce face ca

persistența în organism a izoprenalinei să fie de durată ceva mai lungă decât în cazul catecolaminelor naturale.

Izoprenalina se utilizează în principal ca antiastmatic când se preferă administrarea sa pe cale inhalatorie sau pe cale sublinguală pentru a se administra direct la locul de acțiune sau, respectiv, pentru a se scurtcircuita tubul digestiv şi ficatul. În ultima vreme este însă din ce în ce mai puțin utilizată fiind depăşită terapeutic de simpatomimeticele β_2 selective mai bine suportate. O altă posibilă utilizare a izoprenalinei este pentru tratamentul tulburărilor de conducere atrioventriculare (pentru creşterea vitezei de conducere atrioventriculară), şi în stările de şoc când medicamentul se administrează pe cale intravenoasă.

Principalele reacții adverse ale izoprenalizei sunt cele legate de stimularea excesivă a cordului. Creşterea frecvenței cordului şi a forței de contracție a miocardului se însoțeşte de o marcată creştere a consumului de oxigen al miocardului care poate agrava o cardiopatie ischemică până la declanşarea unui infarct miocardic acut. Creşterea excitabilității miocardului poate fi cauză de aritmii care pot merge până la fibrilație ventriculară. Alte reacții adverse sunt tahicardie, palpitații, tremor al extremităților, agitație psihomotorie, anxietate.

Simpatomimeticele β_2 selective sunt un grup de medicamente care prezintă un radical la gruparea aminică mai voluminos decât radicalul izopropil, ceea ce creşte intensitatea efectelor β_2 adrenergice atât de mult încât celelalte efecte devin neglijabile, aceste medicamente acționând în principal asupra receptorilor β_2 adrenergici. Astfel sunt medicamente precum salbutamolul, fenoterolul, orciprenalina, terbutalina, etc.

Simpatomimeticele β_2 selective au ca principal efect farmacodinamic bronhodilatația, ceea ce permite utilizarea lor pentru tratamentul astmului bronşic. Produc de asemenea vasodilatație prin stimularea receptorilor β_2 adrenergici de la nivelul vaselor sanguine.

Din punct de vedere farmacocinetic nu toate aceste medicamente prezintă oxidrili fenolici astfel încât unele din ele sunt active şi în administrare orală (a se vedea 45.1. Simpatomimeticele bronhodilatatoare).

Principala utilizare a acestor medicamente o reprezintă tratamentul astmului bronşic fiind utile în această boală datorită bronhodilatației β_2 adrenergice. Spre deosebire de adrenalină care are şi efecte α adrenergice, aceste medicamente nu descongestionează însă mucoasa bronşică. Mai mult decât atât, în cazurile severe de astm bronşic în care bronhodilatația nu este suficient de operantă, vasodilatația β_2 adrenergică poate să fie mult mai importantă decât bronhodilatația, ceea ce poate declanşa un fenomen de dezechilibru între ventilație şi perfuzie la nivel pulmonar de natură să agraveze hipoxia şi hipercapnia. De asemenea, unele din aceste medicamente, cu precădere cele care se administrează pe cale orală, pot fi utile pentru tratamentul contracțiilor uterine dureroase la femeia gravidă, prin scăderea contractilității uterine, fenomen de asemenea β_2 adrenergic.

Medicamentele β_2 adrenergice selective sunt mult mai bine suportate decât simpatomimeticele neselective. Reacțiile adverse cardiace sunt de foarte mică intensitate, aceste medicamente neacționând asupra receptorilor β_1 adrenergici de la nivelul cordului. Totuşi, un grad de stimulare a cordului se întâlneşte şi în cazul acestor medicamente, deoarece, urmare a vasodilatației β_2 adrenergice sistemice, este stimulat tonusul simpatic prin intermediul căruia este crescută activitatea cardiacă. Alte reacții adverse care pot fi întâlnite în cursul administrării acestor medicamente sunt tremorul extremităților, creşterea excitabilității sistemului nervos central, eventual anxietate. Pentru limitarea cât mai mult a reacțiilor adverse sistemice, dar şi pentru creşterea eficacității lor, în tratamentul astmului bronşic se preferă administrarea acestor medicamente pe cale inhalatorie.

Simpatomimeticele β_1 selective au puțini reprezentanți. Cel mai important este dobutamina, substanță care, administrată în perfuzie intravenoasă, stimulează inima sub toate aspectele, fără să producă alte efecte adrenergice de tip α sau β_2. Creşte mult forța de contracție a miocardului, şi mai puțin frecvența cardiacă, ceea ce determină o creştere importantă a debitului cardiac însoțită de obicei de o creştere remarcabilă a fluxului sanguin coronarian. Probabil datorită acestei creşteri semnificative a fluxului sanguin coronarian creşterea necesarului de oxigen al miocardului este mai mică decât în cazul altor simpatomimetice. Medicamentul se utilizează terapeutic în diverse stări de şoc, în special şoc cardiogen, când se administrează în perfuzie intravenoasă.

Simpatomimeticele α_2 selective sunt oarecum diferite de celelalte simpatomimetice. Prin stimularea receptorilor α_2 postsinaptici aceste medicamente ar trebui să producă vasoconstricție pe când prin stimularea receptorilor α_2 presinaptici ar trebui să scadă eliberarea catecolaminelor în fanta sinaptică şi să aibă în fapt efecte simpatolitice indirecte sau neurosimpatolitice. Cel mai important medicament agonist selectiv al receptorilor α_2 adrenergici este clonidina care a fost dezvoltată inițial ca vasoconstrictor în aplicare locală la nivelul mucoasei nazale. Administrată pe cale intravenoasă determină o creştere a tensiunii arteriale de scurtă durată urmată de o scădere a tensiunii arteriale de lungă durată. Administrată pe cale orală determină de la început o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale. În scăderea tensiunii arteriale produsă de clonidină intervine de asemenea o scădere a tonusului simpaticului periferic, ca urmare a stimulării unor receptori adrenergici din sistemul nervos central (a se vedea 41.1.1. Inhibitoarele simpatice prin acțiune centrală). Clonidina se utilizează în special în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Simpatomimeticele indirecte acționează prin creşterea disponibilului de catecolamine în fantele sinaptice, având în acest fel efecte practic asupra tuturor receptorilor adrenergici, aşa cum au şi catecolaminele endogene.

Efedrina este un alcaloid dintr-o serie de plante printre care *Ephedra vulgaris*, cunoscută din antichitate. Din punct de vedere chimic se aseamănă

cu adrenalina, cu deosebirea că nu prezintă oxidrili catecolici şi are un substituent metil la carbonul din poziţia α a lanţului etil. Lipsa oxidrililor catecolici face ca substanţa să nu prezinte practic efecte simpatomimetice directe iar prezenţa grupării metil la carbonul din poziţia α face ca efedrina să elibereze catecolaminele din depozite. Din punct de vedere farmacocinetic polaritatea moleculei este mică, conferită numai de oxidrilul din poziţia β a lanţului etil, lipsa oxidrililor fenolici o face rezistentă la sulfataze şi la COMT iar prezenţa metilului în poziţia α o face rezistentă la acţiunea MAO. Aceasta presupune ca efedrina să fie eficace în administrare orală şi să străbată bariera hematoencefalică. Administrată pe cale orală sau injectabilă efedrina prezintă practic toate efectele adrenalinei dar de mai mică intensitate şi de durată mai lungă, la care se adaugă efecte nervos centrale, în special stare de creştere a excitabilităţii, înlăturarea oboselii, insomnie, anxietate. Medicamentul este puţin utilizat astăzi. Principala utilizare medicală o constituie probabil ca decongestiv al mucoasei nazale în administrare locală. Efectul este rapid şi intens dar administrarea repetată la intervale scurte de timp determină o anulare a eficacităţii, fenomen cunoscut sub numele de tahifilaxie şi datorat probabil epuizării depozitelor de catecolamine. În trecut efedrina se mai utiliza de asemenea în tratamentul astmului bronşic, boală în care avea avantajul administrării orale. Astăzi în tratamentul astmului bronşic se preferă simpatomimeticele β_2 selective administrate pe cale inhalatorie.

Nafazolina este un alt simpatomimetic indirect al cărui mecanism de acţiune este practic identic cu al efedrinei. Medicamentul se utilizează exclusiv ca decongestiv al mucoasei nazale sau conjunctivale când se admnistrează în aplicaţii locale sub formă de picături pentru nas sau pentru ochi (colir). La fel cu efedrina, nafazolina poate induce fenomene de tahifilaxie, ceea ce impune utilizarea ei cu prudenţă, în administrări la intervale mari de timp, numai la absolută nevoie.

Amfetamina este un alt simpatomimetic indirect a cărui structură chimică este foarte asemănătoare cu cea a noradrenalinei cu deosebirea că lipsesc atât oxidrilii fenolici cât şi oxidrilul din poziţia β a lanţului etil, dar prezintă o grupare metil în poziţia α a acestui lanţ. Lipsa tuturor oxidrililor face ca amfetamina să fie complet lipsită de efecte simpatomimetice directe iar prezenţa grupării metil în poziţia α îi conferă proprietatea de a elibera catecolaminele din depozite. Din punct de vedere farmacocinetic medicamentul este rezistent la sulfatazele intestinale şi la acţiunea COMT, deoarece nu prezintă oxidrili fenolici, este rezistent la acţiunea MAO, deoarece prezintă un substituent metil în poziţia α, şi are molecula nepolară neprezentând practic nici un oxidril. Aceasta face ca amfetamina să se absoarbă bine din tubul digestiv, să aibă o durată lungă de acţiune în organism şi să străbată cu uşurinţă bariera hematoencefalică. În aceste condiţii amfetamina are practic toate efectele efedrinei cu deosebirea că efectele asupra sistemului nervos central sunt mult mai intense decât în cazul efedrinei.

Asupra sistemului nervos central amfetamina determină creşterea excitabilităţii cu înlăturarea senzaţiei de oboseală şi de somn şi scăderea apetitului. Asupra activităţii musculaturii striate determină creşterea forţei de contracţie şi a duratei efortului fizic, cu înlăturarea senzaţiei de oboseală fizică, dar cu tremor. Amfetamina poate creşte performanţele unor activităţi intelectuale prin creşterea excitabilităţii, menţinerea stării de veghe şi înlăturarea stării de oboseală, dar creşte frecvenţa erorilor. Din punct de vedere al efortului fizic, de obicei, amfetamina creşte performanţele în ceea ce priveşte efortul de lungă durată, în principal prin înlăturarea senzaţiei de oboseală, dar scade semnificativ performanţele în cazul în care efortul fizic presupune o oarecare finețe a mişcărilor, probabil ca urmare a tremorului. În tratament de lungă durată medicamentul poate produce scădere ponderală, foarte probabil în primul rând prin scăderea ingestiei de alimente ca urmare a diminuării apetitului, şi mai puţin prin creşterea intensităţii proceselor metabolice, deşi creşte şi intensitatea acestor procese. Administrată pe termen lung efectul stimulant este înlocuit de o stare de epuizare fizică şi psihică. La doze mari amfetamina produce importante efecte psihotoxice cum ar fi stări de anxietate, stări euforice pseudomaniacale cu bună dispoziţie exagerată şi idei delirante de autoapreciere care pot merge pînă la fenomene psihotice, uneori chiar însoţite de halucinaţii. Produce de asemenea toxicomanie şi dependenţă. La acestea se adaugă reacţiile adverse adrenergice periferice, asemănătoare celor produse de adrenalină, caracteristice tuturor simpatomimeticelor neselective. Medicamentul este puţin folosit terapeutic. Se utilizează însă ilegal fie în scop de dopaj la sportivi, fie ca toxicomanie de stradă.

Alte medicamente care cresc disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică sunt cocaina, antidepresivele triciclice şi antidepresivele IMAO. **Cocaina** este un anestezic local (a se vedea 10. Anestezicele locale) care împiedică recaptarea catecolaminelor din fanta sinaptică în terminaţia adrenergică. Are o moleculă nepolară şi străbate cu uşurinţă membranele biologice, ceea ce face să se absoarbă bine indiferent de calea de administrare şi să străbată cu uşurinţă bariera hematoencefalică. În periferie produce reacţii adverse tipic adrenergice iar asupra sistemului nervos central produce fenomene asemănătoare celor produse de amfetamină. Reacţiile adverse sistemice şi nervos centrale au limitat foarte mult utilizarea cocainei ca anestezic local. Efectele nervos centrale au făcut din cocaină un drog utilizat în toxicomania de stradă. Întrucât ca drog în toxicomania de stradă cocaina adesea se prizează precum tabacul, frecvent cocainomania se asociază cu perforaţie de sept nazal datorită vasoconstricţiei şi ischemiei cu necroză consecutivă care, datorită efectului anestezic, este în general nedureroasă. **Antidepresivele triciclice** împiedică recaptarea catecolaminelor din fanta sinaptică în terminaţia adrenergică, iar **antidepresivele IMAO** împiedică metabolizarea catecolaminelor, ambele grupe de medicamente crescând disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică. Ele se utilizează pentru tratamentul depresiei endogene (a se vedea 16. Antidepresivele).

8.2. Simpatoliticele

Simpatoliticele sunt substanţe care împiedică efectele stimulării simpato-adrenergice. Unele din aceste medicamente blochează receptorii adrenergici şi sunt numite simpatolitice directe sau blocante adrenergice, altele împiedică eliberarea neurotransmiţătorului adrenergic în fanta sinaptică şi sunt numite simpatolitice indirecte, neurosimpatolitice sau blocante ale terminaţiilor simpatice. Având în vedere că în mod normal există un tonus adrenergic în organism, aceste medicamente produc în principiu efecte inverse simpatomimeticelor, efectele lor fiind mai intense asupra organelor, aparatelor şi sistemelor asupra cărora tonusul adrenergic este mai intens.

Simpatoliticele directe sau blocantele adrenergice au afinitate faţă de receptorii adrenergici fără să prezinte activitate intrinsecă. Ele se fixează de aceşti receptori pe care îi blochează împiedicând în acest fel efectul atât al simpatomimeticelor directe cât şi al simpatomimeticelor indirecte. Diversele simpatolitice blochează selectiv unii sau alţii dintre receptorii adrenergici şi, în funcţie de aceasta, efectul lor se manifestă corespunzător.

Simpatoliticele indirecte numite uneori şi neurosimpatolitice sau blocante ale terminaţiilor simpatice, împiedică acumularea de catecolamine în fanta sinaptică. Ele acţionează fie prin scăderea eliberării neurotransmiţătorului în fanta sinaptică, cum este spre exemplu guanetidina, fie prin epuizarea depozitelor de catecolamine, cum este rezerpina. Efectele lor sunt în oarecare măsură asemănătoare cu cele ale simpatoliticelor directe cu deosebirea că simpatoliticele indirecte antagonizează numai efectul simpatomimeticelor indirecte, efectul simpatomimeticelor directe fiind potenţat de aceste medicamente.

Blocantele receptorilor α adrenergici sunt substanţe care au selectivitate faţă de receptorii α adrenergici pe care îi blochează fără să blocheze şi receptorii β adrenergici. Unele din aceste medicamente blochează neselectiv atât receptorii α_1 cât şi receptorii α_2. Astfel sunt **tolazolina** şi **fentolamina**. Efectul lor se manifestă cu precădere asupra vaselor sanguine, care prezintă un important tonus adrenergic exercitat prin intermediul receptorilor α adrenergici, şi constă, în principiu, în manifestări inverse decât cele produse de noradrenalină. Blocarea acestor receptori de la nivelul vaselor va determina vasodilataţie. Această vasodilataţie tinde să scadă tensiunea arterială, ceea ce declanşează o creştere a tonusului simpatoadrenergic care, prin intermediul receptorilor β adrenergici, va determina tahicardie şi secreţie de renină care vor contracara tendinţa de scădere a tensiunii arteriale. Această creştere a tonusului β adrenergic este favorizată de blocarea α_2 presinaptică care anulează *feedback*-ul negativ exercitat de catecolamine asupra propriei eliberări. Practic tensiunea arterială nu se modifică cu excepţia hipertensiunii arteriale din feocromocitom, tumoră secretantă de catecolamine, în care tolazolina şi fentolamina scad întotdeauna tensiunea arterială. Medicamentele se utilizează în primul rând în feocromocitom, fie pentru diagnosticul bolii, fie pentru tratamentul

hipertensiunii arteriale din această boală la bolnavii inoperabili, fie pentru profilaxia creşterilor tensionale din cursul intervenţiilor chirurgicale pentru feocromocitom datorate creşterii necontrolate a catecolaminelor în organism ca urmare a manipulării mecanice intraoperatorii a tumorii. După administrarea de α blocante, în tratamentul hipertensiunii arteriale din feocromocitom s-ar putea să fie necesară asocierea de β blocante adrenergice pentru a combate efectele β_1 cardiace ale catecolaminelor produse în exces de tumora secretantă. Administrarea de β blocante înaintea α blocantelor poate fi însă periculoasă deoarece blocarea receptorilor β_2 adrenergici de la nivelul vaselor poate agrava hipertensiunea arterială în această boală. Se mai pot utiliza de asemenea ca vasodilatatoare în tratamentul sindroamelor de ischemie periferică în care au avantajul că vasodilataţia nu este însoţită de scăderea valorilor tensionale, dar această utilizare este din ce în ce mai rară. Principalele reacţii adverse sunt cele datorate stimulării simpatice reflexe cu tahicardie şi palpitaţii, uneori creşterea consumului de oxigen al miocardului, care pot genera aritmii sau agravarea unei cardiopatii ischemice. Fentolamina este de asemenea un blocant al unor receptori serotoninergici şi un agonist al receptorilor histaminergici, ceea ce poate determina apariţia unor reacţii adverse produse prin aceste mecanisme cum ar fi agravarea ulcerului gastroduodenal sau diareea. Tolazolina este mai puţin activă ca blocant α adrenergic, dar este mai bine absorbită din tubul digestiv.

Blocantele selective ale receptorilor α_1 adrenergici sunt medicamente a căror structură chimică este capabilă să diferenţieze receptorii α_1 de alţi receptori adrenergici astfel încât prezintă selectivitate pentru aceşti receptori pe care îi blochează. Cel mai important medicament din această grupă este **prazosinul.** Blocarea receptorilor α_1 adrenergici va determina vasodilataţie la fel ca în cazul tolazolinei şi fentolaminei, numai că, în situaţia prazosinului, receptorii α_2 adrenergici presinaptici rămân funcţionali (neblocaţi). Aceasta face ca noradrenalina, prin intermediul receptorilor α_2 să îşi blocheze propria eliberare, ceea ce micşorează intensitatea creşterii reflexe a tonusului simpatic. În consecinţă prazosinul, spre deosebire de tolazolină şi fentolamină, determină mult mai puţin tahicardie şi creşterea secreţiei de renină, iar tensiunea arterială scade sub efectul prazosinului practic în toate situaţiile, atât în feocromocitom cât şi în hipertensiunea arterială de alte cauze. Medicamentul se utilizează în principal ca antihipertensiv. Se poate utiliza de asemenea pentru tratamentul bolilor vasculospastice periferice, dar cu riscul producerii hipotensiunii arteriale ca reacţie adversă. Prazosinul produce mult mai puţine reacţii adverse cardiace decât blocantele neselective ale receptorilor α adrenergici, dar hipotensiunea arterială produsă de medicament poate avea caracter ortostatic, în special la primele administrări. Ulterior fenomenele de hipotensiune arterială ortostatică diminuează foarte mult. De aceea ,de obicei, tratamentul se începe cu doze mici (0,5–1 mg pentru o dată) care se cresc ulterior în funcţie de răspunsul bolnavului (putându-se ajunge până la 20 mg pe zi repartizat în mai multe prize).

Blocantele receptorilor β adrenergici au selectivitate față de aceşti receptori pe care îi blochează antagonizând în acest fel efectele exercitate prin aceşti receptori atât de catecolaminele endogene cât şi de alte simpatomimetice. Efectul lor asupra diverselor organe, aparate şi sisteme depinde de intensitatea tonusului adrenergic exercitat asupra acelor organe, aparate sau sisteme. La nivelul cordului, asupra căruia catecolaminele endogene exercită un important tonus prin intermediul receptorilor β_1 adrenergici, blocantele β adrenergice au efecte deprimante, scăzând frecvența sinusală, viteza de conducere atrioventriculară, contractilitatea şi excitabilitatea. În principiu, la nivelul vaselor periferice aceste medicamente ar trebui să producă vasoconstricție. Acest fenomen este însă de obicei vizibil numai în cazuri de boli vasculospastice pe care aceste medicamente le agravează. La nivelul zonei juxtaglomerulare a rinichiului determină scăderea secreției de renină. Asupra bronhiilor β blocantele ar trebui să producă bronhoconstricție. În mod obişnuit nu se întâlneşte însă acest fenomen, probabil datorită faptului că bronhiile, deşi bogate în receptori β_2 adrenergici, nu sunt practic inervate simpatic. Totuşi, prin blocarea receptorilor β_2 adrenergici de la nivelul bronhiilor aceste medicamente agravează astmul bronşic şi în general toate bolile care se manifestă prin bronhospasm. Asupra sistemului nervos central, cele care străbat bariera hematoencefalică, pot prezenta efecte anxiolitice. Asupra ochiului scad tensiunea intraoculară. Asupra altor aparate şi sisteme efectul acestor medicamente este minim, fie datorită densității mici a receptorilor β adrenergici fie datorită existenței unui tonus adrenergic scăzut.

Principalele utilizări ale acestor medicamente sunt pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, angorului de efort şi anginei pectorale. În hipertensiunea arterială probabil că acționează în principal prin scăderea debitului cardiac ca urmare a scăderii forței de contracție şi frecvenței cordului şi prin scăderea secreției de renină. Este posibil ca, cel puțin pentru unele din ele, să intervină de asemenea o scădere a tonusului simpatic periferic, ca urmare a blocării unor receptori β adrenergici din creier. În angorul de efort efectul lor se datorează protejării cordului față de creşterea excesivă a catecolaminelor în caz de efort sau emoții astfel încât, în prezența acestor medicamente efortul fizic şi emoțiile nu mai declanşează criza de *angor pectoris* (a se vedea 40. Antianginoasele). Ca antiaritmice acționează în principal prin scăderea excitabilității iar uneori, în cazuri selecționate de tahiaritmii supraventriculare, se pot utiliza pentru controlul frecvenței ventriculare (a se vedea 39. Antiaritmicele). Principalele reacții adverse sunt scăderea excesivă a tensiunii arteriale, bradicardia excesivă, blocul atrioventricular sau agravarea unui bloc atrioventricular preexistent, la care se adaugă agravarea unor boli preexistente cum ar fi astmul bronşic sau boli vasculospastice periferice. Unele din β blocante se utilizează pentru tratamentul glaucomului (exemplu timolol) când se administrează local, în instilații conjunctivale, fiind practic lipsite de reacții adverse sistemice.

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

Unele din medicamentele β blocante sunt în fapt agonişti parţiali (a se vedea 1. Farmacodinamia generală) şi sunt numite de obicei **β blocante cu activitate simpatomimetică intrinsecă.** Astfel sunt medicamente precum pindololul şi acebutololul. Şi aceste medicamente protejează cordul faţă de catecolaminele endogene crescute excesiv, dar bradicardia produsă de aceste medicamente este de mai mică intensitate decât în cazul β blocantelor lipsite de activitate simpatomimetică intrinsecă, deoarece ele şi stimulează receptorii β adrenergici pe care îi ocupă. Au în principiu aceleaşi indicaţii dar sunt de preferat la bolnavii bradicardici. Există de asemenea unele **β blocante selective pentru receptorii β_1 adrenergici numite uneori şi β blocante cardioselective,** deoarece acţionează numai asupra cordului şi asupra zonei juxtaglomerulare de la nivelul rinichiului. Astfel sunt medicamente precum atenololul, metoprololul, acebutololul ş. a. În general, se apreciază că au aceleaşi indicaţii şi aceeaşi eficacitate cu blocantele β adrenergice neselective dar pot fi utilizate şi la bolnavii cu astm bronşic şi alte forme de bronhospasm, precum şi la bolnavii cu sindroame de ischemie periferică. Totuşi, în aceste condiţii patologice, administrarea trebuie să se facă cu prudenţă deoarece la doze terapeutice mari selectivitatea dispare, la aceste doze mari medicamentele putând să blocheze şi receptorii β_2 adrenergici şi să agraveze bolile respective. În fine unora din aceste medicamente li se atribuie, în plus de proprietăţile β blocante, un efect aşa-numit chinidinic de membrană care constă în principiu în scăderea vitezei depolarizării sistolice a fibrei miocardice. Cel mai cunoscut β blocant care prezintă astfel de proprietăţi este propranololul, iar efectul chinidinic de membrană este datorat fie deschiderii unor canale de poatasiu, fie blocării unor canale de sodiu, dar în orice caz independent de efectul β blocant. Un alt β blocant cu efecte chinidinice de membrană, dar mai slabe decât ale propranololului, este acebutololul. Teoretic un astfel de efect chinidinic de membrană ar putea aduce o contribuţie suplimentară la efectul antiaritmic, dar acest lucru nu a fost demonstrat.

Cel mai utilizat β blocant rămâne propranololul care este şi cel mai vechi medicament din grupă. Propranololul este un β blocant neselectiv, liposolubil, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, cu efect chinidinic de membrană. Dozele diferă în funcţie de bolnav şi boala tratată putând să varieze de regulă între 80 mg pe zi şi 320 mg pe zi, repartizate în mai multe prize,

dar aceste valori pot fi depăşite dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător, iar medicamentul este tolerat de bolnav.

Labetalolul este un medicament care blochează atât receptorii β adrenergici cât şi receptorii α_1 adrenergici. Prin blocarea receptorilor α_1 adrenergici produce vasodilatație care nu este însă însoțită de tahicardie reflexă datorită efectului β blocant. Medicamentul se utilizează în principal ca antihipertensiv, inclusiv în feocromocitom, dar poate fi utilizat de asemenea în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă.

8.3. Derivații de secară cornută

Derivații de secară cornută sunt primele substanțe despre care se ştie că blochează receptorii α adrenergici, ele fiind studiate în acest sens încă din primul deceniu al secolului al XX-lea, şi din aceste considerente, prin tradiție, aceste substanțe se studiază la capitolul antagonişti ai receptorilor adrenergici sau adrenolitice. În fapt, secara cornută sau mai bine spus, cornul secarei, care se mai numeşte şi ergot, este o plantă parazită (o ciupercă) a secarei, care conține o serie de alcaloizi derivați ai unui compus tetraciclic numit 6-metilergolină. Aceşti compuşi combină în diverse grade proprietăți farmacologice variate, cum ar fi efecte simpatolitice, şi mai ales se comportă ca agonişti parțiali ai receptorilor α adrenergici, au proprietăți serotoninergice şi proprietăți dopaminergice. În mod clar unele din aceste proprietăți sunt contrare, spre exemplu stimularea unor receptori dopaminergici tinde să producă vasodilatație, pe când stimularea unor receptori serotoninergici tinde să producă vasoconstricție. În plus de aceasta pentru substanțele care au efect agonist parțial asupra receptorilor α adrenergici valoarea activității intrinseci diferă foarte probabil mult de la o substanță la alta. Aceasta face ca, în ciuda asemănării lor din punct de vedere al structurii chimice, efectele acestor alcaloizi să fie destul de diferite.

Din punct de vedere al structurii lor chimice se descriu alcaloizi cu structură peptidică cum ar fi ergotamina, ergotoxina (un amestec de ergocristină, ergocriptină şi ergocornină) şi bromocriptina, care este un derivat de sinteză, şi amide ale acidului lisergic, cum ar fi ergometrina, metisergida şi lisergida sau LSD.

Alcaloizii care au cu siguranță efecte α adrenolitice sunt componentele **ergotoxinei**, respectiv ergocristina, ergocriptina şi ergocornina, care au proprietăți vasodilatatoare. Se apreciază că hidrogenarea creşte intensitatea proprietăților vasodilatatoare, şi de aceea, cel mai adesea aceşti compuşi se utilizează în formă dihidrogenată, cunoscuți sub numele de **dihidroergotoxină**. Datorită proprietăților vasodilatatoare α adrenolitice dihidroergotoxina se utilizează ca vasodilatator în tratamentul bolilor vasculospastice periferice sau în tratamentul sindroamelor de ischemie cerebrală. Efectul său este uneori pus la îndoială. **Ergotamina** şi **dihidroergotamina** au un intens efect vasoconstrictor, în special în teritoriul carotidian. Aceasta face ca aceste

medicamente să fie utilizate în principal pentru tratamentul crizei de migrenă. Printr-un mecanism necunoscut cafeina creşte absorbţia ergotaminei din tubul digestiv şi, în plus de aceasta, cafeina are şi ea un efect vasoconstrictor în teritoriul carotidian. Aceasta face ca uneori ergotamina să se asocieze cu cafeina în compoziţia unor preparate antimigrenoase cu diverse denumiri comerciale cum ar fi cofedol, cafergot, etc. **Bromocriptina** este un agonist al receptorilor dopaminergici din creier, ceea ce face să fie utilă în tratamentul bolii Parkinson şi sindroamelor parkinsoniene sau în tratamentul sindroamelor de hiperprolactinemie (a se vedea 20. Antiparkinsonienele). **Ergometrina** şi **metilergometrina** stimulează contractilitatea uterină şi se folosesc ca ocitocice pentru combaterea metroragiilor. **Metisergida** provoacă şi ea vasoconstricţie în teritoriul carotidian fiind utilizată pentru tratamentul crizelor de migrenă. **Lisergida** sau **LSD** este un cunoscut drog halucinogen utilizat în toxicomania de stradă.

9. Anestezicele generale

Anestezicele generale sunt substanțe care produc o deprimare nespecifică și intensă a funcțiilor sistemului nervos central, denumită anestezie generală și caracterizată prin hipnoză, analgezie, suprimarea reflexelor viscerale (protecție antișoc) și relaxarea musculaturii striate. Intensitatea acestor efecte variază în funcție de anestezicul folosit și de profunzimea anesteziei.

Instalarea anesteziei generale se produce parcurgând o succesiune de perioade și faze. Acestea au fost descrise în cazul administrării eterului (anestezic general ale cărui efecte se dezvoltă relativ lent). Evoluția acestei succesiuni ca și manifestările clinice care apar pot să difere în funcție de anestezicul administrat și pot fi modificate prin medicația preanestezică și asociată anesteziei. Revenirea din anestezie se face parcurgând aceleași perioade și faze, în sens invers.

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

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

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

Faza de somn superficial se manifestă prin somn liniștit, analgezie variabilă, dispariția reflexului de clipire la atingerea genelor. În prima parte a

acestei faze maseterii sunt contractaţi, iar încercarea de intubare poate declanşa reflexe de tuse, vomă şi spasm laringian (dacă nu se administrează un curarizant). Incizia bruscă a pielii poate provoca tahicardie sau creşterea presiunii arteriale.

Faza de somn profund se caracterizează prin dispariţia treptată a reflexelor, inclusiv a celor spinale şi relaxare musculară. Minut volumul respirator scade progresiv pe măsura scăderii frecvenţei şi creşterii amplitudinii mişcărilor respiratorii. Tensiunea arterială poate să scadă (de exemplu în cazul folosirii halotanului).

Faza de alarmă se manifestă prin deprimarea marcată a respiraţiei şi circulaţiei.

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

Evoluţia diferiţilor indici fiziologici (răspunsul la stimularea chirurgicală, gradul de deprimare a respiraţiei şi circulaţiei, etc.) este caracterisitică diferitelor perioade şi defineşte profunzimea anesteziei.

Respiraţia este de obicei rapidă şi neregulată în perioada de excitaţie (datorită deprimării mecanismelor frenatoare, excitării reflexe prin iritaţia căilor aeriene superioare, stimulării prin hipoxia relativă şi hipercapnie). În perioada de anestezie propriuzisă respiraţia devine regulată, apoi este deprimată progresiv, ca urmare a scăderii reflexivităţii, deprimării centrului respirator şi inhibării funcţiei musculaturii respiratorii.

Circulaţia este deprimată de anestezicele generale. Tensiunea arterială scade progresiv pe măsură ce profunzimea anesteziei creşte. Incizia, manevrele chirurgicale, hipercapnia pot determina o stimulare a circulaţiei (prin reacţie adrenergică). Unele anestezice (eterul, ciclopropanul) cresc direct funcţia simpaticului, mărind concentraţia catecolaminelor în sânge şi menţinând presiunea arterială. În anestezia profundă, prin deprimarea centrilor vasomotori, prin deprimarea directă a inimii şi a musculaturii netede vasculare, de către anestezic, se produce scăderea progresivă a presiunii arteriale (mai ales în cazul halotanului). Din acest punct de vedere, anestezicele generale pot fi considerate ca substanţe cu indice terapeutic mic, doza care opreşte circulaţia fiind de numai 24 ori mai mare decât cea utilă pentru anestezie. Reflexele vagale, din fazele iniţiale ale anesteziei generale, pot determina bradicardie, ritm nodal şi uneori stop cardiac.

Reflexele, hiperactive în perioada de excitaţie, dispar progresiv odată cu creşterea profunzimii anesteziei. Reflexul de clipire la atingerea genelor dispare la limita între perioada de excitaţie şi cea de somn superficial, reflexul cornean dispare în timpul somnului profund, iar reflexul pupilar la lumină dispare la limita dintre faza de somn profund şi cea de alarmă. Reflexele faringiene şi laringiene, de asemenea cele de înghiţire şi vomă dispar pe parcursul fazei de somn superficial, cel glotic la limita dintre faza de somn profund şi cea de alarmă. Reflexele peritoneale sunt abolite târziu, în faza de somn profund.

Pupila, care poate fi midriatică în perioada de excitaţie, datorită stimulării simpatomedulosuprarenale (mai ales pentru eter), devine normală sau uşor

miotică în somnul superficial şi în cel profund. Ea se dilată brusc în faza de alarmă, consecutiv descărcării de adrenalină, determinată de hipoxia marcată.

Globii oculari prezintă mişcări automate în faza de excitaţie. Acestea diminuează în somnul superficial. În timpul somnului profund ochii rămân cu privirea în afară.

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

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

Majoritatea anesteziceior generale relaxează musculatura netedă uterină, diminuează, de regulă, fluxul sanguin hepatic şi deprimă funcţia renală (cresc rezistenţa vasculară renală, scad fluxul sanguin renal şi filtrarea glomerulară).

Metabolismul general este scăzut, ceea ce, alături de deprimarea mecanismelor termoregulatoare şi pierderea de căldură prin vasodilataţie, explică tendinţa la hipotermie în anestezia profundă.

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

Baza neurofiziologică a anesteziei generale şi a fazelor ei constă în deprimarea sistemului nervos central, cu afectarea diferenţiată, în funcţie de concentraţia anesteziculuí, a diverşilor neuroni sau căi neuronale. Deprimarea iniţială a neuronilor substanţei gelatinoase din coarnele dorsale ale măduvei spinării pare să determine analgezia iniţială şi întrerupe transmiterea stimulilor nociceptivi la nivelul căii spinotalamice. Fenomenele de excitaţie ale perioadei de inducţie se datoresc dezinhibării provocată prin deprimarea celulelor Golgi de tip II şi a altor neuroni mici cu funcţie inhibitorie, ca şi facilitării acţiunii neurotransmiţătorilor excitatori. Anestezia chirurgicală este caracterizată prin deprimarea progresivă a sistemului reticulat ascendent activator şi a măduvei, cu abolirea reflexelor spinale şi relaxarea musculaturii striate.

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

receptorilor GABA-ergici centrali, cu hiperpolarizare şi inhibiţie. Mecanismul molecular al acţiunii anestezice nu este precizat. Interesarea canalelor ionice se produce fie direct prin fixarea moleculelor de anestezic pe porţiunile hidrofobe ale proteinelor ce includ porii apoşi, fie indirect ca urmare a pătrunderii anesteziculuí în fosfolipidele membranare şi modificării funcţiei canalelor ionice.

Anestezia generală comportă un risc crescut de reacţii adverse. Parte a reacţiilor adverse sunt datorate însăşi acţiunii anesteziculuí asupra unor aparate sau sisteme. Unele dintre aceste reacţii adverse sunt descrise în cazul utilizării unor anestezice de pionierat (de exemplu eterul) care nu mai sunt folosite.

Anestezia generală poate produce o creştere excesivă a secreţiilor traheobronşice (datorită iritării mucoasei de exemplu prin eter sau prin mecanism vegetativ pentru ketamină). Eliminarea secreţiilor este deficitară din cauza deprimării mecanismelor de curăţire şi tind să se acumuleze, favorizând obstrucţia căilor respiratorii. Uneori pot apare atelectazii, care favorizează apariţia infecţiilor pulmonare postoperatorii. Căderea limbii în fundul gâtului poate determina, de asemenea, fenomene obstructive intraoperatorii. Spasmul laringian este un alt accident posibil (de exemplu în cazul barbituricelor intravenoase). Un accident foarte grav care poate surveni este aspirarea lichidului de vărsătură care poate duce la bronhopneumonie de aspiraţie şi detresă respiratorie a adultului.

Unele anestezice favorizează apariţia aritmiilor ectopice (prin mecanism catecolaminergic), chiar fibrilaţie ventriculară. Colapsul şi stopul cardiac pot apare ca urmare a supradozării anesteziceloг.

Afectarea hepatică şi renală pot fi produse de unele anestezice generale. Relaxarea musculaturii uterine, produsă de anestezicele generale, poate fi cauză de metroragii severe postpartum sau postabortum. Administrarea anesteziceloг generale la femeile însărcinate creşte riscul de avort.

Afecţiunile cardiovasculare, respiratorii, hepatice, renale, miastenia gravis, sarcina impun precauţii speciale în administrarea anesteziceloг sau reprezintă contraindicaţii pentru unele tipuri de anestezie generală.

Diminuarea riscului de reacţii adverse şi obţinerea unui confort chirurgical cât mai bun se realizează prin asocierea anesteziceloг generale cu alte categorii de medicamente. Actual, desfăşurarea anesteziei presupune: preanestezia, inducerea anesteziei şi eventual intubaţia orotraheală, menţinerea anesteziei (analgezie, hipnoză şi relaxare musculară) şi trezirea din anestezie.

O bună pregătire preanestezică este foarte importantă şi urmăreşte: calmarea bolnavului; favorizarea unei inducţii rapide, plăcute, cu fenomene de excitaţie minimă; micşorarea necesarului de anestezic general, respectiv evitarea dozeloг cu risc toxic; completarea efectului analgezic al anesteziceloг generale şi limitarea durerilor postoperatorii; împiedicarea stimulării vagale, a reflexeloг cardioinhibitoare, a salivaţiei, hipersecreţiei traheobronşice şi vomei; evitarea aritmiilor ectopice de patogenie catecolaminergică.

Printre substanţele folosite în preanestezie sau asociat anestezicelor generale sunt: benzodiazepinele, care acţionează sedativ, tranchilizant, amnezic şi miorelaxant; fenotiazinele şi butirofenonele, care au efect sedativ şi combat voma postoperatorie; atropina (şi alte anticolinegice), care atenuează hipersecreţia bronşică şi salivară produsă de intubaţie şi de unele anestezice (ketamina), de asemenea, reduce bradicardia şi hipotensiunea intraoperatorie (produse prin reflexe vagale); scopolamina, care produce sedare, amnezie şi împiedică fenomene colinergice nedorite; opioidele – morfina, petidina – care produc sedare, uşurează inducţia şi micşorează necesarul de anestezice, provoacă analgezie intraoperatorie şi postoperatorie; unele medicamente cardiovasculare, care pot controla presiunea arterială sau împiedică aritmiile. Barbiturice intravenoase (tiopental), benzodiazepine (diazepam sau, de preferinţă, midazolam), ketamina sunt utile pentru obţinerea rapidă a pierderii conştienţei, fără excitaţie şi alte fenomene supărătoare. Asocierea substanţelor curarizante este utilă pentru obţinerea unei bune relaxări musculare la doze reduse de anestezic; dar nu mai permite folosirea respiraţiei ca indicator al profunzimii anesteziei.

Medicaţia preanestezică şi de completare a anesteziei trebuie individualizată, în funcţie de felul intervenţiei chirurgicale, de anestezicele generale alese şi de modul lor de administrare, de starea bolnavului şi de alte tratamente primite anterior.

Din punct de vedere al proprietăţilor farmacocinetice anestezicele generale se împart în anestezice generale inhalatorii şi anestezice generale intravenoase.

9.1. Anestezicele generale inhalatorii

Sunt lichide volatile sau gaze cu structuri chimice diferite (hidrocarburi halogenate – halotan , eteri halogenaţi – enfluran, isofluran, metoxifluran , protoxidul de azot – gaz anestezic).

Administrara acestora se face inhalator folosind diferite tehnici, în circuit deschis (presupune aplicarea lichidelor volatile pe mască), în circuit semiînchis sau închis (presupun intubarea bolnavului şi conectarea la un aparat de anestezie).

Concentraţiile de anestezic folosite sunt în funcţie de concentraţia alveolară minimă (*minimal alveolar concentration* MAC). MAC reprezintă concentraţia alveolară a unui agent volatil (considerată în echilibru cu cea din sistemul nervos), la presiune de o atmosferă, care suprimă reflexele şi permite incizia chirurgicală fără răspuns motor la 50% din pacienţi. Acest parametru reprezintă un indicator important al potenţei agentului anestezic.

Datorită liposolubilităţii mari anestezicele inhalatorii se absorb bine la nivelul membranei alveolocapilare. Absorbţia anestezicelor inhalatorii este în funcţie de presiunea parţială sau concentraţia relativă în aerul inspirat, de difuziunea prin membranele alveolare, de ventilaţia pulmonară, de fluxul sanguin pulmonar, de solubilitatea în sânge şi de gradientul concentraţiei arteriovenoase.

Concentrația în sânge crește către echilibru, care este dependent de presiunea parțială a gazului în alveole și de solubilitatea sa în sânge.

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

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

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

Distribuirea anestezicelor din sânge în țesuturi depinde de presiunea parțială a gazului în cele 2 faze, fluxul sanguin tisular și solubilitatea relativă în țesuturi. Captarea tisulară este mare la început, determinând creșterea rapidă a presiunii parțiale în țesuturi, către valorile din sânge; în continuare, creșterea devine lentă, până la echilibrare. Repartizarea se face inițial în creier, unde ajung molecule multe de anestezic, datorită circulației bogate și unde acestea sunt reținute, datorită conținutului mare în grăsimi (liposolubilitatea anestezicelor fiind mare). Cantități relativ mari se distribuie, de asemenea, în miocard, ficat, rinichi și teritoriul splanchnic (organe cu un flux sanguin mare). În timpul menținerii anesteziei se produce o redistribuire lentă către alte țesuturi – mușchi, piele – în funcție de fluxul sanguin și solubilitate. Distribuirea în țesutul adipos se face târziu deoarece, deși solubilitatea anestezicelor în grăsimi este mare, circulația sângelui în acest țesut este săracă.

Când administrarea anestezicelor inhalatorii se oprește, eliminarea prin plămâni se face repede. Ea depinde de cantitatea de sânge care perfuzează țesuturile, de solubilitate și de ventilația pulmonară. Presiunea parțială scade inițial în țesuturile bogat vascularizate – creier, ficat, rinichi, miocard –, apoi mușchi, anestezicele persistând un timp în țesutul adipos. Anestezicele cu solubilitate mare în grăsimi trec mai lent din țesuturi în sânge. Eliminarea pulmonară este în funcție de coeficientul de partiție sânge/gaz, fiind mai rapidă când acesta este mic. Aceasta explică de ce revenirea din anestezie se face mai repede pentru protoxidul de azot (puțin solubil) decât pentru metoxifluran (mai solubil). Deprimarea respiratorie întârzie eliminarea pulmonară a anestezicelor inhalatorii.

Metabolizarea este un factor de importanță minoră pentru epurarea anestezicelor generale inhalatorii.

Halotanul (hidrocarbură halogenată) este un lichid volatil, neinflamabil şi neexplozibil. Coeficientul de partiţie sânge/gaz (la 37°C) este de 2,3. Este puţin stabil (trebuie conservat în sticle colorate, bine închise, cu adaos de timol). Este compatibil cu calcea sodată (utilizată pentru adsorbţia bioxidului de carbon în cazul circuitelor semiînchise sau închise).

Are potenţă medie (MAC este de 0,78%), administrat în concentraţie de 2% induce somnul anestezic superficial relativ repede (în circa 10 minute), fără fenomene neplăcute.

Analgezia produsă este slabă, relaxarea musculară este incompletă, reflexele faringiene şi laringiene sunt deprimate precoce (ceea ce uşurează intubarea) dar reflexele viscerale sunt în parte păstrate. Pentru îmbunătăţirea anesteziei este necesară asocierea de analgezice opoide, curarizant, atropină (pentru evitarea reflexelor cardioinhibitorii). În timpul anesteziei cu halotan pupila rămâne miotică, iar mişcările oculare sunt slabe.

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

Produce vasodilataţie. Vasodilataţia cerebrală, cu creşterea presiunii intracraniene, este dezavantajoasă la bolnavii cu afecţiuni intracraniene iar vasodilataţia periferică, datorită pierderii de căldură, poate fi cauză de frisoane.

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

Halotanul deprimă respiraţia progresiv cu creşterea concentraţiei. Sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este şi ea micşorată. Iniţial deprimarea respiratorie poate fi importantă în realizarea unui control automat al dozei de anestezic inhalate. Deprimarea respiratorie severă impune ventilarea mecanică a bolnavului. Halotanul scade dependent de doză clearance-ul mucociliar, favorizând acumularea de secreţii traheobronşice.

Nu este iritant traheobronşic, scade rezistenţa traheobronşică şi antagonizează bronhospasmul (prin acţiune centrală inhibă reflexul de bronhoconstricţie şi are efecte relaxante directe asupra musculaturii netede bronşice), ceea ce îl face avantajos la astmatici.

Relaxează musculatura uterină. Efectul poate fi uneori util pentru uşurarea travaliului (când fătul are o prezentaţie anormală sunt uşurate manevrele de versiune şi extracţie).

Revenirea din anestezie este relativ rapidă, dar funcţiile mintale rămân deprimate câteva ore. Trezirea este, de regulă, plăcută. Uneori bolnavul prezintă vărsături, cefalee, frison.

Epurarea halotanului se face predominant respirator. Metabolizarea interesează 15–20% din cantitatea administrată obişnuit. Prin oxidare se

formează acid trifluoracetic şi se eliberează ioni de brom şi clor. În condiţii de hipoxie ia naştere radicalul liber clorotrifluoretil, care poate reacţiona cu anumite componente din membrana hepatocitelor.

Halotanul trebuie dozat în mod riguros, deoarece indicele său terapeutic este mic.

Halotanul provoacă rareori (0,1‰) un sindrom grav, care survine după câteva zile de la anestezie şi se manifestă prin febră, greaţă şi vomă, icter cu necroză hepatică. 30–60% din aceşti bolnavi mor datorită insuficienţei hepatice. Afectarea ficatului este favorizată de hipoxie şi este mai frecventă în cazul administrării repetate. A fost descrisă o particularitate cu caracter idiosincrazic a membranei hepatocitelor, care le face vulnerabile la halotan.

Un alt accident, rar, este hipertermia malignă care se manifestă prin creşterea marcată a temperaturii şi rigiditate musculară, are caracter idiosincrazic (este atribuit unor particularităţi ale legării calciului ionic în muşchi) şi poate fi letal. Suxametoniul favorizează producerea acestui sindrom.

Halotanul este contraindicat la cardiaci (în prezenţa aritmiilor ectopice şi tulburărilor de conducere), la cei care au prezentat semne de afectare hepatică şi febră la o anestezie anterioară cu halotan, la persoane cu antecedente de hipertermie malignă. Administrarea în timpul travaliului trebuie evitată, deoarece inhibă motilitatea uterină şi favorizează metroragia postpartum.

Este necesară prudenţă sau trebuiesc evitate asocierile halotanului cu: simpato-mimetice (favorizează apariţia aritmiilor ectopice ventriculare grave); blocante beta-adrenergice (la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă sau cu tulburări de conducere); blocantele alfa-adrenergice, clorpromazina, tubocurarina (risc crescut de hipotensiune, mai ales la bolnavii sub tratament antihipertensiv); antibiotice cu acţiune blocantă neuromusculară streptomicina, kanamicina şi alte – (este favorizat blocul neuromuscular); morfină (este favorizată deprimarea respiratorie şi voma postoperatorie). Deoarece halotanul potenţează şi prelungeşte efectul substanţelor curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, pancuroniu, etc.), în cazul asocierii, aceste substanţe trebuiesc folosite în doze reduse.

Enfluranul (un eter halogenat) este un lichid volatil, stabil şi neinflamabil. Coeficientul de partiţie sânge/gaz este de 1,8. Ca anestezic general este asemănător halotanului, dar are o potenţă ceva mai mică (MAC este de 1,68%).

Inhalat în concentraţie de 4%, provoacă somn anestezic superficial în câteva minute (ceva mai repede decât halotanul). Analgezia produsă este incompletă şi necesită completarea cu opioide. Relaxarea musculară este mai bună decât pentru halotan (uneori este însă necesară asocierea de curarizante). Efectul curarizantelor antidepolarizante este potenţat de enfluran. Inhibarea reflexelor laringiene, ca şi acţiunea bronhodilatatoare a anesteziculuiu, uşurează intubaţia. Nu creşte secreţiile salivare şi traheobronşice. Revenirea din anestezie se face mai repede decât pentru halotan. Frecvenţa vărsăturilor la trezire este mai mică.

Enfluranul deprimă respirația mai mult decât halotanul, necesitând, de regulă, asistarea respirației. Deprimarea cardiacă este mai puțin importantă comparativ cu halotanul. Ritmul cardiac poate fi crescut consecutiv scăderii tensionale. Frecvența aritmiilor este mai mică. La doze mari poate produce hipotensiune ca urmare a vasodilatației semnificative.

Toxicitatea hepatică este redusă. Prin biotransformare rezultă acid difluormetoxifluoracetic şi ioni de fluor, care rar pot realiza nivele toxice renale (în special la obezi).

Un efect nedorit caracteristic constă în excitație motorie, chiar convulsii, care pot apărea în anestezia profundă (>3%) şi sunt favorizate de hipocapnie (hiperventilație). Fenomenul este de natură centrală şi contraindică anesteziculla bolnavii cu afecțiuni convulsivante.

Isofluranul (un izomer al enfluranului) este un lichid volatil, neinflamabil. Are un coeficient de partiție sânge/gaz de 1,4. Valoarea MAC este de 1,15%.

Este un anestezic inhalator avantajos, care tinde să înlocuiască halotanul şi enfluranul, datorită inducției şi revenirii mai rapide ca şi toxicității postanestezice de organ minore.

Pentru inducție este necesară injectarea intravenoasă inițială a unui barbituric anestezic (deoarece isofluranul are un miros neplăcut şi este iritant). Analgezia este relativ slabă (se asociază un opioid). Relaxarea musculară este mai bună decât pentru halotan; la nevoie se asociază un curarizant în doză mică (efectul curarizant este potențat).

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

Revenirea din anestezie se face mai repede decât pentru halotan.

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

trecătoare, laringospasm. Uneori produce greață și vomă postoperator. Toxicitatea de organ este neglijabilă.

Sevofluranul (un eter fluorurat lipsit de clor în moleculă) are proprietăți asemănătoare desfluranului. Valoarea MAC este de 2%. Nu provoacă tahicardie și este mai puțin iritant pentru căile respiratorii decât acesta. Trezirea din anestezie se face repede. O mică parte din sevofluran (36%) este metabolizat cu formarea de fluor organic. Riscul nefrotoxicității pare să fie neglijabil.

Metoxifluranul (un eter halogenat) este un lichid mai puțin volatil, fotosensibil, neinflamabil și neexplozibil, compatibil cu calcea sodată. Coeficientul de partiție sânge/gaz este relativ mare – 12. Este foarte liposolubil.

Are o potență foarte mare (MAC este de 0,16%). Inducția anestezică se realizează lent datorită solubilității crescute în sânge a anesteziculuí. Uneori se produc fenomene de excitație motorie (pentru inducție se preferă un barbituric intravenos). Analgezia este de bună calitate. Relaxarea musculară este bună (la nevoie se asociază curarizante în scopul micșorării dozei utile de anestezic). Dozele obișnuite nu relaxează uterul și nu-i inhibă motilitatea, de aceea metoxifluranul este avantajos, în inhalații intermitente, pentru realizarea analgeziei în timpul nașterii. Revenirea din anestezie se face lent. Analgezia se menține postoperator câteva ore. Vărsăturile la trezire sunt relativ rare.

Metoxifluranul provoacă hipotensiune arterială, dependentă de doză. Inima este deprimată – scade contractilitatea miocardică, se produce bradicardie (antagonizată, în parte, de atropină), scade debitul cardiac; la dozele mari se poate instala un ritm nodal. Miocardul este sensibilizat la catecolamine. Metoxifluranul deprimă progresiv respirația. Hepatotoxicitatea este nesemnificativă.

Are o toxicitate caracteristică pentru rinichi, care se manifestă la doze mari sau la administrarea îndelungată și este atribuită fluorurii, care se formează prin metabolizare. Metoxifluranul acționează toxic la nivelul tubilor renali, ceea ce se manifestă clinic prin deficit de concentrare, cu poliurie, eventual deshidratare, hipernatremie, creșterea ureei și creatininei în sânge, oxalurie. Obezitatea, vârsta înaintată, bolile renale, administrarea de medicamente inductoare enzimatice (barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, rifampicină) sunt factori favorizanți. Asocierea de tetracicline sau antibiotice aminoglicozidice nefrotoxice crește riscul afectării rinichiului. Fenomenele dispar obișnuit după 23 săptămâni, dar uneori pot persista iar evoluția poate fi severă. Toxicitatea renală a limitat mult utilizarea metoxifluranului. Bolile rinichiului reprezintă o contraindicație absolută.

Eterul (eterul dietilic) este un lichid foarte volatil, cu miros pătrunzător, iritant, care îi face inhalarea neplăcută. Deși cu toxicitate mică, este puțin folosit, deoarece este inflamabil și explozibil, are o potență relativ mică, inducția și revenirea din anestezie sunt lente și neplăcute, provoacă hipersecreție traheobronșică, grețuri și vărsături, produce stimulare simpatoadrenergică (dăunătoare prin suprasolicitarea inimii).

Protoxidul de azot (oxidul azotos) este un gaz anorganic, incolor, inodor, neinflamabil şi neexplozibil. Este puţin solubil în sânge – valoarea coeficientului de partiţie sânge/gaz este de 0,47; solubilitatea în grăsimi este relativ mică.

Potenţa anestezică este mică (MAC este de 105%). Analgezia apare repede la concentraţii mici de anestezic. Pierderea conştienţei se produce însă la concentraţii relativ mari. Inducţia, ca şi revenirea din anestezie sunt foarte rapide. Deoarece pentru evitarea hipoxiei este necesar oxigen în proporţie de 30%, este recomandabil ca protoxidul de azot inhalat să nu depăşească concentraţia de 70%, care realizează o anestezie insuficientă, fără relaxare musculară şi cu păstrarea reflexelor. De aceea, protoxidul de azot este indicat mai ales pentru suplimentarea altor anestezice (după inducţie prealabilă printr-un anestezic intravenos); aceasta permite utilizarea de concentraţii mici, cu evitarea deprimării marcate a circulaţiei şi respiraţiei.

Efectul deprimant respirator este slab. Nu irită mucoasa traheobronşică. Are acţiune deprimantă miocardică directă, dar produce o stimulare simpatică trecătoare, care maschează tendinţa la hipotensiune (la cei fără afecţiuni cardiace). În condiţiile asocierii cu halotanul sau enfluranul, stimularea simpatică contribuie la menţinerea presiunii arteriale.

Greaţa şi voma în perioada postoperatorie sunt relativ frecvente. Poate provoca distensia viscerelor cavitare (poate mări volumul pneumotoraxului). Administrarea prelungită poate determina deprimare hematopoetică toxică (inhibă metioninsintetaza şi metabolismul acidului folic şi produce anemie megaloblastică).

Au fost semnalate intoxicaţii acute datorite unor oxizi de azot (manifestate prin methemoglobinemie cu cianoză rapidă şi progresivă, care nu cedează la inhalarea de oxigen şi care evoluează în câteva ore către edem pulmonar care se agravează progresiv).

Ciclopropanul, un gaz anestezic activ şi puţin toxic, este rar folosit deoarece provoacă stimulare simpatocatecolaminergică, dezavantajoasă prin generarea de aritmii şi suprasolicitarea inimii. Greaţa şi voma sunt relativ frecvente postoperator. Uneori se produce hipotensiune arterială. Este explozibil.

9.2. Anestezicele generale intravenoase

Sunt reprezentate de compuşi ce produc rapid o anestezie superficială, în general fără fenomene neplăcute, iar revenirea din anestezie se produce, de asemenea rapid. Sunt administrate intravenos. Se distribuie iniţial în creier şi apoi se redistribuie în ţesutul muscular şi adipos. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică.

Sunt utilizate pentru inducerea anesteziei care se completează prin analgezice, curarizante, eventual neuroleptice sau anestezice inhalatorii.

În această grupă sunt incluse barbiturice cu acţiune de foarte scurtă durată, unele benzodiazepine şi câteva alte medicamente cu structuri chimice variate.

Barbituricele folosite ca anestezice generale. Sunt folosite substanțe cu efect de foarte scurtă durată, ușor controlabil, derivați substituiți ai acidului barbituric. Barbituricele folosite ca anestezice prezintă caracteristic un atom de sulf – tiobarbiturice (în locul atomului de oxigen din poziția 2 a barbituricelor clasice) sau un radical metil-barbiturice Nmetilate (substituit la atomul de azot din poziția 1). Aceste particularități chimice conferă o liposolubilitate crescută. Sărurile de sodiu ale acestor compuși sunt bine solubile în apă și permit administrarea injectabilă intravenos.

Barbituricele folosite ca anestezice induc repede (10–30 secunde) un somn anestezic. Nu au efect analgezic, dozele mici provocând chiar diminuarea pragului la durere. Relaxarea musculară este slabă, dar este potențat efectul curarizantelor. Produc o deprimare progresivă a SNC. Reflexul palpebral și reflexele tendinoase sunt deprimate. Pupilele sunt normale sau ușor miotice.

Barbituricele scad edemul cerebral și dimensiunea zonelor de infarct din creier și cresc procentul de supraviețuire la bolnavii cu edem și ischemie cerebrală (probabil secundar scăderii metabolismului neuronal).

Trezirea se face repede, de regulă fără excitație și fără vomă. Uneori se produc frisoane postoperator.

Injectarea unor doze mici de barbiturice anestezice poate crește reflexivitatea laringiană și traheobronșică și pot apare tuse, strănut, spasm glotic, bronhospasm (mai frecvent la astmatici), fenomene atenuate prin administrare de atropină. Dozele mari deprimă respirația, efectul este dependent de doză și se caracterizează prin scăderea minut volumului respirator, ușoară tahipnee și creștere a PCO_2. La doze foarte mari se poate produce dispariția reactivității centrului respirator la hipercapnie și hipoxie. Barbituricele traversează placenta, riscul deprimării respiratorii la făt fiind mare.

Tensiunea arterială este scăzută (ca urmare a deprimării cardiace, cu scăderea debitului cardiac și a vasodilatației). Sub acțiunea barbituricelor apare o diminuare a întoarcerii venoase, ca urmare a dilatației venoase produse de aceste substanțe. Circulația cerebrală este redusă, presiunea intracraniană scade. La doze mari și când injectarea este prea rapidă se poate produce o deprimare circulatorie marcată.

Barbituricele deprimă sistemul reticulat la nivelul trunchiului cerebral. Efectul deprimant central se datorește, în principal, facilitării și prelungirii răspunsului la GABA; dar dozele mari au acțiune GABA ergică directă. Este descrisă și inhibarea acțiunii neurotransmițătorilor excitatori la nivelul sinapselor centrale.

După administrare intravenoasă barbituricele anestezice se fixează repede și în proporție mare de proteinele plasmatice. Moleculele libere difuzează repede la început în țesuturile bogat vascularizate (creier, ficat, rinichi, inimă). Redistribuirea de la creier la mușchi și alte țesuturi este principalul factor de terminare a efectului anestezic. Acumularea în țesuturi de depozit (țesut adipos) poate determina prelungirea și intensificarea efectului deprimant central, atunci când administrarea se repetă frecvent. Epurarea barbituricelor anestezice se

face predominant prin metabolizare în ficat, rezultând produşi mai polari, inactivi sau puţin activi care se elimină renal. Oxidarea catenei laterale constituie principala modalitate de bioinactivare. Prin N-dezalchilare, ca şi prin desulfurarea tiobarbituricelor, se formează compuşi cu activitate mai slabă şi prelungită.

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

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

Barbituricele anestezice sunt contraindicate la cei cu alergie la barbiturice, stare de rău astmatic, porfirie latentă sau manifestă (datorită proprietăţii inductoare enzimatice pot agrava boala, determinând complicaţii neurologice grave). Bolile cardiovasculare severe, hipotensiunea şi şocul, boala Addison, insuficienţa hepatică sau renală, uremia, mixedemul, anemia gravă, astmul bronşic şi miastenia gravă impun multă prudenţă, reprezentând contraindicaţii relative.

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

Metohexitalul sodic (un barbituric Nmetilat) are acţiune de foarte scurtă durată şi potenţă mare (doza folosită pentru inducţie este de 1–1,5 mg/kg). Revenirea din anestezie se face rapid.

Hexobarbitalul sodic (barbituric Nmetilat) are potenţă mai mică. Actual este puţin folosit.

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

Benzodiazepinele sunt larg folosite în administrare orală sau intramuscular, ca premedicaţie, fiind eficace şi puţin toxice.

Unele benzodiazepine (diazepam, midazolam, lorazepam) care au acţiune relativ rapidă când sunt injectate intravenos, sunt utilizate în cadrul anesteziei generale. Efectul deprimant central se dezvoltă mai lent decât pentru barbiturice şi are o intensitate mai mică. Perioada postanestezică este prelungită şi amnezia este frecventă.

Deprimarea centrală produsă de benzodiazepine se datorește facilitării acțiunii GABA la nivelul receptorilor GABA-ergici, cu mărirea frecvenței deschiderii canalelor ionilor de Cl^-, hiperpolarizare și inhibiție postsinaptică consecutivă.

Benzodiazepinele intravenoase sunt utilizate pentru sedare intraoperatorie. Răspunsul la benzodiazepine prezintă variații individuale mari.

Diazepamul injectat intravenos lent (0,3–0,5 mg/kg) provoacă, în 1–2 minute, somnolență, apoi pierderea conștienței. Relaxează musculatura striată spastică (prin acțiune centrală), fără să influențeze efectul curarizantelor. Influențează puțin circulația (produce o ușoară scădere a tensiunii arteriale) fără să influențeze cordul. Deprimă moderat respirația (scade volumul respirator curent și crește frecvența respiratorie). Sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este micșorată proporțional cu doza. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de apnee trecătoare. Grețurile și vărsăturile postoperatorii sunt rare. Nu se produc fenomene vegetative nedorite. Folosirea diazepamului permite micșorarea dozelor de anestezice inhalatorii.

Diazepamul, ca și alte benzodiazepine, traversează bariera placentară. Injectat înaintea nașterii poate provoca, la copil, dificultăți cardiorespiratorii, deprimarea termoreglării și letargie, care se pot menține câteva zile.

Soluția de diazepam este iritantă (prin solvenți) și poate provoca durere și flebită locală.

Midazolamul este o benzodiazepină cu potență mai mare și efect rapid. Sedarea este mai constantă dar survine mai brusc, de aceea doza se crește progresiv, cu prudență. Produce amnezie anterogradă. Nu are acțiune analgezică, însă asocierea de opioide este rareori necesară. Soluția este mai puțin iritantă.

Midazolamul este utilizat ca premedicație (5 mg intramuscular), pentru sedare și pentru inducerea anesteziei. Pentru inducerea anesteziei se injectează intravenos lent 0,1–0,2 mg/kg, cu prudență, sub monitorizarea respirației și circulației.

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

Ketamina (un compus de sinteză derivat de fenciclidină) injectată intravenos în doză anestezică, provoacă în primele 10–15 secunde obnubilare, detașare de mediul exterior, perturbarea percepțiilor vizuale și auditive. După circa 30 secunde se produce pierderea conștienței, cu somn superficial și analgezie intensă. Ochii rămân deschiși, reflexele ciliar și corneean nu sunt întotdeauna abolite. Se produc mișcări involuntare cu caracter tonicoclonic, mai ales la nivelul extremităților, uneori pe un fond de ușoară hipertonie musculară. În cazul injectării intramusculare anestezia se instalează mai lent.

Deprimarea nervos centrală produsă de ketamină este deosebită de cea provocată de anestezicele generale clasice. Ea a fost numită „anestezie disociativă», fiind caracterizată prin desprinderea de mediu, urmată de somn superficial cu analgezie marcată. Ketamina acționează asupra sistemului talamoneocortical stimulând sistemul limbic şi hipocampul. Se comportă ca antagonist competitiv față de acționarea receptorilor NMDA de către acidul glutamic, un neurotransmițător excitator din creier, şi are şi efecte de tip opioid asupra receptorilor μ.

În condiții clinice ketamina produce stimularea circulației, cu tahicardie, mărirea debitului cardiac şi creşterea presiunii arteriale (datorate excitării simpatice centrale cu eliberare de catecolamine în periferie). Ketamina măreşte fluxul sanguin cerebral şi consecutiv creşte presiunea intracraniană, efecte nedorite la bolnavii cu hipertensiune intracraniană. Presiunea intraoculară are, de asemenea, tendință la creştere.

Anestezicul nu deprimă obişnuit respirația. Reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon şi la hipoxie nu este influențată semnificativ de dozele uzuale. Reflexele faringian şi laringian sunt păstrate de cele mai multe ori. Tonusul căilor aeriene superioare este menținut, bronşiile sunt dilatate. Secrețiile salivară şi traheobronşică sunt mărite, ceea ce face necesară injectarea prealabilă de atropină.

Greața şi voma postoperatorii sunt relativ rare şi pot fi evitate prin atropină. La nivelul uterului ketamina provoacă creşterea tonusului şi a intensității contracțiilor, ceea ce poate constitui un dezavantaj.

Principalul efect nedorit este reprezentat de tulburările psihice (stare onirică, halucinații, delir, confuzie, excitație, tulburări de comportament). Tulburările psihice sunt mai frecvente când injectarea intravenoasă se face repede sau în cazul stimulării verbale, tactile sau vizuale (care trebuie evitate postoperator). Benzodiazepinele (de ex. diazepam 0,2–0,3 mg/kg i.v. cu 5 minute înainte de administrarea ketaminei), butirofenonele sau opioizii micşorează frecvența tulburărilor psihice.

După administrare injectabilă se distribuie inițial în creier şi apoi se redistribuie în țesuturile mai puțin vascularizate. Este metabolizată în ficat. Unul dintre metaboliți – norketamina – este probabil responsabil de efectul prelungit (analgezic şi psihic).

Ketamina este indicată ca anestezic unic pentru intervenții de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară. De asemenea, poate fi utilă pentru inducerea anesteziei, înaintea administrării altor anestezice generale sau pentru suplimentarea unor anestezice cu potență mică, cum este protoxidul de azot. Este de ales la bolnavii cu hipovolemie importantă şi la astmatici.

Principalele contraindicații sunt hipertensiunea arterială, anevrismele, angina pectorală severă şi infarctul miocardic recent, insuficiența cardiacă, traumatismele craniene şi procesele expansive intracraniene, tulburările psihice. Nu trebuie utilizată în unele intervenții oftalmologice (când creşterea presiunii umorii apoase nu este de dorit). Nu este recomandabilă folosirea ca anestezic

unic în intervențiile diagnostice sau chirurgicale pe faringe sau laringe, din cauza menținerii active a reflexelor locale (în aceste cazuri poate fi necesară asocierea unui curarizant).

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

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

Propofolul (un alchilfenol) are proprietăți asemănătoare celor ale barbituricelor intravenoase.

Injectat intravenos (1,5–2,5 mg/kg) induce anestezia foarte repede (în 30 secunde). Revenirea se face rapid cu stare confuzivă minimă.

Propofolul scade presiunea arterială (datorită vasodilatației și, mai puțin, deprimării cardiace). Fluxul sanguin cerebral este redus și presiunea intracraniană scade. În primele 30 de secunde se poate produce o apnee trecătoare. Respirația este deprimată și reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este micșorată. Funcția hepatică și cea renală nu sunt afectate. În timpul inducției sau revenirii se pot produce mișcări involuntare, tremor, rareori convulsii. Injecția este uneori dureroasă și poate provoca fenomene de flebită locală.

Propofolul, după administrare intravenoasă, se distribuie rapid. Terminarea efectului anestezic se datorește atât redistribuirii de la creier la alte țesuturi cât și bioinactivării. Este metabolizat hepatic în proporție mare, formând conjugați, care se elimină urinar.

Propofolul se folosește pentru inducerea și menținerea anesteziei, inclusiv în condiții ambulatorii, fiind avantajos prin efectul de scurtă durată. De asemenea, este indicat pentru sedare în vederea unor proceduri diagnostice, în cursul anesteziei locale și în unitățile de terapie intensivă. Pentru inducerea anesteziei se injectează intravenos câte 40 mg la fiecare 10 secunde; doze de 2–2,5 mg/kg provoacă, de regulă anestezie. Pentru menținerea anesteziei se introduc în perfuzie intravenoasă câte 4–12 mg/kg și oră sau în bolus, 25–50 mg intermitent. Sedarea pentru proceduri diagnostice sau chirurgicale se face injectând intravenos 0,5 mg/kg în decurs de 35 minute. La bătrâni și debilitați dozele trebuie reduse.

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

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

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

Fentanylul se leagă mult de proteinele plasmatice. Se distribuie repede în creier datorită liposolubilității marcate şi de aici se redistribuie în alte țesuturi. Este metabolizat în proporție mare.

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

Sufentanylul (analgezic înrudit cu fentanylul) are o potență mai mare decât acesta. Durata efectului este mai scurtă. Doze până la 8 μg/kg, injectate intravenos, produc analgezie marcată; dozele mai mari provoacă anestezie. Ca și fentanylul, asigură o bună stabilitate cardiovasculară; dozele mari produc bloc simpatic. Respirația este deprimată rapid obligând instituirea ventilației mecanice. Vărsăturile survin mai rar decât pentru fentanyl. Riscul rigidității musculare este similar.

Sufentanylul este utilizat pentru suplimentarea analgeziei în cursul anesteziei cu protoxid de azot/oxigen sau pentru realizarea anesteziei (mai ales în chirurgia cardiovasculară și în neurochirurgie).

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

Droperidolul este o butirofenonă înrudită cu haloperidolul. Efectul neuroleptic se dezvoltă în 3–10 minute de la injectarea intravenoasă, este maxim după circa 30 de minute și se menține 2–6 ore. Potențează efectul altor deprimante centrale. Are acțiune blocantă alfa-adrenergică și poate scădea presiunea arterială. Este antiaritmic, antiemetic și anticonvulsivant. Poate produce fenomene extrapiramidale.

Asociația droperidol-fentanyl, introdusă intravenos, provoacă o stare de liniște, indiferență și activitate motorie redusă, însoțită de analgezie marcată; după 3–4 minute bolnavul poate adormi. În mod obișnuit circulația este puțin afectată; se produce bradicardie (care poate fi evitată prin atropinizare prealabilă), presiunea arterială scade moderat. Modificările bruște de poziție (care trebuie evitate) pot determina o scădere accentuată a presiunii arteriale, cu caracter ortostatic. Funcția respiratorie este puternic deprimată, necesitând frecvent asistarea respirației.

Unii bolnavi prezintă o stare de rigiditate musculară, interesând mai ales mușchii respiratori. Acest efect, mai frecvent când injectarea intravenoasă se face prea repede, impune folosirea respirației asistate și eventual injectarea unui curarizant. Uneori survin simptome extrapiramidale care pot fi obișnuit controlate prin medicația antiparkinsoniană. Foarte rar poate apare sindrom neuroleptic major manifestat prin hipertermie, rigiditate musculară și instabilitate a sistemului autonom.

Preparatele folosite pentru neuroleptanalgezie conțin 2,5 mg droperidol și 0,05 mg fentanyl la 1 ml. Pentru preanestezie se injectează intramuscular 0,52 ml cu o oră înaintea intervenției. În scopul inducției anesteziei se introduc intravenos 0,1 ml/kg, în injecții fracționate sau în perfuzie.

Dozarea preparatelor de droperidol-fentanyl trebuie făcută cu grijă la persoanele în vârstă și la cele debilitate. Este necesară multă prudență la bolnavii cu insuficiență renală sau hepatică. Există reacții de adiție sau potențare cu barbituricele, tranchilizantele, analgezicele opioide și anesteticele generale. De aceea, dozele de droperidol-fentanyl trebuie reduse la cei care au primit în prealabil asemenea medicamente, după cum neuroleptanalgezia impune micșorarea dozelor altor deprimante nervoscentrale.

10. Anestezicele locale

Anestezicele locale sunt substanțe care, prin acțiune locală asupra formațiunilor nervoase, provoacă perturbarea până la abolire a proceselor de excitație-conducere. Efectele sunt delimitate, corespunzător locului de administrare, şi nu implică lezarea fibrelor nervoase.

Anestezia locală este utilă pentru efectuarea unor intervenții chirurgicale şi a unor manevre endoscopice, pentru calmarea durerii în anumite afecțiuni medicale, pentru privarea temporară a unor structuri periferice de controlul nervos.

Anestezicele locale afectează oricare tip de neuron şi fibră nervoasă. Inițial sunt interesate fibrele nervoase cu diametru mic (care au o suprafață de contact mare), fibrele amielinice sau puțin mielinizate (teaca de mielină constituie un obstacol pentru difuziunea anesteziculuişi, în plus, prezintă un număr de canale membranare pentru sodiu mai mic) şi axonii scurți (pentru care distanțele între strangulațiile Ranvier, lipsite de teaca de mielină, sunt mai mici). De asemenea, fibrele cu o frecvență de descărcare mare şi potențial de acțiune durabil sunt interesate preferențial. Blocarea conducerii nervoase se produce cu următoarea succesiunese: inițial fibrele vegetative şi cele ale durerii şi temperaturii, apoi cele proprioceptive, cele ale senzațiilor de tact şi presiune şi, la sfârşit, fibrele motorii somatice. Fibrele de suprafață ale nervilor sunt afectate înaintea celor din profunzime, la care anestezicul ajunge pe măsura difuzării de-a lungul căilor intrafasciculare. De aceea, anestezia progresează de la teritoriile proximale (inervate de fibrele superficiale) la cele distale (inervate de fibrele centrale). Revenirea se face invers, moleculele anestezice fiind preluate de vasul sanguin situat în centrul nervului. Deoarece în trunchiurile nervoase mixte voluminoase fibrele motorii sunt localizate obişnuit circumferențial, la suprafață, anestezicele locale pot provoca, în acest caz, prin excepție, bloc motor înaintea blocului senzitiv.

Mecanismul de acțiune al anestezicelor locale constă în stabilizarea membranelor fibrelor nervoase, crescând pragul excitabilității şi împiedicând depolarizarea, până la împiedicarea dezvoltării potențialului de acțiune propagat, cu blocarea impulsului nervos. Acțiunea se datoreşte diminuării permeabilității membranare la ionii de sodiu.

Compuşii utilizați clinic au molecula formată dintr-un rest aromatic lipofil şi o grupare amino hidrofilă, separate printr-o catenă de 4-5 atomi. După natura catenei de legătură se pot distinge 2 clase chimice principale: amide şi esteri. Conformația restului aromatic este importantă pentru gradul de lipofilie

al moleculei, ca şi pentru capacitatea de a se lega de proteine, respectiv pentru potenţă şi pentru durata efectului anestezic. Gruparea amino-terminală poate exista sub formă neionizată (neprotonată) sau sub formă ionizată, de amoniu cuaternar. Proporţia relativă a celor 2 forme depinde de pK_a al moleculei şi de pH-ul soluţiei. Forma neionizată, foarte liposolubilă, difuzează cu uşurinţă prin membrane, în funcţie de gradientul de concentraţie între mediul intracelular şi extracelular.

Moleculele de anestezic închid canalele membranare pentru ionii de sodiu. Este posibilă blocarea directă a canalelor de sodiu prin pătrunderea intracanaliculară a moleculelor de anestezic local. Este de asemenea posibilă inserarea moleculelor anesteziculuí local în membrana celulară şi comprimarea laterală a canalelor ionice. Stimularea repetitivă a nervilor, frecvenţa mare a stimulării şi potenţialul membranar mai pozitiv, sunt factori care cresc sensibilitatea la acţiunea anestezică. În aceste condiţii, canalele sodiului sunt deschise timp mai îndelungat, permiţând pătrunderea moleculelor de anestezic către locurile de legare din interior. Starea inactivă a canalelor în cursul repolarizării, favorizează legarea mai puternică a moleculelor de anestezic şi este stabilizată de către acestea.

Gradul în care efectul este dependent de frecvenţa stimulării şi de voltaj este în funcţie de capacitatea de disociere a moleculelor de anestezic de situsurile de legare din canalele pentru sodiu. Anestezicele cu moleculă mică şi hidrofobă disociază repede, de aceea efectul lor depinde mult de timpul cât canalele sunt deschise, respectiv de starea de excitaţie a membranei. Anestezicele care, odată pătrunse în canale, rămân legate în interiorul acestora, realizează un bloc mai stabil, efectul fiind mai puţin dependent de starea de excitaţie.

Anestezicele locale se folosesc sub formă de soluţii acide, stabile, ale sărurilor hidrosolubile (de obicei clorhidraţi). Majoritatea anesteziceloor locale au un pK_a cuprins între 8 şi 9, iar la pH-ul mediului intern prezintă un procent relativ mic de molecule neionizate, dar suficient pentru a asigura acţiunea anestezică.

În condiţii de pH local scăzut (ţesuturi inflamate) sau în cazul injectării repetate frecvent în acelaşi ţesut (se produce epuizarea capacităţii locale de tamponare a soluţiei anestezice) cantitatea de molecule neionizate este scăzută şi totodată şi eficacitatea.

Compuşii de felul benzocainei, care nu au în moleculă gruparea amino hidrofilă, au acţiune anestezică locală independentă de pH; ei pătrund în cantitate mare în interiorul membranei fibrelor nervoase, de unde acţionează blocând canalele sodiului.

Intensitatea şi durata efectului anestezic local depinde de substanţa anestezică utilizată (de particularităţile farmacocinetice şi farmacodinamice ale acesteia), de concentraţia şi volumul soluţiei folosite, de calea de administrare, respectiv de tipul anesteziei, ca şi de ţesutul cu care vine în contact substanţa activă.

După locul de administrare anestezia locală poate fi:
- anestezie de suprfață sau de contact;
- anestezie prin infiltrație;
- anestezie de conducere sau regională.

Anestezia de suprafață sau de contact presupune aplicarea anesteziculuí local pe piele sau mucoase. Aplicarea anestezicelor locale pe pielea intactă este ineficace (substanța nu poate difuza până la terminațiile nervoase). Ele sunt active numai dacă pielea este lezată (de exemplu în diferite dermatoze acute sau cronice). Aplicate pe diferite mucoase, majoritatea anestezicelor locale, pătrund până la terminațiile senzitive, realizând anestezia de suprafață sau anestezia de contact. Astfel poate fi anesteziată orice mucoasă (conjunctivală, nazală, bucală, faringiană, esofagiană, mucoasa tractului traheobronşic, mucoasa aparatului genitourinar, etc.). Anestezia realizată în acest fel este superficială, neinteresând țesutul submucos.

Anestezia prin infiltrație constă în injectarea strat cu strat a soluției de anestezic în țesuturi (piele, țesuturi profunde).

Anestezia de conducere (regională) se realizează prin injectarea anesteziculuí în apropierea unei formațiuni nervoase. În această categorie sunt cuprinse: anestezia prin bloc nervos, rahianestezia şi anestezia epidurală.

Injectarea la nivelul nervilor periferici sau al plexurilor (nervi intercostali, nervi cranieni senzitivi, nerv sciatic, nerv femural, plex brahial, plex cervical etc.) realizează anestezia prin bloc nervos (tronculară sau plexală). Se obține insensibilitatea şi eventual paralizie motorie într-o zonă situată distal de locul injectării.

Rahianestezia sau anestezia spinală este produsă prin introducerea soluției anestezice în spațiul subarahnoidian, în lichidul cefalorahidian, de obicei, între vertebrele a 3-a şi a 4-a lombare, realizând rahianestezia joasă, utilă pentru intervențiile chirurgicale pe abdomenul inferior, perineu şi extremități.

Anestezia epidurală se realizează prin injectarea soluției anestezice în spațiul epidural, de regulă în zona lombară (mai rar toracic).

Potența anestezicelor locale depinde de liposolubilitatea lor. Compuşii foarte liposolubili (bupivacaina, etidocaina) pătrund în măsură mare prin membrana nervoasă, fiind activi în concentrații mici. Intensitatea acțiunii anestezice este proporțional dependentă de concentrația soluției de anestezic. În funcție de volumul formațiunilor nervoase se adaptează concentrația soluției de anestezic.

Durata anesteziei locale depinde de capacitatea moleculelor anestezice de a se lega de proteine, de doză şi de nivelul vascularizației locale. Anestezicele locale care se leagă puternic de proteinele membranare (tetracaină, bupivacaină, etidocaină, etc.) au un efect durabil. Fluxul sanguin antrenează moleculele de la locul de acțiune. Acțiunea vasodilatatoare, proprie majorității anestezicelor locale, sau creşterea circulației locale în țesuturile inflamate favorizează scurtarea efectului. Asocierea de substanțe simpatomimetice vasoconstrictoare (adrenalină) prelungeşte durata anesteziei datorită reducerii absorbției sistemice

a moleculelor de anestezic. De asemenea, este diminuată toxicitatea sistemică a anesteziculuí ca urmare a reducerii concentrației plasmatice. Efectul este important mai ales pentru compușii polari cu efect anestezic scurt sau mediu (procaina, lidocaina, mepivacaina). În cazul compușilor intens lipofili cu efect de lungă durată (bupivacaină, etidocaină, tetracaină) consecințele vasoconstricției locale sunt mai puțin importante. Adrenalina în concentrație de 1/200 000 - 1/20 000 este de ales în cazul anesteziei locale ce presupune injectarea anesteziculuí iar fenilefrina sau nafazolina în cazul anesteziei de suprafață sau contact.

Absorbția anestezicelor locale de la locul administrării depinde de caracteristicile moleculei, de cantitatea de anestezic și volumul soluției, de locul administrării. Soluțiile mai concentrate realizează niveluri plasmatice superioare și au un risc toxic crescut. Cu cât țesuturile sunt mai bine vascularizate, cu atât absorbția este mai mare. În sânge anestezicele locale se leagă în proporție variabilă de proteinele plasmatice (în general amidele se leagă mai mult decât esterii). Sunt distribuite, la început către țesuturile cu vascularizație bogată (creier, plămân, miocard, ficat, rinichi) apoi sunt treptat redistribuite la țesutul adipos și muscular. Trec cu ușurință prin bariera hematoencefalică și prin placentă. Metabolizarea se face repede pentru compușii cu structură esterică, care sunt hidrolizați îndeosebi de colinesteraza plasmatică, dar și de esterazele din ficat. Aceasta determină durata scurtă a efectelor sistemice și toxicitatea relativ mică a unor asemenea produși, îndeosebi a procainei. Compușii cu structură amidică sunt metabolizați lent la nivelul ficatului prin N-dezalchilare, apoi hidroliză și eventual conjugare. Importanța ficatului pentru bioinactivare explică riscul toxic crescut al anestezicelor locale, mai ales cele amidice, la bolnavii hepatici. Halotanul și propranololul (care scad fluxul plasmatic hepatic) întârzie metabolizarea și prelungesc timpul de înjumătățire al anestezicelor cu structură amidică.

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

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

În doze mari anestezicele locale deprimă miocardul și scad debitul cardiac, dilată arteriolele, scad tensiunea arterială. Colapsul și stopul cardiac au fost raportate rar, uneori la doze mici (au caracter idiosincrazic).

Reacţiile alergice survin rar, fiind mai frecvente pentru compuşii cu structură esterică. Ele sunt încrucişate pentru toate anestezicele de acest tip. Manifestările clinice constau în prurit, erupţii urticariene, erupţii eczematoase, dispnee, chiar crize astmatice, foarte rar şoc anafilactic.

Un accident de excepţie, cu caracter idiosincrazic, este hipertermia malignă. Accidentul poate fi provocat mai ales de anestezicele locale cu structură amidică.

O categorie aparte de reacţii adverse este datorată substanţelor auxiliare vasoconstrictoare şi nu moleculei de anestezic. Astfel, adrenalina poate produce nelinişte, sudoraţie, palpitaţii, tahicardie, dureri anginoase. Sunt necesare precauţii sau se evită folosirea adrenalinei la bolnavii cu aritmii (mai ales ventriculare), hipertensiune arterială, hipertiroidism; anestezie generală cu ciclopropan sau halotan. Local vasoconstricţia şi creşterea consumului de oxigen sub influenţa adrenalinei, favorizează hipoxia şi poate determina leziuni tisulare. Sunt posibile fenomene ischemice, mergând până la gangrenă, când soluţia cu adrenalină se injectează în teritorii cu circulaţie terminală (nas, urechi, degete, penis) sau subcutanat.

Anestezicele locale de sinteză pot fi clasificate după potenţă (exprimată prin concentraţia eficace) şi după durata de acţiune în:

– compuşi cu potenţă mare (activi în concentraţii mici) şi durată de acţiune lungă, cum sunt **bupivacaina**, **cincocaina**, **etidocaina**, **ropivacaina** şi **tetracaina**;

– compuşi cu potenţă şi durată de acţiune medie, cum sunt **lidocaina**, **mepivacaina** şi **prilocaina**;

– compuşi cu potenţă mică şi durată de acţiune scurtă, cum sunt **procaina** şi **cloroprocaina**.

Primele 2 grupe cuprind substanţe cu structură amidică (cu excepţia tetracainei), bine solubile în grăsimi şi care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Cea de-a treia grupă cuprinde esteri mai puţin solubili în grăsimi şi care se leagă limitat de proteine. Concentraţiile anestezice aproximativ echiactive sunt de 0,25% - 0,5%, 1% şi respectiv 2% pentru cele 3 grupe. Durata aproximativă a efectului anestezic este de 3 ore (sau mai mult) pentru prima grupă, 1-2 ore pentru cea de-a doua şi 20 minute-1 oră pentru cea de-a treia.

Majoritatea anestezicelor se administrează injectabil, pentru infiltraţii sau anestezie regională; unele dintre anestezicele arătate sunt active şi în aplicaţie pe mucoase. Câteva substanţe cum sunt **ambucaina** şi **proximetacaina** sunt utilizate ca anestezice de contact, practic numai în oftalmologie. Alte câteva sunt indicate mai ales la nivelul pielii lezate şi al mucoasei anorectale şi genitale; astfel sunt **chinisocaina** şi **pramocaina**.

10.1. Anestezicele locale cu structură amidică

Anestezicele locale din această grupă chimică au o potenţă mare sau mijlocie şi o durată de acţiune lungă sau medie. Riscul reacţiilor alergice este mic.

Lidocaina este relativ bine solubilă în grăsimi la pH-ul fiziologic. Efectul anestezic local se instalează rapid şi este de durată medie. Administrată injectabil se foloseşte în concentraţii de 0,5 – 1% în anestezia de infiltraţie, 1 – 2% în anestezia de conducere, 4 – 5% în rahianestezie. Durata efectului este de aproximativ o oră în cazul anesteziei prin infiltraţie şi rahianesteziei şi de 1 – 2 ore în cazul anesteziei tronculare sau plexale. Asocierea adrenalinei îi prelungeşte efectul anestezic. În concentraţii de 2 - 5% (soluţii sau unguente) este moderat eficace ca anestezic de contact. Efectul se instalează în 3 - 4 minute şi durează 30 - 45 de minute.

Ca efecte nedorite în condiţiile folosirii ca anestezic local, lidocaina provoacă relativ frecvent somnolenţă şi ameţeli. Reacţiile alergice sunt rare. Au fost raportate cazuri rare de hipertermie malignă.

Supradozarea sau injectarea intravenoasă rapidă, accidental, provoacă la început convulsii, hipertensiune, tahicardie, tahipnee, urmate de comă, cu bradicardie, hipotensiune şi deprimarea respiraţiei. Moartea poate surveni în colaps, prin fibrilaţie ventriculară, mai rar prin stop respirator. În cazul folosirii de doze mari de lidocaină, este recomandabilă injectarea prealabilă de diazepam.

Lidocaina este contraindicată la bolnavii cu alergie la lidocaină sau la alte anestezice amidice, în caz de antecedente de hipertermie malignă, la cei cu insuficienţă cardiacă severă sau cu bloc atrio-ventricular de gradul III. Doza trebuie redusă în prezenţa însuficienţei cardiace, a infarctului acut de miocard, la hepatici şi la cei cu antecedente convulsive.

Mepivacaina este o amidă asemănătoare chimic şi farmacologic lidocainei. Efectul anestezic se instalează mai lent şi este ceva mai durabil. Asocierea adrenalinei influenţează puţin durata efectului şi nivelul plasmatic al anesteziculuí, de aceea acesta se poate folosi fără adrenalină (este de ales la cei care nu suportă simpatomimeticele). Cu excepţia somnolenţei, este, în general, bine suportată. Deoarece toxicitatea pentru nou-născut este comparativ mare, folosirea pentru anestezia obstetricală nu este recomandabilă.

Bupivacaina este asemănătoare cu mepivacaina, are potenţă mare, fiind activă în concentraţii de 0,25-0,5% pentru infiltraţii şi bloc nervos periferic, 0,5%-0,75% pentru anestezie epidurală şi 0,5% pentru rahianestezie. Efectul se instalează lent şi este durabil. Potenţa superioară şi durata lungă a efectului anestezic local se explică prin liposolubilitatea marcată şi capacitatea mare de a se lega de proteinele membranare. Asocierea adrenalinei impune prudenţă. În doze mari are acţiune deprimantă cardiacă marcată şi poate provoca colaps cardiovascular; fenomenele electrocardiografice cele mai frecvent semnalate în această situaţie constau în ritm idioventricular lent cu complexe QRS largi şi disociaţie electromecanică. Toxicitatea cardiacă este favorizată de hipoxemie, hipercarbie şi acidoză. Toxicitatea, comparativ mare, a bupivacainei implică folosirea de concentraţii mici. Toxicitatea fetală este mică. În general, bupivacaina este de ales când se doreşte un efect prelungit, cu bloc motor redus.

Etidocaina este un derivat de lidocainã cu potenţă mare. Acţiunea anestezică locală este rapidă şi durabilă. Capacitatea de a bloca nervii motori este comparativ mare, de aceea este avantajoasă pentru intervenţiile chirurgicale care necesită relaxare musculară şi nu este recomandabilă pentru anestezia obstetricală şi pentru analgezia postoperatorie. Se foloseşte în soluţie 0,5% pentru infiltraţii, 0,5-1% pentru blocare nervoasă periferică şi 1-1,5% pentru anestezie epidurală. Nu este utilizată pentru rahianestezie.

Prilocaina are proprietăţi asemănătoare lidocainei. Acţiunea anestezică locală se instalează mai lent şi este ceva mai durabilă, menţinându-se 1-2 ore. Acţiunea vasodilatatoare este slabă, de aceea poate fi folosită fără adausul unui vasoconstrictor. Toxicitatea pentru sistemul nervos central este comparativ mică. Prilocaina se foloseşte în concentraţii de 0,5-1% pentru infiltraţii, 1% pentru blocare nervoasă periferică şi 2-3% pentru anestezie epidurală. Poate fi cauză de somnolenţă. Dozele mari pot provoca methemoglobinemie (atribuită ortotoluidinei, care rezultă prin metabolizare). Methemoglobinemia poate fi dăunătoare la cardiaci şi pulmonari; ea se tratează prin injectarea intravenoasă de albastru de metilen (sau, în lipsă, de acid ascorbic), care permite refacerea hemoglobinei.

Ropivacaina este un anestezic local cu efect durabil. Potenţa este ceva mai mică decât a bupivacainei. Are acţiune vasoconstrictoare, ceea ce contribuie la prelungirea anesteziei. Folosită în anestezia epidurală realizează bloc senzitiv; blocul motor se dezvoltă mai târziu, este mai slab şi de durată mai scurtă. Toxicitatea sistemică şi cardiacă este comparativ mică. Se foloseşte în special în practica obstetricală.

Articaina se foloseşte îndeosebi în stomatologie, ca soluţie 4% cu adaus de mici cantităţi de adrenalină. Soluţia 1-2% este utilizată pentru infiltraţii şi anestezie regională, soluţia hiperbarică 5% este utilizată pentru rahianestezie.

Cincocaina (un derivat chinolinic) are acţiune anestezică locală rapidă şi durabilă. Potenţa şi toxicitatea sunt mari. Este folosită rareori, ca anestezic de contact şi pentru rahianestezie.

10.2. Anestezicele locale cu structură esterică

Anestezicele locale, aparţinând acestei grupe chimice, au o potenţă relativ mică şi durată de acţiune scurtă (cu excepţia tetracainei). Frecvenţa reacţiilor alergice este mai mare decât în cazul compuşilor amidici.

Procaina este esterul acidului p-aminobenzoic cu dietilaminoetanolul. Puterea de difuziune este limitată şi acţiunea anestezică locală se instalează lent. Durata efectului este scurtă (între 20 şi 60 de minute în funcţie de tipul anesteziei). Asocierea adrenalinei prelungeşte efectul local.

Potenţa procainei este mică. Concentraţiile necesare pentru anestezia prin infiltraţie sunt de 1%, pentru blocarea nervilor periferici 0,5 - 2%, pentru anestezia epidurală 2%. Eficacitatea ca anestezic de contact este slabă.

Acţiunea anestezică locală este utilizată în chirurgie, ca şi pentru diferite indicaţii medicale (nevrite, nevralgii, mialgii, afecţiuni articulare dureroase) când se recomandă infiltraţii locale.

Procaina se absoarbe repede de la locul injectării. În organism este repede hidrolizată mai ales de colinesteraza plasmatică.

Anestezicul este în general bine suportat. Reacțiile alergice, deşi relativ rare, sunt mai frecvente decât pentru lidocaină şi sunt încrucişate cu alte anestezice cu structură esterică. Fenomenele toxice sunt cele obişnuite anesteziceior locale; pe prim plan se află deprimarea respirației, cu posibilitatea stopului respirator.

Procaina este un anestezic local avantajos pentru infiltrații şi bloc nervos. Este de ales la bolnavii cu risc de hipertermie malignă. Posibilitatea reacțiilor alergice impune investigarea hipersensibilității. Alergia la procaină, la alte anestezice cu structură esterică şi la acidul p-aminobenzoic reprezintă contraindicații. În general, este necesară prudență la bolnavii cu alergii medicamentoase cunoscute. Se impune grijă şi scăderea dozelor la bolnavii cu bloc cardiac şi tulburări de ritm, în prezența şocului, la epileptici, hepatici, debilitați, bătrâni, la cei cu boli acute. Nu se administrează la copiii sub 3 ani.

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

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

Tetracaina este alt ester al acidului p-aminobenzoic. Acțiunea anestezică locală se instalează lent şi durează mult, potența şi toxicitatea sunt mari, sunt interesate atât fibrele senzitive cât şi cele motorii. Tetracaina este metabolizată mult mai încet decât procaina.

Anestezicul este foarte activ în aplicații pe mucoase, folosindu-se mai ales topic, în soluție sau unguente 0,5% pentru ochi şi soluție 2% pentru mucoasa nazală şi faringiană. Efectul este deplin la 3-8 minute de la aplicare şi se menține 1 oră. Tetracaina se utilizează limitat în infiltrații (soluție 0,1-0,2%), pentru anestezie epidurală (soluție 0,4-0,5%) şi rahianestezie (soluție 1%).

Benzocaina este esterul acidului p-aminobenzoic cu etanolul. Deoarece este puțin solubilă în apă, se foloseşte exclusiv topic, în aplicații pe piele sau mucoase lezate. Datorită persistenței la locul administrării şi absorbției lente, efectul se menține timp îndelungat.

Benzocaina intră în compoziția unor pomezi şi creme pentru piele (2-20%), indicate pentru liniştirea pruritului şi pentru combaterea durerii, în

eriteme solare şi arsuri de gradul I, ragade, fisuri, înţepături de insecte etc. Administrată în tablete pentru supt (5-10 mg) şi în soluţii de 0,5-1%, pentru gargară sau spălături bucale, este utilă în caz de leziuni dureroase ale mucoasei buco-faringiene. Anestezicul este conţinut în supozitoare (50 mg) sau pomezi antihemoroidale (1-2%). Administrarea internă a câte 100 – 300 mg benzocaină, obişnuit sub formă de poţiune, poate realiza beneficii simptomatice în epigastralgii sau vărsături.

Cocaina (un alcaloid cu structură esterică conţinut în frunzele de Erythroxylon coca) este singurul anestezic local de origine naturală.

Aplicată pe mucoase în soluţie 4-10%, provoacă anestezie în 2-5 minute; efectul se menţine 30-45 de minute. Anestezia este însoţită de vasoconstricţie, sângerarea mucoasei fiind redusă atunci când se intervine chirurgical. Cocaina se utilizează exclusiv topic, în chirurgia O.R.L. (vasoconstricţia locală limitează mult sângerarea în plagă). Doza maximă pentru o dată nu trebuie să depăşească 30 mg. Nu se foloseşte în oftalmologie, din cauza riscului lezării corneei. Nu se injectează, deoarece vasoconstricţia locală puternică determină fenomene ischemice iar toxicitatea sistemică este mare.

Cocaina are efecte generale importante. Provoacă vasoconstricţie şi tahicardie cu hipertensiune arterială prin acţiune simpatomimetică. Efectele adrenergice se datoresc împiedicării recaptării noradrenalinei de către terminaţiile simpatice, cu creşterea disponibilului de neurotransmiţător pentru receptorii adrenergici de la nivelul structurilor efectoare. Dozele mici de cocaină produc stimulare psihomotorie cu euforie, creşterea vigilenţei difuze şi îndepărtarea senzaţiei de oboseală.

Cocaina se absoarbe bine prin mucoase. Este în majoritate metabolizată prin intervenţia esterazelor din plasmă.

Intoxicaţia acută poate apărea chiar la cantităţi relativ mici (30-50 mg), mai ales când anestezicul se aplică, necontrolat, pe mucoasa inflamată a căilor respiratorii. Fenomenele toxice se manifestă prin nelinişte, confuzie mintală, chiar delir, tahipnee, hipertensiune arterială, tahicardie, hipertermie, uneori convulsii. Urmează fenomene de deprimare centrală, cu colaps, respiraţia devine rară şi neregulată, apoi se opreşte. Persoanele idiosincrazice pot muri în câteva minute. Tratamentul constă în injectarea de diazepam sau barbiturice anestezice (în faza de stimulare centrală) şi inhalarea de oxigen.

Intoxicaţia cronică cu cocaină – cocainomania – se aseamănă mult cu intoxicaţia produsă de amfetamine. Se caracterizează prin dependenţă psihică puternică; potenţialul de toleranţă şi dependenţă fizică este mic. Drogul se autoadministrează, de obicei prin prizare nazală. Se produc tulburări psihice, midriază (caracteristică), leziuni ale septului nazal, mergând până la gangrenă şi perforare (datorită vasoconstricţiei locale excesive).

Sindromul de abstinenţă este moderat şi constă, în principal în oboseală, stare depresivă, hiperfagie. Tratamentul constă în întreruperea bruscă a administrării drogului, sub supraveghere medicală. Recuperările sunt, de obicei, de scurtă durată din cauza implicaţiilor psihosociale ale cocainomaniei.

11. Sedative-hipnotice

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

Deprimarea activității sistemului nervos este dependentă de doza folosită. Astfel, la doze mici se produce o deprimare cunoscută sub numele de sedare, doze mai mari au efect hipnotic, dozele foarte mari produc somn anestezic, iar la doze şi mai mari survine moartea.

În categoria substanțelor sedativ-hipnotice sunt incluse numai medicamentele cu această destinație. Efectul sedativ se însoțește de scăderea anxietății. Unele medicamente au un efect anxiolitic mai intens decât efectul sedativ şi sunt considerate medicamente anxiolitice şi nu sedativ-hipnotice (a se vedea 19. Anxioliticele). Multe alte medicamente care au alte utilizări pot produce efect sedativ sau chiar hipnotic. În cazul acestor compuşi efectul sedativ-hipnotic este de obicei resimțit neplăcut de bolnav şi este considerat un efect nedorit. Aceste medicamente nu sunt incluse în categoria sedativ-hipnoticelor.

Efectul sedativ constă în deprimare psihomotorie cu liniştire, diminuarea reacțiilor psihovegetative, micşorarea performanțelor psiho-motorii şi uneori somnolență. Sunt influențate toate structurile sistemului nervos central dar structurile inhibitorii par să fie mai sensibile decât structurile cu funcții excitatorii la efectul acestor medicamente. La doze subsedative aceste substanțe pot deprima preferențial structurile inhibitorii producând o stare de dezinhibiție manifestată în fapt ca o stare de excitație psihomotorie. Fenomenele se manifestă mai ales la persoanele în vârstă.

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

De asemenea, se produce o creştere a timpului de reacție la stimuli care interesează atât reflexele condiționate cât şi reflexele necondiționate. Aceasta poate determina o creştere importantă a riscului de accidente dacă sunt administrate unor persoane care desfăşoară activități ce impun o reactivitate promptă (de exemplu: şoferi, controlori de trafic aerian, etc.). Scade de asemenea capacitatea de învățare şi memorizare şi implicit performanțele intelectuale.

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

Somnul fiziologic se caracterizează prin alternanța unor perioade de somn cu unde lente cu perioade de somn cu unde rapide (somn paradoxal sau *rapid eye movement* - REM). Somnul cu unde lente este deosebit de odihnitor și se asociază cu o scădere a tonusului vascular periferic precum și a altor funcții vegetative ale organismului. În această perioadă a somnului se pot produce vise, frecvent cu caracter de coșmar, de care obișnuit nu ne aducem aminte. Somnul REM se caracterizează printr-o activitate electrică a cortexului asemănătoare cu cea din starea de veghe și prin prezența unor mișcări rapide ale globilor oculari. În această perioadă a somnului se produc visele de care ulterior ne amintim. Sedativ-hipnoticele produc, în măsuri diferite, creșterea duratei somnului lent cu scurtarea duratei totale și a numărului perioadelor de somn REM. Rolul fiziologic al alternanței perioadelor și fazelor de somn nu este cunoscut. Foarte probabil acestea sunt foarte importante în menținerea funcționalității corticale. Administrarea cronică a sedativ-hipnoticelor, mai ales a compușilor cu acțiune de lungă durată, poate duce la instalarea unor stări de nevroză atribuite modificării modelului electrofiziologic al somnului.

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

Unele medicamente sedativ-hipnotice au și acțiune anticonvulsivantă, fiind utile pentru profilaxia și tratamentul stărilor convulsive (a se vedea 21. Antiepilepticele).

Sedativ-hipnoticele deprimă SRAA cu diminuarea consecutivă a procesului de vigilență corticală. Au fost descrise, de asemenea, acțiuni la nivelul creierului limbic, ambele efecte contribuind la protejarea scoarței de influențele emoționale excesive. Mecanismul biochimic al acțiunii hipnotice este incomplet cunoscut. Probabil, hipnoticele interferă funcționalitatea unor circuite neuronale la nivelul SNC (noradrenergice, dopaminergice, serotoninergice și GABA-ergice).

Utilizarea clinică a sedativ-hipnoticelor poate avea aspecte nedorite. Unele dintre reacțiile adverse sunt datorate acțiunii deprimante nervos centrale. Pot apare diminuarea performanțelor psihomotorii cu îngreunarea diferitelor activități care presupun atenție și îndemânare, starea de oboseală, amețeală, buimăceală, care survin și persistă mai ales după dozele mari de sedativ-hipnotice cu acțiune prelungită. Uneori, în cazul administrării cronice a sedativ-hipnoticelor, aceste simptome pot deveni permanente. Acțiunea de

scurtare a perioadei de somn REM pare a fi un factor important în producerea unor astfel de reacții adverse.

Starea de excitație prin dezinhibiție, care precede uneori somnul, poate fi neplăcută pentru dozele mari şi în prezența stimulilor dureroşi. La unele persoane, sedativ-hipnoticele pot provoca, paradoxal, fenomene de excitație, euforie şi iritabilitate. La bătrâni survin uneori episoade confuzive.

Repetarea administrării sedativ-hipnoticelor (în special a barbituricelor) determină treptat o „datorie" de somn REM, iar la oprirea tratamentului poate apare un „rebound" al acestuia, asociat frecvent cu coşmaruri.

Reacțiile alergice, relativ rare, se manifestă de obicei sub formă de erupții cutanate morbiliforme.

Folosirea îndelungată a sedativ-hipnoticelor, în doze mari, poate duce la dependență asemănătoare celei produse de alcool. Sindromul de abstinență survine la mai puțin de 24 ore după întreruperea medicației, în cazul sedativ-hipnoticelor cu acțiune de scurtă durată şi după mai multe zile în cazul celor cu acțiune prelungită. Intensitatea este variabilă, fiind în general mai gravă pentru sedativ-hipnoticele cu acțiune scurtă. Simptomele constau în anxietate, senzație de slăbiciune, tremor, convulsii şi fenomene psihotice, fiind asemănătoare celor din abstinența alcoolică, ceea ce impune reluarea tratamentului hipnotic, apoi întreruperea lui treptată.

Intoxicația acută cu sedativ-hipnotice se manifestă prin anestezie generală profundă, cu caracter de comă. Tratamentul constă în favorizarea eliminării toxicului, susținerea funcțiilor vitale şi evitarea complicațiilor infecțioase.

Este contraindicată asocierea sedativ-hipnoticelor cu băuturi alcoolice sau cu alte deprimante ale sistemului nervos (apar fenomene de potențare).

Prescrierea la persoanele care desfăşoară activități ce necesită o atenție crescută trebuie făcută cu multă precauție.

Instalarea gradată a efectelor face posibilă utilizarea unor astfel de medicamente fie ca sedative, fie ca hipnotice, în funcție de doza în care se administrează. Pentru unele medicamente deprimarea sistemului nervos central este de mică intensitate astfel încât nu pot fi utilizate decât ca sedative. Printre acestea se numără diferite bromuri şi o serie de preparate vegetale (*Valeriana*, *Passiflora*, *Crataegus*, etc.) care sunt actual puțin folosite, bromurile datorită riscului de toxicitate cumulativă iar în cazul preparatelor vegetale beneficiile terapeutice par a fi predominant de natură placebo.

Alte substanțe deprimă sistemul nervos central de asemenea natură încât se pot utiliza numai ca hipnotice (glutetimida, zolpidemul, etc.).

Benzodiazepinele şi mai ales barbituricele au însă utilizări nuanțate, în funcție de doză, ca sedative, hipnotice sau ca anestezice generale.

11.1. Benzodiazepinele

Sunt compuşi care prezintă un nucleu benzodiazepinic, nucleu benzenic condensat cu un heterociclu cu 7 atomi dintre care 2 atomi de azot în

poziţiile 1 şi 4 (mai rar 1 şi 5 sau 2 şi 3), cu substituenţi 5-aril şi 7-Cl, CF_3 sau NO_2-.

Administrate la nevrotici sau în afecţiuni însoţite de tensiune psihică şi anxietate înlătură atât anxietatea cât şi simptomele asociate acesteia: emotivitate, astenie, insomnie, palpitaţii, tulburări digestive funcţionale, etc.

Efectul sedativ-hipnotic implică mecanismele GABA-ergice din sistemul nervos central, de la nivelul sistemului reticulat activator ascendent, a sistemului limbic, a fascicolului medial al creierului anterior şi al hipotalamusului. Rezultă o diminuare a procesului de vigilenţă, scăderea participării în procesele agresive, o deprimare a comportamentului de recompensă şi pedeapsă precum şi a reacţiilor vegetativ-endocrine la stimulii emoţionali.

Benzodiazepinele acţionează pe receptorii membranari $GABA_A$ fixându-se pe un sediu de legare specific de la nivelul subunităţii α a glicoproteinei receptoare (GABA se fixează pe un sediu de legare a subunităţii β a aceleiaşi glicoproteine receptoare). Consecutiv apar modificări conformaţionale ce facilitează deschiderea canalelor pentru Cl^-, indusă de GABA. Benzodiazepinele sedativ-hipnotice se comportă agonist. Flumazenilul este o benzodiazepină care se comportă ca antagonist, fiind utilă pentru combaterea deprimării produse de dozele mari de benzodiazepine agoniste. Recent s-au descris şi substanţe ce se comportă ca agonist invers având efecte anxiogene.

Corelat cu efectul sedativ-hipnotic este relaxarea musculară determinată de inhibarea reflexelor polisinaptice medulare, iar la doze mari şi de deprimarea transmisiei neuromusculare.

Unele benzodiazepine (diazepamul, clonazepamul) au şi acţiune anticonvulsivantă consecutivă deprimării procesului de difuzare subcorticală a descărcărilor convulsivante.

Din punct de vedere farmacocinetic benzodiazepinele se absorb în general bine din intestin. Diazepamul, medazepamul şi triazolamul se absorb rapid, clordiazepoxidul mai lent. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Difuzează bine în creier; trec prin bariera placentară şi în lapte.

Benzodiazepinele sunt metabolizate hepatic după două modele de biotransformare. Majoritatea compuşilor (diazepamul, medazepamul, clorazepatul, etc.) suferă iniţial un proces de oxidare microzomială cu formarea de metaboliţi activi, urmată în timpul doi de glucuronoconjugare cu formarea de compuşi inactivi. Deoarece procesul de oxidare microzomială este mai lent la vârstnici, prematuri şi hepatici utilizarea acestui tip de benzodiazepine impune prudenţă în situaţiile amintite. Unele benzodiazepine (oxazepam, lorazepam) sunt inactivate direct prin glucuronoconjugare. Deoarece acest proces este puţin afectat de vârstă sau hepatopatii, aceste benzodiazepine sunt de preferat în astfel de situaţii.

Eliminarea produşilor de metabolizare se face majoritar pe cale renală. O mică parte se elimină prin secreţia biliară şi reintră în ciclul entero-hepatic.

Benzodiazepinele sunt indicate în afecțiuni neuropsihice însoțite de anxietate, în afecțiuni medicale cu manifestări psihosomatice sau psiho-vegetative, în tratamentul unor forme de insomnie, în pregătirea preanestezică și îngrijirea postoperatorie, în pregătirea manevrelor endoscopice, în alcoolismul acut, în controlarea unor stări convulsive.

Ca efecte nedorite pot produce: sedare, deprimarea performanțelor psihomotorii, slăbiciune, ataxie, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greață, vomă, neplăcere epigastrică, diaree; uneori, mai ales la bătrâni, pot apare reacții paradoxale: anxietate, iritabilitate, agitație motorie (chiar convulsii), stări confuzionale.

Sunt contraindicate în miastenia gravă (sunt miorelaxante). Trebuie administrate cu prudență la șoferi, dispeceri, și în general la cei care mânuiesc mașini de precizie sau periculoase.

Trebuie evitată asocierea altor deprimante centrale și îndeosebi a băuturilor alcoolice.

Nitrazepamul (5 – 10 mg seara la culcare), **flurazepamul** (15 – 30 mg seara la culcare), **flunitrazepamul** (1 – 2 mg seara la culcare) și **triazolamul** (0,25 – 1 mg seara la culcare) sunt derivați benzodiazepinici cu acțiune sedativă și hipnotică rapidă, de durată medie. Sunt preferate ca hipnotice deoarece reduc mai puțin somnul paradoxal, realizând un somn asemănător somnului fiziologic. Unele substanțe (flunitrazepamul) sunt folosite și pentru inducerea anesteziei sau pentru narcoanalgezie. Provoacă de asemenea relaxare musculară. Nu determină inducție enzimatică semnificativă. Au toxicitate redusă iar riscul de dependență este considerat mai mic comparativ cu barbituricele.

Alte benzodiazepine (**diazepamul, clordiazepoxidul, bromazepamul, oxazepamul, lorazepamul**, etc.) sunt preferate ca anxiolitice (a se vedea 19. Anxioliticele)

11.2. Barbituricele

Barbituricele sunt derivați ai acidului barbituric (compus cu nucleu pirimidinic, rezultat din condensarea ureei cu acid malonic) (fig. nr. 11.1).

Barbitalul, primul compus utilizat terapeutic (în 1903 de către Fisher și von Mering), astăzi nu mai este folosit.

Actual sunt folosiți numeroși derivați obținuți prin diferite substituiri la C_5, C_2 sau la N-ul nucleului de bază. Compușii activi ca hipnotice prezintă radicali alifatici, aliciclici sau aromatici la C_5; numărul optim de atomi ai celor doi radicali este de 5-8. Prezența unor radicali asimetrici nesaturați sau halogenați crește acțiunea hipnotică. Substituentul 5-fenil conferă proprietăți anticonvulsivante. Când radicalii substituenți au catenă ramificată sau cu structură aliciclică acțiunea este de scurtă durată. In general, modificările structurale care cresc liposolubilitatea cresc intensitatea efectului hipnotic, dar scurtează inducția și durata acțiunii și grăbesc metabolizarea.

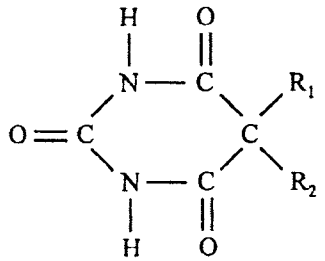


Fig. nr. 11.1. Nucleul barbituric de bază. Substituenţii R_1 şi R_2 la C_5 precum şi substituirea la C_2 şi N influenţează proprietăţile compusului. A se vedea textul.

Înlocuirea cu sulf a oxigenului de la C_2 (tiobarbiturice) sau metilarea la N creşte liposolubilitatea şi scurtează durata acţiunii. Astfel de derivaţi se folosesc ca anestezice intravenoase (a se vedea 9.2. Anestezicele generale intravenoase).

În funcţie de doză barbituricele au acţiune sedativă, hipnotică sau anestezică generală.

Deprimarea sistemului nervos central are caracter nespecific şi se manifestă la nivelul scoarţei cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului, talamusului. Chiar la doze mici este deprimat sistemul reticular activator ascendent. In principal, barbituricele facilitează şi prelungesc efectele inhibitoare centrale ale GABA. La dozele uzuale se fixează pe receptorii GABA-ergici, probabil pe alte sedii decât cele pentru GABA şi benzodiazepine, inducând modificări conformaţionale ce favorizează starea deschisă a canalelor pentru clor, cu hiperpolarizare şi inhibiţie consecutivă. Dozele mari ar activa direct canalele de clor. În plus, barbituricele diminuă acţiunea depolarizantă a glutamatului (neurotransmiţător excitator în SNC).

În funcţie de compus şi de necesităţile terapeutice barbituricele pot fi administrate intern, intrarectal sau injectabil intravenos sau intramuscular (se folosesc săruri de sodiu ale formei lactim – acidă -).

Absorbţia barbituricelor este în general bună. Compuşi cu durată de acţiune scurtă sau intermediară (ciclobarbital, amobarbital), se absorb mai bine decât cei cu durată de acţiune lungă (fenobarbital).

Compuşii cu solubilitate bună se leagă parţial de proteinele plasmatice, se distribuie repede în sistemul nervos, redistribuirea către alte ţesuturi se face relativ repede, epurarea se realizează predominant prin metabolizare hepatică. Compuşii cu liposolubilitate redusă se leagă puţin de proteinele plasmatice, se distribuie mai lent la creier, redistribuirea către alte ţesuturi şi apoi epurarea este de asemenea mai lentă. Epurarea acestora se face atât prin metabolizare hepatică cât şi prin eliminare renală.

Barbituricele trec uşor în sângele fetal; în proporţie mică sunt secretate în laptele matern.

Metabolizarea, predominant hepatică, se face în principal prin oxidarea radicalului la C_5 cu formarea de compuşi carboxi, hidroxi, ceto şi prin deschiderea nucleului barbituric, N-dezalchilarea compuşilor N-metilaţi şi N-glucozilarea reprezintă căi metabolice secundare. Metaboliţii inactivi se elimină renal. Fenobarbitalul se elimină urinar 20-30% nemodificat. Proporţia eliminării barbituricelor creşte prin alcalinizarea urinii, fapt important practic în tratamentul intoxicaţiei acute cu barbiturice.

Cantităţi mici de barbiturice se elimină prin bilă, fecale şi secreţia lactată.

Barbituricele, mai ales compuşii cu timp de înjumătăţire lung (fenobarbitalul), au acţiune inductoare asupra enzimelor microzomiale şi a altor enzime hepatice (excepţie face secobarbitalul). Efectul se instalează în câteva zile de la începerea tratamentului şi se menţine un timp (zile-săptămâni) după întreruperea acestuia. Se produce o creştere caracteristică a cantităţii de citocrom P450, glucuronil-transferază, ALS-sintetază (enzimă mitocondriala cu rol în sinteza porftrinelor), aldehid-dehidrogenază. Consecutiv creşte viteza metabolizării hepatice a unor compuşi fiziologici, a unor medicamente administrate concomitent, precum şi a însuşi barbituricului (autoinducţie enzimatică).

Fenobarbitalul are anumite particularităţi privind metabolizarea hepatică şi anume creşte metabolismul sărurilor biliare şi are acţiune coleretică, putând fi folosit în cazuri selecţionate de colestază. Deoarece măreşte prin inducţie enzimatică acţiunea glucuroniltransferazei hepatice şi cantitatea de proteină Y (care intervin în conjugare şi transportul bilirubinei), este indicat în tratamentul stărilor de hiperbilirubinemie neconjugată şi pentru profilaxia icterului nuclear.

Acţiunea inductoare a enzimelor metabolizante trebuie avută în vedere atunci când fenobarbitalul se asociază altor medicamente - hipnoticul scade activitatea anticoagulantelor orale, a digitoxinei, griseofulvinei şi a unor hormoni steroizi (se recomandă doze mai mari din acesta din urmă, iar la oprirea administrării barbituricului, scăderea dozelor).

Ca hipnotice, barbituricele sunt indicate în tratamentul insomniilor şi ca premedicaţie în anesteziologie. În insomnii trebuie administrate în cure scurte, intermitente, pentru a evita dereglarea tipului fiziologic de somn şi apariţia toleranţei şi a dependenţei.

În funcţie de durata efectului hipnotic (care este direct proporţional cu timpul de înjumătăţire plasmatic al compusului) barbituricele se clasifică în: barbiturice cu acţiune de durată lungă (peste 8 ore – fenobarbitalul, barbitalul); barbiturice cu acţiune de durată medie (2-7 ore - amobarbitalul, ciclobarbitalul) şi barbiturice cu acţiune de durată scurtă (pentobarbitalul).

Barbituricele, în doze mici, pot fi indicate şi pentru acţiune sedativă în stări de anxietate, agitaţie, ca medicaţie adjuvantă în afecţiuni care necesită sedare (hipertensiune arterială, tulburări digestive, tireotoxicoză, hiperexcitabilitate, sindrom nevrotic în menopauză), în stări de agitaţie psihomotorie indusă de diferite medicamente (stimulante psihomotorii, simpatomimetice etc.). În toate aceste situaţii benzodiazepinele sau alte sedative sunt însă de preferat.

Efectul anticonvulsivant face utile barbituricele ca antiepileptice sau în alte stări convulsive (intoxicații cu excitante centrale, tetanos, eclampsie).

Ca reacții adverse, barbituricele pot produce somnolență și diminuarea performanțelor, neliniște și iritabilitate. La bătrâni, sau în prezența durerii, barbituricele pot provoca o stare confuzională. Tratamentul prelungit duce deseori la dereglarea modelului fiziologic de somn. La întreruperea medicației pot apare fenomene de rebound (insomnie, somn neodihnitor cu coșmaruri, tulburări psihice și de afect). Reacțiile alergice, destul de rare, se pot manifesta prin dermatită (mai ales erupții morbiliforme), rareori leziuni hepatice (care pot fi grave).

Administrarea zilnică de barbiturice dezvoltă toleranță datorită în parte metabolizării mai rapide, în parte micșorării sensibilității neuronale. Efectul hipnotic scade după 1-2 săptămâni de tratament, dozele eficace crescând progresiv. Sensibilitatea la acțiunea toxică se păstrează în mare măsură. Toleranța este încrucișată pentru hipnotice, alcool, anestezice generale și parțial pentru alte sedative. Tratamentul îndelungat cu doze mari (400 - 800 mg/zi) provoacă relativ frecvent fenomene de intoxicație cronică, cu stare confuzivă, tulburări afective, nistagmus, dizartrie, ataxie, hiporeflexie. Bolnavul poate prezenta dependență fizică și psihică; sindromul de abstinență este uneori grav (mai ales pentru compușii cu durată scurtă de acțiune) și constă în modificări electroencefalografice, nervozitate, agitație, insomnie, tremor, iar în cazurile grave chiar delir și convulsii.

Toxicitatea acută, urmare a intoxicației în scop suicidar, sau prin supradozare terapeutică (favorizată de dezvoltarea toleranței și de starea confuzivă) este frecventă. Insuficiența hepatică și renală marcate cresc toxicitatea, interferând în funcție de compus cu procesul de inactivare și eliminare. Dozele care produc intoxicație gravă sunt de aproximativ 20 de ori mai mari decât cele terapeutice; dozele mortale sunt cuprinse între 3 - 10 g, uneori mai mari. Bolnavul prezintă inițial o stare precomatoasă (bolnavul își pierde conștiența și trece în somn anestezic superficial), care evoluează către comă, cu deprimarea respirației și circulației. Uneori apar leziuni buloase ale pielii cu necroza glandelor sudoripare. Dacă doza este foarte mare moartea poate surveni prin stop respirator și colaps circulator cu insuficiență renală acută. Diagnosticul se pune în funcție de împrejurările intoxicației și prin determinarea compusului sau a metaboliților săi în sânge sau urină. În funcție de condițiile producerii intoxicației, de timpul scurs și de compusul cu care s-a produs intoxicația pot fi utile diferite măsuri terapeutice: provocarea vomei, eventual spălaturi gastrice (dacă toxicul a fost înghițit); susținerea respirației (intubație, aspirarea secrețiilor, respirație artificială), susținerea circulației și a funcției renale (perfuzie cu cristaloide sau substituenți coloidali, eventual noradrenalină sau dopamină); alcalinizarea urinei (favorizează eliminarea unor barbituricele – de ex. fenobarbital); diureză osmotică (se administrează manitol); dializă peritoneală sau hemodializă; antibioterapie (scade frecvența complicațiilor infecțioase pulmonare). Folosirea analepticelor (pentetrazol,

nicetamidă, bemegridă) creşte mortalitatea, datorită depăşirii frecvente a dozelor utile.

Barbituricele sunt contraindicate la persoane cu alergie specifică, cu insuficienţă renală sau hepatică avansate, precum şi la bolnavi cu porfirie hepatică (poate fi declanşată o criză severă, mergând până la paralizie şi moarte, datorită stimulării sintezei porfirinelor prin acţiune inductoare enzimatică hepatică).

Fenobarbitalul este un barbituric cu acţiune lentă şi prelungită (efectul apare la circa 1 oră de la administrarea orală şi se menţine 8 ore sau mai mult). Este folosit ca hipnotic pentru menţinerea somnului (100 mg la culcare), ca sedativ (15-30 mg de 2 - 3 ori/zi) şi ca anticonvulsivant în tratamentul epilepsiei (în marele rău) sau în alte stări convulsive acute (injectat intramuscular sau intravenos – ! nu în cazul preparatului românesc).

Amobarbitalul, ciclobarbitalul, secobarbitalul sunt barbiturice cu o durată de acţiune medie sau scurtă. Efectul se instalează în 15 - 30 minute şi durează 2-7 ore (în funcţie de doză şi de condiţii). Sunt de preferat fenobarbitalului, atunci când insomnia se datorează dificultăţii de adormire.

11.3. Alte sedative

Benzoctamina are proprietăţi sedative, anxiolitice şi hipnotice. Este bine suportată chiar de bătrâni şi nu deprimă respiraţia. Doza orală este de 10 mg de 3 ori/zi ca sedativ sau anxiolitic şi 20 mg la culcare ca hipnotic. Se poate injecta intramuscular sau intravenos lent, 10 - 20 mg.

Hidroxizina are proprietăţi sedative, anxiolitice, antiemetice şi antihistaminice, efecte ce durează 6-8 ore. Se administrează obişnuit oral 50 - 100 mg/zi. La nevoie poate fi injectată intramuscular, chiar intravenos lent.

11.4. Alte hipnotice

În această grupă sunt incluse substanţe cu structuri chimice diferite: derivaţi piperidindionici, chinazolone, ureide, carbonaţi alcooli, aldehide, eteri ciclici, cu proprietăţi hipnotice asemănătoare celor ale substanţelor barbiturice.

Zolpidemul (derivat imidazopiridinic) este folosit ca hipnotic administrat intern (5 - 10 mg, înainte de culcare). Grăbeşte instalarea, creşte durata şi ameliorează calitatea somnului. Nu are efect anxiolitic, anticonvulsivant, miorelaxant. Deşi structural diferit, mecanismul acţiunii este asemănător benzodiazepinelor la nivelul receptorului GABA-ergic. Are toleranţă bună, risc de dependenţă mic.

Zopiclona (o ciclopirolonă) este folosită ca hipnotic (7,5 mg; 3,75 mg la vârstnici şi hepatici; înainte de culcare). Are proprietăţi asemănătoare benzodiazepinelor şi acţionează de asemenea asupra receptorilor GABA-ergici.

Are efect hipnotic, sedativ, anxiolitic, miorelaxant şi anticonvulsivant. Nu produce inducţie enzimatică.

Glutetimida (derivat piperidindionic înrudit cu barbituricele) se foloseşte ca sedativ şi hipnotic (doza hipnotică este 250-500 mg). Efectul se instalează rapid (20 - 30 minute) şi durează 6-7 ore. Nu are acţiuni fetale. Este inductor enzimatic, este contraindicată în porfiria hepatică.

Metaqualona (derivat chinazolonic) are proprietăţi hipnotice, sedative şi anxiolitice, este antispastic, antitusiv, anestezic local şi slab antihistaminic. Efectele sunt de durată scurtă-medie.

Bromizovalul (ureida acidului bromizovalerianic) este un sedativ şi hipnotic, cu acţiune slabă, care se menţine 4-5 ore. Nu dă efecte secundare.

Cloralhidratul (un alcool) are acţiune hipnotică rapidă (20-30 minute) şi durată medie (5-7 ore). Doza hipnotică este de 1 g. Produce un somn liniştit, foarte asemănător celui fiziologic deoarece practic nu influenţează somnul paradoxal. Are şi efect anticonvulsivant. După administrare, cloralhidratul este convertit în tricloretanol ($Cl_3C - CH_2OH$), care este cauza imediată a somnului. Acesta este metabolizat în ficat şi eliminat urinar conjugat cu acidul glucuronic, sub formă de acid urocloralic, ca acid tricloracetic sau ca atare. Se administrează oral şi în clisme (asociat cu protectoare ale mucoaselor deoarece are efecte iritante puternice). Produce toleranţă rapid. Este contraindicat la cardiaci, în bolile hepatice şi bolile renale grave (are oarecare toxicitate pentru miocard, parenchim hepatic şi renal). Este actualmente puţin folosit.

Paraldehida (poliester rezultat din condensarea a trei molecule de acetaldehidă) este un sedativ şi hipnotic eficace, are şi efecte anticonvulsivante. Are gust neplăcut şi imprimă un miros dezagreabil respiraţiei. Este folosit rareori, mai ales în stări de excitaţie ale alcoolicilor şi pentru combaterea convulsiilor acute. Este contraindicat la pulmonari şi hepatici.

11.5. Alcoolul etilic

Alcoolul etilic sau etanolul este o substanţă sedativ-hipnotică care nu mai prezintă astăzi interes ca medicament, dacă facem abstracţie de utilizarea sa ca solvent pentru prepararea anumitor forme farmaceutice.

Alcoolul etilic prezintă însă interes toxicologic putându-se vorbi de o intoxicaţie acută (beţia acută) şi de o intoxicaţie cronică (alcoolismul). Ca toate substanţele din această grupă dezvoltă dependenţă fiind unul din principalele droguri admise legal.

Alcoolul pătrunde în organism în principal prin ingestie. Se absoarbe parţial la nivel gastric (aprox. 20%), restul absorbindu-se la nivel intestinal. Se distribuie bine în toate compartimentele organismului, inclusiv în sistemul nervos central. Eliminarea din organism a etanolului se realizează predominant prin metabolizare, viteza maximă a acestui proces este de 100 – 125 mg/kg/ oră. Metabolizarea constă în transformarea iniţială sub acţiunea alcool-dehidrogenazei în aldehidă acetică, care ulterior este rapid transformată în acid acetic sub acţiunea aldehid-dehidrogenazei.

Intoxicația acută se manifestă diferit în funcție de doză. La doze mici dezvoltă o stare de euforie uşoară şi fenomene dezinhibitorii. De obicei aceste fenomene dezinhibitorii determină comportamente diferite în funcție de profilul psihologic al consumatorului. Unele persoane devin foarte vesele, altele triste, altele agresive, etc. Prin dezinhibiție scade de asemenea discreția şi capacitatea de a păstra secrete.

La doze mai mari urmează o stare de sedare cu diminuarea progresivă a activității psihomotorii, cu tulburări de echilibru şi cu instalarea ulterioară a unei stări de somn hipnotic. Dozele foarte mari produc stare de comă asemănătoare celei produse de barbiturice. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut. Unii autori consideră că etanolul afectează membranele neuronale printr-un mecanism asemănător celui al anestezicelor generale.

Tratamentul intoxicației acute cu etanol este, în principiu, asemănător cu tratamentul intoxicației acute cu barbiturice. O particularitate o constituie faptul că frecvent intoxicația acută cu etanol se însoțeşte de fenomene hipoglicemice, necesitând adesea administrarea de glucoză în perfuzie. De asemenea, vărsătura şi eventual aspirația bronşică a acesteia sunt mult mai frecvente în cazul comei alcoolice ceea ce creşte semnificativ riscul complicațiilor infecțioase. La aceasta contribuie şi mediul social în care se produce intoxicația acută cu alcool.

Intoxicația cronică sau etilismul cronic este frecvent şi se asociază cu o creştere remarcabilă a frecvenței unor boli cronice. Se pot produce ciroză hepatică, tulburări digestive, ulcer, sindrom Korsakoff. În cazul sindromului Korsakoff simptomul cardinal este incapacitatea de a-şi reaminti informații noi în condițiile unui nivel normal al stării de conştiență. Memoria imediată şi atenția sunt normale. De asemenea, memoria datelor dinaintea debutului bolii este relativ intactă, dar memoria pentru evenimentele noi este sever tulburată. Bolnavii sunt dezorientați în timp şi spațiu şi incapabili să-şi reamintească informații mai mult timp decât ține memoria imediată.

Intoxicația cronică se caracterizează prin instalarea unei stări de dependență foarte asemănătoare celei produse de sedativ-hipnotice.

Oprirea administrării etanolului la un etilic cronic poate duce la apariția sindromului de abstinență. Sindromul de abstinență la alcool este încrucişat cu sindromul de abstinență la sedativ-hipnotice. Pentru combaterea sindromului de abstinență la alcool se preferă înlocuirea alcoolului cu sedativ-hipnotice şi interzicerea consumului de alcool.

În cazul alcoolicilor cronici se poate face tratament de aversiune cu **disulfiram**. Tratamentul se face numai în spital şi se poate începe numai după minim 12 ore de abstinență la alcool. Acest tratament este util numai ca suport în cazul celor care vor să renunțe la alcool. Disulfiramul este o substanță puțin toxică dar care blochează ireversibil aldehid-dehidrogenazele. Intensitatea efectului depinde de dozele de disulfiram folosite iar la producerea acestuia participă şi unii metaboliți ai disulfiramului. Administrarea de alcool la persoanele tratate în prealabil cu disulfiram duce la o acumulare excesivă în

organism a acetaldehidei manifestată clinic prin sindromul acetaldehidei (față fierbinte, greță, vărsături, sete, dificultăți respiratorii, dureri toracice, hipotensiune marcată predominant în ortostatism, vertij, începețoşarea vederii, stări confuzive) după care apare o stare de extenuare şi se poate instala un somn profund.

Rolul administrării disulfiramului este de a sensibiliza persoana la alcool şi de a o face să nu-şi mai dorească o experiență atât de neplăcută cum este sindromul acetaldehidic şi, în consecință, să nu mai dorească să consume alcool.

Efecte similare cu ale disulfiramului produc şi alte substanțe ca: **metronidazolul, hipoglicemiantele sulfonilureice,** unele **cefalosporine** sau **cărbunele animal.**

Pe lângă disulfiram, **naltrexona** şi **tiaprida** s-au mai dovedit utile în tratamentul etilismului cronic, intervenind prin mecanisme care nu sunt deocamdată clare.

12. Stimulantele psihomotorii

Substanţele din această grupă cresc global activitatea sistemului nervos central. Ele stimulează activitatea mintală şi pe cea motorie. De asemenea pot ameliora performanţele diminuate de oboseală. La animalele de laborator provoacă agitaţie şi cresc motilitatea spontană. Activitatea psihomotorie rămâne coordonată chiar pentru dozele mari. Totuşi creşte semnificativ riscul de erori. Modificările electroencefalografice sunt asemănătoare reacţiei de trezire.

Stimularea psihomotorie şi îndepărtarea oboselii se datorează excitării scoarţei cerebrale, direct sau prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent. Funcţiile neuronilor sunt crescute, dar metabolismul lor nu este ameliorat, rezultând o acumulare excesivă de cataboliţi. Aceştia determină caracterul nociv al abuzului de stimulante psihomotorii.

Principalele grupe de substanţe cu efecte stimulante psihomotorii sunt amfetaminele şi derivaţii xantinici.

Amfetaminele sau aminele de trezire sunt medicamente de sinteză, asemănătoare chimic efedrinei. Au efecte stimulante psihomotorii, anorexigene şi simpatomimetice.

Amfetamina (fenilizopropilamină) este un stimulant psihomotor cu acţiune intensă. După administrare internă efectul apare la circa 1 oră şi durează 5-8 ore, constând, la om, în fenomene de excitaţie psihică cu senzaţie de minte proaspătă, bună dispoziţie, posibilitate de concentrare mărită, nevoie de a vorbi, activitate motorie sporită, diminuarea nevoii de somn şi a duratei acestuia, micşorarea apetitului (efect anorexigen). Dozele mari pot îmbunătăţi randamentul sportiv (îndeosebi la înotători, alergători, halterofili). Există diferenţe individuale mari în răspuns, iar doza utilă poate varia de câteva ori.

Efectele nervos centrale se datorează intervenţiei la nivelul sinapselor catecolaminergice centrale. Amfetamina favorizează eliberarea de catecolamine din terminaţiile presinaptice, diminuă recaptarea acestora din fantă şi inhibă inactivarea acestora prin monoaminooxidaza intraneuronală.

Stimularea psihomotorie corespunde creşterii activităţii sistemului reticulat activator ascendent, respectiv favorizării procesului de vigilenţă. Reacţiile de trezire, evidenţiate în comportament şi electroencefalografic sunt amplificate, iar efectul barbituricelor, de deprimare a substanţei reticulate, este antagonizat. Starea de alertă a fost pusă în legătură cu acţiunea electivă asupra neuronilor noradrenergici, cu eliberare de noradrenalină la nivelul unor sinapse centrale. Euforia şi alte simptome cu caracter emoţional arată eliberarea probabilă de

dopamină la nivelul sistemului limbic. Anorexia s-ar datora unei acţiuni de eliberare a dopaminei, îndeosebi la nivelul centrului alimentaţiei din hipotalamus.

Amfetamina are efecte simpatomimetice indirecte, de exemplu creşte presiunea arterială şi provoacă tahicardie. Pentru efectul stimulant psihomotor amfetamina poate fi folosită în situaţii deosebite ce impun creşterea performanţelor psihomotorii şi îndepărtarea oboselii. Poate fi de asemenea utilă în narcolepsie, sindromul hiperkinetic la copii, ca medicaţie adjuvantă în parkinsonism (la persoanele ce nu suportă levodopa), în unele crize epileptice de „mic rău", în enurezisul nocturn (unde acţionează prin diminuarea profunzimii somnului şi creşterea tonusului sfîncterului vezical).

Folosirea clinică este deseori însoţită de efecte nedorite, uneori severe, unele se datorează stimulării centrale excesive: anxietate, tremurături, insomnie, somn neodihnitor; altele sunt de tip simpatomimetic: hipertensiune arterială, palpitaţii, dureri anginoase, flatulenţă, constipaţie. Curele prelungite cu doze mari duc la scăderea performanţelor prin acumularea fenomenului de oboseală. Pot apare tulburări de comportament cu caracter depresiv, anxietate, nelinişte, senzaţie de depersonalizare şi alterarea percepţiei, ajungându-se în final la un sindrom psihotic de tip schizofrenie paranoidă. Abuzul cronic dezvoltă toleranţă şi dependenţă. Comportamentul este dominat de preocuparea de a obţine droguri, concomitent cu degradarea progresivă a personalităţii. Dependenţa fizică este slabă, întreruperea bruscă a tratamentului determină somn prelungit, hiperfagie, eventual stare depresivă.

Intoxicaţia acută cu amfetamină se caracterizează prin simptome vegetative (hipertensiune arterială, paloare, dureri anginoase, aritmii, frisoane, sudoraţie) şi reacţii psihotice de tip paranoid. Tratamentul intoxicaţiei acute este simptomatic - sedare prin hipnotice, combaterea fenomenelor psihotice prin neuroleptice, diminuarea reacţiilor de tip simpatic prin α-adrenolitice. Trebuie, de asemenea, favorizată eliminarea toxicului prin forţarea diurezei (furosemid, manitol) şi acidifierea urinei (clorură de amoniu).

Utilizarea amfetaminei pentru dopaj de către sportivi prezintă riscuri ce depăşesc cu mult eventualul beneficiu, îndepărtarea oboselii favorizează prelungirea excesivă a efortului, iar stimularea simpatică favorizează apariţia hipertermiei. Epuizarea extremă a rezervelor poate determina prăbuşirea neuroendocrină.

Dexamfetamina şi **metamfetamina** sunt derivaţi de amfetamină cu efecte stimulante psihomotorii comparabile dar cu efecte secundare mai slabe.

Metilfenidatul este stimulent psihomotor şi simpatomimetic modest.

O serie de substanţe cu structură chimică relativ asemănătoare amfetaminei au proprietăţi anorexigene. Administrate la obezi sub dietă hipocalorică, determină scădere ponderală progresivă, însă eficacitatea tratamentului este limitată de instalarea după 6-8 săptămâni a toleranţei. Efectul anorexigen se datorează în principal unei acţiuni specifice de tip dopaminergic sau serotoninergic la nivelul centrilor alimentaţiei sau saţietăţii din hipotalamus, cu diminuarea consecutivă a impulsurilor ce comandă actul de a mânca şi

apariția mai rapidă a senzației de saţietate. Reacțiile adverse de tip amfetaminic, îndeosebi riscul de tulburări psihice, limitează mult utilitatea terapeutică.

Amfepramona este un anorexigen activ, stimulent psihomotor moderat şi simpatomimetic slab.

Anorexigene mai recente sunt **mefenorexul, cathina, fentermina, fenmetrazina** şi **fendimetrazina** cu structură şi efecte farmacodinamice asemănătoare amfetaminei dar efecte adverse mai reduse.

Fenfluramina, de asemenea asemănătoare structural amfetaminei acționează la nivelul centrului saţietății din hipotalamus favorizând medierea serotoninergică.

Cafeina, teofilina şi **teobromina** sunt alcaloizi cu structură metil-xantinică, care se găsesc într-o serie de plante, în principal *Coffea arabica* (cafea), *Thea sinensis* (ceai) şi *Theobroma cacao* (cacao). Au proprietăți stimulente psihomotorii, stimulente miocardice, diuretice şi bronhodilatatoare, diferite ca intensitate în funcție de compus.

Cafeina sau **cofeină** (1-3-7-trimetilxantină) se găseşte în principal în boabele de cafea şi în frunzele de ceai.

Cafeina este un stimulent psihomotor de intensitate moderată, efect care se menține până la 8 ore. Dozele obişnuite 100 - 200 mg - provoacă senzație de vioiciune, atenuează oboseala, cresc capacitatea de efort intelectual şi fizic. Performanțele psihomotorii pot fi ameliorate (nu şi cele care presupun activități motorii de mare finețe). Alte acțiuni farmacodinamice sunt: stimularea respirației deprimate (de exemplu în intoxicația alcoolică acută) cu creşterea minut-volumului respirator; stimularea contracției cardiace însoțită de creşterea consumului de oxigen; vasodilatație arteriolară cu scăderea rezistenței periferice, uneori creşterea fluxului coronarian, vasoconstricție în teritoriul cerebral; stimularea secreției gastrice clorhidropeptice; uşor efect diuretic prin creşterea circulației renale şi inhibarea reabsorbției tubulare a sării.

Efectele cafeinei sunt rezultatul unor acțiuni directe şi indirecte, consecutive eliberării de adrenalină şi noradrenalină de către sistemul simpato-medulo-suprarenal. Stimularea psihomotorie se datorează probabil, creşterii proceselor excitatorii la nivelul scoarței cerebrale. Concentrațiile mari de alcaloizi xantinici provoacă o mărire a cantității de AMPc din celule, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei (enzima responsabilă de inactivarea adenilatului ciclic). La concentrații apropiate de cele terapeutice, cafeina (ca şi teofilina) antagonizează competitiv acțiunile adenozinei (metabolit fiziologic cu funcții multiple). De asemenea, cafeina eliberează ioni de calciu din citoplasma reticulului sarcoplasmic, ceea ce explică favorizarea contracției muşchilor striați. Nu este clar apreciată relația dintre aceste acțiuni metabolice şi efectele farmacodinamice.

Cafeina, administrează oral sau în injecții subcutanate, se absoarbe bine. Se distribuie în tot organismul. Realizează concentrații mari în sistemul nervos. Este epurată prin metabolizare hepatică.

Pentru acțiunea excitantă centrală cafeina este indicată limitat în tratamentul intoxicației acute cu băuturi alcoolice (100 - 500 mg o dată subcutanat). De asemenea poate fi utilă pentru tratamentul migrenei şi a altor tipuri de cefalee vasculară, unde beneficiul se datorează vasoconstricției în teritoriul carotidei. Pentru această acțiune este avantajoasă asocierea cu ergotamina (căreia îi favorizează absorbția intestinală) - preparatul Cofedol.

O serie de băuturi stimulante sunt active prin cafeină. O ceaşcă de cafea tare conține aproximativ 100 mg cafeină. Abuzul de cafea provoacă un grad de toleranță cu fenomene uşoare de dependență. Cantitățile mari pot produce nervozitate, insomnie, tremor, palpitații şi tahicardie sau extrasistole, uşoară creştere a presiunii arteriale, pirozis şi alte fenomene de iritație gastrică. Este posibilă favorizarea procesului aterogen. Cafeaua este contraindicată în cardiopatiile ischemice, în aritmiile cardiace, la ulceroşi, la persoanele care au insomnie, la copii (la care efectul excitant este marcat).

Cocaina, un alcaloid cu structură esterică ce se găseşte în *Erythroxylon coca*, la doze mici are efecte stimulante psihomotorii cu euforie, creşterea vigilenței şi diminuarea senzației de oboseală. Efectele sunt puse pe seama capacității compusului de a împiedica recaptarea mediatorilor adrenergici, cu creşterea disponibilului acestora la nivelul sinapselor adrenergice centrale. Substanța nu este folosită sistemic datorită riscului mare de reacții adverse (a se vedea 10.2. Anestezicele locale cu structură esterică).

13. Antipsihoticele

Antipsihoticele sau neurolepticele sunt un grup de medicamente utilizate în tratamentul unor boli psihiatrice grave, cum ar fi schizofrenia, paranoia sau parafrenia, caracterizate, între altele, prin importante tulburări cognitive şi de conştiinţă cu pierderea capacităţii de autoapreciere a bolii. Termenul de antipsihotic se referă tocmai la capacitatea acestor medicamente de a fi eficace în tratamentul psihozelor. Termenul de neuroleptic se referă la faptul că aceste medicamente, dacă se administrează în doze suficient de mari, cum sunt cele utilizate în tratamentul psihozelor, determină o serie de semne şi simptome caracteristice, încadrate în ceea ce s-a numit sindrom neuroleptic. În general se acceptă că termenii *antipsihotic* şi *neuroleptic* sunt sinonimi, dar în literarura anglo-saxonă se preferă termenul de *antipsihotic* pe când în literatura de limbă franceză se preferă termenul de *neuroleptic*.

Sindromul neuroleptic se caracterizează în principal prin 4 tipuri de manifestări: efect antipsihotic, efect sedativ, un sindrom extrapiramidal şi un sindrom vegetativo-litic şi endocrin.

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

Efectul sedativ constă într-o diminuare globală a activităţii psihomotorii sub toate aspectele. Sedarea produsă de medicamentele antipsihotice diferă însă calitativ de sedarea produsă de medicamentele sedative-hipnotice. În cazul neurolepticelor sedarea pare să fie datorată în special unei stări de indiferentism produsă de aceste medicamente. Bolnavul este foarte puţin preocupat de stimulii exteriori şi reacţionează foarte puţin la aceştia cu excepţia stimulilor dureroşi şi în general nocivi. Reactivitatea este mai slabă la stimulii condiţionaţi şi învăţaţi decât la stimulii necondiţionaţi, fenomen care poate fi demonstrat şi la animale de laborator în teste experimentale specifice. Totuşi, la fel ca medicamentele sedative-hipnotice, medicamentele neuroleptice cresc timpul

de reacție, putând fi foarte dăunătoare la persoanele care desfăşoară activități care necesită o reactivitate de bună calitate (cum ar fi conducătorii auto) şi potențează efectul sedativ sau hipnotic al altor medicamente sau al alcoolului etilic. Neurolepticele nu produc însă, administrate singure, somn anestezic. O caracteristică aproape definitorie a efectului sedativ al medicamentelor neuroleptice este **scăderea marcată a agresivității**. Acest efect este vizibil practic în toate cazurile şi poate fi demonstrat şi la animale de laborator în teste specifice. Efectul sedativ este benefic la bolnavii psihici agitați, dar la persoanele normale el este în general neplăcut resimțit, apărând ca reacție adversă. Scăderea agresivității este întotdeuna utilă la bolnavii psihici agresivi.

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

Fenomenele vegetativo-litice şi endocrine sunt multiple şi de importanță foarte variabilă. Multe dintre ele sunt dăunătoare, apărând ca reacții adverse, altele pot fi utile terapeutic în diverse contexte clinice. Aceste efecte diferă de la un preparat la altul şi se manifestă dominant prin efecte α-adrenolitice sau antimuscarinice. Unul din cele mai frecvente efecte simpatolitice constă în producerea unei hipotensiuni arteriale cu un foarte pronunțat caracter ortostatic. Fenomenul este important putând fi cauză de accidente. El poate fi atenuat prin informarea bolnavului de a se ridica lent din poziția orizontală în poziție verticală, dar bolnavul psihic este de regulă mai puțin cooperant. Fenomenele parasimpatolitice sunt în general tipic atropinice constând în uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, tahicardie, agravarea glaucomului sau producerea de retenție acută de urină cu glob vezical, în special la bolnavii cu adenom de prostată. Un fenomen vegetativo-litic important este considerat

efectul antivomitiv. El este prezent la toate medicamentele neuroleptice şi apare la doze mult mai mici decât efectul antipsihotic. Spre exemplu, pentru clorpromazină, medicamentul antipsihotic de referinţă, efectul anivomitiv apare la doze cuprinse între 25-100 mg pe zi, pe când pentru efectul antipsihotic acest medicament se utilizează în doze care merg către valori cuprinse între 600-800 mg pe zi. La dozele mici la care apare efectul anivomitiv de obicei nu se manifestă efectul extrapiramidal, ceea ce permite utilizarea unora dintre medicamentele neuroleptice ca antivomitive în medicina internă. Totuşi, chiar şi la aceste doze mici utilizate ca antivomitive, uneori se pot produce efecte extrapiramidale în special la adolescenţi. Ele se manifestă sub forma unor crize distonice parţiale la nivelul capului şi gâtului, tranzitorii şi lipsite de periculozitate, deşi uneori sunt spectaculoase. Un alt efect încadrat în această categorie constă în **deprimarea centrului termoreglator** hipotalamic. Aceasta transformă organismul, într-o oarecare măsură, din homeoterm în poichiloterm, astfel încât temperatura corpului se modifică, sub influenţa acestor medicamente, în funcţie de temperatura mediului înconjurător. Dacă temperatura mediului înconjurător este crescută, temperatura corpului creşte, pe când dacă temperatura mediului înconjurător este scăzută, temperatura organismului scade. Efectul de scădere a temperaturii organismului sub influenţa neurolepticelor şi a temperaturii ambientale scăzute este cunoscut sub numele de efect hipotermizant al neurolepticelor. El poate fi util în anumite situaţii clinice. Spre exemplu, acest efect este util pentru producerea hipotermiei controlate la bolnavii care necesită intervenţii chirurgicale pe cord deschis. Scăderea temperaturii organismului scade intensitatea proceselor metabolice, ceea ce permite creşterea rezistenţei organismului la hipoxie în cursul intervenţiilor chirurgicale pe cord deschis. De asemenea acest efect hipotermizant poate fi util terapeutic în anumite situaţii excepţionale de hiperpirexie care nu cedează la medicamente antipiretice. Administrarea de neuroleptice asociată cu împachetări reci sau cu duşuri reci permite întotdeauna scăderea temperaturii organismului. Efectul hipotermizant al neurolepticelor trebuie însă diferenţiat foarte clar de efectul atipiretic al medicamentelor analgetice, antipiretice, antiinflamatorii. Medicamentele antipiretice scad temperatura organismului numai dacă este crescută patologic, numai până la normal şi indiferent de temperatura mediului ambiant. Medicamentele neuroleptice scad temperatura organismului indiferent de valoarea acesteia, dar numai dacă temperatura mediului ambiant este scăzută. Dintre efectele endocrine cel mai important constă în **creşterea secreţiei de prolactină**. Acest efect apare la toate neurolepticele iar consecinţele sale diferă la bărbaţi faţă de femei. La bărbaţi apar ginecomastie, scăderea libidoului şi a potenţei sexuale. Fenomenele pot fi accentuate prin scăderea capacităţii de erecţie, ca urmare a efectelor vegetativo-litice. La femei se produc fenomene precum oligomenoree, galactoree, angorjarea sânilor. Unele din medicamentele neuroleptice produc de asemenea, în funcţie de preparat, scăderea secreţiei de STH sau deprimarea funcţiei corticosuprarenale în condiţii de stress.

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

Mecanismul de acţiune al acestor medicamente este greu de studiat în special datorită lipsei modelelor experimentale de boală psihică la animale de laborator. Este greu de spus dacă animalele de laborator prezintă iluzii patologice sau halucinaţii şi este greu de spus dacă animalele de laborator gândesc pentru a putea decide dacă prezintă elemente de gândire patologică precum ideile delirante şi delirul. Numai unele din efectele specifice acestor medicamente pot fi testate prin metode experimentale la animale de laborator cum este de pildă efectul antiagresiv sau capacitatea acestor medicamente de a influenţa mai mult reflexele condiţionate decât reflexele necondiţionate. Din punct de vedere al receptorilor farmacologici implicaţi, medicamentele antipsihotice, cu mari diferenţe de la un preparat la altul, blochează foarte mulţi dintre receptorii farmacologici din creier printre care receptori dopaminergici, receptori adrenergici, receptori colinergici, receptori histaminergici, receptori serotoninergici, etc. Singurii receptori farmacologici care sunt blocaţi de absolut toate medicamentele antipsihotice sunt însă receptorii dopaminergici şi la ora actuală se acceptă că **efectul antipsihotic este datorat blocării receptorilor dopaminergici din creier**. În sprijinul acestei teorii, unanim acceptată, vin de asemenea o serie de alte fapte cum ar fi acelea că medicamentele care cresc disponibilul de dopamină din creier pot fi cauză de fenomene psihotomimetice, inclusiv halucinaţii, sau faptul că în creierul bolnavilor psihotici decedaţi şi care nu au urmat un tratament cu medicamente neuroleptice s-a decelat o concentraţie crescută de receptori dopaminergici. Un alt argument în favoarea implicării receptorilor dopaminergici în patogenia psihozelor îl constituie de asemenea efectul antipsihotic al rezerpinei, medicament care epuizează depozitele de dopamină din creier. Rezerpina nu se mai utilizează însă ca antipsihotic. Teoria conform căreia efectul antipsihotic este datorat blocării receptorilor dopaminergici din creier este atât de acceptată încât la ora actuală testarea experimentală a medicamentelor antipsihotice pe animale de laborator se efectuează pe bază de teste care evaluează în ce măsură aceste substanţe blochează receptorii dopaminergici din creier. În sistemul nervos central există cel puţin 3 zone bogate în receptori dopaminergici: creierul limbic, sistemul nigro-striat şi sistemul hipotalamic. Se consideră că blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul creierului limbic este responsabilă de efectul antipsihotic, blocarea receptorilor dopaminergici de la nivelul sistemului nigro-striat este responsabilă de efectele extrapiramidale, iar blocarea receptorilor dopaminergici de la nivel hipotalamic este responsabilă de efectele vegetativo-litice şi endocrine ale

acestor medicamente. Aceasta înseamnă că, din păcate, efectul antipsihotic este obligatoriu asociat cu efecte extrapiramidale şi cu efecte vegetativo-litice şi endocrine. Spre deosebire de sistemul limbic şi sistemul hipotalamic, la nivelul sistemului nigro-striat dopamina este probabil într-un echilibru dinamic cu acetilclolina. Aceasta face ca asocierea de medicamente anticolinergice centrale, de tipul trihexifenidilului, la medicamemntele antipsihotice, să diminueze efectele extrapiramidale ale neurolepticelor, fără să influenţeze efectul lor antipsihotic.

Au fost descrise până la ora actuală 5 tipuri de receptori dopaminergici notate cu $D_{1\text{-}5}$, toţi din categoria receptorilor cuplaţi cu proteine G. Receptorii D_1 şi D_5 sunt cuplaţi cu proteine de tip Gs, acţionează prin creşterea sintezei de AMPc intracelular şi sunt numiţi receptori de tip D_1 (*D_1 like*) iar receptorii D_2, D_3 şi D_4 sunt cuplaţi cu proteine de tip Gi, acţionează prin scăderea cantităţii de AMPc intracelular şi sunt numiţi receptori de tip D_2 (*D_2 like*). Pentru efectul antipsihotic sunt importanţi foarte probabil numai receptorii de tip D_2, şi în special receptorii D_2, dar din păcate tot aceşti receptori sunt implicaţi şi în efectele extrapiramidale şi efectele vegetativo-litice şi endocrine. În măsura în care medicamentele antipsihotice, pe lângă receptorii dopaminergici de tip D_2, blochează şi unii receptori colinergici de tip muscarinic din creier, sindromul extrapiramidal este mai puţin exprimat.

Un rol deosebit de important în determinarea profilului farmacologic al medicamentelor neuroleptice par să îl aibă receptorii serotoninergici. Receptorii serotoninergici sunt grupaţi în 7 tipuri notate cu $5\text{-}HT_{1\text{-}7}$. Unele din aceste tipuri prezintă subtipuri. Receptorul $5\text{-}HT_1$ prezintă 5 subtipuri notate cu $5\text{-}HT_{1A\text{-}F}$, enumerarea sărind peste subtipul $5\text{-}HT_{1C}$ care, pe baza structurii sale, este astăzi denumit $5\text{-}HT_{2C}$. Receptorul $5\text{-}HT_2$ prezintă 3 subtipuri notate cu $5HT_{2A\text{-}C}$. Receptorii serotoninergici fac parte din categoria receptorilor cuplaţi cu proteinele G, cu excepţia receptorilor $5\text{-}HT_3$ care sunt de tip canale ionice pentru sodiu, potasiu şi calciu. Receptorii $5\text{-}HT_1$ sunt cuplaţi cu proteine de tip Gi, acţionând prin scăderea cantităţii de AMPc intracelular, receptorii de tip $5\text{-}HT_{4\text{-}7}$ sunt cuplaţi cu proteine de tip Gs, acţionând prin creşterea cantităţii de AMPc intracelular, iar receptorii de tip $5\text{-}HT_2$ sunt cuplaţi cu proteine de tip Gq, acţionând prin creşterea activităţii fosfolipazei C şi, prin urmare, a diacilglicerolului şi inozitoltrifosfatului intracelular.

Cel mai mare interes pentru efectul antipsihotic par să prezinte la ora actuală receptorii $5\text{-}HT_{2A}$, în special legat de faptul că noile antipsihotice, numite atipice, care sunt mai bine suportate în terapeutică în ceea ce priveşte manifestările extrapiramidale, pe lângă receptorii dopaminergici, blochează şi receptorii serotoninergici de acest tip. În principiu, se aduc două explicaţii. Una din aceste explicaţii are în vedere posibilitatea ca blocarea receptorilor $5\text{-}HT_{2A}$ să aducă un plus de efect antipsihotic fără un efect extrapiramidal, iar o a doua explicaţie, mult mai probabilă, susţine posibilitatea diminuării efectelor extrapiramidale datorate blocării dopaminergice prin blocarea serotoninergică, având în vedere că blocarea receptorilor $5\text{-}HT_{2A}$ creşte eliberarea de dopamină în corpul striat.

Receptorii serotoninergici au fost implicați însă în variate funcții ale sistemului nervos central. Receptorii de tip 5-HT_1 au fost implicați în producerea efectului antidepresiv, în special receptorii 5-HT_{1A} și 5-HT_{1B}. Receptorii 5-HT_2 sunt bine reprezentați în cortex și în sistemul extrapiramidal iar receptorii 5-HT_{2C} par să fie implicați în mod special în fenomenele de anxietate, având în vedere că agoniștii selectivi ai acestor receptori sunt capabili să producă anxietate și panică la om, iar blocanții selectivi ai acestor receptori prezintă proprietăți anxiolitice la animale de laborator. În funcție de tipul de receptori serotoninergici blocați concomitent cu blocarea receptorilor dopaminergici, noile medicamente antipsihotice dobândesc, pe lângă efectul neuroleptic clasic, o serie de proprietăți suplimentare cum ar fi un efect antidepresiv, sau un efect anxiolitic, etc., ceea ce le particularizează.

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

Utilizarea terapeutică principală a medicamentelor neuroleptice este pentru tratamentul psihozelor, situație în care înlătură manifestările psihopatologice indiferent de boala psihică în care apar. Până la apariția acestor medicamente bolile psihice nu puteau fi tratate, iar bolnavii psihici erau practic încarcerați și supuși la tratamente uneori inumane. În cazul bolnavilor psihici agitați sau agresivi se preferă medicamentele neuroleptice de tip sedativ, eventual administrate injectabil în faza acută severă a bolii. Acestea au redus foarte mult necesitatea unor metode foarte dure cum ar fi cămașa de forță. La bolnavii mai puțin agitați și care nu sunt agresivi se poate asocia un neuroleptic de tip sedativ cu un neuroleptic de tip incisiv pentru obținerea unui maxim de efect antipsihotic cu un minim de reacții adverse de tip sedativ și extrapiramidal. Pentru diminuarea reacțiilor adverse extrapiramidale se pot asocia medicamente blocante ale receptorilor colinergici de tip muscarinic din creier, de tipul

trihexifenidilului. Medicamentele antipsihotice atipice, care produc un sindrom extrapiramidal mai slab exprimat se pot administra singure. De obicei, medicamentele antipsihotice se administrează în tratamentul antipsihotic în doze care se cresc progresiv până la limita suportabilității după care aceste doze mari de mențin constante până la obținerea maximului de remisiune posibilă. Ulterior dozele se scad progresiv până la atingerea unei doze minime capabile să mențină starea de normalitate a bolnavului. Această doză mică se poate menține ca tratament de întreținere pe o perioadă lungă de timp ceea ce este în măsură să evite recăderile. În medicina internă, medicamentele neuroleptice se folosesc de obicei ca antivomitive când se administrează în doze foarte mici, în general foarte bine suportate comparativ cu dozele mari utilizate în psihiatrie.

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

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

Fenotiazinele sunt una din structurile chimice de referință în domeniul neurolepticelor. Nucleul fenotiazinic este o structură triciclică constituită din două nuclee fenolice (*feno*) unite printr-un atom de sulf (*tia*) și un atom de azot (*azo*). Atomul de azot situat în poziția 10 a nucleului fenotiazic prezintă un substituent cunoscut sub numele de catenă laterală și care poate fi alifatic, piperidinic sau piperazinic. La unul din inelele benzenice, în poziția 2 a nucleului fenotiazinic, există uneori un radical avid de electroni și care crește eficacitatea. Se apreciază că această structură se suprapune parțial peste structura dopaminei, ceea ce explică faptul că aceste medicamente blochează receptorii dopaminergici. Toate antipsihoticele fenotiazinice au proprietățile caracteristice medicamentelor neuroleptice dar există unele particularități legate în special de natura catenei laterale. **Neurolepticele cu catenă laterală alifatică**, care prezintă la azotul din poziția 10 o catenă propilaminică, sunt neuroleptice de tip sedativ și au în general potență mică. Blocarea α-adrenergică este relativ puternică ceea ce face ca hipotensiunea arterială ortostatică să fie relativ frecventă. Cele mai cunoscute medicamente din această grupă sunt **clorpromazina** și **levomepromazina**. Medicamentul de referință este clorpromazina și are ca unitate de doză 25 mg. Ca antipsihotic se utilizează

în doze de ordinul 200-800 mg pe zi. Ca antivomitiv se utilizează în doză de 25 mg la nevoie, putându-se merge până la cel mult 100 mg pe zi. **Fenotiazinele cu nucleu piperidinic la catena laterală** sunt de asemenea neuroleptice de tip sedativ dar cu potență medie. Efectele lor vegetativo-litice sunt relativ slab exprimate şi se caracterizează printr-un important efect anxiolitic. Cel mai important medicament din această grupă este **tioridazina**. **Neurolepticele cu nucleu piperazinic la catena laterală** sunt neuroleptice de tip incisiv. Ele au potență mare fiind active în doze mici. Provoacă frecvent un marcat sindrom extrapiramidal dar efectul sedativ şi efectele vegetativo-litice sunt relativ slab exprimate. Din această grupă fac parte medicamente cum ar fi **trifluoperazina** şi **flufenazina**. Flufenazina există şi sub o formă retard, **flufenazină decanoat** (exemplu preparatul comercial moditen depot), care se administrează la intervale mari de timp, ceea ce poate fi avantajos la bolnavii care nu cooperează sau ca tratament de întreținere.

Neurolepticele tioxantenice au structură chimică asemănătoare fenotiazinelor numai că atomul de azot din poziția 10 este înlocuit de un atom de carbon iar de acest atom se leagă o catenă laterală printr-o dublă legătură. Cele **cu catenă laterală alifatică**, cum este **clorprotixenul** sunt neuroleptice de tip sedativ foarte asemănătoare clorpromazinei. Cele **cu catenă laterală piperazinică,** cum sunt **clopentixolul** şi **flupentixolul** sunt neuroleptice de tip incisiv, au potență mare, dar uneori pot prezenta şi efecte sedative semnificative. Flupentixolul prezintă de asemenea importante efecte anxiolitice şi există şi în forme farmaceutice de depozit cum este flupentixolul decanoat care are o durată lungă de acțiune (de exemplu preparatul comercial fluanxol depot).

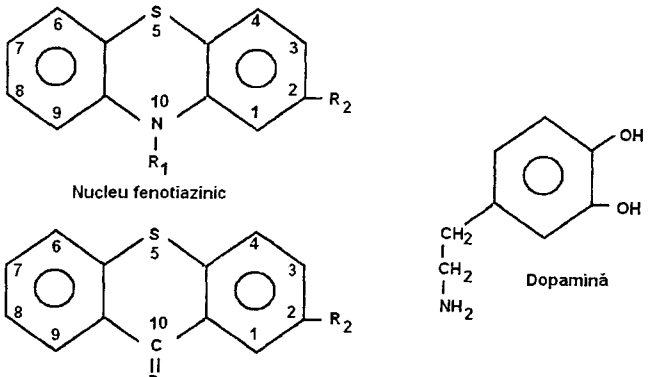


Fig. nr. 13.1. Structura chimică a nucleului fenotiazinic şi a nucleului tioxantenic comparativ cu structura chimică a dopaminei. Nucleul fenotiazinic este constituit din două inele benzenice unite între ele printr-un atom de sulf şi un atom de azot. La nucleul tioxantenic atomul de azot din poziția 10 este înlocuit cu un atom de carbon. În poziția 10 a nucleului se găseşte un radical notat în figură R_1 şi numit catenă laterală iar în poziția 2 poate să existe un radical avid de electroni notat în figură R_2.

Neurolepticele butirofenonice sunt reprezentate în primul rând de **haloperidol** care este un neuroleptic de tip incisiv, cu potență mare, foarte

activ ca antipsihotic, cu proprietăți sedative relativ slabe, dar care prezintă frecvent fenomene extrapiramidale.

Sulpirida este un neuroleptic cu structură de aminoetilbenzamidă. Medicamentul prezintă interes de farmacologie fundamentală pentru că, spre deosebire de alte neuroleptice, este un blocant selectiv al receptorilor dopaminergici de tip D_2, fără să blocheze practic receptorii de tip D_1. Ca antipsihotic sulpirida se manifestă ca un neuroleptic de tip incisiv cu potență asemănătoare cu a clorpromazinei. Practic sulpirida este o dovadă că subtipul D_2 de receptori dopaminergici sunt implicați atât în efectul antipsihotic cât și în producerea reacțiilor adverse caracteristice neurolepticelor.

Neurolepticele atipice, numite uneori și antipsihotice atipice, sau neuroleptice de generația a II-a, sunt o serie de medicamente relativ recent intrate în terapeutică, care prezintă efect antipsihotic, probabil de aceeași intensitate ca și neurolepticele clasice, dar un sindorm extrapiramidal relativ slab exprimat. Dacă la neurolepticele clasice sindromul extrapiramidal apare cu o frecvență de aproximativ 50-80% din bolnavii tratați, în cazul neurolepticelor atipice frecvența de apariție a sindromului extrapiramidal este probabil în jur de 20% din bolnavii tratați. Există și studii care încearcă să acrediteze ideea că ar exista și unele diferențe de eficacitate, nu numai de siguranță, între neurolepticele clasice și neurolepticele atipice. Spre exemplu, se afirmă uneori că toate neurolepticele sunt la fel de active față de manifestările pozitive ale psihozelor (de exemplu halucinațiile) dar că neurolepticele atipice sunt mai eficace decât neurolepticele clasice față de manifestările negative ale bolii psihice (de exemplu autismul). S-au emis foarte multe ipoteze privind mecanismul de acțiune al acestor medicamente și posibilitatea ca efectul antipsihotic să poată fi obținut și printr-un alt mecanism de acțiune decât blocarea receptorilor dopaminergici de tip D_2. Cel mai probabil este însă ca efectul antipsihotic să fie produs și de aceste medicamente tot prin blocarea receptorilor dopaminergici de tip D_2, dar sindromul extrapiramidal să fie antagonizat prin blocarea altor receptori farmacologici și în special a receptorilor serotoninergici de tip 5-HT_{2A}. Astfel, spre exemplu, dacă pentru neurolepticele clasice, precum clorpromazina și haloperidolul, raportul între blocarea receptorilor serotoninergici și a celor dopaminergici este de 0,3 și respective 0,016, pentru neurolepticele atipice acest raport este mult mai mare, fiind de 11 pentru ziprasidonă, 6,9 pentru pentru risperidonă, 5,5 pentru clozapină, 4,4 pentru olanzapină, **ziprasidona, risperidona, clozapina** și **olanzapina** făcînd parte din categoria neurolepticelor atipice. În plus de aceasta, unele din neurolepticele atipice blochează de asemenea receptorii serotoninergici de tip 5-HT_{1A} și 5-HT_{1B} sau împiedică recaptarea serotoninei sau a noradrenalinei, ceea ce le asigură în plus un efect antidepresiv, uneori de mare importanță în tratamentul anumitor forme de psihoze. Probabil că acest caracter atipic este asigurat tocmai de faptul că aceste medicamente acționează concomitent asupra mai multor tipuri de receptori farmacologici ceea ce este semnalat uneori în literatura de specialitate prin sigla MARTA (*multi acting receptor targeted antipsychotic*).

14. Medicația bolii Alzheimer

Boala Alzheimer sau demența presenilă este o stare de demență instalată precoce, cu debutul între 45-65 de ani şi care evoluează în principal cu deteriorarea funcției mnezice. În fazele mai precoce ale bolii este afectată în principal memoria de scurtă durată, amintirile vechi fiind încă păstrate, pentru ca în fazele avansate ale bolii memoria să fie profund alterată bolnavul ajungând să se rătăcească pe străzi cunoscute sau chiar în propria locuință, să nu îşi mai recunoască membrii familiei sau să nu mai fie capabil să desfăşoare activități cotidiene. Din punct de vedere biologic boala se caracterizează printr-o atrofie cerebrală practic difuză cu pierdere marcată de neuroni, în special colinergici, şi cu acumulare a unei proteine patologice numită β-amiloid. Acest β-amiloid provine din degradarea patologică a unei proteine normale numită precursorul proteinei β-amiloid, proteină al cărei rol fiziologic nu se cunoaşte. Din punct de vedere biochimic se remarcă o scădere marcată a unor neurotransmițători cerebrali printre care acetilcolina, acidul glutamic, serotonina, unele neuropeptide.

La ora actuală se consideră că cei mai importanți neurotransmițători implicați în patogenia bolii Alzheimer prin diminuarea lor cantitativă sunt în primul rând aceticolina şi, în al doilea rând, acidul glutamic. Acetilcolina este considerată importantă şi prin faptul că blocarea receptorilor colinergici de tip muscarinic cerebrali la animale de laborator, în special prin scopolamină, determină deterioarea capacității de învățare şi memorizare. Scopolamina administrată înaintea antrenamentelor unor animale de laborator le scade acestora capacitatea de a învăța un anume comportament. Dacă se administrează la cca. 6 ore după antrenament nu scade însă performanțele. Deci acetilcolina pare să intervină mai ales în procesele de învățare şi memorizare şi mai puțin în procesele de apelare la noțiuni memorate (*recall*). Acidul glutamic este considerat de asemenea un neurotransmițător important pentru procesele de memorizare în special prin intervenția sa, prin intermediul unor receptori speciali numiți receptori NMDA (sensibili la N-metil-D-aspartat), în aşa-numitul fenomen de potențate de lungă durată (*long term potentiation* – LTP). Acest fenomen constă în principiu în faptul că dacă se aplică presinaptic un stimul cu frecvență mare, ulterior, un stimul presinaptic de intensitate mică va declanşa un răspuns postsinaptic de mare amplitudine pentru o perioadă lungă de timp, fenomen considerat suport al proceselor de învățare.

Tratamentul bolii Alzheimer este la ora actuală puțin spectaculos, eficacitatea medicației fiind relativ slabă.

Cea mai agreată ipoteză terapeutică este deocamdată ipoteza colinergică. S-a încercat suplimentarea cantității de acetilcolină cerebrală prin administrarea de precursori ai acetilcolinei cum ar fi **fosfatidilcolina**, mai cunoscută sub numele de **lecitină**. Din păcate studiile clinice controlate nu au demonstrat eficacitatea acestui medicament în boala Alzheimer. O a doua abordare a constat în administrarea de inhibitori de colinesterază care să împiedice degradarea acetilcolinei şi să crească în acest fel disponibilul cerebral de acetilcolină. Se utilizează anticolinesterazice cu oarecare selectivitate cerebrală de acțiune. Unul din aceste medicamente este **tacrina** care inhibă mai mult acetilcolinesteraza cerebrală decât acetilcolinesteraza sistemică. Există studii care arată că medicamentul are oarecare eficacitate în ameliorarea funcțiilor cognitive, dar există de asemenea unele studii care arată că medicamentul este lipsit de eficacitate semnificativă statistic. Studiile privind asocierea tacrinei cu lecitină nu au demonstrat că lecitina ar creşte efectul tacrinei. Tacrina se utilizează actualmente în fazele precoce ale bolii şi se apreciază că ameliorează funcțiile cognitive, încetinind astfel evoluția bolii. Reacțiile adverse ale tacrinei sunt de tip colinergic periferic, cele mai des întâlnite fiind crampele abdominale, greţurile, vărsăturile, diareea, care pot să apară la aproximativ la 30% din bolnavi. Tacrina poate afecta de asemenea ficatul, la cca. 20% din bolnavii tratați putând să apară creşteri ale transaminazelor serice. Un alt medicament inhibitor al colinesterazei cu specificitate cerebrală utilizat în tratamentul bolii Alzheimer este **donepezilul**, mai nou introdus în terapeutică. Există studii clinice care demonstrează o ameliorare a funcțiilor mnezice la bolnavii de boală Alzheimer tratați cu donepezil, fără să existe studii care să arate lipsa eficacității (ca în cazul tacrinei), dar numărul bolnavilor pe care s-a studiat donepezilul este mai mic decât numărul bolnavilor pe care s-a studiat tacrina. Nu există studii clinice comparative între tacrină şi donepezil, dar probabil că are aceeaşi eficacitate ca şi tacrina. Reacțiile adverse de tip colinergic sunt aparent mai puțin exprimate în cazul donepezilului comparativ cu tacrina şi nu a fost descrisă o afectare hepatică în cazul donepezilului. Ipoteza colinergică a bolii Alzheimer ridică de asemenea problema teoretică conform căreia în această boală **sunt contraindicate medicamentele blocante ale receptorilor muscarinici.**

Calea acidului glutamic a fost abordată deocamdată printr-un medicament care se numeşte **memantină**. Memantina este un antagonist potențial-dependent necompetitiv al receptorilor NMDA cu afinitate moderată pentru aceşti receptori. Teoretic blocarea receptorilor NMDA ar trebui să înrăutățească capacitatea de învățare şi memorizare. Memantina însă este un antagonist slab care blochează receptorii NMDA în funcție de potențialul membranei care îi conține. Probabil că aceasta face ca medicamentul să împiedice aşa-numitul fenomen de excitotoxicitate prin intermediul căruia acidul glutamic poate distruge neuroni şi în acest fel să prevină distrucția neuronală încetinind evoluția bolii. Există unele studii clinice în care se arată că acest medicament ameliorează, în oarecare

măsură, evoluția bolii în stadii avansate de boală. Aceste rezultate trebuiesc însă confirmate prin studii ulterioare.

Alte medicamente pentru care s-au raportat eventuale beneficii în boala Alzeimer sunt unele antiinflamatoare nesteroidiene. Indometacina, inhibitor nespecific de ciclooxigenază, şi rofecoxibul, inxibitor specific de COX2, au arătat beneficii în unele studii. Aceste rezultate trebuie însă confirmate prin studii ulterioare. În etapa actuală este greu de spus dacă eficacitatea lor este reală şi dacă această eventuală eficacitate este datorată efectului antiinflamator sau unui efect specific moleculelor respective şi independent de efectul antiinflamator. Dacă există un efect real al antiinflamatoarelor nesteroidiene în boala Alzeheimer şi dacă acest efect este datorat inhibării ciclooxigenazei, probabil că este implicată ciclooxigenaza de tip 2 (COX2).

15. Nootropele

Substanțele nootrope mai sunt numite neurotrope, neurodinamice sau activatoare ale metabolismului cerebral. Astfel de substanțe pot îmbunătăți procesele metabolice neuronale şi pot proteja creierul de agresiuni (traumatisme, hipoxie, agresiuni chimice, etc.). De asemenea pot îmbunătăți procesele cognitive, uşurând învățarea, memorizarea, mărind performanțele psihice, fenomene atribuite ameliorării funcționalității conexiunilor intercorticale şi corticosubcorticale. În general aceste efecte sunt puțin susținute de studii clinice convingătoare. Eficacitatea lor este mai degrabă ipotetică, constituită pe baza unor deducții plecând de la unele cecetări experimentale. Probabil efectul placebo are un rol foarte important.

Piracetamul (derivat ciclizat al acidului gama-aminobutiric - mediator chimic la nivelul unor sinapse din sistemul nervos central) creşte rezistența creierului la diferite agresiuni şi ameliorează procesele de învățare şi memorizare. Au fost semnalate unele beneficii terapeutice în sindroamele psiho-organice involutive şi în sindroamele de suferință cerebrală acută sau cronică. La copii au fost semnalate unele rezultate bune în tulburările de comportament şi adaptare la mediul familial şi şcolar, în sechelele psiho-afective ale encefalopatiilor, în stările de întârziere a dezvoltării psihomotorii.

Mecanismul exact de acțiune nu este cunoscut. Se afirmă că piracetamul facilitează transferul interemisferic de informație, creşte activitatea circuitelor colinergice şi catecolaminergice la nivel cortical şi produce modificări ale metabolismului neuronal: diminuă consumul neuronal de oxigen, favorizează arderea glucozei, favorizează formarea de ATP şi activitatea G-6-PD fără creşterea producerii de lactat.

Ca reacții adverse, s-au semnalat, rareori: agitație psihomotorie, agresivitate, insomnie.

Piritinolul (compus asemănător cu piridoxina - vitamina B_6), ameliorează coordonarea psihomotorie, creşte atenția şi concentrația, diminuate sub influența oboselii. Clinic, au fost semnalate unele rezultate bune în diferitele manifestări ale aterosclerozei cerebrale, astenia psihică, sindromul funcțional al traumatismelor cerebrale etc. La copii poate fi util în caz de instabilitate fizică şi psihomotorie, tulburări de comportament, întârzierea dezvoltării psihomotorii. Mecanismul intim de acțiune nu se cunoaşte dar au fost descrise acțiuni metabolice cerebrale - favorizarea trecerii glucozei prin bariera hemato-encefalică şi a utilizării ei de către neuroni.

Pramiracetamul îmbunătăţeşte capacitatea de memorare şi de învăţare. Este descrisă o creştere a captării colinei şi a activităţii neuronale la nivelul circuitelor cerebrale colinergice. Este indicat în tratamentul tulburărilor de memorie sau de concentrare, de cauză degenerativă sau vasculară, la vârstnici. Ca reacţii adverse poate determina agitaţie psihomotorie, insomnie, disforie, ameţeli, tremor, confuzie, indigestie, greaţă, anorexie, epigastralgii, uscăciunea gurii, crampe musculare. Este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la pramiracetam sau la excipienţii din componenţa preparatului.

Lecitina este o fosfolipidă ce intervine favorabil în procesele metabolice neuronale şi creşte disponibilul de colină. Poate fi utilă pentru ameliorarea proceselor de învăţare-memorizare, la bolnavii cu nevroze sau la cei cu ateroscleroză. Ca reacţii adverse pot apare insomnie, modificări ale apetitului, hipersalivaţie.

Extractele de *Ginkgo biloba* îmbunătăţesc procesele de atenţie şi memorizare şi pot aduce beneficii simptomatice în unele tulburări psihocomportamentale mai ales la vârstnici (exceptând boala Alzheimer sau alte demenţe). Efectele sunt foarte probabil secundare îmbunătăţirii circulaţiei la nivel cortical. Au mai fost descrise efecte asupra metabolismului neuronal (creşterea cantităţii de ATP şi lactat, creşterea captării glucozei şi oxigenului); influenţarea eliberării, recaptării şi catabolismului unor neurotransmiţători (noradrenalină, dopamină, acetilcolină, etc.) precum şi scăderea producerii radicalilor liberi. Ca reacţii adverse preparatele conţinând extracte de *Ginkgo biloba* pot produce: tulburări digestive, cefalee, erupţii cutanate.

16. Antidepresivele

Depresia este o stare de tristeţe exagerată însoţită de afectarea gândirii, care devine lentă şi orientată spre elemente care justifică starea afectivă alterată, şi diminuarea marcată a activităţii psiho-motorii şi a iniţiativei. Intensitatea stărilor depresive este variabilă, de la tristeţea normală (nepatologică), trecând prin depresia de intensitate nevrotică (în general supărătoare şi care îl determină pe bolnav să se adreseze uneori frecvent medicului), până la depresia de intensitate psihotică în care starea de tristeţe poate fi resimţită ca o durere morală, gândirea prezintă elemente de idei şi interpretări delirante, în special idei de inutilitate şi autoacuzare, iar bolnavul nu îşi recunoaşte boala. Foarte frecvent depresia asociază ideea de suicid însă de obicei bolnavul depresiv este abulic (nu poate trece de la idee la faptă) nefiind capabil să îşi pună în practică ideile. Totuşi riscul de suicid este real la bolnavul depresiv şi din acest motiv depresia trebuie considerată o boală cu risc vital. Depresia poate fi întâlnită la cca. 10% din populaţie. În aproximativ 60% din cazuri depresia este indusă de diverşi factori patologici (exemplu boli organice diverse) sau psiho-sociali (situaţii de stress sau nemulţumiri profesionale, familiale sau sociale), situaţie în care se vorbeşte despre depresie reactivă sau depresie exogenă. În aproximnativ 25% din cazuri nu pot fi decelaţi factori exogeni care să justifice depresia, situaţie în care se vorbeşte despre depresie endogenă. În fine în cca. 15% din cazuri depresia alternează cu mania, situaţie în care se vorbeşte de psihoză maniaco-depresivă. Medicamentele antidepresive sunt eficace în toate tipurile de depresie. În depresia exogenă pot fi eficace nu numai medicamentele antidepresive ci şi medicamentele neuroleptice, medicamentele sedative, sau medicamentele anxiolitice. În depresia endogenă şi în depresia din psihoza maniaco-depresivă sunt eficace însă numai medicamentele antidepresive.

Efectul antidepresiv a fost descoperit întâmplător studiindu-se efectele clinice ale unor derivaţi de fenotiazine. Cu această ocazie s-a constatat că înlocuirea atomului de sulf al nucleului fenotiazinic cu o grupare etil generează molecule lipsite de proprietăţi neuroleptice, dar care posedă efecte antidepresive. În acest fel a luat naştere o gamă largă de medicamente antidepresive numite, în acord cu structura lor chimică, antidepresive triciclice. Ulterior au apărut şi medicamente antidepresive cu alte structuri chimice dar antidepresivele numite triciclice rămân medicamentele de referinţă în domeniu.

Antidepresivele **sunt eficace** faţă de toate manifestările clinice ale depresiei iar eficacitatea lor în depresia endogenă este probabil în jur de

70-80% din bolnavii tratați. Efectul antidepresiv se instalează în general după 2-3 săptămâni de tratament. Probabil nu toate manifestările depresiei răspund la fel de prompt la tratamentul cu medicamente antidepresive. Una din manifestările depresiei care răspunde prompt la tratamentul cu antidepresive este abulia, ceea ce creşte capacitatea de inițiativă a bolnavului, situație care poate creşte riscul de suicid în primele săptămâni de tratament. Din aceste considerente bolnavul cu depresie endogenă tratat cu antidepresive trebuie supravegheat foarte atent cel puțin în primele săptămâni de tratament. Progresiv starea timică a bolnavului se ameliorează, dispare suferința şi manifestările legate de acesta, creşte activitatea psihomotorie şi capacitatea bolnavului de a comunica cu cei din jur. Ideile delirante răspund ceva mai greu la tratamentul cu antidepresive. Uneori după un tratament suficient de îndelungat starea bolnavului poate evolua către o manie uşoară, cunoscută sub numele de hipomanie şi care constituie o reacție adversă a acestor medicamente. În afară de înlăturarea manifestărilor depresiei, în funcție de preparat, aceste medicamente pot avea şi alte efecte psihofarmacologice. Unele au efect sedativ şi anxiolitic şi sunt numite antidepresive sedative, altele, invers au efecte psihostimulante şi chiar anxiogene şi sunt numite antidepresive psihotone. Efectul sedativ sau cel stimulant psihomotor se instalează de regulă precoce, după primele administrări, cu mult înaintea instalării efectului antidepresiv. Medicamentele antidepresive triciclice prezintă de asemenea, în funcție de preparat, şi unele efecte somatice. Cel mai adesea acestea constau în manifestări parasimpatolitice de tip atropinic – uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, agravarea glaucomului, sau retenție de urină la bolnavii cu adenom de prostată – efecte α-adrenolitice – hipotensiune ortostatică – sau efecte simpatominetice indirecte – tahicardie, aritmii cardiace, creşterea consumului de oxigen al miocardului. Medicamentele antidepresive mai noi sunt însă mult mai bine suportate din punct de vedere al efectelor somatice.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antidepresive nu este la ora actuală suficient de clar elucidat. Modelele de farmacologie experimentală sunt în general puține. Cele mai sensibile sunt o serie de teste în cadrul cărora medicamentele antidepresive înlătură fenomenele aşa-numite de *neputință învățată*. Este vorba de o serie de teste în care animalele sunt supuse unor stimului dureroşi, nocivi sau cu periculozitate vitală, fără a le oferi nici o posibilitate de a scăpa de sub influența acestor stimuli. După o perioadă de luptă, animalul renunță la orice încercare de a mai scăpa de sub influența stimulilor respectivi. Sub efectul medicamentelor antidepresive creşte capacitatea de luptă a animalelor.

Din punct de vedere al neurotransmițătorilor cerebrali influențați de medicamentele antidepresive, creşte disponibilul unor neurotransmițători în fanta sinaptică, cum ar fi serotonina, noradrenalina sau dopamina, fie prin împiedicarea recaptării acestora, fie prin împiedicarea metabolizării lor. De asemenea, în funcție de preparat, antidepresivele blochează uneori receptori colinergici de tip muscarinic, receptori α-adrenergici sau histaminergici. La

ora actuală se apreciază că mărirea disponibilului noradrenalinei şi a serotoninei în fantele sinaptice corespunzătoare este responsabilă de efectul antidepresiv. În sprijinul acestei teorii vine şi faptul că rezerpina, medicament care epuizează depozitele de noradrenalină şi serotonină, cu scăderea consecutivă a disponibilului neurotransmiţătorilor respectivi, produce stări depresive ca reacţii adverse. O problemă delicată în interpretarea acestei teorii constă în faptul că disponibilul de noradrenalină şi serotonină cresc în sinapse după primele administrări, pe când efectul antidepresiv se instalează după 2-3 sptămâni de tratament. În aceste condiţii s-a apreciat că această creştere a disponibilului de neurotransmiţători determină modificări adaptative în sensul scăderii numărului de receptori pentru neurotransmiţătorii respectivi şi tocmai această scădere a numărului de receptori ar fi responsabilă de efectul antidepresiv. Deci efectul antidepresiv s-ar datora unei îngreunări a transmisiei sinaptice. În sprijinul acestei teorii vine constatarea experimentală ca medicamentele antidepresive triciclice determină o scădere a numărului de receptori β-adrenergici ca şi terapia electroconvulsivantă, categoric eficace în tratamentul depresiei. O problemă delicată a acestei teorii o constituie faptul că medicamentele β-blocante nu au efect antidepresiv, astfel încât nu se poate afirma că scăderea numărului acestor receptori ar fi responsabilă de efectul antidepresiv. În fine, în ultima vreme se afirmă ca medicamentele antidepresive, prin creşterea disponibilului de neurotransmiţători în fanta sinaptică, ar determina fenomene adaptative în sensul scăderii numărului de receptori presinaptici pentru neurotransmiţătorii respectivi, şi în special al receptorilor serotoninergici de tip 5-HT_{1A} şi 5 HT_{1D} (a se vedea neuroleptice) şi a receptorilor α_2-adrenergici presinaptici, ceea ce a şi fost demonstrat experimental. Deci până la urmă pare să fie vorba de o facilitare a transmiterii sinaptice în sinapsele serotoninergice sau noradrenergice. Unele din medicamentele antidepresive numite atipice ar putea acţiona nu prin creşterea disponibilului serotoninei sau noradrenalinei ci prin blocarea receptorilor serotoninergici sau noradrenergici presinaptici.

Farmacocinetica medicamentelor antidepresive se caracterizează în primul rând prin faptul că aceste medicamente se absorb în general bine din tubul digestiv. Absorbţia bună şi latenţa mare a efectului antidepresiv fac să nu fie interesantă administrarea injectabilă astfel încât aceste medicamente se administrează practic numai pe cale orală. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie mare, de cca. 90%, iar distribuţia este în general largă. Eliminarea din organism se face predominant prin metabolizare hepatică rezultând de regulă compuşi inactivi din punct de vedere biologic. Există însă şi situaţii de metaboliţi activi. Timpul de înjumătăţire este în general lung de 20-80 de ore, ceea ce permite o administrare unică pe 24 de ore. În mod obişnuit însă aceste medicamente se administrează în doze relativ mari la începutul tratamentului, cel mai adesea în 3 prize pe 24 de ore, iar ulterior, după atingerea obiectivului terapeutic, aceste doze se scad la aproximativ o treime, doză care se administrează o dată pe zi.

Indicația terapeutică principală a medicamentelor antidepresive o reprezintă depresia endogenă și depresia din psihoza maniaco-depresivă. În depresia reactivă se preferă de obicei medicamentele anxiolitice sau medicamentele sedative care prezintă mai puține reacții adverse. Eficacitatea este în jur de 70-80% din bolnavii tratați, iar bolnavii care nu răspund la tratamentul cu medicamente antidepresive sunt supuși unei terapii electro-convulsivante. În afară de depresie există însă și o serie de **alte indicații** și utilizări ale medicamentelor antidepresive. Răspund de obicei la tratament antidepresiv fobiile de orice fel, inclusiv fobia de școală a copiilor hiperactivi cu rezultate slabe la învățătură. Tot la copii medicamentele antidepresive pot fi utile în tratamentul enurezisului nocturn, mecanismul prin care se produce acest efect nefiind precizat. Răspund de asemenea la tratamentul cu medicamente antidepresive unele dureri cronice, probabil cele în care este implicată mult o componentă afectivă. Și, în fine, aceste medicamente se mai utilizează în tratamentul cenestopatiilor și al bolilor psihosomatice. Este posibil ca unele cenestopatii să fie în fapt stări de depresie mascată, care nu se manifestă prin deteriorarea stării afective, ci printr-o suferință a unui organ în lipsa leziunilor organice. În ceea ce privește bolile psihosomatice este cunoscut rolul factorului psihic în întreținerea unor astfel de boli și înlăturarea suferinței depresive poate contribui la ameliorarea bolii.

Reacțiile adverse au fost în mare prezentate mai sus. Cele care țin de efectul antidepresiv, cum ar fi creșterea riscului de suicid și hipomania, sunt prezente practic pentru toate medicamentele antidepresive. De asemenea medicamentele antidepresive pot produce, cam la 30% din bolnavi, tremor, tulburări de vorbire și, foarte rar, crize convulsive, care nu impun oprirea tratamentului, ci supravegherea atentă a bolnavului. Diminuarea sau creșterea activității psihomotorii și chiar efecte anxiogene se pot manifesta în funcție de preparat. În special antidepresivele triciclice pot produce tulburări de memorie. Se discută în literatura de specialitate posibilitatea ca aceste tulburări de memorie să fie datorate în fapt proprietăților antimuscarinice ale medicamentelor respective și deci să nu fie legate *stricto sensu* de efectul antidepresiv. De asemenea, antidepresivele triciclice prezintă frecvente reacții adverse somatice de tip parasimpatolitic, α-adrenolitic sau simpatomimetic. Cele mai importante sunt probabil hipotensiunea ortostatică și aritmiile cardiace. La acestea se adaugă fenomenele anticolinergice precum uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, risc de glob vezical la bolnavii cu adenom de prostată, agravarea glaucomului.

Clasificarea antidepresivelor este relativ dificilă deoarece nu există un criteriu bine definit după care să se efectueze o astfel de clasificare. Au fost descrise *mai multe grupe de medicamente antidepresive în bună măsură legat* de mecanismul lor de acțiune. În general se vorbește la ora actuală despre antidepresive triciclice, antidepresive inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei, antidepresive atipice și antidepresive inhibitoare ale monoamino-oxidazei (IMAO).

Antidepresivele triciclice, numite astfel după structura lor chimică, sunt primele introduse în terapeutică. Ele acționează prin inhibarea recaptării noradrenalinei şi serotoninei iar unele din ele inhibă recaptarea dopaminei şi au efecte parasimpatolitice şi α-adrenolitice. Eficacitatea lor clinică a fost clar demonstrată. Capacitatea lor de a bloca receptorii muscarinici şi receptorii α-adrenergici face ca aceste medicamente să prezinte frecvent reacții adverse somatice: hipotensiune arterială, tahicardie şi aritmii, fenomene atropinice. Din punct de vedere al stării de vigilență, unele sunt de tip sedativ, cum ar fi **amitriptilina, trimipramina** şi **doxepina**, care produc sedare şi efecte anxiolitice, iar altele sunt de tip psihoton, cum sunt **protriptilina, fenoxetina, amfebupramona,** producând creşterea stării de vigilență, uneori chiar anxietate. Antidepresivele triciclice sunt medicamente de primă alegere, în toate indicațiile specifice acestei grupe de medicamente. Eficacitatea lor este practic maximă pentru grupa terapeutică din care fac parte (70-80% din bolnavii cu depresie endogenă). În caz de eşec terapeutic la bolnavii cu depresie endogenă sau la cei cu depresie în cadrul psihozei maniaco-depresive se apelează de regulă la tratament electroconvulsivant. Se apelează la alte medicamente antidepresive de obicei numai din considerente de siguranță, respectiv dacă la antidepresivele triciclice au apărut reacții adverse grave. În depresiile anxiogene se preferă antidepresivele de tip sedativ care au şi efect anxiolitic. Dacă se utilizează antidepresive psihotone, în general mai bine suportate din punct de vedere al stării de vigilență, de obicei se asociază medicamente anxiolitice pentru a contracara proprietățile anxiogene ale acestui tip de antidepresive. Medicamentele se administrează obişnuit în doze progresiv crescătoare timp de 2-3 zile, până la doza de atac care este în general în jur de 150-250 mg pe zi, repartizate în 2-3 prize. După 2-3 săptămâni de tratament, odată cu ameliorarea stării bolnavului, se poate trece la doza de întreținere care este 1/3 – 1/4 din doza de întreținere într-o singură priză pe zi.

Antidepresivele inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei cuprind o serie de medicamente, mai recent intrate în terapeutică, care inhibă în mod specific recaptarea serotoninei, fără să inhibe recaptarea noradrenalinei, şi de obicei fără să aibă efecte antimuscarinice sau α-adrenoliotice. Astfel sunt medicamente precum **fluoxetina, setralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul, trazodona** etc. Eficacitatea acestor medicamente în tratamentul depresiei endogene este probabil comparabilă cu a medicamentelor antidepresive triciclice. Există unele studii clinice care sugerează că aceste medicamente ar putea fi mai eficace decât antidepresivele triciclice în tratamentul fobiilor sociale, însă aceste studii trebuiesc confirmate. Neinfluențând însă mediația adrenergică şi dopaminergică, aceste medicamente sunt mult mai bine suportate de bolnav şi prezintă mult mai puține reacții adverse comparativ cu antidepresivele triciclice. Având în vedere că sunt în general medicamente mult mai scumpe decât antidepresivele triciclice ele se utilizează de obicei atunci când medicamentele antidepresive triciclice nu pot fi suportate din cauza reacțiilor adverse.

Antidepresivele atipice sunt o serie de medicamete care au efect antidepresiv comparabil cu al celorlalte medicamente antidepresive, dar spre deosebire de antidepresivele triciclice, prezintă foarte puține reacții adverse de tip simpatomimetic (tahicardie, aritmii) sau parasimpatolitice, iar mecanismul lor de acțiune este necunoscut și în orice caz nu implică înhibarea recaptării neurotransmițătorilor din fanta sinaptică. Oarecum asemănător cu neurolepticele atipice aceste medicamente au fost denumite antidepresive atipice sau antidepresive de generația a II-a. Între timp o mare parte din aceste medicamente s-au dovedit a fi inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei. Rămân însă o serie de medicamente antidepresive care nu pot fi încadrate. Astfel este, spre exemplu, **mianserina**, medicament care prezintă efecte antidepresive care se instalează foarte repede comparativ cu antidepresivele clasice, după numai 2-3 zile de tratament, și care nu inhibă recaptarea nici unui neurotransmițător. Este posibil ca efectul antidepresiv al mianserinei să fie datorat blocării receptorilor α_2-presinaptici cu facilitarea transmisiei sinaptice, oarecum asemănător cu rezultatul final al administrării de inhibitoare ale recaptorii noradrenalinei, dacă se acceptă teoria conform căreia efectul antidepresiv al medicamentelor care inhibă recaptarea noradrenalinei este datorat în ultimă instanță scăderii numărului de receptori α_2-adrenergici presinaptici. Un alt medicament din aceeași categorie este **nafazodona**, medicament care inhibă receptorii serotoninergici presinaptici de tip 5-HT_{1A}. Efectul său antidepresiv ar putea fi datorat unui mecanism oarecum asemănător mianserinei dar implicând neurotransmițătorul serotonină, nu noradrenalina.

Antidepresivele IMAO sunt medicamente care inhibă cea de-a doua cale de eliminare a neurotransmițătorilor noradrenalină, dopamină și serotonină din fanta sinaptică, metabolizarea acestora de către monoaminoxidaze (MAO). Efectul lor antidepresiv este probabil de aceeași intensitate cu al antidepresivelor triciclice și se instalează cu aceeași latență de 2-3 săptămîni ca și în cazul antidepresivelor triciclice. Aceasta ne face să putem aprecia că și în cazul antidepresivelor IMAO efectul antidepresiv este datorat creșterii disponibilului de neurotransmițător în fanta sinaptică cu producerea de modificări adaptative în sensul scăderii numărului de receptori presinaptici și facilitarea transmisiei sinaptice. Unele din aceste medicamente inhibă ireversibil MAO, cum este **fenelzina**, altele o inhibă ireversibil, cum este **tranilcipromina**. Cele reversibile au un efect puțin mai rapid, dar de mai scurtă durată. Aceste medicamente inhibă monoaminoxidazele în general, nu numai pe cele din terminațiile neuronale. Inhibă, spre exemplu, inclusiv monoaminoxidazele hepatice împiedicând în acest fel metabolizarea unor substanțe endogene sau exogene. Creșterea disponibilului monoaminelor în organism sub influența acestor medicamente face ca reacțiile adverse ale acestor medicamente să fie mai frecvente decât în cazul antidepresivelor triciclice. Ele pot produce fenomene de hipotensiune arterială, mai ales la vârstnici, sau, dimpotrivă, crize hipertensive, afectare hepatică, polinevrite, agitație, hiperreflexie, delir, convulsii. În prezența lor tiramina, un aminoacid care este un simpatomimetic

indirect care determină eliberarea de catecolamine în fantele sinaptice, poate determina crize severe de hipertensiune arterială. Or tiramina se găseşte într-o serie de alimente fermentate cum sunt brânzeturile fermentate, berea, vinul, etc. Bolnavii sub tratament cu antidepresive IMAO trebuie sfătuiţi să nu consume astfel de alimente.

Au fost descrise 2 tipuri de monoaminoxidază, o monoaminoxidază numită MAO A specifică pentru serotonină, şi o monoaminoxidază B (MAO B) specifică pentru dopamină şi în bună masură şi pentru noradrenalină. În ultima vreme au apărut medicamente inhibitoare specifice pentru una sau alta din cele două monoaminoxidaze. Medicamentele inhibitoare specifice pentru monoaminoxidaza A cum sunt **clorgilina** şi **moclobemida** au efect antidepresiv, fiind însă mult mai bine suportate decât inhibitoarele nespecifice de monoaminoxidază fenelzina şi tranilcipromina. Inhibitoarele specifice de MAO B, cum este selegilina, se folosesc în principal ca antiparkinsoniene, nu ca antidepresive. Antidepresivele IMAO au probabil aceeaşi eficacitate ca şi antidepresivele triciclice dar în principiu sunt mult mai greu suportate de bolnav. Din aceste considerente aceste medicamente se utilizează de obicei pentru aceleaşi indicaţii ca şi antidepresivele triciclice, dar numai la bolnavii la care antidepresivele triciclice nu au avut efect şi care au în acelaşi timp contraindicaţii pentru terapia electroconvulsivantă.

17. Antimaniacalele

Mania este o stare oarecum opusă depresiei, caracterizată printr-o dispoziție afectivă pozitivă exagerată, însoțită de o creştere exagerată a activității psihice şi motorii. Ideile se succed cu o viteză adesea mai mare decât pot fi exprimate verbal, uneori au caracter delirant, sunt întotdeauna idei pozitive şi, de regulă, bolnavul nu îşi recunoaşte boala. Frecvent starea de manie alternează, la distanțe de luni de zile, cu starea de depresie, în cadrul bolii numită psihoză maniaco-depresivă.

Pentru tratamentul maniei există practic un singur medicament, **litiul**. Litiul amendează toate manifestările maniei fără să aibă alte efecte psihofarmacologice. Practic litiul nu produce nici sedare, nici stimulare a activității sistemului nervos central, iar la omul normal, în doze netoxice, este practic lipsit de efecte. Nici la animale de laborator litiul nu produce efecte psihofarmacologice notabile. Numai la doze mari poate determina, la animalele de laborator, sedare şi scăderea agresivității. Este însă greu de corelat aceste efecte cu efectul antimaniacal pe care îl exercită litiul la om. Bolnavul în atac acut de manie nu este agresiv ci, dimpotrivă, este vesel şi jovial.

Mecanismul de acțiune al litiului nu este cunoscut. Este un ion monovalent care există în mod normal în organism în cantități foarte mici, dar al cărui rol nu se cunoaşte. S-au investigat posibilități de intervenție a acestui ion în activitatea altor ioni monovalenți, cum ar fi potasiul şi mai ales sodiul, posibilitatea intervenției sale în funcțiile unor neurotransmițători cu rol important în activitatea psihică, cum ar fi acetilcolina, dopamina, noradrenalina, etc, precum şi posibilitatea intervenției litiului în activitatea unor mediatori secundari cum ar fi adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc) sau inozitoltrifosfatul (IP_3). Rezultatele tuturor cercetărilor sunt departe de a elucida mecanismul de acțiune al litiului.

Din punct de vedere **farmacocinetic** litiul se absoarbe practic complet din tubul digestiv, se distribuie în toată apa din organism, nu se metabolizează şi se elimină ca atare prin urină. Timpul de înjumătățire este probabil în jur de 20 de ore, astfel încât poate fi administrat o singură dată pe 24 de ore. Dozele recomandate sunt în limite largi, între 10 şi 70 mEq/zi. Se administrează sub formă de săruri cum ar fi carbonatul de litiu sau, mai rar, sulfat, acetat, aspartat. 300 mg carbonat de litiu conțin aproximativ 8 mEq litiu asrfel încât dozele de carbonat de litiu variază între 600 şi 3600 mg/zi.

Reacțiile adverse ale litiului pot fi relativ numeroase iar unele din ele sunt chiar periculoase. Din punct de vedere al sistemului nervos central cea

mai frecventă reacție adversă este tremorul extremităților, care poate să apară chiar la concentrații terapeutice. Litiul afectează de asemenea tiroida. Probabil că litiul afectează tiroida la toți bolnavii în tratament cu acest medicament, dar afectarea este de regulă subclinică și neevolutivă. În anumite situații însă, medicamentul poate produce insuficiență tiroidiană și chiar mărirea de volum a tiroidei. La nivelul rinichiului litiul poate afecta funcția tubulară renală crescând diureza până la producerea unui diabet insipid nefrogen. Poate produce de asemenea o nefropatie interstițială și chiar sindrom nefrotic. La nivelul cordului poate produce boală de nod sinusal, cu tahicardie alternând cu bradicardie. Edemele sunt de asemenea o reacție adversă posibilă în cursul tratamentului cu acest medicament. Toate aceste reacții adverse sunt aparent de tip toxic și, având în vedere intervalul foarte larg de doze în care se administrează medicamentul, se recomandă ca tratamentul oral cu litiu să se facă numai pe baza monitorizării concentrației sanguine a ionului (litemiei).

Litiul se utilizează în principal pentru **tratamentul maniei**, latența efectelor sale clinice fiind de cca. 5-10 zile. Uneori în această perioadă de timp bolnavul se poate realmente epuiza datorită hiperactivității. În aceste condiții la începutul tratamentului crizei de manie acută, la litiu se asociază medicamente neuroleptice de tip sedativ sau alte sedative puternice. După 5-10 zile când litiul își manifestă efectele și starea afectivă s-a corectat, se poate renunța la sedare bolnavul rămânând numai în tratament cu litiu. Alte indicații ale medicamentului sunt probabil discutabile. Există, spre exemplu, un număr important de bolnavi cu psihoză maniaco-depresivă care sunt și alcoolici. Administrarea de litiu determină nu numai ameliorarea bolii afective dar și scăderea consumului de alcool. La alcoolicii care nu prezintă psihoză maniaco-depresivă litiul nu determină însă scăderea consumului de alcool. O altă posibilă utilizare a litiului, discutată în literatura de specialitate, ar fi scăderea agresivității deținuților, dar această posibilă utilizare a medicamentului întâmpină multe opoziții din punct de vedere etic.

18. Stabilizatoarele dispoziției

Litiul nu este eficace numai în tratamentul crizei de manie ci administrat pe termen lung, intercritic, la bolnavii cu psihoză maniaco-depresivă, litiul scade frecvența acceselor atât de manie cât şi de depresie. În aceste condiții se afirmă despre litiu că este nu numai un medicament antimaniacal ci şi un stabilizator al dispoziției (stării timice). Din aceste considerente litiul se recomandă nu numai pentru tratamentul crizei de manie ci şi ca tratament de fond administrat intercritic la bolnavul cu psihoză maniaco-depresivă. Tratamentul cu litiu ca stabilizator al dispoziției este pe o perioadă nedefinită de timp. Există unele studii clinice care arată că oprirea unui tratament îndelungat cu litiu este urmată în 3-6 luni de o creştere a frecvenței suicidului, posibil prin declanşarea unei crize de depresie. O problemă relativ delicată o reprezintă momentul în care trebuie început tratamentul cu litiu, ca stabilizator al dispoziției, la bolnavul cu depresie acută. Există autori care afirmă că la bolnavii cu depresie acută în cadrul unei psihoze maniaco-depresive litiul trebuie asociat medicației antidepresive, urmând ca după ameliorarea stării depresive bolnavul să rămână în tratament cronic cu litiu. Argumentul principal al acestor autori este acela că hipomania produsă ca reacție adversă de medicamente antidepresive ar putea declanşa o stare de manie propriu-zisă la bolnavul cu psihoză maniaco-depresivă. Nu există însă studii clinice care să demonstreze că medicamentele antidepresive accelerează ciclurile timice la bolnavii cu psihoză maniaco-depresivă.

Mecanismul de acțiune al litiului ca stabilizator al dispoziției nu este cunoscut, aşa cum nu este cunoscut nici mecanismul de acțiune al litiului ca antimaniacal. În afară de litiu, cercetări clinice arată că şi alte medicamente ar putea fi utile ca stabilizatoare ale dispoziției. Printre cele mai vechi se situează două antiepileptice, **carbamazepina** şi **acidul valproic**. Dozele utilizate ca stabilizatoare ale dispoziției sunt asemănătoare cu dozele utilizate ca antiepileptice. Este greu de spus dacă la baza efectului lor ca stabilizatoare ale dispoziției stă acelaşi mecanism de acțiune cu cel implicat în efectul lor antiepileptic. Un alt medicament care s-a dovedit în studii clinice că ar avea proprietăți stabilizatoare ale dispoziției este **olanzapina**, care este un neuroleptic atipic. Este posibil ca efectele olanzapinei asupra stării timice să fie datorate proprietăților sale de a bloca unii receptori serotoninergici.

19. Anxioliticele

Anxietatea a fost definită ca o teamă fără motiv, o emoție trăită penibil din punct de vedere afectiv, în legătură cu un eventual pericol despre care nu se ştie nici când va veni, nici dacă va veni. Anxietatea trebuie deosebiltă de o serie de alte trăiri afective oarecum asemănătoare. Prin frică înțelegem în general o teamă justificată față de un obiect real. Angoasa este o stare de anxietate sau frică resimțită organic, de obicei ca o constricție asupra unui organ, cel mai frecvent inima. Fobia este o teamă nejustificată față de un obiect real care în mod normal nu produce teamă.

Medicamentele anxiolitice înlătură anxietatea. Prin înlăturarea anxietății ele liniştesc bolnavul şi din aceste considerente au mai fost denumite medicamente tranchilizante. În lucrările mai vechi, prin tranchilizante se înțelegeau însă toate medicamentele care liniştesc bolnavul indiferent dacă această liniştire este datorată înlăturării anxietății, sedării (ca în cazul medicamentelor sedative-hipnotice) sau efectului neuroleptic. În această viziune medicamentele sedative-hipnotice în doze sedative şi medicamentele anxiolitice erau denumite tranchilizante minore iar medicamentele neuroleptice erau denumite tranchilizante majore. În acest context, termenul de tranchilizant nu este folosit întotdeauna cu sensul de anxiolitic şi apare ca fiind mai puțin clar definit decât termenul anxiolitic: există situații în care se consideră că anxiolitic şi tranchilizant sunt termeni sinonimi, există situații în care prin tranchilizante se înțeleg toate medicamentele care liniştesc bolnavul, indiferent dacă această liniştire se datorează sau nu înlăturării anxietății.

În mod obişnuit anxietatea este mult diminuată prin sedare astfel încât, practic, toate medicamentele sedative sunt şi anxiolitice. Medicamentele anxiolitice propriu-zise se caracterizează însă prin aceea că **au efect anxiolitic la doze care sunt foarte puțin sedative**, astfel încât la aceste medicamente înlăturarea anxietății apare ca fiind efectul principal. Dacă efectul anxiolitic este caracteristic acestor medicamente, ele nu înlătură însă fobiile, manifestări afective care răspund de obicei la tratamentul cu antidepresive, nu la tratamentul cu anxiolitice. În schimb medicamentele antidepresive nu înlătură anxietatea decât dacă sunt de tip sedativ. Altfel antidepresivele de tip psihoton pot chiar produce anxietate ca reacție adversă. Întrucât anxietatea însoțeşte adesea depresia, medicamentele anxiolitice se asociază adesea medicamentelor antidepresive. Este greu de spus dacă medicamentele anxiolitice înlătură sau diminuă frica propriu-zisă la om, în sensul creşterii curajului.

Evaluarea experimentală a medicamentelor anxiolitice la animale de laborator se poate face prin foarte multe teste psihocomportamentale. Este adevărat că nu se poate şti dacă animalele prezintă stări de anxietate, definită ca teamă fără motiv real, dar se pot produce stări de frică animalelor de laborator, iar medicamentele anxiolitice înlătură starea de frică produsă în condiţii experimentale. Stimulii prin intermediul cărora se induce frică animalelor de laborator sunt numiţi, poate impropriu, stimuli anxiogeni şi ei pot fi foarte variaţi: stimuli dureroşi sau alţi stimuli nocivi, frica de înălţime, ţipătul sau mirosul prădătorilor naturali, etc. Practic se produce animalelor de laborator o stare de frică care inhibă, frânează, un anume comportament spontan sau învăţat al animalelor de laborator. În prezenţa medicamentelor anxiolitice acest comportament este defrenat şi se desfăşoară ca şi cum nu s-ar fi exercitat nici un stimul anxiogen asupra lor. Defrenarea comportamentală exercitată de medicamentele anxiolitice se poate manifesta şi în condiţii de comportament social. Spre exemplu, medicamentele anxiolitice cresc agresivitatea animalelor dominate faţă de animalele dominante ca şi cum nu le-ar mai fi frică de ele, fără ca medicamentele anxiolitice să crească agresivitatea animalelor în alte condiţii.

Mecanismul de acţiune al medicamentelor anxiolitice este greu de precizat cu exactitate. Cele mai importante medicamente anxiolitice disponibile la ora actuală au ca mecanism de acţiune stimularea receptorilor benzodiazepinici sau blocarea unor receptori serotoninergici. De asemenea se pot obţine efecte anxiolitice prin blocarea unor receptori β-adrenergici. Este greu de spus însă în ce măsură medicamentele simpatolitice înlătură anxietatea *stricto sensu* sau numai manifestările somatice ale acesteia ceea ce face ca, sub efectul acestor medicamnte, anxietatea să fie mai degrabă mai bine suportată decât înlăturată.

Indicaţia terapeutică principală a acestor medicamente este înlăturarea anxietăţii. Anxietatea nu este neapărat un fenomen patologic, astfel încât nu trebuie tratată întotdeauna cu medicamente. Se pune problema tratamentului medicamentos al anxietăţii numai atunci când aceasta atinge intensităţi patologice. Foarte adesea anxietatea însoţeşte stările depresive realizându-se aşa-numitele stări anxios-depresive. În depresiile reactive medicamentele anxiolitice pe lângă înlăturarea anxietăţii ameliorează, de asemenea, depresia. În depresiile endogene anxioliticele se asociază medicamentelor antidepresive fie pentru a înlătura o stare anxioasă care însoţeşte depresia, fie pentru a preveni efectul anxiogen al eventualelor antidepresive psihotone. Există şi situaţii în care psihozele cognitive pot prezenta stări anxioase aşa cum pot fi însoţite şi de manifestări depresive. O utilizare frecventă a medicamentelor anxiolitice o reprezintă stările anxioase reactive la diverse alte patologii organice. Foarte adesea bolnavul care a dezvoltat o patologie, oricare ar fi aceasta, prezintă o teamă mai mult sau mai puţin justificată, în legătură cu evoluţia şi prognosticul bolii sale, stare ce poate fi ameliorată prin medicamente anxiolitice. Şi, în fine, relativ frecvent medicamentele anxiolitice se folosesc

ca hipnoinductoare, însă se apreciază că sunt eficace pentru inducerea somnului numai la bolnavii care prezintă insomnie de inducție datorată unei stări de anxietate care nu le permite să adoarmă.

Reacțiile adverse cele mai frecvente ale acestor medicamente sunt legate de proprietățile lor sedative. Chiar dacă efectul anxiolitic se manifestă la doze care sunt foarte puțin sedative, astfel încât aceste medicamente se pot administra și în timpul zilei, efectul sedativ este o realitate, el poate diminua reflexivitatea crescând riscul de accidente în special în anumite profesii (șoferi de exemplu) și potențează efectul altor substanțe sedative, inclusiv al acoolului etilic. Efectul sedativ al medicamentelor anxiolitice este de aceeași natură cu cel dezvoltat de medicamentele sedative-hipnotice astfel încât prezintă toate neajunsurile corespunzătoare (a se vedea 11. Sedative – hipnotice). În ceea ce privește capacitatea de învățare și memorizare, desigur că efectul sedativ se asociază cu o diminuare a acesteia, dar la bolnavii cu anxietate severă, la care anxietatea nu permite învățarea și memorizarea, probabil prin distragerea atenției, înlăturarea anxietății crește capacitatea de învățare și memorizare. Dacă însă anxietatea nu este atât de puternică încât să perturbe învățarea, prin efectul lor sedativ medicamentele anxiolitice pot înrăutăți capacitatea de învățare și memorizare. În fine, înlăturarea anxietății produce probabil o stare de bine care pretează la abuz, astfel încât aceste medicamente prezintă un oarecare risc de toxicomanie și dependență. Dependența este slabă dar comportă toate aspectele, poate cu excepția psihotoxicității care este foarte slab exprimată. Toleranța este însă reală în utilizarea pe termen lung, iar la oprirea bruscă a administrării după o utilizare foarte îndelungată se poate declașa un sindrom de abstinență, relativ slab exprimat, caracterizat prin agitație psihomotorie cu anxietate, tremor, iar în cazuri grave chiar convulsii.

Benzodiazepinele reprezintă la ora actuală principala grupă chimică cu proprietăți anxiolitice. Nu toate medicamentele cu structură benzodiazepinică pot fi încadrate însă categoric în categoria medicamentelor anxiolitice, în sensul că înlătură anxietatea la doze care sunt slab sedative. Cele mai tipice anxiolitice cu structură benzodiazepinică sunt considerate **clordiazepoxidul, diazepamul, oxazepamul, medazepamul** și altele precum lorazepamul, prazepamul, alprazolamul, halazolamul, clobazamul, etc. Toate benzodiazepinele posedă și alte proprietăți farmacodinamice cum ar fi sedarea, relaxarea musculaturii striate, sau efectul anticonvulsivant, și deci este de așteptat ca inclusiv benzodiazepinele anxiolitice să posede aceste proprietăți, deși indicația lor principală o reprezintă stările de anxietate. Pentru unele din medicamentele respective unele din celelalte proprietăți sunt clar exprimate. Spre exemplu, diazepamul este categoric și un bun anticonvulsivant. Cel mai utilzat anxiolitic rămîne probabil diazepamul care se administrează obișnuit în doze 5-10 mg de 3 ori pe zi, deși are un timp de înjumătățire lung, iar ca hipnoinductor în doză de 10 mg seara la culcare. Celelalte anxiolitice se administrează după un regim asemănător dar în doze corespunzătoare fiecărui produs în parte.

Mecanismul de acțiune al benzodiazepinelor îl reprezintă categoric capacitatea lor de a stimula receptorii benzodiazepinici. Situsul receptor benzodiazepinic este situat la nivelul canalelor de clor reprezentate de receptorii GABA-ergici de tip $GABA_A$. Fixarea benzodiazepinelor de situsul receptor benzodiazepinic de pe receptorii GABA-ergici determină modificarea alosterică a acestor receptori de asemenea natură încât favorizează acțiunea GABA asupra receptorilor GABA-ergici cu consecințe inhibitoare, ceea ce explică efectele anxiolitice. Agoniștii inverși ai receptorilor GABA-ergici, cum sunt β-carbolinele, care se fixează de situsul receptor GABA-ergic îngreunând acțiunea GABA asupra receptorilor GABA-ergici, au efecte anxiogene. Mai mult decât atât, au fost descriși agoniști endogeni ai receptorilor GABA-ergici care acționează ca agoniști de tip invers, asemănător β-carbolinelor, și care au fost găsiți în cantități mari în organism în anumite stări de anxietate fiziologică, cum sum sunt cele din timpul examenelor studențești. Este posibil ca într-un viitor, blocantele receptorilor GABA-ergici să fie utilizate ca medicamente anxiolitice. Motivul pentru care unele benzodiazepine au efect predominant anxiolitic, altele predominant sedativ, iar altele predominant anticonvulsivant nu este însă elucidat la ora actuală. Au fost descrise mai multe tipuri de receptori benzodiazepinici notate cu BZ_{1-3} iar uneori ω_{1-3}, și este posibil ca diferite benzodiazepine să acționeze diferențiat asupra diferitelor tipuri de receptori benzodiazepinici. Un argument în acest sens îl poate reprezenta medicamentul zolpidem care acționează selectiv asupra receptorilor benzodiazepinici de tip BZ_1 (ω_1) și are proprietăți sedative-hipnotice fără să exercite practic deloc efecte anxiolitice.

Buspirona este un anxiolitic relativ recent introdus în terapeutică și care pune interesante probleme privind mecanismul de acțiune al medicamentelor psihotrope. Dezvoltat inițial ca medicament antipsihotic care blochează receptorii serotoninergici de tip $5\text{-}HT_{1A}$ fără să blocheze semnificativ receptorii dopaminergici, buspirona s-a dovedit lipsită de efecte antipsihotice dar prezintă efecte anxiolitice. Efectul se exercită exclusiv asupra anxietății, medicamentul nefiind eficace în fobii. Efectul sedativ este slab. Neacționând asupra receptorilor GABA-ergici, buspirona este lipsită de efecte anticonvulsivante, nu produce dependență și nu antagonizează sindromul de abstinență la benzodiazepine. Potențarea medicamentelor sedative este prezentă, dar de slabă intensitate. Medicamentul se absoarbe bine din tubul digestiv dar se metabolizează intens la primul pasaj hepatic. Obișnuit se administrează pe cale orală în doze mici, de ordinul a 5 mg de trei ori pe zi, care se cresc progresiv putându-se ajunge până la 60 mg pe zi. Efectul anxiolitic se instalează de obicei după 2-3 zile de tratament. Cele mai importante reacții adverse sunt greața, cefaleea, amețelile iar uneori stări de hiperexcitabilitate.

Beta-blocantele adrenergice, și mai ales **propranololul**, sunt de asemenea utilizate uneori ca anxiolitice. Se preferă propranololul, probabil și datorită faptului că, fiind un β-blocant liposolubil, străbate bariera hemato-encefalică. Efectele sedative ale propranololului sunt practic nule, nu

influențează capacitatea de învățare și memorizare, iar diminuarea anxietății ar putea fi datorată în mare măsură înlăturării manifestărilor somatice simpato-adrenergice ale anxietății, cum ar fi tahicardia, senzația de constricție toracică sau tremorul extremităților, decât unui efect anxiolitic *stricto sensu*. Există studii care demonstrează că propranololul poate crește unele performanțe motorii sau intelectuale perturbate de anxietate, mai ales dacă este vorba de performațe motorii implicând mișcări de mare precizie. Aceasta s-ar putea datora nu neapărat înlăturării anxietății cât a manifestărilor simpato-adrenergice ale acesteia și tremorului. Efectul anxiolitic propriu-zis al propranololului nu poate fi însă exclus, mai ales că medicamentele care cresc nivelul catecolaminelor în creier și chiar adrenalina și noradrenalina administrate sistemic, pot produce stări de anxietate. Ca anxiolitic propranololul se utilizează pe cale orală, de obicei în doze mici care sunt bine suportate, cel mult 40 mg de două ori pe zi.

Alte tranchilizante includ **meprobamatul** și **hidroxizina**, medicamente care prezintă efecte anxiolitice, sedative și miorelaxante. Meprobamatul are proprietăți asemănătoare barbituricelor, scade performanțele psiho-intelectuale, potențează băuturile alcoolice, dezvoltă toleranță și dependență, iar sindromul de abstinență este de tip acool-barbiturice. Este de asemenea inductor enzimatic. Este considerat în general mai puțin avantajos decât benzodiazepinele. Hidroxizina are de asemenea proprietăți anxiolitice și sedative și este de obicei preferată în stările de anxietate generate de bolile dermatologice cum ar fi, spre exemplu, urticaria sau alte dermatoze pruriginoase cu importantă componentă afectivă.

20. Antiparkinsonienele

Boala Parkinson este caracterizată printr-un sindrom hiperton hipokinetic datorat dinstrugerii idiopatice a unor neuroni dopaminergici din corpul striat. În principal boala se manifestă prin hipertonie generalizată a musculaturii striate, hipokinezie cu pierderea supleței mișcărilor voluntare, uneori chiar cu amimie, și tremor fin al extremităților. Fiziopatologia bolii Parkinson este cunoscută din anii 1950-1960 când s-a constatat cu claritate pierderea neuronilor dopaminergici caracteristică acestei boli și s-a statuat că întreaga simptomatologie a bolii este datorată deficitului în dopamină la nivelul corpului striat. Teoria este susținută și de faptul că blocarea farmacologică a activității dopaminergice în corpul striat, de exemplu prin medicamente neuroleptice care blochează receptorii dopaminergici sau prin rezerpină care epuizează depozitele presinaptice de dopamină, generează manifestări foarte asemănătoare bolii Parkinson, adică un sindrom parkinsonian, deși neuronii dopaminergici nu sunt distruși. În producerea bolii Parkinson și a sindroamelor parkinsoniene sunt implicați în principal receptorii dopaminergici D_2 și probabil în mult mai mică măsură receptorii dopaminergici D_1 (a se vedea 13. Antipsihoticele).

În mod clasic se consideră că la nivelul corpului striat există un echilibru dinamic între dopamină și acetilcolină responsabil de buna desfășurare a activității motorii voluntare. Dezechilibrarea acestui sistem în sensul scăderii relative a activității dopaminergice față de activitatea colinergică, fie prin distrugerea neuronilor dopaminergici fie prin blocarea sinapselor dopaminergice, ar fi responsabilă de apariția bolii Parkinson sau sindroamelor parkinsoniene, pe când dezechilibrarea sistemului în sensul scăderii relative a activității acetilcolinei față de activitatea dopaminergică, de exemplu prin distrugerea idiopatică a neuronilor colinergici cum se întâmplă în coree, ar fi responsabilă de apariția mișcărilor coreice, atetozice sau mixte, coreo-atetozice. Această teorie presupune că în abordarea terapeutică a bolii Parkinson ținta trebuie să fie reechilibrarea raportului între dopamină și acetilcolină, fie prin creșterea activității dopaminergice cerebrale (creșterea disponibilului de dopamină sau stimularea directă a receptorilor dopaminergici cerebrali) fie prin scăderea activității colinergice (cu ajutorul medicamentelor blocante ale receptorilor colinergici). În realitate creșterea activității dopaminergice este mult mai eficace în tratamentul bolii Parkinson decât scăderea activității colinergice, ceea ce ridică importante semne de întrebare privind realitatea existenței echilibrului între dopamină și acetilcolină, cu atât mai mult cu cât la nivelul corpului striat există și alți neurotransmițători printre care acidul glutamic, GABA și unele

neuropeptide. Pe de altă parte însă, creşterea exagerată a disponibilului de dopamină în creier poate înlocui manifestările parkinsoniene cu manifestări coreo-atetozice.

În aceste condiţii principala modalitate de tratament al bolii Parkinson constă în creşterea activităţii dopaminergice cerebrale. Dopamina ca atare nu se poate utiliza deoarece nu străbate bariera hemato-encefalică pentru a ajunge în creier. Pentru creşterea activităţii dopaminergice cerebrale se utilizează un precursor al dopaminei, levodopa, medicamente care împiedică degradarea dopaminei (inhibitoare ale MAO cum ar fi selegilina şi ale COMT cum ar fi entacapona), medicamente care cresc eliberarea sinaptică de dopamină (amantadina) sau medicamente agoniste directe ale receptorilor dopaminergici (bromocriptina). Pentru blocarea receptorilor colinergici se utilizează medicamente care blochează cu oarecare selectivitate receptorii muscarinici cerebrali (ex. trixehifenidilul) dar eficacitatea acestora este mai mică.

Levodopa este un precursor al dopaminei. Ea se absoarbe digestiv prin intermediul unui mecanism transportor specific. În organism sub influenţa enzimei dopadecarboxilază se transformă în dopamină. Transformarea are loc în principal la nivelul teminaţiilor sinaptice care posedă această enzimă. Cea mai mare cantitate din levodopa administrată este metabolizată în periferie la nivelul sinapselor dopaminergice şi adrenergice unde, în funcţie de bagajul enzimatic conţinut de terminaţiile sinaptice respective, substanţa se transformă fie în dopamină, fie dopamina suferă în continuare transformări până la noradrenalină sau adrenalină. Aceasta face ca numai o mică parte din levodopa administrată, cca. 1-2%, să ajungă în creier pentru a creşte disponibilul cerebral de dopamină. Se apreciază că în corpul striat al bolnavilor de boală Parkinson trataţi cu levodopa cantităţile de dopamină sunt de 8-10 ori mai mari decât în cazul bolnavilor netrataţi. Probabil că în creier transformarea levodopei în dopamină are loc la nivelul unor terminaţii colinergice, având în vedere că neuronii dopaminergici sunt în bună parte distruşi în boala Parkinson. Pe de altă parte formarea unor cantităţi mari de dopamină, noradrenalină şi adrenalină în periferie face la levodopa să prezinte importante reacţii adverse sistemice de natură catecolaminergică, în principal la nivelul aparatului cardio-vascular, cum ar fi tahicardie, aritmii cardiace, creşterea consumului de oxigen al miocardului sau hipotensiune ortostatică, ultima produsă probabil de dopamină prin intermediul unor receptori dopaminergici din periferie. Piridoxina este un cofactor în procesul dopadecarboxilării levodopei favorizând transformarea acesteia în dopamină în periferie, motiv pentru care asocierea acestei vitamine este contraindicată în cursul tratamentului cu levodopa.

Aceste inconveniente au putut fi depăşite prin asocierea levodopei cu **carbidopa** sau **benserazidă**, două substanţe care inhibă dopadecarboxilaza dar nu străbat bariera hematoencefalică. Benserazida şi carbidopa, inhibând dopadecarboxilaza din periferie, cresc proporţia de levodopa care ajunge să străbată bariera hematoencefalică de la 1-2% până la cca. 10%, ceea ce permite scăderea cantităţilor de levodopa administrate cu aproximativ 75-80%. Aceasta

pe de o parte creşte eficacitatea levodopei în ceea ce priveşte creşterea disponibilului cerebral în dopamină, pe de altă parte scade frecvenţa şi gravitatea reacţiilor adverse periferice ale levodopei prin scăderea producerii în periferie de dopamină, noradrenalină şi adrenalină. La ora actuală practic levodopa în tratamentul bolii Parkinson nu se mai utilizează decât în asociere fie cu carbidopa fie cu benserazidă.

Levodopa (în asociere cu carbidopa sau benserazidă) corectează toate manifestările patologice ale bolii Parkinson. Hipertonia şi hipokinezia pot să dispară, tremorul diminuează foarte mult şi bolnavii pot chiar să îşi reia activitatea. Efectul devine net manifest după 2-3 săptămâni de tratament şi este maxim după cca. 2 luni sau mai mult. Eficacitatea este apreciată la aproximativ 50-80% din bolnavii trataţi. Efectul se datorează indiscutabil creşterii disponibilului de dopamină în corpul striat cu stimularea receptorilor dopaminergici şi reluarea controlului fin al mişcărilor voluntare. Efectul levodopei este antagonizat în mod specific de medicamentele neuroleptice. După câţiva ani de tratament efectul levodopei diminuează progresiv şi poate chiar să dispară, probabil prin continuarea distrugerilor de neuroni dopaminergici cerebrali. Medicamentul nu încetineşte în nici un fel procesul de distrugere a neuronilor dopaminergici caracteristic bolii Parkinson. Această diminuare progresivă a eficacităţii medicamentului datorată progresiei bolii impune adesea creşterea progresivă a dozelor de levodopa, ceea ce se asociază cu creşterea frecvenţei şi gravităţii reacţiilor adverse. Uneori, în fazele avansate ale bolii după o ameliorare spectaculoasă a simptomatologiei produsă de administrarea fiecărei doze de medicament urmează în scurt timp o revenire, de asemenea spectaculoasă, a manifestărilor caracteristice acestei boli. Fenomenele se petrec ca şi cum ar funcţiona un sistem de cuplare şi decuplare alternativă a bolnavului la boala sa, motiv pentru care aceste manifestări sunt cunoscute în literatura anglo-saxonă prin expresia manifestări „on-off" (ca şi cum s-ar cupla şi s-ar decupla un întrerupător). De obicei aceste manifestări „on-off" dispar prin administrarea mai frecventă a medicamentului în sensul creşterii numărului de doze fără să se crească doza totală pe 24 de ore. O ameliorare a acestor fenomene se poate obţine de asemenea dacă se asociază la levodopa medicamente care prelungesc durata de viaţă a dopaminei prin împiedicarea eliminării acesteia din fanta sinaptică.

Reacţiile adverse ale levodopei sunt de tip toxic şi sunt datorate stimulării exagerate a receptorilor dopaminergici periferici sau centrali. Reacţiile adverse periferice, reprezentate în special prin fenomene catecolaminergice cum ar fi hipotensiunea ortostatică, tahicardia, aritmiile, creşterea consumului de oxigen al miocardului, sunt puţin frecvente în cazul asocierii levodopei cu carbidopa sau benserazidă, dar pot fi prezente. Reacţiile adverse nervos centrale sunt manifestări în oarecare măsură inverse efectelor produse de medicamentele neuroleptice (a se vedea 13. Antipsihoticele). Cele mai frecvente sunt greţurile şi vărsăturile. Sunt dependente de doză şi nu pot fi tratate prin medicamente antivomitive deoarece majoritatea medicamentelor antivomitive blochează

receptorii dopaminergici din creier antagonizând efectul antiparkinsonian al levodopei. Dozele mari de levodopa, întâlnite mai ales la bolnavii în stadii avansate de boală, pot produce mişcări coreo-atetozice sau chiar tulburări psihotice. Medicamentul este contraindicat la bolnavii cardiaci, hepatici, renali, psihotici. Este contraindicat de asemenea la bolnavii cu melanom căruia îi favorizează dezvoltarea.

Selegilina este un medicament care inhibă monoaminoxidaza B (MAO B), enzima responsabilă de degradarea dopaminei în creier. Inhibând MAO B selegilina creşte disponibilul de dopamină în corpul striat, ceea ce face ca medicamentul să aibă efect antiparkinsonian. Eficacitatea selegilinei este apreciată ca fiind mai mică decât eficacitatea levodopei în tratamentul bolii Parkinson, selegilina fiind eficace în principal în formele uşoare şi moderate de boală şi mai puţin în stadiile avansate ale bolii, dar selegilina potenţează efectul antiparkinsoniuan al levodopei, atît în ceea ce priveşte intensitatea cât şi durata acestuia. Pe de altă parte însă există unele studii care arată că efectul selegilinei se menţine pe o perioadă de timp mult mai lungă (mai mulţi ani) decât efectul levodopei. Aceasta a permis lansarea unei ipoteze conform căreia distrugerea neuronilor dopaminergici cerebrali ar fi datorată în boala Parkinson produşilor de metabolism ai dopaminei şi din aceste considerente, selegilina, care împiedică metabolizarea dopaminei, ar încetini evoluţia bolii. Nu există însă argumente suficient de convingătoare pentru această teorie. Selegilina este un medicament bine suportat prezentând aproximativ aceleaşi reacţii adverse ca şi levodopa dar mai puţin intens exprimate. La doze care depăşesc 10 mg pe zi selectivitatea selegilinei pentru MAO B dispare, medicamentul putând inhiba şi MAO A şi putând prezenta toate inconvenientele caracteristice antidepresivelor IMAO (a se vedea 16. Antidepresivele). Selegilina se utilizează fie în formele uşoare şi moderate de boală ca tratament de primă intenţie, în ideea încetinirii evoluţiei bolii, fie se asociază ulterior la levodopa când efectul acesteia începe să diminueze, pentru potenţarea efectului levodopei.

Bromocriptina este un compus asemănător chimic cu alcaloizii ergotoxinici (din secara cornută) care este un agonist al receptorilor dopaminergici în special al celor de tip D_2. Are proprietăţi antiparkinsoniene asemănătoare levodopei, dar de mai mică intensitate. Reacţiile adverse sunt de asemenea asemănătoare levodopei, dar mai puţin exprimate. În periferie poate să producă hipotensiune ortostatică prin stimularea receptorilor dopaminergici dar reacţiile adverse cardiace sunt mult mai rare. Bromocriptina se utilizează mai puţin în tratamentul bolii Parkinson. Medicamentul se utilizează de obicei în endocrinologie pentru scăderea secreţiei de prolactină (invers decât în cazul neurolepticelor care blochează receptorii dopaminergici şi prin acest mecanism cresc secreţia de prolactină, stimularea acestor receptori scade secreţia hormonului).

Entacapona este un alt medicament utilizat în tratamentul bolii Parkinson care inhibiă COMT crescând astfel disponibilul de dopamină în fanta sinaptică. Se apreciază că efectul său este asemănător bromocriptinei şi se foloseşte

limitat, în asociere la levodopa, în special pentru ameliorarea fenomenelor de tip "on-off". Reacțiile adverse sunt asemănătoare levodopei.

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

Anticolinergicele utilizate ca antiparkinsoniene sunt medicamente care blochează cu oarecare selectivitate receptorii muscarinici cerebrali. Eficacitatea lor este mai mică decât în cazul levodopei. Ele influențează în principal hipertonia, mai puțin tremorul şi aproape deloc hipokinezia. Utilizarea lor în boala Parkinson este limitată. De obicei se folosesc ca adjuvante la medicația dopaminergică dacă se consideră necesară o scădere suplimentară a hipertoniei. Principala utilizare a acestor medicamente o constituie tratamentul manifestărilor extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice, deoarece efectul lor antiparkinsonian nu presupune diminuarea efectului neuroleptic aşa cum s-ar întâmpla dacă manifestările extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice ar fi tratate cu medicamente dopaminergice. Reacțiile adverse ale acestor medicamente sunt cele caracteristice atropinei cum ar fi constipația, uscăciunea gurii, tahicardia, agravarea glaucomului, favorizarea globului vezical la bolnavii cu adenom de prostată, etc. Cel mai utilizat medicament anticolinergic în boala Parkinson este **trihexifenidilul** (romparkin). Alte anticolinergice utilizate în tratamentul bolii Parkinson şi sindroamelor parkinsoniene sunt benzotropina şi difenhidramina. În afară de anticolinergicele propriu-zise pot avea acelaşi tip de efecte antiparkinsoniene şi unele antidepresive triciclice care prezintă proprietăți antimuscarinice, cum ar fi, de exemplu, imipramina. Este posibil ca în cazul unor antidepresive triciclice, pe lângă blocarea receptorilor muscarinici, să intervină de asemenea creşterea disponibilului sinaptic în dopamină prin împiedicarea recaptării neurotransmițătorului din fanta sinaptică. Asocierea de astfel de antidepresive în tratamentul bolii Parkinson, dacă bolnavii parkinsonieni prezintă şi fenomene depresive, este considerată în general bine venită.

21. Anticonvulsivantele

Convulsiile reprezintă disfuncții paroxistice ale neuronilor cerebrali (apar brusc, incontrolabil şi sunt tranzitorii), care pot fi focalizate sau generalizate, datorate unor activități paroxistice sincrone şi cu frecvență mare a acestora. Manifestările unei astfel de disfuncții pot fi motorii, sub forma unor contracții tonice, clonice sau tonico-clonice, senzoriale, sau de altă natură, în funcție de rolul fiziologic al neuronilor implicați în această disfuncție. În limba română de obicei numai manifestările motorii sunt numite convulsii, cele senzoriale sau de altă natură fiind considerate echivalente ale convulsiilor. În cele ce urmează vor fi numite convulsii atât convulsiile tonico-clonice (motorii) cît şi echivalentele senzoriale sau de altă natură. La baza apariției unei convulsii este un focar cerebral, numit de obicei focar epileptogen, care începe la un moment dat şi imprevizibil să descarce impulsuri sincron şi cu o frecvență mare. Focarul de excitație astfel constituit se extinde din aproape în aproape, *în pată de ulei*, putând cuprinde zone cerebrale mai mult sau mai puțin extinse, până la întreg creierul, şi în funcție de aceasta crizele pot fi parțiale sau generalizate. Cele generalizate se însoțesc practic întotdeauna de pierderea cunoştinței. Crizele parțiale pot evolua fără pierderea cunoştinței, situație în care se numesc crize parțiale simple, sau cu pierderea cunoştinței, situație în care se numesc crize parțiale complexe. Cel mai adesea convulsiile sunt întâlnite în cadrul bolii numită epilepsie, caracterizată prin apariția imprevizibilă de convulsii. Există însă şi numeroase situații de convulsii care apar în afara epilepsiei, cum ar fi convulsiile febrile ale copiilor mici, convulsiile care apar uneori în meningite, în tulburările metabolice grave, convulsiile produse de diverse substanțe chimice, etc. Unele crize generalizate se manifestă sub forma unor contracții tonice urmate de contracții tonico-clonice generalizate pe fond de pierdere a cunoştinței şi căderea bolnavului şi sunt numite mare rău epileptic (*grand mal*) sau, uneori, crize majore. Alte crize generalizate nu sunt însoțite de convulsii sau cădere ci se manifestă sub forma întreruperii bruşte a activității obişnuite cu pierderea contactului cu mediul exterior pentru o perioadă scurtă de timp, după care bolnavul îşi reia activitatea ca şi cum nu s-ar fi întâmplat nimic. Aceste crize sunt numite absențe, mic rău epileptic (*petit mal*) sau, uneori, crize minore.

Medicamentele anticonvulsivante sunt substanțe care împiedică apariția convulsiilor, iar uneori opresc o criză convulsivă, şi sunt utilizate în tratamentul epilepsiei, motiv pentru care se mai numesc şi **medicamente antiepileptice**.

Mecanismul de acțiune al acestor medicamente se apreciază a consta în faptul că opresc sau împiedică apariția focarului epileptogen și împiedică extinderea excitației de la focarul epileptogen către restul creierului. În principiu aceste medicamente interferă mecanismele patogenice de producere a convulsiilor, dar aceste mecanisme sunt complexe și, foarte probabil, diferă de la un tip de convulsii la altul. Cel mai adesea aceste medicamente blochează canale de sodiu (carbamazepină, fenitoină) sau canale de calciu de tip T (etosuximidă), diminuând în acest fel fenomenele de excitație, sau potențează activitatea sistemului GABA-ergic (barbiturice, benzodiazepine, vigabatrină, gabapentină), favorizând fenomenele de inhibiție. Există și medicamente antiepileptice care scad activitatea aminoacizilor excitatori în creier, în special a acidului glutamic (lamotrigina). Aceste mecanisme fac ca practic toate medicamentele anticonvulsivante să aibă și efect sedativ și să potențeze efectul sedativ al altor substanțe, inclusiv alcoolul etilic. Efectul sedativ al anticonvulsivantelor care blochează canale de sodiu sau de calciu este însă mai slab decât efectul sedativ al anticonvulsivantelor care potențează sistemul GABA-ergic. În cazul blocării canalelor de sodiu se apreciază că blocantele canalelor de sodiu care au efect antiepileptic acționează numai asupra canalelor de sodiu deschise (efectul lor este dependent de voltaj) și prelungesc starea inactivabilă a canalelor ionice respective. Aceasta face ca aceste medicamente să acționeze preponderent asupra neuronilor care descarcă impulsuri cu frecvență mare, cum se întâmplă în timpul unei crize epileptice, și mai puțin asupra neuronilor cu activitate normală. De regulă medicamentele care blochează canalele de sodiu (carbamazepină, fenitoină) sunt eficace față de convulsiile tonico-clonice și față de marele rău epileptic, fară să fie eficace în micul rău epileptic pe care, uneori, chiar îl agravează, pe când medicamentele care blochează canale de calciu (etosuximidă) sunt eficace față de micul rău epileptic, fără să fie eficace în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic. Se apreciază că la nivelul talamusului există un *pace-maker* responsabil de declanșarea crizelor de mic rău epileptic a cărui activitate este dependentă de canale de calciu de tip T. Blocarea acestor canale de calciu de tip T prin etosuximidă ar avea drept consecință scăderea activității acestui *pace-maker* și ar fi responsabilă de eficacitatea sa în micul rău epileptic. Există însă și medicamente care sunt eficace atât în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic cât și în micul rău epileptic (acidul valproic), ceea ce arată o dată în plus complexitatea fenomenului.

Cercetarea experimentală a acestor medicamente este posibilă prin evaluarea măsurii în care medicamentele împiedică producerea experimentală de convulsii la animalele de laborator. Corelația între efectele experimentale și efectele clinice nu este însă întotdeauna foarte bună. Cel mai adesea în evaluarea experimentală a medicamentelor antiepileptice se utilizează două tipuri de convulsii produse la animalele de laborator, fie prin aplicarea de electroșocuri cerebrale (convulsii electrice), fie prin administrarea de diverse substanțe convulsivante (convulsii chimice), de exemplu pentetrazol. În ceea

ce priveşte convulsiile electrice, dacă se aplică cerebral un electroşoc cu frecvenţă sub 6 Hz şi intensitate mică, animalele intră într-o stare de stupoare asemănătoare micului rău epileptic la om, acest gen de electroşoc fiind cunoscut sub numele de electroşoc psihomotor, iar dacă electroşocul este cu o frecvenţă mai mare de 20 Hz şi intensitate mare, animalele prezintă convulsii tonico-clonice generalizate asemănătoare marelui rău epileptic la om, acest gen de electroşoc fiind denumit electroşoc supramaximal. De obicei medicamentele eficace faţă de electroşocul supramaximal sunt eficace faţă de convulsiile tonico-clonice şi faţă de marele rău epileptic la om, dar nu întotdeauna medicamentele eficace faţă de electroşocul psihomotor sunt eficace faţă de micul rău epileptic la om. În ceea ce priveşte convulsiile chimice, acestea se prezintă sub forma unor contracţii tonico-clonice generalizate asemănătoare marelui rău epileptic la om, dar de obicei medicamentele care sunt eficace faţă de convulsiile chimice la animal sunt eficace faţă de micul rău epileptic la om.

Din punct de vedere farmacocinetic medicamentele antiepileptice se comportă în general ca multe alte medicamente liposolubile. Ele fiind destinate să acţioneze la nivelul creierului, trebuie să traverseze bariera hematoencefalică, ceea ce necesită ca aceste medicamente să fie liposolubile. Absorbţia digestivă este în general bună sau foarte bună, majoritatea absorbindu-se în proporţie de 80-100%. Legarea de proteinele plasmatice este variabilă de la un medicament la altul. Unele din anticonvulsivante, cum ar fi fenitoina, acidul valproic şi benzodiazepinele se leagă mult de proteinele plasmatice putând suferi interferenţe farmacocinetice dacă se administrează concomitent cu alte medicamente care se leagă de asemenea de proteinele plasmatice, în sensul deplasării reciproce de pe aceste proteine şi creşterea atât a efectului terapeutic cât şi a celui toxic. Eliminarea din organism se face lent în principal prin metabolizare hepatică, timpul de înjumătăţire fiind în general lung, cel mai adesea peste 12 ore. Unele din aceste medicamente se pot elimina de asemenea la nivel biliar sub formă de metaboliţi glucuronoconjugaţi. Metabolizarea acestor medicamente se face în principal prin intermediul citocromului P450 şi multe dintre ele sunt inductoare enzimatice.

Indicaţia terapeutică principală a medicamentelor anticonvulsivante o reprezintă epilepsia. Efectul lor în această boală constă în scăderea progresivă a frecvenţei de apariţie a convulsiilor până la dispariţia acestora, permiţând în acest fel controlul bolii, eficacitatea terapeutică fiind apreciată la aproximativ 80% din bolnavii trataţi. Alegerea medicamentului optim se face în funcţie de tipul epilepsiei, unele fiind eficace în marele rău epileptic şi în convulsiile tonico-clonice (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital), altele în micul rău epileptic (etosuximidă), iar altele în toate formele de epilepsie (acid valproic, lamotrigină), dar şi în funcţie de reacţiile advese, respectiv de raportul risc/ beneficiu. De obicei, pentru tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice, generalizate sau nu, şi a marelui rău epileptic se apelează la carbamazepină sau fenitoină, mai rar la fenobarbital datorită efectului său sedativ. Pentru

tratamentul micului rău epileptic cel mai adesea se apelează la etosuximidă, medicament eficace şi în general foarte bine tolerat de bolnavi. În situaţii care combină fenomene de mic rău epileptic cu fenomene convulsive propriu-zise se apelează la un medicament antiepileptic cu spectru larg cum ar fi acidul valproic, mai rar lamotrigina. În situaţii de urgenţă sau în *status epilepticus* se apelează la un antiepileptic injectabil, de obicei diazepam, mai rar fenobarbital. Se încearcă introducerea unui singur medicament în terapie dar, în funcţie de evoluţia clinică a bolii se poate ajunge şi la asocieri de medicamente anticonvulsivante. Tratamentul este de lungă durată apreciindu-se în general că se poate tenta oprirea unui tratament antiepileptic la 3-5 ani de la ultima criză. Fiind un tratament de lungă durată, medicamentele se administrează pe cale orală, dar există şi unele medicamente antiepileptice care se pot utiliza pe cale injectabilă pentru oprirea unei crize epileptice sau pentru tratamentul *status-ului* epileptic. De asemenea unele anticonvulsivante se pot utiliza pentru tratamentul altor tipuri de convulsii decât cele epileptice. Convulsiile din afara epilepsiei cel mai adesea se tratează cu fenobarbital.

Reacţiile adverse ale medicamentelor antiepileptice sunt relativ frecvente, probabil în bună măsură şi datorită faptului că se utilizează pe perioade foarte lungi de timp. Probabil cea mai frecventă reacţie adversă este **sedarea** şi potenţarea efectului sedativ al altor substanţe. Efectul sedativ este mai important pentru barbiturice şi pentru benzodiazepine decât pentru celelalte antiepileptice. În timp bolnavul dezvoltă însă toleranţă faţă de efectul sedativ astfel încât acesta diminuează în intensitate. Toleranţa faţă de efectul sedativ nu pare să fie încrucişată cu toleranţa faţă de efectul anticonvulsivant, cu excepţia benzodiazepinelor. Un aspect negativ al tuturor medicamenteleor sedative este scăderea capacităţii de învăţare şi memorizare. Există însă studii populaţionale ample care demonstrează că bolnavii epileptici trataţi cronic cu medicamente anticonvulsivante nu prezintă în medie performanţe intelectuale sub media populaţiei generale. Tot la nivelul sistemului nervos central pot fi întâlnite, mai rar, şi reacţii adverse precum nistagmusul, diplopia, ataxia, etc. O altă categorie de recţii adverse frecvent întâlnite la medicamentele antiepileptice derivă din proprietăţile lor **inductoare enzimatice**. Prin acest mecanism ele pot grăbi eliminarea din organism a altor medicamente administrate concomitent dar şi a unor substanţe fiziologice cum ar fi unele vitamine, în special vitaminele B, D şi K. Astfel se face că bolnavii epileptici trataţi cu medicamente anticonvulsivante prezintă anemie megaloblastică prin deficit de acid folic, osteoporoză prin deficit în vitamina D, sau fenomene hemoragice prin deficit de vitamină K. Suplimentarea aportului vitaminic la bolnavii epileptici în tratament cronic cu anticonvulsivante este probabil bine venită. Tot prin inducţie enzimatică medicamentele antiepileptice pot agrava porfiria. Cele mai puternice inductoare enzimatice sunt barbituricele şi fenitoina. Alte reacţii adverse frecvente includ **fenomene digestive** precum greţuri şi vărsături şi **reacţii adverse dermatologice** precum erupţii cutanate diverse. În fine medicamentele antiepileptice sunt **teratogene**. Problema delicată în aprecierea raportului risc/

beneficiu o reprezintă faptul că şi epilepsia în sine este teratogenă. În aceste condiţii se apreciază că atitudinea terapeutică optimă este ca la femeia gravidă să nu se întrerupă tratamentul antiepileptic, dar să se administreze dozele minime necesare, efectul teratogen fiind un efect de tip toxic, deci dependent de doză.

Structura chimică a medicamentelor antiepileptice este foarte diferită de la un medicament la altul. Nu există practic la ora actuală o clasificare unanim acceptată a medicamentelor antiepileptice.

Carbamazepina este un anticonvulsivant cu structură chimică asemănătoare imipraminei şi altor antidepresive triciclice fiind **eficace în convulsiile tonico-clonice şi în marele rău epileptic**, fără să fie însă eficace în micul rău epileptic, pe care îl agravează chiar. În afară de epilepsie carbamazepina este de asemenea eficace în tratamentul unor dureri nevralgice, în special în nevralgia de trigemen şi glosofaringian şi în durerile tabetice. Mecanismul de acţiune constă în blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, ceea ce determină scăderea fenomenelor de excitaţie la nivelul sistemului nervos central în cazul epilepsiei şi diminuarea conducerii impulsului dureros în cazul nevralgiilor. Principalele reacţii adverse sunt cele caracteristice medicamentelor antiepileptice. Sedarea este considerată slabă. Totuşi carbamazepina scade viteza de reacţie, impunând prudenţă la conducătorii auto, potenţează efectul altor sedative şi al băuturilor alcoolice iar uneori, la doze mari, sedarea este însoţită de alte fenomene neurologice precum ameţeli, diplopie, ataxie. Are de asemenea efecte inductoare enzimatice mai ales în tratament de lungă durată. În afară de aceasta carbamazepina poate produce unele reacţii adverse de tip idiosincrazic precum erupţii cutanate, discrazii sanguine, afectare toxică a ficatului. Se administrează pe cale orală în doze care merg de la 100 mg de 2 ori pe zi până la 600 mg pe zi repartizate în 2-4 prize. În nevralgii se administrează dozele minime necesare. Este considerată unul din antiepilepticele de primă alegere şi se preferă să se administreze în monoterapie. La nevoie se poate însă asocia şi cu alte medicamente în funcţie de tipul de epilepsie tratat.

Fenitoina este un antiepileptic cu structură chimică asemănătoare barbituricelor **eficace în marele rău epileptic şi în crizele convulsive tonico-clonice**, fără să fie eficace în micul rău epileptic. Mecanismul de acţiune constă, la fel ca în cazul carbamazepinei, în blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente. La fel cu carbamazepina fenitoina poate fi eficace în tratamentul unor dureri nevralgice. Fenitoina prezintă de asemenea proprietăţi antiaritmice (a se vedea 39. Antiaritmicele). Din punct de vedere farmacocinetic medicamentul se absoarbe mult (90-100%) din tubul digestiv, dar lent, se leagă mult de proteinele plasmatice, se elimină prin metabolizare hepatică şi are proprietăţi inductoare enzimatice. Sedarea este considerată de mică intensitate dar sunt relativ frecvente alte reacţii adverse neurologice precum ataxie, diplopie, vertij, nistagmus, nevrite, mişcări coreiforme. În afara reacţiilor adverse caracteristice tuturor antiepilepticelor, fenitoina produce frecvent o

hipertrofie gingivală, reacții adverse cutanate precum erupții, acnee sau hirsutism. Foarte rar poate prezenta reacții adverse imunologice grave precum sindrom lupoid, limfadenopatie mimând boala Hodgkin, discrazii sanguine diverse. Practic fenitoina reprezintă o alternativă la carbamazepină fiind utilizată de obicei în monoterapie, dar se poate asocia de asemenea cu alte antiepileptice în funcție de răspunsul bolnavului la terapie. Dozele administrate variază între 100 mg de două ori pe zi până la 500 mg pe zi repartizate în mai multe prize.

Fenobarbitalul este principalul barbituric utilizat ca antiepileptic, fiind **eficace în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic**. Spre deosebire de carbamazepină și fenitoină, fenobarbitalul nu agravează micul rău epileptic, fiind uneori chiar eficace în această boală. Mecanismul de acțiune constă în potențarea alosterică a acțiunii GABA asupra receptorilor GABA-ergici. Se absoarbe complet din tubul digestiv, se leagă moderat de proteinele plasmatice și se elimină din organism prin metabolizare hepatică fiind un foarte puternic inductor enzimatic. Principalul efect nedorit este sedarea care este de mai mare intensitate decât în cazul carbamazepinei și fenitoinei dar, în timp, bolnavul dezvoltă toleranță față de efectul sedativ, fără să dezvolte toleranță față de efectul anticonvulsivant. Fenomenele inductoare enzimatice sunt frecvent întâlnite. Este de asemenea considerat unul din antiepilepticele de primă alegere fiind utilizat în principal în monoterapie la bolnavii cu mare rău epileptic sau crize convulsive tonico-clonice. Este de preferat la bolnavii care prezintă simptomatologie mixtă asociind fenomene tonico-clonice cu manifestări de mic rău epileptic. Este de asemenea unul din anticonvulsivantele preferate pentru tratamentul convulsiilor neepileptice cum ar fi convulsiile febrile ale copilului mic. La nevoie se poate asocia cu alte antiepileptice. Dozele obișnuit utilizaze în tratamentul epilepsiei sunt între 60 mg și 300 mg pe zi repartizate în mai multe prize.

Primidona este un antiepileptic **eficace în crizele convulsive tonico-clonice și în marele rău epileptic,** fără să fie eficace în micul rău epileptic. Din punct de vedere chimic este un analog de fenobarbital care, prin metabolizare hepatică, se transformă în fenobarbital. Mecanismul de acțiune al primidonei constă în blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, la fel ca în cazul carbamazepinei și fenitoinei, la care se adaugă potențarea efectelor GABA-ergice prin fenobarbitalul rezultat în organism prin metabolizarea primidonei. Eficacitatea este similară medicamentelor descrise mai sus iar reacțiile adverse sunt cele caracteristice blocantelor canalelor de sodiu și fenobarbitalului, cumulate.

Etosuximida este un medicament **eficace în micul rău epileptic**, fără să fie eficace în crizele convulsive tonico-clonice sau în marele rău epileptic. Mecanismul de acțiune constă în blocarea canalelor de calciu de tip T. Medicamentul este foarte bine suportat. Rareori pot să apară tulburări digestive, cum ar fi grețuri și vărsături, dar acestea sunt foarte mult atenuate dacă tratamentul se începe cu doze mici care se cresc progresiv. Foarte rar

medicamentul determină reacţii adverse idiosincrazice cum ar fi erupţii cutanate sau discrazii sanguine.

Acidul valproic este un antiepileptic cu spectru larg fiind **eficace atât în crizele convulsive tonico-clonice şi marele rău epileptic cât şi în micul rău epileptic**. Mecanismul de acţiune nu este foarte clar precizat. În condiţii experimentale acidul valproic blochează canalele de sodiu voltaj-dependente şi canalele de calciu de tip T, creşte disponibilul de GABA în sinapsele GABA-ergice probabil prin inhibarea GABA-transaminazei, enzima care degradează GABA, şi scade disponibilul sinaptic de acid glutamic. Nu toate aceste efecte sunt produse însă la concentraţii terapeutice, unele din ele fiind produse la concentraţii mult mai mari decât cele eficace terapeutic, ceea ce ridică serioase semne de întrebare privind implicarea acestor fenomene în producerea efectului anticonvulsivant. Medicamentul este relativ bine suportat dar poate să producă relativ frecvent tulburări digestive, cum ar fi greţuri şi vărsături, creşterea transaminazelor serice şi chiar afectarea toxică a ficatului, care poate merge până la hepatită toxică, discrazii sanguine. Se apreciază că acidul valproic prezintă o toxicitate relativ apropiată ca frecvenţă şi gravitate cu fenitoina şi carbamazepina dar mai mare decât a etosuximidei. În aceste condiţii medicamentul se utilizează ca alternativă la fenitoină şi carbamazepină în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice şi marelui rău epileptic. În micul rău epileptic se preferă etosuximida apelându-se la acid valproic numai dacă etosuximida nu a avut efect sau nu a fost suportată de bolnav. Acidul valproic reprezintă însă un medicament de elecţie pentru tratamentul bolnavilor care asociază crize de mic rău epileptic cu convulsii tonico-clonice. De asemenea medicamentul se poate asocia la alte antiepileptice dacă monoterapia cu alte antiepileptice nu s-a dovedit satisfăcătoare.

Lamotrigina este un alt antiepileptic cu spectru larg, **eficace atât în convulsiile tonico-clonice şi marele rău epileptic cât şi în micul rău epileptic**. Medicamentul acţionează atât prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente cât şi prin scăderea disponibilului sinaptic de acid glutamic, probabil prin diminuarea eliberării acestuia în fanta sinaptică. Reacţiile adverse sunt în principiu cele caracteristice medicamentelor antiepileptice. Sedarea este apreciată ca fiind de mică intensitate dar au fost semnalate fenomene neurologice precum ameţeli şi tulburări de vedere şi fenomene dermatologice şi reacţii adverse digestive, în special greţuri şi vărsături. Medicamentul se utilizează de preferinţă în tratamentul crizelor convulsive parţiale cu sau fără generalizare secundară şi mai ales în asociere la alte antiepileptice, dacă acestea s-au dovedit nesatisfăcătoare în monoterapie.

Benzodiazepinele în principiu au toate efect anticonvulsivant, însă efectul antiepileptic al acestor medicamente este autolimitat în timp putând să dispară practic complet după 2-3 luni de tratament, ceea ce limitează utilizarea lor pe termen lung. Cel mai frecvent se utilizează **diazepamul** în administrare injectabilă, de obicei intravenoasă, pentru tratamentul crizei convulsive sau pentru tratamentul *status*-ului epileptic. În afară de diazepam se utilizează

relativ frecvent ca antiepileptic **clonazepamul,** care este un antiepileptic cu spectru larg fiind eficace atât în convulsiile tonico-clonice cât şi în micul rău epileptic. Clonazepamul se utilizează în principal pentru tratamentul crizelor mioclonice. Pentru tratamentul micului rău epileptic clonazepamul este considerat de obicei un medicament de a treia alegere, după etosuximidă şi acid valproic. Un alt benzodiazepinic considerat antiepileptic cu spectru larg este **clobazamul**. Mecanismul de acţiune al benzodiazepinelor constă în modificarea alosterică a receptorului GABA-ergic de asemenea natură încât favorizează fixarea GABA de acest receptor.

Alte medicamente care influenţează sistemul GABA-ergic includ **vigabatrina** şi **gabapentina**. Ambele medicamente cresc disponibilul de GABA în sinapsele GABA-ergice, vigabatrina inhibând GABA-transaminaza, enzima care metabolizează GABA la nivelul sinapselor, iar gabapentina favorizând eliberarea GABA în sinapsele GABA-ergice. Medicamentele sunt considerate la ora actuală ca antiepileptice de rezervă fiind utilizate în asociere la alte antiepileptice când acestea s-au dovedit insuficient de eficace în monoterapie. Efectele pe termen lung sunt deocamdată puţin cunoscute. Unele experimente pe animale de laborator arată că aceste medicamente administrate pe termen lung ar putea produce unele vacuolizări neuronale a căror semnificaţie nu este deocamdată cunoscută.

Acetazolamida este un medicament **eficace faţă de micul rău epileptic** fără să fie eficace în alte tipuri de convulsii, dar eficacitatea sa este autolimitată în timp. Mecanismul prin care acţionează acetazolamida ca antiepileptic este neclar. Medicamentul inhibă anhidraza carbonică, enzimă care favorizează formarea acidului carbonic din bioxid de carbon şi apă, şi este posibil ca inhibarea acestei enzime la nivel cerebral să fie responsabilă de efectul său anticonvulsivant. S-ar putea de asemenea ca prin inhibarea anhidrazei carbonice acetazolamida să modifice pH-ul în anumite zone din creier şi în acest fel să fie modificată funcţionalitatea receptorilor glutamatergici, cunoscut fiind că aceşti receptori sunt foarte sensibili la variaţiile de pH şi că pH-ul la nivel cerebral poate suferi mari variaţii. Acetazolamida este puţin utilizată ca antiepileptic, numai în micul rău epileptic şi numai pe perioade scurte de timp, de până la 3 luni de tratament.

22. Miorelaxantele nervos centrale

În limbajul medical curent, în limba română, prin miorelaxante se înţeleg medicamentele care relaxează musculatura scheletică contractată spastic. Ele se deosebesc atât de curarizante care paralizează musculatura striată indiferent dacă aceasta este contractată spastic sau este într-o stare normală de contractură, cât şi de medicamentele care relaxează alte tipuri de fibre musculare decât cele scheletice. Medicamentele care relaxează alte fibre musculare decât cele scheletice contractate spastic se numesc fie antispastice (spre exemplu papaverina este un antispastic musculotrop iar atropina este un antispastic neurotrop), fie poartă denumiri în acord cu organul asupra căruia acţionează (bronhodilatatoare, vasodilatatoare, tocolitice, etc.). Cele mai multe miorelaxante acţionează prin intermediul sistemului nervos central, dar de obicei, în această grupă este discutat şi dandrolenul care are efect miorelaxant prin acţiune periferică, direct asupra fibrei musculare striate.

În principiu toate medicamentele sedative-hipnotice şi toate medicamente anxiolitice au efect miorelaxant. Efectul miorelaxant este atât de caracteristic asociat efectului anxiolitic încât au existat autori care au afirmat că înlăturarea anxietăţii de către medicamentele anxiolitice este rezultatul miorelaxării, aducându-se drept argument faptul că se poate obţine înlăturarea anxietăţii prin tehnici de autorelaxare în care pacientul îşi propune să-şi relaxeze (să-şi decontractureze) prin propria voinţă musculatura striată. Totuşi se pare că unele din medicamentele anxiolitice au un efect miorelaxant mai intens. În acest sens se afirmă în general că **diazepamul** are unul din cele mai intense efecte miorelaxante chiar la doze care sunt foarte puţin anxiolitice şi aproape deloc sedative. Este posibil ca efectul miorelaxant al diazepamului să fie datorat faptului că, aparent şi spre deosebire de alte benzodiazepine, diazepamul se leagă complet nespecific de toate tipurile de receptori benzodiazepinici. Efectul miorelaxant al diazepamului începe la doze de ordinul a 4 mg pe zi dar la nevoie, în funcţie de rezultatul terapeutic, se poate merge până la doze de ordinul a 60 mg pe zi. Se utilizează în mod curent ca miorelaxant în tratamentul spondilozei lombare şi a altor dureri de cauză vertebrală. Se apreciază că beneficiul este datorat întreruperii unui cerc vicios, deoarece miorelaxarea înlătură accentuarea suplimentară a durerii vertebrale prin compresia rădăcinilor nervilor spinali între 2 vertebre adiacente, ca urmare a unei contracturi paravertebrale reflexe. Diazepamul este de asemenea util şi în alte tipuri de contracturi spastice ale musculaturii striate care pot să apară în

diverse boli neurologice, cum ar fi leziunile vechi de neuron motor central sau scleroza laterală amiotrofică. Principala reacție adversă este reprezentată de sedare. În durerile de tip spondilozic pe de o parte sunt necesare doze relativ mici de diazepam, pe de altă parte limitarea activității motorii ca urmare a sedării este benefică pentru evoluția bolii. În boli neurologice propru-zise însă, în care sunt necesare doze mari, sedarea poate constitui o reacție adversă importantă.

Baclofenul este un alt medicament miorelaxant cu acțiune nervos centrală. Mecanismul de acțiune al baclofenului implică de asemenea receptorii GABA-ergici ca și în cazul diazepamului, numai că baclofenul este un agonist cu oarecare selectivitate pentru receptorii $GABA_B$. Miorelaxarea se produce probabil în principal prin acționarea acestor receptori la nivelul sistemului nervos central, inclusiv la nivelul măduvei spinării. Efectul miorelaxant este intens și este util în contracturi spastice ale musculaturii striate produse în afectări patologice ale coloanei vertebrale, în leziuni de neuron motor central, în scleroza laterală amiotrofică, etc. În leziunile de cauză vertebrală baclofenul pare să aibă și efect analgetic exercitat probabil prin intermediul subastanței P, cunoscut neurotransmițător al durerii. Principala reacție adversă o constituie sedarea și deprimarea activității sistemului nervos central în general, care, la doze mari poate merge până la comă.

Dandrolenul este o altă substanță cu efecte miorelaxante dar care, spre deosebire de celelalte medicamente discutate, acționează printr-un mecanism periferic. Foarte probabil dandrolenul împiedică eliberarea calciului din depozitele intracelulare la nivelul fibrelor musculare striate împiedicând în acest fel cuplarea excitației cu contracția. Probabil mecanismul este interferat într-o manieră specifică fibrei musculare striate deoarece dandrolenul nu afectează nici fibrele musculare cardiace, nici fibrele musculare netede. Efectul pare să fie foarte intens și nu depinde de natura mecanismului care a produs starea de contractură a fibrei musculare striate. Medicamentul este util atât în tratamentul stărilor de contractură a musculaturii striate descrise mai sus cât și în situații speciale cum ar fi stările de hipertermie malignă induse de anestezice generale sau de suxametoniu. În general, este considerat un medicament de excepție, rezervat cazurilor speciale, care nu răspund la celelalte tratamente.

23. Analgezicele opioide şi antagoniştii

Prin analgezice opioide se înţeleg o serie de medicamente care combat durerea şi care se constituie într-o clasă al cărei cap de serie este **opiul** şi **morfina**. Opiul este latexul uscat obţinut prin crestarea capsulelor imature de mac (*Papaver somniferum)*. Proprietăţile analgezice ale opiului sunt cunoscute de multe secole, chiar milenii, dar prin 1803-1805 Serturner a demonstrat că efectele opiului sunt datorate unei anume substanţe chimice pe care el a denumit-o morfină, după *Morfeus*, numele zeului grec al viselor. Ulterior s-a dezvoltat o gamă largă de substanţe cu structură şi proprietăţi asemănătoare morfinei sau numai cu proprietăţi asemănătoare acesteia. Aceste substanţe se numesc opioizi sau opiacee. În unele lucrări se face distincţie între termenii de opioizi şi opiacee. Prin opiacee se înţeleg substanţe cu structură fenantrenică conţinute în opiu şi care au proprietăţi analgetice, cum ar fi morfina, prezentă în opiu în concentraţie de aproximativ 10% sau codeina prezentă în opiu în concentraţie de aproximativ 0,5%, dar nu alcaloizii cu structură izochinolinică din opiu cum ar fi noscapina prezentă în opiu în concentraţie de cca. 6% sau papaverina, prezentă în opiu în concentraţie de cca. 1%, şi care nu au efecte analgezice. Termenul de opioizi este rezervat multor substanţe chimice a căror structură chimică este relativ diferită, iar uneori foarte diferită de structura chimică a morfinei, dar care prezintă proprietăţi foarte asemănătoare cu aceasta. Foarte adesea însă termenii opiacee şi opioizi se consideră a fi sinonimi. În această categorie de substanţe se discută de obicei şi o serie de substanţe naturale cu structură peptidică dar care au proprietăţi de opioizi endogeni şi antagoniştii opioizilor care nu au efecte analgezice ci antagonizează efectul analgezic al opioizilor. Reprezentantul prototip al opioizilor rămâne în continuare **morfina**.

Principalul efect al morfinei este indiscutabil efectul **analgezic**, adică acela de a combate durerea, iar morfina este cel mai intens analgezic de care dispune medicina la ora actuală. Durerea este o noţiune primară ce nu se poate defini, dar se poate spune că există 2 tipuri de durere, o durere fazică şi o durere tonică. Durerea fazică apare brusc datorită anumitor leziuni, are caracter ascuţit, intensitatea sa este direct proporţională cu intensitatea producerii leziunilor şi dispare odată cu încetarea producerii leziunilor. Durerea tonică este o durere de lungă durată a cărei intensitate nu este proporţională cu intensitatea unor leziuni, iar uneori nici măcar nu se pot decela astfel de leziuni care să explice această durere, şi este însoţită de o foarte importantă componentă afectivă. Morfina este mult mai eficace faţă de durerea tonică

decât față de durerea fazică. În condiții clinice este mult mai eficace față de durerea provocată de o boală decât față de durerea provocată experimental. Efectul analgezic al morfinei se manifestă mai puțin asupra inensității percepției dureroase cât mai ales asupra componentelor afective ale durerii. Foarte adesea bolnavii sub tratament cu morfină declară că percep în continuare durerea dar aceasta nu îi mai deranjează. Eficacitatea foarte mare a morfinei față de durerea tonică ar putea fi datorată în bună măsură înlăturării componentei afective a acestei dureri și mai puțin ridicării pragului sensibilității dureroase. Asemenea disociație poate fi demonstrată chiar și în condiții experimentale, la animale de laborator. Morfina nu diminuează numai intensitatea componentei afective a durerii ci intensitatea oricărui stimul negativ din punct de vedere afectiv. Astfel spre exemplu, puii de animale separați de mama lor plâng mai puțin dacă li se administrează morfină. În plus de aceasta, morfina crește intensitatea stimulilor pozitivi din punct de vedere afectiv. Spre exemplu, puii de animale se joacă mai mult dacă li se administrează morfină. Morfina are de asemenea un foarte intens efect anxiolitic fiind practic cel mai puternic anxiolitic de care dispune medicina. Efectul anxiolitic se însoțește de un important efect sedativ care poate merge până la efect hipnotic, dar practic niciodată până la efect anestezic. De asemenea morfina crește foarte mult capacitatea de imaginație, acesta mergând uneori până la vizualizarea efectivă a fenomenelor imaginate, și crește remarcabil de mult capacitatea de a accepta absurdul. Toate aceste fenomene se însoțesc, de obicei, de o stare de foarte mare bine cunoscută sub numele de euforie. Este foarte interesant de remarcat că la primele administrări utilizatorul trăiește o stare foarte neplăcută, cunoscută sub numele de disforie. În timp însă, prin antrenament și utilizări repetate, starea de disforie este înlocuită de starea de euforie.

În afara efectelor psihofarmacologice morfina determină de asemenea o serie de **efecte somatice**. La nivelul aparatului respirator morfina determină deprimarea centrului respirator cu scăderea frecvenței respirațiilor și creșterea amplitudinii acestora. La doze mari deprimarea respiratorie este atât de importantă încât poate produce oprirea respirației și moartea bolnavului prin asfixie. Deprimarea respirației este probabil cea mai importantă reacție adversă de tip toxic a morfinei în administrare acută. Determină de asemenea deprimarea centrului bulbar al tusei, fiind cel mai puternic antitusiv de care dispune medicina, determină micșorarea secrețiilor bronșice, iar prin eliberare de histamină poate determina bronhospasm. La nivelul aparatului digestiv morfina produce scăderea contracțiilor propulsive și creșterea contracțiilor sfincterelor provocând diminuarea tranzitului intestinal și constipație. Aceste efecte sunt foarte intense la doze foarte mici, mult mai mici decât dozele care produc efecte psihofarmacologice, inclusiv analgezie. Aceasta permite utilizarea morfinei și opioizilor pentru combaterea diareei, iar într-un alt context, constipația este una din cele mai frecvente reacții adverse ale opioizilor. La nivelul sfincterului biliar (Odi) și ureterelor morfina determină creșterea tonusului acestora. Din aceste considerente morfina pune unele probleme în

utilizarea sa ca analgezic pentru tratamentului colicilor. Prin efectul său analgezic este diminuată durerea din colici dar creşterea tonusului sfincterelor poate crea probleme de genul creşterii amilazelor la bolnavii cu colici biliare la care există un canal coledoc şi pancreatic comun. Din aceste considerente în tratamentul colicilor morfina se foloseşte numai în asociaţie cu antispastice eficace, cum ar fi atropina. La nivelul aparatului cardio-vascular morfina determină vasodilataţie sistemică şi deprimarea cordului. La doze foarte mari poate produce chiar hipotensiune arterială şi colaps. Vasodilataţia cerebrală poate fi cauză de creştere a presiunii intracraniene şi din aceste considerente morfina poate pune serioase probleme la bolnavii cu accidente vasculare cerebrale şi boli neurologice în general. Asupra ochiului morfina determină mioză, asupra aparatului urinar determină creşterea diurezei. Stimulează zona chemoreceptoare declanşatoare a vomei producând uneori greţuri şi vărsături. La anumiţi bolnavi morfina are efect histaminoeliberator şi prin acest mecanism poate determina brohoconstricţie şi scăderea marcată a tensiunii arteriale precum şi fenomene cutanate precum prurit şi urticarie, dar aceasta se întâmplă relativ rar.

Dacă în administrare acută principala reacţie adversă a morfinei o reprezintă deprimarea respiraţiei, în administrare cronică principala reacţie adversă a morfinei o reprezintă **toxicomania şi dependenţa**, foarte cunoscută sub numele de morfinomanie. Toxicomania şi dependenţa este categoric o reacţie adversă de tip toxic care este cu atât mai frecventă cu cât dozele administrate sunt mai mari iar administrarea se face cu o frecvenţă mai mare. În principiu toxicomania şi dependenţa se poate deja instala după o săptămână de utilizare zilnică. În cazul morfinei, toxicomania şi dependenţa îmbracă forma completă implicând dependenţă fizică, dependenţă psihică, toleranţă şi psihotoxicitate.

Dependenţa psihică este caracterizată prin dorinţa foarte mare a utilizatorului de a-şi administra mereu drogul. Probabil dependenţa psihică este corelată în foarte mare măsură cu efectele psihofarmacologice ale drogului percepute de utilizator ca favorabile: starea de euforie, înlăturarea anxietăţii, creşterea capacităţii de imaginaţie şi a capacităţii de a accepta absurdul, creşterea intensităţii stimulilor pozitivi din punct de vedere afectiv şi diminuarea intensităţii stimulilor negativi din punct de vedere afectiv, care fac ca ceea ce este rău să pară mai puţin rău iar ceea ce este bun să pară şi mai bun. Indiscutabil această dependenţă psihică deprinde foarte mult de factori de ordin social, de anturaj, de incapacitatea de adaptare a individului la societate. Un exemplu sugestiv în acest sens este faptul că iniţial morfina produce disforie, o stare foarte neplăcută din punct de vedere psihic. Cu toate acestea, sub influenţa anturajului utilizatorul continuă să-şi administreze drogul până când starea de disforie este înlocuită cu starea de euforie. Probabil pe acest fenomen se bazează şi vânzătorii clandestini de droguri care iniţial oferă gratuit drogul până când utilizatorul devine dependent.

Dependența fizică se referă la faptul că oprirea bruscă a administrării drogului după un timp suficient de îndelungat determină o serie de manifestări obiective încadrate în ceea ce se numeşte sindrom de abstinență. În cazul morfinei, şi opioizilor în general, sindromul de abstinență este sever, spectaculos şi periculos. În principiu manifestările sindromului de abstinență sunt inverse față de efectele morfinei. Bolnavul în sindrom de abstinență este agitat, anxios, cu pupile midriatice, tahipneic, cu piloerecție. Tensiunea arterială poate fi uşor crescută şi este tahicardic. Prezintă dureri generalizate, crampe abdominale şi diaree. Manifestările pot fi uneori foarte severe şi se pot instala fenomene de deshidratare, hipotensiune arterială şi chiar colaps şi moarte. Toate aceste manifestări apar la cîteva ore de la oprirea administrării drogului, sunt maxime la 24-48 de ore şi dispar progresiv în aproximativ o săptămână. Ele dispar întotdeauna spectaculos la administrarea de morfină sau un alt opioid. În fapt severitatea sindromului de abstinență este foarte dificil de apreciat deoarece practic întotdeauna morfinomanul exagerează simptomatologia pentru a-şi convinge anturajul că el are nevoie de o nouă administrare a drogului. Sindromul de abstinență este indiscutabil un important factor care îl determină pe toxicoman să nu renunțe la drog. În cazuri severe, primele manifestări ale sindromului de abstinență încep să se manifeste la 2-4 ore de la ultima administrare ceea ce îl face pe morfinoman să îşi administreze foarte frecvent drogul. Sindromul de abstinență este încrucişat pentru toți opioizii, se manifestă oarecum asemănător pentru toți opioizii, şi un sindrom de abstinență declanşat la oprirea unui opioid poate fi întrerupt prin administrarea altuia. În principiu severitatea sindromului de abstinență este cu atât mai mică cu cât timpul de înjumătățire al toxicului este mai lung. Administrarea unui antagonist opioid la un morfinoman declanşează de obicei un sindrom de abstinență foarte sever.

Toleranța constă în faptul că, în timp, pentru a se obține anumite efecte ale drogului trebuie administrate doze din ce în ce mai mari. În cazul opioizilor toleranța poate atinge uneori valori absolut impresionante. Dacă doza obişnuită de heroină este în jur de 5 mg, un morfinoman tolerant poate ajunge să suporte doze de până la 5 g de heroină pe 24 de ore. Toleranța în cazul opioizilor este încrucişată pentru toți opioizii şi este o toleranță de tip farmacodinamic, organismul obişnuindu-se efectiv cu efectele drogului. Toleranța nu se instalează chiar pentru toate efectele morfinei. Se instalează toleranță pentru majoritatea efectelor psihofarmacologice ale morfinei, cum ar fi euforia, efectul anxiolitic, creşterea capacității de imaginație şi a capacității de a accepta absurdul. Fenomenul este foarte important pentru că acestea sunt în fapt efectele căutate de morfinoman şi pentru atingerea lor morfinomanul este tentat să utilizeze doze din ce în ce mai mari. Se instalează de asemenea toleranță față de reacțiile adverse ale drogului cum ar fi efectul de deprimare a respirației şi efectul vomitiv. Aceasta este de asemenea important pentru că morfinomanul nu numai că doreşte să-şi administreze doze din ce în ce mai mari, dar şi poate să realizeze acest lucru prin creşterea suportabilității drogului. În ceea ce priveşte efectul analgezic se dezvoltă toleranță față de efectul morfinei în durerea

fazică, dar toleranța este extrem de slabă față de efectul analgezic al morfinei în durerea tonică. Fenomenul este deosebit de important pentru utilizarea clinică a morfinei pentru tratamentul durerilor cronice. Pe termen lung în tratamentul durerilor cronice practic nu trebuie crescute dozele, deoarece nu se instalează toleranță față de efectul analgezic, dar morfina devine din ce în ce mai bine suportată, deoarece organismul devine tolerant față de reacțiile adverse ale medicamentului. Există studii clinice care demonstrează că, utilizată pe terment lung în tratamentul durerilor neoplazice, nu este nevoie de creşterea dozelor de morfină mai mult decât s-ar putea explica prin agravarea bolii. Toleranța la morfină se instalează relativ reprede, începând cu a doua săptămână de utilizare. La oprirea administrării toleranța scade de asemenea relativ repede, fiind mult diminuată după 3 zile de pauză şi dispărând practic după cca. 10 zile. Această diminuare rapidă a toleranței este unul din cei mai importanți factori care face ca în toxicomania de stradă să se întâlnească, relativ frecvent, fenomenul de supradoză. Morfinomanul care este constrâns, din considerente diverse, să facă o pauză de câteva zile în administrarea drogului (spre exemplu nu are bani sau nu îşi găseşte *dealer*-ul), la reluarea administrării, dacă îşi administrează aceeaşi doză cu care era obişnuit înainte de pauză, prin dispariția toleranței se poate întâmpla ca această doză să fie prea mare şi să apară fenomene de intoxicație acută, inclusiv cu oprirea respirației şi moarte. Tratamentul intoxicației acute cu morfină sau cu alți opioizi constă în principal în administrarea de antagonişti opioizi.

Psihotoxicitatea, după cum îi spune numele, constă în producerea unor fenomene psihice de tip toxic. Unele din aceste aspecte au fost deja prezentate. Creşterea exagerată a imaginației şi chiar euforia, spre exemplu, sunt în fapt efecte psihotoxice. Un aspect, probabil foarte important, de tip psihotoxic este însă scăderea remarcabilă a discernământului. Morfinomanul nu mai este capabil să aprecieze valoarea exactă a lucrurilor, faptelor, fenomenelor sociale, etc. Practic, pentru morfinomanul în sindrom de abstinență, singurul lucru care prezintă importanță este procurarea drogului şi întregul său comportament este orientat către atingerea acestui scop. Pentru atingerea scopului respectiv el nu ezită, uneori, să apeleze la fapte antisociale cum ar fi furtul, prostituția şi chiar crima. Aceasta face ca delincvența să fie foarte frecventă în rândul morfinomanilor.

Tratamentul morfinomaniei este o problemă delicată. El comportă în principiu 2 etape. Într-o primă etapă se pune problema întreruperii administrării drogului în condiții de siguranță pentru pacient, iar în cea de-a doua etapă se impun măsuri care să împiedice utilizatorul să revină la toxicomanie. Prima etapă este una pur medicală, este de durată relativ scurtă şi nu presupune foarte mari dificultăți. În principiu se poate apela la 2 metode. Una din aceste metode constă în înlocuirea toxicului, de obicei heroină, mai rar morfină, cu un opioid cu durată lungă de acțiune, de obicei metadonă, şi ulterior oprirea administrării metadonei. Metadona, având un timp de înjumătățire lung, determină, la oprirea administrării ei, un sindrom de abstinență mai slab

exprimat, mai bine suportat şi mult mai puţin periculos. Ce-a de-a doua metodă constă în oprirea bruscă a administării drogului şi tratamentul simptomatic al manifestărilor sindromului de abstinenţă. Starea de excitaţie psihomotorie se poate trata cu medicamente sedative sau anxiolitice de tip diazepam, durerile generalizate se pot trata cu analgezice neopioide de tip paracetamol, diareea se poate trata cu antidiareice obişnuite, spre exemplu codeină. În generai după 7-10 zile manifestările sindromului de abstinenţă dispar complet. Încercările de diminuare progresivă a dozelor de opioid şi ulterior încetarea administrării de obicei nu dau rezultate bune. În ceea ce priveşte ce-a de-a doua etapă de tratament al morfinomaniei, care presupune măsuri care să împiedice reluarea toxicomaniei, este o etapă de durată lungă, extrem de dificilă şi, în general, cu rezultate slabe. Aceasta presupune mai puţin măsuri medicale cât mai ales măsuri psihologice şi sociale, scoaterea din anturaj, etc. Diverse încercări de utilizare a unor medicamente care să împiedice revenirea la toxicomanie, cum ar fi administrarea cronică de antagonişti ai opioizilor, în general nu au dat rezultate.

Mecanismul de acţiune al morfinei şi al celorlalţi opioizi constă în acţionarea unor receptori specifici care au fost numiţi receptori opioizi. Iniţial au fost descrise 3 tipuri de receptori opioizi notaţi cu μ, k şi σ. Ulterior s-a constatat că receptorii σ nu sunt de fapt receptori opioizi ci receptori pentru fenciclidină, un alt drog utilizat în toxicomania de stradă, dar care nu este opioid. În schimb a fost descrisă o nouă categorie de receptori opioizi notată cu δ. Astăzi se consideră că există cel puţin 3 tipuri de receptori opioizi, μ, k şi δ, dar se discută de asemenea posibilitatea existenţei şi a altora. În orice caz receptorii μ, k şi δ au fost relativ bine descrişi atât din punct de vedere al efectelor specifice, al agoniştilor şi antagoniştilor selectivi, cât şi din punct de vedere al structurii lor determinată prin clonare. Morfina acţionează agonist asupra tuturor acestor receptori. În mare acţionarea receptorilor μ determină anagezie supraspinală, deprimare respiratorie marcată, constipaţie, euforie, dependenţă fizică, deprimarea activităţii tubului digestiv şi mioză, iar acţionarea receptorilor k determină analgezie spinală, deprimare respiratorie slabă, disforie şi halucinaţii. Acţionarea receptorilor δ favorizează efectele acţionării receptorilor μ şi k astfel încât în unele lucrări se vorbeşte de o cooperare μ-δ, respectiv k-δ. În ceea ce priveşte analgezia, opioizii intervin în controlul descendent al intensităţii informaţiei referitoare la durere transmise prin intermediul sinapselor din măduva spinării către creier. La nivelul acestor sinapse medulare, creierul, prin intermediul unor axoni descendenţi ai unor neuroni situaţi în principal în substanţa cenuşie din jurul apeductului lui Silvius (substanţa cenuşie periapeductală), controlează intensitatea informaţiei referitoare la sensibilitatea dureroasă. Această intensitate poate fi diminuată prin intermediul unor receptori opioizi de tip μ situaţi în substanţa cenuşie periapeductală, realizându-se aşa-numita analgezie supraspinală, sau prin intermediul unor receptori opioizi de tip k situaţi la nivelul măduvei spinării, realizându-se aşa-numita analgezie spinală. Alte substanţe endogene care

exercită un astfel de control spinal asupra intensității semnalului purtător al informației dureroase sunt probabil serotonina și noradrenalina. Receptorii opioizi fac parte din categoria receptorilor cuplați cu preteinele Gi, acționarea lor determinând inhibarea activității adenilatciclazei cu scăderea consecutivă concentrației intracelulare de AMPc. Subunitățile βγ, desprinse de subunitatea α a proteinei G în urma fixării opioizilor de receptorii lor specifici, pot determina de asemenea deschiderea unor canale de potasiu sau închiderea unor canale de calciu voltaj-dependente. Referitor la scăderea concentrației intracelulare a AMPc există autori care consideră că administrarea cronică de opioizi ar determina o creștere a sintezei de AMPc intracelular pe alte căi decât adenilatciclaza inhibată de opioizi. Această creștere compensatorie de AMPc ar explica atât fenomenele de toleranță – ar fi necesare doze de opioizi din ce în ce mai mari pentru a scădea cantitatea de AMPc – cât și sindromul de abstinență – la întreruperea administrării drogului celulele ar avea în interiorul lor prea mult AMPc și ar desfășura o activitate inversă celei produse de opioid.

Prin clonare s-au descris **mai multe subtipuri de receptori opioizi**. Pentru receptorii de tip μ au fost descrise 2 subtipuri notate μ_1 și μ_2. Deși unii autori descriu posibilitatea existenței de substanțe care să acționeze selectiv asupra celor două subtipuri de receptori μ, datele obținute prin clonare arată că diferența de structură între cele două subtipuri de receptori μ nu este situată în zona în care se află situsul receptor, ceea ce exclude posibilitatea acționării selective a subtipurilor de receptori μ. Pentru receptorii δ au fost descrise de asemenea două tipuri de receptori notați δ_1 și δ_2. Unele cercetări au arătat că receptorii δ_2 sunt combinați, fie cu receptori μ, fie cu receptori k, și mai sunt numiți și receptori complexați, notați δ_{cx}, pe când receptorii δ_1 sunt distincți și mai sunt numiți receptori necomplexați, notați δ_{ncx}. Este posibil ca tocmai această complexare să fie responsabilă de așa-numita cooperare μ–δ respectiv k-δ. Pentru receptorii k au fost descrise foarte multe subtipuri și sub-sub-tipuri. Se vorbește despre subtipurile k_1, k_2 și k_3. Subtipurile k_1 și k_2 pot fi de tip k_{1a} și k_{1b}, respectiv k_{2a} și k_{2b}. Receptorii k_{2a} pot fi de tip k_{2a1} și k_{2a2} ș.a.m.d. Evaluarea structurii chimice a receptorilor opioizi prin clonare a scos de asemenea în evidență faptul că, în afara receptorilor opioizi propriu-ziși, există unii receptori care se aseamănă foarte mult ca structură cu receptorii opioizi, dar de aceștI receptori nu se fixa nici una din substanțele opioide cunoscute la vremea respectivă. Motivul constă în faptul că diferențele de structură foarte mici sunt situate chiar în zona situsului receptor. AceștI receptori sunt numiți fie receptori orfani, deoarece la vremea la care au fost descoperiți nu se cunoștea nici un agonist sau antagonist al lor, fie receptori de tip opioid, notați ORL (*opioid receptor like*).

Receptorii opioizi corespund unor substanțe endogene cu structură peptidică numite **opioizi endogeni** care sunt agoniștii fiziologici ai acestor receptori. Unele din aceste substanțe endogene sunt pentapeptide numite **enkefaline** și sunt formate din succesiunea de aminoacizi tirozină, glicină,

glicină, fenilalanină (tyr-gly-gly-phe), al cincilea aminoacid fiind fie metionină (met), situație în care enkefalina respectivă se numește metenkefalină, fie leucină (leu), situație în care enkefalina respectivă se numește leuenkefalină. Enkefalinele acționează asupra receptorilor μ și δ, dar foarte puțin asupra receptorilor k. În afară de enkefaline există unele lanțuri mai mari de aminoacizi care conțin în structura lor secvența de 4 aminoacizi tyr-gly-gly-phe și care pot acționa asupra receptorilor opioizi μ și δ fără să fie nevoie să fie lizate la pentapeptidele numite enkefaline. Aceste polipeptide au fost numite **endorfine**. Au fost descrise de asemenea unele peptide care acționează asupra receptorilor k și foarte puțin asupra receptorilor μ și d. Și aceste peptide au în structura lor tetrapeptida tyr-glz-gly-phe și au fost numite **dinorfine**. În fine s-au descris și substanțe endogene cu structură peptidică care acționează asupra receptorilor ORL, numiți inițial orfani. Aceste substanțe au fost numite **nociceptine** și nu conțin în structura lor secvența tyr-gly-gly-phe. Toate aceste peptide endogene care acționează asupra receptorilor opioizi se produc în organism sub forma unor precursori polipeptidici de dimensiuni mari care sunt lizați de enzime specifice generând astfel peptidele opioide. Enkefalinele au ca precursori proenkefalinele, dinorfinele au ca precursori prodinorfinele, nociceptinele au ca precursori pronociceptinele, iar endorfinele au ca precursor proopio-melanocortina (POMC). POMC conține în structura sa, și generează, endorfină, hormonul adenocorticotrop (ACTH) și hormonul melanostimulant (MSH) astfel încât endorfina și ACTH se eliberează în organism în cantități echimoleculare.

Asupra acestui sistem complex de reglare a organismului pot acționa mai multe medicamente cunoscute sub numele de opioizi indiferent de structura lor chimică. Unele din aceste substanțe acționează agonist, altele sunt agoniști parțiali, iar altele acționează antagonist asupra tuturor sau numai unora din receptorii opioizi. Există unele substanțe care acționează agonist asupra unor receptori opioizi și antagonist asupra altor receptori opioizi. Aceste substanțe sunt cunoscute sub numele de agoniști-antagoniști.

Utilizarea morfinei și a altor opioizi este mult restricționată datorită riscului de a dezvolta toxicomanie și dependență, ceea ce a făcut ca aceste substanțe să fie considerate **substanțe toxice și stupefiante** sau **droguri de mare risc** fapt care a impus restricționarea utilizării lor. Prin legi specifice este interzisă utilizarea nemedicală a acestor substanțe iar utilizarea medicală presupune respectarea unor rigori legislative foarte severe, care să împiedice deturnarea acestor substanțe de la utilizarea lor medicală legală către utilizarea lor nemedicală ilegală (ilicită), iar nerespectarea acestor legi se pedepsește aspru. Aceasta nu înseamnă însă că medicamentele respective nu trebuie prescrise dacă bolnavul are realmente nevoie de ele și dacă beneficiile depășesc riscurile.

Principala indicație terapeutică pentru care sunt utilizate aceste medicamente o reprezintă efectul analgetic foarte intens. În principiu morfina și alți opioizi sunt indicate în tratamentul durerilor foarte intense care nu pot fi calmate prin alte mijloace. Dintre durerile acute opioizii sunt indicați în

tratamentul durerilor din infarctul miocardic acut, pancreatita acută, colici biliare sau renale care nu cedează la alte mijloace de tratament, în timpul intervențiilor chirurgicale pentru a completa efectul analgezic al anesteziceloor şi a scădea astfel dozele de anestezice, pentru tratamentul durerilor postoperatorii, durerilor traumatice intense, etc. Nu se utilizează însă în tratamentul unor dureri acute care pot fi calmate prin alte mijloace, oricât de intense ar fi aceste dureri, spre exemplu durerile dentare, evitându-se astfel riscul de a dezvolta dependență. În colici sau în pancreatită de obicei se asociază cu un antispastic puternic deoarece există riscul prelungirii spasmului sub efectul opioizilor, iar la bolnavii cu pancreatită şi canal biliopancreatic comun există riscul agravării pancreatitei prin creşterea tonusului sfincterului Odi. La bolnavii cu dureri posttraumatice se va avea în vedere că aceste medicamente pot creşte presiunea intracraniană şi vor fi evitate la cei cu leziuni cranio-cerebrale. Utilizarea morfinei sau altor opioizi pentru combaterea durerilor la naştere impune prudență datorită riscului de deprimare respiratorie a nou-născutului, opioizii trecând în general bariera fetoplacentară. Există însă studii privind utilizarea morfinei în administrare intrarahidiană sau peridurală ca analgezic la naştere, această cale de administrare oferind un efect analgezic intens cu riscuri extrem de mici pentru nou-născut. Dintre durerile cronice cel mai adesea opioizii sunt indicați în tratamentul durerilor de lungă durată ale bolnavilor neoplazici. În asemenea cazuri tendința este, nu să se recomande opioidul la nevoie, ci să se administreze în mod continuu pentru a realiza o concentrație aproape constantă de medicament în organism, ceea ce asigură confortul bolnavului, lipsindu-l de durere. Se apreciază că în aceste condiții toleranța este mică pentru efectul analgezic astfel încât nu este nevoie de creşterea progresivă a dozelor decât la intervale mari de timp prin agravarea bolii, iar medicamentul devine din ce în ce mai bine suportat. Se preferă formele orale de opioizi care sunt mai comod de administrat pe termen lung. În cazuri excepționale se apelează însă şi la alte modalități de administrare, de exemplu pompe automate de perfuzie pentru administrarea continuă de morfină, pe cale sistemică sau peridural. Şi alte dureri cronice pot beneficia de administrarea de opioizi pe termen lung însă se apelează la opioizi numai dacă durerile nu pot fi calmate prin alte mijloace. Nu se utilizează opioizii pentru tratamentul durerilor reumatice care răspund de obicei slab la opioizi, iar riscul de toxicomanie şi dependență este foarte mare. Alte indicații ale opioizilor sunt probabil de mai mică importanță. Morfina este indicată, probabil mai mult prin tradiție, în tratamentul edemului pulmonar acut. În această condiție clinică medicamentul acționează probabil prin deprimarea respirației şi scăderea consumului de oxigen al muşchilor respiratori, ceea ce previne agravarea brutală a hipoxemiei datorată inundării alveolelor pulmonare cu revărsat caracteristic edemului pulmonar acut. Probabil că morfina nu este indispensabilă în edemul pulmonar acut. Opioizii pot fi utili de asemenea ca antidiareice. De obicei pentru această indicație se folosesc doze foarte mici în administrare orală; absorbția digestivă este mică, efectele sistemice sunt neglijabile iar aceasta

face ca riscul toxicomaniei şi dependenţei practic să lipsească. La noi în ţară se utilizează, prin tradiţie, ca antidiareic tinctura Davila. În fine, o altă indicaţie o reprezintă efectul antitusiv. De obicei ca antitusiv se utilizează codeina, un opioid care prezintă un risc minim de a dezvolta toxicomanie şi dependenţă. Morfina se poate utiliza ca antitusiv numai în cazuri foarte speciale când este nevoie de un efect antitusiv foarte intens iar riscurile pe care le prezintă tusea sunt mari. Spre exemplu se poate administra morfină ca antitusiv la bolnavii cu fractură costală la care tusea poate mobiliza coastele rupte cu lezarea pleurei şi eventual producerea de pneumotorax sau hemotorax.

Cele mai importante reacţii adverse sunt deprimarea respiratorie în administrare acută şi toxicomania şi dependenţa în administrare cronică. Deprimarea respiratorie este o reacţie adversă de tip toxic şi apare numai dacă se administrează doze mari, în general impuse de faptul că durerea bolnavului cedează greu şi necesită repetarea frecventă a administrărilor. La dozele obişnuite este relativ rar întâlnită şi răspunde foarte prompt la administrarea de antagonişti opioizi. Mai frecvent întâlnită este în anesteziologie şi, desigur, în supradozarea care apare în toxicomania de stradă. Dependenţa, deşi extrem de periculoasă în toxicomania de stradă, este neglijabilă în cazul utilizării medicale corecte a opioizilor. În tratamentul durerilor acute medicamentul se administrează pe durate foarte scurte de timp, în tratamentul durerilor neoplazice, principalul obiectiv este calmarea durerii, iar pentru atingerea acestui obiectiv nu este nevoie de creşterea progresivă a dozelor.

23.1. Agoniştii receptorilor opioizi

Această grupă cuprinde o serie de substanţe agoniste ale tuturor sau numai unora din receptorii opioizi folosite în principal ca analgezice.

Morfina este nu numai cea mai veche dar poate şi cea mai importantă substanţă opioidă. Toate celelalte substanţe opioide se analizează de obicei prin comparaţie cu morfina. Ea acţionează agonist asupra tuturor tipurilor de receptori opioizi cu excepţia receptorilor ORL, dar are un efect mai intens asupra receptorilor opioizi de tip μ. Principala utilizare terapeutică a morfinei este ca analgezic. Este cel mai puternic analgezic şi este mai eficace în durerile cronice decât în durerile acute. Efectul analgezic al morfinei este maxim la cca. o oră de la administrare şi se menţine aproximativ 4-6 ore. Dintre durerile cronice răspund relativ slab la morfină durerile reumatice, care răspund mult mai bine la analgezice-antiinflamatoare. Doza analgezică obişnuită este de 10 mg administrată de obicei pe cale subcutanată. Absorbţia digestivă a morfinei este relativ slabă şi variabilă. Se apreciază că doza de 10 mg administrată prin injecţie subcutanată este aproximativ echivalentă din punct de vedere analgezic cu doza de 60 mg administrată pe cale orală. Administrată la intervale regulate de timp pe cale orală, absorbţia digestivă a morfinei creşte astfel încât se poate ajunge ca doza de 10 mg morfină administrată prin injecţie subcutanată să fie echivalentă cu doza de 30 mg morfină administrată pe cale orală. Eliminarea

morfinei din organism se face prin metabolizare hepatică, având un timp de înjumătățire de aproximativ 3 ore. Unul din metaboliții săi, glucuronilmorfina, are efect analgezic mai intens decât morfina dar se elimină rapid pe cale urinară. Morfina se utilizează în principal ca analgezic pentru tratamentul durerilor intense care nu răspund la alte mijloace terapeutice. Obișnuit se administrează prin injecții subcutanate în doză de 10 mg pentru o dată. Există și preparate orale de morfină utilizate în general în tratamentul durerilor cronice. Dozele sunt de regulă de 60 mg pentru o dată, dacă medicamentul se administrează rar, la nevoie, sau de 30 mg pentru o dată dacă medicamentul se administrează pe termen lung la intervale regulate de timp. Există și preparate orale de morfină cu absorbție controlată care se pot administra la intervale de 12 ore. În durerile neoplazice cronice morfina se poate administra de asemenea în mod continuu cu ajutorul pompelor automate de perfuzie, fie pe cale sistemică, fie peridural. Există și posibilitatea administrării morfinei pe cale orală sub formă de preparate galenice standardizate de opiu cum ar fi pulberea de opiu care conține 10% morfină sau tinctura de opiu care conține 1% morfină. În ultima vreme aceste preparate sunt din ce în ce mai puțin folosite ca analgezice. Ele pot fi însă utile ca antidiareice în cazuri selecționate de boală. La noi în țară se utilizează prin tradiție tinctura Davila care conține 0,17% morfină și care, utilizată pe cale orală, are efect antidiareic fiind practic lipsită de reacții adverse datorită absorbției reduse a morfinei.

Hidromorfona este un derivat semisintetic al morfinei care are practic aceleași proprietăți cu morfina. Are însă potență mai mare decât morfina, în administrare injectabilă doza de 10 mg morfină fiind echivalentă din punct de vedere analgezic cu doza de 1,5 mg hidromorfonă. Datorită potenței mai mari volumul injectabil este mai mic, ceea ce poate constitui un avantaj în cazul administrării pe termen lung de injecții subcutanate sau intramusculare.

Heroina este de asemenea un opioid agonist asupra tuturor receptorilor opioizi având practic toate efectele morfinei, cu unele particularități. Potența heroinei este aproximativ de 2 ori mai mare decât potența morfinei, doza de 10 mg morfină fiind echivalentă cu aproximativ 5 mg de heroină. În plus heroina pare să străbată mai bine decât morfina bariera hemato-encefalică. Acesta este probabil motivul pentru care heroina dezvoltă mai repede decât morfina toleranță și sindrom de abstinență. Riscul ca heroina să dezvolte mai repede toxicomanie și dependență face ca în unele țări, inclusiv România, heroina să nu fie autorizată pentru a fi utilizată ca medicament. Este posibil ca acesta să fie de asemenea motivul pentru care heroina este preferată morfinei în toxicomania de stradă. În alte țări, spre exemplu în Anglia, heroina este utilizată ca analgezic fiind o alternativă a morfinei.

Metadona este de asemenea un agonist al tuturor receptorilor opioizi având o potență analgezică asemănătoare morfinei. Spre deosebire de morfină însă, metadona se absoarbe mult mai bine digestiv dozele administrate pe cale injectabilă și dozele administrate pe cale orală fiind aproximativ egale din punct de vedere al efectului analgezic. De asemenea spre deosebire de morfină

metadona are un timp de înjumătățire mai lung, în jur de 35 de ore. Efectul său are o durată de aproximativ 3-5 ore după o singură administrare dar în administrări repetate durata efectului se alungeşte mult. Această durată mai lungă de acțiune şi absorbția orală bună sunt unele avantaje în utilizarea metadonei ca analgezic comparativ cu morfina. Timpul de înjumătățire lung face de asemenea ca metadona, dacă se întrerupe brusc o administrare de lungă durată, să dezvolte un sindrom de abstinență care se instalează mai tardiv şi este mai bine suportat. Aceasta permite utilizarea metadonei în cura de dezintoxicare a morfinomanilor. Practic se înlocuieşte morfina sau heroina cu metadonă şi ulterior se opreşte brusc administrarea metadonei, sindromul de abstinență fiind astfel mai tardiv, mai puțin spectaculos, mai puțin periculos şi mai uşor de contracarat. Există şi țări în care metadona se distribuie gratuit morfinomanilor dependenți de morfină sau heroină. Administrarea de metadonă produce practic aceleaşi efecte ca şi administrarea de morfină sau heroină. Metadona administrându-se gratuit şi pe cale orală, sunt foarte mult dimiuate însă alte riscuri legate de toxicomanie: scade traficul ilicit de morfină şi heroină, scade frecvența infecțiilor grave asociate administrării injectabile necontrolate a drogurilor cum ar fi SIDA şi hepatita virală şi, în oarecare măsură, scade şi criminalitatea asociată morfinomaniei. Din punct de vedere strict medical şi farmacologic însă, înlocuirea morfinei sau heroinei cu metadonă înseamnă practic înlocuirea toxicomaniei la morfină sau heroină cu toxicomania la metadonă, morfina, heroina şi metadona având practic aceleaşi efecte.

Petidina (meperidina) este de asemenea un opioid agonist asupra tuturor receptorilor opioizi dar cu altă structură chimică decât morfina, petidina având o structură chimică oarecum intermediară între morfină şi atropină. Potența analgezică a petidinei este de aproximativ 10 ori mai mică decât potența analgezică a morfinei, doza de 10 mg morfină fiind echivalentă din punct de vedere analgezic cu doza de 100 mg petidină. În plus față de morfină însă petidina are şi efect parasimpatolitic. Aceasta face ca, spre deosebire de morfină, petidina să nu producă mioză, uneori poate produce chiar midriază uşoară, iar administrată în tratamentul colicilor să nu agraveze spasmul sfincterelor aşa cum face morfina. Petidina este utilizată ca analgezic, având practic aceleaşi indicații ca şi morfina. Este însă preferată morfinei în tratamentul colicilor.

Codeina este un agonist al tuturor receptorilor opioizi care seamănă foarte bine din punct de vedere al structurii chimice cu morfina. Practic codeina este metilmorfină. Codeina se găseşte ca atare în opiu dar obişnuit se prepară industrial plecând de la morfină. În organism codeina se poate transforma în morfină prin demetilare şi este posibil ca unele efecte ale codeinei să fie de fapt efecte ale morfinei formată în organism prin demetilarea codeinei. Codeina diferă relativ mult de morfină din punct de vedere al efectelor sale asupra organismului. Efectul analgezic al codeinei este slab comparativ cu al morfinei, apreciindu-se că efectul analgezic al codeinei este aproximativ de aceeaşi intensitate cu efectul analgezic al paracetamolului sau aspirinei, iar riscul codeinei de a produce toxicomanie şi dependență este practic neglijabil. Au fost semnalate şi cazuri de toxicomanie şi dependență la codeină dar acestea

sunt foarte rare, apar numai la utilizarea îndelungată a unor doze foarte mari şi este posibil să fie datorate morfinei formate în organism prin metabolizarea codeinei. În schimb codeina menţine un intens efect antitusiv şi un efect de încetinire a tranzitului intestinal. Efectul antitusiv al codeinei se manifestă la doze mai mici decât efectul analgezic, dozele de codeină utilizată ca antitusiv fiind de 15-30 mg pe când dozele de codeină utilizate ca analgezic sunt de 30-60 mg. Efectul antitusiv constituie principala utilizare terapeutică a codeinei, medicamentul fiind indicat în tratamentul tusei seci, spastice, iritative. Efectul de încetinire a tranzitului intestinal permite utilizarea codeinei în tratamentul anumitor cazuri selecţionate de boli diareice iar într-un alt context, constipaţia este una din reacţiile adverse comune ale codeinei. Codeina este de asemenea utilizată ca analgezic, fie în compoziţia unor preparate numite antinevralgice, când medicamentul se utilizează în general în doze mici de 10-30 mg în combinaţie cu alte anlgezice de tip antipiretic antiinflamator, fie ca atare, de regulă în oncologie, când se utilizează în doze relativ mari, de 30-60 mg pentru o dată, de regulă înaintea introducerii morfinei ca analgezic curent în terapia acestor bolnavi.

Fentanilul (fentanyl), spre deosebire de opioizii de mai sus, este un agonist selectiv asupra receptorilor opioizi de tip μ, şi are o potenţă de aproximativ 100 de ori mai mare decât morfina. Faptul că fentanilul nu acţionează pe receptorii k face ca medicamentul să nu prezinte efecte specifice acestor receptori precum disforia, halucinaţiile sau creşterea diurezei. Este de asemenea un medicament foarte liposolubil şi se elimină din organism prin metabolizare foarte lentă la nivelul ficatului. Dacă se administrează pe cale injectabilă intravenoasă pătrunde foarte repede în creier, ceea ce face să aibă un efect foarte rapid şi intens dar de scurtă durată, deoarece medicamentul este repede redistribuit din creier către ţesutul adipos. Aceasta permite utilizarea sa în anesteziologie în asociaţie cu droperidolul. Ca analgezic fentanilul se utilizează în administrare transdermică cu ajutorul unor dispozitive care permit absorbţia lentă şi controlată în mod continuu pentru o perioadă de aproximativ 3 zile (72 de ore). Această absorbţie lentă continuă face ca medicamentul să realizeze concentraţii progresiv crescătoare în paralel în ţesutul adipos şi în creier, până la valori care ulterior se stabilizează în platou. În această formă de utilizare efectul analgezic al medicamentului se instalează lent, în 24-48 de ore de la aplicarea dispozitivului transdermic, se menţine constant pe perioada cât există un astfel de dispozitiv aplicat pe tegumente şi dispare după aproximativ 12-24 de ore de la înlăturarea dispozitivului transdermic. Sub această formă fentanilul se utilizează pentru tratamentul durerilor cronice şi continue ale bolnavilor neoplazici.

23.2. Agoniştii-antagonişti ai receptorilor opioizi

Substanţele din această grupă acţionează agonist asupra receptorilor opiozi de tip k şi antagonist asupra receptorilor opioizi de tip μ. Ele se utilizează ca analgezice sau pentru a antagoniza deprimarea respiratorie produsă de agoniştii

receptorilor μ, în funcție de raportul între doza care stimulează receptorii k şi doza care blochează receptorii μ.

Pentazocina (fortral) este un medicament opioid care este agonist asupra receptorilor opioizi de tip k şi antagonist asupra receptorilor opioizi de tip μ. Efectul agonist asupra receptorilor k este probabil mai intens decât efectul antagonist asupra receptorilor μ astfel încât, acționând asupra receptorilor k, pentazocina prezintă efect de analgezie spinală. Potența sa este mai mică decât potența morfinei, doza de 10 mg morfină fiind aproximativ echivalentă cu doza 50 mg pentazocină în administrare parenterală. În administrare orală efectul analgezic al pentazocinei este mai slab, probabil datorită biodisponibilității reduse ca urmare a metabolizării sale la primul pasaj hepatic. Neavând efecte agoniste asupra receptorilor μ pentazocina nu prezintă efectele specifice morfinei şi datorate stimulării acestor receptori. În schimb prezintă efecte caracteristice stimulării receptorilor k printre care, la doze mari, stare de disforie şi halucinații, iar deprimarea respiratorie este slabă. Riscul de dependență este mai mic decât în cazul morfinei dar nu este neglijabil. Dacă se administrează morfinomanilor sau la persoane în tratament cronic cu opioizi agonişti ai receptorilor μ, prin blocarea acestora pentazocina poate declanşa un sever sindrom de abstinență. Pentazocina poate de asemenea să diminueze deprimarea respiratorie acută produsă de dozele mari de agonişti ai receptorilor μ dar de obicei se utilizează rar pentru această indicație. De obicei, pentazocina se utilizează ca analgezic având aproximativ aceleaşi indicații ca şi morfina şi reprezentând în general o etapă de analgezie premergătoare deciziei de a se apela la morfină.

Nalorfina este de asemenea un agonist al receptorilor opoizi de tip k şi un antagonist al receptorilor opioizi de tip μ. Spre deosebire de pentazocină, în cazul nalorfinei efectele blocante ale receptorilor opioizi de tip μ se manifestă la doze de aproximativ 10 ori mai mici decât efectele agoniste asupra receptorilor opioizi de tip k. Aceasta face ca nalorfina să se utilizeze în principal pentru combaterea deprimării respiratorii acute la persoanele cu intoxicație acută cu agonişti ai receptorilor opioizi de tip μ. Se utilizează în tratamentul supradozărilor de opioizi întâlnite în toxicomania de stradă şi în combaterea deprimării respirației produsă eventual prin administrarea intraoperatorie de opioizi. Efectul analgezic produs prin stimularea receptorilor k face ca medicamentul administrat postoperator la bolnavii care au primit intraoperator morfină sau un alt agonist al receptorilor μ, să combată semnificativ deprimarea respiratorie fără să antagonizeze complet efectul analgezic, ceea ce prezintă un avantaj pentru acestă indicație. Administrat la morfinomani sau la bolnavi în tratament cronic cu opioizi agonişti ai receptorilor opioizi de tip μ nalorfina declanşează un sever sindrom de abstinență. Uneori poate declanşa un astfel de sindrom de abstinență şi la morfinomanii care sunt tratați cu nalorfină pentru combaterea unui fenomen de supradoză. Dozele la care nalorfina prezintă efecte analgezice sunt mai mari decât dozele la care medicamentul antagonizează deprimarea respiratorie produsă de opioizi astfel încât nalorfina

nu se utilizează ca analgezic. În doze mari nalorfina poate produce efecte tipice stimulării receptorilor opioizi de tip k cum ar fi stare de disforie sau halucinații.

23.3. Antagoniștii receptorilor opioizi

În această grupă sunt cuprinse substanțe care blochează receptorii opioizi.

Naloxona este medicamentul prototip al acestei grupe. Ea este un blocant pur al tuturor receptorilor opioizi cu excepția receptorilor ORL. Administrată la omul normal nalorfina nu produce practic nici un efect, dar antagonizează toate efectele tuturor opioizilor, atât ale agoniștilor (de tipul morfinei) cât și efectele k ale agoniștilor-antagoniști (de tipul pentazocinei). La persoanele dependente de opioizi naloxona declanșează un sever sindrom de abstinență. Faptul că naloxona nu are efecte la omul normal sugerează că opioizii endogeni se eliberează în organism mai degrabă de o manieră fazică, fără să existe probabil un tonus opioidergic. Naloxona se utilizează pentru tratamentul intoxicației acute cu opioizi cum ar fi supradozarea apărută la morfinomani în toxicomania de stradă, deprimarea respiratorie a nou-născutului din mamă care a primit opioizi la naștere sau deprimarea respiratorie produsă de opioizi administrați intraoperator. În cazul administrării postoperatorii pentru combaterea deprimării respiratorii produsă de opioizii administrați intraoperator, naloxona, spre deosebire de nalorfină, are dezavantajul că înlătură nu numai deprimarea respiratorie ci și efectul analgezic. Naloxona se administrează injectabil intravenos sau intramuscular, în doze în jur de 0,5 mg și antagonizează toate efectele agoniștilor opioizi. Efectul naloxonei se instalează în 1-2 minute de la administrare și durează cca. 2-4 ore.

Naltrexona este un alt antagonist pur al tuturor receptorilor opioizi care antagonizează prompt toate efectele agoniștilor opioizi fără să aibă practic efecte proprii dacă se administrează la omul normal. Spre deosebire de naloxonă, naltrexona se absoarbe bine din tubul digestiv și se poate administra pe cale orală, iar efectul său este de relativ lungă durată menținându-se aproximativ 24 de ore. Aceste particularități farmacocinetice au permis utilizarea naltrexonei pentru combaterea morfinomaniei pe termen lung. Practic se consideră că un tratament de lungă durată cu naltrexonă, aplicat toxicomanilor după cura de dezintoxicare, ar împiedica revenirea toxicomanului la morfinomanie, deoarece administrarea unui opioid în prezența blocantului receptorilor opioizi nu ar mai avea efecte psihofarmacologice. Din păcate însă studiile clinice au arătat că naltrexona nu ameliorează rata de revenire la toxicomanie.

23.4. Alți opioizi

Levorfanolul și dextrometorfanul sunt doi izomeri optici ai unei substanțe asemănătoare codeinei. Levorfanolul este izomerul levogir și are

proprietăți foarte asemănătoare morfinei. Dextrometorfanul este izomerul dextrogir, este complet lipsit de efect analgezic, nu produce deloc dependență, dar posedă proprietăți antitusive de aceeași intensitate ca și codeina. Efectul antitusiv al dextrometorfanului se exercită foarte probabil printr-un alt mecanism decât stimularea receptorilor opioizi.

Propoxifenul este un opioid asemănător structural cu metadona. Are proprietăți de tip opioid numai izomerul dextrogir, numit dextropropoxifen. Izomerul levogir, levopropoxifenul, este lipsit de proprietăți analgezice dar prezintă proprietăți antitusive.

Loperamida este un opioid asemănător petidinei, dar spre deosebire de aceasta, se absoarbe foarte puțin din tubul digestiv și nu străbate bariera hemato-encefalică. Loperamida se utilizează numai în administrare orală ca antidiareic. Riscul de toxicomanie și dependență este practic nul.

24. Aspecte generale ale toxicomaniei şi dependenţei

Toxicomania şi dependenţa reprezintă un caz particular de reacţii adverse toxice. Dependenţa este în fapt o stare de intoxicaţie cronică, fiind cu atât mai frecventă şi mai gravă cu cât dozele utilizate sunt mai mari şi durata administrării este mai lungă.

Starea de toxicomanie şi dependenţă este greu de definit. Ea presupune în orice caz un anume comportament în cadrul căruia o persoană îşi administrează o anume substanţă farmacologic activă care produce unele efecte psihofarmacologice percepute de utilizator ca favorabile, fără ca acea persoană să aibă motive medicale care să justifice administrarea substanţei respective şi în ciuda faptului că persoana este conştientă că prin aceasta se expune unor riscuri de ordin medical. În esenţă, o astfel de substanţă se utilizează pentru propria satisfacţie a utilizatorului. Toxicomania şi dependenţa trebuie în orice caz diferenţiată de situaţia în care bolnavul este obligat de o anume boală să urmeze un tratament îndelungat care permite menţinerea sub control a bolii. Un epileptic în tratament cronic cu medicamente anticonvulsivante, spre exemplu, nu poate fi considerat un toxicoman. Noţiunea de toxicomanie se referă la faptul că respectiva persoană se intoxică în mod voluntar şi conştient. Noţiunea de dependenţă se referă la faptul că, aparent cel puţin, persoana este puţin capabilă să renunţe la toxic astfel încât depinde de el. Probabil că termenii toxicomanie şi dependenţă trebuiesc utilizaţi împreună în limba română pentru a defini mai apropiat de realitate starea despre care se vorbeşte. Altfel există foarte multe tipuri de dependenţă de cu totul altă natură, cum ar fi dependenţa de alimente, dependenţa de anumite medicamente care ţin sub control boala (medicamente antihipertensive, medicaţia insuficienţei cardiace, medicaţia de substituţie în anumite deficienţe hormonale, etc.), dependenţa de un anume mediu social (dependenţa copilului de familie, de exemplu), ş.a., situaţii care nu pot fi încadrate în ceea ce numim în mod obişnuit toxicomanie şi dependenţă.

În alte limbi există şi alţi termeni corelaţi cu fenomenul de toxicomanie şi dependenţă, mai uşor de înţeles din punct de vedere biologic. Termenul *reinforcement* din limba engleză şi termenul *renforcement* din limba franceză se referă la un fenomen biologic în cadrul căruia anume substanţe produc asemenea modificări psihocomportamentale încât obligă la administrarea repetată, în principiu cu frecvenţă din ce în ce mai mare. Fenomenul poate fi demonstrat şi la animale de laborator care, în anumite modele experimentale

îşi autoadministrează, repetat şi cu frecvenţă mare, prin injecţie, anumite substanţe chimice capabile să producă toxicomanie şi dependenţă.

Substanţele capabile să provoace toxicomanie şi dependenţă au acţiuni psihofarmacologice variate. Unele din ele sunt sedative, cum ar fi barbituricele, benzodiazepinele, alcoolul etilic, etc. Altele, invers, sunt stimulante ale sistemului nervos central, cum ar fi amfetaminele, cocaina, cafeina sau nicotina. Altele sunt halucinogene, spre exemplu dietilamida acidului lisergic (LSD) sau fenciclidina (PCP). Altele produc modificări disociative greu de încadrat cum este, spre exemplu, tetrahidrocanabinolul conţinut în haşiş sau marijuana. Există şi situaţii intermediare, de substanţe care ar putea fi încadrate concomitent în mai multe grupe. Spre exemplu unele stimulante psihomotorii, în doze mari sau în administrări (intravenos sau inhalator) care realizează concentraţii mari într-un timp scurt, produc halucinaţii. Astfel sunt amfetaminele în doze mari, cocaina administrată pe cale inhalatorie (*crack*), sau unele feniletilamine de tipul MDMA (*ecstasy*). Greu de încadrat prin efectele lor specifice sunt de asemenea opioizii şi ketamina.

Denumirile sub care se utilizează aceste substanţe în scop de toxicomanie şi dependenţă sunt extrem de variate. Uneori sunt idilice, spre exemplu *angel dust* (praful îngerilor) pentru fenciclidină, sau *ecstasy* pentru MDMA. Alteori sunt banale, poate chiar pejorative, cum ar fi iarbă pentru canabis (marijuana, haşiş), sau *crack* pentru cocaina administrată pe cale inhalatorie (*crack* vine probabil de la zgomotul pe care îl face ruperea fiolei care conţine astfel de cocaină). Există în acest domeniu şi dispute de terminologie. Spre exemplu termenii halucinogen, psihotomimetic şi psihedelic trebuie consideraţi sinonimi şi se referă la acelaşi grup de substanţe, dar au semnificaţie diferită. Termenul halucinogen are semnificaţia că produce halucinaţii, termenul psihotomimetic semnifică faptul că respectiva substanţă produce modificări care mimează o boală psihică majoră (o psihoză), iar termenul de psihedelic are în esenţă semnificaţia de a deschide mintea (psihicul) sau de a face mintea vizibilă. Utilizatorii, care au cultura corespunzătoare, preferă termenul de psihedelic, mai depărtat de ideea de boală, decât termenul de psihotomimetic.

Mecanismul de acţiune al acestor substanţe este foarte diferit. Fenciclidina acţionează prin intermediul unor receptori specifici notaţi σ şi consideraţi iniţial receptori opioizi, tetrahidrocanabinolul acţionează prin intermediul unor receptori specifici numiţi receptori canabinoizi, LSD este posibil să acţioneze prin intermediul unor receptori serotoninergici de tip 5-HT_2, iar alte mecanisme de acţiune au fost descrise în capitolele precedente. Este posibil însă ca în toate cazurile să intervină o stimulare dopaminergică nervos centrală responsabilă de toxicomanie şi dependenţă, distinctă dar corelată cu mecanismul prin care se produc foarte variatele efecte psihofarmacologice. Această stimulare dopaminergică ar putea fi responsabilă de toxicomanie şi dependenţă în general, indiferent de efectele psihofarmacologice ale drogului, şi poate chiar şi de dependenţa de alţi factori decât substanţele chimice (spre exemplu, dependenţa de jocurile de noroc). La animale de laborator s-a constatat că foarte multe din

substanțele care produc fenomenul numit în limba engleză *reinforcement* cresc activitatea dopaminergică în nucleul accumbens. Asemenea fenomene au fost observate de asemenea la şobolan dacă acesta este pus în contact cu un aliment dulce sau cu un partener sexual.

Atitudinea juridică față de aceste substanțe este foarte diferită. Unele din ele sunt complet interzise de lege. Astfel sunt, spre exemplu, canabinoizii sau LSD. Altele sunt premise a se utiliza legal ca medicamente dar nu în scop de toxicomanie şi dependență (de exemplu majoritatea medicamentelor sedative-hipnotice sau chiar droguri dure, cum este morfina). În fine, există şi situații de substanțe pentru care este permisă utilizarea legală în scop de toxicomanie şi dependență cum este, spre exemplu, situația alcoolului etilic sau a nicotinei, care nu se folosesc ca medicamente. Nu numai că este permisă utilizarea lor dar uneori li se face chiar reclamă. Această atitudine juridică nu se corelează cu grupa chimică din care fac parte respectivele substanțe. Spre exemplu, în grupa opioizilor morfina este permisă a se utiliza ca medicament dar nu în scop de toxicomanie şi dependență, heroina este complet interzisă de lege, metadona în unele țări se administrează gratuit toxicomanilor în cadrul unor programe speciale de sănătate, iar codeina sub forma unor preparate antinevralgice se poate elibera fără rețetă. Şi din punct de vedere social atitudinea este diferită de la un drog la altul şi de la o cultură la alta. În Europa există o foarte mare toleranță față de alcoolul etilic, invers decât în țările musulmane care nu tolerează în general alcoolul, în India se consumă canabinoizi în anume scopuri cultural-religioase, în America Latină se consumă în mod tradițional frunze de coca care conțin cocaină, etc. Dependența este uneori atât de importantă încât toxicomanii, în condițiile interdicțiilor legale şi lipsurilor materiale, recurg la metode substitutive ale drogului care se constituie în fapt în dezvoltarea de noi toxicomanii. Astfel este, spre exemplu, utilizarea în scop de toxicomanie şi dependență a unor substanțe neobişnuite în acest sens, şi prin aceasta mai puțin restricționate de lege, cum ar fi trihexifenidilul dintre medicamente sau solvenții unor vopsele (aurolac), dintre substanțele cu alte utilizări.

În general, fenomenul de toxicomanie şi dependență presupune 4 tipuri de manifestări - dependență psihică, dependență fizică, toleranță si psihotoxicitate. Nu în toate cazurile se dezvoltă toate cele patru manifestări ale toxicomaniei şi dependenței, iar intensitatea acestora depinde de la un caz la altul .

Dependența psihică este o stare psihică particulară care îl determină pe utilizator să apeleze mereu la toxic pentru a obține un anume efect considerat de el ca favorabil. Dependența psihică este determinată de interacțiunea unui complex de factori de ordin farmacologic, psihologic şi social. Ea este influențată şi de o serie de manifestări patologice înlăturate prin administrare. Efectul plăcut, direct sau indirect, consecutiv calmării unor simptome neplăcute ca durerea sau anxietatea, îl obligă pe toxicoman să recurgă la repetarea administrării drogului respectiv. Foarte frecvente sunt efectele apreciate ca

plăcute şi favorabile pe care le are drogul. Spre exemplu, amfetaminele înlătură oboseala şi induc o senzaţie de bună-dispoziţie, benzodiazepinele produc o stare de linişte, etc. Stările plăcute provocate de diverse droguri sunt de intensităţi foarte variabile. Despre opioizi se spune că produc o stare de euforie care este asemănătoare cu un orgasm generalizat în întreg organismul. Despre canabinoizi (haşiş, marijuana) se spune că provoacă o euforie asemănătoare cu cea produsă de consumul a 2 sticle de bere. Uneori efectele despre care spunem că sunt plăcute sunt imperceptibile pentru utilizator. Spre exemplu, foarte puţini fumători descriu o stare de reală plăcere produsă de fumat. În orice caz această dependenţă psihică este responsabilă în bună măsură de faptul că toxicomanul îşi administrează drogul deşi nu are nevoie de el şi deşi este conştient că se expune unor riscuri. Cel puţin aparent drogul este administrat pentru propria plăcere.

În anumite situaţii, factorii sociali pot fi importanţi. Pentru unele toxice, ale căror acţiuni pot avea iniţial un caracter predominant neplăcut (disforic), este necesară învăţarea componentei plăcute a efectului psihic făcând abstracţie de reacţiile neplăcute. Astfel de exemplu, opioizii (morfina şi heroina) produc la primele administrări disforie şi numai ulterior produc euforie. În oarecare măsură asemănător, nicotina (fumatul) dezvoltă dependenţă, deşi provoacă iniţial fenomene neplăcute, greaţă, diaree, paloare, stare de leşin, etc. Probabil că grupul din care face parte toxicomanul, şi chiar societatea, realizează un fel de presiune socială responsabilă de continuarea administrării de la prima doză care a produs efecte neplăcute până când se ajunge în situaţia ca drogul să producă efecte plăcute. Influenţele de grup, nivelul cultural, dezvoltarea socială şi acceptarea socială a drogului respectiv au o contribuţie importantă. Alcoolul, spre exemplu, este extrem de tolerat de societate.

Dependenţa fizică constă în apariţia, la oprirea bruscă a administrării, a unui compex de semne şi simptome caracteristice fiecărui drog, denumit sindrom de abstinenţă. Procesul este favorizat de prezenţa continuă a unor concentraţii mari de substanţă activă la nivelul ţesuturilor. Sindromul de abstinenţă este caracteristic pentru fiecare grupă de medicamente care dezvoltă dependenţă. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse decât cele provocate de drog. Spre exemplu la alcool şi barbiturice, sindromul de abstinenţă se manifestă prin tremor, delir, convulsii, la benzodiazepine prin anxietate severă, la amfetamine prin oboseală exagerată şi hiperfagie, la opioide, manifestările sunt severe putând merge până la colaps şi chiar deces. Sindromul de abstinenţă cedează în mod spectaculos dacă se administrează drogul. Frecvent este dificil de apreciat severitatea sindromului de abstinenţă deoarece toxicomanul are tendinţa de a exagera manifestările acestuia pentru a convinge anturajul că el are nevoie de drog.

De regulă sindromul de abstinenţă este încrucişat pe grupe farmacodinamice de substanţe. Aceasta presupune că pentru aceeaşi grupă farmacodinamică manifestările sindromului de abstinenţă sunt asemănătoare şi cedează la administrarea unei substanţe din grupa respectivă indiferent de substanţa

care a produs respectivul sindrom de abstinență. În general substanțele cu durată scurtă de acțiune produc un sindrom de abstinență mai sever decât substanțele cu durată lungă de acțiune. De aceea, o modalitate de detoxifiere a toxicomanului constă în înlocuirea unui toxic cu durată scurtă de acțiune cu un toxic cu durată lungă de acțiune din aceeași grupă farmacodinamică și, ulterior, oprirea administrării acestuia.

Sindromul de abstinență are întotdeauna o evoluție autolimitată. După atingerea unei intensități maxime el diminuează progresiv în intensitate și nu reapare dacă toxicomanul renunță la drog. Practic durata unui sindrom de abstinență, chiar sever, nu depășește niciodată 1-2 săptămâni. Sindromul de abstinență trebuie diferențiat foarte clar de decompensarea unei boli (revenirea simptomatologiei bolii tratate cu medicamente) sau de fenomenele de *rebound* (exagerarea simptomatologiei bolii tratate) care apar la oprirea unui tratament cu anumite medicamente. Astfel, spre exemplu, apariția fenomenelor de hipocorticism la bolnavul cu boală Addison care și-a întrerupt tratamentul cortizonic de substituție, sau decompensarea unei insuficiențe cardiace la bolnavul care și-a întrerupt tratamentul digitalic, nu sunt sindroame de abstinență ci decompensări ale bolii scăpate de sub control. Nici creșterea exagerată a valorilor tensionale la oprirea bruscă a unui tratament antihipertensiv cu clonidină, sau agravarea periculoasă a cardiopatiei ischemice la oprirea bruscă a unui tratament antianginos cu propranolol, nu sunt sindroame de abstinență ci fenomene de *rebound*. În ambele situații este vorba de manifestări patologice care existau înaintea introducerii medicamentului în terapie, care reapar cu o intensitate mai mare sau mai mică și care, de obicei, nu cedează spontan.

Indiscutabil, dependența fizică și sindromul de abstinență crează o presiune psihologică de natură să îl oblige pe toxicoman să continue toxicomania. În timp manifestări minore ale sindromului de abstinență apar tot mai precoce după ultma administrare a drogului ceea ce îl obligă pe toxicoman să își crească progresiv frecvența de administrare. Morfinomanii ajung să își administreze morfina din 4 în 4 ore.

Toleranța constă în necesitatea măririi progresive a dozei pentru a obține un anume efect. Experimente pe animale și cercetări pe om au arătat că toleranța și dependența fizică încep să se dezvolte de la primele doze și se măresc progresiv în decurs de zile, săptămâni sau luni, în funcție de cantitatea de medicament și de frecvența administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică, dar mai ales farmacodinamică. Frecvent toleranța interesează atât efectele psihofarmacologice căutate de utilizator cât și efectele toxice. Toleranța față de efectele psihofarmacologice îl determină pe toxicoman să își administreze doze din ce în ce mai mari pentru a obține efectul căutat iar toleranța față de efectele toxice îi permite să-și crească dozele. Uneori, toleranța este absolut impresionantă. În cazul heroinei, spre exemplu, se poate ajunge prin dezvoltarea toleranței la administrarea unor doze de ordinul gramelor pe 24 de ore, doza obișnuită de heroină fiind de 5 mg pentru o dată.

Acest gen de toleranță întâlnit în toxicomanie și dependență trebuie deosebit de necesitatea creșterii dozelor ca urmare a progesiei și agravării bolii. Spre exemplu, necesitatea creșterii dozelor de levodopa ca urmare a continuării distrugerii neuronilor dopaminergici din boala Parkinson, necesitatea creșterii dozelor de neostigmină la bolnavii cu *miastenia gravis* ca urmare a diminuării numărului de receptori nicotinici musculari prin progresia bolii, sau necesitatea creșterii dozelor de morfină la bolnavii cu dureri neoplazice ca urmare a agravării cancerului, nu sunt fenomene de toleranță în sensul celor specifice toxicomaniei și dependenței.

Toleranța poate avea o explicație farmacocinetică. Astfel, administrarea repetată de alcool, barbiturice și alte hipnotice, face ca aceeași doză să realizeze progresiv, concentrații sanguine mai mici datorită stimulării procesului de metabolizare a medicamentului respectiv, prin autoinducție enzimatică. De regulă, însă, toleranța este în principal de natură farmacodinamică, fiind produsă printr-o scădere a reactivității neuronilor respectivi, ca urmare a intervenției unor mecanisme adptative. Deci, aceleași concentrații de medicament produc progresiv răspunsuri mai slabe. Componenta farmacodinamică explică apariția sindromului de abstinență. Drogul determină efecte prin care organismul se opune acțiunilor lui, iar când administrarea se oprește brusc, mecanismele opuse sunt în exces și determină manifestările legate de sindromul de abstinență, manifestări care sunt astfel inverse efectelor produse de drog.

Uneori toleranța dispare relativ repede, în numai câteva zile. Pentru drogurile la care toleranța este atât de mare încât toxicomanul ajunge să își administreze doze care sunt toxice la o persoană netolerantă, dispariția toleranței face ca administrarea de doze mari după o pauză involuntară, să producă fenomene de intoxicație acută, cunoscute în general sub numele de fenomene de supradoză. Aceste fenomene de supradoză sunt întâlnite mai ales la morfinomani.

Psihotoxicitatea constă în principiu în producerea de manifestări toxice de ordin psihofarmacologic. Ea se manifestă prin tulburări de comportament, mergând de la o modificare a ierarhiei valorilor până la manifestări cu aspect psihotic, care apar în cazul folosirii îndelungate de substanțe care dezvoltă toxicomanie și dependență. Modificarea ierarhiei valorilor este întotdeauna în sensul creșterii importanței procurării drogului. Pentru droguri ușoare, cum ar fi nicotina, se manifestă de obicei prin a cere o doză (de exemplu o țigară) atunci când nu dispune, manifestare prezentă practic întotdeauna, indiferent de condiția socială a utilizatorului. Pentru drogurile de mare risc, de tipul heroinei sau morfinei, importanța procurării drogului devine atât de mare încât utilizatorul nu se abține de la a comite acte antisociale cum ar fi prostituția, furtul sau chiar crima.

Alte modificări de tip psihotoxic depind de fiecare substanță în parte. Unele produc o stare de bine de o intensitate cu totul specială numită euforie, cum este cazul opioizilor, altele produc halucinații cum este cazul LSD, iar uneori chiar al amfetaminelor, altele produc fenomene de tip maniacal, ca în

cazul dozelor mari de stimulante psihomotorii. Există şi cazuri cu totul speciale, ca cel al ketaminei care poate produce trăiri foarte asemănătoare cu cele descrise de persoanele care au revenit din moarte clinică.

Tratamentul toxicomaniei şi dependenţei este foarte dificil şi urmăreşte în principal 2 aspecte – un aspect medical şi un aspect psiho-social.

Aspectul medical se referă la înlăturarea utilizării drogului fără riscurile legate de apariţia sindromului de abstinenţă. Tratamentul curativ al dependenţei se face în condiţii de spitalizare, cu supraveghere medicală strictă. Se pot utiliza diverse metode cum ar fi scăderea progresivă a dozelor până la renunţarea la administrare, înlocuirea unui drog cu altul, la a cărui oprire sindromul de abstinenţă este mai blând, mai puţin zgomotos, de exemplu morfina sau heroina se înlocuieşte cu metadonă, sau oprirea bruscă a administrării însoţită de tratamentul simptomatic al manifestarilor sindromului de abstinenţă.

Aspectele psihosociale depăşesc, în general, sfera de activitate medicală, ele constând într-o serie de măsuri de ordin social şi psihosocial care, aplicate susţinut pe termen lung, să împiedice revenirea la utilizarea de droguri. Din punct de vedere medical, uneori se poate apela la un tratament de aversiune, utilizându-se medicamente care fac neplăcută administrarea drogului. Spre exemplu, administrarea de acool etilic la un bolnav în tratament cu disulfiram determină o serie de manifestări neplăcute de natură să îl convingă pe utilizator că alcoolul este nociv pentru el. Alteori se poate apela la administrarea de antagonişti în speranţa că lipsa de efect al drogului administrat la o persoană sub tratament cu antagonişti va conduce la renunţarea la drog. Şi, în fine, există situaţii în care se administrează substituenţi ai drogului. Astfel, spre exemplu, fumatul se substituie cu administrarea transdermică de nicotină, sau morfina şi heroina sunt substituite prin administrarea gratuită de metadonă în cadrul unor programe naţionale aplicate în unele ţări occidentale. Administrarea de antagonişti a fost practic lipsită de efect. Tratamentul cu nicotină administrată transdermic are un efect mai degrabă modest. Cele mai bune rezultate s-au obţinut prin administrarea gratuită de metadonă la toxicomani. În acest caz însă nu este vorba de renunţarea la toxicomanie ci la înlocuirea toxicomaniei la un drog ilegal cu o toxicomanie de acelaşi tip dar la un drog legal, gratuit şi mai simplu de administrat, pe cale orală nu injectabil ca morfina sau heroina. Totuşi, rezultatele medicale şi sociale sunt remarcabile. Administrarea gratuită de metadonă la morfinomani în cadrul unor programe naţionale a redus frecvenţa bolilor infecţioase asociate toxicomaniei de stradă, precum SIDA şi hepatita virală, a redus frecvenţa fenomenelor de supradoză, a scăzut amploarea traficului ilicit şi a redus criminalitatea în rândul toxicomanilor, fenomene care nu sunt de neglijat. Şi, nu în ultimul rând, fenomenul este ţinut sub control. În cadrul programelor naţionale respective, metadona se poate procura numai de la anumite centre specializate, pe baza unor documente de identitate, ceea ce permite menţinerea unei evidenţe a toxicomanilor la nivel naţional. Pe de altă parte toxicomanii sunt interesaţi să fie luaţi în evidenţă pentru a putea procura gratuit drogul.

Tabel nr.24.1. Lista substanțelor interzise de Legea nr. 143 din 26/07/ 2000 privind combaterea traficului si consumului ilicit de droguri. Substanțele sunt trecute în forma şi în ordinea prevăzută în lege.

1. Droguri de mare risc. Utilizarea lor se pedepseşte cu închisoare de la 2 ani la 5 ani, iar prescrierea lor, cu intenție, de către medic, fără ca aceasta să fie necesară din punct de vedere medical, se pedepseşte cu închisoare de la 1 an la 5 ani.

Acetorphine - derivat de tebaină = 3-O-acetyltetrahydro-7-alpha-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endoetheno-oripavine
Acetyl-alpha-methylfentanyl = N-[1-(alpha-methylphenethyl)-4-piperidyl]acetanilide
Acetylmethadol = 3-acetoxy-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptane
Alphacetylmethadol = alpha-3-acetoxy-6-dimethylamino-4, 4-diphenylheptane
Alphamethylfentanyl = N-[1(alpha-methylphenethyl)-4-piperidyl]propionanilide
Benzoylmorphine
Beta-hydroxyfentanyl = N-[1-(beta-hydroxyphenethyl)-4-piperidyl]propionanilide
Beta-hydroxy-methyl-3-fentanyl = N-[1-(beta-hydroxyphenethyl)-3-methyl-4-piperidyl]propionanilide
Brolamfetamine (DOB) = 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine
Cathinone = (-)-alpha-aminopropiophenone
Codeine-N-oxide
Desomorphine = dihydrodeoxymorphine
DET = N,N-diethyltryptamine
2,5-dimethoxyamfetamine (DMA) = dl-2,5-dimethoxy-alpha-methylphenylethylamine
DMHP = 3-(1,2-dimethylhepthyl)-1-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran
DMT = N,N-dimethyltryptamine
2,5-dimethoxy-4-ethylamfetamine (DOET) = dl-2,5-dimethoxy-4-ethyl-alpha-methylphenylethylamine
Dioxaphetyl butyrate = ethyl-4-morpholino-2,2-diphenylbutyrate
Eticyclidine (PCE) = N-ethyl-1-phenylcyclohexylamine
N-ethyl methylenedioxyamfetamine (N-ethyl MDA) = (+/-)-N-ethyl-alpha-methyl-3,4-(methylenedioxy)phenethylamine
Etorphine = tetrahydro-7-alpha-(1-hydroxy-1-methylbuthyl)-6,14-endoetheno-oripavine
Etryptamine = 3-(2-aminobutyl) indole
Heroin = Diacethylmorphine
N-hydroxy methylenedioxyamfetamine
(N-hydroxy-MDA) = (+/-)-N-[alpha-methyl-3,4-(methylenedioxy)phenethyl]hydroxylamine
Ketobemidone = 4-meta-hydroxyphenyl-1-methyl-4-propionylpiperidine
(+)-Lysergide (LSD) = (+)N,N-diethyllysergamide (d-lysergic acid diethylamide)
Methadone intermediar = 4-cyano-2-dimethylamino-4,4-diphenylbutane
Methcathinone = 2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-one
3,4-Methylenedioxymetamfetamine (MDMA) = dl-3,4-methylenedioxy-N, alpha-dimethylphenylethylamine
5-Methoxy-3,4-methylenedioxyamfetamine (MMDA) = dl-5-methoxy-3,4-methylenedioxy-alpha-methylphenylethylamine
Mescaline = 3,4,5-trimethoxyphenethylamine
Methyl-4 aminorex = (+/-)-cis-2-amino-4-methyl-5-phenyl-2-oxazoline
Methyl-3-fentanyl = N-(3-methyl-1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide

Methyl-3-tiofentanyl = N-[3-methyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilide
Morphine-N-oxide
MPPP = 1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol propionate (ester)
Oxycodone = 14-hydroxydihydrocodeinone
Para-fluorofentanyl = 4'-fluoro-N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide
Parahexyl = 3-hexyl-1-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran
Paramethoxyamfetamine (PMA) = 4-methoxy-alpha-methylphenylethylamine
PEPAP = 1-phenethyl-4-phenyl-4-piperidinol acetate (ester)
Psilocine = 3-(2 dimethylaminoethyl)-4-hydroxyindole
Psilocybine = 3-(2 dimethylaminoethyl)indol-4-yl dihydrogen phosphate
Rolicyclidine = 1-(1-phenylcyclohexyl)pyrrolidine
STP, DOM = 2-amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methyl)phenylpropane
Tenamfetamine (MDA) = 3,4-methylenedioxyamphetamine
Tenocyclidine (TCP) = 1-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine
Tetrahydrocannabinol
Thiofentanyl = N-[1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilide
3,4,5-Trimethoxyamfetamine (TMA) = dl-3,4,5-trimethoxy-alpha-methylphenylethylamine
Acetyldihydrocodeine
Acetylmethadol = 3-acetoxy-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptane
Alfentanil = N-[1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxy-methyl)-4-piperi-dinyl]-N-phenylpropanamide
Allylprodine = 3-allil-1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine
Alphameprodine = alpha-3-ethyl-1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine
Alphamethadol = alpha-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanol
Alphamethylthiofentanyl = N-[1-[1-methyl-2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilide
Alphaprodine = alpha-1,3-dimethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine
Amfetamine = (+/-)-2-amino-1-phenylpropane
Anileridine = 1-para-aminophenethyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Benzethidine = 1-(2-benzyloxyethyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Benzylmorphine = 3-benzylmorphine
Betacetylmethadol = beta-3-acetoxy-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptane
Betameprodine = beta-3-ethyl-1-methyl-4-propionoxypiperidine
Betamethadol = beta-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanol
Betaprodine = beta-1,3-dimethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine
Bezitramine = 1-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-4-(2-oxo-3-propionyl-1-benzimidazolinyl)piperidine
Clonitazene = (2-para-chlorbenzyl)-1-diethylaminoethyl-5-nitrobenzimidazole
Coca frunze
Cocaine = methyl ester de benzoylecgonine
Codeine = 3-methylmorphine
Codoxime = dihydrocodeinone-6-carboxymethyloxime
Concentrat de tulpini de mac
Dexamfetamine = (+)-2-amino-1-phenylpropane
Dextromoramide = (+)-4-[2-methyl-4-oxo-3,3-diphenyl-4-(1-pyrrolidinyl)butyl]morpholine
Diampromide = N-[2-methylphenethylamino propyl]propionanilide
Dextropropoxyphene = alpha-(+)-4-dimethylamino-1,2-diphenyl-3-methyl-2-butanol propionate
Diehylthiambutene = 3-diethylamino-1,1-di-(2'-thienyl)-1-butene
Difenoxine = 1-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-4-phenylisonipecotic acid
Dihydrocodeine
Dihydromorphine
Dimenoxadol = 2-dimethylaminoethyl-1-ethoxy-1,1-diphenylacetate
Dimepheptanol = 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanol

Dimethylthiambutene = 3-dimethylamino-1,1-di-(2'-thienyl)-1-butene,
Dioxaphetyl butyrate = ethyl-4-morpholino-2,2-diphenylbutyrate
Diphenoxylate = 1-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Dipipanone = 4,4-diphenyl-6-piperidine-3-heptanone
Drotebanol = 3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6 beta, 14 diol
Ecgonine
Ethylmethyltiambutene = 3-ethylmethylamino-1,1-di-(2'-thienyl)-1-butene
Ethylmorphine = 3-ethylmorphine
Etonitazene = 1-diethylaminoethyl-2-para-ethoxybenzyl-5-nitrobenzimidazole
Etoxeridine = 1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Fenetylline = dl-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-7-(2-[(1-methyl-2-phenylethyl)amino]ethyl)-1H-purine-2,6-dione
Fentanyl = 1-phenethyl-4-N-propionylanilinopiperidine
Furethidine = 1-(2-tetrahydrofurfuryloxyethyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Hidrocodone = dihydrocodeinone
Hydromorphinol = 14-hydroxydihydromorphine
Hydromorphone = dihydromorphinone
Hydroxypethidine = 4-meta-hydroxyphenyl-1-methylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Isomethadone = 6-dimethylamino-5-methyl-4,4-diphenyl-3-hexanone
Levamfetamine = 1-alpha-methylphenylethylamine
Levometamfetamine = 1-N-alpha-dimethylphenylethylamine
Levomethorphane = (-)-3-methoxy-N-methylmorphinan
Levomoramide = (-)-4-[2-methyl-4-oxo-3,3-diphenyl-4-(1-pyrrolidinyl) butyl]morpholine
Levophenacylmorphane = (-)-3-hydroxy-N-phenacylmorphinan
Levorphanol = (-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan
Mecloqualone = 3-(-chlorophenyl)2-methyl-4-(3H)-quinazolinone
Metamfetamine = (+)-2-methylamino-1-phenylpropane
Metamfetamine racemate = (+/-)-N, alpha-dimethylphenethylamine
Methaqualone = 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone
Methylphenidate = 2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetic acid methyl ester
Metazocine = 2'-hydroxy-2,5,9-trimethyl-6,7-benzomorphan
Methadone = 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone
Methyldesorphine = 6-methyl-delta-6-deoxymorphine
Methyldihydromorphine = 6-methyldihydromorphine
Metopon = 5-methyldihydromorphinone
Moramide intermediate = 2-methyl-3-morpholino-1,1-diphenylpropane carboxylic acid
Morpheridine = 1-(2-morpholinoethyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Morphine şi săruri
Myrophine = myristylbenzylmorphine
Nicocodine = 6-nicitinylcodeine
Nicodicodine = 6-nicotinyldihydrocodeine
Nicomorphine = 3,6-dinicotinylmorphine
Noracymethadol = (+/-)-alpha-3-acetoxy-6-methylamino-4,4-diphenyl-heptan
Norcodeine = N-demethylcodeine
Norlevorphanol = (-)-3-hidroxymorphinan
Normethadone = 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanone
Normorphine = demethylmorphine
Norpipanone = 4,4-diphenyl-6-piperidino-3-hexanone
N-oxymorhine
Opium
Oxycodone = 14-hydroxydihydrocodeinone
Oxymorphone = 14-hydroxydihydromorphinone
Pethidine = 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester

Pethidine intermediar A = 4-cyano-1-methyl-4-phenylpiperidine
Pethidine intermediar B = 4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Pethidine intermediar C = 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid
Phenadoxone = 6-morpholino-4,4-diphenyl-3-heptanone
Phenampromide = N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-propionanilide
Phenazocine = 2'-hydroxy-5,9-dimethyl-2-phenethyl-6,7-benzomorphan
Phencyclidine = 1-(1-phencyclohexyl)piperidine
Phenmetrazine = 3-methyl-2-phenylmorpholine
Phenomorphane = 3-hydroxy-N-phenethylmorphinan
Phenoperidine = 1-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Pholcodine = morpholinylethylmorphine
Piminodine = 4-phenyl-1-(3-phenylaminopropyl)piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
Piritramide = 1-(3-cyano-3,3diphenylpropyl)-4-(1-piperidino)-piperidine-4-carboxylic acid amide
Proheptazine = 1,3-dimetyl-4-phenyl-4-propionoxyazacycloheptane
Properidine = 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid isopropyl ester
Propiram = N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-N-2-pyridylpropionamide
Racemethorphane = (+/-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan
Racemoramide = (+/-)-4-[2-methyl-4-oxo-3,3-diphenyl-4-(1-pyrrolidinyl) butyl] morpholine
Racemorphane = (+/-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan
Secobarbital = 5-allyl-5-(1-methylbutyl)barbituric acid
Sufentanil = N-[4-(methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)-ethyl]-4-piperidyl] propionanilide
Thebacone = acetyldihydrocodeinone
Thebaine
Tilidine = (+/-)-ethyl-trans-2-(dimethylamino)-1-phenyl-3-cyclohexene-1-carboxylate
Trimeperidine = 1,2,5-trimethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine
Zipeprol = alpha-(alpha-methoxybenzyl)-4-(beta-methoxyphenethyl)-1-pipenazineethanol

2. Droguri de risc. Consumul ilegal se pedepseşte cu închisoare de la 2 la 5 ani.

Allobarbital = 5,5-diallylbarbituric acid
Alprazolam = 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine
Amfepramone = 2-(diethylamino)propiophenone
Amobarbital = 5-ethyl-5-(3-methylbutyl)barbituric acid
Aminorex = 2-amino-5-phenyl-2-oxazoline
Barbital = 5,5-diethylbarbituric acid
Benzfetamine = N-benzyl-N-alpha-dimethylphenethylamine
Bromazepam = 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Brotizolam = 2-bromo-4-(o-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thienol[3,2-f]-s-triazolo [4,3-a][1,4] diazepine
Buprenorphine = 21-cyclopropyl-7-alpha-[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetrahydrooripavine
Butobarbital = 5-butyl-5-ethylbarbituric acid
Butalbital = 5-allyl-5-isobutylbarbituric acid
Cannabis, rezină de cannabis şi ulei de cannabis
Cathine = d-threo-2-amino-1-hydroxy-1-phenylpropane
Cyclobarbital = 5-(1-cyclohexan-1-yl)-5-ethylbarbituric acid
Camazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one-dimethylcarbamate (ester)
Chlordiazepoxide = 7-chloro-2-(methylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine-4-oxide
Clobazam = 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepine 2,4(3H,5H)-dione
Clonazepam = 5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4- benzodiazepin-2-one
Clorazepate = 7-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4- benzodiazepine 3-carboxylic acid

Clotiazepam = 5-(o-chlorophenyl)-7-ethyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-one
Cloxazolam = 10-chloro-11b-(o-chlorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro-oxazolo-[3,2-d] [1,4] benzodia-zepin-6(5H)-one
Delorazepam = 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Diazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Estazolam = 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepine
Ethchlorvynol = ethyl-2-chlorovinylethinylcarbinol
Ethinamate = 1-ethylcyclohexanolcarbamate
Ethyl loflazepate = ethyl-7-chloro-5-(o-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate
Etilamfetamine = dl-N-ethyl-alpha-methylphenylethylamine
Fencamfamine = dl-N-ethyl-3-phenylbicyclo(2,2,1)-heptan-2-amine
Fenproporex = dl-3-[(alpha-methylphenylethyl)amino]propionitrile
Fludiazepam = 7-chloro-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Flunitrazepam = 5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Flurazepam = 7-chloro-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodia-zepin-2-one
Glutethimide = 2-ethyl-2-phenylglutarimide
Halazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Haloxazolam = 10-bromo-11b-(o-fluorophenyl)2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d] [1,4] benzodia-zepin-6(5H)-one
Ketazolam = 11-chloro-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]-oxazinol[3,2d] [1,4] benzo-diazepine-4,7(6H)-dione
Lefetamine = (-)-1-dimethylamino-1,3-diphenylethane
Loprazolam = 6-(o-chlorophenyl)-2,4-dihydro-2-[(4-methyl-1-piperazinyl) methylene]-8-nitro-1H-imi-dazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-one
Lorazepam = 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Lormetazepam = 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-2H-1,4-benzodiaze-pin-2-one
Mazindol = 5-(p-chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo-(2,1-a)-isoindol-5-ol
Medazepam = 7-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine
Mefenorex = dl-N-(3-chloropropyl)-alpha-methylphenethylamine
Meprobamate = 2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate
Mesocarbe = 3-(alpha-methylphenethyl)-N-(phenylcarbamoyl)sydnone imine
Methylphenobarbital = 5-ethyl-1-methyl-5-phenylbarbituric acid
Methyprylone = 3,3-diethyl-5-methyl-2,4-piperidine-dione
Midazolam = 8-chloro-6-(o-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol(1,5-a) (1,4) benzodiazepine
Nimetazepam = 1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Nitrazepam = 1,3-dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Nordazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Oxazepam = 7-chloro-1,3-dihidro-3-hydroxy-5-phenyl-2-H-1,4-benzodiazepin-2-one
Oxazolam = 10-chloro-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo(3,2-d) (1,4) benzodiaze-pin-6(5H)-one
Pentazocine = 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benza-zocin-8-ol
Pentobarbital = 5-ethyl-5-(1-methylbutyl) barbituric acid
Pemoline = 2-amino-5-phenyl-2-oxazolin-4-one
Phendimetrazine = (+)-3,4-dimethyl-2-phenylmorpholine
Phenobarbital = 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid
Phentermine = alpha-alpha-dimethylphenethylamine
Pinazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-1-(2-propynyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

Pipradrol = 1,1-diphenyl-1-(2-piperidyl)-methanol
Prazepam = 7-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Pyrovalerone = dl-1-(4-methylphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone
Secobutabarbital = 5-sec-butyl-5-ethylbarbituric acid
Temazepam = 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Tetrazepam = 7-chloro-5-(cyclohexen-1-yl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
Triazolam = 8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a] [1,4]benzodiazepine
Vinylbital = 5-(1-methylbuthyl)-5-vinylbarbituric acid

25. Influenţarea sistemului eicosanoid

Eicosanoidele - prostaglandine, prostaciclină, tromboxan A_2, leucotriene şi factorul activator plachetar sunt autacoizi din clasa lipidelor, proveniţi din fosfolipidele membranare.

Eicosanoidele sunt derivaţi ai unor acizi graşi polinesaturaţi esenţiali cu 20 de atomi de carbon, îndeosebi ai **acidului arahidonic**. Punctul de plecare al sintezei celulare de eicosanoide constă în activarea prin diferiţi stimuli chimici sau mecanici a unor enzime lipolitice, îndeosebi **fosfolipaza A_2** şi **fosfolipaza C**, care desfac acidul arahidonic din glicerofosfolipidele membranare. In continuare, se produce o cascadă de reacţii metabolice, care se ramifică în 2 căi: a **ciclooxigenazei** şi a **lipooxigenazei** (a se vedea fig. nr. 25.1: Formarea metabolică a eicosanoidelor şi acţiunea inhibitoare a glucocorticoizilor, acidului acetilsalicilic şi antiinflamatoarelor nesteroidiene).

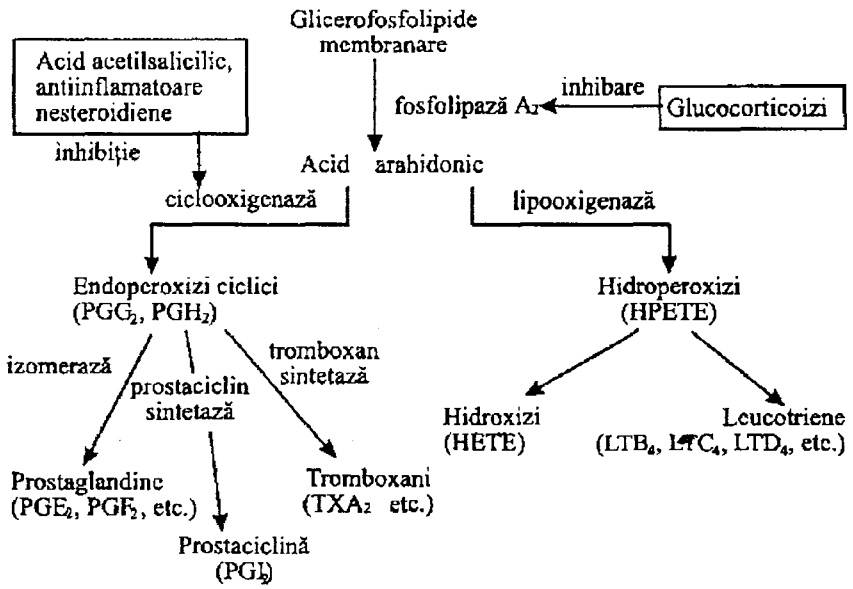


Fig. nr. 25.1: Formarea metabolică a eicosanoidelor şi acţiunea inhibitoare a glucocorticoizilor, acidului acetilsalicilic şi antiinflamatoarelor nesteroidiene

Ciclooxigenaza (COX), o enzimă membranară, determină formarea unor endoperoxizi instabili (PGG_2 şi PGH_2), care apoi formează alţi derivaţi

ciclici - **prostaglandine** (PG), **prostaciclină** şi **tromboxan** (TX). Eicosanoidele ciclice se clasifică în diferite grupe, notate cu litere mari de la A la I pentru prostaglandine, respectiv prostaciclină (PGI_2) şi A sau B pentru tomboxani; aceste grupe sunt caracterizate prin anumite particularităţi ale structurii inelare. Fiecare grupă cuprinde diferite serii, notate cu 1-3, în funcţie de numărul dublelor legături ale celor 2 catene laterale. Cu siguranţă există mai multe tipuri de ciclooxigenază. S-a descris existenţa unei **ciclooxigenaze constitutive**, notată **COX 1** şi a unei **ciclooxigenaze inductibile**, notată **COX 2**. COX 1 funcţionează în permanenţă şi este responsabilă în principal de efectele de menţinere a integrităţii mucoasei digestive şi de efectele asupra agregabilităţii plachetare. COX 2 intră în funcţie numai sub influenţa anumitor stimuli şi este responsabilă în principal de fenomenele de inflamaţie, durere şi febră. Unii autori nu au ezitat să numească COX 1 ciclooxigenaza bună, iar COX 2 ciclooxigenaza rea.

Lipooxigenaza, o enzimă din citosol, transformă acidul arahidonic în derivaţi hidroperoxieicosatetraenoici (HPETE). Aceştia se reduc în analogi hidroxieicosatetraenoici (HETE) sau formează leucotriene - în principal LTB_4, LTC_4 şi LTD_4. Se formează iniţial leucotriena A_4, care se transformă în leucotriene B_4 şi C_4, iar ulterior leucotriena C_4 se transformă în leucotriena D_4. Există mai multe tipuri de lipooxigenază, unele inactive ca atare, dar care pot fi activate prin creşterea concentraţiei calciului intracelular. Astfel este, spre exemplu, lipooxigenaza 5, care poate fi activată de o proteină specifică, numită proteina activatoare a lipooxigenazei 5 (five lipooxigenase activator protein – FLAP).

Eicosanoidele sunt repede inactivate metabolic, plămânii având, în această privinţă, o importanţă majoră. Timpul de înjumătăţire pentru PGE_2 şi PGF_2 este de 36 de secunde.

Eicosanoidele au un spectru larg de acţiuni, diferite calitativ şi cantitativ, în funcţie de compus. Majoritatea prostaglandinelor provoacă vasodilataţie în multe teritorii; prostaciclina are acţiune vasodilatatoare, tromboxanul A_2 are acţiune vasoconstrictoare, LTC_4 şi LTD_4 scad tensiunea arterială, probabil datorită deprimării inimii (prin vasoconstricţie coronariană) şi diminuării volemiei (prin favorizarea exudării plasmei); dozele mari provoacă arterioloconstricţie şi reduc exudarea plasmei; TXA favorizează agregarea plachetară, iar prostaciclina o inhibă. LTB_4 acţionează chimiotactic faţă de leucocitele polimorfonucleare, monocite şi eozinofile. Prostaglandinele F contractă musculatura netedă bronşică, iar prostaglandinele E şi prostaciclinele o relaxează; efectele sunt variabile la astmatici. Musculatura uterului gravid este contractată de prostaglandinele F şi de concentraţiile mici de PGE_2. PGE_2 în doze mari şi prostaciclina relaxează miometrul. Musculatura intestinală este în general contractată. Prostaglandinele E şi prostaciclina inhibă secreţia gastrică de acid clorhidric, cresc secreţia de mucus, ameliorează circulaţia locală, protejează faţa de agresiuni şi favorizează procesele de vindecare a ulceraţiilor, exercitând un „**efect citoprotector**" faţă de mucoasa gastroduodenală. Prostaglandinele influenţează circulaţia renală şi excreţia de electroliţi şi apă. PGE_2 creşte fluxul sanguin renal, măreşte

salureza şi stimulează secreţia de renină. Prostaglandinele E, prostaciclina şi LTB_4 au efect algogen, sensibilizând terminaţiile nervoase pentru durere la diverşi stimuli nociceptivi, mecanici sau chimici.

Efectele eicosanoidelor se datorează acţionării unor **receptori specifici**, cuplaţi cu proteine G. Formarea complexelor eicosanoid - receptor stimulează adenilat ciclaza, cu formare de AMPc (pentru inhibarea agregării plachetare prin prostaciclină) sau fosfolipaza C cu formare de inozitol-trifosfat, diacilglicerol şi creşterea concentraţiei Ca^{2+} (pentru contracţia muşchilor netezi prin unele prostaglandine sau pentru acţiunile leucotrienelor). Receptorii pentru prostaglandine sunt notaţi, de obicei, cu litera P precedată de iniţiala prostaglandinelor care îi activează (spre exemplu receptorii EP pentru PGE, receptorii TP pentru tromboxan, etc).

Eicosanoidele sunt sintetizate în funcţie de nevoie şi nu se depozitează intracelular. Ele sunt factori de reglare şi modulare a unei multitudini de funcţii celulare, intervenind în situaţii fiziologice sau patologice. Astfel, peptidoleucotrienele şi LTB_4, ca şi PGE_2 şi prostaciclina au un rol important în patogenia biochimică a **inflamaţiei** favorizând vasodilataţia, exudarea şi acumularea leucocitelor. Reacţia antigen-anticorp stimulează sinteza diferitelor prostaglandine şi leucotriene; bronhoconstricţia şi reactivitatea crescută timp îndelungat a musculaturii netede bronşice la bolnavii astmatici sunt atribuite formării locale de leucotriene. PGE_2 şi prostaciclina intervin ca autacoizi vasodilatatori locali, în condiţii de vasoconstricţie sistemică, de asemenea, contribuie la menţinerea fluxului sanguin şi funcţiei rinichiului, atunci când circulaţia renală este diminuată (prin acţiunea simpaticului şi a angiotensinei). Interacţiunea plachete-endoteliu vascular, formarea trombusului plachetar sunt controlate de sistemul tromboxan - prostaciclină. Este posibil ca prostaglandinele să favorizeze concepţia uşurând ajungerea spermatozoizilor la ovul; de asemenea, contribuie la susţinerea contracţiilor uterine iniţiate de oxitocină. Prin acţiunea vasodilatatoare, PGE_2 şi prostaciclina, în exces, pot fi cauza persistenţei canalului arterial la nou-născuţi.

Intervenţii medicamentoase la nivelul sistemului eicosanoidelor pot avea implicaţii terapeutice de interes. PGF_2 - **dinoprost** - şi PGE_2 -**dinoprostonă** - sunt folosite ca **ocitocice**, în scopul provocării avortului terapeutic în trimestrul 2 al sarcinii şi în caz de avort incomplet. PGE_1 - **alprostadil** şi prostaciclina - **epoprostenol** - sunt recomandate pentru acţiunea vasodilatatoare, la bolnavii cu **obstrucţie arterială periferică severă**. Injectarea intravenoasă de PGE_1 provoacă erecţie, fiind indicată în cazuri selecţionate de impotenţă. Diferiţi analogi ai PGE_1, cum este **misoprostolul** şi ai PGE_2 -de ex. **enprostil** - sunt folosiţi datorită efectului citoprotector şi de inhibare a secreţiei acide, pentru **profilaxia ulcerului gastroduodenal** în cursul tratamentului îndelungat cu antiinflamatoare nesteroidiene. Prostaciclina poate fi utilă pentru inhibarea agregării plachetare în sistemele de circulaţie extracorporală şi în tratamentul hipertensiunii pulmonare primitive.

Antagonizarea eicosanoidelor poate prezenta, de asemenea, interes terapeutic. Principalele efecte ale acidului acetilsalicilic, respectiv al anti-

inflamatoarelor nesteroidiene în general, sunt atribuite **deficitului de prostaglandine**, secundar **inhibării ciclooxigenazei** de către medicamentele din această clasă; aşa pot fi explicate efectele antiinflamator, analgezic, antipiretic, antiplachetar şi ulcerigen. Au fost sintetizate medicamente **inhibitoare selective ale COX 2**, numite în general **coxibi**. Acestea au efect analgezic, antipiretic şi antiinflamator, dar au mai puţine reacţii adverse digestive. De asemenea, coxibii sunt **lipsiţi de efecte plachetare** (a se vedea 64. Analgezicele, antipireticele şi antiinflamatoarele nesteroidiene). La eficacitatea **glucocorticoizilor** în afecţiunile inflamatorii şi în astmul bronşic contribuie împiedicarea formării de eicosanoide, ca urmare a inhibării fosfolipazei A_2 prin proteinele din sistemul lipocortinei (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii). Inhibarea sistemului leucotrienelor are, de asemenea, interes terapeutic. Astfel eficacitatea **zafirlukast** şi **montelukast** în tratamentul astmului bronşic este datorată **antagonizării receptorilor pentru leucotriene**, iar **zileutonul** este eficace ca antiastmatic datorită capacităţii lui de a **inhiba lipooxigenaza** prin intermediul FLAP (a se vedea 45.6. Antagoniştiii leucotrienelor şi inhibitorii lipooxigenazei).

Factorul activator plachetar (PAF) se formează din fosfatidilcolină. El se formează şi se eliberează din leucocitele polimorfonucleare în cursul fagocitozei particulelor opsonizate, din macrofagele sensibilizate şi din bazofile, ca urmare a reacţiei cu antigenul, din trombocitele stimulate prin trombină. Are acţiune vasodilatatoare (cu excepţia vaselor pulmonare şi a coronarelor, care sunt contractate, în mod caracteristic la doze mari), creşte permeabilitatea capilară şi favorizează exudarea, induce agregarea plachetară, cu formare şi eliberare de tromboxan, provoacă acumularea neutrofilelor, apoi a mononuclearelor, cu agregarea lor, stimulează formarea şi eliberarea de eicosanoide. Are efect spasmogen la nivelul bronhiilor, intestinului şi uterului. Este algogen la concentraţii mari.

Efectele PAF sunt datorate acţionării unor receptori membranari specifici, cu activarea fosfolipazei C şi a sistemului fosfatidil inozitol, şi cu activarea fosfolipazei A_2 şi, corespunzător, desfacerea acidului arahidonic şi sinteza de prostanoizi. În cazul plachetelor, formarea complexului PAF-receptor permite exprimarea unor proteine membranare responsabile de aderarea plachetelor la endoteliu.

PAF este un factor important în apariţia fenomenelor inflamatorii, fiind produs de celulele inflamatorii şi provocând local congestie, edem, infiltraţie celulară şi durere. De asemenea, intervine în fenomenele alergice. În astmul bronşic contribuie la procesul obstructiv prin bronhoconstricţie, edem al mucoasei, hipersecreţie de mucus şi hiperreactivitate bronşică. Participă la procesul de trombază, în special la iniţierea trombozei arteriale, graţie favorizării procesului de agregare plachetară.

Implicarea PAF în inflamaţie, astm, în agregarea plachetară arată interesul posibil al antagoniştilor specifici. Eficacitatea cromoglicatului în astmul alergic este atribuită în parte şi unui asemenea mecanism de acţiune. De asemenea, efectul antiinflamator al glucocorticoizilor, ca şi beneficiul lor terapeutic în astm sunt datorate în parte inhibării formării PAF.

26. Histamina şi antihistaminicele

Histamina, imidazoletilamina, este o amină biogenă care se găseşte în ţesuturile animale, în unele plante, bacterii, ca şi în multe veninuri şi secreţii iritante. La om, o cantitate mare este conţinută în plămâni, piele şi mucoasa gastrointestinală. Histamina endogenă rezultă prin decarboxilarea histidinei, reacţie catalizată de o enzimă specifică histidindecarboxilaza.

Majoritatea histaminei este formată în mastocite şi în leucocitele bazofile, unde se găseşte depozitată în formaţiuni granulare (împreună cu heparină şi ATP). Cantităţi mai mici se formează în alte celule - epiderm, mucoasa gastrică, în anumiţi neuroni şi în ţesuturile care se dezvoltă repede; această histamină are un turnover rapid şi este secretată pe măsura formării. Histamina ingerată sau cea provenită de la bacteriile intestinale este repede epurată în organism.

Principalele căi de metabolizare a histaminei la om constau în: N-metilare, urmată în parte de dezaminare oxidativă (sub influenţa MAO), cu formare de acid N-metilimizadol acetic; dezaminare oxidativă (sub influenţa DAO), cu formare de acid imidazol acetic, care este în parte ribozoconjugat. Metabolizarea se face repede, ceea ce explică durata scurtă a acţiunii. În cazul administrării orale amina este practic în întregime inactivată de către flora intestinală (se formează N-acetilhistamină), în mucoasa intestinului şi la primul pasaj hepatic.

Funcţiile histaminei nu sunt bine precizate. Ea intervine cu certitudine ca stimulator al secreţiei gastrice (împreună cu acetilcolina vagală şi cu gastrina). Funcţionează probabil ca factor de reglare locală a microcirculaţiei. I se atribuie, de asemenea, un rol de favorizare a proceselor anabolice ale creşterii şi reparării tisulare. Stimulează terminaţiile senzitive responsabile de prurit şi durere. Există dovezi indirecte privind existenţa unor sinapse histaminergice în creier.

Histamina are acţiuni circulatorii importante. Introdusă intravenos, la om, provoacă congestia pielii, mai ales la nivelul capului şi trunchiului, tendinţă la hipotensiune şi tahicardie reflexă, cefalee pulsatilă. Dozele mari scad marcat presiunea arterială prin vasodilataţie şi hipovolemie, determinând o stare de şoc. Histamina produce dilataţia marcată a arteriolelor terminale şi a venulelor postcapilare şi constricţia slabă a arteriolelor şi venulelor ceva mai largi. Permeabilitatea capilară creşte şi o cantitate sporită de lichid trece în afara vaselor. Acţiunea, de altfel slabă, de stimulare a secreţiei medulosuprarenale, se manifestă, la bolnavii cu feocromocitom, prin creşterea presiunii arteriale la injectarea intravenoasă de histamină. Introducerea intradermică provoacă durere, prurit şi dezvoltă rapid o reacţie vasculară caracteristică „tripla reacţie" (descrisă de Lewis), asemănătoare papulei urticariene; la locul injectării apare,

datorită dilatației directe a arteriolelor și venulelor mici, o pată roșie circulară; aceasta este repede înlocuită printr-o papulă, formată prin transudarea lichidului din capilarele permeabilizate, înconjurată de o areolă roșie neregulată, datorită dilatației arteriolare prin reflex de axon.

Histamina provoacă bronhoconstricție, efect slab la omul normal. Astmaticii sunt extrem de sensibili la această acțiune, doze foarte mici provocând dispnee marcată.

O altă acțiune importantă constă în stimularea secreției gastrice de acid clorhidric și pepsină.

Efectele histaminei se datorează acționării unor receptori specifici, aparținând la trei subtipuri: H_1, a căror stimulare este responsabilă de bronhoconstricție și vasodilatație; H_2, care provoacă hipersecreție gastrică de acid clorhidric și, în oarecare măsură, vasodilatație; H_3, care funcționează ca autoreceptori presinaptici cu funcție inhibitorie la nivelul unor terminații histaminergice din sistemul nervos central. Anumiți compuși, înrudiți chimic cu histamina, stimulează specific receptorii H_1 (2-metilhistamina) sau receptorii H_2 (4-metilhistamina). Ca mecanism intim, acționarea receptorilor H_1 implică activitatea sistemului fosfatidilinozitol/Ca^{2+}, iar cea a receptorilor H_3 inhibarea adenilat ciclazei și se interpun și proteine G reglatoare. Pentru anumite efecte, mecanismele intime sunt complexe, în cazul vasodilatației, de exemplu, acționarea receptorilor H_1 stimulează, secundar, producerea locală de factor endotelial relaxant (EDRF) și de prostaciclină, care contribuie la relaxarea musculaturii netede vasculare.

Agresiunile fizice sau chimice pot determina eliberarea de histamină, cu fenomene patologice locale sau generale. Histamina este unul dintre principalii mediatori chimici ai alergiilor de tip I sau anafilactice (alături de substanța lent reactivă a anafilaxiei, bradikinină, prostaglandine), fiind eliberată de mastocite prin reacția antigen-anticorp. Manifestările clinice ale acestui tip de alergie - urticarie, edem angioneurotic, rinită seroasă, bronhospasm cu dispnee, șoc anafilactic - sunt datorate, cel puțin în parte, histaminei. Eliberarea histaminei prin reacția antigen-anticorp este atribuită activării unor proteaze, micșorării sintezei de AMPc, creșterii concentrației ionilor de calciu din citoplasmă sau activării metabolismului acidului arahidronic.

O serie de substanțe sunt capabile să elibereze histamina. Așa reacționează unele medicamente - morfină, tubocurarină, polimixine, dextrani etc.; de asemenea, unele polipeptide bazice, proteine, ca și diferite enzime proteolitice, veninuri, endotoxine bacteriene. Acestea pot produce fenomene de tip histaminic, ca bronhospasm, hipotensiune, uneori severe.

Histamina este puțin folosită clinic. Ea poate fi utilă pentru testarea capacității secretorii acide a stomacului.

Antihistaminicele (btocante H_1) sunt folosite în unele reacții alergice de tip I, unde acționează prin blocarea receptorilor histaminergici, cu împiedicarea consecutivă a acțiunilor H_1 ale histaminei eliberate prin reacția antigen-anticorp.

Reacțiile alergice şi alte stări patologice înrudite, de felul bolilor autoimune, pot fi combătute printr-o serie de medicamente aparținând diferitelor grupe farmacodinamice.

Substanțele citotoxice, din categoria chimioterapicelor anticanceroase, deprimă procesul imun, ca urmare a inhibării proliferării limfocitare determinate de stimulul antigenic. Ele au un potențial toxic mare, fiind rezervate unor boli autoimune şi pentru profilaxia rejetului de grefă.

Inhibitoarele degranulării mastocitelor, de felul cromoglicatului disodic şi al ketotifenului, împiedică eliberarea histaminei şi altor autacoide din mastocite prin reacția antigen-anticorp. Ele acționează mai ales la nivelul plămânului şi sunt utile pentru profilaxia de durată a crizelor de astm bronşic alergic.

Glucocorticoizii sunt foarte eficace față de un spectru larg de reacții alergice şi autoimune. Efectul lor se datorează, în principal, combaterii efectelor alergice prin acțiunea antiinflamatorie şi antilimfokinică.

Antagoniştii fiziologici ai histaminei şi ai altor autacoide, care mediază reacția alergică, ocupă un loc însemnat în tratamentul reacțiilor alergice de tip I. Exemplul cel mai cunoscut este adrenalina, medicament esențial în tratamentul şocului anafilactic, de asemenea indicată pentru combaterea crizelor de astm bronşic.

Antihistaminicele clasice, cunoscute sub denumirea de blocante H_1, sunt compuşi de sinteză care blochează receptorii histaminei. Ele trebuie deosebite de o altă grupă de antihistaminice, introduse în terapeutică în ultimii ani - blocantele H_2, de felul cimetidinei şi ranitidinei - care împiedică efectele excitosecretorii gastrice ale histaminei, fiind indicate pentru tratamentul bolii ulceroase.

Structura chimică a antihistaminicelor blocante H_1 cuprinde o catenă etilenamino (liberă sau încadrată într-un ciclu), prezentă şi în molecula histaminei. După nucleul lor de bază, aceste antihistaminice se pot clasifica în: etilendiamine, etanolamine, arilalkilamine, imidazoline, fenotiazine, piperazine şi piperidine.

Antihistaminicele blocante H_1 împiedică efectul bronhoconstrictor şi stimularea altor mușchi netezi de către histamină. Reacția exagerată a astmaticilor la histamină este atenuată. Efectele circulatorii - permeabilizarea capilarelor şi, în mare parte, vasodilatația la nivelul microcirculației sunt, de asemenea, inhibate, ceea ce se traduce prin protejarea parțială față de hipotensiunea histaminică şi prin împiedicarea triplei reacții la injectarea intradermică de histamină.

Efectul antihistaminic are drept consecințe protecția parțială sau totală față de unele simptome ale reacțiilor alergice de tip I, care implică eliberarea de histamină. Eficacitatea față de diferitele manifestări clinice ale acestui tip de alergie este variabilă, în funcție de ponderea histaminei (față de alți autacoizi eliberați) în generarea fenomenelor patologice respective, ca şi de măsura în care acțiunile histaminei sunt de tip H_1. La om, antihistaminicele sunt, de

regulă, deplin eficace față de edemele alergice, influențează limitat hipotensiunea de natură anafilactică şi nu împiedică accesul de astm bronşic alergic (bronhoconstricția în astmul alergic este atribuită, în principal, substanței lent reactive a anafilaxiei, eliberate prin reacția antigen-anticorp).

Majoritatea antihistaminicelor au proprietăți sedative de intensitate variabilă, în funcție de medicament şi de bolnav. Antihistaminicele aparținând celei de a 2-a generații sunt lipsite de efect sedativ. Parte dintre antihistaminice sunt antivomitive, active, mai ales, în răul de mişcare. Unele au proprietăți antitusive. Majoritatea au efecte anticolinergice periferice şi centrale. Efectul anestezic local este evident pentru câteva dintre aceste medicamente.

Antihistaminicele se absorb bine din intestin, fiind eficace pe cale orală. Proprietățile farmacocinetice variază cu compusul. În general, sunt epurate predominant prin metabolizare. Durata efectului, pentru dozele terapeutice, este obişnuit de 4 - 6 ore, pentru unele, se prelungeşte până la 24 de ore.

În condiții clinice, antihistaminicele sunt eficace într-o serie de afecțiuni alergice, mai ales când acestea se manifestă acut, prin procese exudative. Beneficiul este simptomatic şi paleativ, efectul fiind limitat numai la una din componentele patogenice ale alergiei - acțiunea histaminei asupra structurilor efectoare (mai exact asupra receptorilor H_1). Rezultate bune se obțin în rinitele şi conjunctivitele din cadrul febrei de fân şi polinozei şi în urticarie, mai ales cea acută. Pruritul cutanat poate fi atenuat, la aceasta contribuind şi efectul sedativ. Edemul laringian şi edemul Quincke justifică tratamentul antihistaminic atunci când sunt moderate; în formele grave este obligatorie injectarea de adrenalină, eventual de glucocorticoizi, antihistaminicul injectat intravenos reprezentând doar o medicație adjuvantă. Şocul anafilactic impune, de asemenea, injectarea de adrenalină şi glucocorticoizi, eficacitatea antihistaminicelor fiind slabă. Alte indicații sunt reprezentate de fenomenele histaminice provocate de către medicamentele histaminoeliberatoare, de înțepăturile de insecte, ca şi de atingerea unor plante.

Antihistaminicele cu acțiune sedativă marcată pot fi utilizate în stările de neliniște şi agitație, ca şi pentru uşurarea instalării somnului. Unele medicamente din această grupă sunt indicate pentru combaterea vomei şi a răului de mişcare; de asemenea, pot fi utile în diferite tulburări vestibulare, de felul bolii Meniere şi vertijelor.

Antihistaminicele sunt, de obicei, bine suportate. Sedarea şi somnolența pot apărea uneori ca efecte nedorite. Cele cu efect sedativ intens trebuie evitate în tratament ambulator, în timpul zilei, de unde denumirea de „antihistaminice de noapte"; ele pot provoca diminuarea performanțelor, senzație de oboseală şi potențează efectul deprimant al băuturilor alcoolice.

Diferite medicamente antihistaminice au eficacitate asemănătoare. Răspunsul individual variabil, ca şi necesitatea de a alege între compuşii mai mult sau mai puțin sedativi, cu efect de durată mai scurtă sau mai lungă, explică gama largă de medicamente din această grupă.

Prometazina (derivat de fenotiazină înrudit cu neurolepticele) are efecte antihistaminice ce se instalează relativ lent şi sunt durabile, menţinându-se 12 ore sau mai mult. Are acţiune sedativă marcată, este un antivomitiv eficace, are oarecare acţiune anticolinergică şi antiserotoninergică, este anestezic local şi analgezic. În afecţiunile alergice se administrează oral 25 mg seara la culcare, alteori este necesară adăugarea a încă 1-2 doze a 25 mg în cursul zilei (la mese), în cazurile de urgenţă, se introduc 50 mg intramuscular sau în perfuzie intravenoasă (sub formă de clorhidrat). Este folosită ca medicaţie preanestezică, 50 mg intramuscular. Se poate utiliza ca sedativ şi pentru combaterea insomniei, 25 - 50 mg seara. Este indicată în răul de mişcare, în administrare orală, înaintea călătoriei sau, la nevoie, pe parcursul acesteia, la intervale de 12 ore. De asemenea, este utilă ca antivomitiv, injectat intramuscular sau administrat oral. Ca reacţii adverse poate produce sedare excesivă. Este contraindicată la şoferi şi la cei care mânuiesc maşinile. Consumul băuturilor alcoolice trebuie evitat.

Cloropiramina (o etilendiamină) are efect sedativ mai slab.

Clemastina (o etanolamină) are potentă mare şi efect prelungit. Este sedativ şi anticolinergic.

Cetirizina (o piperazină), **astemizolul, loratadina, terfenadina** (compuşi piperidinici) sunt antihistaminice active de a 2-a generaţie, caracterizate prin efect de lungă durată - se administrează o dată/zi - şi prin lipsa efectelor sedativ şi anticolinergic.

27. Influenţarea altor sisteme autacoide

În această grupă sunt incluse o serie de substanţe biologic active care intervin în diverse procese fiziologice sau patologice, precum şi antagoniştii acestora.

Ele se formează prin procese metabolice la nivelul diverselor structuri şi acţionează de regulă local. Unele din acestea însă pot pătrunde în circulaţie şi să producă efecte la distanţă de locul formării. Termenul de autacoid se referă tocmai la faptul că acţionează la locul de formare. O altă denumire a acestor substanţe este cea de hormoni locali. S-au mai numit şi substanţe autocrine, termenul având semnificaţia că acţionează asupra structurilor care le-au format, sau substanţe paracrine, termenul având semnificaţia că acţionează asupra structurilor din vecinătatea celor care le-au format. Probabil că termenul de autacoizi este cel mai potrivit. În orice caz, ele reprezintă un sistem de reglare al organismului care poate fi interferat prin medicamente.

27.1. Serotonina şi antiserotoninicele

Serotonina (5-hidroxitriptamina) este o amină derivată de indol, larg răspândită în ţesuturile vegetale, animale şi în veninuri. La om se formează din triptofan prin hidroxilare şi decarboxilare. Se găseşte mai ales la nivelul peretelui intestinal, sistemul nervos central şi în plachete. Este catabolizată prin dezaminare oxidativă (catalizată de MAO), apoi dehidrogenare, rezultând acid 5-hidroxiindolacetic.

Serotonina acţionează ca autocoid, în periferie. Ea intervine în diverse procese fiziologice şi fiziopatologice. Se găseşte în celulele enterocromafine din mucoasa intestinală, controlând stimulator peristaltismul intestinal. Sindromul provocat de carcinoid - tumoră cu celule enterocromafine - se manifestă prin diaree şi colici, bronhonstricţie, vasodilataţie cu congestie, edeme. Aceste fenomene, atribuite excesului de serotonină, pot fi combătute prin metisergidă, un antagonist $5\text{-}HT_2$ serotoninergic. Plachetele captează serotonină şi o eliberează în cadrul procesului de agregare. Serotonina eliberată din plachete în anumite condiţii patologice poate fi cauză de vasoconstricţie în ateroscleroză, sindromul Raynaud şi unele forme de hipertensiune esenţială.

Serotonina funcţionează şi ca neurotransmiţător în sistemul nervos central, având funcţii importante: intervine în producerea somnului, în unele procese mintale şi afective, în funcţiile motorii şi senzitivo-senzoriale, în termoreglare,

în reglarea presiunii arteriale, în actul vomei, în funcțiile hormonale ale hipotalamusului.

Efectele farmacologice ale serotoninei sunt complexe şi variază cu specia. La om, stimulează peristaltismul intestinal şi produce colici şi diaree, provoacă hipotensiune şi tahicardie, bronhoconstricție şi dispnee. Aceste fenomene apar, sub formă de crize, în carcinoidoza intestinală cu celule argentafine secretorii de serotonină.

Serotonina acționează asupra unor receptori specifici, provocând efectele caracteristice. Au fost descrise 4 tipuri de receptori serotoninergici, notați cu 5-HT_1-5-HT_4; receptorii 5-HT_1 sunt clasificați în 4 subtipuri - 5-HT_{1A-D}. Acționarea receptorilor serotoninergici 5-HT_{1A} determină creşterea conductanței pentru clor sau pentru potasiu (prin intermediul unei proteine reglatoare G), cu consecințe inhibitorii. În cazul receptorilor 5-HT_{1C} se produce stimularea fosfolipazei C (tot prin intermediul unei proteine G), cu implicarea consecutivă a sistemului mesager fosfatidilinozitol/calciu. Acționarea receptorilor 5-HT_2 şi 5-HT_3 provoacă fenomene excitatorii, atribuite blocării canalelor potasiului pentru primii, respectiv creşterii conductanței cationice, pentru ultimii.

Metisergida (compus de sinteză asemănător cu alcaloizii din secara cornută şi cu lisergida) este un agonist serotoninergic parțial. Dozele mici provoacă vasoconstricție carotidiană (prin acțiune agonistă la nivelul receptorilor serotoninici de la nivelul vaselor), fiind indicate pentru profilaxia acceselor migrenoase. La bolnavii cu carcinoid (tumoră secretoare de serotonină) realizează beneficiu simptomatic prin acțiune antagonistă. Provoacă frecvent efecte nedorite. Administrarea îndelungată poate fi cauză de fibroză retroperitoneală (probabil ca urmare a vasoconstricției prelungite), care evoluează uneori spre obstrucție ureterală; pentru a evita acest accident grav, se recomandă ca tratamentul de durată (necesar pentru profilaxia migrenei) să fie întrerupt prin pauze. Metisergida este contraindicată în sarcină (are acțiune ocitocică) şi în afecțiunile vasculare (provoacă vasoconstricție).

Ergotamina şi **ciproheptadina** interferă, de asemenea, sistemul serotoninergic. Ergotamina acționează ca agonist parțial iar ciproheptadina ca antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT_2. Ambele substanțe sunt utile ca antimigrenoase, ergotamina fiind utilă mai ales pentru combaterea crizelor acute iar ciproheptadina ca tratament profilactic al crizelor.

Sumatriptanul, substanță care acționează ca agonist al receptorilor 5-$HT_{1B/1D}$, este şi acesta util pentru tratamentul crizelor migrenoase.

Buspirona este un compus care acționează ca agonist parțial la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT_{1A} şi care este util ca anxiolitic (a se vedea 19. Anxioliticele).

Ondansetronul, un antagonist al receptorilor 5-HT_3, este folosit ca antiemetic mai ales pentru combaterea vomei produsă de medicația citostatică.

27.2. Kininele

Kininele sunt un grup de peptide vasoactive care se formează în plasmă şi în ţesuturi din **kininogeni** sub acţiunea enzimatică a **kalicreinelor**. Kinogenii sunt prezenţi în plasmă sub 2 forme: un kininogen cu greutate moleculară mare şi altul cu greutate moleculară mică; tisular este prezent cel cu greutate moleculară mică.

Kalicreinele sunt enzime glicoproteice prezente în plasmă şi diferite ţesuturi, inclusiv pancreas, intestin, rinichi, glande salivare şi sudoripare.

Există 2 kinine principale: **kalidina**, care se formează din kininogenul cu greutate moleculară mică sub acţiunea kalicreinelor tisulare şi **bradikinina**, care se formează din kininogenul cu greutate moleculară mare, sub acţiunea kalicreinei plasmatic. Kininele sunt transformate rapid (t ½ <15 secunde), în fragmente peptidice inactive, de 2 kininaze, **kininaza I** şi **kininaza II**. Kininaza II este prezentă în plasmă şi în celulele endoteliului vascular şi este identică cu enzima de conversie a angiotensinei I.

Kininele au efect **arteriolodilatator** şi **venoconstrictor**. Arteriolodilataţia poate fi provocată prin efectul relaxant direct asupra musculaturii netede arteriolare sau mediate prin factorul de relaxare endotelial (monoxidul de azot) şi prostaglandine vasodilatatoare (PGE_2, PGI_2) a căror eliberare este favorizată de kinine. Venoconstricţia poate fi determinată prin stimulare directă sau prin eliberare de $PGF_{2\alpha}$. Dilataţia arteriolară produsă determină creşterea fluxului sanguin în patul capilar, favorizând astfel transvazarea şi apariţia **edemelor**. Acest efect este favorizat şi de creşterea presiunii venoase consecutiv venoconstricţiei. Kininele joacă un rol important în procesul **inflamator**, participarea lor fiind dovedită în manifestările de rinită, în inflamaţia gutoasă, în fenomenele inflamatorii ale şocului endotoxinic. Kininele au proprietăţi **algogene** prin stimularea aferenţelor nociceptive tegumentare şi viscerale. Se atribuie kininelor, în plus, funcţie **reglatoare** a **motilităţii gastrointestinale** şi a activităţii secretorii salivare, pancreatice şi a altor glande exocrine.

Efectele kininelor sunt datorate acţiunii a 3 tipuri de **receptori membranari**, notaţi $B_{1\text{-}3}$ şi, în special acţionării receptorilor B_2. Aceştia fac parte din familia **receptorilor cuplaţi cu proteine G**. Consecutiv legării de receptorul specific, kininele declanşează activarea unor sisteme de mesageri secunzi (diferite în funcţie de ţesut): stimulează fosfolipaza C, fosfolipaza A_2, adenilatciclaza şi formarea de monoxid de azot.

Influenţarea medicamentoasă a sistemului kininelor este, deocamdată, de importanţă limitată. **Inhibitorii enzimei de conversie** favorizează acumularea de bradikinină graţie inhibării kininazei II (a se vedea 41. Antihipertensivele).

Aprotinina, o polipeptidă tisulară, **inhibă** kalicreinele şi alte enzime proteolitice şi este utilizată cu rezultate discutabile în tratamentul pancreatitei acute.

27.3. Angiotensina

Sub denumirea de "angiotensină" se înțelege de obicei la **angiotensina II**, octapeptidă activă biologic, desprinsă din angiotensina I, care, la rândul ei, se formează din angiotensinogen, sub acțiunea reninei. **Renina** este o protează de origine renală care catalizează reacția de desfacere a decapeptidei angiotensină I din angiotensinogen (glicoproteină de origine hepatică). Rata la care renina este secretată de rinichi reprezintă determinantul primar al activității sistemului renină-angiotensină.

Renina este sintetizată la nivelul aparatului juxtaglomerular, iar secreția ei este stimulată de scăderea presiunii de perfuzie renală (prin intermediul unui receptor de presiune, situat cel mai probabil la nivelul arteriolei aferente); de scăderea concentrației urinare de clorură de sodiu la nivelul tubului contort distal (prin intermediul unui chemoreceptor din macula densa); de stimularea simpatică (prin intermediul β_1 receptorilor).

Angiotensina II, vasopresina și hiperkaliemia scad secreția de renină.

Angiotensina I (inactivă biologic) este transformată în **angiotensină II** (octapeptidă) activă sub acțiunea **enzimei de conversie** (EC, peptidil dipeptidaza, aceeași enzimă cu cea denumită în alt context kininaza II) (a se vedea 27.2. Kininele). EC, care participă și la inactivarea bradikininei, este larg răspândită în organism, localizată pe suprafața luminală a celulelor endoteliale vasculare. În prezent este cunoscut faptul că există și alte căi metabolice de formare a angiotensinei II, dependente de alte enzime – proteaze serice, decât EC și a căror importanță este deocamdată insuficient clarificată. Angiotensina II are un timp de înjumătățire de 15 – 60 secunde, fiind rapid metabolizată în fragmente peptidice de către angiotensinaze.

Angiotensina II acționează prin intermediul **receptorilor membranari specifici**. Au fost descrise 2 tipuri de receptori ai angiotensinei II, notați $\mathbf{AT_1}$ și $\mathbf{AT_2}$, larg răspândiți în organism. Majoritatea efectelor sunt datorate activării receptorilor $\mathbf{AT_1}$, cu stimularea, prin intermediul **proteinelor** $\mathbf{G_q}$ a sistemului fosfolipază C – inozitol trifosfat - diacilglicerol și creșterea consecutivă a concentrației intracelulare de calciu. Astfel este explicată contracția mușchiului neted. În alte țesuturi stimularea AT_1 determină inhibarea adenilat ciclazei, cu scăderea cantității de AMPc.

Angiotensina II determină **arterioloconstricție**, fiind practic cel mai puternic agent presor endogen (de cca. 40 de ori mai puternic decât noradrenalina). Efectul este atât **direct**, cât și prin **creșterea influenței simpatice vasomotorii**. La nivel corticosuprarenal, angiotensina II **stimulează direct sinteza de aldosteron**, contribuind astfel la reglarea echilibrului hidroelectrolitic și, odată în plus, a tensiunii arteriale. La nivel **renal** angiotensina II determină **vasoconstricție** (crește presiunea intraglomerulară), **creșterea reabsorbției de sodiu** în tubul contort proximal și **inhibarea secreției de renină**. Angiotensina II stimulează ingestia de apă (efect **dipsogen**) și stimulează secreția de ACTH și vasopresină.

În afara sistemului renină – angiotensină cu funcție endocrină, există astfel de sisteme şi la nivel local, **tisular**. Astfel, angiotensina II este **factor mitogen** pentru **celulele musculare cardiace** şi **vasculare**, contribuind, dacă este prezentă în exces, la procesul de **remodelare vasculară** şi **miocardică** şi favorizând hipertrofia ventriculului stâng.

Influențarea prin medicamente a sistemului renină – angiotensină se face pentru a scădea efectele nefavorabile ale excesului de angiotensină II. Astfel, efectele angiotensinei II sunt scăzute (direct sau indirect) prin: β_1 blocante (de tip Propranolol, Atenolol, Metoprolol) – care inhibă secreția de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular; prin inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril, Enalapril) care scad rata de transformare a angiotensinei I în angiotensină II; prin antagonişti ai receptorilor pentru angiotensina II – Saralazina antagonist neselectiv, şi sartanii (Losartan, Valsartan, etc) antagonişti selectivi AT_1, care blochează specific acțiunile angiotensinei II.

Toate aceste medicamente au efect hipotensor şi sunt utilizate (mai puțin saralazina – utilizată rar doar pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale cu activitate reninică plasmatică crescută) în tratamentul hipertensiunii arteriale (a se vedea 41. Antihipertensivele).

27.4. Monoxidul de azot

Monoxidul de azot – NO - , cunoscut şi sub denumirea de factor endotetial relaxant sau *endothelial derived relaxing factor* – EDRF, este sintetizat în celulele endoteliului vascular şi în alte celule (neuroni, plachete, celule pancreatice beta, macrofage, neutrofile).

Monoxidul de azot format de endoteliul vascular acționează paracrin, provocând vasodilatație marcată, inhibând funcțiile plachetare şi împiedicând proliferarea celulelor musculare netede vasculare. La nivelul molecular a fost descrisă o stimulare a guanilat ciclazei, cu creşterea cantității de GMP_C.

Acțiunea vasodilatatoare a acetilcolinei, ATP-ului, bradikininei se exercită prin intermediul monoxidului de azot. De asemenea, nitrații organici formează în organism monoxid de azot, responsabil de acțiunea lor vasodilatatoare.

Monoxidul de azot, a cărui sinteză este indusă în macrofage şi neutrofile de către unele citokine, contribuie la citotoxicitatea acestor celule față de tumori, germeni bacterieni şi virusuri.

27.5. Endotelinele

Endotelinele sunt peptide produse în organism plecând de la precursori polipeptidici (preproendoteline) care sunt tranformați în proendoteline şi apoi în endoteline sub acțiunea enzimei de conversie a endotelinei. Actual au fost identificate 3 izopeptide de acest tip numite endotelina 1–3 (ET-1–3). Enzima de conversie a endotelinei se găseşte la nivelul a numeroase structuri ale oraganismului (celule endoteliale vasculare, sistem endocrin, sistem nervos,

aparat de reproducere, etc.). La nivelul vaselor sanguine endotelina produce vasoconstricție, prin acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare, precedată, în anumite condiții, de vasodilatație datorată eliberării de monoxid de azot. Efectul vasoconstrictor al endotelinei este mult mai intens decât cel al noradrenalinei (de aproximativ 100 de ori). Pe lângă efectele vasculare endotelinele mai produc creşterea contractilității miocardice, bronhoconstricție şi constricție traheală, contracția musculaturii intrestinale, contracția uterului, eliberare de hormon natriuretic atrial, proliferarea celulelor musculare netede, etc. De asemenea, endotelinele au un rol important în procesele de organogeneză (mai ales în formarea aparatului respirator şi cardiovascular).

Efectele endotelinelor sunt datorate acționării unor receptori specifici. Sunt descrise 3 subtipuri de receptori endotelinici notați ET_{A-C}. ET_A sunt cuplați cu proteine G_s şi G_q şi la nivel vascular produc vasoconstricție. ET_B sunt cuplați cu proteine G_i sau G_q şi la nivel vascular produc vasodilatație prin creşterea formării şi eliberării de monoxid de azot sau a diferite prostaglandine.

Afinitatea diferitelor endoteline pentru subtipurile receptoare este diferită. De asemenea, distribuția tisulară a diferitelor subtipuri receptoare este foarte diferită.

Bosentanul este un antagonist al receptorilor endotelinei de tip ET_A şi ET_B, având o afinitate mai mare pentru receptorii ET_A. Medicamentul este actual aprobat pentru utilizare terapeutică în hipertensiunea arterială pulmonară primitivă şi în hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu sclerodermie, fără patologie interstițială semnificativă asociată. Administrat la gravide poate determina malformații congenitale.

28. Glucocorticoizii şi mineralocorticoizii

Corticosuprarenala secretă glucocorticoizii în *zona fasciculata* a glandei, mineralocorticoizii, din *zona glomerulosa* şi hormonii sexuali din *zona reticularis*. Secreţia corticosuprarenală de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi este controlată sistemul hipotalamo-hipofizar prin intermediul corticotrofinei şi al hormonului de eliberare a corticotrofinei. În continuare vor fi prezentate modalităţile de influenţare farmacologică a acestui sistem prin hormoni folosiţi ca medicament, analogi ai hormonilor şi medicamente care influenţează activitatea acestor hormoni.

28.1. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenali naturali şi analogi de sinteză ai acestora, cu acţiuni importante asupra metabolismului glucidic şi proteic şi cu proprietăţi antiinflamatorii marcate.

Principalul glucocorticoid natural este hidrocortizonul sau cortizolul. Cortizonul este un metabolit al acestuia, care se produce în cantităţi mici în organism.

Secreţia de glucocorticoizi este controlată de sistemul hipotalamohipofizar prin intermediul corticotrofinei şi al hormonului de eliberare a corticotrofinei. Glucocorticoizii în exces inhibă secreţia celor 2 hormoni, ceea ce are drept rezultat micşorarea secreţiei de hidrocortizon; deficitul de glucocorticoizi stimulează secreţia de hormon eliberator al corticotrofinei şi de corticotrofină.

Atât hormonii naturali cât şi o serie de analogi de sinteză ai acestora prezintă o multitudine de efecte asupra organismului manifestate mai ales dacă se administrează doze mai mari decât cele fiziologice, numite de obicei doze farmacologice.

Glucocorticoizii au **efecte antiinflamatorii** intense, indiferent de stimulul provocator al inflamaţiei – agenţi fizici, chimici sau biologici (infecţii, reacţii alergice), fiind activi în toate fazele inflamaţiei: exsudativă, necrotică, proliferativă. Se acumulează în ţesutul inflamat, inhibă migrarea leucocitelor şi procesul de fagocitoză, stabilizează capilarele şi le împiedică permeabilizarea, scad formarea edemului local şi menţin reactivitatea vaselor la catecolamine. În fazele târzii ale inflamaţiei, fenomenele de regenerare sunt întârziate – scade numărul şi proliferarea fibroblaştilor, formarea colagenului este perturbată, proliferarea capilarelor este limitată.

Glucocorticoizii au **efecte antialergice** marcate indiferent de stimulul provocator. Sunt eficace şi în **combaterea unor manifestări alergice**, prin efectul imunosupresor şi acţiunea antiinflamatorie. Pot fi inhibate reacţii de tip anafilactic, reacţii prin complexe imune circulante, reacţii de tip întârziat (reacţia la tuberculină, rejetul grefelor, teste de hipersensibilitate întârziată in vitro). Glucocorticoizii deprimă predominant imunitatea mediată celular; inhibă eliberarea de către limfocitele T activate a interleukinei 2 şi acţiunea acesteia de stimulare a limfocitelor T activate şi posibil a limfocitelor citotoxice; inhibă eliberarea interleukinei 1 şi a factorului de necroză tumorală de către monocitele activate prin antigen; micşorează proliferarea limfocitelor T şi inhibă inflamaţia generată de reacţia antigen-anticorp. O contribuţie majoră la efectul antialergic o are şi acţiunea antiinflamatorie.

Glucocorticoizii au **proprietăţi limfolitice**: produc tulburări metabolice la nivelul celulelor limfatice, cu diminuarea sintezei proteice, dezintegrarea nucleului şi revărsarea citoplasmei. Sunt mai vulnerabile limfocitele din zona corticală a timusului, foliculii germinativi ai ganglionilor limfatici şi ai splinei şi limfocitele circulante. Limfocitele sensibilizate sunt puţin influenţate. Glucocorticoizii provoacă limfopenie evidentă dar trecătoare datorată, în mare parte, redistribuirii acestor elemente figurate din sânge către ţesutul limfoid. Sub acţiunea glucocorticoizilor scade numărul monocitelor, eozinofilelor şi bazofilelor din sânge, datorită redistribuirii şi creşte numărul neutrofilelor, atât prin sporirea trecerii din măduva hematopoietică către sânge, cât şi prin micşorarea migrării dinspre sânge spre ţesuturi. Leucocitoza poate pune uneori probleme dificile de diagnostic. Creşte şi numărul hematiilor precum şi concentraţia hemoglobinei; durata vieţii hematiilor este prelungită.

Glucocorticoizii au **acţiuni metabolice** importante, fiind esenţiali pentru menţinerea homeostaziei în condiţii de criză. Sunt indispensabili pentru conservarea homeostaziei glucidice, asigurând menţinerea glicemiei fiziologice şi aprovizionarea normală a creierului cu glucoză. Favorizează gluconeogeneza pe seama aminoacizilor şi scad utilizarea tisulară a glucozei. Stimulează glicogenogeneza hepatică şi musculară şi favorizează lipoliza prin favorizarea desfacerii trigliceridelor din ţesutul adipos sub influenţa catecolaminelor, glucagonului, hormonului de creştere şi hormonilor tiroidieni; în schimb creşterea reactivă a secreţiei de insulină (ca răspuns la tendinţa de hiperglicemie), stimulează lipogeneza favorizând depunerea de grăsimi şi redistribuirea caracteristică a ţesutului adipos, cu depunere tronculară, la nivelul gâtului şi la nivelul feţei. Catabolismul proteic este crescut la nivelul muşchilor, oaselor, pielii, ţesutului conjunctiv, ţesutului limfoid. Sinteza proteică este mărită în ficat.

În afara acestor acţiuni metabolice, de tip glucocorticoid, hidrocortizonul are şi efecte de tip mineralcorticoid, determinând retenţie hidrosalină şi excreţie urinară de ioni de potasiu şi protoni, prin stimularea reabsorbţiei tubulare a Na^+ şi a secreţiei (prin schimb) de K^+ şi H^+. Concentraţiile fiziologice de hidrocortizon condiţionează funcţia renală normală, îndeosebi filtrarea glomerulară şi eliminarea excesului de apă.

Glucocorticoizii acționează la nivelul unor **receptori specifici** care fac parte din categoria **receptorilor nucleari** (a se vedea 1. Farmacodinamia generală). Receptorii au o porțiune specifică conferită de 3 domenii funcționale: domeniul de legare a moleculelor de glucocorticoizi, domeniul prin care receptorul activat se leagă de ADN și domeniul de reglare a transcripției genice. Receptorul, situat în citoplasmă, este menținut în stare inactivă prin asocierea cu două proteine de șoc termic – HSP 90 și HSP 70 (heat shock protein) și o proteină din familia imunofilinelor (imunofilină 56 kDa). HSP 90 favorizează legarea glucocorticoizilor; fixarea hormonului de receptor determină desfacerea proteinelor de șoc caloric și a imunofilinei. Complexul glucocorticoid-receptor intră în nucleu și se fixează de ADN la nivelul unui situs specific denumit element care răspunde la glucocorticoid – GRE («glucocorticoid responsive element»). Complexul hormon-receptor acționează asupra unor gene reglând activitatea ARN–polimerazei, enzimă responsabilă de inițierea transcripției și formarea de ARN mesager. Reglarea pozitivă a unor gene de către glucocorticoizi determină sinteza de proteine enzimatice și alte proteine importante pentru metabolismul celular. **Lipocortina**, o proteină sintetizată sub acțiunea glucocorticoizilor, **inhibă funcția fosfolipazei A2**, enzimă responsabilă de inițierea cascadei metabolice a acidului arahidonic, cu formarea de eicosanoide – prostaglandine (PG) și leucotriene (LT) – și de sinteza PAF. Atât eicosanoidele, cât și PAF sunt metaboliți proinflamatori, împiedicarea formării lor, având efect antiinflamator.

Instalarea **lentă** a efectelor glucocorticoizilor se explică prin complexitatea mare a mecanismului de acțiune. În condiții clinice, efectele sunt vizibile după 2-8 ore de la administrare.

Ajuns în sânge, hidrocortizonul se fixează de proteine în proporție de peste 90%. Legarea se face, în primul rând, de o globulină specifică (CBG – corticosteroid binding globulin), față de care are o afinitate mare. Când concentrația hormonului crește, depășind capacitatea sediilor de legare de pe globulină, fixarea se face, în continuare, de o albumină, față de care afinitatea este mică, dar care are o capacitate de legare mare. Forma liberă este singura activă. Metabolizarea hidrocortizonului se produce predominant în ficat; rezultă derivați hidroxilați care se elimină prin urină, în parte sub formă conjugată.

Terapeutic, glucocorticoizii se pot folosi ca **medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală** și ca **agenți farmacologici** în multiple afecțiuni în principal datorită **proprietăților antiinflamatorii și antialergice**.

Insuficiența corticosuprarenală cronică sau boala Addison, produsă prin distrugerea treptată a țesutului glandular (datorată unor procese autoimune, infecției, cancerului) este caracterizată prin deficitul de glucocorticoizi și mineralcorticoizi. Pentru tratament se folosesc cortizonul sau hidrocortizonul, glucocorticoizi naturali, care substituie secreția insuficientă. În majoritatea cazurilor este necesară și asocierea unui mineralcorticoid. Insuficiența corticosuprarenală acută poate apărea pe un fond de insuficiență cronică, fiind

precipitată de stress; situația, care are caracter de urgență, impune folosirea unor doze mari de preparate de hidrocortizon injectabile intravenos.

Glucocorticoizii sunt larg folosiți pentru **efectele antiinflamator şi antialergic**. Dozele necesare sunt în general mai mari decât cele corespunzătoare secreției fiziologice. Beneficiul terapeutic are caracter simptomatic şi paliativ. Cortizonii nu vindecă, ci atenuează reacțiile la agentul cauzal, evitând sau întârziind leziunile biochimice şi prevenind complicațiile fibrotice.

Efectul antiinflamator poate fi util în unele boli reumatice severe. În poliartrita reumatoidă cortizonii atenuează inflamația sinovială şi ameliorează funcția articulațiilor. Sunt indicați în cazurile grave, invalidante, rebele la alte tratamente (a se vedea 65. Medicamentele cu acțiune specifică în poliartrita reumatoidă). Alte indicații sunt reprezentate de cazurile grave de reumatism poliarticular acut care nu răspund la salicilați şi/sau care interesează inima, de lupusul eritematos diseminat acut, poliserozita lupică, nefrita lupică, lupusul nervos central, ca şi alte colagenoze – polimiozită, poliarterită nodoasă, granulomatoză Wegener. Medicația cortizonică este utilă şi pentru combaterea artritei acute gutoase.

Glucocorticoizii sunt indicați în necroza hepatică subacută, în hepatita cronică activă severă, în formele grave de hepatită alcoolică, în unele cazuri de ciroză şi în formele grave de ileită şi colită ulceroasă. Mai pot fi utilizați în glomerulonefrita rapid progresivă şi în cazuri selecționate de sindrom nefrotic.

Medicația cortizonică este utilă în **cazuri selecționate de infecții** - infecțiile grave însoțite de şoc, unele cazuri de tromboflebită toxică, febra tifoidă cu complicații viscerale severe, formele grave de tuberculoză pulmonară acută, anumite cazuri de tuberculoză a seroaselor şi meningită tuberculoasă - unde acționează favorabil prin creşterea rezistenței organismului şi/sau prin efectul antiinflamator. Antibioticele şi chimioterapicele antiinfecțioase specifice trebuie administrate obligatoriu. În encefalitele virale acute glucocorticoizii pot atenua inflamația şi reduc edemul cerebral.

Glucocorticoizii se pot folosi în **tratamentul unor reacții alergice grave**. În şocul anafilactic, după injecția de adrenalină care rezolvă situația de urgență, se injectează intravenos un preparat cortizonic care preia controlul simptomelor după un interval de 2 ore (necesar începerii efectului glucocorticoid). Starea de rău astmatic şi formele severe de astm bronşic, rebele la alte tratamente, necesită administrarea de doze mari de cortizoni (a se vedea 45.5 Glucocorticoizii în astmul bronşic). Dermatozele alergice grave de tip boala serului – sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică – beneficiază de tratament cortizonic. În rinita alergică severă, cu edem mare al mucoasei nazale, se pot utiliza glucocorticoizi administrați oral, ca şi preparate locale. Reacțiile alergice grave la medicamente pot fi tratate de asemenea de cortizoni. Pentru profilaxia rejetului de grefă, se folosesc doze mari de glucocorticiozi imediat înaintea şi după transplantele de organe (rinichi, inimă), continuând apoi timp îndelungat cu doze de întreținere.

Anemia hemolitică imună şi formele grave de purpură trombocitopenică idiopatică reprezintă alte indicaţii.

Glucocorticoizii pot fi utili pentru prevenirea naşterii premature, în scopul realizării maturării pulmonare şi al producerii fiziologice de surfactant. Administrarea la mamă a unui preparat cortizonic, care trece în proporţie mare prin bariera placentară (dexametazona), realizează profilaxia sindromul de detresă respiratorie la noul-născut prematur.

Corticoizii, în aplicaţie locală sau pe cale sistemică, sunt larg folosiţi într-o serie de boli oftalmologice cu componentă inflamatorie sau/şi alergică.

Cortizonii sunt de mare utilitate în tratamentul afecţiunilor dermatologice – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis, lichen plan, lupus eritematos diseminat. Ei pot fi folosiţi în aplicare locală sau, în cazurile grave, pe cale sistemică.

Hidrocortizonul şi alţi glucocorticoizi pot **ameliora starea bolnavilor cu şoc-colaps**. În acest caz intervin atât proprietatea fiziologică de susţinere a organismului în condiţii de stress, cât şi unele acţiuni farmacologice, proprii dozelor mari: protejarea endoteliului capilar şi menţinerea reactivităţii vaselor la catecolamine, stabilizarea membranelor celulare şi lizozomale, împiedicarea formării unor metaboliţi toxici, protejarea faţă de acţiunea nocivă a endotoxinelor.

La bolnavii cu tumoră cerebrală şi hipertensiune intracranină, dozele mari de glucocorticoizi, injectate intravenos, favorizează ieşirea din comă, acţionând prin diminuarea edemului cerebral.

Datorită proprietăţii limfolitice, glucocorticoizii sunt utili în **leucemia acută la copii** şi în **limfoamele maligne**. În leucemie tratamentul se începe cu doze mari (obişnuit în asociaţie cu vincristina), ceea ce permite inducerea remisiunii.

Dozarea glucocorticoizilor urmăreşte realizarea eficacităţii terapeutice cu reacţii adverse minime şi evitarea corticodependenţei. În situaţii care nu pun viaţa în pericol, se începe cu doze mici, care se cresc progresiv până la obţinerea unui beneficiu terapeutic convenabil. În continuare, doza se reduce treptat până la reapariţia simptomelor, stabilind doza minimă de întreţinere. În cazurile grave tratamentul se începe cu doze mari, în scopul controlului rapid al situaţiei, apoi dozele se reduc progresiv până la doza de întreţinere. Dozele mari administrate pe durată scurtă (cel mult o săptămână) sunt de regulă lipsite de nocivitate, dar riscurile cresc pe măsura prelungirii administrării. Dozele de întreţinere trebuie administrate într-o singură priză zilnică, dimineaţa, încercând eventual o schemă alternativă (administrare o dată la 2 zile). În condiţiile obţinerii efectului dorit se încearcă oprirea treptată a medicaţiei. Întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat poate declanşa fenomene de insuficienţă suprarenală.

Glucocorticoizii sunt o grupă de medicamente greu de mânuit din cauza frecvenţei mari a **reacţiilor adverse**, ca şi din cauza riscului de dezvoltare a corticodependenţei.

Dintre reacțiile adverse cele mai frecvente pot fi amintite: retenția hidrosalină cu sau fără hipokaliemie, hipertensiunea arterială, tulburările psihotice (mai ales la doze mari), hiperglicemia, tulburările gastrointestinale. Reacțiile adverse cronice depind de doza și de durata tratamentului și se manifestă prin simptome de tip Cushing iatrogen și/sau prin fenomene de insuficiență suprarenală (relevante clinic în anumite condiții).

Glucocorticoizii utilizați terapeutic în doze mari, timp îndelungat pot produce fenomene de hipercorticism exogen. Aspectul bolnavului sugerează un sindrom **Cushing iatrogen**: redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față, pilozitate, acnee, insomnie, creșterea apetitului. Mai pot apărea obezitate, diabet, osteoporoză, oboseală musculară; crește tensiunea arterială, se produc edeme. La copil este întreruptă creșterea. Tratamentul trebuie întrerupt încă de la primele semne de hipercorticism, cu excepția situațiilor când medicația cortizonică este obligatorie.

Corticoterapia sistemică poate realiza niveluri plasmatice mari, cu acțiune inhibitorie asupra sistemului hipotalamo-hipofizar, determinând micșorarea secreției factorului de eliberare a corticotrofinei și a secreției de corticotrofină. Consecutiv apare insuficiența funcțională a corticosuprarenalelor, cu fenomene de hipocorticism endogen. Inhibarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală apare după primele zile de tratament, dar este relevantă clinic, de regulă, după mai mult de 3 săptămâni de tratament cu doze mari. Cu timpul se poate produce hipotrofia sau atrofia corticosuprarenalei cu insuficiență glandulară ireversibilă.

Insuficiența corticosuprarenală iatrogenă, obișnuit mascată prin corticoterapie, poate deveni manifestă în caz de agresiuni – infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale, anestezie generală – care solicită corticosuprarenala; simptomatologia este evidentă atât în timpul tratamentului cu doze mici de glucocorticoizi, cât și timp de săptămâni sau luni după oprirea acestuia. Întreruperea bruscă a corticoterapiei de lungă durată poate declanșa fenomene de insuficiență suprarenală; bolnavul devine corticodependent nu din cauza bolii care necesită terapie cortizonică, ci din cauza insuficienței corticosuprarenale induse. Prevenirea insuficienței corticosuprarenale se realizează prin indicarea corectă a corticoterapiei și prin evitarea tratamentului prelungit cu doze mari.

În cursul tratamentului cu glucocorticoizi **scade apărarea organismului la infecții** precum și capacitatea de localizare a acestora din cauza efectului antiinflamator și imunosupresor. Sunt inhibate reacția inflamatorie, acumularea macrofagelor, fagocitoza, reacția febrilă, ca și procesele de reparare a țesuturilor lezate, prin proliferare celulară și cicatrizare. În condiții clinice, sub tratament cortizonic cresc frecvența și gravitatea diferitelor infecții bacteriene, virale, micotice și parazitare. Astfel, infecții bacteriene localizate se pot generaliza. În general, corticoterapia este contraindicată în toate infecțiile bacteriene și micotice, care nu pot fi controlate prin tratament specific, ca și în unele viroze în evoluție – îndeosebi herpesul și zona cu manifestări oculare. Dacă survine

o infecție în timpul tratamentului cortizonic, este obligatorie instituirea tratamentului antiinfecțios specific și mărirea dozei de hormon (ținând seama că infecția generează o stare de stress). Vaccinarea în timpul corticoterapiei este interzisă.

În cursul tratamentului cu doze mari de glucocorticoizi administrați timp îndelungat, se pot dezvolta **ulcere gastrice sau duodenale**. Ulcerul este mai frecvent la bolnavii reumatici, care primesc asociat antiinflamatorii nesteroidiene. Dezvoltarea ulcerului cortizonic este consecința scăderii rezistenței mucoasei la agresiunea clorhidropeptică prin inhibarea proliferării celulelor epiteliale și diminuarea barierei mucoase (blocarea sintezei de prostaglandine la nivelul mucoasei gastrice) și creșterea secreției de acid clorhidric. Leziunea are un aspect caracteristic – ulcerul este moale, fără fenomene inflamatorii, cu tendință mică la fibroză. În general, cortizonii sunt contraindicați în boala ulceroasă (atunci când nu sunt indispensabili), pe care o pot activa sau agrava. La nevoie se asociază un inhibitor al secreției gastrice – un H_2-blocant.

Osteoporoza este o complicație relativ frecventă și uneori severă favorizată de tratamentul prelungit (mai mult de 1 an), vârsta înaintată, starea de postmenopauză, regimul sărac în proteine și în calciu, poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni însoțite de osteoporoză, imobilizarea prelungită la pat. Sunt interesate îndeosebi coastele și vertebrele, care au o structură trabeculară accentuată. Uneori se produc tasări și fracturi. La producerea osteoporozei contribuie creșterea proceselor de catabolizare a matricei proteice osteoide, scăderea absorbției intestinale a calciului și mărirea eliminării sale urinare, inhibarea activității osteoblaștilor (prin acțiune directă a cortizonilor), stimularea osteoclaștilor. Pentru profilaxia osteoporozei cortizonice se recomandă folosirea de doze cât mai mici, evitarea preparatelor cu efect de lungă durată, o dietă bogată în proteine și menținerea activității fizice; de asemenea se pot administra vitamină D, calcitonină, bifosfonați, estrogeni (la femeia în menopauză). La copii, cortizonii inhibă maturarea osoasă și pot întârzia sau opri creșterea. Acest efect poate fi minimalizat prin mărirea intervalului între doze (atunci când este posibil).

Mușchii pot fi de asemenea afectați, ca urmare a creșterii catabolismului proteic - **«miopatia cortizonică»**, cu atrofia masei musculare mai ales la coapse și brațe. Bolnavii se plâng de oboseală musculară și slăbiciune în extremități.

La nivelul pielii pot apărea striuri și vergeturi, telangiectazii, echimoze, leziuni purpurice, fenomene atrofice de tip senil. Aceste tulburări sunt mai frecvente în condițiile aplicării locale prelungite de preparate cortizonice pentru uz dermatologic.

Diabetul steroidic de novo este de obicei ușor și reversibil la oprirea medicației; poate fi evitat printr-o dietă bogată în proteine și săracă în glucide și lipide, atunci când se face un tratament cortizonic prelungit. Diabetul latent poate fi activat; diabetul manifest reprezintă o contraindicație relativă -

glucocorticoizii se pot administra la nevoie cu reevaluarea tratamentului antidiabetic, pentru a menține glicemia sub control.

Glucocorticoizii naturali, mai puțin cei de sinteză, **favorizează retenția hidrosalină** și pot crește presiunea arterială. Aceste acțiuni – de tip mineralcorticoid – sunt dezavantajoase în prezența hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace și impun dietă hiposodată. Pierderea de potasiu poate determina hipokaliemie, însoțită uneori de alcaloză (datorită eliminării simultane de ioni de hidrogen).

Stimularea sistemului nervos central se poate manifesta prin stări de excitație, insomnie, tulburări psihotice – accese de tip maniacal, stări confuzionale și onirice. Rareori se produc convulsii. La bolnavii cu antecedente psihotice se recomandă evitarea administrării glucocorticoizilor, ținând seama de posibilitatea reactivării tulburărilor psihice.

Preparatele cortizonice pot determina **creșterea presiunii intraoculare** prin diminuarea drenării umorii apoase. Fenomenul poate apărea după câteva săptămâni, în condițiile aplicării locale, sau după luni sau ani de tratament sistemic și este de obicei reversibil la oprirea tratamentului. Glucocorticoizii trebuie evitați la bolnavii cu glaucom. O altă complicație este **cataracta subcapsulară posterioară**, care apare uneori după tratament îndelungat și este mai frecventă la copii. Cataracta steroidică este de obicei ireversibilă.

Informațiile privind riscurile fetale ale glucocorticoizilor sunt sărace. În general, se apreciază că prescrierea acestei medicații la femeile însărcinate impune prudență, mai ales în primul trimestru. Nou-născutul trebuie supravegheat cu atenție dacă mama a primit doze mari de cortizoni în timpul sarcinii, pentru a decela eventualele semne de insuficiență suprarenală. Mamele obligate să ia glucocorticoizi în doze mari nu trebuie să alăpteze, deoarece hormonii trec în lapte și pot afecta funcția corticosuprarenalei sugarului; de asemenea pot inhiba creșterea.

Utilizarea terapeutică a glucocorticoizilor se face diferențiat, în funcție de particularitățile de ordin farmacodinamic, farmacocinetic și farmaceutic ale diferitelor preparate. Compușii disponibili actualmente cuprind un nucleu pregnan (steroid C 21), cu o dublă legătură 4,5, o funcție oxigen în poziția 11, o grupare hidroxil în poziția 17 alfa și alta în poziția 21. Prezența unei duble legături 1,2 – în cazul compușilor de tip Δ_1-glucocorticoizi – crește efectul antiinflamator și glucoreglator (dar nu pe cel de retenție hidrosalină). Substituirea 6 alfa-metil și 9 alfa-fluor măresc potența privind toate efectele glucocorticoizilor; 16 alfa-metilarea anulează practic efectul de tip mineralcorticoid. Existența unor astfel de relații între structura chimică și proprietățile farmacologice a permis sinteza unui număr important de glucocorticoizi de sinteză cu anumite particularități.

Din punct de vedere al potenței antiinflamatorii, glucocorticoizii folosiți terapeutic se împart în 3 categorii;

- cu potență mică, unitate de doză 20-25 mg - cortizonul și hidrocortizonul;

- cu potență medie, unitate de doză 4-5 mg - prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul şi triamcinolona;

- cu potență mare, unitate de doză 0,75 mg - dexametazona şi betametazona.

Deşi potența este diferită, intensitatea de acțiune ca antiinflamatoare şi în ceea ce priveşte efectul de tip glucocorticoid este practic aceeaşi pentru toate preparatele cortizonice. În aceste condiții, cunoaşterea potenței este în mod special necesară atunci când se decide schimbarea unui preparat cortizonic cu un altul cu potență diferită. Spre exemplu, un bolnav care a fost tratat cu 100 mg hidrocortizon pe zi, care are unitatea de doză de 25 mg va necesita o doză de 20 mg de prednison, care are unitatea de doză de 5 mg, pentru a se menține aceeaşi intensitate de acțiune.

Din punct de vedere al retenției hidrosaline se împart în:

– glucocorticoizi care au efect de retenție hidrosalină marcat - cortizonul şi hidrocortizonul;

– glucocorticoizi cu efect de retenție hidrosalină slab - prednisonul, prednisolonul şi metilprednisolonul;

– glucocorticoizi fără efect de retenție hidrosalină - triamcinolona, dexametazona şi betametazona.

Steroizii naturali – cortizonul şi hidrocortizonul – care au întreg spectrul de acțiune al hormonilor corticosuprarenali, sunt de ales ca medicație de substituție în insuficiența suprarenală. De asemenea sunt avantajoşi în condiții de şoc-colaps, unde acțiunea de retenție hidrosalină este favorabilă. Ei trebuie evitați în toate situațiile în care retenția hidrosalină este dăunătoare – hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă. Steroizii de sinteză, care au efect de retenție hidrosalină slab sau nul, sunt avantajoşi în bolile inflamatorii şi pot fi utilizați (cu grijă) la hipertensivi şi cardiaci.

În condiții clinice efectul glucocorticoizilor se instalează relativ lent – apare după cel puțin 2 ore de la administrare (chiar atunci când se injectează intravenos) şi este maxim după circa 6 ore. Durata efectului diferă astfel:

– durată scurtă (timp de înjumătățire de 8-12 ore) pentru cortizon şi hidrocortizon;

– durată medie (timp de înjumătățire 12-36 ore) pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon şi triamcinolonă;

– durată lungă (timp de înjumătățire 36-54 ore) pentru dexametazonă şi betametazonă.

În general steroizii cu durată de acțiune medie sunt mai avantajoşi pentru tratamentul de durată, în afecțiuni inflamatorii şi alergice. Durata lungă de acțiune determină o deprimare marcată a sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, deci risc mare de insuficiență suprarenală şi corticodependență – glucocorticoizii din această categorie nu sunt potriviți pentru tratamente prelungite.

Glucocorticoizii de tip 11-hidroxi: hidrocortizon, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă sunt activi ca atare. Ei

pot fi folosiți atât în administrarea sistemică cât și topic – injecții intraarticulare, unguente, loțiuni, colire, sprayuri nazale, aerosoli pentru inhalație. **Cortizonul și prednisonul**, care au o grupare ceto în poziția 11, nu sunt activi ca atare. Ei devin eficace abia după ce sunt 11-hidroxilați enzimatic la nivelul ficatului. De aceea ei pot fi folosiți numai pe cale sistemică (fiind practic inactivi local).

Cortizonul este un glucocorticoid fiziologic. Administrat oral ca medicament, se absoarbe bine din tubul digestiv, realizând concentrația plasmatică maximă după o oră de la administrare. Injectat intramuscular, sub formă de suspensie, se absoarbe mai lent, realizând concentrația plasmatică maximă după 2-4 ore. În organism este transformat la nivelul ficatului în hidrocortizon, forma activă biologic. Posedă toate acțiunile caracteristice hormonilor naturali: acțiuni asupra metabolismului glucoproteic, acțiune de reținere a sării și apei, acțiune antiinflamatorie. Este avantajos ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală, în administrare internă. Se folosește ca atare și sub formă de acetat (la oxidrilul din poziția 21). În situațiile în care nu este posibilă folosirea căii orale (de exemplu în gastroenterite severe), se injectează intramuscular, sub formă de suspensie apoasă. Cortizonul este practic inactiv în aplicații sau injecții locale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau au un caracter relativ, în condițiile tratamentului cortizonic în scop substitutiv.

Hidrocortizonul este principalul glucocorticoid fiziologic. Administrat oral, ca medicament, se absoarbe bine, realizând concentrația plasmatică maximă după 1 oră. Efectul se menține 8-12 ore. Are acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune antiinflamatorie și produce retenție hidrosalină. Utilizarea este limitată la tratamentul de substituție al insuficienței corticosuprarenale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau sunt relative în cazul tratamentului de substituție. **Hidrocortizonul acetat** se folosește sub formă de suspensie apoasă în injecții locale. Se absoarbe lent, realizând un efect local prelungit. Este indicat pentru efectul antiinflamator, în injecții intraarticulare, intraligamentare, periarticulare, epidurale, intrarahidiene, la nivelul ochiului – subconjunctival, intracamerular sau retrobulbar, transtimpanic, intrasinuzal, submucos, în seroase. Injecțiile trebuie făcute în condiții de asepsie riguroasă. Contraindicațiile sunt cele obișnuite pentru glucocorticoizi, considerând absorbția de la locul injecției. Există preparate de hidrocortizon acetat pentru aplicații locale, de uz dermatologic și oftalmologic. **Hidrocortizonul sodiu succinat** sau hidrocortizonul hemisuccinat, ester la gruparea oxidril din poziția 21, este un preparat hidrosolubil (la pH alcalin). Se introduce intravenos în injecții sau perfuzii, fiind de ales în situațiile de urgență. Este indicat în stările de șoc, edem laringian, insuficiență respiratorie acută, rău astmatic, edem pulmonar toxic, edem Quincke, encefalită acută, meningită acută, criză addisoniană. În general, tratamentul este de scurtă durată, trecând, în continuare, dacă este cazul, la administrarea orală. Deoarece efectul se dezvoltă în 2-6 ore, în anumite situații este necesară asocierea altor medicamente, cu acțiune rapidă – de exemplu adrenalina în șocul anafilactic. Hidrocortizonul

hemisuccinat este practic ineficace local (devine activ numai după desfacerea metabolică a hidrocortizonului).

Administrarea hidrocortizonului timp scurt, chiar în doze foarte mari, nu provoacă obişnuit reacţii adverse. Este necesară supravegherea glicemiei şi glicozuriei, iar în caz de infecţii este obligatoriu tratamentul antibiotic-chimioterapic potrivit. Contraindicaţiile sunt relative, considerând riscurile mari legate de gravitatea afecţiunii tratate. Diabetul grav, ulcerul evolutiv, psihozele, tuberculoza activă, unele infecţii virotice (varicelă, herpes corneean, zona) impun evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

Prednisonul, Δ_1-cortizonul, se obţine prin semisinteză din steroizi de origine vegetală. Are o potenţă mai mare decât cortizonul şi hidrocortizonul, privind efectul antiinflamator şi glucoreglator – 5 mg prednison au aceeaşi intensitate de acţiune ca 20 mg hidrocortizon şi 25 mg cortizon (administrate oral). Efectul de retenţie hidrosalină, de tip mineralcorticoid, este slab. Durata de acţiune este ceva mai lungă decât cea a glucocorticoizilor naturali. Prednisonul este practic ineficace topic. Se absoarbe bine din intestin. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 36 ore. Forma activă în organism este prednisolonul, în care se transformă în ficat. Prednisonul este larg folosit pentru efectele generale antiinflamator şi antialergic, limfolitic, de susţinere a organismului în condiţii de criză. Reacţiile adverse şi contraindicaţiile sunt cele obişnuite medicaţiei cortizonice. Datorită efectului mineralcorticoid slab, dezavantajele care ar putea decurge din acesta sunt neglijabile. **Prednisonul acetat** are aceleaşi proprietăţi ca prednisonul. Se administrează oral în aceleaşi doze.

Prednisolonul, Δ_1-hidrocortizonul, are proprietăţi asemănătoare prednisonului, fiind utilizat îndeosebi pentru efectul antiinflamator. Durata efectului este de 12-36 ore. Se administrează oral, în aceleaşi doze. Este eficace şi în aplicaţii locale – preparate pentru uz dermatologic sau oftalmologic. **Prednisolonul acetat** se administrează oral, se injectează local – sub formă de suspensie sau se aplică la nivelul pielii sau ochilor – unguente sau colire. **Prednisolonul sodiu succinat** şi **prednisolonul sodiu fosfat** sunt preparate hidrosolubile, care pot fi administrate intravenos. Sunt de ales în situaţii de urgenţă.

Metilprednisolonul, derivat 6 alfa-metil al prednisolonului are aceleaşi proprietăţi ca acesta. Potenţa este ceva mai mare, dozele echiactive fiind de 4 mg metilprednisolon şi 5 mg prednisolon. Se administrează oral. **Metilprednisolonul acetat** se foloseşte sub formă de suspensie apoasă. Injectat intramuscular profund se absoarbe lent, constituind un preparat retard. Este avantajos pentru tratamente de durată relativ scurtă (câteva săptămâni) – de exemplu în scopul depăşirii etapelor de agravare a bolii, în poliartrita reumatoidă, astmul bronşic etc. Nu trebuie folosit timp îndelungat deoarece, datorită inhibării permanente a sistemului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenal, riscul insuficienţei corticosuprarenalei şi al corticodependenţei este

mare. Metilprednisolonul acetat poate fi injectat şi local, în articulaţii şi periarticular, intralezional, în sinusuri. **Metilprednisolonul ciclopentilpropionat** se utilizează în suspensie apoasă, injectat intramuscular ca preparat retard. **Metilprednisolonul sodiu succinat** este hidrosolubil, administrându-se în injecţii intravenoase sau intramusculare. Este de ales în situaţii de urgenţă.

Triamcinolona este derivatul 9 alfa-fluoro, 16 alfa-hidroxi al prednisolonului. Potenţa este ceva mai mare, dozele echivalente fiind de 4 mg triamcinolonă şi 5 mg prednisolon. Este practic lipsită de efecte de tip mineralcorticoid. Durata de acţiune este ceva mai mare decât pentru prednisolon. Provoacă efectele nedorite şi are contraindicaţiile obişnuite medicaţiei cortizonice. Riscurile legate de retenţia hidrosalină sunt neglijabile. S-a semnalat o frecvenţă mai mare a fenomenelor de miopatie. **Triamcinolona diacetat** are proprietăţi similare triamcinolonei. Se administrează oral, în aceleaşi doze. Sub formă de suspensie apoasă se injectează intramuscular, având efect prelungit. **Triamcinolona acetonid**, în suspensie apoasă, injectată intramuscular, are efect prelungit. Există şi preparate locale dermatologice – unguente, creme, loţiuni – care conţin triamcinolonă acetonid. **Triamcinolona hexaacetonid** se foloseşte sub formă de suspensie, îndeosebi în injecţii intraarticulare; efectul durează mai mult de 2 luni. Poate fi injectată şi intralezional sau sublezional, în diferite afecţiuni cutanate inflamatorii. În injecţie intramusculară are efect mai îndelungat decât triamcinolona acetonid.

Dexametazona este un glucocorticoid de sinteză cu potenţă mare – efectul antiinflamator al unei doze de 0,75 mg este echivalent cu cel a 5 mg prednison. Nu provoacă practic retenţie hidrosalină. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 3 ore. Are efect de lungă durată – 36-54 ore – deprimând continuu funcţia hipotalamo–hipofizo–corticosuprarenală, ceea ce face ca administrarea îndelungată să nu fie recomandabilă. Dexametazona este utilă ca test diagnostic pentru hiperfuncţia corticosuprarenală – testul de supresie. **Dexametazona acetat** în suspensie apoasă poate fi injectată local. **Dexametazona sodiu fosfat** este un derivat hidrosolubil. Se injectează intravenos sau intramuscular, fiind indicată în cazurile care necesită tratament cortizonic de urgenţă. După obţinerea efectului dorit se trece la calea orală. Soluţia poate fi injectată şi local – intraarticular, intralezional sau în infiltraţii ale ţesuturilor moi. Există şi preparate pentru uz oftalmologic şi dermatologic.

Betametazona un izomer al dexametazonei (cu substituent metil în poziţia 16 beta) are proprietăţi similare acesteia. Se foloseşte ca atare sau sub formă de fosfat (cu o disponibilitate mai bună pentru absorbţie), în administrare orală, în aceleaşi doze ca dexametazona. **Betametazona sodiu fosfat** hidrosolubilă, se injectează intravenos sau intramuscular, în urgenţe. Poate fi folosită şi în injecţii locale. Preparatele diprophos suspensie injectabilă şi flosteron asociază betametzonă sodiu fosfat, care acţionează rapid şi betametazonă dipropionat, respectiv acetat, care au acţiune de lungă durată (se menţine 3-5 săptămâni). Se injectează intramuscular sau intraarticular.

28.2. Corticotrofina şi tetracosactidul

Corticotrofina sau ACTH-ul, este un hormon cu structură peptidică secretat de celule corticotrofe ale hipofizei anterioare.

Secreţia de corticotrofină prezintă un ritm circadian, fiind maximă în primele ore ale dimineţii şi minimă la începutul serii. Controlul activităţii secretorii a adenohipofizei este realizat prin hormonul eliberator al corticotrofinei (CRH), care este produs de hipotalamus şi secretat în sistemul port hipofizar. Corticotrofina stimulează secreţia de hidrocortizon, aldosteron şi steroizi androgeni, acţionând asupra unor receptori membranari specifici. Aceasta are consecinţe stimulatoare asupra steroidogenezei corticosuprarenale. Hormonii, formaţi în cantitate mare, sunt secretaţi (nu se pot depozita).

Utilizată terapeutic, efectele corticotrofinei se suprapun, în mare măsură, celor ale hidrocortizonului prin intermediul căruia acţionează. Aceasta explică proprietăţile metabolice şi antiinflamatorii. Au fost descrise şi efecte în afara celor datorate stimulării corticosuprarenalei: pigmentarea pielii (apare la doze mari şi se datoreşte stimulării melanocitelor), lipoliza la nivelul ţesutului adipos (pentru dozele mari).

Corticotrofina, administrată oral, este inactivată de către sucurile digestive (ineficacitatea orală este un dezavantaj în condiţii clinice). Se absoarbe lent de la locul injecţiei intramusculare.

Hormonul este utilizat în scop diagnostic pentru testarea capacităţii secretorii a corticosuprarenalei în boala Addison şi în hipopituitarism. Răspunsul corticosuprarenal se măsoară prin dozarea corticosteroizilor în urină. Corticotrofina are indicaţiile terapeutice ale glucocorticoizilor, constituind o modalitate de corticoterapie endogenă. Eficacitatea şi intensitatea acţiunii sunt limitate de capacitatea secretorie a corticosuprarenalei. Corticotrofina este folosită pentru tratamentul insuficienţei corticosuprarenale, când aceasta este datorată hipopituitarismului. De asemenea, este indicată în diferite afecţiuni inflamatorii, dar beneficiul terapeutic nu este superior celui obţinut prin cortizoni.

Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor produse de medicaţia cortizonică. Curele prelungite cu doze mari provoacă un sindrom Cushing iatrogen şi melanodermie. Retenţia hidrosalină este frecventă şi reprezintă un dezavantaj la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă şi la renali. Frecvenţa ulcerului este mai mică decât pentru cortizoni. De asemenea, efectele nedorite legate de creşterea catabolismului proteic – osteoporoză, atrofia pielii – sunt mai puţin importante, probabil datorită stimulării simultane a secreţiei de steroizi androgeni, care au proprietăţi anabolizante. Riscul inhibării creşterii la copii este acelaşi ca şi pentru glucocorticoizi.

Tratamentul prelungit cu corticotrofină provoacă inhibarea sistemului hipotalmo-hipofizar, ca urmare a secreţiei excesive de hidrocortizon. Întreruperea bruscă a medicaţiei poate declanşa fenomene de sevraj, care se manifestă prin simptome de insuficienţă suprarenală. Aceasta se poate evita

prin diminuarea treptată a dozelor şi creşterea intervalului între doze, în vederea opririi tratamentului. Reacţiile adverse alergice sunt posibile. Au fost semnalate cazuri rare de şoc anafilactic.

Tetracosactidul este o peptidă de sinteză, care cuprinde secvenţa primilor 24 aminoacizi din structura corticotrofinei naturale. Se foloseşte ca acetat, în injecţii intramusculare sau intravenoase, pentru diagnosticul insuficienţei corticosuprarenale. Riscul reacţiilor alergice este ceva mai mic decât pentru corticotrofina naturală. Preparate de tetracosactid retard cuprind suspensii de tetracosactid acetat cu hidroxid de zinc. Se injectează intramuscular, fiind indicate în afecţiuni reumatice inflamatorii, accesul de gută, colagenoze, episoade acute ale sclerozei în plăci, sindrom dureros radicular, unele forme de epilepsie la copii.

28.3. Mineralocorticoizii

Mineralocorticoizii sunt hormoni suprarenali sau substituenţi de sinteză cu acţiuni asupra metabolismului hidromineral. Hormonii stimulează reabsorbţia activă a ionilor de sodiu din tubul contort distal şi tubul colector, ca şi secreţia tubulară concomitentă a ionilor de potasiu şi ionilor de hidrogen, în schimbul sodiului reabsorbit. În condiţii de hiperfuncţie corticosuprarenală se produce retenţie sodică, cu expansiunea lichidului extracelular. Natriemia este normală sau uneori crescută, kaliemia este scăzută, există tendinţă la alcaloză, urina este bogată în potasiu şi acidă. Presiunea arterială creşte, probabil datorită măririi reactivităţii vaselor la catecolamine şi angiotensină. Administrarea de aldosteron sau alţi mineralcorticoizi reproduce aceste fenomene. Cu timpul efectul de retenţie a sodiului dispare şi echilibrul sodiului se reface, dar hipokaliemia persistă. În insuficienţa corticosuprarenală se produce hiponatriemie, hiperkaliemie, scade volumul lichidului extracelular şi creşte volumul intracelular. Presiunea arterială se micşorează, bolnavul este astenic.

În afara efectelor renale, mineralocorticoizii (mai ales aldosteronul) produc vasoconstricţie şi favorizează remodelarea miocardului, contribuind probabil la tulburările funcţionale şi structurale ale vaselor inimii, care se dezvoltă în cursul hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace.

Aldosteronul este este principalul mineralocorticoid; se formează în zona glomerulară a corticosuprarenlei şi are acţiuni importante asupra echilibrului hidroelectrolitic. Reglarea secreţiei se realizează în funcţie de volemie (variaţiile volumului circulant controlează sistemul renină-angiotensină-aldosteron), de bilanţul sodic şi de bilanţul potasic. Corticotrofina exercită un efect excitosecretor.

Se poate folosi limitat în boala Addison când cortizonul sau hidrocortizonul (care au efecte atât de tip glucocorticoid cât şi mineralcorticoid) nu sunt suficienţi pentru a limita pierderea de sodiu. Cazurile de hipoaldosteronism izolat sunt foarte rare.

Aldosteronul nu este practic utilizat ca medicament.

Dezoxicortonul acetat sau dezoxicorticosteronul, unul dintre hormonii mineralcorticoizi, este puțin important fiziologic, deoarece are o potență mică în comparație cu aldosteronul. Ca medicament injectat intramuscular, sub formă de soluție uleioasă sau de suspensie apoasă poate fi util în insuficiența suprarenală acută (ca o suplimentare a injecțiilor cu cortizon acetat). Este folosit limitat şi în insuficiența suprarenală cronică. Mai poate fi utilizat în stările de deshidratare marcată prin vomă, diaree, postoperator sau în toxicoza sugarului.

Fludrocortizonul, 9 alfa-fluorohidrocortizonul, steroid de sinteză, are efecte de tip mineralcorticoid puternice şi efecte de tip glucocorticoid moderate. Este indicat în insuficiența suprarenală cronică asociat cortizonului sau hidrocortizonului. Poate realiza beneficii şi în hipotensiunea arterială esențială sau în sindromul ortostatic. **Fludrocortizonul acetat**, în suspensie, este recomandat pentru acțiunea antiinflamatorie, în injecții peri- şi intraarticulare şi sub formă de colire şi unguente oftalmice.

29. Hormonii tiroidieni şi antitiroidienele

Tiroida este sursa principală pentru două categorii diferite de hormoni: tiroxina (T_4) şi triiodotironina (T_3), implicaţi în procese de creştere şi dezvoltare şi calcitonina, secretată de celulele parafoliculare C, hormon implicat în metabolismul fosfo-calcic. (a se vedea 35.3. Calcitonina). Aceşti hormoni pot fi utilizaţi ca medicament şi există de asemenea posibilitatea interferării farmacologice a activităţii lor.

29.1. Hormonii tiroidieni

Triiodotironina şi tetraiodotironina – aminoacizi iodaţi - se formează în celulele foliculare active ale glandei, pornind de la tirozină. Iodul ionic necesar este captat de celulele foliculare, prin intervenţia unui mecanism transportor, apoi oxidat, cu formarea de radicali liberi (I^+); aceştia iodează radicalii tirozil din constituţia tiroglobulinei, realizând organificarea iodului. Oxidarea şi organificarea se realizează sub acţiunea unei peroxidaze tiroidiene şi a apei oxigenate. Se formează monoiodotirozină şi diiodotirozină care se pot cupla în cursul unor reacţii oxidative catalizate de peroxidaza tiroidiană, formând tetraiodotironină sau levotiroxină (T_4) şi cantităţi mici de triiodotironină sau liotironină (T_3), cuprinse în tiroglobulină. În continuare, tiroglobulina depozitată în foliculii glandulari suferă un proces de proteoliză în urma căruia se eliberează T_3, T_4 şi iodotirozină.

Tetraiodotironina şi triiodotironina sunt metabolizate predominant în ficat, suferind procese de deiodare, dezaminare oxidativă şi conjugare. Se elimină prin bilă iar parte din metaboliţi sunt reabsorbiţi în circulaţia enterohepatică. Timpul de înjumătăţire al T_4 este de 7 zile la eutiroidieni, 3 zile la hipertiroidieni şi 14 zile la hipotiroidieni; timpul de înjumătăţire al T_3 este de 1-2 zile.

Iodocaptarea, sinteza şi eliberarea hormonilor sunt stimulate de **tirotrofina hipofizară** (TSH). Secreţia de tirotrofină este controlată de **hormonul de eliberare a tirotrofinei** (TRH), produs de hipotalamus. Nivelul sangvin al hormonilor tiroidieni influenţează, de asemenea, secreţia de tirotrofină, printr-un mecanism feedback negativ. Scăderea cantităţii de iod din tiroidă determină creşterea iodocaptării în glandă; administrarea de ioduri în exces o inhibă.

Iodarea tirozinei este împiedicată de o serie de tioamide antitiroidiene, ca şi de sărurile de litiu. Hipertiroidismul accelerează şi hipotiroidismul încetineşte metabolizarea hormonilor tiroidieni, modificându-le timpul de înjumătăţire plasmatică. Fenitoina, carbamazepina, rifampicina cresc metabolizarea T_4.

Pătrunderea în celulele țintă a hormonilor tiroidieni este inhibată de propranolol, amiodaronă, substanțe iodate de contrast și corticosteroizi, iar conversia periferică a T_4 în T_3 este inhibată de tioamide, amiodaronă și substanțe iodate de contrast.

Hormonii tiroidieni **stimulează creșterea și dezvoltarea** și intervin în **maturarea sistemului nervos**. Creșterea oaselor, ca și procesul de osteoliză, sunt stimulate, iar răspunsul la hormonul paratiroidian și la calcitonină este favorizat.

Hormonii tiroidieni cresc metabolismul bazal – **efect calorigen** – și măresc consumul de oxigen al unor țesuturi (miocard, diafragm, parenchim hepatic și renal, mucoasa gastrică). La doze mari determină creșterea activității unor enzime microzomiale cu degajare sporită de căldură – ceea ce poate explica intervenția în termoreglare, respectiv hiperfuncția tiroidiană în procesul de adaptare la frig. Prin efectele calorigen și de stimulare a creșterii și dezvoltării pot fi explicate și modificările metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Hormonii tiroidieni favorizează sinteza proteică (inclusiv sinteza unor proteine enzimatice), cresc absorbția intestinală a glucozei și utilizarea sa tisulară, accelerează gluconeogeneza, și metabolismul lipidic, cu mărirea lipolizei, scăderea colesterolemiei și micșorarea rezervelor de lipide. Necesarul de calorii și de vitamine, mai ales cele din complexul B, este mai mare. La nivelul cordului provoacă tahicardie și cresc forța contractilă a miocardului, cu mărirea debitului sistolic și a debitului pe minut ca urmare a creșterii cerințelor metabolice. Sistemul nervos este stimulat, dozele mari de hormoni provocând iritabilitate, anxietate, hipereflectivitate, hiperfuncție simpatică. Inhibă secreția de tirotrofină hipofizară – efect supresiv; acest efect corespunde mecanismului fiziologic de autoreglare a funcției tiroidei.

Receptorii hormonilor tiroidieni sunt de tip **nuclear** și se găsesc în cantități mari în hipofiză, ficat, rinichi, miocard, mușchi striați, plămâni, intestin, creier. Afinitatea T_3 pentru receptori este de 10 ori mai mare decât cea a T_4. Complexul hormon tiroidian-receptor acționează în nucleu, legându-se de secvențe specifice ale ADN-ului și modulând inițierea transcripției anumitor gene. (a se vedea 1. Farmacodinamia generală)

Hipertiroidismul însoțit de gușă difuză – boala Graves-Basedow sau gușa toxică difuză – este o afecțiune autoimună, care apare mai ales la adulții tineri. La persoanele mai în vârstă se poate dezvolta o altă formă de hipertiroidie – gușa toxică nodulară. Simptomele hipertiroidismului sunt provocate de excesul de hormoni tiroidieni și constau, în principal, în nervozitate, neliniște, pierdere ponderală, apetit crescut, intoleranță la căldură, tremor, tahicardie cu palpitații, diaree, oftalmopatie cu edem periorbitar, palpebral și exoftalmie.

Hipotiroidismul se datorește afectării primare a glandei tiroide sau lipsei tirotrofinei (hipotiroidism secundar) sau a hormonului hipotalamic de eliberare a tirotrofinei (hipotiroidism terțiar).

Hormonii tiroidieni sunt indicați, în principal, ca medicație de substituție în hipotiroidism.

Levotiroxina sodică substituie hormonul corespunzător şi asigură formarea tisulară de triiodotironină. Efectul este maxim după 10 zile şi durează 2-3 săptămâni. Alimentele micşorează biodisponibilitatea, uneori absorbţia fiind foarte redusă. Din acest motiv, în mixedemul sever se folosesc forme injectabile.

Liotironina sodică are potenţă mai mare, efect mai rapid şi de durată mai scurtă decât levotiroxina. Dozele echivalente sunt de 25 μg liotironină şi 100 μg levotiroxină. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 95%. Efectul se instalează după 4-6 ore, este maxim după 1-2 zile şi se termină în circa 1 săptămână. Poate fi folosită pentru tratamentul comei mixedematoase şi pentru supresia pe termen scurt a secreţiei de tirotrofină, inclusiv în scop diagnostic.

Există preparate care asociază levotiroxină şi liotironină în proporţia cuprinsă obişnuit în pulberea de tiroidă (4/1-5/1). Palpitaţiile sunt frecvente şi, uneori, supărătoare.

Tiroida pulbere este un preparat de origine animală, care cuprinde levotiroxină şi liotironină. Preparatele brute şi extractele naturale de tiroidă sunt actualmente puţin folosite deoarece au dezavantaje importante: efect biologic inegal (conţinutul în iod nu se suprapune deplin celui în hormoni activi), compoziţie variată în levotiroxină şi liotironină (ceea ce determină fluctuaţii nefiziologice ale liotironinei serice), prezenţa de impurităţi proteice cu risc alergen.

Preparatele hormonale tiroidiene agravează cardiopatia ischemică şi pot provoca sau agrava tulburările de ritm cardiac. Supradozarea hormonilor tiroidieni determină fenomene de hipertiroidism ca: tahicardie, palpitaţii, intoleranţă la căldură, iritabilitate, cefalee, creşterea temperaturii, sudoraţie, pierdere în greutate, diaree. Aceste simptome impun oprirea tratamentului câteva zile, apoi reluarea cu doze mai mici. Nu trebuie folosite aceste preparate hormonale la bolnavii cu insuficienţă cardiacă decompensată, boală coronariană şi aritmii ectopice (ultimele 2 sunt contraindicaţii relative). Este necesară multă prudenţă în caz de hipertensiune arterială, insuficienţă corticosuprarenală, anorexie cu denutriţie, tuberculoză, diabet.

Protirelina - hormonul eliberator al tirotrofinei secretat de hipotalamus, la nivelul hipofizei anterioare provoacă creşterea producţiei şi eliberării de tirotrofină şi prolactină. Stimularea secreţiei de tirotrofină poate fi împiedicată de hormonii tiroidieni, corticosteroizi sau somatostatină. Se folosesc preparate obţinute prin sinteză, administrate intravenos, pentru diagnosticul disfuncţiilor tiroidiene. Ca reacţii adverse poate provoca gust metalic, greaţă, hipertensiune arterială, nevoie de a urina, confuzie – în general minore şi rapid reversibile.

Tirotrofina este un hormon secretat de hipofiza anterioară, care controlează stimulator funcţia tiroidei; acţionează la nivelul celulelor tiroidiene, crescând captarea iodului, sinteza hormonilor tiroidieni şi eliberarea lor din coloid. În exces provoacă hipertrofia, hiperplazia şi creşterea vascularizaţiei glandei. Se poate utiliza ca medicament pentru diagnosticul diferenţial al hipotiroidismului primar sau secundar sau în tratamentul unor cazuri selecţionate

de carcinom tiroidian, în scopul favorizării captării iodului, cu mărirea consecutivă a acțiunii distructive a radioiodului asupra tumorii. Ca efecte nedorite au fost semnalate greață, vomă, reacții alergice, fenomene de hipertiroidism; prudență la cardiaci.

29.2. Antitiroidienele

Compuși cu structură tioamidică – **metiltiouracil, propiltiouracil, metimazol, carbimazol** – au proprietăți antitiroidiene sau tireostatice, fiind utilizați în tratamentul hipertiroidismului.

Administrate la bolnavii cu hipertiroidism, tioamidele pot readuce funcția tiroidei la normal, scăzând nivelul hormonal tiroidian. Efectul apare după câteva zile până la câteva săptămâni de la începutul tratamentului. În general, pentru realizarea efectului deplin sunt necesare 6-8 săptămâni de tratament. Asocierea cu propranololul grăbește dispariția tahicardiei, tulburărilor vasomotorii și tremorul (fenomene predominant adrenergice).

Tioamidele **inhibă reacțiile catalizate de peroxidaza tiroidiană**, respectiv oxidarea și organificarea iodului, ca și procesul de cuplare, împiedicând formarea de tiroxină și triiodotironină. Propiltiouracilul **inhibă conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină**, iar tiamazolul **inhibă sinteza anticorpilor cu tropism pentru receptorii tirotrofinei** din boala Graves.

Tioamidele se absorb repede din intestin. Se distribuie preferențial în tiroidă. Trec prin bariera placentară și în lapte. Timpul de înjumătățire plasmatic variază cu compusul, înjumătățirea în tiroidă se face mai lent, ceea ce explică efectul relativ durabil. Sunt epurate prin metabolizare hepatică și eliminare urinară.

Tioamidele se folosesc în tratamentul bolii Graves-Basedow și în alte forme de tireotoxicoză cu hiperfuncție tiroidiană globală precum și ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului, prin tiroidectomie sau prin radioiod.

În cursul tratamentului cu tioamide antitiroidiene pot să apară erupții cutanate urticariene sau purpurice, reversibile la oprirea medicației, leucopenie, care impune întreruperea tratamentului când leucocitele ajung la mai puțin de $3000/mm^3$, agranulocitoză cu caracter idiosincrazic și evoluție severă. Alte efecte nedorite, rare, sunt cefaleea, artralgiile, febra alergică, icterul, tulburările de tip colagenoză (reversibile). Administrarea de tioamide la femeia însărcinată, după luna a 3-a, poate fi cauză de hipotiroidism la copil; administrarea la mamă în timpul alăptării nu este recomandabilă, din cauza riscului de hipotiroidism la sugari. Pentru unele tioamide antitiroidiene (propiltiouracil) au fost semnalate efecte teratogene. Cancerul de tiroidă, dependent de tirotrofină, contraindică tioamidele.

Efectul antitiroidian poate fi crescut de către sulfamidele antidiabetice, iod și ioduri, hidantoinele antiepileptice. Asocierea substanțelor cu potențial toxic hematopoietic este contraindicată.

Propiltiouracilul împiedică sinteza hormonilor tiroidieni şi inhibă monodeiodarea extraglandulară a tiroxinei, respectiv împiedică formarea triiodotironinei în periferie.

Absorbţia după administrarea orală este rapidă. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de circa 2 ore, dar efectul medicamentului acumulat în tiroidă este mai durabil – o doză unică de 100 mg inhibă organificarea iodului în proporţie de 65-70% timp de 7 ore. Se leagă puternic de proteinele plasmatice, de aceea trecerea prin bariera placentară şi în laptele matern este limitată – propiltiouracilul este tioamida de ales la femeile însărcinate sau care alăptează. Propiltiouracilul este relativ bine tolerat.

Metiltiouracilul este actualmente puţin folosit deoarece efectele nedorite sunt relativ frecvente.

Tiamazolul este un antitiroidian tioamidic care, pe lângă inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni, are proprietăţi imunodepresive specifice, crescând activitatea limfocitelor T supresoare şi micşorând concentraţia serică a imunoglobulinelor stimulatoare ale tiroidei. Beneficiul terapeutic se evidenţiază ceva mai repede decât pentru propiltiouracil. Este bine suportat, riscul agranulocitozei este mai mic decât pentru propiltiouracil şi alte antitiroidiene de sinteză.

Carbimazolul se transformă în organism în tiamazol activ.

29.3. Iodul şi iodurile

Iodurile în doze mici, corespunzătoare necesarului de iod pentru formarea hormonilor tiroidieni, se folosesc în scopul substituirii iodului insuficient din apă şi alimente, respectiv pentru profilaxia şi tratamentul guşii endemice simple. Se recomandă utilizarea sării de bucătărie iodate (20 mg iodură la fiecare kg de sare) sau administrarea de comprimate conţinând 1 mg iodură de potasiu, astfel încât să se asigure aportul a cel puţin 100-200 μg iod zilnic. În acest fel se poate realiza eradicarea guşii. Ca efect nedorit, pot apărea uneori fenomene de hipertiroidism.

Dozele mari de ioduri administrate la bolnavi cu hipertiroidism provoacă rapid o scădere a metabolismului bazal şi corectează simptomele patologice. Efectul apare în circa 24 ore şi este maxim după 10-15 zile; dacă tratamentul continuă, fenomenele de hipertiroidism revin, uneori cu o intensitate mai mare decât cea iniţială. **Iodurile** în exces inhibă mecanismul transportor care asigură iodocaptarea tiroidiană, împiedică sinteza iodotirozinelor şi iodotironinelor şi blochează procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni. De aceea tratamentul cu ioduri se face pe termen scurt, pentru pregătirea tiroidectomiei, după administrarea de radioiod sau pentru combatere crizei tireotoxice. La persoanele normale starea de eutiroidie nu este de obicei modificată prin administrare de ioduri.

Iodurile şi **iodul** (care se transformă în ioduri în tubul digestiv) se absorb repede din intestin. Se concentrează în tiroidă (îndeosebi la bolnavii cu

hipertiroidism) şi în glandele salivare. Trec în salivă, sudoraţie şi lapte; difuzează prin bariera placentară. Eliminarea se face predominant prin urină.

Iodurile sunt indicate pentru pregătirea tiroidectomiei şi în tratamentul medical al hipertiroidismului asociate cu tioamide şi propranolol pentru blocarea rapidă a secreţiei hormonale. Se pot folosi şi în boala Graves-Basedow cu exoftalmie marcată sau în criza tireotoxică.

Administrarea de ioduri determină creşterea depozitelor de iod în tiroidă şi întârzie efectul tioamidelor – nu se administrează iodură înaintea acestora. De asemenea iodurile trebuie evitate dacă se preconizează administrarea de radioiod în săptămânile care urmează, deoarece inhibă iodocaptarea.

În afara interferării funcţiei tiroidei, iodurile se folosesc ca expectorante. (a se vedea 46.2 Expectorantele)

Fenomenele de intoxicaţie cronică, relativ rare, sunt cunoscute sub numele de iodism şi se manifestă prin: hipersalivaţie, rinită şi conjunctivită seroasă, erupţii cutanate acneiforme. Sunt posibile reacţii alergice, manifestate obişnuit prin prurit şi erupţii urticariene (în cazul produşilor iodaţi radioopaci, injectaţi intravenos, alergia la iod poate provoca fenomene severe de tip anafilactic sau boala serului). Administrat la gravidă, iodul poate determina dezvoltarea guşii la făt.

29.4. Radioiodul

Izotopul radioactiv I^{131}, administrat oral sub formă de soluţie de iodură de sodiu, se absoarbe repede şi se acumulează în tiroidă unde emite raze beta şi gamma; are un timp de înjumătăţire de 8 zile.

Radioiodul este util în tratamentul hipertiroidismului şi al cancerului tiroidian. Ameliorarea simptomatică se produce după câteva zile sau câteva săptămâni şi este deplină după minim 3 luni de la începerea tratamentului. În hipertiroidie este necesară evaluarea evoluţiei bolii, inclusiv monitorizarea valorilor tiroxinei şi tirotrofinei în plasmă. În anumite situaţii clinice – tireotoxicoză gravă, boli cardiace, vârstă înaintată – este recomandabilă corectarea prealabilă a hipertiroidiei prin tioamide; administrarea acestora trebuie întreruptă cu 5-7 zile înaintea administrării iodului radioactiv. Folosirea de ioduri este contraindicată, deoarece inhibă captarea iodului radioactiv. În cancerul tiroidian, radioiodul este util pentru tratamentul tumorilor recurente sau al metastazelor în cazul în care ţesutul este capabil să capteze iodul

Aproximativ 50% dintre bolnavii cu guşă toxică difuză, trataţi cu radioiod, dezvoltă în curs de câţiva ani fenomene de hipotiroidism. Riscul hipotiroidismului face ca tratamentul cu iod radioactiv să nu fie recomandabil la copii şi tineri. La femeile însărcinate administrarea de radioiod poate afecta fătul – poate leza tiroida copilului după primul trimestru de sarcină. Au mai fost semnalate creşteri ale frecvenţei cancerului gastric şi de sân la distanţă mare (10-30 ani) de la tratamentul cu iod radioactiv.

Razele beta, care au o penetrabilitate mică, realizează iradierea locală a tiroidei cu acțiune toxică asupra celulelor foliculare și distrugerea glandei.

Razele X emise de radioiod au putere de pătrundere mare și servesc drept trasor. Măsurarea și localizarea acumulării dozei mici de radioiod, folosită în scop diagnostic, permite explorarea și evaluarea unor tulburări ale tiroidei – hiperfuncție, hipofuncție, gușă, răspuns modificat la tirotrofină sau supresie produsă de hormonii tiroidieni.

30. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul

Pancreasul endocrin (insular) secretă insulina şi glucagonul, hormoni care controlează disponibilitatea glucozei şi a altor principii nutritive la nivelul celulelor, fiind implicaţi în menţinerea homeostaziei glucidice.

30.1. Insulina

Insulina este secretată de celulele beta ale insulelor pancreatice; a fost iniţial dozată biologic, o unitate fiind definită drept cantitatea necesară, la iepure, pentru a scădea glicemia pe nemâncate la 45 mg/100 ml. Pentru preparatele moderne, purificate, unitatea se defineşte la greutate – 1 mg de insulină standard conţine 24-28 u.

Principalul stimul pentru secreţia insulinei, la om, este creşterea glicemiei în urma ingestiei de glucide. Glucoza pătrunde prin transport facilitat în celulele beta-insulare, unde este fosforilată de către glucokinază; acest proces metabolic este, probabil, determinant pentru stimularea secreţiei de insulină. Aminoacizii, grăsimile şi corpii cetonici au de asemenea acţiune stimulantă. Tractul digestiv controlează stimulator secreţia hormonului beta-insular prin polipeptida inhibitoare gastrică, secretină, gastrină, glucagonul intestinal şi colecistokinină. Alţi hormoni care cresc secreţia insulinei, sunt glucagonul, hormonul de creştere, corticotrofina, lactogenul placentar şi adrenalina (acţiune $beta_2$-adrenergică). Stimularea alfa-adrenergică scade secreţia de insulină; stimularea $beta_2$-adrenergică creşte secreţia.

Acţiunile metabolice ale insulinei sunt: **asigurarea utilizării tisulare a glucozei** prin uşurarea pătrunderii sale în celulele musculare şi în adipocite; **creşterea depozitelor de glicogen** prin favorizarea transformării glucozei în glicogen şi micşorarea procesului de glicogenoliză hepatică; **favorizarea sintezei proteice musculare** datorită creşterii disponibilului de aminoacizi (ca urmare a inhibării gluconeogenezei hepatice) şi măririi sintezei ribozomale în celulele musculare; **creşterea anabolismului lipidic** datorită măririi disponibilului de acizi graşi (prin hidroliza lipoproteinelor de către lipoproteinlipază), favorizării sintezei trigliceridelor (prin glucofosfaţi) şi micşorării lipolizei (prin inhibarea lipazei din adipocite); creşterea influxului celular al ionilor de potasiu (datorită stimulării Na^+,K^+-ATP-azei membranare).

Insulina acţionează asupra unor **receptori membranari** specifici formaţi din 2 heterodimeri, fiecare compus dintr-o subunitate alfa şi o subunitate beta reunite printr-o legătură disulfidică. Subunităţile alfa proemină la suprafaţa

membranei, în mediul extracelular şi posedă sediul de legare a insulinei în timp ce subunităţile beta traversează membrana şi proemină intracelular. Legarea insulinei la nivelul subunităţilor alfa activează subunităţile beta, determinând activarea tirozinkinazei, cu fosforilări în cascadă şi reglarea funcţiilor unor proteine.

Diabetul zaharat este caracterizat printr-un deficit relativ sau absolut de insulină. **Diabetul adultului, non-insulino-dependent sau de tip II**, se datoreşte unui deficit relativ al hormonului. Insulina circulantă este suficientă pentru evitarea cetoacidozei, dar răspunsul tisular la hormon este inadecvat şi reactivitatea celulelor beta la glucoză este subnormală. În **diabetul juvenil, insulino-dependent sau de tip I**, în general mai sever decât cel al adultului, există o lipsă importantă a hormonului, datorită incapacităţii secretorii a pancreasului beta-insular. Insulina circulantă este practic absentă, celulele beta-insulare nu răspund la stimulii insulinogeni, nivelul plasmatic al glucagonului este crescut. Administrarea de insulină este obligatorie pentru a reduce hiperglicemia, pentru a combate starea catabolică şi a preveni cetoza.

Tratamentul de bază al diabetului este reprezentat de insulină, care se administrează pentru suplimentarea sau substituirea hormonului endogen deficitar, urmărind controlul glicemiei pentru a evita simptomele diabetice, pentru a preveni complicaţiile diabetului cronic şi pentru a prelungi viaţa bolnavului. Insulina injectată subcutanat este indicată în diabetul de tip I sau insulino-dependent, ca şi în cazurile de diabet de tip II, insulino-independent, care nu poate fi controlat satisfăcător prin dietă şi antidiabetice orale. Alte indicaţii sunt diabetul gestaţional şi cel care urmează pancreatectomiei. Tratamentul medicamentos trebuie corelat riguros cu o dietă corectă şi controlul efortului fizic. Scopul maximal este obţinerea unei glicemii de 90-120 mg/100 ml pe nemâncate; în situaţiile clinice mai dificile pot fi considerate ca acceptabile concentraţii ale glucozei sanguine în jurul a 140 mg/100 ml. Insulina solubilă se poate introduce intravenos pentru tratamentul cetoacidozei sau al comei hiperglicemice necetozice.

Insulinele folosite în terapie se obţin de la diferite specii animale – **insuline din pancreasul de bovine sau porcine** - şi **insulină umană**. Insulina bovină se deosebeşte de cea umană prin 3 aminoacizi, cea porcină printr-un singur aminoacid. Actualmente insulina umană se prepară în cantităţi mari prin inginerie genetică – insulină umană biosintetică – fiind produsă de tulpini nepatogene de *E.coli* la care s-a inserat gena specifică pentru insulină.

După rapiditatea şi durata acţiunii, preparatele de insulină pot fi împărţite convenţional în 3 grupe:

– insuline cu acţiune rapidă şi de scurtă durată, care începe în 15-30 minute, este maximă după 2-3 ore şi se menţine 6-8 ore; se administrează de 2-4 ori în 24 ore;

– insuline cu acţiune intermediară: efectul începe în 1-2 ore, este maxim la 6-12 ore şi se menţine 18-24 ore; se administrează obişnuit de 2 ori/zi;

– insuline cu acțiune lentă și durabilă care începe în 4-6 ore, este maximă la 14-20 ore și se menține 20-36 ore; se injectează obișnuit o dată/zi.

În timpul tratamentului insulinic pot apărea reacții hipoglicemice. Acestea pot fi provocate prin supradozarea hormonului, se pot datora unei scăderi spontane a necesarului de insulină (fenomen frecvent în forma labilă a diabetului) sau apar ocazional, când bolnavul nu consumă cantitatea cuvenită de glucide, nu mănâncă la timp sau face un efort fizic neobișnuit. Hipoglicemia se combate cu ingestie de zahăr (în soluție) sau sucuri de fructe. În coma hipoglicemică se introduce intravenos o soluție de glucoză 30%, 100-150 ml (sau mai mult), continuând, când bolnavul se trezește, cu o perfuzie cu glucoză 5% (prelungită 48 ore, dacă hipoglicemia a fost provocată prin supradozarea unui preparat insulinic cu efect de lungă durată).

Injectarea subcutanată de insulină produce uneori fenomene lipodistrofice locale, provocate mai ales de insulinele tradiționale când insulina este injectată frecvent în același loc. Lipoatrofia dispare progresiv când se trece la un preparat purificat; grăsimea subcutanată se reface când insulina purificată se injectează în zona afectată. Insulina umană provoacă excepțional lipoatrofie și ameliorează spectaculos leziunea produsă de insulinele mai imunogene.

Alergia la preparatele de insulină este relativ rară. Se manifestă prin fenomene de tip anafilactic: urticarie, edem Quincke, chiar șoc și apar în cazul utilizării insulinelor puțin purificate și preparatelor de insulină bovină. Insulinele purificate moderne produc foarte rar reacții alergice, iar insulina umană a eliminat acest risc aproape în totalitate.

O serie de medicamente pot produce modificări ale răspunsului la insulină. Asocierea de blocante alfa-adrenergice, metildopa, amfetamină, IMAO, steroizi anabolizanți, fenilbutazonă, clofibrat, tetraciclină și băuturi alcoolice, favorizează reacțiile hipoglicemice. Propranololul și alte blocante beta adrenergice maschează semnele simpato-adrenergice ale hipoglicemiei și o prelungesc. Glucocorticoizii, estrogenii și progestativele, hormonii tiroidieni, fenitoina, diazoxidul, diureticele tiazidice, heparina, micșorează efectul insulinei și favorizează hiperglicemia.

30.2. Antidiabeticele orale

Antidiabeticele orale – sulfamide și biguanide – sunt compuși de sinteză activi pe cale orală, care pot fi eficace în unele forme ușoare sau medii de diabet, atunci când boala nu poate fi controlată numai prin dietă iar injectarea insulinei nu este indispensabilă.

30.2.1. Sulfamidele antidiabetice

Sulfamidele antidiabetice sunt medicamente cu proprietăți hipoglicemiante, utile în cazuri selecționate de diabet la adulți sau vârstnici cu diabet non-insulino-dependent, având hiperglicemie mică sau moderată care nu pot

fi echilibrați numai prin dietă, în scopul evitării complicațiilor acute și cronice ale diabetului și scăderii greutății corporale către normal.

Scăderea glicemiei se datorește, în principal, acțiunii de stimulare a secreției pancreatice de insulină, eficacitatea fiind condiționată de păstrarea, în oarecare măsură, a capacității secretorii betainsulare. Acest tip de acțiune este avantajos la diabeticii non-insulino-dependenți, dar nu este eficace în diabetul juvenil, diabetul insulino-dependent și la bolnavii cu pancreatectomie totală.

Sulfamidele antidiabetice se absorb rapid și complet după administrarea orală; epurarea se face prin metabolizare hepatică.

Sulfamidele antidiabetice pot fi responsabile de reacții hipoglicemice. Acestea survin în caz de supradozare sau în condiții de insuficiență renală sau hepatică. Vârsta înaintată favorizează de asemenea accidentele hipoglicemice, dozele necesare la bătrâni fiind mai mici. Ca reacții adverse pot apărea anorexie, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, reacții cutanate - prurit, erupții maculopapulare. Au fost semnalate cazuri rare de icter colestatic, pentru unele preparate, la doze mari. Folosirea în timpul sarcinii impune multă prudență sau trebuie evitată, deoarece există risc de anomalii fetale. Administrarea la sfârșitul sarcinii poate fi cauză de hipoglicemie la nou-născut.

Riscul reacțiilor hipoglicemice este crescut prin asocierea de anticoagulante cumarinice, fenilbutazonă, sulfafenazol, cloramfenicol (deplasează de pe proteine, inhibă metabolizarea), acid acetilsalicilic și în general salicilați în doze mari, clofibrat (deplasează de pe proteine). Alte medicamente scad eficacitatea sulfamidelor – astfel acționează barbituricele, mai ales fenobarbitalul (favorizează metabolizarea prin inducție enzimatică), diureticele tiazidice (inhibă funcția pancreasului beta-insular), simpatomimeticele, glucocorticoizii, estrogenii (au acțiuni metabolice contrarii). Ingestia de alcool sub tratamentul cu sulfamide antidiabetice determină, în circa 30% din cazuri, congestia feței, anxietate, cefalee, tahicardie, greață, vomă, mai rar hipotensiune – reacții de tip disulfiram; de aceea băuturile alcoolice trebuie evitate.

Tolbutamida, o sulfoniluree din prima generație, se absoarbe repede și complet din tubul digestiv. Este inactivată prin metabolizare hepatică. Tolbutamida este avantajoasă la vârstnici, deoarece efectul este ușor controlabil. Reacțiile adverse obișnuite pentru sulfamidele antidiabetice sunt relativ rare. Asocierea cu anticoagulantele cumarinice sau fenilbutazonă poate favoriza dezvoltarea de reacții hipoglicemice prelungite datorită inhibării metabolizării tolbutamidei (competiție pentru enzimele oxidative hepatice).

Clorpropamida se absoarbe bine și complet din intestin. Are efect de lungă durată. Folosirea la bolnavii cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală prezintă risc de toxicitate cumulativă. Poate provoca hipoglicemie prelungită, mai ales la bătrâni.

Glibenclamida este o sulfoniluree de generația a 2-a, cu potență mare și efect de lungă durată. Se absoarbe bine din tubul digestiv. Poate provoca hipoglicemie; ingestia de alcool poate provoca reacții congestive la unele persoane.

Glipizida are efect de durată scurtă. Se absoarbe bine și repede din intestin, dar absorbția este întârziată de alimente. Datorită duratei scurte a efectului, riscul de reacții hipoglicemice severe este mic.

Gliclazida are proprietăți asemănătoare glibenclamidei, dar potență mai mică. Ameliorează evoluția retinopatiei diabetice. Insuficiența hepatică și insuficiența renală măresc riscul toxicității cumulative. Ca reacții adverse pot apărea tulburări digestive, reacții cutanate minore și tulburări sangvine (reversibile la oprirea medicației).

Gliquidona este o sulfamidă din generația a 2-a cu efect de scurtă durată – se menține circa 3 ore. Se absoarbe repede din intestin. Este metabolizată în ficat, rezultând metaboliți fără efect hipoglicemiant semnificativ. Ca reacții adverse, au fost semnalate hipoglicemie, erupții cutanate și fenomene de iritație gastrică. Folosirea la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală impune prudență sau trebuie evitată.

Glibonurida este o sulfamidă antidiabetică cu efect de durată relativ scurtă – 6-12 ore. Este epurată prin metabolizare hepatică și se elimină urinar ca metaboliți puțin activi. Ca reacții adverse au fost semnalate tulburări gastrointestinale și erupții cutanate.

30.2.2. Biguanidele antidiabetice

Biguanidele antidiabetice scad glicemia crescută a diabeticilor, fără să modifice practic glicemia normală – se comportă ca substanțe antihiperglicemiante (spre deosebire de insulină și sulfamidele antidiabetice, care sunt hipoglicemiante). Odată cu micșorarea hiperglicemiei se produce și scăderea nivelului plasmatic al insulinei. Pot reduce excesul ponderal la diabetici și **scad concentrația plasmatică a trigliceridelor și VLDL**.

Efectul biguanidelor este condiționat de păstrarea unei funcționalități limită a pancreasului. Biguanidele micșorează capacitatea ficatului de a produce glucoză, prin inhibarea gluconeogenezei de către insulină și inhibarea stimulării gluconeogenezei de către glucagon. La nivelul mușchilor este favorizată captarea glucozei sub influența insulinei. De asemenea, țesutul adipos captează și oxidează mai mult glucoza. Crește capacitatea insulinei de a se fixa de receptori și de a-i acționa. În plus, biguanidele întârzie absorbția glucozei din intestin, crescând toleranța la glucoza administrată oral. Metabolismul lipidic este influențat în sensul scăderii oxidării acizilor grași. Tratamentul prelungit provoacă scăderea trigliceridelor plasmatice, datorită scăderii sintezei hepatice a lipoproteinelor cu densitate foarte mică. O altă acțiune metabolică constă în creșterea modestă a lactacidemiei.

Indicația principală a biguanidelor este **diabetul la adultul obez**. Diabetul grav și diabetul juvenil nu pot fi controlate, biguanidele fiind contraindicate în aceste situații.

Biguanidele provoacă relativ frecvent tulburări digestive, mai ales la începutul tratamentului: anorexie marcată, gust metalic, greață, vomă, mai rar diaree. Tratamentul îndelungat poate determina o absorbție deficitară a vitaminei B12 și acidului folic. Un accident rar, dar foarte periculos, este **acidoza lactică** favorizată de dozele mari de biguanide, diabetul neechilibrat, cetoza diabetică,

insuficiența renală organică sau funcțională, insuficiența hepatică. Evitarea dozelor mari de biguanide, contraindicarea acestor medicamente în insuficiența renală, în insuficiența hepatică severă, micşorează mult riscul dezvoltării acidozei lactice.

Metformina, dimetilbiguanida, se absoarbe repede după administrarea orală. La bolnavii insulino-dependenți tratamentul cu metformină nu este recomandabil. Poate produce diaree, anorexie, greață, vomă.

Buformina, o altă biguanidă antidiabetică, reprezintă o alternativă a metforminei.

30.2.3. Inhibitorii de aldoreductază şi de alfa-glicozidază

Medicamentele inhibitoare ale aldoreductazei acționează prin împiedicarea transformării glucozei în sorbitol. Inhibitorii alfa-glicozidazei acționează prin limitarea absorbției glucidelor din intestin.

Tolrestatul este un derivat de glicină care inhibă aldoreductaza şi micşorează formarea de sorbitol la diabetici. Efectul se instalează lent dar este durabil. Poate produce amețeli şi creşterea tranzitorie a transaminazelor hepatice

Epalrestatul este alt inhibitor de aldoreductază recomandat pentru tratamentul neuropatiei diabetice.

Acarboza scade absorbția glucidelor din intestinul subțire, atenuând efectul hiperglicemiant al excesului glucidic alimentar prin inhibarea alfa-glicozidazei din peretele intestinal. Poate provoca tulburări digestive, dureri abdominale, diaree, creşteri ale transaminazelor.

30.3. Glucagonul

Glucagonul este un hormon cu structură polipeptidică secretat de celulele alfa2 ale insulelor pancreatice. Hipoglicemia, stressul, absorbția alimentelor favorizează secreția de glucagon. Hiperglicemia inhibă secreția. Între insulină şi glucagon există interrelații, în sensul stimulării secreției de insulină prin glucagon şi al inhibării secreției de glucagon prin insulină.

Glucagonul creşte glicemia prin intensificarea proceselor de glicogenoliză şi gluconeogeneză hepatică. Creşte disponibilul de acizi graşi şi corpi cetonici, ca urmare a stimulării lipolizei şi a cetogenezei. Stimulează miocardul, creşte forța contractilă şi frecvența sinusală. Micşorează motilitatea gastro-intestinală.

Glucagonul se fixează pe receptorii specifici determinând activarea adenilat ciclazei, cu creşterea AMPc intracelular, responsabil de efectele metabolice şi miocardice ale hormonului.

Principala indicație terapeutică a glucagonului este hipoglicemia. Glucagonul poate fi eficace pentru combaterea deprimării cardiace produsă prin doze excesive de blocante beta-adrenergice. Este folosit de asemenea în scop diagnostic, în cadrul examenului radiologic al tractului gastro-intestinal.

Dozele mari, injectate intravenos, pot produce greață, vomă, hipokaliemie moderată.

31. Somatotropina, somatostatina, prolactina şi bromocriptina

Somatotropina, hormonul somatotrop (STH) sau hormonul de creştere (GH), are structură polipeptidică; este secretată de adenohipofiză şi se depozitează în granule intracelulare la nivelul glandei. Secreţia are caracter pulsatil şi se realizează sub acţiunea unor factori fiziologici: efort, stress, somn (la copii), hipoglicemie; la adult secreţia scade semnificativ. Secreţia este controlată de 2 hormoni hipotalamici: hormonul eliberator al somatotropinei (GH-RH) şi somatostatina sau hormonul inhibitor al eliberării somatotropinei.

Somatotropina favorizează creşterea ţesuturilor şi organelor, acţionând în relaţie cu androgenii şi hormonii tiroidieni; stimulează proliferarea cartilajelor, cu creşterea în lungime a oaselor. Acest efect se exercită prin intermediul somatomedinelor - factori de creştere, asemănători insulinei (insulin-like growth factors – IGF) – sintetizaţi mai ales în ficat sub influenţa somatotropinei. Somatotropina are şi efecte metabolice care variază în timp. Iniţial se produce un efect de tip insulinic, cu mărirea captării tisulare a glucozei şi aminoacizilor şi scăderea lipolizei; după câteva ore apar efecte de tip antiinsulinic, cu micşorarea captării glucozei şi creşterea lipolizei. Aceste fenomene sunt importante pentru adaptarea la post, la stările de hipoglicemie, la efort şi la stress.

Secreţia insuficientă de somatotropină este, de regulă, congenitală şi se datoreşte unor leziuni hipofizare sau deficitului de hormon hipotalamic eliberator. Lipsa somatotropinei se traduce clinic, la copil, prin nanismul hipofizar. Hipersecreţia de somatotropină apare ca urmare a unei tumori hipofizare şi se manifestă, la copil prin gigantism şi la adult prin acromegalie.

Somatropina se administrează intramuscular în tratamentul copiilor cu nanism hipofizar, la nevoie în asociere cu levotiroxina.

Ca efecte nedorite se pot produce fenomene de intoleranţă la glucoză prin rezistenţă la insulină, hipotiroidism, edeme, hipertensiune intracraniană benignă. Uneori se produc eritem, prurit, noduli sau fenomene de lipoatrofie la locul injecţiilor.

Tratamentul hormonal este contraindicat dacă epifizele sunt închise, în prezenţa neoplasmelor, în caz de leziuni intracraniene; la diabetici este necesară prudenţă şi ajustarea medicaţiei antidiabetice.

Somatostatina, ca medicament se poate folosi limitat pentru tratamentul acromegaliei din cauza efectului de durată scurtă şi a spectrului larg al acţiunilor farmacologice. Somatostatina acetat, în perfuzie intravenoasă, poate fi utilizată pentru tratamentul hemoragiilor digestive superioare.

Octreotida are proprietăți similare somatostatinei. Poate fi utilizată în tratamentul acromegaliei, în caz de adenom hipofizar voluminos. Inhibă secreția peptidelor aparținând sistemului endocrin gastroenterohepatic, fiind utilă simptomatic în diferite tumori ale sistemului endocrin gastroenteropancreatic: insulinom, gastrinom (respectiv sindromul Zollinger-Ellison), tumori secretante de glucagon.

Ca reacții adverse mai frecvente pot fi amintite: tulburări digestive - anorexie, greață, vomă, colici, flatulență diaree, scăderea toleranței la glucoză cu hiperglicemie, cazuri rare de hepatită acută, hiperbilirubinemie și creșterea enzimelor hepatice, calculoză biliară.

Prolactina este un hormon secretat de celulele acidofile lactotrofe din adenohipofiză și din țesutul placentar. Secreția hipofizară este controlată de un hormon inhibitor al eliberării de prolactină (P-RIH), produs de neuroni din hipotalamus, la rândul lor stimulați dopaminergic. Efortul, stressul, somnul, hipoglicemia măresc secreția de prolactină; concentrația hormonului crește în timpul sarcinii (sub influența estrogenilor și a secreției placentare) și în cursul alăptării (suptul stimulează reflex secreția de prolactină). Rezerpina, neurolepticele fenotiazinice și butirofenonice, metildopa cresc secreția de prolactină; secreția este diminuată de levodopa și bromocriptină.

Principala acțiune a prolactinei se evidențiază, la femei, prin dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii și alăptării și favorizarea secreției lactate. În plus, prolactina are efect supresiv asupra secreției de gonadotrofine, cu inhibarea consecutivă a funcției ovariene.

Hipoprolactinemia se manifestă prin imposibilitatea alăptării sau deficit al fazei luteale. Hiperprolactinemia provoacă la femei sindrom amenoree-galactoree, iar la bărbați scăderea libidoului, impotență și uneori galactoree. Poate fi cauzată iatrogen, de hipotiroidism, de leziuni hipotalamice sau de unele tumori hipofizare. Sindromul amenoree–galactoree se poate trata cu bromocriptină, care corectează hiperprolactinemia și îndepărtează simptomele clinice ale bolii.

Bromocriptina inhibă secreția de prolactină posibil prin acțiunea agonistă la nivelul receptorilor dopaminergici (a se vedea 20. Antiparkinsonienele).

Se administrează la femei în stări de hiperprolactinemie și infertilitate prin sindrom amenoree-galactoree; la bărbat se poate utiliza în tratamentul hipogonadismului cu impotență și oligospermie, dependent de prolactină. La acromegali, atenuează caracteristicile somatice ale bolii și ameliorează toleranța la glucide.

Bromocriptina poate fi utilă ca antiparkinsonian, acționând prin stimulare dopaminergică la nivelul corpului striat.

Ca efecte nedorite, în primele zile pot apărea greață, amețeli și oboseală. Uneori, mai ales dacă tratamentul se începe cu doze mari, pot surveni vomă și hipotensiune ortostatică. Alte reacții adverse, semnalate mai ales la dozele mari sunt: constipație (relativ frecvent), uscăciunea gurii, tulburări vizuale, ulcer și sângerări digestive, hiperkinezie și tulburări psihice; aceste reacții, dependente de doză, sunt de obicei controlate prin reducerea acesteia.

32. Hormonii sexuali

O serie de medicamente hormonale şi antihormonale, naturale sau obţinute prin sinteză, pot interveni specific în dezvoltarea şi maturarea organelor sexuale, a caracterelor şi comportamentului sexual.

32.1. Estrogenii

Această grupă cuprinde hormoni steroizi naturali şi compuşi de sinteză, cu proprietăţi feminizante, care contribuie la asigurarea ciclului menstrual normal, pregătind tractul genital feminin pentru fertilizare.

Principalul estrogen natural – estradiolul – se formează în ovar, în foliculul Graff având precursor testosteronul, din care rezultă prin aromatizarea inelului A al nucleului steroidic. Aromataza este localizată în ovar, testicul, placentă, piele (mai ales în regiunea genitală), creier, ţesut adipos, ca şi în blastocist. Alţi doi estrogeni naturali, mai puţin activi – estrona şi estriolul – se formează din estradiol mai ales în ficat şi din steroizi androgeni, în alte ţesuturi.

Estradiolul începe să fie secretat de ovar la pubertate, sub influenţa hormonului foliculostimulant (FSH). Secreţia prezintă variaţii în cursul ciclului menstrual, fiind maximă imediat înaintea zilei a 14-a, atunci când se produce ovulaţia. Modificările ciclice ale secreţiei de estrogen (şi progesteron) sunt determinate de descărcările cu caracter pulsatil ale sistemului gonadorelină - gonadotropine. Acestea sunt răspunzătoare de ciclurile menstruale ovulatorii, ca şi de modificările corespunzătoare de la nivelul trompelor, uterului şi vaginului, menite să asigure fertilizarea şi nidarea. Estrogenii şi progesteronul exercită un control retroaferent negativ asupra sistemului hipotalmo-hipofizar. În timpul sarcinii, estrogenii sunt produşi mai ales de către placentă, în cantităţi progresiv crescânde până la naştere, când valorile ajung de circa 100 de ori mai mari decât în afara sarcinii. Principalul estrogen secretat de placentă este estriolul.

Estrogenii naturali circulă în sânge ca atare şi sub formă de conjugaţi, legaţi de o globulină – SHBP («sex hormone-binding protein») şi de albumină. Sunt inactivaţi predominant în ficat şi se elimină prin urină su formă glucurono- şi sulfoconjugată.

Estrogenii provoacă **maturarea organelor sexuale, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare** şi **determină comportamentul sexual feminin**. În cursul ciclului menstrual stimulează proliferarea mucoasei uterine şi secreţia glandelor endocervicale şi favorizează maturarea epiteliului vaginal;

pregătesc tractul genital şi glanda mamară în vederea sarcinii. Scăderea activităţii estrogenice şi progestative la sfârşitul ciclului menstrual declanşează menstruaţia. Creşterea cantităţii de estrogeni exercită un control inhibitor asupra secreţiei de hormon foliculostimulant.

Estrogenii acţionează asupra unor receptori specifici de tip nuclear din uter, vagin, glanda mamară, sistemul hipotalamo-hipofizar, oase. Estrogenii se fixează prin inelul aromatic A de un sediu de legare de pe receptor. Complexul format interacţionează cu ADN modulând expresia unor gene, respectiv funcţia ARN-polimerazei şi procesul de transcripţie.

Administraţi în doze terapeutice, estrogenii pot produce şi alte efecte semnificative clinic. Inhibă resorbţia osoasă (prin antagonizarea hormonului paratiroidian), intervin în menţinerea structurii normale a pielii la femei, cresc cantitatea de factori ai coagulării II, VII, IX şi X în sânge şi scad cantitatea de antitrombină III, favorizând coagularea sângelui; cresc nivelul fibrinogenului şi plasminogenului şi scad adezivitatea plachetară; cresc debitul cardiac, scad rezistenţa periferică şi favorizează vasodilataţia. Sub acţiunea estrogenilor creşte cantitatea de HDL şi scade cantitatea de LDL şi colesterol. Favorizează retenţia hidrosalină cu apariţia edemelor.

Estrogenii sunt utilizaţi terapeutic pentru corectarea deficitului hormonal în unele stări patologice. La menopauză scade producerea de estrogeni având drept consecinţă atrofierea genitală, tulburări cardiovasculare ischemice, apariţia osteoporozei; tratamentul de substituţie hormonală cu estrogeni poate atenua tulburările cardiovasculare şi osteoporoza (a se vedea 35. Reglatorii homeostaziei minerale osoase)

În amenoreea prin insuficienţă estrogenică, ca şi în sângerările uterine anormale din cadrul ciclurilor anovulatorii se recomandă administrarea unui estrogen asociat cu un progestativ în cure ciclice.

Estrogenii pot fi utili şi în cazuri selecţionate de neoplazii hormono-dependente (cancerul de prostată).

Estrogenii provoacă greaţă, anorexie, diaree, cefalee, iritabilitate, depresie, creştere în greutate, tensiune mamară, cloasmă, modificarea libidoului, candidoză vaginală. La bărbat estrogenii pot provoca scăderea libidoului, ginecomastie, atrofie testiculară. În caz de tratament prelungit cu doze mari, pot apărea reacţii adverse grave care impun uneori întreruperea tratamentului: tromboflebite, tromboembolii, accidente coronariene şi cerebrovasculare, afectare hepatică cu creşterea valorilor bilirubinemiei, transaminazelor şi fosfatazei alcaline. Tratamentul îndelungat cu estrogeni provoacă hiperplazie a endometrului cu sângerări uterine şi risc de carcinom endometrial.

Estrogenii sunt contraindicaţi în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru, deoarece pot provoca malformaţii la nivelul tractului genital, inimii şi membrelor; sunt contraindicaţi şi în perioada de alăptare. Trebuie evitaţi în bolile hepatice severe, în caz de antecedente tromboembolice, tulburări cerebrovasculare, valvulopatii, hipertensiune arterială, cancer mamar, sângerări genitale nediagnosticate. Cefaleea severă, tulburările oculare, creşterea presiunii

arteriale impun oprirea medicației. Estrogenii nu trebuie folosiți la bolnavii cu porfirie (deoarece stimulează sinteza porfirinelor).

Administrarea concomitentă de inductoare enzimatice - barbiturice, rifampicină, fenitoină - scade eficacitatea tratamentului estrogenic prin accelerarea metabolizării hormonilor.

Estrogenii folosiți terapeutic cuprind:

– steroizi naturali – estradiol, estronă, estriol;

– steroizi sintetici derivați de estradiol – etinilestradiol, mestranol;

– steroizi sintetici derivați de stilben – dietilstilbestrol, dienestrol, hexestrol, benzestrol, clorotrianisen.

Estradiolul este principalul estrogen secretat de ovar. Administrat ca medicament se absoarbe repede din tractul digestiv şi este rapid metabolizat hepatic. Se utilizează în tulburările de menopauză, pentru tratamentul vaginitei atrofice sau în cancerul de prostată.

Estriolul este un estrogen natural activ îndeosebi la nivelul vaginului. Se administrează oral, în injecții intramusculare sau în aplicații locale. Este avantajos pentru combaterea tulburărilor trofice vulvovaginale, în menopauză sau după castrare.

Estrona, hormon natural, are proprietăți asemănătoare estradiolului. Se foloseşte în injecții intramusculare sau în aplicații locale (la nivelul vaginului).

Etinilestradiolul un derivat sintetic al estradiolului, este activ pe cale orală. Este inactivat lent în ficat şi alte țesuturi spre deosebire de hormonul natural. Se utilizează ca tratament de substituție la menopauză, în menometroragii severe. Etinilestradiolul intră în compoziția a numeroase preparate estro-progestative.

Mestranolul se transformă în organism în etinilestradiol. Se foloseşte în preparate care asociază estrogeni cu progestative.

Dietilstilbestrolul este un compus de sinteză nesteroidic, asemănător steric cu estradiolul. Inactivat lent în ficat, este foarte eficace pe cale orală. Reacțiile adverse sunt frecvente. Dacă se administrează în cursul sarcinii favorizează dezvoltarea tumorilor estrogeno-dependente, îndeosebi a cancerului vaginal la fetii de sex feminin. Este recomandat în principal în cancerul de prostată.

Fosfestrol, dietilstilbestrol fosfat, formează în organism dietilstilbestrol. Este folosit pentru tratamentul cancerului de prostată.

Hexestrolul, estrogen de sinteză înrudit cu dietilstilbestrolul, are proprietăți asemănătoare. Este eficace pe cale orală, potența este mai mică; este ceva mai bine suportat.

Clorotrianisenul, compus nesteroidic de sinteză, are efect estrogenic relativ slab. Se depozitează în țesutul adipos şi are efect de lungă durată. Se administrează oral în tratamentul cancerului de prostată şi în tulburările de menopauză.

32.2. Progestativele

Progesteronul, principalul progestativ natural, este un hormon indispensabil pentru **nidare şi menţinerea sarcinii**. Progesteronul este secretat de corpul galben ovarian şi de către placentă şi în cantităţi mici de corticosuprarenală şi testicul. Se formează pornind de la colesterol şi este precursor pentru estrogeni, androgeni şi corticosteroizi.

Secreţia ovariană are caracter ciclic: începe să crească imediat înaintea ovulaţiei sub influenţa hormonului luteinizant (LH), atinge un maxim la mijlocul fazei luteale, care se menţine circa 5 zile, apoi scade mult în ultimele 2 zile înaintea debutului menstruaţiei. Dacă femeia rămâne însărcinată corpul galben continuă să secrete hormonul timp de 4-6 săptămâni, după care activitatea secretorie este preluată de către placentă, crescând progresiv până la naştere.

Progesteronul secretat de corpul galben determină **transformarea secretorie a endometrului**, devenit proliferativ sub acţiunea estradiolului, mucoasa fiind **favorabilă nidării**. Se produce, de asemenea, îngroşare şi rarefierea glerei cervicale. Creşterea temperaturii corpului (cu 0,5°C), începând de la jumătatea ciclului până la începerea menstruaţiei, se datoreşte tot progesteronului. Nidarea şi menţinerea sarcinii depind de secreţia progesteronului, la început de către corpul galben, apoi de către placentă. Volumul uterului creşte, se măreşte conţinutul miometrului în acizi nucleici, glicogen, lipide şi colagen; de asemenea, **este împiedicat efectul ocitocic al oxitocinei**. La nivelul glandei mamare se produce **dezvoltarea alveolelor secretorii**. Insuficienţa luteală în primele săptămâni de sarcină determină avortul, care poate fi evitat prin administrarea hormonului. În continuare, riscul pierderii sarcinii prin deficit de progesteron scade, datorită producerii hormonului în cantităţi mari de către placentă.

Progesteronul acţionează asupra unor receptori nucleari. Pătruns în celulă, se leagă de o proteină specifică din citosol. Complexul activ format se fixează pe o anumită porţiune de ADN şi se comportă ca factor de transcripţie, modulând expresia unor gene.

Progesteronul are şi acţiune antiestrogenică manifestată prin micşorarea proliferării endometriale, scăderea secreţiei glandelor endocervicale, transformarea epiteliului vaginal. Injectarea de progesteron inhibă creşterea foliculară şi ovulaţia. Antagonismul faţă de estrogeni se realizează prin scăderea cantităţii de receptori estrogenici, sinteza unor produşi care scad reactivitatea celulară la estrogeni şi favorizarea inactivării metabolice a estrogenilor.

Progesteronul are acţiuni metabolice multiple: stimulează lipoproteinlipaza şi favorizează depunerea grăsimilor; provoacă scăderea nivelului plasmatic al HDL, creşterea insulinemiei şi favorizează depunerea glicogenului, scade nivelul plasmatic al unor aminoacizi şi măreşte azoturia, favorizează excreţia renală a sodiului (împiedicând competitiv acţiunea tubulară a aldosteronului), ceea ce determină secreţia reactivă de aldosteron, scade PCO_2 în sângele arterial (prin sensibilizarea centrului respirator la bioxidul de carbon).

Progesteronul este folosit limitat ca medicament; este inactiv în administrare orală, deoarece este metabolizat la primul pasaj hepatic. Este indicat ocazional pentru tratamentul sângerărilor uterine disfuncționale prin insuficiență luteală.

Progestativele de sinteză, care au înlocuit practic progesteronul în terapeutică, au molecula derivată de la pregnan sau de la estran. Derivații de pregnan au activitate progestativă și antiestrogenică marcată și pot inhiba ovulația. Derivații de estran au activitate progestativă și antiestrogenică mai slabe dar inhibă marcat eliberarea de hormon luteinizant și ovulația. Progestativele de sinteză au și efecte androgenice slabe. Progestativele de sinteză sunt active pe cale orală.

Indicația principală este **contracepția hormonală**. De asemenea, sunt larg folosite, în asociație cu un estrogen, ca terapie substitutivă în postmenopauză și pentru a reduce riscurile tratamentului estrogenic îndelungat. Se mai folosesc pentru tratamentul menometroragiilor funcționale care survin mai ales la fetele tinere înaintea instalării ciclurilor ovulatorii regulate sau la femei înaintea menopauzei și care se datoresc hiperplaziei uterine sub influența continuă a estrogenilor, în condițiile insuficienței secreției de progesteron. Tratamentul progestativ urmărește oprirea sângerării, evitarea recurențelor și regularizarea ciclurilor. În endometrioze dozele mari de progestative, administrate îndelungat, realizează frecvent atenuarea simptomelor și permit fertilizarea în circa 50% din cazuri. În cancerul endometrial recurent sau metastatic doze mari de progestativ determină ameliorarea simptomatică la jumătate din bolnave. Beneficii paliative pot fi obținute în cancerul de sân și în cancerul renal. Anumite progestative, administrate în primul trimestru de sarcină, pot fi utile în cazuri selecționate de avort habitual prin deficit dovedit de progesteron.

Hidroxiprogesteronul caproat are proprietăți asemănătoare progesteronului, dar efectul este prelungit – se menține circa 10 zile în condițiile injectării intramusculare. Este recomandat în tulburările menstruale prin insuficiență luteinică sau pentru prevenirea avortului habitual.

Gestonorona caproat este un progestativ de sinteză derivat de 17 alfa-hidroxiprogesteron, cu efect marcat și durabil. Nu are acțiune androgenică și estrogenică. Este folosit ca tratament adjuvant în cancerul endometrial.

Medroxiprogesteronul derivat al 17 afla-acetoxiprogesteronului, folosit sub formă de acetat, este un progestativ activ cu acțiune antiestrogenică moderată; inhibă marcat ovulația, are acțiune androgenică slabă dar relevantă clinic. Este eficace pe cale orală. Epurarea se face prin catabolizare hepatică lentă. Este unul dintre cele mai folosite progestative în menometroragiile funcționale la adolescente sau în condițiile ciclurilor anovulatorii prin insuficienta stimulare a ovarului de către hipofiză. Se mai poate utiliza în cancerul endometrial și în endometrioză. Medroxiprogesteronul acetat, ca și alte progestative cu acțiune androgenică, este contraindicat în timpul sarcinii.

Clormadinona, derivat de pregnan, are proprietăți progestative marcate, acțiune antiestrogenică și inhibitoare a ovulației moderate și efecte androgenice slabe. Se administrează pe cale internă în tulburările ginecologice datorate insuficienței luteinice absolute sau relative. Nu trebuie folosită în timpul sarcinii.

Megestrolul, compus înrudit cu clormadinona, este un progestativ eficace pe cale orală folosit în cancerul endometrial.

Noretisteronul este un derivat de estran de tip 19-nortestosteron. Inhibă eliberarea de gonadotrofine hipofizare și ovulația. Se administrează pe cale orală, fiind folosit în scop contraceptiv, în asociație cu un estrogen, precum și pentru tratamentul menometroragiilor.

Levonorgestrelul și **noretinodrelul,** progestative de sinteză derivate de 19-nortestosteron, au proprietăți asemănătoare noretisteronului, fiind inhibitori puternici ai secreției de gonadotrofine și ai ovulației. Intră în compoziția unor asociații estroprogestative contraceptive.

Etinodiolul folosit ca diacetat, are de asemenea proprietăți asemănătoare noretisteronului. Are activitate progestativă, antiestrogenică și androgenică slabă. Scade secreția de hormon luteinizant. Se utilizează în tratamentul sângerărilor uterine funcționale și al altor afecțiuni ginecologice caracterizate prin insuficiență luteinică, în endometrioză și ca tratament complementar în formele avansate de cancer de endometru. Nu trebuie folosit în timpul sarcinii.

Linestrenolul, derivat de 19-nortestosteron, are efecte progestative moderate, efecte estrogenice, antiestrogenice și androgenice slabe, inhibă ovulația. Intră în compoziția unor asociații estroprogestative contraceptive; se folosește și în insuficiența luteală și endometrioză. Sarcina constituie o contraindicație.

Desogestrelul, norgestimatul și **gestodenul** sunt progestative derivate de 19-nortestosteron înrudite cu levonorgestrelul, lipsite practic de acțiuni androgenice. Intră în compoziția unor asociații estroprogestative contraceptive.

Alilestrenolul, derivat de 19-nortestosteron, are proprietăți asemănătoare progesteronului. În plus, stimulează secreția placentară de oxitocinază, mărind nivelul seric al acestei enzime, care inactivează oxitocina. Este utilizat în caz de avort habitual.

Ca reacții adverse, progestativele de sinteză provoacă, rareori, greață, vărsături, epigastralgii, cefalee, iritabilitate, cloasmă, creștere ponderală, seboree, acnee, hipercolesterolemie, stări depresive, mai frecvente când se folosesc doze mari. În condițiile folosirii sub formă de asociații estroprogestative contraceptive orale, se pot produce modificarea nefavorabilă a lipoproteinelor plasmatice și creșteri ale presiunii arteriale. Atunci când sunt utilizate singure, pentru menținerea endometrului, pot genera sângerări uterine, neregulate, iar oprirea tratamentului este urmată de o hemoragie de privație. Folosirea în hemoragiile uterine nu este permisă fără un diagnostic precis al acestora. Progestativele derivate de 19-nortestosteron, care au efecte androgenice, pot provoca fenomene de virilizare. Administrarea la femeile însărcinate poate determina virilizarea fătului feminin și malformații genitale

la fătul masculin sau feminin. De aceea, în timpul sarcinii folosirea progestativelor cu acțiune androgenică este contraindicată, iar celelalte progestative nu trebuie recomandate decât dacă pericolul de avort este datorat cu certitudine insuficienței progesteronului endogen. O altă contraindicație este insuficiența hepatică gravă (considerând rolul ficatului în epurarea progestativelor). Pentru noretisteron și alți steroizi 17-alchilsubstituiți, au fost semnalate câteva cazuri de icter colestatic.

32.3. Steroizii androgeni

Steroizii hormonali androgeni sunt secretați de testicul și, în măsură mică, de ovar și de corticosuprarenală.

Testosteronul, principalul hormon androgen, se formează și este secretat de către celulele interstițiale sau celulele Leydig din testicul, pornind de la colesterol, prin intermediul progesteronului și androstendionei. Circulă legat de o globulină care leagă hormoni sexuali (SHBG), de transcortină (globulina care fixează hidrocortizonul) și de o albumină. Înainte de pubertate secreția de testosteron este minimă. La femei, ovarul produce mici cantități de testosteron. În timpul sarcinii concentrația plasmatică crește progresiv ajungând, la termen, la nivelul celei de la bărbați și revenind la normal după 1-2 săptămâni de la naștere. În unele țesuturi extraglandulare, testosteronul este aromatizat, transformându-se în estradiol, proces responsabil de sinteza estrogenului la femeile în menopauză și la bărbați; de asemenea, explică unele efecte estrogenice ale testosteronului folosit ca medicament (de exemplul ginecomastia).

În afara testosteronului, alți steroizi cu activitate androgenică, comparativ slabă, sunt androstendiona, androstandiona, androsteronul și dehidroepiandrosteronul, compuși cu structură 17-cetonică.

Steroidogeneza testiculară este sub controlul gonadotrofinelor adenohipofizare. Hormonul luteinizant (LH) este în același timp stimulant al celulelor interstițiale testiculare (ICSH), crescând formarea androgenilor. Hormonul foliculostimulant (FSH) are, de asemenea, oarecare acțiune de stimulare a secreției de testosteron și favorizează acțiunea hormonului luteinizant. La rândul său, testosteronul, în cantități mari, suprimă secreția de gonadotrofine.

Testosteronul și alți androgeni provoacă două categorii principale de efecte: virilizante și anabolizante.

Testosteronul, care începe să fie secretat în cantități mari la pubertate (sub influența LH), provoacă **maturarea organelor genitale masculine** și **dezvoltarea caracterelor sexuale secundare caracteristice**. Se produce creșterea organelor genitale externe și a prostatei, creșterea și distribuirea de tip masculin a părului, modificarea laringelui cu îngroșarea vocii, dezvoltarea musculaturii de tip masculin, maturarea oaselor cu creșterea în lungime, apoi închiderea epifizelor, cu oprirea creșterii. Este stimulată creșterea și activitatea secretorie a glandelor sebacee și uneori apare o acnee caracteristică. Comportamentul sexual al bărbaților, vigoarea fizică sunt de asemenea în legătură cu secreția androgenilor.

Efectul anabolizant este evident mai ales la nivelul muşchilor striaţi şi al oaselor. În afara dezvoltării muşchilor în cadrul caracterelor sexuale secundare masculine, testosteronul şi alţi steroizi înrudiţi determină mărirea masei musculare a adultului. Acest efect este favorizat de exerciţiul muscular intens şi prelungit, aşa cum a fost dovedit la atleţi. Hormonul uşurează fixarea calciului în oase, probabil datorită dezvoltării matricei proteice osteoide; este posibilă şi micşorarea reactivităţii ţesutului osos la hormonul paratiroidian. Metabolic, se produce o retenţie de azot, potasiu şi fosfat, creşte anabolismul proteic şi scade catabolismul aminoacizilor.

Testosteronul şi alţi androgeni stimulează hematopoieza, îndeosebi eritropoieza. Efectul se datoreşte stimulării formării de eritropoietină. Este de asemenea favorizată leucopoieza şi formarea trombocitelor.

Testosteronul acţionează la nivelul organelor genitale masculine mai ales sub formă de dihidrotestosteron, care se formează local. Glandele pilo-sebacee sunt capabile să folosească un precursor 17-cetonic – androstendiona, care este slab activă, dar se transformă în testosteron, apoi în dihidrotestosteron. La nivelul muşchilor striaţi şi măduvei hematopoietice, testosteronul este activ ca atare şi sub forma unor metaboliţi diferiţi de dihidrotestosteron. În hipotalamus şi hipofiză este posibil ca metabolitul activ să fie un estrogen format din testosteron.

Testosteronul şi alţi steroizi androgenici şi anabolizanţi acţionează asupra unor **receptori nucleari** specifici. Afinitatea pentru receptori este mare şi legarea este mai stabilă pentru dihidrotestosteron, în comparaţie cu testosteronul. Complexul activ format cu receptorul se leagă de ADN şi se comportă ca factor de transcripţie, determinând creşterea sintezei de ARN şi de proteine specifice importante pentru funcţiile testosteronului – diferenţierea şi maturarea sexuală, spermatogeneza, reglarea secreţiei gonadotropinice.

Testosteronul şi alţi steroizi androgeni sunt indicaţi pentru acţiunile virilizantă şi anabolizantă, în primul rând în scopul corectării hipogonadismului masculin. În hipogonadismul peripubertar primar tratamentul androgenic stimulează procesul de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare şi a libidoului. La copiii cu hipopituitarism, androgenii se adaugă tratamentului numai la pubertate, începând cu doze mici, care se cresc progresiv. În hipogonadismul dobândit, la adult, tratamentul androgenic permite normalizarea caracterelor sexuale şi a libidoului.

Androgenii în doze mari sunt indicaţi în cancerul de sân hormono-dependent la femeia în premenopauză, mai ales în caz de recurenţă sau metastază. Sunt de preferat compuşi sintetici cu proprietăţi androgenice relativ slabe – inclusiv steroizi anabolizanţi – şi cu efect de scurtă durată.

Anumiţi steroizi înrudiţi cu testosteronul, care au predominant proprietăţi anabolizante, se folosesc în situaţiile clinice caracterizate prin bilanţ azotat negativ, datorit carenţei, consumului exagerat sau pierderii de proteine. Tratamentul androgenic şi anabolizant poate realiza beneficii şi în osteoporoză, eventual asociat estrogenilor.

Steroizii androgeni şi anabolizanţi administraţi în doze mari timp îndelungat sunt utili în tratamentul hipoplaziilor şi aplaziilor măduvei hematopoietice, în anemia din boala canceroasă, limfoame şi leucemie, în anemia insuficienţei renale cronice, ca şi în anemiile hemolitice cronice.

Efectele androgenilor în sfera sexuală pot avea consecinţe nedorite. La femei se produc fenomene de virilizare, uneori chiar la doze mai mici: acnee, îngroşarea vocii, hirsutism, mai rar calviţie temporală sau difuză, creşterea libidoului, tulburări menstruale, chiar amenoree (prin inhibarea secreţiei de gonadotrofine), hipertrofia clitorisului, dezvoltarea musculaturii. Bărbaţii se plâng uneori de priapism, mai ales la începutul tratamentului. Administrarea îndelungată determină diminuarea spermatogenezei (secundar micşorării stimulului gonadotrofinic); întreruperea medicaţiei poate fi urmată de micşorarea potenţei sexuale (prin insuficienţa testosteronului endogen). La bărbaţii în vârstă se poate produce hipertrofia prostatei. Ginecomastia, care apare uneori la bărbaţi (mai ales în prezenţa insuficienţei hepatice) sau la băieţi, este atribuită formării de estradiol. La copii există riscul opririi creşterii. Băieţii pot prezenta o dezvoltare sexuală precoce. La fetiţe, administrarea de androgeni în primii ani de viaţă poate provoca modificări profunde ale procesului de maturare a centrilor nervoşi, care comandă şi reglează dezvoltarea sexuală fiziologică. În timpul sarcinii androgenii pot provoca virilizarea fătului feminin. Favorizează retenţia hidrosalină, iar la dozele mari pot apărea edeme. La bolnavele cu cancer de sân, ca şi la persoanele care stau la pat timp îndelungat, androgenii pot produce o creştere a calcemiei, care impune oprirea tratamentului.

Testosteronul are acţiuni virilizante şi anabolizante intense. Este puţin folosit ca atare, din cauza cineticii sale neprielnice – când este injectat intramuscular se absoarbe, se metabolizează şi se elimină repede (timpul de înjumătăţire este de 10-20 minute), iar când se administrează oral este inactivat, în majoritate, la primul pasaj hepatic. Pentru tratamentul hipogonadismului masculin este avantajoasă folosirea sub formă de implant subcutanat care asigură nivelele fiziologice de testosteron timp de 4-5 luni. Există, de asemenea, un preparat de eliberare transdermică, care conţine 15 mg testosteron. Aplicat pe pielea scrotului, furnizează circa 3,6 mg hormon pentru 24 ore.

Esterii testosteronului la gruparea 17-OH – acetat, propionat, enantat, cipionat, fenilacetat, fenilpropionat – sunt mai puţin polari, având un tranzit mai lent în organism. Injectaţi intramuscular în soluţie uleioasă, se absorb încet, având acţiune prelungită.

Testosteronul propionat se injectează intramuscular în hipogonadism şi în cancerul mamar. **Testosteronul fenilpropionat** se injectează intramuscular în hipogonadism, în cancerul de sân la femeie şi în aplazia medulară. **Testosteronul enantat** este un ester cu efect mult prelungit. Se utilizează în hipogonadism, în cancerul de sân al femeii şi în aplazia medulară. **Testosteronul undecilat** administrat oral, se absoarbe predominant în căile limfatice, ceea ce reduce fenomenul de prim pasaj hepatic. Se foloseşte în administrare orală prntru tratamentul hipogonadismului masculin.

Metiltestosteronul este mai puțin activ decât preparatele injectabile de testosteron, dar este mai lent metabolizat hepatic. Se administrează pe cale orală sau perlingual în tratamentul hipogonadismului sau al cancerului de sân. Poate provoca icter colestatic.

Fluoximesteronul derivat fluorat al metiltestosteronului, are o potență de 5 ori mai mare decât acesta. Nu formează estradiol în organism. Se ztilizează pentru tratamentul hipogonadismului şi ca stimulant al hematopoiezei. Poate provoca icter colestatic.

Mesterolona derivatul 1 alfa-metil al 5 alfa-dihidrotestosteronului este mai activ decât testosteronul. Deprimă mai puțin spermatogeneza, nu formează estradiol şi nu inhibă secreția de gonadotropine. Este indicat pentru tratamentul hipogonadismului masculin, mai ales în prezența oligospermiei.

Danazolul este derivatul izoxazol de 17a-etiniltestosteronului (etisteron). Are proprietăți androgenice şi progestative slabe. Inhibă secreția hipofizară de gonadotrofine. Principala indicație este endometrioza, danazolul determinând inactivitatea şi atrofia țesutului endometrial normal şi ectopic.

Danazolul este utilizat şi pentru prevenirea crizelor la bolnavii cu edem angioneurotic ereditar deoarece favorizează sinteza hepatică a unei proteine inhibitoare a primei componente a complementului, corectând tulburarea metabolică generatoare a crizelor de angioedem.

Reacțiile adverse sunt frecvente: creştere ponderală, edeme, micşorarea sânilor, piele grasă şi acnee, hirsutism, îngroşarea vocii, modificări de libido, bufeuri, cefalee, crampe musculare. Dozele mari pot afecta ficatul, provocând creşterea enzimelor serice sau icter. Danazolul poate produce virilizarea fătului feminin, de aceea tratamentul este incompatibil cu sarcina. Nu se administrează în timpul alăptării. Sângerările uterine nediagnosticate, insuficiența hepatică, renală sau cardiacă marcate reprezintă contraindicații. Înaintea începerii tratamentului mastozei fibrochistice trebuie exclusă posibilitatea cancerului de sân.

32.4. Antiestrogenii

Medicamentele din această grupă antagonizează specific estrogenii şi determină o creştere a secreției de gonadotrofine. Ele acționează antagonist competitiv cu estrogenii față de receptorii specifici de la nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar şi din celulele cancerului de sân la femeie. Se folosesc pentru tratamentul amenoreei şi pentru inducerea ovulației, în scopul fertilizării. De asemenea, pot fi utile în cazuri selecționate de cancer mamar.

Clomifenul provoacă mărirea ovarului, induce ovulația şi permite fertilizarea. O cură de tratament provoacă o singură ovulație, de aceea trebuie repetată până la obținerea sarcinii. În condițiile în care sistemul hipotalmo-hipofizo-ovarian este funcțional, clomifenul induce ovulația la circa 80% din femeile cu tulburări de ovulație, iar sarcina survine la jumătate din acestea. Clomifenul acționează ca agonist parțial, împiedicând stimularea receptorilor hipotalamici

specifici de către estrogenii endogeni (care se comportă ca agoniști deplini). Consecutiv crește secreția de gonadotropine hipofizare și este stimulată funcția ovarului. Antagonismul competitiv se exercită și la nivelul celulelor cancerului de sân. Indicația principală constă în inducerea fertilității, când ovulația lipsește dar funcția hipofizei este păstrată. Tratamentul se face obligatoriu după un diagnostic precis și obligă la un control strict, medical și biologic (dozări hormonale).

Clomifenul este contraindicat la femeile însărcinate; absența menstruației sub tratament obligă la investigarea sarcinii. Hemoragiile genitale nediagnosticate, chisturile de ovar (cu excepția ovaritei polichistice), cancerele organelor genitale, insuficiența ovariană reprezintă alte contraindicații. Medicamentul trebuie evitat în afecțiunile hepatice.

Tamoxifenul un antagonist al estrogenilor, este folosit pentru tratamentul cancerului de sân metastatic, la femeie. Este eficace mai ales când tumora conține receptori estrogenici, situație mai frecventă după menopauză. Poate fi folosit și în perioada genitală, dar rezultatele sunt mai slabe. Se administrează oral. Provoacă relativ frecvent reacții adverse.

Aminoglutetimida împiedică sinteza estrogenilor acționând prin inhibarea aromatazei. Este folosită pentru tratamentul cancerului mamar metastatic la femeia în postmenopauză.

Formestanul un alt inhibitor al sintezei estrogenilor, este folosit ca medicație adjuvantă la femeile cu cancer de sân.

32.5. Antiprogestativele

Antagoniștii progesteronului împiedică acțiunile hormonului la nivelul uterului, importante pentru nidare și dezvoltarea sarcinii. Consecutiv poate fi provocat avortul.

Mifepristona un derivat 19-norsteoridic, acționează ca antagonist competitiv la nivelul receptorilor progesteronului și glucocorticoizilor.

Blocarea receptorilor progesteronului are consecințe luteolitice la 80% din femeile cărora li s-a administrat medicamentul la mijlocul fazei luteale. Acțiunea antiprogestativă poate fi utilizată pentru provocarea avortului în primul trimestru de sarcină; asocierea de prostaglandină E_1, introdusă intravaginal în scopul înmuierii colului și stimulării contracțiilor uterine, crește proporția avortului la 95%. Acest procedeu abortiv de început de sarcină este eficace și puțin nociv. Mifepristona poate fi utilă și pentru inducerea avortului în trimestrul II de sarcină. Reacțiile adverse care pot fi produse de asociația mifepristonă-prostaglandină sunt: greață, vomă, dureri abdominale, amețeli, astenie, sângerări uterine.

Mifepristona este utilizată ca anticoncepțional, inclusiv pentru contracepția postcoitală, dar are dezavantajul de a deregla ciclul menstrual. Alte indicații sunt endometrioza, leiomioamele, cancerul de sân și alte cancere care conțin receptori pentru progesteron și glucocorticoizi, sindromul Cushing.

32.6. Antiandrogenii

În afara antagoniştilor fiziologici ai testosteronului – estrogenii şi progesteronul – efectele hormonului androgen pot fi împiedicate prin antagonism competitiv la nivelul receptorilor specifici.

Ciproterona acetat este un derivat de clormadinonă (progestativ de sinteză) cu activitate antiandrogenică marcată şi proprietăţi progestative; inhibă secreţia de gonadotropine, cu scăderea consecutivă a nivelului plasmatic al testosteronului. Acţiunea antiandrogenică se realizează prin blocarea competitivă a receptorilor dihidrotestosteronului.

Ciproterona este utilă la bărbaţi pentru combaterea deviaţiilor sexuale cu hipersexualitate şi a sexualităţii psihopatice de natură hormonală, provocând scăderea libidoului şi a capacităţii funcţionale sexuale. O altă indicaţie este cancerul de prostată la bolnavii la care alte medicamente s-au dovedit ineficace sau nu sunt suportate, ca şi pentru a împiedica unele efecte ale analogilor antagonişti ai gonadorelinei. La femeie, ciproterona este uneori indicată pentru combaterea fenomenelor de virilizare, ca hirsutismul excesiv, alopecia androgenică, formele severe de acnee şi seboree. În caz de hirsutism, creşterea părului diminuează după 4-5 luni de tratament, iar părul epilat nu mai apare. Pentru această indicaţie se recomandă doze mici în asociaţie cu un estrogen (există combinaţii fixe de ciproteronă şi etinilestradiol care au şi proprietăţi contraceptive). La băieţi se foloseşte în caz de pubertate precoce idiopatică. Împiedică dezvoltarea sexuală precoce, micşorează impulsurile sexuale şi permite dezvoltarea somatică normală.

Ca efect nedorit, ciproterona inhibă spermatogeneza, cu oligospermie, chiar azoospermie consecutive, reversibile doar după câteva luni de la oprirea tratamentului. De asemenea, uneori se dezvoltă o ginecomastie. Unii bolnavi se plâng de adinamie. La femei pot apărea tulburări menstruale sau amenoree.

Ciproterona este contraindicată la femeia însărcinată, deoarece împiedică dezvoltarea organelor genitale externe şi poate feminiza fătul masculin; din acelaşi motiv utilizarea trebuie evitată la femeile în perioada de activitate genitală.

Flutamida o anilidă substituită, are efect antiandrogenic asemănător celui al ciproteronei. Se foloseşte în cancerul de prostată, în asociaţie cu analogi ai gonadorelinei. Administrată pe cale generală provoacă frecvent ginecomastie şi poate afecta toxic ficatul.

Finasterida împiedică formarea dihidrotestosteronului acţionând prin inhibarea 5α-reductazei. Este utilă pentru tratamentul medical al adenomului de prostată. Eficacitatea se evidenţiază lent – uneori după 6 luni – şi constă în micşorarea volumului prostatei şi, în oarecare măsură, ameliorarea simptomatologiei. Asocierea cu un alfa-blocant poate realiza beneficii suplimentare. Ca efecte nedorite au fost semnalate scăderea libidoului, reducerea volumului ejaculării, impotenţă, ginecomastie. Folosirea la bolnavii cu cancer de prostată trebuie evitată, deoarece medicamentul poate diminua nivelul seric al markerilor specifici. Finasterida este prezentă în spermă şi poate fi cauză de

malformații genitale la copiii rezultați din contactul sexual cu bărbați sub tratament; aceasta face necesară folosirea de mijloace contraceptive de către parteneră.

32.7. Gonadotropinele şi gonadorelina

Gonadotropinele şi gonadorelina (hormonul de eliberare a gonadotropinelor) stimulează dezvoltarea şi funcția ovarelor şi a testiculelor. Sunt indicate, în principal, pentru tratamentul stărilor de hipogonadism de origine hipotalamo-hipofizară.

32.7.1. Gonadotropinele

Gonadotropinele sunt hormoni cu structură glicoproteică cu rol important în reglarea funcției ovariene şi testiculare. Hormonul foliculostimulant (FSH) şi hormonul luteinizant (LH) sunt secretați de adenohipofiză; gonadotrofina corionică este secretată de placentă.

Hormonul foliculostimulant induce dezvoltarea şi maturarea foliculilor ovarieni şi, împreună cu hormonul luteinizant, stimulează sinteza şi secreția estrogenilor de către celulele foliculare. Hormonul luteinizant declanşează ovulația, induce formarea corpului galben şi stimulează sinteza şi secreția progesteronului de către celulele luteinice. Gondotrofina corionică are predominant acțiune de tip LH, favorizând menținerea corpului galben şi secreția progesteronului până în luna a 3-a a sarcinii când secreția de hormoni sexuali feminini este preluată de placentă. La bărbați, hormonul foliculostimulant stimulează gametogeneza iar hormonul luteinizant stimulează producerea şi secreția de testosteron de către celulele interstițiale – hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Efectele asupra gonadelor se datoresc fixării de receptorii specifici, urmată de activarea adenilat ciclazei şi creşterea consecutivă a cantității de adenilat ciclic la nivelul celulelor țintă din ovar şi testicul.

Secreția hipofizară de gonadotrofine este controlată stimulator de către hipotalmus, prin intermediul unui hormon eliberator specific – gonadorelina (LH/FSH-RH). Estradiolul şi testosteronul exercită o acțiune inhibitoare asupra secreției hipotalamice de gonadorelină.

Gonadotrofina umană de menopauză (HMG) este obținută din urina femeilor la menopauză, perioadă când se elimină cantități mari de gonadotropine din cauza lipsei acțiunii inhibitoare a estrogenilor. **Menotropina** este un preparat de gonadotrofină umană de menopauză, care constă într-un amestec de FSH şi LH, cu predominanța acțiunii foliculostimulante. **Urofolitropina** un alt extract din urina de menopauză, are practic numai acțiune foliculostimulantă.

Gonadotrofina corionică se obține din urina de femeie gravidă, la care placenta secretă cantități mari de gonadotropine. Preparatele de acest tip au activitate luteinizantă.

Gonadotropinele folosite ca medicamente sunt indicate pentru tratamentul sterilității. La femeie favorizează dezvoltarea foliculului ovarian, ovulația şi

nidarea, la bărbat stimulează spermatogeneza şi producerea de testosteron. Gonadotropinele sunt utilizate şi pentru pregătirea femeilor sterile în vederea fertilizării in vitro sau pentru tratamentul amenoreei la bolnavele cu amenoree sau cicluri anovulatorii asociate cu galactoree sau hirsutism. Gonadotropinele sunt indicate la bărbaţi pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism şi la băieţii cu criptorhidism, mai ales bilateral.

Gonadotrofinele pot provoca reacţii adverse severe. Pericolul principal decurge din stimularea excesivă a ovarelor, în condiţii de supradozare, cu eliminarea în urină a unei cantităţi mari de estrogen şi pregnandiol şi mărirea volumului ovarelor, care devin dureroase, cu formare de chisturi foliculinice sau luteale. Există riscul rupturii de ovar, care impune intervenţia chirurgicală de urgenţă.

32.7.2. Gonadorelina şi analogii săi

Gonadorelina sau hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) este o decapeptidă produsă la nivelul hipotalamusului. Preparatele folosite ca medicamente conţin gonadorelină obţinută prin sinteză.

Gonadorelina controlează producerea şi eliberarea gonadotropinelor hipofizare. Este secretată periodic de hipotalamus asigurând eliberarea ritmică a gonadotrofinelor de către hipofiză – hormonul foliculo-stimulant (FSH) şi hormonul luteinizant (LH) – cu controlul secreţiei de estrogeni şi progesteroni şi menţinerea ciclurilor menstruale ovulatorii.

Administrarea continuă de gonadorelină determină reducerea secreţiei de hormoni sexuali, ca urmare a unui fenomen de "down regulation", cu sinteza scăzută de proteine receptoare ale gonadorelinei de la nivelul hipofizei.

Gonadorelina se leagă de receptorii specifici ai celulelor de la nivelul celulelor gonadotrofe, stimulând procesul de biosinteză a gonadotropinelor.

Când este utilizată ca medicament, gonadorelina stimulează secreţia de gonadotropine şi poate provoca ovulaţia. În acest scop, gonadorelina se foloseşte la femeile cu amenoree şi infertilitate prin hipogonadism hipogonadotropic şi ovare multifoliculare. Gonadorelina este indicată şi pentru diagnosticul hipogonadismului hipogonadotrop la adolescenţii cu pubertate întârziată.

Analogii gonadorelinei obţinuţi prin sinteză au o potenţă superioară şi efect mai durabil, datorită afinităţii mai mari pentru receptori şi stabilităţii moleculare. Se folosesc ca medicamente **buserelina**, **goserelina**, **nafarelina**, **deslorelina**, **leuprorelina** şi **triptorelina**.

Analogii gonadorelinei sunt utilizaţi la bolnavii cu cancer de prostată, inhibând secreţia de androgeni, respectiv provocând o castrare biochimică. Alte indicaţii sunt endometrioza şi pubertatea precoce.

Analogii gonadorelinei pot provoca bufeuri, uscarea mucoasei vaginale, dispareunie, osteoporoză. În cancerul de prostată, în primele 2-3 săptămâni de tratament se poate produce exacerbarea durerilor osoase (datorită creşterii trecătoare a secreţiei de testosteron). La femei, tratamentul prelungit mai mult de 6 luni nu este recomandabil din cauza riscului mare de osteoporoză.

33. Substanţele anabolizante

Câţiva steroizi de sinteză, derivaţi de testosteron, 19-nortestosteron şi 5 alfa-dihidrotestosteron, prezintă o predominanţă a efectelor anabolizante faţă de cele virilizante.

În condiţii clinice, sunt indicaţi la bătrânii cu stare de denutriţie şi caşexie, după intervenţiile chirurgicale majore, în caz de arsuri întinse şi escare, în osteoporoză. Eficacitatea terapeutică este slabă iar beneficiul este condiţionat de o alimentaţie suficientă şi echilibrată.

Steroizii anabolizanţi ca şi testosteronul, cresc masa musculară, mai ales în condiţii de antrenament susţinut. Utilizarea abuzivă de doze mari care prezintă risc important de reacţii adverse a determinat trecerea steroizilor anabolizanţi printre substanţele dopante, interzise sportivilor.

Steroizii anabolizanţi utilizaţi terapeutic au efecte virilizante de tipul celor ale testosteronului. Nu trebuie folosiţi înaintea pubertăţii, la femeile tinere, în timpul sarcinii.

Metandienona se administrează oral. Poate provoca icter colestatic, mai ales când se administrează în doze mari, prelungit. Potenţează efectul anticoagulantelor cumarinice.

Nandrolona decanoat ester de 19-nortestosteron, este un preparat cu efect prelungit până la 3 săptămâni. Datorită activităţii antiestrogenice poate fi cauză de tulburări menstruale şi anovulaţie. Scade toleranţa la glucide şi potenţează efectul medicamentelor hipoglicemiante. La bolnavii cu hiperlipidemie poate determina creşterea trigliceridelor serice.

Stanozololul un derivat de 17 alfa-metildihidrotestosteron, are proprietăţi anabolizante şi androgenice. Este indicat pentru tratamentul angioedemului ereditar şi al manifestărilor vasculare din sindromul Behçet. Ca şi alţi derivaţi 17 alfa-alchilaţi, trebuie evitat la hepatici.

34. Calciul şi fosfaţii

Calciul şi fosfaţii, constituenţi minerali majori ai osului şi care prezintă de asemenea roluri importante pentru funcţionarea celulară în ansamblu, sunt elemente esenţiale în remodelarea osoasă.

Peste 95% din cantitatea totală de calciu (1-2 kg) din organismul unui adult şi 85% din cea de fosfaţi (1 kg) se află în oase, principalul rezervor al acestor minerale. Restul se găseşte în sânge, în lichidul extra- şi intracelular, fiind în echilibru cu cel osos.

Calciul şi fosfaţii sunt absorbiţi la nivel intestinal (duoden şi jejunul proximal) într-un procent de aproximativ 30% din cantitatea ingerată. Sunt excretate renal şi în mare parte (peste 85%) reabsorbite în tubii contorţi distali.

Concentraţia serică normală a calciului este de 8,5 –10,4 mg/dl, din care aproximativ 50% o reprezintă calciul ionizat, responsabil de activitatea biologică (reacţii enzimatice, funcţia mitocondriilor, comunicare intracelulară, transmisie sinaptică, contracţie musculară, coagularea sângelui).

Dinamica osoasă este complexă, suferind remodelări constante în timpul vieţii, sub influenţa diferiţilor factori umorali şi hormonali, dintre aceştia hormonii sexuali fiind cei esenţiali. Remodelarea fiziologică a osului este un proces de reglare locală şi se realizează prin intervenţia principalelor tipuri de celule osoase: **osteoblastele**, răspunzătoare de formarea osului şi **osteoclastele**, responsabile de resorbţia osoasă. Secvenţa continuă sinteză-distrucţie (remodelarea osoasă) evoluează sub formă de cicluri de 6 luni şi este influenţată de diverşi stimuli (dietă, hormoni, medicamente) care influenţează astfel masa totală a osului.

Hipocalcemia de multiple cauze (hipoparatiroidism, hipovitaminoză D, sindroame de malabsorbţie, insuficienţă renală) se manifestă prin **tetanie** cu hiperexcitabilitate musculară, parestezii, convulsii, confuzie mintală. Este o indicaţie majoră de administrare de săruri de calciu, pe cale parenterală sau orală.

Preparatele parenterale de calciu (Ca) sunt gluconatul de calciu, glubionatul de calciu, levulinatul de calciu şi clorura de calciu; ultima, datorită efectului iritant, nu se injectează decât pe cale intravenoasă.

Dintre formele orale, există carbonatul de calciu (40% Ca), lactatul de calciu (13% Ca), glubionatul de calciu (6,5% Ca), gluconatul de calciu (9% Ca), levulinatul de calciu, citratul de calciu (17% Ca).

În esenţă, pentru tratamentul injectabil se preferă gluconatul de calciu, deoarece are cel mai redus efect iritant asupra venelor, iar pentru tratamentul

oral se preferă carbonatul de calciu, datorită conținutului crescut în calciu (40%), a efectelor antiacide suplimentare şi a unui preț scăzut. Are dezavantajul efectului constipant la doze de peste 2 g Ca/zi. Alături de indicația majoră în **hipocalcemii**, sărurile de calciu pot fi indicate şi în **osteoporoză**, definită ca o distrucție osoasă anormală, cu predispoziție la fracturi, precum şi în **hiperkaliemie**, caz în care care calciul combate unele efecte miocardice ale concentrațiilor serice mari de potasiu.

35. Reglatorii homeostaziei minerale osoase

Principalii reglatori ai homeostaziei calciului şi fosfaţilor sunt parathormonul sau paratirina (PTH), vitamina D şi calcitonina, prin intervenţia lor asupra organelor ţintă: oase, intestin, rinichi. Alţi hormoni – prolactina, hormonul de creştere (GH), insulina, hormonii tiroidieni (T3 şi T4), glucocorticoizii şi hormonii sexuali pot fi consideraţi reglatori secundari ai homeostaziei calciului şi fosfaţilor.

35.1. Parathormonul (paratirina)

Paratirina (PTH) este un hormon peptidic secretat de paratiroide. Secreţia sa este stimulată de scăderea nivelului calcemiei. Reglează fluxul de calciu şi fosfaţi prin membranele celulare de la nivel intestinal, osos şi renal, rezultatul fiind creşterea nivelului calcemiei serice şi scăderea potasemiei.

La nivel intestinal, creşte absorbţia calciului şi fosfatului, prin intermediul calcitriolului (formă activă a vitaminei D).

La nivel renal creşte reabsorbţia tubulară a calciului şi scade reabsorbţia fosfatului, rezultatul final fiind de reducere a excreţiei calciului şi de creştere a eliminării fosfatului. În plus, stimulează, prin acţiunea sa la nivel renal, producţia de calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D) – a se vedea fig. 35.1.

La nivel osos efectele diferă în funcţie de nivelul plasmatic al PTH. Astfel, în doze mici stimulează formarea osoasă, prin creşterea activităţii osteoblaştilor. În prezent, sunt în studiu analogi ai PTH pentru utilizarea în tratamentul osteoporozei. În doze mari stimulează activitatea şi numărul osteoclaştilor, responsabili de resorbţia osoasă, cu eliberare de calciu şi fosfaţi în circulaţie.

Efectul osos global al PTH este de creştere a turnover-ului osos sau de stimulare a remodelării osoase (a se vedea tabel nr. 35.1)

Acţiunile paratirinei se datorează în principal activării adenilat ciclazei, cu creşterea cantităţii de AMPc în celulele ţintă menţionate anterior.

Utilizările sale terapeutice au fost iniţial ca tratament de substituţie al stărilor acute de hipoparatiroidism cu tetanie. Actualmente se folosesc analogi de sinteză, cum ar fi **teriparatida**, polipeptidă ce conţine doar 34 aminoacizi din structura paratirinei; aceasta este utilizată în scop diagnostic al hipoparatiroidismului şi, recent, în terapia osteoporozei.

Tabel nr. 35.1.

Acţiunile PTH, vitaminei D şi calcitoninei asupra metabolismului fosfocalcic şi a procesului de mineralizare osoasă

	Parathormon (PTH)	Vitamina D	Calcitonina
Intestin	Creşte absorbţia calciului şi fosfaţilor (prin activarea calcifediol în calcitriol)	Creşte absorbţia calciului şi fosfaţilor – prin forma cea mai activă (calcitriol)	Creşte absorbţia calciului (prin stimularea formării de calcitriol în rinichi)
Rinichi	Scade excreţia de calciu (favorizând reabsorbţia tubulară distală) În doze mici creşte excreţia de fosfaţi (inhibă reabsorbţia tubulară)	Scade excreţia de calciu şi fosfaţi prin stimularea reabsorbţiei tubulare proximale (calcifediol şi calcitriol)	Creşte excreţia de calciu şi fosfaţi prin inhibarea reabsorbţiei lor tubulare
Oase	În doze mari creşte osteoliza prin stimularea activităţii osteoclaştilor, cu eliberare de calciu şi fosfaţi în circulaţie	Stimulează osteogeneza şi mineralizarea osoasă normală (calcifediol şi calcitriol); în doze mari stimulează osteoclaştii, cu mobilizarea calciului din oase (calcitriol)	Inhibă osteoliza prin scăderea activităţii osteoclastelor
Efectele asupra nivelelor serice de calciu si fosfaţi	Creşte calcemia, scade fosfatemia	Creşte calcemia şi fosfatemia	Scade calcemia şi fosfatemia

35.2. Vitamina D

Vitamina D este, alături de parathormon, un reglator principal al homeostaziei calciului şi fosfaţilor. Este un secosteroid produs în piele din 4-dehidrocolesterol sub influenţa razelor ultraviolete (a se vedea fig. 35.1.), rezultând **colecalciferolul (vitamina D_3)**. Există şi un alt precursor conţinut în mucegaiuri şi fungi, ergosterolul, care, tot sub influenţa radiaţiilor UV, formează **ergocalciferolul (vitamina D_2)**. Vitamina D (în speţă formele D_2 şi D_3) sunt prohormoni-calciferoli, servind ca precursori unor metaboliţi biologic activi. Aceste procese de activare au loc în ficat, unde suferă o primă hidroxilare în poziţia 25 şi se formează 25-hidroxivitamina D **(25-OH-calciferol = calcifediol).** Acest calcifediol suferă, în rinichi, o nouă activare, printr-o hidroxilare fie în poziţia 1, rezultând 1,25 dihidroxivitamina D (**1,25-dihidroxicalciferol-calcitriol**) fie în poziţia 24, rezultând 24,25 dihidroxivitamina D (**24,25-dihidroxicalciferol-secalciferol**). Dintre toţi aceşti compuşi, **calcitriolul** este cel mai activ, ceilalţi având un efect biologic mai redus.

Calciferolii se absorb în intestinul proximal în prezenţa bilei, apoi sunt transportaţi la ficat incluşi în chilomicroni. Circulaţia în sânge se face sub formă legată de o alfa globulină specifică, iar depozitarea are loc în ficat şi

țesutul gras, pentru mai multe luni. Eliminarea se face în special pe cale biliară.

După cum se știe, vitamina D, sub toate formele sale, este esențială în homeostazia calciului și fosfaților, asigurând creșterea calcemiei și a fosfatemiei. Fiind derivați steroidieni, acționează asupra unor receptori nucleari care aparțin superfamiliei receptorilor steroidieni și, după fixarea de ADN, modulează transcripția genică.

După cum se observă în tabelul nr. 35.1 vitamina D acționează la toate cele 3 nivele – intestin, rinichi, oase – pentru a menține homeostazia fosfocalcică.

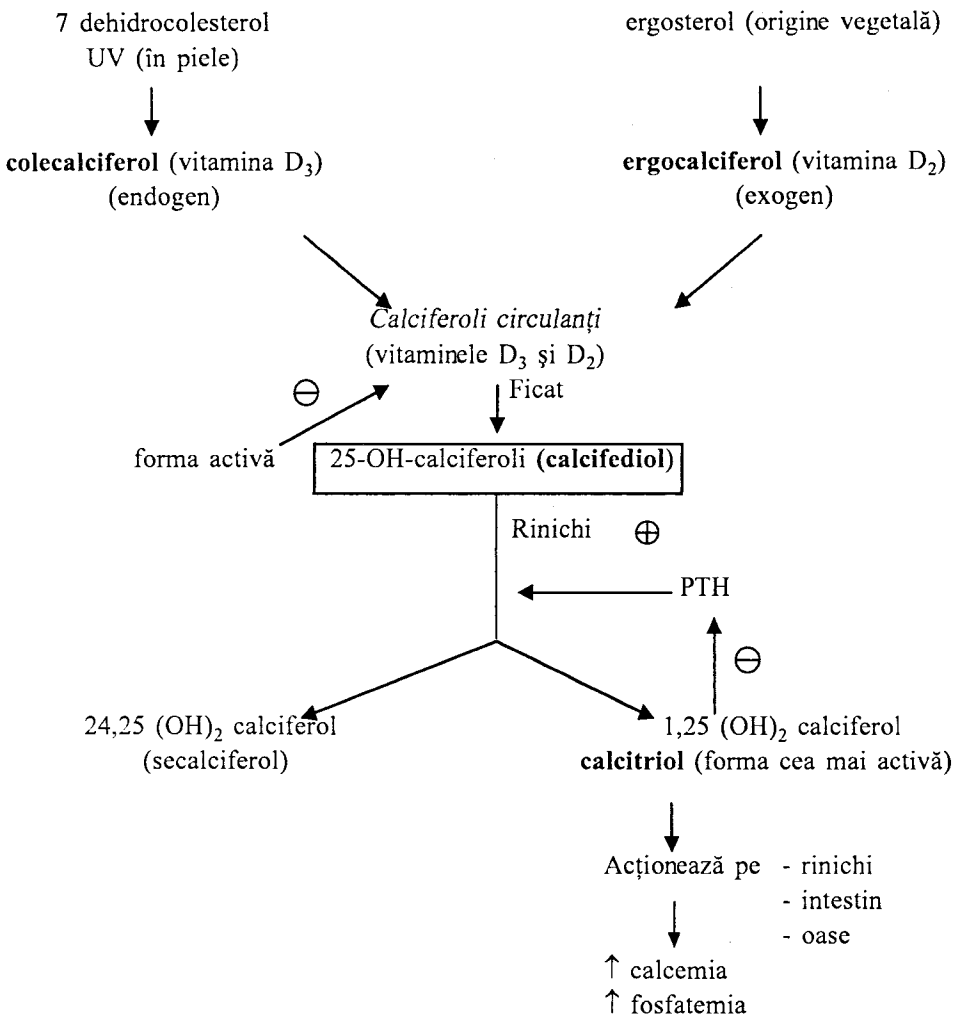


Fig. nr. 35.1. Calea de activare a vitaminei D și mecanismele de control (a se vedea textul)

Legendă: ⊕ stimulează; ⊖ inhibă; ↑ crește; UV – ultraviolete

În plus față de efectele menționate în tabel, derivații de vitamină D favorizează acțiunea PTH pe rinichi (calcifediolul), inhibă sinteza de ARNm pentru PTH (realizează un control de tip feed-back negativ – calcitriolul), reglează sinteza de citokine, cu stimularea diferențierii celulare (calcipotriolul utilizat în tratamentul psoriazisului).

Derivații de vitamină D au **indicații** variate:

- profilaxia și tratamentul **rahitismului** și **osteomalaciei**. Acestea sunt datorate unui deficit de vitamină D, manifestându-se prin scăderea mineralizării osoase la copii (rahitism) sau la adulți (osteomalacie). Profilaxia rahitismului la sugari se face prin suplimentarea a 400 u.i. vitamina D zilnic. Curativ, în hipovitaminoze, se dau intre 4000 u.i./zi la copii și 2000 u.i./zi la adulți, în asociere cu preparate de calciu și fosfați și cu o dietă hipercalcică. Se folosesc mai ales colecalciferolul (vitamina D_3) sau ergocalciferolul (vitamina D_2), mai rar calcifediolul. În formele severe, cu tulburări digestive, sau în urgențe, se pot utiliza preparate injectabile i.m. în doze mari (între 50 000 – 200 000 u.i./ zi) câteva zile, cu scăderea ulterioară a dozelor.

- **hipoparatiroidism** – se folosește vitamina D (25 000 – 100 000 u.i. de 3 ori/săptămână) în asociere cu preparate orale de calciu. Se poate folosi și calcitriolul, cu efect mai rapid de creștere a calcemiei sau **dihidrotahisterolul** (derivat de ergosterol) cu acțiune semnificativă la nivel osos și care nu necesită activare renală, controlată și de PTH.

- **osteoporoza** – vitamina D (400-800 u.i./zi) în asociație cu suplimente orale de calciu pot fi utilizate cu oarecare succes pentru a stimula absorbția intestinală a calciului, deficitară frecvent în caz de osteoporoză. În plus, inhibă secreția de PTH și stimularea turn-over-ului osos de către acesta. Studii recente au arătat că atât calcitriolul cât și analogul său 1 α (OH) D_3 –**alfacalcidol** – cresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor.

- **osteodistrofia din insuficiența renală cronică** este dată de inhibarea formării de calcitriol, cu perturbarea homeostaziei calciului al cărui nivel plasmatic scade, și a fosfaților cărora le cresc nivelurile serice, cu stimularea secundară a secreției de PTH. Se folosește dihidrotahisterol, alfacalcidol sau calcitriol, compuși care nu necesită activare renală.

- **psoriazis** – se folosește **calcipotriolul**, un analog sintetic al calcitriolului, în aplicații topice, în formele ușoare sau medii de psoriazis vulgar.

35.3. Calcitonina

Este un hormon peptidic secretat de celulele parafoliculare ale tiroidei mamiferelor. Ca atare, creșterea concentrației serice a calciului determină creșterea secreției sale.

Ca și pentru PTH și vitamina D, acțiunile sale se manifestă la cele 3 niveluri: intestinal, renal și osos, așa cum se observă în tabelul 35.1.

În ansamblu, este un hormon de cruțare a calciului, cu inhibarea eliberării sale din oase și protecția acestora. Acțiunea sa fiziologică este importantă mai ales la copiii în creștere, fiind minoră la adulți.

Principalele **indicații terapeutice** sunt boala Paget, în care există un turn-over osos exagerat, cu creşterea numărului de osteoclaşti şi osteoblaşti; osteoporoza postmenopauză, în care calcitonina este eficientă mai ales când turn-over-ul osos este mare. Nu se cunoaşte exact dacă are un efect cert, pe termen lung, asupra creşterii masei osoase şi a reducerii numărului de fracturi. Sunt indicate şi în stările de hipercalcemie de diverse cauze precum şi în pancreatita acută, pentru că inhibă secreția gastrică şi pancreatică.

Se folosesc terapeutic calcitonina umană sau de somon (cu durată de acțiune mai lungă şi potență mai mare). Acestea se administrează în urgențe subcutanat, intramuscular sau în tratamentul de întreținere, sub formă de spray nazal.

35.4. Glucocorticoizii

Alterează homeostazia minerală osoasă prin antagonizarea acțiunii vitaminei D de creştere a transportului intestinal de calciu, prin stimularea excreției renale de calciu, prin blocarea sintezei de colagen osos şi prin creşterea acțiunii PTH de tip osteolitic (efect incert). Se ştie că administrarea prelungită de glucocorticoizi induce osteoporoză la adulți şi afectează creşterea scheletului la copii. (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

35.5. Estrogenii

Pornind de la observația că estrogenii pot preveni pierderea osoasă accelerată imediat în postmenopauză, s-a avansat ipoteza că aceştia reduc acțiunea de creştere a resorbției osoase a PTH. Prezența de receptori estrogenici la nivel osos sugerează că aceşti hormoni sexuali au un efect direct asupra procesului de remaniere osoasă. Din aceste considerente, principala utilizare terapeutică a estrogenilor în ceea ce privesc tulburările homeostaziei minerale osoase este **osteoporoza postmenopauză.**

36. Medicația osteoporozei

Osteoporoza, afecțiune caracterizată printr-o distrucție anormală a matricei osoase, are multiple cauze, cea mai frecventă fiind scăderea marcată a secreției de estrogeni la femeile în postmenopauză sau care au suferit o castrare chirurgicală. Medicația osteoporozei este complexă, toate substanțele menționate anterior fiind active practic în profilaxia sau tratarea acestei afecțiuni. În cele ce urmează vor fi analizați bifosfonații și fluorul.

36.1. Bifosfonații

Sunt analogi ai pirofosfatului, reglator fiziologic al remanierii osoase, ce conțin în moleculă gruparea P-C-P nonhidrolizabilă. Utilitatea lor clinică se datorează capacității de a inhiba selectiv procesul de resorbție osoasă, cu scăderea numărului și activității osteoclastelor. În plus, este întârziată atât formarea cât și dizolvarea cristalelor de hidroxiapatită, crescându-le stabilitatea.

Există în uz clinic mai multe forme: **etinodratul** din prima generație, utilizat în boala Paget, **alendronatul**, de generație mai recentă, alături de **risedronat**, utilizați și în osteoporoză.

Bifosfonații au o farmacocinetică aparte, în sensul că doar 10% din doza orală se absoarbe, procent redus de alimentele administrate concomitent. Aproximativ jumătate din doza absorbită se acumulează în oase, timp de mai multe luni, și restul este excretat neschimbat în urină. Principalele lor contraindicații sunt insuficiența renală și ulcerul gastric sau esofagian.

Etidronatul sodic este indicat în boala Paget deoarece inhibă resorbția osoasă. Alte indicații sunt hipercalcemia din bolile maligne sau calcificările ectopice. Utilizarea sa este limitată de faptul că poate induce defecte de mineralizare a osului neoformat, cu risc crescut de fracturi.

Alendronatul sodic are avantajul că nu are practic acțiune demineralizantă, împiedicând în schimb resorbția osoasă. De aceea, este bifosfonatul de ales pentru tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză. Deoarece se absoarbe puțin, se administrează cu minim o jumătate de oră înaintea mesei de dimineață, pacientul păstrându-și în acest interval de timp poziția ortostatică. Se poate administra zilnic 10 mg, sau o dată pe săptămână, forma retard de 70 mg. În doze mai mari, de 40 mg/zi, este indicat în boala Paget, cu risc crescut de iritație gastrică. Studii clinice aflate în curs indică faptul că alendronatul poate fi util și în alte forme de osteoporoză, inclusiv cea indusă de terapia cu glucocorticoizi.

Risedronatul sodic este aprobat în SUA, alături de alendronat, pentru tratamentul osteoporozei.

36.2. Fluorul

Fluorul se concentrează la nivelul oaselor şi al dinţilor, unde formează cristale de hidroxiapatită. Sub formă de **fluorură de sodiu** este demonstrat a fi eficient în profilaxia cariei dentare şi se află sub investigaţii clinice în terapia osteoporozei.

Suplimentarea aportului de fluor fie prin îmbogăţirea apei, fie prin comprimate zilnice, este cel mai eficient mod de prevenţie a cariilor dentare, cu condiţia consumului înaintea erupţiei dentiţiei permanente. Aplicaţia topică de preparate de fluor are eficacitate maximă dacă se face în momentul erupţiei dentare.

Cu toate că fluorul este singurul agent cunoscut până în prezent care poate stimula direct formarea masei osoase, îndeosebi a celei trabeculare, cu creşterea progresivă a densităţii osoase, utilizarea fluorurilor în prevenţia sau tratamentul osteoporozei de postmenopauză este controversată. Aceasta se datorează indicelui lor terapeutic redus, cu o frecvenţă mare de apariţie a reacţiilor adverse la doze terapeutice (greaţă, vărsături, sângerări gastro-intestinale, artralgii şi chiar artrite). În prezent, în SUA sunt în curs studii clinice care utilizează un nou preparat de fluor cu eliberare lentă, prelungită şi dozaj mai redus. Oricum, folosirea fluorurilor în terapia osteoporozei trebuie făcută prin asocierea preparatelor de calciu, pentru a preveni apariţia osteomalaciei.

37. Digitalicele şi alte inotrop pozitive

Medicamentele cu efect inotrop pozitiv cresc forţa şi viteza de contracţie a fibrelor miocardului şi sunt utile în tratamentul de fond sau de urgenţă al insuficienţei cardiace cronice sau acute.

Debitul cardiac, ca expresie a funcţiei pompei cardiace, este determinat de interrelaţia între 4 parametri fiziologici: frecvenţa cardiacă, presarcina, postsarcina şi contractilitatea miocardică. Aceştia se află sub controlul unor factori nervoşi şi umorali care asigură menţinerea unui debit cardiac adecvat necesităţilor periferice.

Creşterea frecvenţei cardiace reprezintă modul cel mai rapid de creştere a debitului cardiac, dar cu eficienţă limitată şi cu preţul creşterii importante a consumului de oxigen al miocardului. Presarcina reprezintă încărcarea ventriculară de la care porneşte efortul sistolic. Este exprimată prin tensiunea parietală telediastolică şi este influenţată de proprietăţile diastolice ventriculare (complianţa), volumul sanguin circulant şi tonusul venos. Postsarcina reprezintă rezistenţa pe care trebuie să o învingă ventriculul în sistolă şi se exprimă prin tensiunea parietală sistolică dezvoltată de contracţia ventriculară. Este determinată de impedanţa aortică, volumul şi vâscozitatea sângelui şi de factori parietali ventriculari. Creşterea postsarcinii creşte consumul de oxigen al miocardului şi poate scădea performanţa cardiacă. Contractilitatea este calitatea proprie a fibrelor musculare de a genera presiune.

Determinanţii debitului cardiac (şi, prin ei, însuşi debitul cardiac) se află prin influenţe multiple sub control vegetativ simpatic şi umoral (predominant sistemul renină – angiotensină – aldosteron).

Insuficienţa cardiacă (IC) apare când debitul cardiac nu reuşeşte să asigure necesarul de oxigen al organismului. Dacă necesarul este foarte mare, încât nici chiar un debit cardiac crescut nu reuşeşte să îl asigure, se vorbeşte despre "IC cu debit crescut". Este o situaţie mai rar întâlnită (hipertiroidism, beriberi, anemie severă, şunturi arteriovenoase) şi care de obicei nu răspunde (sau răspunde prost) la tratamentul cu agenţi inotrop pozitivi, fiind necesară îndepărtarea sau corectarea cauzei declanşatoare. Mult mai frecvent este întâlnită IC cu debit scăzut, care poate implica o disfuncţie a ventriculului stâng, drept, sau biventriculară. Disfuncţia ventriculară poate fi primar sistolică - ventriculul este incapabil să genereze o forţă suficientă pentru expulzarea normală a sângelui, ceea ce conduce la scăderea fracţiei de ejecţie. Disfuncţia ventriculară poate fi primar diastolică - ventriculul nu este capabil de relaxare diastolică sau are complianţă scăzută şi, consecutiv, umplerea este defectuoasă;

frecvent apare în urma hipertrofiei ventriculare şi, deşi debitul cardiac este scăzut, fracţia de ejecţie poate fi normală. IC prin disfuncţie diastolică nu răspunde, de obicei, sau răspunde prost la tratamentul inotrop pozitiv.

Manifestările clinice ale IC sunt parte consecinţa directă a debitului cardiac scăzut (scăderea toleranţei la efortul fizic, oboseala musculară), parte sunt consecinţa mecanismelor compensatorii (cardiace şi extracardiace) prin care organismul tinde să corecteze debitul cardiac scăzut. Pe scurt: mecanismele compensatorii cardiace ("centrale") sunt reprezentate de tahicardie, dilataţia şi hipertrofia ventriculară. Extracardiac ("periferic") are loc redistribuirea debitului cardiac, creşterea desaturării hemoglobinei, retenţie hidrosalină. Declanşarea şi coordonarea tuturor mecanismelor compensatorii la nivel central şi periferic sunt consecinţa activării unor mecanisme neuroumorale complexe, printre care cele mai importante sunt reprezentate de stimularea simpatică şi stimularea sistemului renină – angiotensină – aldosteron (RAA). Stimularea neuroendocrină duce la: vasoconstricţie sistemică (atât în teritoriul arteriolar cât şi venos), cu creşterea consecutivă a pre şi postsarcinii şi îngreunarea muncii inimii; la retenţie hidrosalină; la tahicardie (cu creşterea consumului de oxigen al miocarduluil) şi la apariţia efectelor locale cardiace (accentuarea ischemiei, favorizarea fibrozei şi remodelării miocardice).

Mecanismele compensatorii sunt iniţial benefice, reuşind să readucă debitul cardiac la valori apropiate de normal. Ulterior, însă, aceste mecanisme ajung să fie depăşite şi să reprezinte ele însele cauză de menţinere şi agravare a stării clinice a bolnavului.

Este logic, astfel, ca tratamentul patogenic al IC să se adreseze nu numai creşterii contractilităţii miocardului (prin agenţi inotrop pozitivi), ci şi ameliorării condiţiilor de lucru ale inimii, prin: scăderea pre şi postsarcinii – prin vasodilatatoare şi diuretice şi scăderea volumului sanguin circulant – prin diuretice.

Un alt obiectiv important al tratamentului patogenic al IC este reprezentat de corectarea efectelor activării excesive a mecanismelor neuroendocrine, cu: β blocante (în anumite tipuri de IC, în doze iniţial mici, crescute lent, în special β blocante cu efect α blocant – de tip carvedilol, dar şi β_1 blocante de tip metoprolol, dovedite a ameliora simptomatologia şi a creşte durata de supravieţuire a bolnavilor); inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II (IEC), utilizate atât pentru efectul lor vasodilatator, cât şi pentru efectul de inhibare a remodelării cardiace şi vasculare – efect care poate fi responsabil de scăderea mortalităţii şi a morbidităţii dovedită în studii clinice la bolnavii cu IC care primesc IEC (a se vedea 38: Vasodilatatoarele în tratamentul insuficienţei cardiace).

Agenţii inotrop pozitiv se împart în mai multe clase: glicozizi digitalici; simpatomimetice şi inhibitori ai fosfodiesterazei (în principal bipiridine).

Fiecare dintre agenţii inotrop pozitivi îşi datoresc efectul de stimulare a scurtării sarcomerilor miocardici creşterii (în diferite moduri) a disponibilului de ioni de calciu din sarcoplasmă. Ionii de calciu sunt esenţiali pentru modificările ciclice care asigură contracţia şi relaxarea miocardului.

37.1 Glicozizii digitalici

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

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

Structura digitalicelor (a se vedea fig. nr. 37.1: Structura chimică a principalelor glicozide cardiace) cuprinde: un aglicon steroidic (genină) substituit în poziția 17 cu un inel lactonic nesaturat (esențiale pentru acțiune) şi cu 1-5 grupări hidroxil substituite în diferite poziții – importante din punct de vedere farmacocinetic şi o porțiune glucidică alcătuită din 1-4 inele zaharidice specifice şi care adaugă unele particularități de solubilitate şi potență.

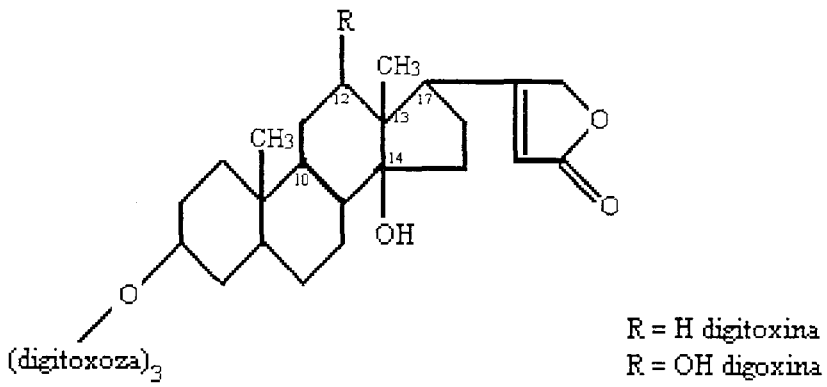


Fig. nr. 37.1: Structura chimică a principalelor glicozide cardiace

Principala acțiune a digitalicelor este reprezentată de creşterea vitezei şi forței de contracție a fibrelor miocardice – efectul **inotrop pozitiv**. Acest efect se manifestă în tot miocardul contractil, fiind mai evident la nivel ventricular şi în condiții de insuficiență cardiacă. Acțiunea inotrop pozitivă este proporțională cu doza, dar stimularea miocardică este condiționată de existența unei rezerve contractile miocardice, ceea ce explică eficacitatea slabă în condiții de insuficiență cardiacă terminală. Efectul stimulant se manifestă şi asupra musculaturii netede vasculare, dar pentru dozele utilizate în practică vasconstricția este nesemnificativă.

Digitalicele au acțiune **cronotrop negativă** – scad frecvența de descărcare a nodului sinusal. Pentru dozele uzuale efectul este de natură **parasimpatică**,

fiind blocat de atropină şi neexistând la bolnavii cu cord transplantat. În doze toxice digitalicele pot determina **bradicardie** importantă.

Asupra inimii normale digitalicele au efecte nesemnificative. În condiţii de insuficienţă cardiacă creşterea contractilităţii miocardice determină creşterea debitului bătaie, cu ameliorarea consecutivă a perfuziei tisulare. Indirect **scade tonusul simpatic periferic**, ceea ce duce la vasodilataţie arteriolară şi venoasă, cu reducerea pre şi postsarcinii şi îmbunătăţirea condiţiilor de lucru ale inimii. Creşterea inotropismului poate fi însă dăunătoare în prezenţa stenozei aortice sau a cardiomiopatiei hipertrofice, când accentuează gradul de obstrucţie la ejecţia sângelui din ventriculul stâng (digitalicele sunt contraindicate în astfel de afecţiuni).

Digitalicele au efect **dromotrop negativ** – încetinesc conducerea la nivelul nodului atrioventricular. Acţiunea este datorată în parte stimulării vagale (poate fi îndepărtată prin atropină), în parte influenţării directe a nodului atrioventricular. Efectul dromotrop negativ este **util în tratamentul fibrilaţiei şi flutterului atrial**, determinând scăderea frecvenţei ventriculare şi ameliorând astfel condiţile hemodinamice. Pe de altă parte, însă, efectul dromotrop negativ poate duce la apariţia **blocului atrioventricular**. Datorită efectului dromotrop negativ, digitalicele sunt contraindicate în prezenţa blocului atrioventricular, pe care îl pot agrava. În anumite cazuri de sindrom de preexcitaţie cu fibrilaţie atrială digitalizarea poate favoriza conducerea anterogradă prin fascicolul anormal (datorită creşterii funcţiei de frână a nodului atrioventricular) şi poate astfel precipita fibrilaţia ventriculară. Din acest motiv digitalicele sunt contraindicate în sindroamele de preexcitaţie.

Digitalicele au efect **batmotrop pozitiv** – favorizează automatismul ectopic. La nivelul miocardului atrial şi ventricular se produce creşterea excitabilităţii şi scăderea perioadei refractare. Dozele toxice sau anumite condiţii particulare care modifică sensibilitatea miocardului la digoxin sunt capabile să genereze **aritmii ectopice** atriale sau ventriculare prin grăbirea depolarizării spontane diastolice sau prin postdepolarizări întârziate. Astfel, digitalicele pot produce în doze toxice: tahicardie atrială, ritm joncţional, extrasistole ventriculare, bigeminism ventricular, tahicardie sau fibrilaţie ventriculară.

Pe **electrocardiogramă** semnele de "impregnare" digitalică sunt: scăderea frecvenţei sinusale, alungirea intervalului PR (prin dromotropism negativ), micşorarea intervalului QT (surtarea potenţialului de acţiune în miocardul ventricular), subdenivelarea segmentului ST şi aplatizarea sau inversarea undei T (modificare de repolarizare).

Digitalicele au **acţiuni vegetative şi centrale** importante. Pe lângă efectele de tip parasimpatic au fost descrise o inhibare simpatică reflexă, o stimulare simpatică centrală şi o componentă mediată adrenergic a efectului vaso-constrictor.

Mecanismul molecular de acţiune al digitalicelor este reprezentat de **inhibarea ATP-azei Na^+/K^+**. Au fost identificate izoforme diferite ale enzimei, ceea ce explică variabilitatea afinităţii faţă de digitalice a diverselor altor ţesuturi.

Consecutiv inhibării ATP-azei Na^+/K^+ creşte concentraţia intracelulară a ionilor de Na^+ şi scade cea a ionilor de K^+. Creşterea concentraţiei de sodiu intracelular determină activarea pompei de Na^+/Ca^{2+}, cu favorizarea efluxului de sodiu şi a influxului de calciu; procesul este electrogen; se schimbă 3 ioni de sodiu contra un ion de calciu.

Cu alte cuvinte: digitalicele stimulează pătrunderea calciului în celulele miocardice secundar inhibării ATP-azei Na^+/K^+ şi creşterii concentraţiei sodiului intracelular. Concentraţia mare de calciu intracelular determină, mai departe, eliberare suplimentară de calciu din reticulul sarcoplasmic, precum şi creşterea influxului de calciu prin canalele lente transmembranare. Creşterea disponibilului de calciu pentru mecanismul contractil explică acţiunea inotrop pozitivă a digitalicelor. Modificările potenţialului membranar de repaus induse de creşterea calciului şi scăderea potasiului intracelular explică favorizarea automatismului ectopic.

Prin inhibarea ATP-azei Na^+/K^+ de la nivel renal digitalicele determină inhibarea secreţiei de renină. Tot inhibarea ATP-azei Na^+/K^+ dar de la nivel ocular stă la baza tulburării percepţiei culorilor, cu vedere cu halouri colorate în verde sau galben (**discromatopsie**), care apare ca reacţie adversă în cadrul intoxicaţiei digitalice. Inhibarea ATP-azei Na^+/K^+ de la nivelul musculaturii striate determină scăderea concentraţiei potasiului în fibra musculară, ceea ce explică **durerile musculare** care apar ca reacţii adverse în cadrul intoxicaţiei digitalice.

Comportarea **farmacocinetică** a glicozidelor este în funcţie de proprietăţile lor fizicochimice, în special de polaritatea moleculei. Digitoxina are o singură grupare hidroxil la nivelul nucleului sterolic, astfel încât ea este intens liposolubilă; digoxina are 2 grupări hidroxil, iar strofantina 5 grupări, fiind intens polară şi deci hidrosolubilă. Principalele caracteristici farmacocinetice ale glicozidelor cardiace sunt prezentate în tabelul nr. 37.1.

Tabel nr. 37.1

Principalele caracteristici farmacocinetice ale digitalicelor.

	DIGITOXINĂ	DIGOXINĂ	STROFANTINĂ G
Liposolubilitate	Înaltă	Medie	Joasă
Abs.orală (%)	>90	~75	0
t ½ (ore)	168	40	21
Legare prot plasmatice (%)	>90	20-40	0
Volum de distribuţie (l/Kg)	0,6	6,3	18
Nivel plasmatic terapeutic (ng/ml)	>10	0,5-1,5	0,4-0,6
Nivel plasmatic toxic (ng/ml)	>20	>2	
Metabolizare (%)	>80	<20	0
Eliminare renală	20	80	Integral

Absorbția intestinală se face mai mult prin difuziune decât prin transport activ, de aceea este în foarte mare măsură dependentă de liposolubilitate. La unele persoane (aproximativ 10% din populație) preparatele digitalice pot fi inactivate de flora intestinală (*Eubacterium lentum* converteşte digoxina în dihidrodigoxină inactivă). Legarea de proteinele plasmatice în proporție mare explică instalarea lentă şi durata mare a efectului. Există o corelație aproximativă între concentrația plasmatică şi efectele terapeutice şi toxice ale digitalicelor. În condiții de hipokaliemie, de exemplu, pot apărea fenomene toxice cardiace la concentrații plasmatice considerate terapeutice. În prezent există posibilitatea monitorizării concentrației plasmatice a digoxinului. Epurarea glicozidelor se face prin metabolizare şi eliminare (a se vedea tabelul nr. 37.1: Principalele caracteristici farmacocinetice ale digitalicelor). Decurge după o cinetică de ordinul I, cantitatea epurată fiind proporțională cu cantitatea totală din organism.

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

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

Dintre formele de IC, cea cu **disfuncție sistolică** importantă (± dilatație ventriculară) reprezintă categoria cu răspuns evident favorabil la digitalice. Efectul lor este aditiv cu cel al diureticelor şi al vasodilatatoarelor. Dintre aritmii, **fibrilația atrială cronică** este principala care beneficiază de tratamentul digitalic pentru scăderea frecvenței ventriculare şi astfel ameliorare hemodinamică. În **flutter-ul atrial cronic** digitalicele permit obținerea unui grad mare de bloc atrioventricular (3-4/1) şi, deci, o frecvență cardiacă acceptabilă.

Toxicitatea digitalicelor este relativ mare. Frecvența reacțiilor adverse la bolnavii digitalizați este cuprinsă între 12-20%. Principalele tulburări cu caracter toxic sunt reprezentate de **anorexie, greață, vărsături, dureri musculare, discromatopsie, tulburări psihice** (mai ales la vârstnici), **aritmii** şi **tulburări de conducere** diverse la nivel miocardic (a se vedea mai sus). Factorii favorizanți ai aritmiilor sunt miocardul hiperexcitabil (cu ischemie sau necroză) şi hipokaliemia (posibil favorizată de asocierea diureticelor saluretice). Deşi în mod clasic instalarea manifestărilor intoxicației digitalice se face în ordinea de mai sus, este de reținut că în mod practic, oricare dintre

aceste manifestări (inclusiv aritmiile maligne!) poate apărea ca prim simptom al intoxicației digitalice. Tratamentul intoxicației digitalice depinde în mare măsură de severitatea manifestărilor. Prima măsură, logică, este oprirea temporară a digitalicului, la care de obicei răspunde supradozajul cu manifestări uşoare, urmând ca tratamentul să fie ulterior reluat cu doze mai mici. Hipokaliemia, mai ales în prezența aritmiilor cu potențial malign, impune administrarea în perfuzie intravenoasă a potasiului. Gradul de bloc atrioventricular scade la administrarea de atropină, dau uneori poate fi necesară aplicarea unui stimulator electric temporar. Prezența aritmiilor impune tratament specific, şi anume se administrează lidocaină sau fenitoină, antiaritmice din clasa I_B, care nu afectează semnificativ conducerea atrioventriculară. În cazul intoxicației digitalice extrem de severe, care pune în pericol viața bolnavului, se administrează anticorpi specifici antidigoxin (sunt numiți astfel deşi ei sunt activi față de toate digitalicele). Efectul lor este rapid şi lipsit de reacții adverse, dar poate fi însoțit de hipokaliemie (activitatea ATP-azei este reluată şi potasiul este "pompat" din sânge în musculatura scheletică).

Medicația digitalică este **contraindicată** la bolnavii cu bradicardie sinusală, cu bloc atrioventricular, cu aritmie ventriculară preexistentă, cu sindrom de preexcitație, în prezența unui obstacol la ejecția din ventriculul stâng, în cazul hipokaliemiei severe.

Deşi tonicardiacele au proprietăți farmacodinamice similare, ele se folosesc diferențiat. Selecția glicozidului depinde de situația clinică, respectiv de viteza dorită pentru instalarea acțiunii şi de durata estimată a administrării.

Pentru preparatele cu acțiune şi timp de înjumătățire lung riscul de intoxicație este mai mare şi timpul de eliminare la un bolnav intoxicat mult mai lung. De aceea, în prezent, preparatele lente de tip digitoxină sunt practic înlocuite cu preparate cu parametri medii, de tip digoxin. Preparatele cu acțiune foarte rapidă şi de scurtă durată (strofantina) nu prezintă avantaje deosbite față de digoxină în urgențe (începutul acțiunii în administrare intravenoasă 5 – 10 minute față de 15 – 30 minute, efect maxim la 1 – 2 ore pentru ambele preparate), dar au un risc de intoxicație acută gravă foarte mare. De aceea ele nu mai sunt astăzi în uzul curent.

Digitoxina se administrează doar oral, având efect lent şi durabil. Cantitatea de glicozidă care realizează compensarea este de cca 1mg în organism, deci doza de întreținere este de cca 0,1mg/zi (considerând proporția de epurare 10%). Dacă se administrează de la început 0,1mg/zi, concentrația de platou se realizează abia după aproximativ 28 zile. De aceea, tratamentul se începe cu o doză de atac de 0,3mg/zi, timp de 3 – 4 zile, după care se trece la tratamentul de întreținere. Este de evitat la bolnavii cu afectare a funcției hepatice.

Digoxina se administrează atât oral cât şi injectabil. În prezent digoxina este cel mai frecvent utilizată. Doza de întreținere în cazul tratamentului cu digoxină este de 0,25mg/zi. Digitalizarea rapidă a bolnavului cu IC decompensată poate fi obținută prin administrarea dozelor de încărcare: oral:

0,5mg de 3 ori pe zi timp de 1 zi sau 0,5mg injectabil iv + 0,25mg oral (2 prize) timp de 1 zi. Digoxina se administrează în priză unică, eventual seara, pentru ca dimineața (de obicei după 12 ore) să se poată recolta probe pentru evaluarea digoxinemiei. Deoarece eliminarea digoxinei se face preponderent renal, la bolnavii cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor după nivelul digoxinemiei plasmatice sau, dacă acest lucru nu este posibil; se administrează digitoxină.

37.2. Simpatomimeticele

Medicația simpatomimetică este utilă doar în tratamentul IC acute, în administrare injectabilă intravenoasă.

Simpatomimeticele au efect **inotrop pozitiv** datorat în principal stimulării receptorilor β_1 adrenergici, cu stimularea consecutivă a adenilat ciclazei şi creşterea cantității de AMPc. Acesta, la rândul lui, determină – în ultimă instanță – fosforilarea unei proteine reglatoare de la nivelul membranei sarcolemale care comandă deschiderea canalelor lente de calciu, cu influx de ioni de calciu şi creşterea consecutivă a concentrației sarcoplasmice a acestora. Creşterea disponibilului de calciu pentru mecanismul contractil explică acțiunea inotrop pozitivă a simpatomimeticelor. Simpatomimeticele au, de asemenea, efecte de stimulare cardiacă globală: **efecte cronotrop, dromotrop şi batmotrop pozitive.**

Dobutamina este un agonist β_1 adrenergic relativ selectiv care, administrată în perfuzie intravenoasă 5 – 20 μg/Kg şi min este utilă în insuficiența ventriculară stângă acută, în şocul cardiogen şi în episoadele de acutizare reversibilă a IC cronice. Efectul inotrop pozitiv îl depăşeşte net ca intensitate pe cel cronotrop pozitiv (deci consumul de oxigen al miocardului nu creşte excesiv) din motive insuficient elucidate, posibil şi datorită scăderii tonusului simpatic în urma ameliorării perfuziei tisulare sub tratament. Dobutamina este contraindicată în prezența stenozei aortice şi a cardiomiopatiei hipertrofice (datorită creşterii forței de contracție a ventriculului stâng poate creşte gradul de obstrucție la ejecția sângelui din ventricul). Perfuzia îndelungată (3 – 4 zile) cu dobutamină dezvoltă **toleranță** la efectul inotrop pozitiv, probabil datorită unui fenomen de hiposensibilizare ("down regulation") provocat de prezența continuă a unei cantități mari de agonist la nivelul receptorilor, al căror număr scade compensator. Poate fi cauză de aritmii şi ischemie miocardică.

Dopamina este o amină simpatomimetică cu efecte diferențiate în funcție de doză: dozele mici (1,5 – 7,5μg/Kg şi min) provoacă vasodilatație mezenterică, cerebrală şi, caracteristic, renală – prin acționarea receptorilor dopaminergici periferici; dozele mari (10 - 15μg/Kg şi min) provoacă predominant vasoconstricție mediată α adrenergic. Dozele uzuale, în jur de 10μg/Kg şi min, stimulează miocardul prin efect β_1 adrenergic direct şi prin stimularea eliberării de noradrenalină – indirect. Este indicată în tratamentul

şocului cardiogen şi non cardiogen. Poate fi cauză de aritmii ventriculare, ischemie miocardică, greaţă şi vărsături.

Adrenalina şi izoprenalina au efect inotrop pozitiv, dar acesta se obţine cu preţul unei stimulări adrenergice globale, fără cardioselectivitate. În consecinţă, riscul de apariţie a aritmiilor şi a ischemiei miocardice severe, chiar a infarctului acut de miocard, este cu mult mai mare decât în cazul dobutaminei şi dopaminei.

37.3. Inhibitorii fosfodiesterazei

Sub această denumire sunt cuprinse teofilina şi aminofilina, derivaţii bipiridinici (amrinona, milrinona) şi altele. Ele inhibă degradarea AMPc de către fosfodiesterază, favorizând acumularea lui intracelulară. Creşterea cantităţii de AMPc în celula miocardică se soldează în ultimă instanţă cu creşterea cantităţii de calciu intracelular disponibil pentru contracţie, fiind explicat astfel efectul inotrop pozitiv. Teofilina şi aminofilina au acţiune inhibitoare puţin selectivă şi efect inotrop pozitiv slab, însoţit de tahicardizare, creştere a consumului de oxigen al miocardului şi efect proaritmogen important. Sunt utilizate extrem de rar pentru efectul lor inotrop pozitiv. Derivaţii bipiridinici acţionează **specific** asupra **fosfodiesterazei III**, prezentă la nivelul celulelor miocardice şi a muşchiului neted vascular. Ele au proprietăţi inotrop pozitive şi vasodilatatoare. Se administrează pentru tratamentul pe termen scurt (48 ore) al IC acute, sub strictă monitorizare, întrucât există **risc aritmic** important (ceva mai mare pentru milrinonă). Efectul amrinonei persistă între 50 – 120 minute, iar al milrinonei între 3 – 5 ore.

Amrinona este mai prost tolerată decât milrinona, putând determina greaţă şi vărsături (relativ frecvent), trombocitopenie şi modificarea enzimelor hepatice.

Milrinona administrată oral pe termen lung a fost asociată cu creşterea incidenţei aritmiilor ventriculare şi a mortalităţii.

Sunt contraindicate în cazurile de IC cu obstrucţie la ejecţia ventriculului stâng.

38. Vasodilatatoarele în tratamentul insuficienței cardiace

Activarea mecanismelor compensatorii în insuficiența cardiacă (IC) determină, așa cum am mai arătat, și vasoconstricție în teritoriul de rezistență (arteriolar) și în cel de capacitate (venos). Creșterea pre- și a postsarcinii impun inimii o muncă suplimentară și îi accentuează deficitul. Corectarea acestui mecanism compensator, atunci când depășește limitele de adaptabilitate, se poate face prin veno- și arteriolodilatație.

Venodilatatoarele cresc volumul vaselor de capacitanță și determină scăderea presarcinii cu menținerea debitului cardiac și ameliorarea simptomatologiei determinate de staza în sistemul venos pulmonar. Consecutiv, dispneea se ameliorează semnificativ, efect oarecum asemănător diureticelor. Aceasta spre deosebire de administrarea de venodilatatoare la subiectul normal, la care scăderea presarcinii poate determina scăderea debitului cardiac, uneori simptomatică (ex. hipotensiunea arterială indusă de nitrați).

Arteriolodilatatoarele scad rezistența periferică (scad rezistența la ejecție) și permit mărirea debitului cardiac la bolnavul cu insuficiență cardiacă, fără a crește forța de contracție și fără o scădere importantă a tensiunii arteriale. Aceasta spre deosebire de subiectul normal, la care induc scăderea tensiunii arteriale, cu tahicardie consecutivă și creșterea consumului de oxigen miocardic. La subiectul normal tendința de a scădea tensiunea arterială prin vasodilatație generează reflexe simpatice presoare cu producerea de tahicardie. La bolnavul cu IC, însă, tendința de a scădea tensiunea arterială ca urmare a vasodilatației este compensată de creșterea debitului cardiac, ca urmare a scăderii rezistenței periferice, astfel încât nu se mai declanșează reflexe simpatice. Creșterea debitului cardiac ameliorează, practic, toată simptomatologia IC, dar, în primul rând așa-numitele fenomene de debit mic: dispare astenia, se reia diureza, etc.

Ameliorarea evoluției bolnavilor cu insuficiență cardiacă tratați cu vasodilatatoare a fost evidențiată și prin numeroase studii clinice, controlate, care au arătat creșterea speranței de viață la aceștia.

Tratamentul vasodilatator este indicat în insuficiențele cardiace cu scăderea contractilității și în cele provocate sau asociate cu regurgitări valvulare. Bolnavii cu insuficiență cardiacă datorată unor stenoze valvulare nu beneficiază de tratament vasodilatator (este chiar contraindicat) deoarece vasodilatația nu poate determina creșterea debitului cardiac datorită obstacolului mecanic.

În tratamentul insuficienței cardiace se utilizează arteriolodilatatoare, venodilatatoare și așa numitele vasodilatatoare "balansate", care produc atât

arteriolo- cât şi venodilatație, sau asociații de venodilatatoare cu arteriolo-dilatatoare. În principiu se apreciază clinic că dispneea indică mai degrabă venodilatatoare, pe când astenia impune mai degrabă un arteriolodilatator.

În prezent cea mai utilizată clasă de vasodilatatoare în insuficiența cardiacă este cea a **inhibitorilor enzimei de conversie (IEC)**, atât pentru evidenta ameliorare simptomatică pe care o produc, cât şi pentru efectele benefice dovedite asupra mortalității (a se vedea 41.4. Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron). **Antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II (sartanii)** au efecte similare IEC în tratamentul insuficienței cardiace. Ambele grupe terapeutice aparțin clasei vasodilatatoarelor balansate.

O altă grupă de vasodilatatoare balansate o reprezintă **blocantele α_1 adrenergice selective** de tipul prazosinului. Eficacitatea lor clinică a fost clar demonstrată, dar dispare în timp (2 – 3 luni de tratament).

Nitrații organici au efect predominant venodilatator şi scad presiunile de umplere (presarcina) atât în insuficiența cardiacă acută, cât şi în cea cronică. Se utilizează cu precădere nitrații cu durată lungă de acțiune, de tipul izosorbid dinitratului sau izosorbid mononitratului. În insuficiența cardiacă acută se preferă, însă, nitroglicerina în perfuzie intravenoasă.

Hidralazina are acțiune vasodilatatoare predominant arteriolară; este utilă mai ales la bolnavii care asociază şi disfuncție renală la insuficiența cardiacă şi nu pot tolera inhibitorii enzimei de conversie.

Dintre **blocantele cananelor calciului** – în tratamentul insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică se pot folosi doar dihidropiridinele lipsite, practic, de efect inotrop negativ (a se vedea 41.3. Blocantele canalelor calciului).

Combinația hidralazină + izosorbid dinitrat asigură atât dilatația arterială, cât şi venoasă şi a fost dovedită ca superioară placebo sau prazosinului în ceea ce priveşte prelungirea duratei de supraviețuire la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

39. Antiaritmicele

Medicamentele antiaritmice sunt substanțe capabile să oprească o artimie cardiacă. În afara antiaritmicelor în tratamentul aritmiilor supraventriculare se pot utiliza de asemenea medicamente digitalice care însă nu opresc aritmia ci, prin creşterea funcției de frână a joncțiunii atrio-ventriculare, scad frecvența ventriculară deşi aritmia se menține (a se vedea medicamente digitalice).

Antiaritmicele acționează prin influențarea activității electrice a fibrei miocardice caracterizată prin apariția periodică a unor potențiale de acțiune. Potențialul de acțiune debutează cu o depolarizare rapidă a fibrei miocardice care generează sistola inimii, numită depolarizare rapidă sistolică sau faza 0 a potențialului de acțiune. După această depolarizare rapidă urmează repolaritarea care se produce în 3 faze, o repolarizare rapidă şi de scurtă durată numită faza 1, urmată de o perioadă în care potențialul fibrei miocardice se menține relativ constant numită faza 2 sau de platou şi, în final, o nouă repolarizare rapidă numită faza 3, care aduce potențialul fibrei miocardice la valorile dinaintea debutului fazei 0. Între două astfel de depolarizări potențialul fibrei miocardice de lucru se menține constant. La nivelul fibrelor miocardice dotate cu automatism propriu, din nodul sinusal şi nodul atrio-ventricular, în repaus fibra miocardică se depolarizează lent până când potențialul fibrei miocardice atinge o valoare capabilă să declanşeze un nou potențial de acțiune. Această depolarizare lentă care se produce în diastolă este numită faza 4 sau depolarizare lentă diastolică.

Această evoluție ciclică a potențialului de acțiune este datorată unor curenți ionici care apar la un moment dat bine definit (se activează) şi dispar, de asemenea la un moment dat bine definit (se inactivează). Sunt importante trei tipuri de curenți ionici, un curent de sodiu şi un curent de calciu, care sunt curenți depolarizanți, şi un curent de potasiu care este un curent repolarizant. Faza 0 a potențialului de acțiune, la nivelul fibrei miocardice de lucru, este produsă printr-un curent de sodiu notat i_{Na}, care este de mare intensitate dar de durată scurtă şi depolarizează foarte rapid fibra miocardică, motiv pentru care aceste fibre miocardice se mai numesc şi fibre cu răspuns rapid. La nivelul fibrelor dotate cu automatism propriu, faza 0 a potențialului de acțiune este produsă printr-un curent de calciu notat i_{Ca}, care este de intensitate mai mică dar de durată mai lungă şi depolarizează lent fibra miocardică, motiv pentru care aceste fibre se mai numesc şi fibre cu răspuns lent. Faza 1 a potențialului de acțiune este produsă printr-un curent de potasiu repolarizant

notat i_{to1}. În faza 2 există concomitent un curent de calciu depolarizant (i_{Ca}) şi un curent de potasiu repolarizant (i_K) care sunt egali din punct de vedere al intensităţii electrice, ceea ce menţine potenţialul fibrei miocardice relativ constant. Faza 3 este produsă printr-un curent repolarizant de potasiu, i_K. În ceea ce priveşte faza 4, acolo unde ea există, este produsă printr-un curent complex numit curent de pace-maker, la formarea căruia participă un curent de sodiu, un curent de potasiu, iar în ultima porţiune a fazei 4 şi un curent de calciu.

Aceşti curenţi ionici sunt produşi prin mişcarea ionilor respectivi sub influenţa gradientului electro-chimic membranar prin unele structuri specifice numite canale ionice. Canalele ionice prezintă selectivitate pentru diferiţii ioni implicaţi în proces existând astfel canale de sodiu, canale de potasiu şi canale de calciu. Toate aceste canale ionice sunt voltaj-dependente funcţia lor fiind dependentă de potenţialul electric transmembranar, probabil datorită existenţei unui senzor de voltaj în componenţa acestor canale. Creşterea potenţialului electric transmembranar deschide aceste canale activând curenţii ionici corespunzători. După ce au fost deschise voltaj-dependent, cel puţin canalele de sodiu şi calciu, se închid automat şi trec într-o stare inactivabilă în care canalul nu poate permite trecerea ionilor dar nici nu poate fi deschis. Perioada de timp cât un canal ionic poate rămâne deschis este numită constantă de timp a canalului şi ea este de aproximativ 0,5 msec. pentru canalul de sodiu, de cca. 50 msec. pentru canalul de calciu si foarte lungă, de cca. 500 msec., pentru canalul de potasiu. Practic canalele ionice au 3 stări posibile, o stare activabilă, în care canalul nu permite trecerea ionilor dar poate fi deschis, o stare deschisă sau activă în care canalul permite trecerea ionilor, şi o stare inactivabilă, în care canalul nu permite trecerea ionilor dar nici nu poate fi deschis.

În termeni de canale ionice evoluţia potenţialului de acţiune se produce aproximativ după cum urmează. Creşterea potenţialului transmembranar deschide canalele de sodiu şi activează curentul de sodiu care depolarizează rapid fibra miocardică şi se produce astfel faza 0 a potenţialului de acţiune. După aproximativ 0,5 msec., constanta de timp a canalului de sodiu, canalele de sodiu se închid automat şi trec în stare inactivabilă, ceea ce opreşte depolarizarea sistolică. Depolarizarea sistolică deschide canalele de potasiu şi calciu. Canalele de calciu sunt însă aşa-numite canale lente, care se deschid de aproximativ 10 ori mai lent decât canalele de potasiu, astfel încît puţină vreme după închiderea canalelor de sodiu, singurele canale deschise sunt canalele de potasiu, curentul de potasiu fiind responsabil de producerea fazei 1. La sfârşitul fazei 1, corespunzător latenţei canalului lent de calciu, se deschid şi aceste canale activând curentul de calciu, curentul de potasiu repolarizant fiind astfel contracarat de curentul de calciu depolarizant şi realizându-se astfel faza 2, de platou. După 50 msec., constanta de timp a canalului de calciu, se închid automat canalele de calciu şi trec în stare inactivabilă. Aceasta inactivează curentul de calciu depolarizant, singurul curent ionic rămas activ fiind curentul de potasiu care repolarizează membrana celulară realizând în

acest fel faza 3 a potențialului de acțiune. Repolarizarea din faza 3 trece canalele de sodiu și calciu din starea inactivabilă în stare activabilă și aceeași repolarizare închide canalele de potasiu chiar dacă nu a fost atinsă constanta de timp.

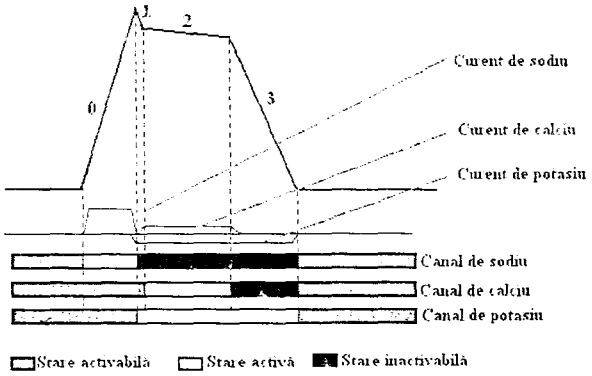


Fig. nr. 39.1. Reprezentare schematică a evoluției în timp potențialului de acțiune al unei fibre miocardice cu răspuns rapid. Se remarcă cele 4 faze caracteristice ale potențialului de acțiune, faza 0 sau depolarizarea sistolică, faza 1 de repolarizare inițială, faza 2 sau de platou și faza 3 de repolarizare propriu-zisă. Între 2 depolarizări potențialul fibrei miocardice de lucru se menține constant astfel încât la aceste fibre nu există o fază 4 sau de depolarizare lentă diastolică. Aceste faze corespund unor curenți ionici a căror evoluție este prezentată imediat sub reprezentarea potențialului de acțiune. Curenții de sodiu și calciu depolarizanți sunt reprezentați cu valori pozitive iar curentul de potasiu repolarizant este reprezentat cu valori negative. Corespunzător acestor curenți ionici este reprezentată evoluția în timp a stărilor funcționale ale canalelor ionice, starea activă în care este activ curentul ionic, starea activabilă sau de repaus și starea inactivabilă în care canalul nu permite trecerea ionilor (curentul ionic este inactiv) dar nici nu poate fi activat (a se vedea textul).

Aceste proprietăți electrofiziologice ale fibrei miocardice stau la baza proprietăților electrofiziologice ale cordului în ansamblu.

Cordul poate fi considerat un sincițiu funcțional. Depolarizarea unei fibre miocardice deschide canalele de sodiu ale fibrelor miocardice vecine, fibrele vecine se depolarizează și în acest fel impulsul circulă în întreg miocardul. Viteza cu care impulsul circulă în miocard este cu atât mai mare cu cât viteza depolarizării sistolice este mai mare. Unele medicamente care scad viteza depolarizării sistolice scad implicit **conductibilitatea**.

Perioada refractară efectivă este definită ca o perioadă de timp în care o fibră miocardică nu poate fi depolarizată. În termeni de canale ionice perioada refractară efectivă este corelată cu existența stării inactivabile a canalelor ionice. Unele medicamente care îngreunează trecerea canalelor ionice din starea inactivabilă în starea activabilă cresc durata perioadei refractare efective. Trecerea canalelor din starea inactivabilă în starea activabilă este realizată

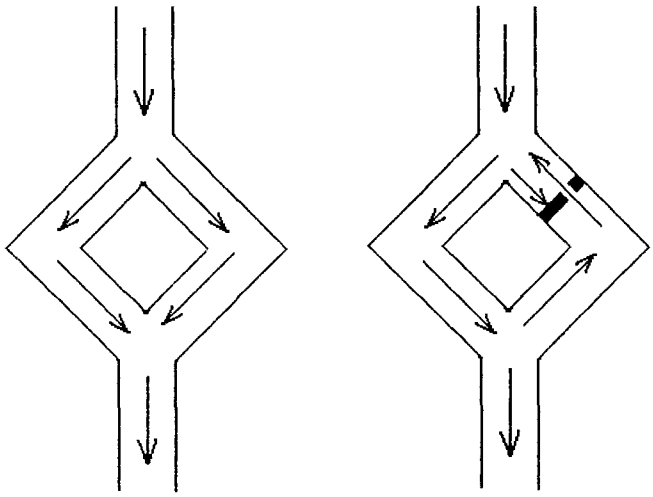
însă de repolarizarea fibrei miocardice în faza 3. Cu cât această repolarizare se produce mai tardiv, cu atât perioada refractară efectivă este mai lungă şi invers. Unele medicamente care alungesc durata potenţialului de acţiune determină astfel inclusiv o creştere a perioadei refractare efective pe când medicamentele care scurtează durata potenţialului de acţiune produc implicit o scurtare a perioadei refractare efective.

Excitabilitatea fibrei miocardice este, în principiu, cu atât mai mare cu cât canalele de sodiu (sau de calciu în cazul fibrelor cu răspuns lent) se deschid mai uşor. Unele medicamente îngreunează deschiderea canalelor de sodiu sau de calciu (îngreunează trecerea lor din starea activabilă în stare activă) şi în acest fel scad excitabilitatea.

În fine o altă proprietate electrofiziologică a cordului este **responsivitatea membranară**. Legea responsivităţii membranare spune că viteza depolarizării sistolice este cu atât mai mică cu cât depolarizarea începe de la un potenţial membranar mai electropozitiv. În acest context medicamentele care produc o depolarizare parţială a fibrei miocardice în repaus scad viteza depolarizării sistolice şi implicit conductibilitatea. Astfel se explică, spre exemplu, scăderea conductibilităţii produsă de digitalice (a se vedea 37.1. Glicozizii digitalici).

Echilibrul dinamic între parametrii electrofiziologici ai cordului, şi în special între conductibilitate şi perioada refractară efectivă asigură buna funcţionare a cordului. Când aceşti parametrii sunt în echilibru impulsul care ia naştere în nodul sino-atrial circulă exclusiv anterograd deoarece retrograd fibrele miocardice sunt în perioadă refractară efectivă şi nu pot fi depolarizate. Pe parcursul evoluţiei sale impulsul poate merge pe căi divergente care ulterior se întâlnesc realizând adevărate circuite funcţionale. Când pe parcursul unor astfel de circuite apar dezechilibre între conductibilitate şi perioada refractară efectivă pot lua naştere aritmii, aşa-numite prin reintrare. Dacă, spre exemplu, pe una din ramurile unui astfel de circuit apare o zonă de fibre miocardice la care perioada refractară efectivă a crescut mult, de pildă datorită unei ischemii locale, stimulul care circulă anterograd poate găsi aceste fibre în perioadă refractară efectivă şi va fi blocat. Stimulul care circulă pe celaltă ramură a circuitului, când ajunge în zona de întâlnire a celor două ramuri poate evolua retrograd, deoarece fibrele miocardice din această zonă nu au fost depolarizate şi nu sunt în perioadă refractară. Până când stimulul ajunge în zona patologică, fibrele din această zonă pot ieşi din perioada refractară efectivă astfel încât stimulul este condus retrograd şi evoluează în continuare circular generând o aritmie prin reintrare cu frecvenţă mare. Astfel de aritmii prin reintrare pot fi declanşate în zone cu modificări patologice minime de către depolarizări miocardice precoce (extrasistole).

Medicamentele antiaritmice pot opri o aritmie prin reintrare, dar este interesant de semnalat că aceste medicamente nu refac practic dezechilibrul stricat ci produc dezechilibre suplimentare incompatibile cu existenţa circuitului. Unele din aceste medicamente cresc durata perioadei refractare efective fără să modifice semnificativ conductibilitatea. În aceste condiţii stimulul care



Circuit normal

Circuit pe traiectul căruia s-a instalat un bloc funcțional unidirecțional

Fig. nr. 39.2. Schemă de reprezentare a mecanismului de formare a aritmiilor prin reintrare. Se remarcă în imaginea din stânga evoluția fiziologică a stimulului care după ce a parcurs două căi divergente la reunirea acestora evoluează în continuare anterograd. În imaginea din dreapta pe una din căile laterale (cea din dreapta) este reprezentat un bloc funcțional unidirecțional. Acest bloc nu permite stimulului anterograd să evolueze în mod fiziologic (este blocat), dar stimulul retrograd poate fi condus astfel încât impulsul circulă în mod continuu pe traiectul unui astfel de circuit (a se vedea textul).

circulă retrograd va găsi fibrele din zona patologică a circuitului în perioadă refractară efectivă iar blocul care era unidirecțional se transformă în bloc bidirecțional. Circuitul se întrerupe iar aritmia dispare. Alte medicamente antiaritmice scad conductibilitatea fără să modifice semnificativ perioada refractară efectivă. În aceste condiții stimulului care circulă anterograd îi va trebui un timp mai lung până să ajungă în zona patologică, atât de lung încât fibrele din zona patologică apucă să iasă din perioada refractară efectivă și stimulul este condus la fel ca în condiții normale. Practic blocul unidirecțional a fost astfel anulat. Circuitul se întrerupe și aritmia dispare de asemenea.

Medicamentele antiaritmice sunt capabile de asemenea să oprească o aritmie prin focar ectopic. De obicei în această situație aceste medicamente scad frecvența de deascărcare a impulsurilor în focarul ectopic sub frecvența de descărcare a impulsurilor în nodul sino-atrial astfel încât nodul sino-atrial își poate relua funcția sa de pace-maker fiziologic. Unele din medicamentele antiaritmice scad viteza depolarizării lente diastolice (faza 4). În aceste condiții va fi necesar un timp mai îndelungat pentru atingerea potențialului prag de declanșare a unui potențial de acțiune și în astfel scade frecvența de descărcare a impulsurilor în focarul ectopic. Alte medicamente îngreunează deschiderea

canalului de sodiu sau de calciu scăzând deci excitabilitatea. Aceasta presupune că acest canal poate fi deschis numai la potențiale membranare mai înalte ceea ce necesită un timp mai îndelungat chiar în condițiile unei viteze normale de depolarizare lentă diastolică. De asemenea frecvența de descărcare a impulsurilor în focarul ectopic scade.

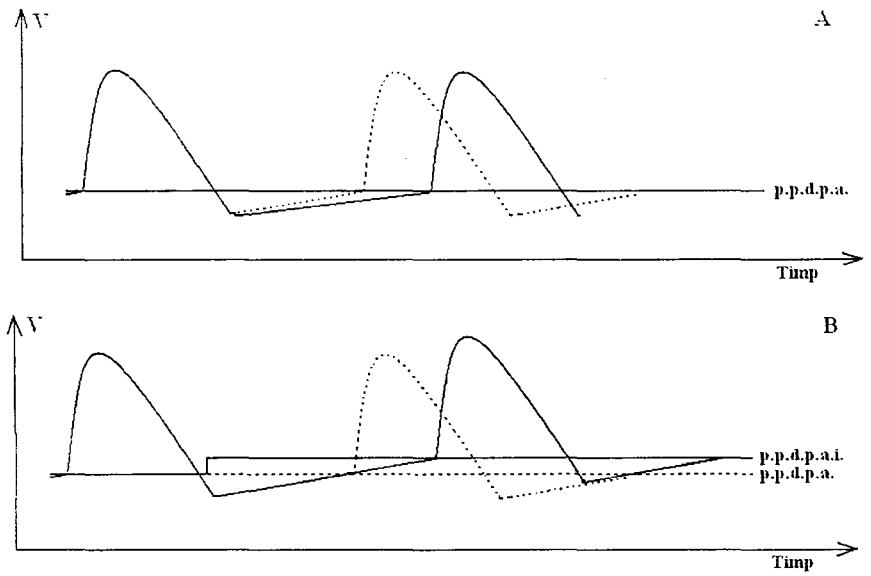


Fig. nr. 39.3. Reprezentare schematică a mecanismului de acțiune al antiaritmicelor în aritmiile prin focar ectopic. Este prezentat mecanismul prin care aceste medicamente scad frecvența descărcărilor de impulsuri în focarul ectopic. În partea de sus (A) se arată evoluția în timp a potențialelor de acțiune sub influența unui antiaritmic care scade viteza depolarizării lente diastolice. Această scădere a pantei fazei 4 face să fie necesar un timp mai lung pentru a se atinge potențialul prag de declanșare a unui potențial de acțiune astfel încât următorul stimul se produce mai tardiv decât s-ar produce în lipsa antiaritmicului. În partea de jos (B) se arată evoluția în timp a potențialelor de acțiune sub influența unui antiaritmic care scade excitabilitatea ceea ce într-o astfel de reprezentare grafică este echivalent cu înălțarea potențialului prag de declanșare a unui potențial de acțiune. Sub influența antiaritmicului următorul stimul se produce mai tardiv decât s-ar produce în lipsa antiaritmicului. Este reprezentată punctat evoluția în timp a potențialului de acțiune în absența antiaritmicului iar cu linie continuă evoluția în timp a potențialului de acțiune sub influența antiaritmicului. p.p.d.p.a. = potențialul prag de declanșare a unui potențial de acțiune. p.p.d.p.a.i. = potențialul prag de declanșare a unui potențial de acțiune înălțat de antiaritmic (scăderea excitabilității) (a se vedea textul).

Principalele mecanisme de acțiune ale medicamentelor antiaritmice constau în blocarea canelelor de sodiu, blocarea canalelor de calciu, creşterea duratei potențialului de acțiune sau blocarea receptorilor β_1-adrenergici. Foarte adesea ele se clasifică în patru mari clase de medicamente antiaritmice după o clasificare inițiată de Vaughan-Williams şi modificată ulterior. Clasa I cuprinde medicamente care blochează canalele de sodiu, clasa II cuprinde medicamente care blochează receptorii β-adrenergici, clasa III cuprinde medicamente care cresc durata potențialului de acțiune, iar clasa IV cuprinde medicamente care blochează canalele de calciu.

39.1. Antiaritmicele blocante ale canalelor de sodiu (clasa I)

Această clasă cuprinde multe medicamente care blochează canalele de sodiu voltaj-dependente şi au efect antiaritmic. Ele au multe proprietăţi în comun dar prezintă şi unele particularităţi.

Canalul de sodiu voltaj-dependent prezintă două porţi, una situată intracanalicular, numită poarta m, iar alta situată la capătul intracelular al canalului, numită poarta h. În starea sa activabilă canalul este cu poarta m închisă şi cu poarta h deschisă. Creşterea potenţialului membranar comandă modificarea poziţiei celor două porţi, dar poarta h răspunde la stimul cu o latenţă mai mare decât poarta m. În aceste condiţii iniţial se deschide poarta m, canalul trecând în stare activă, cu ambele porţi deschise şi, ulterior, în acord cu constanta sa de timp (0,5 msec.), se închide poarta h, canalul trecând în stare inactivabilă, cu poarta m deschisă şi poarta h închisă. În acest fel stimulul care deschide canalul este unul şi acelaşi cu cel care trece canalul din starea activă în starea inactivabilă. Pentru trecerea canalului din starea inactivabilă în starea activabilă este nevoie de un al doilea stimul şi acesta este repolarizarea membranară. Repolarizarea membranară închide poarta m şi deschide poarta h. Situsul de legare al blocantului canalului de sodiu de canalul de sodiu este situat intracanalicular între cele două porţi.

Fixarea blocantului canalului de sodiu de situsul său receptor determină scăderea intensităţii curentului de sodiu (scade viteza de circulaţie a ionilor de sodiu prin canalele de sodiu) şi îngreunează trecerea canalelor de sodiu dintr-o stare în alta. Scăderea intensităţii curentului de sodiu scade viteza depolarizării sistolice (panta fazei 0), ceea ce are drept consecinţă scăderea conductibilităţii. Toate blocantele canalelor de sodiu scad conductibilitatea deşi nu cu aceeaşi intensitate. Îngreunarea trecerii canalului din starea activabilă în starea activă (îngreunarea deschiderii canalului) scade excitabilitatea, iar îngreunarea trecerii canalului din starea inactivabilă în starea activabilă (prelungirea duratei stării inactivabile) are drept consecinţă alungirea perioadei refractare efective. După cum se arăta mai sus însă, perioada refractară efectivă depinde de asemenea de durata potenţialului de acţiune astfel încât unele dintre blocantele canalelor de sodiu, care scad durata potenţialului de acţiune (printr-un alt mecanism decât blocarea canalelor de sodiu), nu vor modifica perioada refractară efectivă în ciuda creşterii duratei stării inactivabile a canalelor ionice sau, dacă scurtarea duratei potenţialului de acţiune este suficient de mare, perioada refractară efectivă poate chiar să scadă, în ciuda creşterii duratei stării inactivabile a canelelor ionice. Toate blocantele canalelor de sodiu cresc însă raportul între durata perioadei refractare efective şi durata potenţialului de acţiune (perioada refractară efectivă devine mai lungă decât ar fi de aşteptat să fie corespunzător duratei potenţialului de acţiune). Scăderea excitabilităţii este responsabilă de eficacitatea acestor medicamente în aritmiile prin focar ectopic iar modificarea raportului între conductibilitate şi perioada refractară efectivă este responsabilă de eficacitatea acestor medicamente în aritmiile prin reintrare.

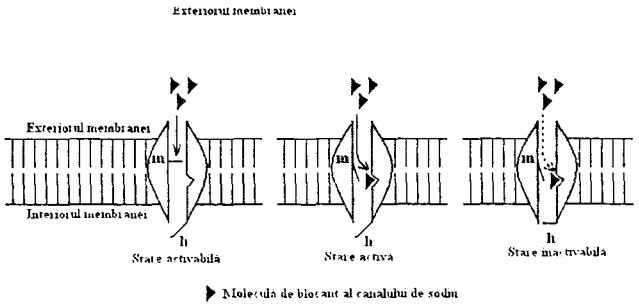


Fig. nr. 4. Reprezentare schematică a canalelor de sodiu voltaj-dependente de la nivelul fibrelor miocardice. Se remarcă cele două porți m și h și situsul de legare a blocantelor de sodiu situat intracanalicular între cele două porți. Se remarcă de asemenea modul de legare a blocantelor canalelor de sodiu de canalele de sodiu în funcție de starea acestor canale. În stare activă legarea este maximă (reprezentată printr-o săgeată continuă) în starea inactivabilă legarea este de mai mică importanță (reprezentată printr-o săgeată discontinuă) iar în starea activabilă legarea nu este posibilă (reprezentată printr-o săgeată blocată de poarta m).

Faptul că situsul de legare al blocantelor canalelor de sodiu de canalele de sodiu este situat intracanalicular între cele 2 porți face ca blocantul să nu se poată fixa oricând de canal. El se fixează foarte bine de canalul ionic când acesta este în stare activă, cu ambele porți deschise, se fixează mai puțin bine când canalul este în stare inactivabilă, cu poarta m deschisă și poarta h închisă, și practic nu se fixează deloc când canalul este în stare activabilă, cu poarta m închisă și poarta h deschisă. Aceasta face ca fixarea moleculelor de blocant de canalele ionice să se producă practic numai în timpul când fibra miocardică este depolarizată și să fie cu atât mai intensă cu cât depolarizările sunt mai frecvente. Toate acestea conferă blocantelor canalelor de sodiu oarecare selectivitate față de tahiaritmii. Practic de la o depolarizare la alta numărul de canale de sodiu de care s-a fixat antiaritmicul crește până când se ajunge la un echilibru în funcție de constanta de disociere medicament-canal ionic. Intensitatea efectului acestor medicamente va depinde astfel nu numai de frecvența cordului dar și de viteza cu care disociază medicamentul de pe canalul ionic. Medicamentele care disociază foarte ușor de pe canelele ionice, cum este spre exemplu lidocaina, vor influența puțin proprietățile electrofiziologice ale inimii, deoarece în bună măsură moleculele de medicament care s-au fixat de canalele ionice la deschiderea lor precedentă se vor desprinde de aceste canale la deschiderea lor următoare. Medicamentele care disociază greu de pe canalele ionice, cum este spre exemplu encainida, vor avea dimpotrivă efecte electrofiziologice foarte intense deoarece de la o depolarizare la alta numărul canalelor ionice blocate crește progresiv.

Pe de altă parte se poate aprecia că imediat după terminarea unui potențial de acțiune va exista o inomogenitate a canalelor de sodiu din punct de vedere funcțional. Vor exista canale de sodiu de care nu s-a fixat antiaritmicul și pe

care repolarizarea le-a trecut din starea inactivabilă în starea activabilă concomitent cu canale de sodiu de care s-a fixat antiaritmicul şi pe care repolarizarea nu le-a trecut încă în stare activabilă, deoarece antiaritmicul îngreunează acestă trecere. Pe măsură ce înaintăm în timp tot mai multe canale de sodiu trec din starea inactivabilă în starea activabilă. Aceasta face ca, dacă următorul stimul cade în apropiere de stimulul precedent, să găsească foarte multe canale de sodiu în stare inactivabilă şi să nu poată produce o depolarizare, pe când dacă el cade la distanţă în timp de stimulul precedent să găsească toate canalele de sodiu în stare activabilă şi să se valideze într-o depolarizare. Toate acestea fac ca blocantele canalelor de sodiu să prezinte selectivitate faţă de bătăile precoce (extrasistole) pe care le inhibă preferenţial.

În funcţie de modul cum influenţează viteza depolarizării sistolice (faza 0) şi durata potenţialului de acţiune, au fost descrise trei tipuri de antiaritmice blocante ale canalelor de sodiu care corespund la trei subclase în clasificarea iniţiată de Vaughan-Williams, notate IA, IB şi IC. Subclasa IA de antiaritmice cuprinde blocante ale canalelor de sodiu care deprimă moderat viteza depolarizării sistolice şi alungesc durata potenţialului de acţiune, subclasa IB cuprinde blocante ale canalelor de sodiu care deprimă slab viteza depolarizării sistolice şi scurtează durata potenţialului de acţiune, iar subclasa IC cuprinde blocante ale canalelor de sodiu care deprimă mult viteza depolarizării sistolice şi nu modifică semnificativ durata potenţialului de acţiune.

Subclasa IA are ca reprezentant principal **chinidina**, un alcaloid din scoarţa arborelui cinchona. Medicamentul deprimă moderat viteza depolarizării sistolice şi alungeşte durata potenţialului de acţiune prin blocarea canalelor de sodiu. Prin aceste mecanisme chinidina determină scăderea conductibilităţii (ca urmare a scăderii vitezei depolarizării sistolice), scăderea excitabilităţii (ca urmare a îngreunării deschiderii canalelor de sodiu), creşterea perioadei refractare efective (atît prin creşterea raportului între perioada refractară efectivă şi durata potenţialului de acţiune cât şi prin alungirea duratei potenţialului de acţiune). Scăderea excitabilităţii este responsabilă de eficacitatea chinidinei în aritmiile prin focar ectopic, iar modificarea raportului între conductibilitate şi perioada refractară efectivă este responsabilă de eficacitatea chinidinei în aritmiile prin reintrare. În afară de efectele directe asupra fibrei miocardice chinidina are de asemenea slabe efecte parasimpatolitice (de tip atropinic) care tind să antagonizeze unele din efectele directe, mai ales pentru dozele mici (efectul parasimpatolitic are intensitate mică astfel încât la doze mari este depăşit în intensitate de efectul direct). Astfel, spre exemplu, la doze mici chinidina produce uşoară tahicardie prin efect parasimpatolitic pe când la doze mari produce întotdeuna bradicardie. Asupra nodului atrio-ventricular, la doze mici tendinţa de scădere a vitezei de conducere atrio-ventriculară prin efect direct este contracarată de tendinţa de creştere a vitezei de conducere prin efect parasimpatolitic, astfel încât conductibilitatea practic nu este modificată, în timp ce pentru dozele mari se produce întotdeauna o scădere a vitezei de conducere atrio-ventriculare (efectul parasimpatolitic este slab).

Aceste efecte ale chinidinei pot fi evaluate şi electrocardiografic. Scăderea vitezei de conducere atrio-ventriculară are drept expresie electrocardiografică alungirea intervalului PQ sau PR pe electrocardiogramă iar alungirea duratei potenţialului de acţiune are ca expresie electrocardiografică alungirea intervalului QT.

Chinidina este un antiartimic cu spectru larg fiind indicată în foarte multe tipuri de aritmii atriale sau ventriculare: extrasistole ventriculare sau supraventriculare, tahicardii paroxistice ventriculare sau supraventriculare, flutter atrial paroxistic, fibrilaţie atrială paroxistică, etc. Eficacitatea este considerată convenabilă putând ajunge în jur de 75% din bolnavii trataţi.

Chinidina prezintă însă frecvente reacţii adverse, frecvenţa acestora atingând cca. 25% din bolnavii trataţi, ceea ce face ca medicamentul să nu fie foarte uşor de mânuit. Chinidina este relativ greu suportată digestiv putând produce disconfort abdominal, greţuri, vărsături, crampe abdominale. Asupra sistemului nervos central chinidina poate produce ameţeli, cefalee, tulburări de auz, tulburări de vedere. Asupra cordului poate produce bloc atrio-ventricular sau agravarea unui bloc atrio-ventricular, deprimarea funcţiei de pompă a inimii, scăderea tensiunii arteriale. Aceste fenomene toxice, întâlnite însă uneori chiar la doze mici la persoanele sensibile, sunt în general cunoscute sub numele de cinconism. Chinidina poate produce de asemenea reacţii adverse de tip alergic.

Chinidina este considerată absolut contraindicată la bolnavii cu bloc atrio-ventricular complet. La aceşti bolnavi, ca urmare a efectului său antiaritmic, chinidina poate opri activitatea focarului idioventricular astfel încât bolnavul să intre în asistolie. Prezintă de asemenea risc de asistolie administrarea chinidinei la bolnavii cu bloc atrio-ventricular de gradul II deoarece sub efectul chinidinei blocul de gradul II poate evolua către bloc complet (de gradul III) şi datorită efectului antiaritmic al chinidinei nu este posibilă intrarea în funcţie a unui focar idio-ventricular.

De asemenea chinidina necesită prudenţă la bolnavii cu fibrilaţia atrială cronică veche. La aceşti bolnavi administrarea chinidinei poate opri fibrilaţia iar ritmul sinusal astfel instalat poate mobiliza eventuale cheaguri de sânge prezente în atrii cu producerea de embolii.

Chinidina se administrează numai pe cale orală (administrarea intravenoasă este considerată extrem de periculoasă). Obişnuit se administrează iniţial doze relativ mari ca tratament de atac (de exemplu între 200-600 mg la 6 ore) iar ulterior se administrează un tratament de întreţinere cu doze mai mici (de exemplu 200-400 mg la 8 ore).

Procainamida este un alt antiaritmic din subclasa IA foarte asemănător chinidinei. Practic procainamida are aceleaşi efecte farmacodinamice cu chinidina cu excepţia faptului că proprietăţile parasimpatolitice sunt mult mai slab exprimate. Aceasta face ca procainamida să nu producă niciodată tahicardie şi să scadă întotdeauna viteza de conducere atrio-ventriculară. Eficacitatea este similară cu cea a chinidinei dar reacţiile adverse, în cazul administrării

orale pe termen lung, sunt mult mai frecvente putând atinge 80% din bolnavii trataţi. În principiu sunt tot reacţii adverse digestive, cardiace şi neurologice. În plus procainamida poate produce unele reacţii adverse imunologice sistemice cum ar fi un sindrom lupoid care este însă rar întâlnit. Spre deosebire de chinidină procainamida se poate administra pe cale parenterală. Obişnuit procainamida se administrează pe cale intravenoasă pentru tratamentul diverselor aritmii care reprezintă urgenţe cardiologice. Administrarea este de obicei de scurtă durată, până la rezolvarea situaţiei de urgenţă, după care, eventual, se continuă tratamentul cu un alt antiaritmic.

Subclasa IB de antiaritmice are ca medicament prototip **lidocaina**. Lidocaina este un blocant al canalelor de sodiu care disociază foarte repede de situsul de legare. În principiu se apreciază că moleculele care s-au fixat de canalele de sodiu la o primă depolarizare membranară se desprind de canalele de sodiu la depolarizarea următoare. Aceasta face ca lidocaina să deprime puţin viteza depolarizării sistolice şi pe cale de consecinţă să scadă puţin conductibilitatea. Probabil că nici excitabilitatea nu este mult scăzută şi nici raportul între perioada refractară efectivă şi durata potenţialului de acţiune nu creşte mult. Durata potenţialului de acţiune este însă scurtată probabil prin deschiderea unor canale de potasiu. Peioada refractară efectivă este puţin influenţată în sensul reducerii acesteia. Toate acestea fac ca lidocaina să fie practic lipsită de efecte asupra miocardului normal. În condiţii patologice însă, când fibrele miocardice sunt parţial depolarizate şi canalele de sodiu rămân deschise perioade mai lungi de timp, medicamentul este un bun antiaritmic în special faţă de artimiile ventriculare.

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

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

Medicamentul este bine tolerat. Principalele reacţii adverse sunt reacţii de tip toxic care interesează sistemul nervos central. Pot să apară parestezii, convulsii, deprimare nervos centrală, comă. Medicamentul este contraindicat la bolnavii cu bloc atrio-ventricular total (risc de asistolie ca şi în cazul chinidinei) şi necesită prudenţă la bolnavii hepatici şi la bolnavii cu insuficienţă

cardiacă la care metabolizarea hepatică este scăzută (în insuficienţa cardiacă prin scăderea debitului sanguin hepatic), la care se vor administra doze mai mici.

Fenitoina este un alt medicament din subclasa IB ale cărui proprietăţi antiaritmice sunt foarte asemănătoare lidocainei. Diferă însă de lidocaină din punct de vedere farmacocinetic. Medicamentul se absoarbe complet dar lent din tubul digestiv. Este utilizat de obicei pentru tratamentul aritmiilor digitalice (care sunt aritmii ventriculare). În aritmiile digitalice, pe lângă eficacitatea sa faţă de artimiile ventriculare, fenitoina oferă avantajul că nu influenţează practic conducerea atrio-ventriculară scăzută adesea de digitalice. Lidocaina nu este avantajoasă în tratamentul aritmiilor digitalice în principal datorită farmacocineticii (trebuie administrată în perfuzie) iar alte antiaritmice deprimă în general conductibilitatea. Reacţiile adverse constau în afectarea tubului digestiv şi a sistemului nervos central.

Mexiletina este un antiaritmic oarecum intermediar între lidocaină şi chinidină. Mexiletina deprimă moderat viteza depolarizării sistolice, la fel cu chinidina, dar scurtează durata potenţialului de acţiune, la fel cu lidocaina. Din punct de vedere al efectului antiaritmic mexiletina se comportă ca un antiaritmic din clasa IB fiind eficace faţă de aritmiile ventriculare. Farmacocinetica medicamentului permite administrarea sa atât pe cale orală cât şi în perfuzie intravenoasă. Mexiletina este utilizată pentru tratamentul aritmiilor ventriculare. În aritmiile din infarctul miocardic acut recent instalat de obicei se administrează în perfuzie intravenoasă. În aritmiile digitalice de obicei se administrează pe cale orală.

Subclasa IC are ca prototip medicamentul **encainidă** care deprimă mult viteza depolarizării sistolice, şi prin urmare scade mult conductibilitatea, fără să modifice semnificativ durata potenţialului de acţiune şi prin urmare nici perioada refractară efectivă. În aceste condiţii encainida produce un marcat dezechilibru între conductibilitate, care scade mult, şi perioada refractară efectivă, care este puţin influenţată. Aceasta face ca encainida să fie foarte eficace în aritmiile prin reintrare la care blocul funcţional unidirecţional care a stat la baza aritmiei este anulat. Dar întrucât asemenea dezechilibre stau la baza apariţiei aritmiilor prin reintrare, encainida poate produce ea însă astfel de aritmii. Frecvenţa aritmiilor ventriculare produse de encainidă este în jur de 8% iar uneori acestea sunt severe, cum ar fi torsada vârfurilor. Encainida este de asemenea foarte eficace în aritmiile prin focar ectopic, probabil prin scăderea marcată a excitabilităţii, medicamentul disociind greu de pe situsul de legare. Se apreciază că eficacitatea encainidei, şi a altor medicamente din această grupă este de peste 90% din bolnavii trataţi. În ciuda eficacităţii foarte mari, riscul reacţiilor adverse, în special al aritmiilor, face ca encainida să fie considerată un antiaritmic de rezervă utilizabil numai în tratamentul aritmiilor maligne, ameninţătoare de viaţă.

Flecainida este un alt medicament blocant al canalelor de sodiu care deprimă mult viteza depolarizării sistolice. Spre deosebire de encainidă

flecainida alungeşte însă durata potenţialului de acţiune, ceea ce o apropie în oarecare măsură de antiaritmicele din clasa III. Din punct de vedere clinic flecainida se comportă ca un medicament din subclasa IC, fiind un foarte eficace antiaritmic atât faţă de aritmiile prin reintrare cât şi faţă de aritmiile prin focar ectopic, dar prezentând riscul de a produce aritmii ventriculare severe ca reacţii adverse, inclusiv torsada vârfurilor. Şi encainida este considerată tot un antiaritmic de rezervă utilizabil numai pentru tratamentul aritmiilor maligne, ameninţătoare de viaţă.

Alte antiaritmice din această clasă, foarte eficace dar cu risc aritmogen şi rezervate tratamentului aritmiilor maligne, includ, tocainida, lorcainida, propafenona, ş.a.

39.2. Antiaritmicele blocante β adrenergice (clasa II)

Toate blocantele β_1 adrenergice deprimă activitatea miocardică în ansamblul său producând scăderea excitabilităţii, scăderea conductibilităţii, scăderea frecvenţei sinusale şi scăderea contractilităţii. Scăderea frecvenţei sinusale permite utilizarea acestor medicamente pentru tratamentul tahicardiilor sinusale. Scăderea excitabilităţii face ca aceste medicamente să fie utile în tratamentul aritmiilor prin focar ectopic. Eficacitatea acestor medicamente este cu atât mai mare cu cât în producerea aritmiei intervine un mecanism simpatoadrenergic. Astfel se consideră, spre exemplu, că β-blocantele sunt medicamente de ales la bolnavii cu tahicardie sinusală, în extrasistolia adultului tânăr şi la bolnavii cu aritmii cardiace pe fond de hipertiroidism (hormonii tiroidieni potenţează catecolaminele). Se apreciază că există de asemenea aritmii cardiace datorate unor modificări foarte focalizate ale inervaţiei adrenergice, greu de identificat clinic, dar care răspund foarte bine la tratament cu β-blocante. Scăderea vitezei de conducere atrio-ventriculare permite utilizarea acestor medicamente pentru controlul frecvenţei ventriculare la bolnavii cu tahiaritmii supraventriculare, de regulă asociate digitalicelor, când digitalicul singur nu realizează un control satisfăcător din punct de vedere clinic.

Se apreciază în general că toate blocantele β-adrenergice au eficacitate antiaritmică similară. Teoretic β-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă (agonişti parţiali ai receptorilor β-adrenergici cum sunt pindololul şi acebutololul) ar putea avea efect antiaritmic mai slab decât β-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Unele β-blocante prezintă de asemenea un slab efect chinidinic de membrană (propranololul, acebutololul) constând în scăderea uşoară a vitezei depolarizării sistolice (probabil prin blocarea canalelor de sodiu sau prin deschiderea canalelor de potasiu). Teoretic acest efect chinidinic de membrană ar putea aduce un plus de eficacitate antiaritmică dar acest fenomen nu a fost demonstrat.

Se consideră că β-blocantele sunt foarte bine suportate ca antiaritmice. Reacţiile adverse sunt cele datorate blocării receptorilor β_2-adrenergici (agravarea astmului bronşic sau a arteritelor periferice) sau blocării receptorilor

β_1-adrenergici (bradicardie excesivă, bloc atrio-ventricular sau agravarea unui bloc atrio-ventricular preexistent, scăderea funcției de pompă a miocardului și decompensarea unei insuficiențe cardiace, hipotensiune arterială). La bolnavii pulmonari sau la cei cu fenomene de ischemie periferică sunt de preferat blocantele adrenergice β_1 selective (β blocantele cardio-selective) care necesită totuși prudență.

Obișnuit în tratamentul aritmiilor se preferă administrarea orală a β-blocantelor, spre exemplu, **propranolol** în doze variind între 80 mg și 320 mg pe 24 de ore, repartizat în 2-4 prize, în funcție de răspunsul clinic al bolnavului, sau un alt β-blocant în doze echivalente. Pentru tratamentul urgențelor cardiologice se preferă de obicei **esmololul** care este un β blocant cu o durată foarte scurtă de acțiune, el fiind metabolizat foarte rapid (timp de înjumătățire de aproximativ 9 minute) prin intermediul unor esteraze la nivelul hematiilor. Efectul esmololului fiind controlabil, medicamentul se poate administra intravenos.

39.3. Antiaritmicele care prelungesc durata potențialului de acțiune (clasa III)

Această grupă cuprinde un număr de 3 medicamente antiaritmice (amiodarona, sotalolul și bretiliul) care cresc mult durata potențialului de acțiune, fără să modifice semnificativ viteza depolarizării sistolice. Este posibil ca această prelungire a duratei potențialului de acțiune să fie datorată blocării canalelor de potasiu. Prin creșterea duratei potențialului de acțiune aceste medicamente prelungesc mult perioada refractară efectivă. Datorită faptului că nu modifică substanțial viteza depolarizării sistolice, conductibilitatea este însă puțin influențată. Acest dezechilibru între conductibilitate, care este puțin influențată, și perioada refractară efectivă, care este mult crescută, explică eficacitatea foarte mare a acestor medicamente în tratamentul aritmiilor prin reintrare, ele transformând blocul funcțional unidirecțional în bloc bidirecțional. Eficacitatea lor în aritmiile prin reintrare este similară antiaritmicelor din clasa IC (de tip encainidă). La fel ca în cazul antiaritmicelor din clasa IC însă, și aceste medicamente pot prezenta risc aritmogen, putând produce cu o frecvență de până la 8% aritmii ventriculare, uneori severe, cum este spre exemplu torsada vârfurilor. Din aceste considerente și antiaritmicele din clasa III, la fel ca antiaritmicele din clasa IC, sunt considerate antiaritmice de rezervă, utile numai în tratamentul aritmiilor maligne, amenințătoare de viață.

Amiodarona, pe lângă proprietățile clasei din care face parte, prezintă efecte bradicardizante și este de asemenea un foarte bun antianginos. Nu se utilizează ca antianginos datorită riscurilor pe care le prezintă și care sunt mai mari decât ale altor medicamente antianginoase, dar probabil că este de ales la bolnavii cu aritmii amenințătoare de viață care sunt în același timp anginoși. Farmacocinetica amiodaronei se caracterizează printr-o eliminare lentă cu acumularea sa în organism. Uneori poate realiza depozite în anumite zone ale

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

Sotalolul este un β blocant, dar pe lângă efectul β blocant prelungeşte mult durata potenţialului de acţiune astfel încât proprietăţile lui antiaritmice corespund acestei clasei III. În cazul sotalolului însă, riscul aritmiilor ventriculare creşte paralel cu intensitatea efectului β blocant. Monitorizarea intensităţii blocării β adrenergice (de exemplu, prin monitorizarea duratei intervalului PQ sau PR pe electrocardiogramă) ca expresie a riscului aritmogen, poate creşte siguranţa utilizării clinice a acestui antiaritmic.

Bretiliul este un antiaritmic de administrare intravenoasă care creşte foarte mult pragul fibrilaţiei ventriculare. Este util în tratamentul urgenţelor cardiologice. Pe lângă efectele caracteristice grupei din care face parte bretiliul determină de asemenea eliberarea de catecolamine în fanta sinaptică astfel încât este tahicardizant.

39.4. Antiaritmicele blocante ale canalelor de calciu (clasa IV)

În această grupă sunt incluse medicamente care blochează canalele de calciu de la nivelul cordului cum ar fi blocantele de calciu cu structură fenilalchilaminică, de tipul verapamilului, sau blocantele de calciu cu structură benzotiazepinică, de tipul diltiazemului. Nu sunt incluse însă blocantele de calciu cu structură dihidropiridinică, de tipul nifedipinei, care, în condiţii clinice, practic nu au efecte asupra cordului. Blocarea canalelor de calciu face ca aceste medicamente să producă asupra fibrelor miocardice cu răspuns lent, a căror depolarizare sistolică se produce prin intermediul unui curent de calciu, efecte asemănătoare cu cele produse de blocantele canalelor de sodiu asupra fibrelor miocardice cu răspuns rapid, a căror depolarizare sistolică se produce prin intermediul unor canale de sodiu. Asupra fibrelor miocardice cu răspuns lent, situate supraventricular, aceste medicamente scad viteza depolarizării sistolice şi deci scad conductibilitatea, scad excitabilitatea, prin îngreunarea deschiderii canalelor de calciu, şi alungesc perioada refractară efectivă, prin îngreunarea trecerii canalului de calciu din starea inactivabilă în starea activabilă. Asupra fibrelor miocardice cu răspuns rapid blocantele canalelor de calciu scad intensitatea curentului de calciu în faza de platou, ceea ce are drept consecinţă scăderea contractilităţii. În concluzie aceste medicamente deprimă activitatea cardiacă în ansamblul său scăzând frecvenţa cardiacă, excitabilitatea, conductibilitatea şi contractilitatea şi crescând perioada refractară efectivă. Asupra vaselor de sânge produc vasodilataţie. Vasodilataţia şi deprimarea cordului determină scăderea tensiunii arteriale. Ele sunt antiaritmice eficace în toate tipurile de aritmii supraventriculare dar sunt considerate în general ineficace în aritmiile ventriculare.

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

Diltiazemul este un medicament în bună măsură asemănător cu verapamilul. Se apreciază însă că deprimarea cardiacă produsă de verapamil este mai slabă dar vasodilatația sistemică este mai intensă.

39.5. Alte medicamente antiaritmice

Există unele substanțe ale căror efecte antiaritmice sunt recunoscute dar care nu pot fi încadrate în nici una din cele 4 clase ale clasificării inițiată de Vaughan-Williams. Din punct de vedere istoric și de exemplaritate se impune discutarea inițial a acetilcolinei.

Acetilcolina deprimă cordul sub toate aspectele scăzând conductibilitatea, excitabilitatea, contractilitatea și frecvența cardiacă la nivel supraventricular (ventriculii nu sunt inervați vagal). Aceste efecte se manifestă prin intermediul unor receptori muscarinici, probabil în special receptori de tip M_2 (a se vedea 7. Sistemul colinergic). Prin intermediul acestor receptori acetilcolina deschide canale de potasiu crescând intensitatea curentului transmembranar de potasiu. Aceasta determină hiperpolarizare membranară în repaus, diminuarea vitezei depolarizării sistolice și scurtarea duratei potențialului de acțiune. Hiperpolarizarea este probabil responsabilă de scăderea excitabilității, scăderea vitezei depolarizării sistolice de scăderea conductibilității, iar scurtarea duratei potențialului de acțiune determină scurtarea duratei perioadei refractare efective. Scăderea excitabilității poate fi la baza unui efect antiaritmic în aritmiile prin focar ectopic. Dezechilibrul între conductibilitate și perioada refractară efectivă face ca acetilcolina să fie eficace în artimiile prin reintrare. Acetilcolina a fost utilizată ca antiaritmic dar astăzi nu mai este interesantă ca medicament. Prin intermediul acetilcolinei endogene acționează însă așa-numitele **manevre vagale,** manevre prin care se stimulează reflex nervul vag, ceea ce determină eliberarea de acetilcolină în sinapsele parasimpatice neuroefectorii de la nivelul cordului. Aceste manevre vagale sunt considerate cert eficace în oprirea unor aritmii paroxistice supraventriculare.

Tot prin intermediul acetilcolinei acționează **edrofoniul**, un anticolinesterazic așa-zis reversibil cu durată foarte scurtă de acțiune (a se vedea 7.6.

Anticolinesterazicele). Edrofoniul creşte disponibilul de acetilcolină în sinapsele parasimpatice neuroefectorii de la nivelul cordului putând opri o aritmie paroxistică supraventriculară. Efectul edrofoniului este considerat mai intens decât cel produs prin manevrele vagale, de aceea se administrează de obicei dacă manevrele vagale s-au dovedit ineficace (de altfel manevrele vagale sunt şi mai simplu de administrat şi sunt mai bine suportate decât edrofoniul).

Adenozina este de asemenea un medicament eficace ca antiaritmic în special în tahiaritmiile paroxistice supraventriculare prin reintrare. Mecanismul de acţiune al adenozinei ca antiaritmic nu este clar explicat. Medicamentul acţionează prin intermediul unor receptori specifici, numiţi receptori adenozinici şi care sunt din categoria receptorilor cuplaţi cu proteine G, şi deschide canalele de potasiu dependente de acetilcolină. Prin deschiderea acestor canale produce hiperpolarizare membranară de repaus, scade viteza depolarizării sistolice şi scurtează durata potenţialului de acţiune şi, implicit, durata perioadei refractare efective. Durata scurtă a efectului face ca adenozina să nu implice riscuri majore. Cel mai important risc este oprirea cordului. Se apreciază însă că oprirea activităţii cardiace nu depăşeşte niciodată 6 secunde şi chiar este un element important în oprirea aritmiei.

În fine, trebuie amintit de **digitalice.** Glicozidele tonicardiace sunt medicamente utilizate în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare pentru scăderea frecvenţei ventriculare, în principiu cu menţinerea aritmiei. Digitalicele sunt în primul rând medicamente aritmogene (a se vedea 37.1. Glicozizii digitalici). În anumite situaţii însă digitalicele pot opri o aritmie. Aceasta se datorează probabil dezechilibrului între conductibilitate, care scade, şi perioada refractară efectivă, care este scurtată prin scurtarea duratei potenţialului de acţiune.

40. Antianginoasele

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

Angina pectorală este manifestarea cardinală a cardiopatiei ischemice și reprezintă durerea toracică severă care apare atunci când fluxul sanguin coronarian este insuficient pentru asigurarea consumului de oxigen al miocardului. Cea mai frecventă cauză a bolii coronariene ischemice este obstrucția ateromatoasă a coronarelor mari. În aceste condiții creșterea activității cardiace determină o creștere a nevoilor de oxigen ale miocardului mai mari decât posibilitățile de aport ale circulației coronariene, strâmtorată și nedilatabilă. Apare astfel așa-numita "angină de efort". Uneori poate interveni și un spasm focal al coronarelor (angina Prinzmetal, angina vasospastică), sau disfuncția endotelială coronariană, cu deficit de sinteză și eliberare a factorului de relaxare endotelială (EDRF), reprezentat de monoxidul de azot – NO.

Medicamentele antianginoase real eficace sunt cuprinse în trei grupe majore: nitrații organici, blocantele β adrenergice și blocantele canalelor calciului.

În angina de efort medicația antianginoasă acționează în principal prin scăderea necesarului de oxigen al miocardului. În principiu, creșterea activității cordului și, implicit, a necesarului de oxigen al miocardului, este realizată prin stimularea sistemului simpato-adrenergic produsă de efort, emoții sau alte echivalente ale efortului. Medicamentele β blocante împiedică prin blocarea receptorilor β_1 adrenergici stimularea cardiacă indusă de catecholamine. Medicamentele blocante ale canalelor calciului, de tipul fenilalchilaminelor și benzotiazepinelor, decuplează, practic, excitația de contracție, prin scăderea concentrației calciului intracelular și prin aceasta împiedică stimularea cordului de către catecholamine – în principiu asemănător β blocantelor (dar prin alt mecanism).

În cazul anginei vasospastice, medicamentele antianginoase acționează prin înlăturarea spasmului coronar și prevenirea apariției acestuia. Astfel acționează nitrații organici și toate blocantele canalelor calciului.

Scăderea necesarului de oxigen al miocardului în angina de efort este posibilă, de asemenea, prin scăderea muncii cordului ca urmare a vasodilatației sistemice. Nitrații produc în acest sens în principal venodilatație sistemică, cu scăderea întoarcerii venoase, iar blocantele canalelor calciului produc în principal arteriolodilatație, cu scăderea rezistenței periferice.

În ambele tipuri de angină un efect favorabil pe termen lung este, probabil, datorat îmbunătățirii globale a irigației miocardice. Aceasta este produsă de către nitrați și blocantele canalelor calciului prin dilatația coronarelor mari. Blocantele calciului de tip fenilalchilamine și benzotiazepine și β blocantele pot produce, de asemenea, o îmbunătățire globală a irigației miocardului. Aceasta datorită creșterii duratei diastolei, ca urmare a bradicardiei pe care o determină, având în vedere că arterele coronare sunt umplute cu sânge în diastolă. În tabelul nr. 40.1 este prezentat sintetic modul de acțiune a medicației antianginoase.

Tabel nr. 40.1.

Modul de acțiune a medicației antianginoase.

1. CREȘTEREA APORTULUI DE OXIGEN prin: a. Coronarodilatație prin nitrați organici și blocante ale canalelor calciului b. Ameliorarea presiunii de perfuzie (prelungirea diastolei) prin blocante β adrenergice și blocante ale canalelor calciului 2. SCĂDEREA CONSUMULUI DE OXIGEN prin: a. Deprimarea cordului (bradicardie și scăderea contractilității) prin blocante β adrenergice și blocante ale canalelor calciului b. Ameliorarea condițiilor de muncă ale inimii prin nitrați organici și blocante ale canalelor calciului.

40.1. Nitrații organici

Nitrații organici sunt esteri polialcoolici ai acidului azotic sau azotos. Nitroglicerina poate fi considerată prototipul acestei grupe de medicamente. Deși este utilizată industrial pentru fabricarea dinamitei, preparatele de nitroglicerină utilizate terapeutic nu sunt explozive.

Nitrații sunt medicamente real eficace în tratamentul anginei pectorale. Administrați în timpul crizei o opresc în mod caracteristic. În angina pectorală de efort, administrați înaintea efortului declanșator, împiedică apariția crizei. Administrați pe termen lung scad frecvența de apariție a crizelor anginoase, uneori până la dispariția lor completă.

Eficacitatea nitraților în angina pectorală este datorată efectului lor **vasodilatator**. În angina pectorală vasospastică acționează prin înlăturarea spasmului coronar și prevenirea apariției lui. În angina de efort acționează prin **venodilatație sistemică**, cu scăderea consecutivă a muncii inimii. În ambele tipuri de angină pectorală trebuie să intervină favorabil **îmbunătățirea globală a irigației miocardice**, descrisă mai sus.

Mecanismul prin care se produce vasodilatația constă în **eliberarea de oxid nitric** (NO) din molecula nitraților. Pentru a elibera NO nitrații se fixează la nivel celular de unele **grupări tiolice**, realizând nitrozo-tioli, din care ulterior se eliberează NO. Ținând seama de acest mecanism de acțiune, se poate considera că în angina produsă ca urmare a disfuncției endoteliale nitrații se apropie de caracteristicile unei medicații substitutive. NO stimulează guanilat

ciclaza şi **intensifică producerea** de **guanozinmonofosfat ciclic** (GMPc). **GMPc** comandă procesele de defosforilare a complexului actomiozinic şi favorizează astfel relaxarea musculară. Sensibilitatea mare a muşchiului neted vascular faţă de acţiunea relaxantă a nitraţilor pare să ţină de disponibilul mare de grupări tiol de la acest nivel, respectiv de rata mare de conversie a nitraţilor în NO. Numărul de grupări tiol este, însă, finit, astfel încât administrarea unor cantităţi mari de nitraţi la intervale scurte le saturează. Aceasta face imposibilă eliberarea de noi molecule de NO, instalându-se în acest fel un fenomen de **toleranţă la nitraţi**. Aceasta are, însă, unele particularităţi: apare foarte repede (de îndată ce s-au ocupat toate grupările tiol), dispare foarte repede (de îndată ce nitratul s-a eliminat şi a eliberat grupările tiol) şi se instalează numai în cazul nitraţilor cu durată lungă de acţiune (nitraţii care dispar repede din organism nu au cum să menţină grupările tiol ocupate). Toleranţa este încrucişată pentru toţi nitraţii. Molsidomina eliberează NO printr-un alt mecanism, independent de grupările tiol.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, nitraţii fiind substanţe **foarte liposolubile**, se absorb foarte bine, indiferent de calea de administrare – oral, sublingual, transdermic. Se elimină din organism prin **metabolizare hepatică**. Dozele mici de nitraţi sunt **complet** metabolizate la prima trecere prin ficat. Aceasta face ca dozele mici de nitraţi să fie complet inactive dacă se administrează pe cale orală. Dacă se administrează pe o cale care scurtcircuitează circulaţia hepatică sunt activi, dar persistă foarte puţină vreme în organism, fiind complet metabolizaţi după ce sângele a trecut o singură dată prin ficat. În cazul administrării sublinguale durata efectului este de ordinul minutelor. În cazul administrării intravenoase, durata efectului este aproximativ egală cu durata perfuziei. În cazul administrării transdermice, durata efectului este aproximativ egală cu timpul cât dispozitivul transdermic a fost menţinut pe piele. Capacitatea ficatului de a metaboliza nitraţii este limitată şi poate fi depăşită dacă se administrează doze mari de nitraţi. Aceste doze mari administrate pe cale orală sunt active ca antianginoase şi persistă în organism un timp relativ îndelungat (4-6 ore). Sub această formă nitraţii se utilizează ca **tratament de fond** al anginei pectorale. Aceste doze mari nu trebuie administrate, însă, pe cale sublinguală.

Nitraţii sunt medicamente relativ bine suportate. Principalele lor **reacţii adverse** sunt datorate **vasodilataţiei**. Cea mai frecventă reacţie adversă este **cefaleea**. De obicei este de mică intensitate şi dispare după 1-2 săptămâni de tratament, prin obişnuinţa bolnavului cu medicamentul. Uneori, însă, cefaleea este foarte intensă, cu caracter pulsatil şi aspect migrenoid. Cefaleea este o reacţie adversă de tip toxic, deci dependentă de doză. Există situaţii în care scăderea dozei de nitrat face să nu mai apară cefalee, deşi efectul antianginos se menţine. Alte reacţii adverse sunt mai rare şi constau în **înroşirea tegumentelor**, **tahicardie**, **palpitaţii**, **scăderea tensiunii arteriale**. De obicei sunt tranzitorii şi apar numai la începutul tratamentului. Scăderea tensiunii

arteriale poate fi importantă în cazul administrării intravenoase a nitroglicerinei. Toleranța la nitrați poate fi considerată, de asemenea, o reacție adversă la nitrați. Având în vedere caracterele acestei toleranțe, ea poate fi evitată prin așa-numita **administrare asimetrică** a nitraților: dimineața și la prânz, sau la prânz și seara.

Nitrații organici se utilizează sub formă de preparate pentru absorbție prin mucoasa bucală (tablete sublinguale sau pentru mestecat, spray-uri), preparate pentru administrare orală (comprimate, capsule obișnuite sau retard), preparate topice pentru administrare transdermică și soluții pentru administrare intravenoasă. Se utilizează în tratamentul de fond al anginei pectorale clasice (aterosclerotice), al anginei vasospastice și al infarctului acut de miocard.

Nitroglicerina (nitroglicerină, trinitrosan, nitroderm TTS) administrată sublingual reprezintă în prezent unicul mijloc de tratament eficace și rapid al crizei de angină pectorală. Biodisponibilitatea ei după administrare sublinguală este de aproape 40%, dar mai mică de 1% pentru administrarea orală, din cauza metabolizării la primul pasaj hepatic. Durerea anginoasă cedează în mod caracteristic în interval de 2-5 minute de la dizolvarea completă a comprimatului sublingual. Deoarece nitroglicerina este volatilă și se pierde după un timp în aer, comprimatele au un termen de valabilitate limitat, trebuie păstrate în flacoane bine închise și trebuie înnoite periodic. Spray-ul sublingual cu nitroglicerină este mai sigur din acest punct de vedere. Nitroglicerina se poate administra și intern, câte 2,5 – 6mg odată, pentru a satura capacitatea hepatică de metabolizare. Preparatele de nitroglicerină pentru uz transdermic (unguente și plasturi retard sau discuri autoadezive) se aplică pe piele și eliberează treptat substanța activă, având efect lent și persistent. Nitroglicerina poate fi introdusă în perfuzie intravenoasă, această cale fiind de ales în tratamentul infarctului miocardic acut și al insuficienței cardiace acute. În acest tip de administrare riscul de apariție a hipotensiunii cu tahicardie consecutivă este mai mare și deci tensiunea arterială a bolnavului trebuie monitorizată.

Izosorbid dinitratul (iso Mack, maycor, isoket, isodinit,isodinitrat) și **izosorbid mononitratul** (mono Mack, monocord, olicard) sunt preparate retard, administrate de obicei oral, asimetric, pentru tratamentul de fond al bolii coronariene ischemice. Izosorbid mononitratul are biodisponibilitate mai mare după administrarea orală decât dinitratul deoarece nu este metabolizat intensiv la primul pasaj hepatic. **Pentaeritritil tetranitratul** (pentalong, nitropector) este tot un preparat retard cu administrare orală.

Molsidomina împreună cu nitrații organici și cu nitroprusiatul de sodiu face parte din grupa nitrovasodilatatoarelor. Are proprietăți farmacodinamice asemănătoare nitraților. Mecanismul intim de acțiune este asemănător cu cel al nitraților, dar transformările metabolice prin care molsidomina stimulează guanilat ciclaza nu sunt tiol dependente și, ca atare, molsidomina nu dezvoltă toleranță.

40.2. Blocantele β adrenergice

Blocantele β adrenergice (a se vedea şi 39. Antiaritmicele şi 40. Antihipertensivele) reprezintă "piatra de încercare" pentru tratamentul bolii coronariene ischemice, fiind utile în terapia tuturor tipurilor de angină pectorală, cu excepţia anginei vasospastice. Există numeroase studii clinice care au dovedit faptul că administrarea β blocantelor precoce în infarctul miocardic acut şi în tratamentul de fond al anginei pectorale determină scăderea mortalităţii şi a riscului de reinfarctizare. În plus, β blocantele sunt valoroase în tratamentul antihipertensiv şi antiaritmic şi, în ultima vreme, s-au dovedit a fi utile, în anumite condiţii, şi în tratamentul de fond al insuficienţei cardiace (unde scad mortalitatea pe termen lung).

Efectele favorabile în tratamentul cardiopatiei ischemice derivă din blocarea receptorilor β_1 adrenergici, cu decuplarea consecutivă a cordului de stimularea simpato-catecholaminergică produsă de efort, emoţii sau alte echivalente ale efortului (explicând astfel utilizarea β blocantelor în tratamentul de fond al anginei de efort). β blocarea are **consecinţe inhibitorii** asupra nodului sinusal (efect **cronotrop negativ** – bradicardizant), asupra nodului atrioventricular (efect **dromotrop negativ** – de scădere a conducerii atrioventriculare) şi asupra contractilităţii miocardice (efect **inotrop negativ** – de scădere a vitezei şi forţei de contracţie a fibrelor miocardice). Prin scăderea frecvenţei cardiace (mai ales în timpul efortului) şi prin deprimarea contractilităţii miocardice β blocantele adrenergice **reduc necesarul miocardic de oxigen**. În plus, ele sunt capabile să **amelioreze** şi **aportul de oxigen** la nivelul miocardului. Aceasta se realizează **NU** prin vasodilataţie, ci prin **prelungirea diastolei** şi în acest fel creşterea perfuziei coronariene. Este de menţionat faptul că β blocantele NU produc nici vasoconstricţie coronariană, deoarece α_1 receptorii adrenergici lipsesc de la nivel coronarian, astfel încât blocarea receptorilor β_2 adrenergici rămâne fără consecinţe la acest nivel. Aceasta explică de ce β blocantele nu sunt contraindicate în angina vasospastică, dar şi de ce ele nu sunt considerate medicamente de primă intenţie, fiind lipsite de efect coronarodilatator.

Pe de altă parte, însă, privarea cordului de stimularea simpatică poate duce la apariţia **reacţiilor adverse**, de fapt o exagerare nedorită a efectului lor terapeutic. Astfel ele pot produce **bradicardie excesivă**, **bloc atrioventricular**, **agravarea insuficienţei cardiace**, graţie blocării receptorilor β_1 adrenergici. Din aceste motive β blocantele sunt **contraindicate** la bolnavii cu **disfuncţie cronotropă** (bradicardie sinusală, boală de nod sinusal) şi la **bolnavii** cu **bloc atrioventricular preexistent**. Administrarea β blocantelor în anumite tipuri de insuficienţă cardiacă se face cu foarte multă prudenţă, cu iniţierea tratamentului sub strictă supraveghere medicală. β blocantele pot **induce** sau **agrava bronhospasmul** şi pot **agrava bolile vasculospastice periferice** graţie blocării receptorilor β_2 adrenergici, cu α_1 dominanţă relativă. Ca o consecinţă, blocantele β adrenergice neselective sunt **contraindicate** la **bolnavii astmatici**

sau cu bronhospasm important, iar administrarea lor în **boli vasculare periferice** precum sindromul Raynaud trebuie făcută cu atenție. La bolnavii **diabetici** sub tratament hipoglicemiant **cresc riscul reacțiilor hipoglicemice** și pot **masca tahicardia tipică pentru hipoglicemie**, drept pentru care administrarea β blocantelor la bolnavul diabetic trebuie făcută cu grijă. Tratamentul cronic cu β blocante poate altera **profilul lipidic**, cu creșterea trigliceridelor și scăderea HDL colesterolului. Blocarea β receptorilor de la nivel central poate determina **senzație de oboseală** și poate **agrava** (în cazul β blocantelor intens liposolubile, care traversează bine bariera hematoencefalică) **fenomenele depresive** mai ales la vârstnici și la bolnavii deja depresivi.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu β blocante poate **agrava starea bolnavilor anginoși**, cu creșterea frecvenței și a intensității crizelor anginoase și de aceea aceste medicamente trebuie întrerupte treptat. Mecanismul apariției acestui fenomen nu este pe deplin elucidat: este posibil să apară o creștere a sensibilității cordului la acțiunea catecholaminelor ca urmare a denervării chimice realizate de β blocante.

Toate β blocantele au în principiu eficacitate similară în tratamentul anginei pectorale, inclusiv cele cu proprietăți simpatomimetice intrinseci care, deși stimulează într-o oarecare măsură cordul, îl protejează, totuși, de acțiunea catecholaminelor circulante.

Propranololul (propranolol, inderal) este cel mai vechi β blocant utilizat în practica medicală. Antagonizează neselectiv receptorii β adrenergici. Se administrează oral, în doze de 40-60mg de 2-4 ori pe zi.

Atenolulul (atenolol, vascoten, tenormin) este un β_1 blocant selectiv, cu acțiune prelungită și liposolubilitate relativ mică. Se administrează de regulă oral, în priză unică, 50-100mg/zi. Este avantajos la vârstnici și depresivi, datorită traversării în proporție mică a barierei hematoencefalice.

Metoprololul (metoprolol, bloxan, betaloc, egylok) este un β_1 blocant selectiv, mai liposolubil decât atenololul, care se administrează în condiții cronice oral, în doze de 100-200mg/zi, în 2 prize.

40.3. Blocantele canalelor calciului

Medicamentele din această clasă (a se vedea și 39. Antiaritmicele și 40. Antihipertensivele) au efect antianginos acționând atât prin creșterea aportului de oxigen la inimă, cât și prin scăderea necesarului de oxigen miocardic. Ele scad disponibilul de calciu la nivel miocardic și la nivelul mușchiului neted vascular prin blocarea canalelor lente ale calciului (canale de tip L) de la nivelul membranei celulare. Produc **vasodilatație coronariană** cu ameliorarea consecutivă a fluxului coronarian și **vasodilatație sistemică**, scăzând necesarul de oxigen al miocardului prin reducerea pre- și a postsarcinii, ușurând condițiile de lucru ale inimii. Scăderea necesarului de oxigen miocardic este obținută și prin **efectul deprimant miocardic** (scăderea contractilității și a frecvenței cardiace) secundar scăderii disponibilului de ioni de calciu pentru procesul

contractil. Toate blocantele canalelor calciului au proprietăți antianginoase şi pot fi utilizate în tratamentul oricărui tip de angină pectorală, chiar dacă între ele există o oarecare diferență. Astfel **dihidropiridinele** acționează în principal prin **vasodilatație** (sistemică şi parțial coronariană), asemănându-se din acest punct de vedere cu nitrații organici. Ele sunt practic lipsite de acțiune deprimantă miocardică. **Fenilalchilaminele** şi **benzotiazepinele**, cu **acțiune directă asupra miocardului**, decuplează, practic, excitația de contracție grație scăderii concentrației calciului intracelular. Acțiunea lor, din acest punct de vedere, este întrucâtva asemănătoare β blocantelor. În acelaşi timp, însă, ele au şi **proprietăți vasodilatatoare**, astfel încât se aseamănă ca efect şi nitraților organici.

Blocantele canalelor calciului se utilizează în tratamentul **tuturor formelor de angină**, dar au o eficacitate clinică deosebită în tratamentul **anginei vasospastice**, unde realizează profilaxia crizelor anginoase şi sunt capabile să prevină spasmul coronarian indus de ergonovină. Sunt utile din pricina proprietăților lor vasodilatatoare şi în tratamentul bolilor vasculospastice periferice.

Blocantele canalelor calciului sunt de evitat la bolnavii cu insuficiență cardiacă, la cei cu bradicardie sinusală sau bloc atrioventricular. Este de evitat asocierea cu β blocante, mai ales pentru verapamil, datorită riscului de potențare a efectelor deprimante miocardice.

Diltiazemul (diltiazem, diacordin, dilzem) este cel mai des utilizat ca antianginos, în administrare orală, câte 30-60mg de 3 ori pe zi.

Amlodipina (norvasc) este o dihidropiridină retard şi este eficace ca antianginos, în administrare unică zilnică.

Nifedipina, prototipul clasei dihidropiridinelor, se utilizează sub formă retard în special ca antihipertensiv.

Verapamilul (verapamil, isoptin) are efectul deprimant miocardic cel mai important şi este utilizat mai ales ca antiaritmic.

41. Antihipertensivele

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă afecțiunea cardiovasculară cea mai răspândită în masa populației și una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, ea fiind factor de risc major pentru ateroscleroza cu localizare în special coronariană, cerebrală și renală.

Se consideră ca valori normale ale tensiunii arteriale (TA) valorile situate între 110 – 130 mmHg pentru TA sistolică (TAs) și între 65 – 85 mmHg pentru TA diastolică (TAd). În timp valorile tensionale considerate normale au înregistrat o scădere treptată; această tendință este justificată de creșterea incidenței bolilor cardiovasculare la persoane cu TA foarte ușor crescută (>140/ 90 mmHg).

HTA este definită ca o creștere persistentă a TAs și TAd peste valorile de 140/90 mmHg. Pentru diagnosticul corect de HTA este necesară obținerea a minimum 3 seturi de valori tensionale crescute peste normal, măsurate (cu respectarea anumitor norme) la interval de cel puțin o săptămână.

HTA astfel diagnosticată poate fi clasificată după 2 criterii majore: criteriul etiologic: HTA esențială (primară sau idiopatică), fără o cauză cunoscută și care este cea mai frecventă (75 – 90%) și HTA secundară – unei varietăți de cauze; criteriul cantitativ al valorilor TA, care clasifică HTA în funcție de severitatea ei. După acest criteriu există mai multe tipuri de clasificări, pentru practică fiind mai folosită o clasificare bazată pe valorile TAd: HTA ușoară = 90-104mmHg, HTA moderată = 105-114mmHg, HTA severă = peste 115mmHg.

Obiectivele generale ale tratamentului antihipertensiv sunt: reducerea valorilor TA către limite normale; reducerea morbidității și mortalității asociate HTA, inclusiv prevenirea afectării organelor țintă; controlul altor factori de risc cardiovasculari modificabili, care pot influența evoluția bolnavului hipertensiv. Durata tratamentului antihipertensiv trebuie să fie indefinită. Oprirea terapiei duce, mai devreme sau mai târziu, la revenirea la valorile pretratament ale TA.

Terapia antihipertensivă este administrată unui bolnav de obicei asimptomatic (HTA nu "doare"!) căruia nu numai că nu îi îmbunătățește calitatea vieții prezente, dar i-o poate chiar afecta pe alocuri, ca urmare a efectelor secundare ale medicației administrate. Din aceste motive este strict necesar ca la începutul oricărui tratament antihipertensiv bolnavului să i se explice gravitatea HTA, complicațiile posibile cu implicațiile lor socio-profesionale și necesitatea respectării tratamentului farmacologic și non farmacologic. Pe de altă parte, medicul trebuie să aleagă din nenumăratele variante terapeutice

pe care le are la dispoziție pe cea care are raportul beneficiu/"risc" (efecte secundare pe termen scurt şi lung, preț) cel mai bun. Doar astfel se va asigura complianța (cooperarea la tratament) bolnavului, esențială pentru atingerea obiectivelor inițiale propuse.

TA este direct proporțională cu produsul dintre debitul cardiac (DC) şi rezistența vasculară periferică (RVP): TA = DC x RVP. În mod normal TA este menținută, atât la normo cât şi la hipertensiv prin reglarea, moment de moment, a DC şi a RVP prin intermediul a 3 niveluri anatomice: arteriole (vase de rezistență), venule (vase de capacitanță) şi inimă. Rinichiul, al 4-lea nivel de control, contribuie la reglarea de durată a TA, prin reglarea volumului sanguin circulant.

Scăderea tensională de orice cauză este urmată de obicei, mai repede sau mai lent, de o reacție în lanț în care sunt implicate nivelurile anatomice menționate şi care are drept efect readucerea TA către valorile normale.

Aşa după cum am menționat deja, etiologia HTA esențiale nu este cunoscută, deci un tratament etiologic este imposibil. TA la bolnavul hipertensiv este reglată prin aceleaşi mecanisme ca la normotensiv, dar la hipertensiv baroreceptorii şi sistemul renal de control par să fie "setați" pentru un nivel superior al TA. Toate antihipertensivele acționează prin interferarea unuia sau mai multor mecanisme dintre cele fiziologice enumerate mai sus.

Astfel, efectul antihipertensiv poate fi obținut prin: (a se vedea fig. nr.41.1)

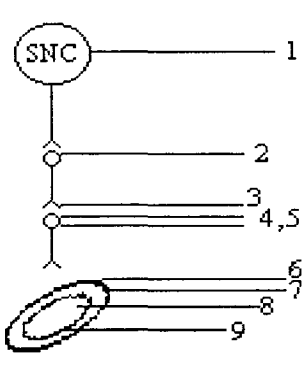
1. Simpatolitice – care scad TA (direct sau indirect) prin reducerea RVP, scăderea DC şi creşterea capacitanței venulare;

2. Vasodilatatoare directe care scad TA prin relaxarea muşchiului neted vascular;

3. Blocante ale canalelor calciului – care scad TA prin scăderea RVP şi a DC;

4. Medicamente care blochează producerea sau acțiunea angiotensinei II – care scad TA prin scăderea RVP şi (potențial) a volumului sanguin circulant;

5. Diuretice - care scad TA prin scăderea volumului sanguin şi depleționare de sodiu.



1 = Inhibitori simpatici centrali
2 = Ganglioplegice
3 = Blocante ale terminatiilor simpatice
4 = Alfa blocante adrenergice
5 = Beta blocante adrenergice
6 = Blocante ale canalelor calciului
7 = Vasodilatatoare directe
8 = Diuretice
9 = Inhibitori ai enzimei de conversie si antagonisti ai receptorilor pentru angiotensina

Fig. nr. 41.1. Locul de acțiune pentru principalele antihipertensive

41.1. Simpatolitice

Această grupă de medicamente antihipertensive cuprinde mai multe tipuri de substanțe care au drept acțiune comună inhibarea sistemului nervos simpatic. Ele pot fi grupate în mai multe clase:

1. Inhibitoare simpatice prin acțiune centrală;
2. Ganglioplegice;
3. Blocante ale terminațiilor simpatice;
4. Blocante α adrenergice;
5. Blocante β adrenergice.

41.1.1. Inhibitoarele simpatice prin acțiune centrală.

În această clasă intră medicamente care, prin acțiune asupra unor receptori de la nivelul sistemului nervos central, determină scăderea tonusului simpatic periferic.

Clonidina (clonidină, haemiton) este un derivat imidazolinic cu mecanism de acțiune parțial elucidat. Se comportă ca un **agonist α_2 adrenergic** cu acțiune predominant centrală, dar şi periferică. Scăderea TA este datorată, probabil în principal, acțiunii centrale la nivelul centrului vasomotor, cu scăderea consecutivă a tonusului simpatic periferic. Componenta periferică de acțiune rezultă de asemenea din acționarea receptorilor α_2 presinaptici, cu scăderea consecutivă a eliberării de noradrenalină în fanta sinaptică. Nivelul plasmatic al noradrenalinei scade accentuat (cu aproximativ 80%). Clonidina acționează şi asupra unor receptori non-adrenergici - receptorii imidazolinici – de la nivelul centrului vasomotor (nucleul reticulat lateral) ceea ce mediază, de asemenea, efectul hipotensor. Ca o consecință a scăderii tonusului simpatic periferic şi în oarecare măsură a favorizării efectelor vagale, în afara scăderii tensiunii arteriale, clonidina mai determină **bradicardizare, scăderea inotropismului şi a debitului cardiac**. Fluxul sanguin scade la nivel splahnic, cerebral, în mușchii striați şi în piele, dar se menține la nivel renal. Secreția de renină este inhibată.

Clonidina este un antihipertensiv cu eficacitate moderată, dar poate scădea TA la bolnavii care nu răspund la alte tratamente. Se administrează oral, 0,10 – 0,60mg/zi, împărțit de obicei în 2-3 prize, la bolnavii cu HTA moderată şi severă. Efectul se instalează după aproximativ o oră de la administrare şi poate dura între 8-12 ore. Clonidina este rar administrată ca terapie unică; de obicei se utlizează în asociații antihipertensive. Poate fi administrată şi transdermic. Este utilă şi în tratamentul urgențelor hipertensive, în administrare intravenoasă, când efectul este rapid şi de scurtă durată. La injectarea intravenoasă efectul hipotensor poate fi precedat de o creştere tranzitorie a TA. O explicație posibilă a acestui fenomen este reprezentată de faptul că dozele mari de clonidină îşi pierd selectivitatea față de receptorii α_2 adrenergici şi acționează tranzitor şi asupra α_1 receptorilor de la nivelul mușchiului neted

vascular cu vasoconstricție și creștere tensională consecutivă. O altă explicație ar putea fi stimularea receptorilor α_2 postsinaptici periferici, de asemenea cu vasoconstricție tranzitorie consecutivă.

Clonidina este în general bine suportată. Probabil că reacția adversă întâlnită cel mai frecvent în condiții clinice este **xerostomia** (provoacă inhibarea secreției salivare prin mecanism central). Mai poate da **sedare, somnolență, constipație**; hipotensiunea ortostatică este rară. Oprirea bruscă a medicației (mai ales în cazul administrării dozelor mari) determină apariția unui **rebound hipertensiv** (cu valori ale TA peste cele de la începutul tratamentului), însoțit de cefalee, sudorație, tahicardie, agitație, tremor. Tratamentul este reprezentat de reintroducerea clonidinei și, dacă TA nu poate fi controlată, administrarea de fentolamină în perfuzie intravenoasă. De menționat că administrarea de β blocante (sau menținerea tratamentului preexistent) în această situație agravează simptomatologia.

Este de evitat asocierea clonidinei cu alte medicamente bradicardizante (mai ales cu β blocante). În timpul tratamentului cu clonidină se recomandă evitarea băuturilor alcoolice și prudență în administrarea barbituricelor (efecte deprimante centrale sinergice).

Metildopa (dopegyt, aldomet) este un analog alfametil al dopa – precursor al noradrenalinei. Acțiunea hipotensoare este datorată, probabil, unor metaboliți ai metil dopei - α metilnoradrenalina și α metiladrenalina. Aceștia au acțiune stimulantă mai puternică decât a catecholaminelor fiziologice asupra unor receptori α_2 adrenergici de la nivelul nucleului solitar și, posibil, al altor formațiuni centrale care controlează inhibitor simpaticul periferic.

Și metildopa determină scăderea frecvenței și debitului cardiac (dar într-o măsură mult mai mică decât clonidina); rezistența periferică totală scade, fluxul sanguin renal nu este modificat. Medicamentul produce scăderea nivelului plasmatic al noradrenalinei și determină o slabă inhibiție a secreției de renină.

Se administrează de regulă oral, în doze de 500mg – 2g pe zi, împărțite în 2 – 3 prize la bolnavii cu HTA moderată și severă, de obicei în asociere cu alte antihipertensive. Este avantajoasă în HTA cu insuficiență renală.

Metildopa poate determina rar sedare (mai des decât clonidina), tulburări depresive, tulburări extrapiramidale, hiperprolactinemie cu ginecomastie și galactoree. Uscăciunea gurii, congestia nazală și constipația sunt mai rare decât în cazul clonidinei. Tratamentul cu doze mari (peste 1g/zi) timp de 6 luni sau mai mult duce la pozitivarea testului Coombs, fără semnificație clinică. Sub 5% din cei cu test Coombs direct pozitiv dezvoltă anemie hemolitică, reacție adversă care impune oprirea tratamentului. Rar, metildopa poate produce tulburări hepatice, de obicei reversibile, dar care pot merge până la necroză parenchimatoasă. Apariția necrozei hepatice impune oprirea tratamentului. Metildopa este contraindicată la bolnavii cu suferințe hepatice (hepatită acută, ciroză) și la cei cu depresie.

Moxonidina (physiotens) este un derivat imidazolinic pirimidinic a cărui acțiune antihipertensivă este datorată acționării receptorilor imidazolinici I_1 de la nivelul bulbului. Consecutiv are loc o scădere a tonusului simpatic periferic

şi a concentraţiei plasmatice a catecolaminelor. În plus, moxonidina are şi o acţiune agonistă α_2 centrală, de mai mică importanţă decât a clonidinei, dar care explică parte dintre reacţiile adverse, precum sedarea şi xerostomia. Efectul deprimant miocardic al moxonidinei este de mai mică importanţă decât al clonidinei, dar asocierea cu medicamente bradicardizante, precum β blocantele, impune prudenţă.

Se administrează oral în formele uşoare şi moderate de HTA în doză zilnică de 0,2 – 0,6mg în 1 – 2 prize. Reacţiile adverse - mai frecvente la începutul tratamentului, sunt reprezentate de sedare, somnolenţă, uscăciunea gurii. Moxonidina este de evitat în cazul bradicardiei sinusale severe, al blocului atrioventricular, al bolii de nod sinusal.

41.1.2 Ganglioplegicele

Ganglioplegicele antagonizează competitiv (cu acetilcolina) receptorii colinergici nicotinici de la nivelul neuronilor ganglionari. Ele împiedică astfel transmisia impulsului nervos prin ganglionii vegetativi simpatici şi parasimpatici. Paralizia ganglionilor simpatici anulează controlul simpatic vasomotor (tonic şi reflex) şi cardiostimulator. În urma administrării ganglioplegicelor are loc o scădere dramatică a TA, în special în ortostatism, însoţită de prăbuşirea fluxului sanguin cerebral, splahnic şi renal şi posibilă ischemie consecutivă (mai ales în teritoriile afectate de ateroscleroză). Ganglioplegicele sensibilizează cordul la acţiunea catecholaminelor, cu creşterea riscului de ischemie miocardică şi de aritmii. Ca urmare a blocării vegetative neselective, reacţiile adverse ale ganglioplegicelor sunt foarte variate şi uneori severe, iar contraindicaţiile multiple: anemie, insuficienţă respiratorie, ateroscleroză. Din aceste motive ganglioplegicele sunt utilizate limitat. **Trimetafanul** este ganglioplegicul utilizat în prezent pentru tratamentul de urgenţă al disecţiei acute de aortă (când este util şi pentru efetul lui bradicardizant). Un dezavantaj al trimetafanului este reprezentat de dezvoltarea toleranţei după primele de 48 h de tratament (în parte datorată dezvoltării retenţiei hidrosaline). Trimetafanul se mai poate utiliza pentru hipotensiunea controlată în timpul unor intervenţii chirurgicale, pentru reducerea sângerării în plagă, reducerea pierderilor de sânge în diferite intervenţii ortopedice şi pentru uşurarea intervenţiilor de chirurgie vasculară.

Trimetafanul se administrează în perfuzie intravenoasă 0,3 – 6mg; debitul perfuziei se reglează în funcţie de răspunsul hipotensor, efectul fiind astfel relativ uşor controlabil. Întrucât poate stimula eliberarea de histamină, trimetafanul trebuie utilizat cu precauţie la bolnavii cu istoric de alergii.

41.1.3. Blocantele terminaţiilor simpatice

Substanţele acestei grupe blochează terminaţiile simpatice periferice datorită interferării disponibilităţii neurotransmiţătorului pentru transmiterea

impulsului nervos, cu scăderea (sau suprimarea) controlului simpatic vasomotor şi cardiostimulator şi hipotensiune consecutivă. Principalele reprezentante ale grupei sunt guanetidina şi rezerpina.

Guanetidina pătrunde în terminaţiile simpatice periferice folosind mecanismul transportor care asigură recaptarea noradrenalinei. Ulterior guanetidina acumulată stabilizează membrana presinaptică, împiedicând eliberarea mediatorului în fanta sinaptică. Imediat după prima administrare se poate produce o acumulare de noradrenalină în fantă (ca urmare a ocupării de către guanetidină a sistemului transportor), tradusă printr-un episod de creştere a TA (evident mai ales în cazul administrării intravenoase a guanetidinei). Ca o consecinţă a blocului presinaptic realizat de guanetidină, în afara scăderii TA mai apar bradicardie, scăderea debitului cardiac, şi scăderea fluxului plasmatic în teritoriul renal, splahnic şi cerebral. Reflexele posturale de adaptare sunt inhibate, ceea ce explică apariţia hipotensiunii ortostatice şi de efort.

Guanetidina este un antihipertensiv greu de mânuit terapeutic. Dozele de medicament care realizează o scădere minimă a TA în clinostatism pot determina hipotensiune ortostatică severă. Din acest motiv, precum şi din cauza reacţiilor adverse frecvente (unele severe) şi a contraindicaţiilor foarte largi, guanetidina este în prezent extrem de rar folosită în tratamentul HTA severe sau rezistente la alte tratamente şi, de regulă, în asociere medicamentoasă. Reacţiile adverse sunt frecvente: ischemie în teritoriile vasculare aterosclerotice, lipotimie, inhibarea ejaculării şi scăderea libidoului, retenţie hidrosalină (mecanism compensator al scăderii TA), congestie nazală, diaree, bradicardie. Creşte sensibilitatea cordului la acţiunea catecholaminelor fiziologice, cu creşterea riscului de apariţie a aritmiilor şi a ischemiei miocardice. Guanetidina este contraindicată în feocromocitom, la bolnavii cu ateroscleroză (poate determina ischemie cerebrală, miocardică sau insuficienţă renală), astmatici, sau cu insuficienţă cardiacă.

Rezerpina inhibă recaptarea noradrenalinei şi a precursorilor ei metabolici în granulele de depozit din terminaţia presinaptică, ceea ce duce la depleţionarea depozitelor. Efectul hipotensor este datorat, probabil, interferării sinapselor atât periferice, cât şi centrale. Dozele uzuale folosite realizează doar depleţia parţială a neurotransmiţătorului, astfel încât reflexele simpatice compensatorii nu sunt complet abolite, ca în cazul guanetidinei. Rezerpina traversează bariera hematoencefalică; este posibil ca scăderea depozitelor de noradrenalină de la nivelul hipotalamusului posterior să contribuie la scăderea TA. Scăderea depozitelor centrale de noradrenalină, dopamină şi serotonină explică şi alte efecte ale rezerpinei (percepute ca reacţii adverse): sedare – depresie, tulburări extrapiramidale, hiperprolactinemie.

Rezerpina are un efect hipotensor modest, care se instalează lent (este maxim după cca 2 săptămâni de tratament) şi este persistent. Deprimarea cardiacă este de mai mică importanţă decât pentru guanetidină. Rezerpina scade secreţia de rénină şi favorizează retenţia hidrosalină (mecanism compensator). Se administrează de obicei oral, în tratamentul HTA uşoare şi

moderate, în doze de 0,25 – 0,50 mg/zi în priză unică, de obicei în asociere cu alte antihipertensive. Datorită efectului de lungă durată, rezerpina poate fi administrată şi intermitent, crescând astfel aderenţa bolnavilor la tratament.

Rezerpina provoacă relativ frecvent reacţii adverse: sedare, tulburări ale somnului, depresie, tulburări extrapiramidale, colici abdominale, diaree, reactivarea ulcerului gastroduodenal, congestie nazală. Este contraindicată la bolnavii depresivi, ulceroşi, în timpul sarcinii şi alăptării.

41.1.4.Blocantele α adrenergice.

În tratamentul cronic al HTA se utilizează în prezent doar α_1 blocante adrenergice selective precum prazosin, terazosin sau doxazosin. Blocantele α adrenergice clasice (fentolamina, fenoxibenzamina) nu sunt folosite în tratamentul HTA esenţiale deoarece nu sunt eficiente; nu scad TA datorită mecanismelor compensatorii reflexe – în special datorită tahicardiei induse, care determină creşterea debitului cardiac. Se utilizează pentru diagnosticarea feocromocitomului, pentru tratamentul bolnavilor cu tumoră inoperabilă şi pentru prevenirea acceselor hipertensive intraoperatorii datorate manevrării tumorii. În tratamentul cronic al feocromocitomului este utilă asocierea cu β blocante adrenergice, dar ele trebuie introduse în terapie după α blocant. Administrarea β blocantelor fără α blocante în feocromocitom poate creşte periculos de mult TA (prin dominanţa efectelor de tip α_1 adrenergic, rămase neechilibrate prin blocarea receptorilor β_2).

Prazosin (prazosin, minipress) acţionează antagonist selectiv la nivelul receptorilor α_1 adrenergici de la nivelul musculaturii netede vasculare, cu scăderea rezistenţei periferice arteriale şi a tonusului venos. Lipsa de acţiune a prazosinului asupra receptorilor α_2 presinaptici explică lipsa relativă a tahicardiei şi a hipersecreţiei de renină (prezente la α blocantele neselective). Aceasta face ca prazosinul să scadă TA în toate situaţiile, nu doar în feocromocitom.

Prazosinul realizează o scădere moderată a TA, mai pregnantă în ortostatism, datorită dilataţiei venulare şi a inhibării parţiale a reflexelor simpatice. Hipotensiunea ortostatică indusă de prazosin este de mult mai mică importanţă decât în cazul guanetidinei. Fluxul plasmatic renal nu este, practic, influenţat; după câteva zile de tratament apare tendinţa de retenţie hidrosalină (ca mecanism compensator al scăderii TA). Prazosinul influenţează favorabil profilul lipidelor plasmatice: scade concentraţia colesterolului total şi a LDL colesterolului şi creşte concentraţia HDL colesterolului, efect metabolic care contribuie la reducerea riscului aterogen.

Se administrează oral în HTA esenţială şi renoparenchimatoasă, de obicei în asociere cu un β blocant, un diuretic, sau ambele, în doze care variază între 5 – 20 mg/zi, în 3 prize. La începutul tratamentului, în primele 30 – 60 de minute după prima administrare se poate înregistra aşa-numitul "fenomen de primă doză", caracterizat prin ameţeli, palpitaţii, lipotimie, rareori sincopă, şi

provocat de hipotensiunea ortostatică apărută. Din acest motiv este recomandat ca prima doză să fie de 1mg şi să fie administrată seara la culcare, astfel încât bolnavul să rămână în clinostatism.

În general prazosinul este bine suportat; poate provoca hipotensiune ortostatică, cefalee, somnolenţă, greaţă, xerostomie, poliartralgii. Rareori starea clinică a bolnavilor anginoşi se poate agrava; din acest motiv prazosinul se administrează în asociaţie cu un β blocant.

Urapidilul este un α_1 blocant selectiv cu acţiuni agoniste α_2 adrenergice, slab β_1 blocante şi agoniste la nivelul receptorilor $5HT_{1A}$ (relativ slabe). Este util oral ca monoterapie (60 – 90mg/zi în priză unică) în tratamentul HTA esenţiale moderate şi în administrare intravenoasă în tratamentul urgenţelor hipertensive.

41.1.5. Blocantele β adrenergice

Blocantele β adrenergice (a se vedea 39. Antiaritmicele şi 40. Antianginoasele) au efect hipotensor moderat, maxim după aproximativ o săptămână de tratament.

Mecanismul prin care β blocantele scad TA este doar parţial elucidat. Printre factorii care contribuie la efectul antihipertensiv al β blocantelor sunt scăderea contractilităţii miocardice şi a debitului cardiac; scăderea secreţiei de renină, cu scăderea consecutivă a nivelului plasmatic de angiotensină II; în plus – par a interveni în mecanismul hipotensor modularea activităţii simpatice la nivel central (cu scăderea tonusului simpaticului periferic); modificarea sensibilităţii baroreceptorilor şi, posibil, creşterea biosintezei de prostaciclină.

Blocantele β adrenergice se utilizează în tratamentul HTA uşoară până la severă; sunt deosebit de eficace în tratamentul HTA la tineri, în sindroamele hiperkinetice. Sunt de ales la bolnavii care asociază HTA şi boală coronariană ischemică. Se pot utiliza singure sau în asociaţii medicamentoase (cu un diuretic, un blocant al canalelor de calciu sau un inhibitor al enzimei de conversie). În prezent mai des folosite sunt β_1 blocantele selective precum **atenololul** sau **metoprololul**.

Aparent toate β blocantele au aceeaşi eficacitate antihipertensivă. Ele sunt considerate printre cele mai bine tolerate antihipertensive; reacţiile adverse sunt relativ rare şi puţin periculoase. β blocantele cardioselective sunt de preferat la bolnavii care prezintă o patologie de natură să fie agravată prin efectele β_2 blocante (astm bronşic, boli vasculospastice periferice). Sunt considerate a fi antihipertensive de primă alegere, putând fi utilizate singure în formele uşoare de boală, sau în asociere cu alte antihipertensive în formele moderate şi severe. În mod cu totul special asocierea cu vasodilatatoarele directe, pe lângă plusul de efect antihipertensiv, antagonizează unele dintre reacţiile adverse ale vasodilatatoarelor (a se vedea mai jos).

41.2. Vasodilatatoare directe

Vasodilatatoarele directe, musculotrope, sunt printre primele medicamente utilizate în tratamentul HTA, hidralazina fiind utilizată din 1953. Această clasă cuprinde medicamente active oral, precum hidralazinele şi minoxidilul, folosite pentru tratamentul cronic, şi medicamente active parenteral, precum diazoxidul şi nitroprusiatul de sodiu, folosite pentru tratamentul urgenţelor hipertensive. Toate vasodilatatoarele directe **relaxează musculatura netedă arteriolară,** scăzând astfel rezistenţa vasculară periferică. Nitroprusiatul de sodiu relaxează **şi vasele de capacitanţă**. Mecanismul vasodilatator nu este pe deplin precizat, dar este atribuabil, cel puţin în parte, **stimulării guanilat ciclazei**, cu creşterea consecutivă a GMPc în celula musculară netedă vasculară (pentru hidralazine şi nitroprusiat – pentru acesta posibil şi prin monoxidul de azot eliberat) şi **deschiderii canalelor potasiului**, cu stabilizarea potenţialului membranar de repaus (pentru minoxidil şi diazoxid).

Scăderea RVP şi a TA medii consecutiv vasodilataţiei declanşează **mecanisme compensatorii**, mediate prin baroreflex şi activare simpatică (a se vedea fig. nr. 41.2), care se opun efectului hipotensor şi tind să readucă TA la valorile iniţiale. Fluxul sanguin în teritoriile splahnic, renal, coronarian şi cerebral este crescut. Mărirea perfuziei renale este avantajoasă la bolnavii cu

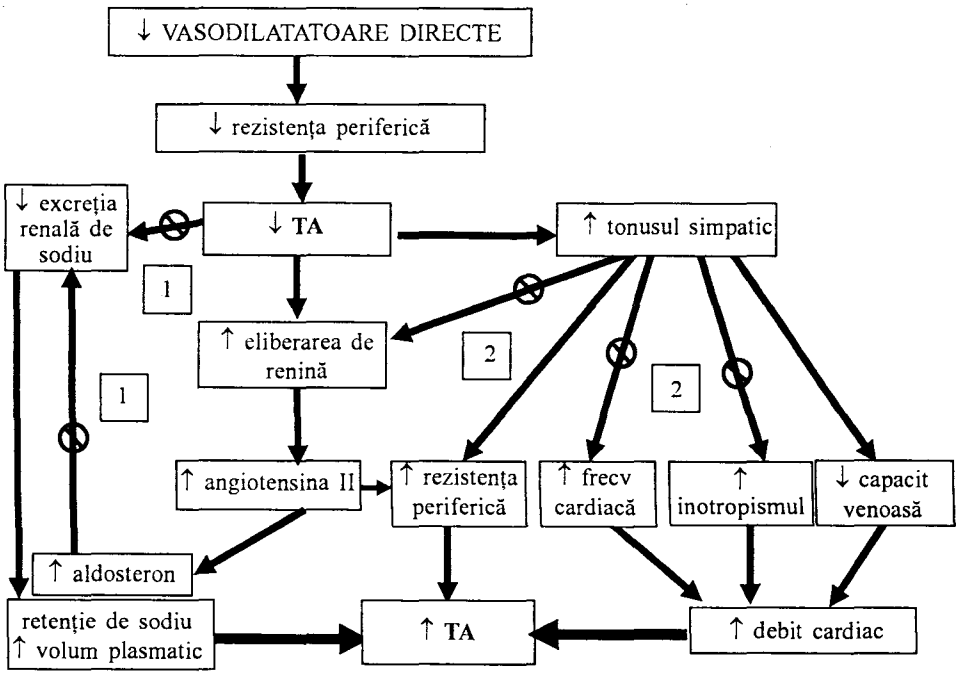


Fig. nr. 41.2. Mecanismele compensatorii declanşate de vasodilatatoarele directe şi blocarea lor medicamentoasă. ↑ creşte; ↓ scade; frecv frecvenţa; capacit capacitanţa; 1 diuretice; 2 β blocante.

insuficiență renală. Apare retenție hidrosalină compensatorie. Creşterea fluxului coronarian nu este utilă terapeutic; mai mult: consumul de oxigen al miocardului creşte sub acțiunea vasodilatatoarelor datorită tahicardiei semnificative induse reflex şi, ca atare, acestea **sunt contraindicate ca medicație unică la bolnavii cu cardiopatie ischemică** (pot determina angină pectorală). Creşterea fluxului în extremitatea cefalică poate determina **eritem facial, congestie nazală** şi **cefalee**. Se poate produce **agravarea edemului cerebral** la bolnavii cu encefalopatie hipertensivă. Pentru contracararea mecanismelor compensatorii vasodilatatoarele directe se administrează de obicei **în asociere cu diuretice şi β blocante**.

Hidralazina şi **dihidralazina** (hipopresol) se administrează oral, având o biodisponibilitate mică (30 – 35%) datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Metabolizarea se face predominant prin acetilare. Activitatea enzimei acetilante are o distribuție bimodală în populație, la acetilatorii lenți biodisponibilitatea şi concentrația plasmatică fiind mai mari. Tratamentul prelungit cu doze mari poate da polinevrite periferice (reversibile, se tratează cu piridoxină) şi un sindrom lupoid caracteristic, mai frecvent la acetilatorii lenți. Mai rar pot apărea anemie, leucopenie sau trombocitopenie.

Minoxidilul este un vasodilatator oral foarte eficace, al cărui efect terapeutic se menține 10 – 12 ore. Reacțiile adverse sunt frecvente şi uneori pot fi severe (retenție hidrosalină majoră). Poate provoca hipertricoză care, deşi reversibilă, poate fi neplăcută, dar minoxidilul poate fi folosit, din acest motiv, pentru tratamentul local al alopeciei. Poate determina pericardită, mai ales la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau renală.

Diazoxidul este înrudit chimic cu diureticele tiazidice, se utilizează doar pentru tratamentul urgențelor hipertensive. Are efect hiperglicemiant – prin inhibarea secreției pancreatice de insulină (şi, ca atare este contraindicat la diabetici) şi favorizează hiperuricemia. Retenția hidrosalină este mai puțin importantă față de celelalte vasodilatatoare, dar diazoxidul poate determina hipotensiune ortostatică importantă. Se administrează în injecție unică intravenoasă în urgențele hipertensive, când scade TA în câteva minute. Efectul se menține 4-24 h.

Nitroprusiatul de sodiu este un antihipertensiv valoros, dar relativ dificil de mânuit, întrucât administrarea trebuie făcută într-un ritm riguros, cu monitorizarea strictă a TA. Este de elecție în disecția acută de aortă (împreună cu un β blocant). Acțiunea este rapidă dar de scurtă durată; ca atare se administrează în perfuzie intravenoasă. Vasodilatația produsă de nitroprusiat este de mare intensitate, ca atare şi reacțiile adverse consecutive sunt intense. În doze mari poate determina methemoglobinemie. Soluția de nitroprusiat se prepară extemporaneu; nu trebuie păstrată mai mult de 4 ore şi trebuie ferită de lumină (este fotosensibilă). Virarea culorii în albastru închis, roşu sau verde semnalează alterarea soluției.

41.3. Blocantele canalelor calciului

Aceste medicamente (a se vedea 39. Antiaritmicele şi 40. Antianginoasele) inhibă fluxul ionilor de calciu prin canalele membranare. Există 3 grupe structurale de blocante ale canalelor calciului: **dihidropiridine** (DHP); **benzotiazepine** şi **fenilalchilamine**.

Canalele de calciu pot fi împărţite în canale **receptor-dependente** (acţionate prin intermediul unor substanţe agoniste) şi **voltaj-dependente** (activate ca urmare a modificării potenţialului membranei care le conţine). Unele din canalele voltaj dependente pot rămâne deschise o perioadă relativ lungă de timp (au constanta de timp lungă) şi sunt denumite canale de calciu de tip **L** ("long time activated calcium channels). Alte canale de calciu pot rămâne deschise o perioadă mai scurtă de timp şi au fost denumite canale de calciu de tip **T** ("transient time activated calcium channels"). Separat de acestea este categoria canalelor de calciu conţinute în membranele presinaptice numite canale de calciu de tip **N** ("neuronal calcium channels").

Medicamentele numite blocante ale canalelor calciului acţionează **numai asupra canalelor de calciu de tip L**, dar există situsuri de legare distincte pentru dihidropiridine, benzotiazepine şi fenilalchilamine. Situsurile de legare pentru DHP sunt exprimate în funcţie de potenţialul membranar de repaus. La nivelul fibrei musculare netede vasculare, al cărei potenţial membranar este în jur de –30 - 40mV, sunt exprimate foarte multe situsuri de legare pentru DHP, pe când la nivelul celulelor miocardice, la care potenţialul membranar de repaus este în jur de –70-90mV, numărul acestor situsuri este foarte mic. Aceasta face ca DHP să acţioneze foarte puţin la nivelul cordului. În anumite condiţii, însă, când fibrele miocardice sunt parţial depolarizate în repaus (prin medicamente, ischemie, etc.) densitatea situsurilor pentru DHP poate creşte, astfel încât, în aceste condiţii speciale, DHP pot avea şi efecte cardiace directe. Situsurile de legare pentru benzotiazepine şi fenilalchilamine nu sunt dependente de potenţialul membranar de repaus.

Blocarea canalelor de calciu, prin scăderea influxului transmembranar de calciu, scade concentraţia citoplasmatică a acestui ion, ceea ce are drept consecinţă **relaxarea fibrelor musculare netede**. Cel mai intens efect se manifestă la nivelul fibrelor musculare netede **vasculare**, cu producerea de **vasodilataţie**, responsabilă în foarte mare măsură de scăderea tensiunii arteriale. În cazul DHP, care în condiţii normale acţionează foarte puţin asupra cordului, vasodilataţia poate declanşa o creştere uşoară a mecanismelor compensatorii. Se poate produce **tahicardie** şi **retenţie de sodiu şi apă**. Tahicardia este însă de mică intensitate, iar reflexele declanşate **nu** antagonizează tendinţa de scădere a tensiunii arteriale (ca în cazul vasodilatatoarelor directe).

În cazul celorlalte blocante de calciu (benzotiazepine şi fenilalchilamine) blocarea canalelor de calciu de la nivelul cordului este intensă. Prin acest mecanism ele **deprimă cordul** în ansamblu: **scad excitabilitatea, scad conductibilitatea, scad contractilitatea** şi **scad frecvenţa cardiacă** (a se vedea 39. Antiaritmicele).

Şi alte fibre musculare netede pot fi relaxate de blocantele de calciu, dar efectul lor este de mai mică intensitate decât efectele manifestate la nivelul aparatului cardiovascular. Relaxarea **musculaturii bronşice** poate fi utilă la bolnavii cu astm bronşic, fără ca aceste medicamente să fie considerate antiastmatice. Relaxarea **musculaturii uterine** poate fi utilă la gravidele cu contracţii uterine dureroase şi la persoanele cu dismenoree. Relaxarea **musculaturii gastro-intestinale** poate fi cauză de constipaţie.

Dintre blocantele de calciu, cele mai utilizate în tratamentul HTA sunt dihidropiridinele care sunt mai bine suportate, în special datorită faptului că acţionează foarte puţin asupra cordului. Fenilalchilaminele şi benzotiazepinele se utilizează ca antihipertensive de obicei la bolnavii care asociază la HTA şi o patologie cardiacă *stricto sensu* (de exemplu aritmii supraventriculare). DHP sunt considerate antihipertensive de primă alegere, fiind utilizate atât în monoterapie ca tratament de primă intenţie în formele uşoare de HTA, cât şi în asociere cu alte antihipertensive, în formele moderate şi severe de boală. Sunt de preferat la hipertensivii care prezintă şi alte indicaţii pentru DHP – de exemplu cardiopatie ischemică.

Reacţiile adverse sunt în general rare şi puţin periculoase. Cea mai frecventă reacţie adversă este, probabil, apariţia **edemelor gambiere**. Cel puţin în cazul DHP acestea nu sunt datorate decompensării unei insuficienţe cardiace. Este posibil ca edemele să fie datorate unei arteriolodilataţii foarte eficiente, care creşte fluxul sanguin capilar mai mult decât poate prelua sistemul venos. Aceste edeme gambiere sunt produse, de asemenea, de către benzotiazepine şi fenilalchilamine. În cazul acestora, însă, poate interveni şi o decompensare a funcţiei de pompă a miocardului, prin scăderea contractilităţii. Alte reacţii adverse produse de DHP ca urmare a vasodilataţiei sunt mult mai rare şi ele se pot manifesta prin **flush, cefalee, tahicardie reflexă uşoară.**

În cazul fenilalchilaminelor şi benzotiazepinelor, la cele de mai sus se adaugă reacţii adverse cardiace: **bradicardie** excesivă, **scăderea conductibilităţii,** cu bloc atrioventricular sau agravarea unui bloc atrioventricular preexistent, **deprimarea contractilităţii**, eventual cu decompensarea unei insuficienţe cardiace. Este de remarcat că aceste reacţii adverse sunt identice cu cele produse de β blocante la nivelul inimii. Din aceste considerente benzotiazepinele şi fenilalchilaminele necesită foarte multă prudenţă în asociere cu β blocantele. DHP, însă, se pot asocia β blocantelor.

Nifedipina (nifedipină, adalat, corinfar) – este prima DHP utilizată în practică. În prezent este recomandată folosirea preparatelor retard (10 mg x 2 / zi) deoarece există studii care au demonstrat creşterea riscului de infarct miocardic şi a mortalităţii la bolnavii care au primit nifedipină cu acţiune scurtă ca antihipertensiv. Nifedipina cu acţiune de scurtă durată în administrare sublinguală este utilizată în tratamentul urgenţelor hipertensive (când îşi începe efectul în mai puţin de 3 minute).

Amlodipina (norvasc) **felodipina** (plendil), **isradipina** (lomir, prescal) şi **lacidipina** (lacipil) sunt DHP de generaţie nouă, cu acţiune prelungită,

administrate curent în prezent, în doză unică zilnică, în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale. **Nicardipina** (antagonil, loxen) administrată intravenos (inițial în bolus lent, ulterior în perfuzie) se utilizează în tratamentul urgențelor hipertensive.

Verapamilul (verapamil, isoptin, falicard) – principalul reprezentant al grupei fenilalchilaminelor are efect antihipertensiv predominant prin scăderea debitului cardiac, dar şi prin scăderea rezistenței vasculare periferice. Are efectul deprimant cardiac cel mai important dintre toate blocantele canalelor calciului, fiind strict contraindicat în prezența insuficienței cardiace.

Diltiazemul (dilzem, diacordin) se situează farmacodinamic între dihidropiridine şi verapamil. Acțiunea deprimantă miocardică este mai puțin importantă decât pentru verapamil şi mai pregnantă decât pentru dihidropiridine. Acțiunea vasodilatatoare este mai puternică decât pentru verapamil şi mai slabă decât pentru dihidropiridine. Se utilizează terapeutic ca antianginos şi antihipertensiv.

41.4. Inhibitori ai sistemului renină – angiotensină - aldosteron

Sistemul renină – angiotensină - aldosteron şi rolurile lui fiziologice şi fiziopatologice au fost prezentate în detaliu (a se vedea 27.3. Angiotensina). El poate fi interferat medicamentos la 4 niveluri în prezent: inhibarea secreției de renină – prin β blocante şi alte simpatolitice; inhibarea enzimei de conversie (EC) a angiotensinei I în angiotensină II – prin medicamente inhibitoare ale enzimei de conversie (IEC); blocarea receptorilor pentru angiotensina II – prin antagoniştii receptorilor pentru angiotensină şi inhibarea efectelor aldosteronului prin medicamente antialdosteronice (efectele antihipertensive ale acestora sunt nesemnificative).

41.4.1.Inhibitorii enzimei de conversie

În cei aproape 30 de ani care au trecut de la descrierea primului inhibitor al enzimei de conversie (captoprilul, în 1977), IEC au ajuns să reprezinte "moneda forte" în tratamentul HTA şi al insuficienței cardiace , dar s-au dovedit utili (în urma a nenumărate, mari şi riguroase studii clinice) în prevenția primară şi secundară a bolilor cardiovasculare.

IEC, aşa după cum îi arată şi numele, blochează enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II, enzimă care are rol şi în degradarea bradikininei (a se vedea 27.2. Kininele şi 27.3. Angiotensina).

Consecința blocării EC este scăderea cantității de angiotensină II plasmatice, cu vasodilatație periferică şi scăderea RVP, dar şi cu reducerea sintezei de aldosteron.

IEC inhibă, de asemenea, şi sinteza locală de angiotensină II la nivelul miocardului şi al pereților vasculari. Este explicată astfel şi capacitatea IEC de a induce regresia hipertrofiei ventriculare stângi şi a remodelării vasculare

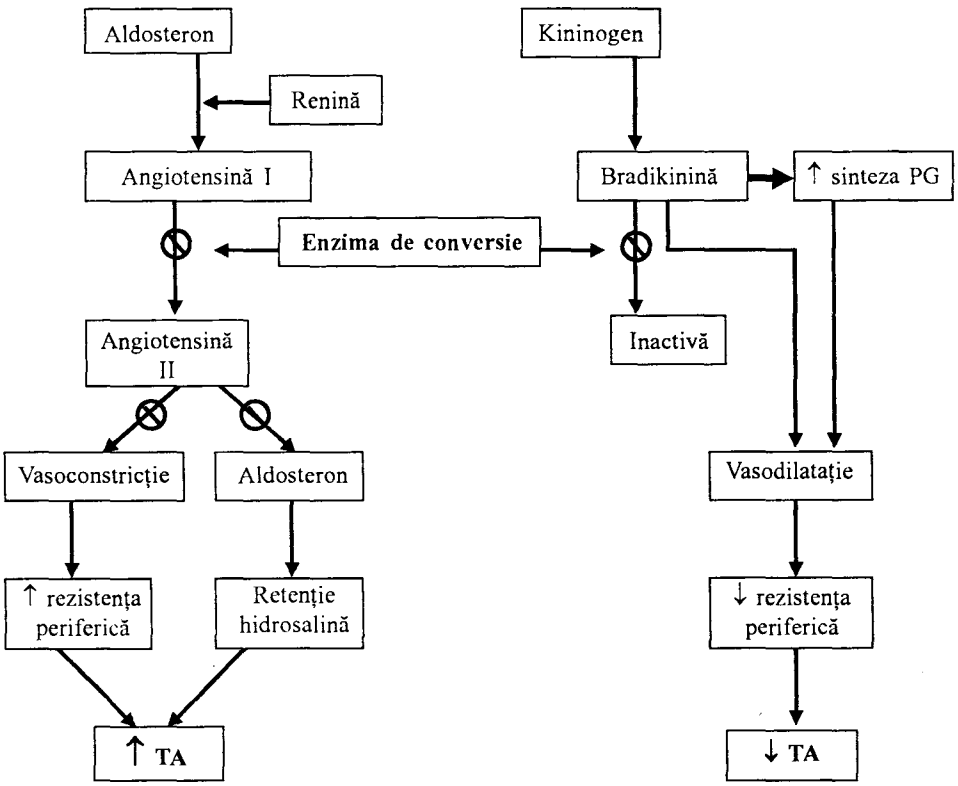


Fig. 41.3. Sistemul renină - angiotensină şi sistemul kininelor şi interferarea lor prin inhibitorii enzimei de conversie. ↑ creşte; ↓ scade.

şi miocardice, angiotensina II fiind cunoscută ca factor mitogen la nivelul fibrei musculare miocardice şi netede vasculare.

IEC induc creşterea nivelului de renină plasmatică şi, implicit, creşterea nivelului de angiotensină I, datorată mecanismului de feed-back negativ exercitat de angiotensina II asupra reninei. Acumularea de bradikinină contribuie la efectul vasodilatator şi explică alte efecte (terapeutice sau percepute ca reacţii adverse) ale IEC. Astfel, bradikinina: la nivelul endoteliului vascular favorizează sinteza de monoxid de azot şi prostaciclină – ceea ce explică şi efectul de protecţie endotelială al IEC; la nivelul tractului respirator – favorizează sinteza de prostaglandine, explicând astfel (parţial) **tusea** şi **angioedemul** care pot fi induse de IEC. La dozele administrate în prezent tahicardia produsă de inhibitorii enzimei de conversie este nesemnificativă.

Pe scurt, IEC determină scăderea TA în principal prin: inhibarea formării de angiotensină II plasmatică, acţiune la care se adaugă şi – indirect – reducerea secreţiei de aldosteron, cu inducerea natriurezei; inhibarea degradării bradikininei şi inhibarea locală (miocard şi muşchi neted vascular) a sintezei de angiotensină II.

Potenţa IEC din punct de vedere al efectului hipotensor este diferită de la un compus la altul.

Toți IEC se absorb bine după administrare orală, dar pentru captopril și perindopril absorbția este scăzută de alimente. Captoprilul este activ ca atare, toate celelalte IEC sunt prodroguri (necesită transformare hepatică pentru acțiune). Toți IEC sunt eliminați predominant renal, cu excepția fosinoprilului și trandolaprilului, care se elimină și biliar.

Indicațiile majore ale IEC sunt: **insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, infarctul de miocard, renoprotecția.**

IEC sunt utili în tratamentul **HTA**, ca medicație unică sau în asocieri antihipertensive, atât în tratamentul de fond, cât și în tratamentul urgențelor hipertensive.

IEC sunt utili în tratamentul **insuficienței cardiace** deoarece scad pre- și postsarcina (prin vasodilatație) și ameliorează modificările neurohormonale prezente în insuficiența cardiacă congestivă. În plus, prin studii clinice ample și riguroase (SOLVD, V-HeFT II, CONSENSUS, și altele) s-a dovedit că IEC administrați la bolnavii cu insuficiență cardiacă sunt capabili să prevină agravarea bolii, să scadă durata de spitalizare și să scadă mortalitatea.

IEC sunt indicați în tratamentul **post infarct acut de miocard** – atât precoce cât și în tratamentul pe termen lung, datorită efectului de atenuare a procesului de remodelare post infarct a ventriculului stâng, precum și datorită reducerii riscului de reinfarctare și reducerii mortalității (SAVE, AIRE, TRACE, HOPE).

Renoprotecția exercitată de IEC a devenit o certitudine, atât în cazul (și mai ales) bolnavului diabetic (hipertensiv sau nu, cu nefropatie manifestă sau doar cu microalbuminurie – studiile REIN, MICRO-HOPE), cât și la bolnavul cu suferință renală de orice cauză (REIN). La acești bolnavi IEC au scăzut proteinuria, rata de progresie a insuficienței renale și mortalitatea. Efectele, nu în totalitate legate de scăderea TA, ar putea fi explicate prin dilatația (de către IEC) a arteriolei eferente, cu scăderea consecutive a presiunii glomerulare (a nu se confunda acest efect cu posibila alterare a funcției renale – ca reacție adversă – a se vedea mai jos).

Se conturează din în ce mai clar rolul de **protecție cardiovasculară** pe care îl au IEC. Studii precum HOPE și PROGRESS au dovedit reducerea mortalității, a riscului accidente vasculare cerebrale și infarct acut de miocard la bolnavii cu risc înalt de evenimente cardiovasculare și care primeau IEC.

În tabelul nr. 41.1 sunt prezentați (orientativ) câțiva dintre cei mai folosiți IEC.

Tabel nr. 41.1.

Prezentare orientativă a câtorva IEC

Medicament	Subst. Activă	HTA (doza zilnică uzuală – mg)	ICC	
			Doza inițială mg	Întreținere mg
Captopril	Captopril	25-50(2x sau 3x)	6,25	Până la 50 (3x)
Enalapril	Enalaprilat	5-20 în 1-2 prize	2,5	Până la 20x2
Fosinopril	Fosinoprilat	10-40(1x sau2x)	10	20-40
Perindopril	Perindoprilat	4-8(1x)	2	4
Quinapril	Quinaprilat	10-40 în 1-2 prize	5	10-40(2x)
Ramipril	Ramiprilat	2,5-10 în 1-2 prize	2,5	2,5-5 (2x)

IEC sunt printre cele mai bine tolerate antihipertensive, reacțiile adverse impunând oprirea tratamentului la mai puțin de 5% dintre bolnavi.

Tusea seacă este o reacție adversă relativ frecventă, caracteristică grupei. Este atribuită excesului de bradikinină și prostaglandine.

Hipotensiunea și hipotensiunea ortostatică (aceasta mai ales la bolnavii care asociază și insuficiență cardiacă) pot impune reducerea dozelor sau chiar oprirea tratamentului. Hipotensiunea este favorizată de hiponatremie și dietă hiposodată, precum și de terapia diuretică concomitentă. Pentru evitarea acestei reacții adverse, administrarea IEC se face începând cu doze mici și după întreruperea (temporară) a tratamentului diuretic.

Alterarea funcției renale mergând până la **insuficiență renală** (reversibilă la întreruperea tratamentului) poate fi precipitată de hipotensiune. Factorul predispozant este reprezentat de fluxul plasmatic renal scăzut (premergător), precum în insuficiența cardiacă congestivă severă, în hipovolemie și hiponatremie severe, sau în prezența unei boli renale subiacente, inclusiv în stenoza de arteră renală. În aceste condiții filtrarea glomerulară este strict condiționată de constricția arteriolei eferente, realizată prin angiotensina II. Accentuarea vasodilatației arteriolei aferente (sensibilă la acțiunea bradikininei prin monoxid de azot și prostaciclină) și lipsa vasoconstricției arteriolei eferente (prin scăderea nivelului de angiotensină II) duc la scăderea presiunii de filtrare, care mai departe conduce la prăbușirea filtrării glomerulare și insuficiență renală consecutivă.

Hiperkaliemia poate surveni la administrarea concomitentă de suplimente de potasiu, a unor doze mari de diuretice antialdosteronice sau în cazul insuficienței renale.

Angioedemul este o reacție adversă rară (0,5%), dar care poate pune în pericol viața bolnavului. Este atribuit excesului de bradikinină. Este posibilă apariția unor erupții tegumentare autolimitate, în special la administrarea captoprilului.

Neutropenia (până la agranulocitoză) a fost raportată pentru dozele mari de captopril la bolnavii care asociază insuficiență renală și mai ales colagenoze.

Tulburări ale gustului (disgeuzie) cu gust metalic, scăderea sau absența discriminării gustului au fost descrise pentru captopril și sunt atribuite prezenței grupării sulfhidril în moleculă.

IEC administrați în trimestrele II și III de sarcină provoacă **oligohidramnios**, încetinirea sau oprirea creșterii fetale, moarte fetală – motive pentru care sunt **strict contraindicate în sarcină**.

Mai sunt contraindicații pentru IEC: insuficiența renală severă (creatinină peste 2,5 – 3mg/dl), stenoza bilaterală de arteră renală sau leziuni echivalente, hipotensiunea preexistentă (TAs <90mmHg), stenoza aortică severă sau cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (scad presarcina), hiperkaliemia preexistentă.

41.4.2. Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II

Primul antagonist al receptorilor pentru angiotensină a fost saralazina, dar care nu a fost utilizată în tratamentul HTA deoarece este ineficientă pe care orală şi are proprietăţi agoniste parţiale semnificative.

În prezent, sub denumirea de "antagonişti ai receptorilor pentru angiotensina II" este cunoscută clasa **sartanilor**: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan. Sartanii blochează receptorii AT_1 ai angiotensinei II (a se vedea 27.3. Angiotensina), fără să aibă efect asupra metabolismului bradikininei, fiind astfel blocanţi mai selectivi decât IEC ai efectelor angiotensinei II. În acelaşi timp au capacitate mai mare decât IEC în a bloca efectele angiotensinei II deoarece există şi alte căi metabolice de generare a angiotensinei II, independente de enzima de conversie.

În prezent sartanii au indicaţie certă ca medicaţie antihipertensivă şi sunt din ce în ce mai des utilizaţi şi în tratamentul insuficienţei cardiace la bolnavii care nu tolerează IEC.

Antagoniştii receptorilor angiotensinei sunt mai bine toleraţi decât IEC deoarece ei **nu dau tuse şi edem angioneurotic**. În rest, au practic aceleaşi efecte secundare şi contraindicaţii ca IEC.

41.5. Diureticele ca antihipertensive

Diureticele scad TA prin scăderea volemiei şi deci şi a debitului cardiac. În plus, ele scad cantitatea totală de sodiu din organism, ceea ce este dovedit că se însoţeşte şi de scăderea TA. Unele diuretice au şi acţiune vasodilatatoare directă, determinând astfel scădere tensională prin scăderea rezistenţei vasculare periferice. **Indapamida** (tertensif) este un diuretic tiazidic non-sulfonamidic cu acţiune atât diuretică cât şi vasodilatatoare.

Diureticele reduc TA cu 10-15mmHg la majoritatea bolnavilor şi pot fi eficace ca terapie unică iniţială în HTA uşoară. În tratamentul HTA moderate şi severe se utilizează în asociere cu alte antihipertensive.

Farmacodinamia, farmacocinetica şi principalele diuretice sunt prezentate în capitolul 43, special rezervat diureticelor.

Diureticele tiazidice sunt utile (în afara contraindicaţiilor) la bolnavii cu HTA uşoară şi moderată cu funcţie cardiacă şi renală normale. **Diureticele de ansă** se folosesc de obicei la bolnavii cu HTA severă sau la bolnavii hipertensivi care asociază insuficienţă renală cu o rată a filtrării glomerulare sub 30 – 40ml/min. **Furosemidul** injectabil intravenos sau intramuscular este util în tratamentul urgenţelor hipertensive. **Diureticele antialdosteronice** au efect hipotensor modest, dar sunt utile pentru potenţarea efectelor natriuretice ale celorlalte diuretice şi, eventual, pentru evitarea hipokaliemiei induse de acestea.

În cursul tratamentului antihipertensiv cel mai frecvent efect secundar al diureticelor (cu excepţia celor antialdosteronice) este **hipokaliemia**. Ele pot, de asemenea, determina hipomagneziemie, pot altera toleranţa la glucoză, pot creşte concentraţia lipidelor serice şi a acidului uric. Contraindicaţiile diureticelor sunt prezentate pe larg în capitolul 43.

42. Medicația vasoactivă

Această grupă de medicamente cuprinde substanțe cu acțiune asupra vaselor sanguine, atât artere cât şi vene, care sunt capabile să le modifice acestora tonusul. Ele pot avea efecte atât locale cât şi sistemice, fiind utilizate diferențiat în funcție de situația clinică. Eficacitatea lor variază de la o substanță la alta.

42.1. Vasodilatatoarele

În această categorie terapeutică sunt cuprinse medicamente cu proprietăți vasodilatatoare slabe, limitate la anumite teritorii, care nu au efect hipotensor, dar care sunt capabile să amelioreze irigația deficitară mai ales la nivelul membrelor şi cerebrală. Vasodilatația determinată de ele poate fi consecința a 2 mecanisme generale de acțiune: fie este consecutivă interferării influențelor vegetative asupra vaselor (prin α blocante sau β stimulante), fie este consecutivă acțiunii directe musculotrope. Eficacitatea lor este limitată.

42.1.1. Blocantele α adrenergice

Tolazolina are acțiune vasodilatatoare periferică slabă atât prin α blocare, cât şi prin interesare directă a musculaturii netede vasculare. Este utilizată în tratamentul sindromului Raynaud şi al altor boli vasculospastice periferice, cu eficacitate limitată. Reacțiile adverse sunt frecvente datorită spectrului larg de acțiune (are şi proprietăți parasimpatomimetice, histaminice şi β adrenergice). Provoacă tahicardie, dureri anginoase, greață, vărsături.

Fentolamina are acțiune α blocantă mai selectivă decât tolazolina şi, ca atare, are un spectru mai îngust de reacții adverse. Este folosită în feocromocitom, atât în scop diagnostic (scade în mod caracteristic tensiunea arterială), cât şi pentru împiedicarea efectelor vasoconstrictoare şi hipertensive ale catecholaminelor, care se pot elibera în cantități mari în cursul manipulării chirurgicale a tumorii.

Dihidroergotoxina (secatoxin, ergoceps, redergin) este un amestec de alcaloizi din secara cornută (ergocornină, ergocristină, ergocriptină) care provoacă vasodilatație prin blocare α adrenergică şi acțiune centrală, care determină inhibiție simpatică periferică şi creşterea influențelor vagale. Este, de asemenea, un stimulant serotoninergic, dopaminergic şi determină la nivel cerebral modificări metabolice (creşterea consumului de oxigen, creşterea

cantității de AMPc), care contribuie probabil la beneficiul terapeutic. Este utilizată ca vasodilatator cerebral în tratamentul geriatric, în tulburările circulației retiniene și cohleovestibulare. Poate determina greață și vărsături.

Nicergolina (sermion, nicerium) are proprietăți asemănătoare dihidroergotoxinei, determinând vasodilatație, creșterea circulației și stimulare metabolică cerebrală. Vasodilatația este secundară α blocării dar și relaxării directe a musculaturii netede vasculare. Poate fi cauză de ameteli, hipotensiune ortostatică, somnolență.

42.1.2. Vasodilatatoarele musculotrope directe

Acidul nicotinic este un vasodilatator musculotrop direct, cu acțiune slabă și de scurtă durată. Dozele mari au și efect hipolipemiant (a se vedea 59.3. Alte hipolipidemiante).

Xantinol nicotinatul este un derivat de acid nicotinic utilizat pentru combaterea tulburărilor de irigație cerebrală, în retinopatiile vasculare, în tulburările ischemice labirintice și vestibulare. Are eficacitate discutabilă.

Pentoxifilina (pentoxifilin, trental) este mult folosită ca vasodilatator antiischemic. Intensifică circulația la nivel cerebral și la nivelul membrelor, fără să modifice, practic, tensiunea arterială. Se administrează de obicei oral 100-200mg de 3 ori pe zi. Se poate administra și injectabil intramuscular sau intravenos (lent sau în perfuzie), 200-600mg/zi. Este indicată pentru tratamentul simptomatic al arteriopatiilor obliterante. Este în general bine suportată, dar administrarea parenterală poate fi cauză de ameteli și hipotensiune. Asocierea cu medicamente antihipertensive impune supraveghere.

42.2. Vasoconstrictoarele

Există o serie de medicamente cu acțiune vasoconstrictoare, utile terapeutic în mod diferențiat, în funcție de tipul lor specific de acțiune. Medicamentele vasoconstrictoare pot acționa sistemic sau limitat la anumite teritorii. Ca mecanism, vasoconstricția medicamentoasă poate fi consecința acțiunii simpatomimetice (amine simpatomimetice și, în parte, pentru ergotamină și dihidroergotamină) sau consecința acțiunii musculotrope directe (ca pentru angiotensină și vasopresină).

42.2.1. Vasoconstrictoarele cu acțiune sistemică

Medicamentele vasoconstrictoare cu acțiune sistemică acționează asupra majorității teritoriilor vasculare și determină creșterea tensiunii arteriale. Aceste efecte sunt utile în situațiile în care există hipotensiune arterială acută severă sau colaps (tensiune arterială sistolică sub 50mmHg), când presiunea de perfuzie a majorității țesuturilor este compromisă. Trebuie ținut cont de faptul că în cele mai multe situații tratamentul vasoconstrictor este unul simptomatic și nu

unul etiologic, astfel încât este obligatorie încercarea de îndepărtare sau corectare a cauzei hipotensiunii acute.

În afara hipotensiunii acute, vasoconstrictoarele sistemice mai pot fi utile uneori pentru ameliorarea stărilor hipotensive cronice şi a hipotensiunii ortostatice.

Aminele simpatomimetice (a se vedea 37. Digitalicele şi alte inotrop pozitive) pot fi utile în tratamentul hipotensiunii acute datorită efectelor de tip α adrenergic, β adrenergic sau dopaminergic exercitate asupra inimii şi a vaselor. Vasoconstricţia este un efect de tip α adrenergic.

Noradrenalina provoacă constricţia arteriolelor şi venulelor prin acţiune de tip α adrenergic, determinând creşterea rezistenţei periferice totale şi crescând tensiunea arterială. Acţiunea stimulantă cardiacă, de tip β_1 adrenergic este mascată de reflexele vagale inhibitorii declanşate de creşterea tensională. Fluxul sanguin este scăzut la nivel hepatic, pancreatic şi renal, dar se menţine la nivel coronarian. Scăderea perfuziei renale este dezavantajoasă. Noradrenalina se utilizează sub formă levogiră – levarterenol (noratrinal) şi se introduce în perfuzie intravenoasă (într-o venă mare) în soluţie de 4mg/1000ml glucoză 5%. Efectul se instalează imediat şi se menţine 1-2 minute după oprirea perfuziei deoarece noradrenalina este rapid inactivată. La oprirea perfuziei prelungite poate surveni uneori hipotensiune de rebound. Este relativ greu de mânuit terapeutic, deoarece dozele excesive pot produce hipertensiune brutală, care poate fi cauză de accidente vasculare sau cardiace. Dacă ajunge paravenos noradrenalina poate determina fenomene ischemice, chiar necroză locală (se administrează local în infiltraţii soluţie salină izotonă cu un α blocant adrenergic).

Adrenalina în doze terapeutice provoacă stimularea inimii, vasoconstricţie arterială şi venoasă, cu scăderea fluxului sanguin la nivel splahnic şi renal şi creşterea circulaţiei cerebrale, pulmonare şi coronariene, prin redistribuirea sângelui către aceste teritorii. Se înregistrează o creştere a tensiunii arteriale sistolice (prin efect α_1 şi β_1 adrenergic) şi o uşoară scădere a tensiunii arteriale diastolice (prin efect β_2 adrenergic). Principala indicaţie a adrenalinei este reprezentată de şocul anafilactic, unde combate hipotensiunea arterială, deprimarea inimii, bronhoconstricţia şi edemul laringian. Se injectează intravenos diluat, 0,1-0,5mg în 10 ml soluţie salină izotonă. Tahicardia sinusală şi aritmiile sunt contraindicaţii relative în situaţia de urgenţă reprezentată de şocul anafilactic.

Fenilefrina, etilefrina, metoxamina şi **metaraminolul** sunt simpatomimetice cu efect mai lung decât al noradrenalinei sau al adrenalinei. Mecanismul de acţiune este agonist direct al receptorilor adrenergici (pentru primele două) şi atât direct cât şi prin stimularea eliberării de noradrenalină din terminaţiile simpatice. Se administrează în injecţii subcutanate, intramusculare sau în perfuzie intravenoasă, fiind indicate în hipotensiunea acută şi în alte stări hipotensive (fenilefrina se poate administra şi oral). **Efedrina** este un simpatomimetic cu acţiune indirectă, care are efect

antihipotensiv moderat şi relativ durabil. Se administrează oral, 15mg de 4 ori pe zi în hipotensiunea cronică.

Angiotensina are proprietăţi vasoconstrictoare (mai ales arteriolare) şi stimulante miocardice, prin creşterea influxului de ioni de calciu pentru procesul contractil şi, într-o oarecare măsură, prin stimulare simpatică. Se utilizează rar, în perfuzie intravenoasă, în stările de colaps care nu răspund la aminele simpatomimetice. Vasoconstricţia puternică poate agrava condiţiile hemodinamice şi tulburările metabolice ale colapsului.

Dihidroergotamina este un derivat semisintetic al ergotaminei, alcaloid din secara cornută cu acţiune vasoconstrictoare a adrenergică (agonist parţial) care interesează în special teritoriul venos. Se administrează în hipotensiunea ortostatică şi în stări hipotensive cronice.

42.2.2. Vasoconstrictoarele cu acţiune locală

Nafazolina (rinofug) este o amină simpatomimetică indirectă, care stimulează eliberarea de noradrenalină din terminaţiile simpatice. Se utilizează ca decongestionant al mucoasei nazale şi conjunctivale (proculin) în instilaţii locale în soluţie de 0,25-1%. Este utilă în tratamentul local al rinitelor alergice şi al conjunctivitelor. La dispariţia efectului poate determina congestie reactivă. Administrarea prea frecventă, la intervale de timp prea mici determină apariţia tahifilaxiei.

Ergotamina (ergomet) este un alcaloid din secara cornută care se comportă ca un agonist parţial sau antagonist în domeniile noradrenergic şi serotoninergic. În dozele utilizate, ergotamina determină o uşoară vasoconstricţie atât arterială cât şi venoasă. Vasoconstricţia în teritoriile carotidiene, secundară stimulării receptorilor serotoninergici şi adrenergici, o face utilă în tratamentul crizelor migrenoase. Se administrează oral câte 2mg de 2-3 ori pe zi (cel mult 6mg/zi şi 12mg/săptămână) dar dă frecvent greaţă şi vărsături. Este un medicament care nu trebuie folosit cronic; vasoconstricţia cronică poate fi cauză de tulburări ischemice. Bolile vasculospastice periferice, cardiopatia ischemică şi hipertensiunea arterială sunt contraindicaţii. Este contraindicată în timpul sarcinii deoarece are acţiune ocitocică uterotonică.

Dihidroergotamina are şi ea proprietăţi antimigrenoase şi se utilizează pentru profilaxia crizelor migrenoase.

Metisergida este un compus înrudit cu acidul lisergic şi care are efect antiserotoninergic. Se utilizează în tratament prelungit pentru profilaxia crizelor migrenoase, dar are reacţii adverse relativ frecvente şi uneori severe. Dintre acestea cele mai periculoase sunt reprezentate de fibroza retroperitoneală, pleuropulmonară şi cardiacă.

Vasopresina şi **felipresina** sunt vasoconstrictoare prin acţiune musculotropă directă. Se utilizează pentru tratamentul de urgenţă al hemoragiilor digestive deoarece reduc fluxul sanguin cu precădere la nivelul tubului digestiv.

43. Diureticele

Medicamentele diuretice sunt substanţe capabile să crească procesul de formare a urinii mărind în acest fel diureza.

Unitatea morfofuncţională a rinichiului responsabilă pentru procesul de formare a urinii este nefronul situat în cea mai mare parte a sa în corticala rinichiului cu excepţia ansei Henle şi tubului colector care trec din corticală în medulara renală, ceea ce are implicaţii asupra funcţionalităţii acestei structuri. Formarea urinii debutează prin procesul de filtrare glomerulară în urma căruia ia naştere urina primară în capsula Bowman. Se apreciază că urina primară are aproximativ compoziţia plasmei deproteinizate şi că filtrează glomerular circa 180 l de urină primară în 24 de ore (dacă înmulţim *clearance*-ul creatininei endogene cu numărul de minute dintr-o zi rezultă: 120 ml/min x 1440 min/24 h =172 800 ml/24 de ore). În continuare urina primară este supusă unui foarte intens proces de reabsorbţie tubulară, în special a sodiului şi apei, astfel încât în final diureza este în jur de 1,5 l pe 24 de ore. Deci se reabsoarbe tubular aproximativ 99% din urina primară filtrată glomerular. La definitivarea urinii participă de asemenea procese de secreţie tubulară.

Reabsorbţia tubulară constă în principiu în trecerea ionilor de Na^+ şi a apei din lumenul tubular în lichidul interstiţial peritubular. Această reabsorbţie se face de-a lungul nefronului prin mai multe mecanisme diferite din punct de vedere al localizării, al modului de funcţionare şi al sensibilităţii la medicamente. Există mecanisme pasive şi mecanisme active. Unele din aceste mecanisme sunt de tip simport, presupunând trecerea unor perechi de ioni. Altele sunt de tip antiport, presupunând schimburi ionice. În principiu, reabsorbţia ionilor de Na^+ se face în 2 etape. Într-o primă etapă ionii de Na^+ traversează membrana luminală a celulei tubulare trecând din lumenul tubular în citoplasma celulei tubulare. În cea de-a doua etapă ionii de Na^+ traversează membrana bazală a celulei tubulare trecând din citoplasma acesteia în lichidul interstiţial peritubular. Există şi posibilitatea reabsorbţiei prin spaţiul intercelular (paracelular), dar probabil că acest proces este de mai mică importanţă.

Cea de-a doua etapă de traversare a membranei bazale a celulei tubulare de către ionii de Na^+ este realizată de Na^+/K^+-ATP-aza membranară sau pompa de Na^+/K^+ care în mod normal scoate ionii de Na^+ din celulă. Această pompă ionică este foarte activă pe toată lungimea tubului renal şi poate fi inhibată prin digitalice. În anumite condiţii experimentale digitalicele cresc diureza prin acest mecanism.

Prima etapă, de traversare a membranei luminale a celulei tubulare de către ionii de Na^+, se face prin mai multe mecanisme. Procesul de reabsorbție a ionilor de Na^+ debutează la nivelul tubului contort proximal unde se reabsorb aproximativ 70% din totalitatea ionilor de Na^+ reabsorbiți tubular. La acest nivel ionii de Na^+ se reabsorb în principal pasiv sub influența gradientului electrochimic transmembranar. Ionii de Na^+ astfel reabsorbiți atrag echivalentul electrochimic de Cl^-, iar NaCl atrage echivalentul osmotic de apă. Aceasta face ca la nivelul tubului contort proximal să existe o reabsorbție izoosmotică a sării și apei. Urina care ajunge la debutul ansei Henle descendente este mult mai puțină din punct de vedre cantitativ, dar are aceeași osmolaritate cu urina din capsula Bowman. Alte procese prin care se reabsorb ionii de Na^+ la nivelul tubului contort proximal sunt prin schimb cu ionii de H^+ și prin mecanisme simport cuplați cu anioni organici, cu glucoză, sau cu anioni fosfat, dar aceste procese sunt de mai mică intensitate decât reabsorbția pasivă a sodiului. Un al doilea proces intens de reabsorbție a ionilor de Na^+ are loc la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henlse unde se reabsorb aproximativ 25% din totalitatea ionilor de sodiu reabsorbiți tubular. La acest nivel ionii de Na^+ se reabsorb prin 2 mecanisme simport, unul care presupune reabsorbția a grupe de câte patru ioni, un ion de Na^+, un ion de K^+ și 2 ioni de Cl^-, care funcționează pe tot parcursul ansei Henle ascendente, și altul care presupune reabsorbția unui ion de Na^+ cuplat cu un ion de Cl^-, care funcționează în porțiunea terminală a ansei Henle ascendente. Epiteliul ansei Henle este însă impermeabil pentru apă, astfel încât, la acest nivel, are loc o reabsorbție a sării fără apă. Sarea trece din lumenul ansei Henle ascendente în medulara renală unde realizează un mediu hiperosmolar, iar din medulara renală ionii de Na^+ pot trece în continuare în segmentul descendent al ansei Henle. Aceasta face ca pe parcursul ansei Henle descendente concentrația urinii să crească spre vârful ansei, iar pe parcusrul ansei Henle ascendente concentrația urinii să scadă spre baza ansei. La vârful ansei Henle ascendente concentrația urinii este mai mare decât în capsula Bowman, motiv pentru care acest segment se mai numește și segment de concentrare a urinii, iar la baza ansei Henle ascedente concentrația urinii este mai mică decât în capsula Bowman, motiv pentru care această porțiune se mai numește și segment de diluare sau de diluție a urinii. Ultimul proces de reabsorbție a ionilor de Na^+ are loc la nivelul tubului contort distal unde se reabsorb restul de 5% din totalitatea ionilor de Na^+ reabsorbiți tubular. La acest nivel ionii de Na^+ se reabsorb în principal prin schimb cu ioni de K^+ sau cu ioni de H^+. Aceste schimburi ionice sunt controlate de aldosteron, care favorizează reabsorbția sodiului și retenția acestuia în organism. În ceea ce privește schimbul sodiu/hidrogen, ionii de H^+ necesari acestui schimb provin din disocierea acidului carbonic care, la rândul său, se formează din bioxid de carbon și apă sub influența anhidrazei carbonice. De asemenea, aceste schimburi sunt cu atât mai intense cu cât concentrația ionilor de Na^+ în lumenul tubului contort distal este mai mare. Din tubul contort distal urina ajunge în tubul colector, care pătrunde în medulara renală. În porțiunea medulară a tubului

colector există o importantă diferență de osmolaritate între lumenul tubului colector şi medulara renală hiperosmolară ca urmare a activității ansei Henle. Aceasta determină o reabsorbție a apei fără sare care are drept consecință definitivarea compoziției urinii finale. Permeabilitatea epiteliului tubului colector pentru apă este controlată de hormonul antidiuretic (ADH) numit şi vasopresină. Lipsa acestui hormon determină eliminarea unor cantități foarte mari de urină apoasă, hipoosmolară, în cadrul bolii numită diabet insipid.

În principiu este posibilă creşterea procesului de formare a urinii prin 2 mecanisme – fie prin creşterea filtrării glomerulare, fie prin scăderea reabsorbției tubulare. Având în vedere că se reabsoarbe tubular aproximativ 99% din urina primară, rezultă că medicamentele care cresc filtrarea glomerulară vor avea un efect diuretic mult mai slab decât medicamentele care inhibă reabsorbția tubulară. Pe de altă parte creşterea filtrării glomerulare va determina în principal o diureză apoasă, pe câtă vreme inhibarea reabsorbției tubulare va determina creşterea eliminării urinare atât a apei cât şi a sării. Medicamentele diuretice care cresc eliminarea de apă şi sare sunt uneori numite diuretice saluretice.

Creşterea filtrării glomerulare este posibilă în principal prin ingestia unor cantități crescute de apă sau prin administrarea de medicamente vasodilatatoare. Ingestia de apă determină o creştere modestă a diurezei cu eliminarea unei urini apoase. Aceasta este uneori utilă terapeutic, spre exemplu în anumite infecții urinare, în calculoze renale, sau pentru a preveni precipitarea la nivelul tubilor renali a unor medicamente mai puțin hidrosolubile (de exemplu sulfamide). Se poate administra apă ca atare sau sub forma diferitelor aşa-zise ceaiuri diuretice (spre exemplu ceai din mătase de porumb, ceai din cozi de cireşe, etc.). În ceea ce priveşte creşterea filtrării glomerulare cu medicamente vasodilatatoare, aceasta are drept rezultat o creştere modestă a diurezei. Cel mai adesea medicamentele vasodilatatoare se administrează pentru alte indicații, dar se obține şi un efect diuretic asociat efectului vasodilatator. Aceste medicamente nu sunt folosite în scop pur diuretic şi nici nu sunt incluse în mod obişnuit în grupa medicamentelor diuretice. Astfel, pot creşte diureza unele antihipertensive vasodilatatoare, unele medicamente utilizate în tratamentul unor boli vasculo-spastice, teofilina, cafeina, etc.

Medicamentele diuretice care influențează reabsorbția tubulară a sodiului acționează prin inhibarea diferitelor procese de reabsorbție a ionilor de Na^+ din lumenul tubular în citoplasma celulei tubulare. În principiu efectul acestor diuretice este cu atât mai intens cu cât acționează mai prococe pe traiectul tubului renal, având în vedere că procesul de reabsorbție tubulară este mult mai intens la debutul tubului renal şi mult mai puțin intens spre sfârşitul acestuia (sodiul se reabsoarbe 70% în tubul contort proximal, 25% în segmentul ascendent al ansei Henle şi 5% în tubul contort distal).

O primă grupă din aceste medicamente inhibă procesul simport de reabsorbție a grupelor de 4 ioni formate din un ion de Na^+, un ion de K^+ şi doi ioni de Cl^-, care funcționează pe parcursul întregii porțiuni ascendente a

ansei Henle. La acest nivel se reabsorb aproximativ 25% din totalul ionilor de sodiu reabsorbiți tubular astfel încât aceste medicamente au un efect diuretic foarte intens. Ele cresc foarte mult eliminarea urinară de sare şi apă. Deoarece acționează pe tot parcursul ansei Henle ascendente ele mai sunt numite şi diuretice de ansă.

Tot la nivelul ansei Henle ascendente, dar în segmentul de diluție al acesteia acționează o altă grupă de medicamente diuretice, numite diuretice tiazidice, care inhibă mecanismul simport de transport al unui ion de Na^+ cuplat cu un ion de Cl^-. Împiedicând reabsorbția sării, tiazidele, vor determina de asemenea o creştere a eliminării urinare de sare şi apă, dar efectul tiazidelor va fi mai mic decât efectul diureticelor de ansă deoarece ele acționează mai tardiv de-a lungul nefronului. Până să apuce să acționeze tiazidele, s-au reabsorbit deja aproximativ 90% din ionii de sodiu. În fine diureticele tiazidice inhibă procesul de diluare a urinii astfel încât, spre deosebire de diureticele de ansă, ele determină o diureză cu urină hiperosmolară.

Ambele tipuri de diuretice, şi diureticele de ansă şi diureticele tiazidice, cresc concentrația ionilor de sodiu în lumenul tubului contort distal ceea ce accelerează schimburile Na^+/K^+ şi Na^+/H^+. Aceasta determină o creştere a eliminării urinare a ionilor de K^+ şi a ionilor de H^+, creşterea eliminării urinare a ionilor de H^+ având drept consecință acidifierea urinii.

Există şi unele diuretice care inhibă schimburilor Na^+/K^+. Acestea sunt numite de obicei diuretice antialdosteronice. Unele din aceste diuretice blochează receptorii pentru aldosteron, cum este spironolactona, altele acționează invers aldosteronului, cum sunt triamterenul şi amiloridul. În ambele cazuri este inhibată reabsorbția tubulară a sodiului şi este scăzută eliminarea urinară a potasiului. Scăderea reabsorbției tubulare a sodiului are drept consecință creşterea diurezei. Efectul diuretic al acestor medicamente este însă slab deoarece la nivelul tubului contort distal, unde acționează ele, se reabsorb numai aproximativ 5% din ionii de sodiu. Împiedicarea eliminării urinare a potasiului poate determina însă creşterea cantității totale de potasiu din organism.

Tot la nivelul tubului contort distal acționează de asemenea diureticele care inhibă anhidraza carbonică, cum este acetazolamida. Inhibarea anhidrazei carbonice scade formarea de acid carbonic din bioxid de carbon şi apă şi, prin aceasta, scade disponibilul de ioni de H^+ pentru schimburile Na^+/H^+ care au loc în principal la nivelul tubului contort distal (deşi se produc şi la nivelul tubului contort proximal). Consecutiv, are loc o scădere a reabsorbției tubulare a sodiului şi o scădere a secreției tubulare de ioni de H^+. Scăderea reabsorbției ionilor de Na^+ are drept consecință creşterea diurezei, dar efectul diuretic este slab deoarece aceste medicamente acționează tardiv pe parcursul nefronului iar schimburile Na^+/H^+ sunt probabil mai puțin importante cantitativ decât alte schimburi ionice. Scăderea eliminării urinare a ionilor de H^+ va avea drept consecință alcalinizarea urinii.

În fine, o ultimă modalitate prin care pot acționa diureticele este prin mecanism osmotic. Unele substanțe hiperosmolare cum ar fi spre exemplu manitolul, filtrează glomerular, nu se reabsorb tubular şi se elimină ca atare prin urină împreună cu echivalentul lor osmotic de apă. Probabil că efectul lor osmotic se exercită pe tot traiectul nefronului dar este de aşteptat să fie maxim la nivelul tubului colector unde atenuează diferențele de osmolaritate între lumenul tubului colector şi medulara renală.

Prin mecanismul lor de acțiune diureticele intervin în mod activ asupra echilibrului hidroelectrolitic şi, în oarecare măsură, şi acido-bazic al organismului, consecințele fiind variabile în funcție de condițiile patologice în care se administrează şi de alte variabile.

În ceea ce priveşte echilibrul hidric medicamentele diuretice determină întotdeauna creşterea, mai mare sau mai mică, a cantității de apă eliminată din organism. Aceasta va avea drept consecință creşterea osmolarității sângelui, iar creşterea presiunii osmotice a sângelui va determina o migrare a apei dinspre țesuturi către patul vascular, fenomen extrem de favorabil în rezorbția edemelor. Tratamentul edemelor reprezintă una din cele mai importante indicații ale medicației diuretice. Practic diureticele sunt indicate în tratamentul tuturor tipurilor de edem, edeme cardiace, hepatice sau renale, cu excepția edemului inflamator. De asemenea, creşterea eliminării urinare a apei poate determina scăderea volemiei şi eventual a tensiunii arteriale. Scăderea tensiunii arteriale prin scăderea volemiei este evidentă în cazul diureticelor cu efect rapid şi intens şi este utilă pentru tratamentul urgențelor hipertensive. Această scădere bruscă a tensiunii arteriale produsă de diureticele cu efect rapid şi intens poate fi însă uneori neplăcut resimțită de bolnav sub forma unor stări de leşin sau neputere. Scăderea bruscă a volemiei şi, implicit a presiunii hidrostatice a sângelui, asociată creşterii presiunii coloidosmotice a sângelui face din diureticele cu efect rapid şi intens medicamente foarte eficace în tratamentul edemului pulmonar acut. De asemenea, scăderea volemiei produsă de medicamentele diuretice scade întoarcerea venoasă a sângelui la inimă ceea ce uşurează munca inimii, fenomen foarte util la bolnavii cu insuficiență cardiacă, mai ales în diminuarea dispneei caracteristice acestor bolnavi. Insuficiența cardiacă reprezintă, alături de edeme şi hipertensiunea arterială, o altă indicație majoră a medicamentelor diuretice. Pe de altă parte însă hemoconcentrația produsă de diuretice administrate în doze mari şi eventual pe perioade lungi de timp poate favoriza trombozele vasculare. În situații extreme, administrarea unor doze excesive de diuretice poate produce stări de deshidratare care poate merge până la fenomene de letargie cu dispariția turgorului tegumentar.

Referitor la echilibrul electrolitic cel mai frecvent implicați sunt ionii de sodiu şi mai ales de potasiu. Practic toate diureticele cresc eliminarea urinară a sodiului. Acesta este un fenomen util la bolnavii cu edeme, la bolnavii cu insuficiență cardiacă şi la bolnavii cu hipertensiune arterială. Sodiul este indiscutabil important în patogenia hipertensiunii arteriale, având în vedere că, practic întotdeuna, scăderea cantității de sodiu din organism determină

scăderea valorilor tensiunii arteriale. Probabil că efectul antihipertensiv pe termen lung al diureticelor se datorează în primul rând scăderii cantității totale de sodiu din organism. În cazuri extreme însă se poate ajunge la fenomene de pierderi acute sau cronice de sodiu. Pierderea acută de sodiu poate apărea în urma unei salureze abundente, provocată de diuretice cu acțiune intensă la bolnavii cu regim hiposodat. Ea se caracterizează prin somnolență, chiar letargie, hipotensiune arterială, turgor scăzut, natremie normală, uneori valori crescute ale ureei și creatininei serice. Pierderea cronică de sodiu apare prin tratament diuretic prelungit la bolnavii cu dietă restrictivă. Ea se manifestă prin somnolență și hipotensiune arterială iar natremia este scăzută. Pentru corectare în ambele cazuri este necesară liberalizarea dietei, la nevoie suplimentarea clorurii de sodiu.

În ceea ce privește potasiul unele diuretice cum sunt diureticele de ansă și tizidele, cresc eliminarea urinară a potasiului ceea ce poate avea drept conscință producere de hipopotasemie (hipokaliemie). Ea se manifestă prin slăbiciune musculară, parestezii, hiporeflexie, somnolență, anorexie, greață, constipație, modificări electrocardiografice relativ caracteristice (subdenivelare de segment ST, unde T aplatizate sau inversate) și chiar aritmii ectopice. Hipokaliemia este mai frecventă și mai gravă în cazul diureticelor de ansă, care au un efect mai intens, decât în cazul tiazidelor, care au un efect moderat, și este mai frecventă la debutul tratamentului când efectul diuretic este în general mai intens. De asemenea, poate fi agravată de diverse patologii asociate, cum ar fi de pildă, diareea care determină și ea pierderi de potasiu din organism. Tratamentul constă în suplimentarea aportului în potasiu. Se poate recomanda inițial creșterea aportului alimentar prin consumul de alimente vegetale care sunt în general bogate în potasiu, administrarea de clorură de potasiu sub formă de aliment ca așa-numita „sare fără sodiu", sau clorură de potasiu ca medicament, spre exemplu sub formă de comprimate (este preferabil să fie dizolvate în apă înainte de administrare pentru a nu irita mucoasa gastrică). În cazul unui tratament discontinuu cu diuretice este probabil de dorit să se administreze clorura de potasiu în zilele în care nu se administrează diureticul pentru a favoriza reținerea ei în organism. Există însă și unele diuretice care împiedică eliminarea potasiului din organism așa cum sunt diureticele antialdosteronice. Aceste diuretice pot determina fenomene de hiperpotasemie. Riscul este mare la bolnavii care asociază mai multe diuretice antialdosteronice, dacă diureticele antialdosteronice se asociază cu clorură de potasiu și la bolnavii cu insuficiență renală. Hiperpotasemia se poate manifesta prin stare de slăbiciune musculară, parestezii, hiporeflexie, hipotensiune arterială, modificări electrocardiografice caracteristice (unde P joase, complexe QRS lărgite, unde T înalte), bradicardie, în cazuri severe chiar fibrilație ventriculară și oprirea cordului. Tratamentul constă în administrarea de perfuzii cu bicarbonat de sodiu, glucoză (asociată cu insulină pentru a nu crește glicemia) și gluconat de calciu, substanțe care probabil favorizează pătrunderea potasiului în interiorul celulelor. La nevoie se poate recurge la hemodializă.

Alți electroliți sunt influențați variabil de diuretice. Excreția urinară a calciului este crescută de către diureticele de ansă, putând fi cauză de fenomene de hipocalcemie, dar este scăzută de diureticele tiazidice. Clorul este de regulă scăzut în organism de diuretice. Excreția clorului este în general crescută de diuretice, apreciindu-se că, de regulă, cantitatea de clor eliminată urinar este egală suma cantităților de sodiu şi potasiu eliminate, dacă aceste cantități se exprimă în miliechivalenți.

Diureticele sunt de asemenea în măsură să influențeze echilibrul acido-bazic prin influențarea excreției ionilor de hidrogen. Diureticele de ansă, prin accelerarea schimburilor Na^+/H^+ la nivelul tubului contort distal, cresc eliminarea urinară a ionilor de hidrogen acidifiind urina, ceea ce în cazuri extreme poate conduce la stări de alcaloză sistemică. De obicei, este o alcaloză hipocloremică asociată cu hipopotasemie deoarece apare la doze care determină şi creşterea eliminărilor urinare de potasiu şi clor. Inhibitoarele anhidrazei carbonice, invers, scad excreția urinară a ionilor de H^+ producând alcalinizarea urinii, ceea ce, în situații extreme, poate fi cauză de acidoză sistemică.

Dacă se administrează în mod regulat pe intervale relativ lungi de timp efectul diureticelor de ansă şi al tiazidelor poate diminua sau chiar să dispară. Această autolimitare în timp a efectului diuretic este datorată creşterii compensatorii a reabsorbției tubulare a sodiului, în bună măsură prin dezvoltarea unui hiperaldosteronism secundar. În aceste condiții efectul diureticelor de ansă şi al tiazidelor creşte considerabil dacă se asociază diuretice antialdosteronice pentru a combate hiperaldosteronismul secundar. Asocierea diureticelor de ansă sau tiazidelor cu diuretice antialdosteronice oferă de asemenea avantajul diminuării considerabile a riscurilor legate de dezechilibrele potasiului în organism. Diureticele de ansă şi tiazidele tind să scadă potasemia pe când diureticele antialdosteronice tind să o crească compensator. O altă modalitate de evitare a hiperaldosteronismului secundar este considerată administrarea discontinuă a diureticelor. Se apreciază în general că o pauză de 1-2 zile este în măsură să readucă secreția de aldosteron la valori normale. În acest sens există numeroase scheme terapeutice de administrare discontinuă a diureticelor aplicate în funcție de situația clinică. Se pot administra diureticele, spre exemplu, de 2 ori pe săptămână, o zi da una nu, sau 5 zile pe săptămână cu 2 zile de pauză. Această administrare discontinuă, în special de 2 ori pe săptămână, oferă în plus şi o creştere a aderenței bolnavului la tratament prin comoditatea administrării, ceea ce poate fi extrem de util în unele boli care necesită tratamente de foarte lungă durată, cum este spre exemplu hipertensiunea arterială..

Din punct de vedere farmacocinetic medicamentele diuretice de obicei se absorb bine din tubul digestiv, cu excepția diureticelor osmotice. Se elimină din organism pe cale urinară astfel încât pot realiza concentrații active în lumenul tubului renal şi astfel să acționeze asupra polului luminal al celulei tubulare. Timpul de înjumătățire este variabil de la un medicament la altul dar, de obicei, insuficiența renală îngreunează eliminarea medicamentului din organism.

43.1. Diureticele de ansă

Diureticele de ansă sunt medicamente care inhibă reabsorbția sării fără apă la nivelul întregii porțiuni ascendente a ansei Henle inhibând mecanismul de transport al grupelor de 4 ioni $Na^+K^+/2Cl^-$. Medicamentul prototip al acestei grupe este furosemidul.

Furosemidul este un diuretic al cărui efect este foarte intens, se produce cu o latență scurtă şi este de durată scurtă. Urina eliminată sub efectul acestui medicament este hipotonă, bogată în sodiu, potasiu, clor şi calciu, iar pH-ul urinar este acid. O doză obişnuită de furosemid de 40 mg administrată pe cale orală, la un bolnav hidratat normal, poate creşte de 5 ori volumul urinar şi cantitatea ionilor de sodiu şi clor eliminați prin urină în decurs de 4 ore. În prezența edemelor diureza poate creşte până la 10 l pe 24 de ore, uneori chiar mai mult. Efectul creşte cu doza după o relație doză/efect al cărei grafic are o pantă abruptă, şi pe un interval foarte larg de doze. Practic furosemidul se poate administra în doze cuprinse între 20 mg şi 2 g pe 24 de ore, dozele mari fiind utilizate desigur numai în cazurile care răspund foarte greu la medicament, altfel putând produce grave dezechilibre hidroelectrolitice şi chiar colaps. Efectul medicamentului începe la 20-60 de minute după administrarea orală şi la 3-15 minute după administrarea intravenoasă, este maxim după 2-3 ore în cazul administrării orale şi după 15-30 de minute în cazul administrării intravenoase şi durează aproximativ 4-6 ore după administrarea orală şi 2-5 ore după administrarea intravenoasă. De asemenea efectul diuretic al furosemidului se menține şi în stadii avansate de insuficiență renală, apreciindu-se că acesta este încă prezent la bolnavii al căror clearance al creatininei endogene este de 10 ml/min. Este posibil ca această eficacitate mare pe care o are furosemidul la bolnavii cu insuficiență renală avansată să fie corelată cu faptul că medicamentul creşte fluxul plasmatic renal. Nu se cunoaşte exact mecanismul prin care se produce acest fenomen dar el pare să implice unele prostaglandine şi are o oarecare importanță în producerea efectului diuretic în ansamblul său. Astfel medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, care inhibă sinteza de prostaglandine, scad uşor efectul diuretic al furosemidului.

Efectul diuretic foarte intens şi foarte rapid al furosemidului administrat intravenos face ca medicamentul să scadă brusc volemia şi tensiunea arterială ceea ce permite utilizarea medicamentului pentru tratamentul urgențelor hipertensive. Furosemidul administrat intravenos este unul din medicamentele de primă alegere pentru tratamentul crizei hipertensive. De asemenea, efectul său rapid şi intens permite utilizarea furosemidului administrat intravenos pentru tratamentul edemului pulmonar acut. În această condiție patologică medicamentul determină brusc scăderea presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare şi creşterea presiunii coloid osmotice a sângelui prin hemoconcentrație, ceea ce are drept consecință rezorbția revărsatului alveolar caracteristic edemului pulmonar acut. Se apreciază uneori că furosemidul este mai eficace decât digoxina administrată intravenos în tratamentul edemului

pulmonar acut. Totuşi, de obicei, cele două medicamente se asociază în tratamentul edemului pulmonar acut (dar nu în aceeaşi seringă) dacă nu exsită contraargumente pentru digoxină (spre exemplu, edemul pulmonar acut la bolnavii cu stenoză mitrală nu răspunde practic la digoxină, ci numai la furosemid).

Adminstrat pe cale orală efectul furosemidului este mai puţin brutal. Totuşi, uneori poate produce scăderi uşoare ale tensiunii arteriale resimţite de bolnav sub forma unor stări de leşin sau de neputere care uneori apar după fiecare doză în cursul unui tratament cronic. Şi în cazul administrării orale furosemidul determină însă o scădere a tensiunii arteriale dar aceasta se instalează lent, după 2-4 săptămâni de tratament, şi este probabil datorată în principal scăderii cantităţii de sodiu din organim. Aceasta face ca furosemidul administrat pe cale orală să fie unul din medicamentele antihipertensive de primă alegere pentru tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale. Se poate administra singur, ca tratament de primă intenţie, în formele uşoare de hipertensiune arterială, sau în diverse asociaţii antihipertensive, în formele moderate şi severe de boală. De asemenea furosemidul este indicat în tratamentul tuturor formelor de edem, cu excepţia edemului inflamator. Este util în tratamentul edemelor cardiace, hepatice sau renale. La bolnavii renali se poate utiliza chiar în stadii avansate de insuficienţă renală. Bolnavii cu insuficienţă renală necesită uneori doze mari de furosemid însă, iar în situaţii de insuficienţă renală acută se poate administra chiar în perfuzie intravenoasă în tentativa de a forţa reluarea diurezei. O altă indicaţie majoră a furosemidului o reprezintă tratamentul insuficienţei cardiace cronice. În această situaţie acţionează probabil prin depleţia organismului în sodiu şi scăderea volemiei cu micşorarea întoarcerii venoase astfel încât scade munca inimii, ameliorând astfel manifestările insuficienţei cardiace, în special edemele periferice şi dispneea. În fine furosemidul poate fi util uneori în tratamentul unor intoxicaţii medicamentoase când, prin creşterea diurezei, poate grăbi eliminarea toxicului din organism (cu condiţia ca toxicul să se elimine din organism prin excreţie urinară).

Efectul foarte intens face ca furosemidul, ca de altfel toate diureticele de ansă, să prezinte un important risc de dezechilibre electrolitice. Hipopotasemia este de obicei frecventă iar uneori poate fi gravă. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă, hipopotasemia poate agrava o intoxicaţie digitalică (furosemidul nu se administrează în intoxicaţia digitalică). Frecvent furosemidul impune suplimentarea aportului alimentar în potasiu, uneori fiind necesară chiar administrarea de clorură de potasiu ca medicament. La bolnavii în tratament discontinuu cu furosemid, dacă se impune administrarea de clorură de potasiu, este de preferat ca aceasta să se administreze în zilele în care nu se administrează furosemid. Este de preferat măsurarea periodică a potasemiei la bolnavii în tratament cronic cu furosemid. Alte dezechilibre electrolitice sunt

posibile dar apar mult mai rar. Este posibilă, spre exemplu, scăderea calcemiei şi agravarea unei eventuale tetanii latente. Foarte rar furosemidul poate determina de asemenea creşterea uricemiei (dar extrem de rar determină gută), sau a glicemiei. O reacţie adversă caracteristică furosemidului o reprezintă producerea unei surdităţi trecătoare sau definitive. Aceasta apare însă foarte rar şi numai la doze foarte mari, de obicei la bolnavii cu insuficienţă renală, care, pe de o parte necesită doze mari de furosemid, pe de altă parte elimină mai greu furosemidul din organism. Totuşi, se impune prudenţă în asocierea furosemidului cu alte medicamente care pot afecta auzul, cum sunt spre exemplu antibioticele aminoglicozidice.

Furosemidul se utilizează cel mai adesea ca tratament de urgenţă pentru edemul pulmonar acut şi pentru criza hipertensivă, când se administrează pe cale intravenoasă, sau ca tratament cronic pentru edeme, hipertensiune arterială sau insuficienţă cardiacă. În tratamentul cronic al edemelor, insuficienţei cardiace sau hipertensiunii arteriale se preferă de obicei diureticele cu eficacitate moderată, de tipul tiazidelor, care sunt în general mai bine suportate. Se apelează la furosemid cel mai adesea atunci cînd eficacitatea diureticelor cu activitate moderată nu este suficientă sau când bolnavii prezintă contraindicaţii pentru diureticele cu eficacitate moderată. Dozele obişnuite de furosemid sunt de 20 mg pentru o dată pe cale intravenoasă sau 40 mg pentru o dată pe cale orală. La nevoie aceste doze se cresc însă până la obţinerea răspunsului terapeutic scontat. În cazuri extreme de insuficienţă renală severă se poate ajunge până la 1-2 g furosemid pe zi administrate în perfuzie intravenoasă. În principiu disfuncţiile electrolitice sunt produse de intensitatea diurezei, nu de mărimea dozei. La doze mari creşte însă semnificativ riscul de surditate. Administrarea regulată, fără pauze, poate determina diminuarea intensităţii efectului diuretic în principal prin dezvoltarea unui hiperaldosteronism secundar. Asocierea de diuretice antialdosteronice creşte semnificativ efectul diuretic al furosemidului şi micşorează riscul dezechilibrelor potasiului. De obicei însă această asociere se evită, în principal datorită costurilor mari ale diureticelor antialdosteronice.

Alte diuretice de ansă au efecte foarte asemănătoare furosemidului şi sunt mai puţin utilizate. Ele diferă de furosemid în special prin potenţă, care poate să varieze foarte mult, cum este cazul **bumetanidului** care are o potenţă de 40 de ori mai mare decât a furosemidului, dar nu prin intensitatea de acţiune. Timpul de înjumătăţire este aproximativ acelaşi pentru toate diureticele de ansă, de regulă între 0,3 şi 1,5 ore, şi implicit durata efectului este comparabilă, cu excepţia **torsemidului** care are un timp de înjumătăţire lung de până la 6 ore şi implicit o durată de acţiune lungă. Unul din cele mai folosite diuretice de ansă, după furosemid, este **acidul etacrinic** care are o potenţă de aproximativ 0,7 din potenţa furosemidului (aproximativ asemănătoare furosemidului) şi un timp de înjumătăţire, şi implicit o durată a efectului, de asemenea asemănătoare furosemidului.

43.2. Diureticele tiazidice

Diureticele tiazidice cuprind un grup de medicamente cu structură de sulfonamide benzotiadiazinice, care inhibă reabsorbția sării fără apă la nivelul segmentului de diluție al ansei Henle ascendente, inhibând mecanismul simport de transport al grupelor de 2 ioni, Na^+/Cl^-. Ele au un efect diuretic moderat, care se instalează cu o latență relativ mare şi persistă pe o perioadă relativ lungă de timp. Urina eliminată sub efectul acestor medicamente este hiperosmolară sau cu osmolaritate normală, bogată în sodiu, potasiu, clor, dar săracă în calciu, iar pH-ul urinar este acid pentru dozele mici şi alcalin pentru dozele mari. Hiperosmolaritatea urinii eliminate sub efectul tiazidelor se explică prin inhibarea procesului de diluție la nivelul porțiunii terminale a ansei Henle ascendente. La doze mici urina are pH acid prin stimularea schimburilor Na^+/H^+ în tubul contort distal ca urmare a creşterii concentrației ionilor de sodiu în lumenul tubular (la fel ca în cazul diureticelor de ansă), dar la doze mari tiazidele inhibă anhidraza carbonică, ceea ce explică alcalinizarea urinii produsă de aceste doze (tiazidele au apărut ca urmare a eforturilor de a dezvolta inhibitoare ale anhidrazei carbonice cu mare potență diuretică). Tiazidele diferă între ele din punct de vedere al potenței şi al duratei efectului dar nu diferă din punct de vedere al intensității de acțiune. O doză obişnuită de tiazide administrată pe cale orală, la un bolnav hidratat normal, poate creşte de 3 ori volumul urinar şi cantitatea ionilor de sodiu şi clor eliminați prin urină. Efectul medicamentului începe la 1-2 ore de la administrare şi se menține 8-12 ore în funcție de preparat, uneori chiar 24 de ore. Efectul diuretic al tiazidelor scade foarte mult în condiții de insuficiență renală apreciindu-se că dispare la un clearance al creatininei endogene mai mic de 30 ml/min., posibil prin scăderea filtrării glomerulare, iar insuficiența renală se poate chiar agrava.

Efectul moderat şi instalat relativ lent face ca tiazidele să nu poată fi utilizate ca tratament de urgență. În administrare cronică însă ele sunt medicamente utile în tratamentul edemelor cardiace, renale, sau hepatice, al insuficienței cardiace sau al hipertensiunii arteriale cronice, situații în care intervin practic asemănător diureticelor de ansă. În insuficiența cardiacă şi, mai ales în hipertensiunea arterială, are probabil importanță şi faptul că tiazidele prezintă un efect vasodilatator musculotrop. Acest efect vasodilatator pare să fie un efect de clasă al tiazidelor dar este foarte variabil de la o tiazidă la alta în raport cu efectul diuretic. Pentru hidroclorotiazidă este considerat slab la dozele diuretice, pe când pentru diazoxid este extrem de intens la doze la care efectul diuretic practic nu se manifestă. În afara acestor indicații tipice pentru un diuretic, tiazidele pot fi utile şi pentru alte indicații particulare. Scăderea eliminării urinare a calciului permite utilizarea tiazidelor pentru profilaxia calculozei renale calcice recurente. Faptul că inhibă procesul de diluare a urinii şi determină eliminarea unei urini hiperosmolare, permite utilizarea acestor diuretice ca adjuvanți în tratamentul diabetului insipid.

La fel cu diureticele de ansă şi tiazidele pot produce fenomene de hipopotasemie însă de obicei acestea apar mai rar şi sunt de intensitate mai slabă. În ceea ce priveşte homeostazia calciului, aceasta este influenţată de tiazide invers decât în cazul diureticelor de ansă. Tiazidele pot creşte calcemia. Scăderea tensiunii anteriale produsă de tiazide se instalează întotdeauna lent, în general în 2-4 săptămâni de tratament, probabil în primul rând ca urmare a spolierii organismului în sodiu, astfel încât, spre deosebire de diureticele de ansă, tiazidele nu produc fenomene de hipovolemie cu hipotensiune arterială acută şi stări de leşin sau de neputere. În schimb, tiazidele pot creşte uricemia, agravând starea bolnavilor cu gută, pot creşte glicemia, agravând starea bolnavilor diabetici, şi, după cum s-a arătat mai sus, nu sunt eficace la bolnavii cu insuficienţă renală şi pot chiar să agraveze insuficienţa renală.

În general, tiazidele sunt considerate mai bine suportate decât diureticele de ansă, astfel încât sunt considerate diureticele de primă alegere pentru tratamentul edemelor, insuficienţei cardiace şi hipertensiunii arteriale comparativ cu diureticele de ansă (în tratamentul diabetului insipid şi calculozei renale calcice recurente, comparaţia tiazidelor cu diureticele de ansă nu îşi are rostul). De regulă, se apelează la diuretice de ansă numai în urgenţe (criză hipertensivă, edem pulmonar acut), dacă tiazidele s-au dovedit nesatisfăcătoare prin severitatea bolii, sau dacă bolnavul prezintă contraindicaţii pentru tiazide (gută, diabet zaharat, insuficienţă renală). În caz de eficacitate necorespunzătoare există şi posibilitatea asocierii diureticelor tiazidice cu diuretice de ansă. Efectul asocierii lor este probabil cel puţin aditiv, cele două grupe de medicamente inhibând cele două mecanisme simport de reabsorbţie a sării fără apă la nivelul ansei Henle ascendente, mecanismul de reabsorbţie a grupelor de 4 ioni – $Na^+K^+/2Cl^-$ – în cazul diureticelor de ansă şi mecanismul de reabsorbţie a grupelor de 2 ioni – Na^+/Cl^- – în cazul tiazidelor. La fel ca în cazul diureticelor de ansă, efectul diureticelor tiazidice poate să scadă în timp prin apariţia fenomenelor de hiperaldosteronism secundar. În aceste condiţii, asocierea tiazidelor cu diuretice antialdosteronice poate creşte semnificativ efectul diuretic. Apare de asemenea logică şi tripla asociere de medicamente diuretice – tiazide, diuretice de ansă, diuretice antialdosteronice. De obicei, însă, secvenţialitatea evoluţiei tratamentului diuretic în funcţie de eficacitatea acestuia comportă 3 etape. Într-o primă etapă se administrează un diuretic tiazidic, într-o a doua etapă se înlocuieşte diureticul tiazidic cu un diuretic de ansă, de obicei furosemid, iar într-o a treia etapă se asociază un diuretic antialdosteronic, de obicei spironolactonă, la furosemid. Asocierile diureticelor tiazidice cu diuretice antialdosteronice sau cu diuretice de ansă sunt puţin utilizate în practica terapeutică curentă.

Una din cele mai utilizate tiazide este **hidroclorotiazida** (nefrix) care are ca unitate de doză 25 mg, efectul începe după o oră de la administrare este maxim după 2-4 ore şi se menţine 8-12 ore. O altă tiazidă relativ frecvent folosită este **butizida** care are ca unitate de doză 5 mg, având deci potenţă mai

mare, restul parametrilor fiind aceiaşi ca în cazul hidroclorotiazidei. **Ciclotiazida** şi **politiazida** au un efect prelungit în jur de 24 de ore.

În ultima vreme au apărut o serie de medicamente diuretice a căror structură chimică nu este tiazidică dar care au toate proprietăţile diuretice ale tiazidelor, inclusiv mecanismul de acţiune. Aceste medicamente sunt numite uneori false tiazide, alteori sunt considerate diuretice de tip tiazidic, iar alteori sunt considerate pur şi simplu tiazide, deşi au altă structură chimică. Principala lor diferenţă farmacologică faţă de tiazidele adevărate este durata lungă a efectului diuretic la care se adaugă, uneori, un efect vasodilatator mai intens decât al tiazidelor utilizate ca diuretice. Astfel sunt **clortalidona, clopamida, indapamida** ş.a., a căror durată de acţiune este mai lungă de 24 de ore. Aceste medicamente sunt considerate de preferat în tratamentul de fond al hipertensiunii arteriale atât prin durata lungă a efectului cât şi prin intensitatea efectului vasodilatator. Pentru indapamidă se consideră spre exemplu că la dozele obişnuite (2,5 mg) acţionează în hipertensiunea arterială în principal prin vasodilataţie şi numai la doze mai mari, impuse de evoluţia bolii, se adaugă un efect diuretic tipic tiazidic, la efectul vasodilatator.

43.3. Diureticele antialdosteronice

Diureticele antialdosteronice cuprind un grup de medicamente care inhibă reabsorbţia ionilor de sodiu prin schimb cu ionii de potasiu sau hidrogen, la nivelul tubului contort distal. Ele au un efect diuretic slab, care se instalează cu o latenţă foarte mare şi persistă pe o perioadă foarte lungă de timp. Urina eliminată sub efectul acestor medicamente este bogată în sodiu şi clor, dar săracă în potasiu, iar pH-ul urinar este alcalin. Efectul diuretic este slab, se instalează cu o latenţă de 3-4 zile şi persistă 2-3 zile. Intensitatea efectului diuretic al acestor medicamente creşte însă semnificativ în cazul creşterii cantităţii de aldosteron din organism.

Unele din aceste diuretice blochează receptorii pentru aldosteron, acţionând ca antagonişti competitivi ai aldosteronului căruia îi inhibă în acest fel activitatea. Ele nu au efect în lipsa aldosteronului dar efectul lor creşte foarte mult cu creşterea cantităţii de aldosteron din organism. Astfel este spironolactona. Alte diuretice din acest grup, cum sunt triamterenul şi amiloridul au efect invers aldosteronului. La nivelul tubului contort distal reabsorţia sodiului se face prin traversarea membranei polului luminal al celulei tubulare de către ionii de sodiu, prin intermediul unor canale ionice pentru sodiu, sub influenţa gradientului electrochimic transmembranar. Acest influx pasiv de sodiu modifică potenţialul electric transmembranar de asemenea natură (depolarizează parţial celula tubulară) încât favorizează efluxul ionilor de potasiu şi de hidrogen, în acest fel având loc schimburile ionice între sodiu pe de o parte, şi potasiu şi hidrogen pe de altă parte. Triamterenul şi amiloridul blochează aceste canale de sodiu ceea ce scade atât reabsorbţia tubulară a sodiului, cât şi eliminarea potenţial-dependentă a ionilor de potasiu şi hidrogen.

Efectul lor este slab în mod obişnuit, este prezent şi în lipsa aldosteronului, dar creşte mult cu creşterea cantităţii de aldosteron din organism.

Diureticele antialdosteronice se utilizează în cazul stărilor de hiperaldosteronism. În hiperaldosteronismul primar (boala Conn) se utilizează în monoterapie şi se preferă spironolactona. Hiperaldosteronismul secundar poate fi datorat fie unor anumite boli, cum ar fi ciroza hepatică sau sindromul nefrotic, fie poate fi dezvoltat de administrarea de diuretice de ansă sau de diuretice tiazidice. În această situaţie de obicei diureticele antialdosteronice se asociază diureticelor tiazidice, dar mai ales diureticelor de ansă, în special furosemidului.

Principala reacţie adversă produsă de diureticele antialdosteronice este hiperpotasemia. Este mai frecventă dacă aceste diuretice se asociază între ele sau cu administrarea de clorură de potasiu.

Cel mai folosit diuretic antialdosteronic este **spironolactona** care se administrează pe cale orală în doze de 10-50 mg pe zi de obicei repartizate în 1-4 prize. În afară de riscul de hiperpotasemie medicamentul poate produce rar ginecomastie şi impotenţă sexuală la bărbaţi, sau tulburări menstruale la femei. **Canrenoatul de potasiu** poate fi considerat o formă injectabilă de spironolactonă având exact aceleaşi proprietăţi cu aceasta. **Triamterenul** şi **amiloridul** se comportă similar spironolactonei având aceleaşi indicaţii cu aceasta.

43.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice

Principalul diuretic inhibitor al anhidrazei carbonice este **acetazolamida**. Inhibând anhidraza carbonică scade formarea de acid carbonic din bioxid de carbon şi apă, ceea ce are drept consecinţă scăderea disponibilului de ioni de hidrogen (produşi prin disocierea acidului carbonic) pentru schimburile Na^+/ H^+ de la nivelul tubului contort distal şi, în mai mică măsură, la nivelul tubului contort proximal. Efectul diuretic este slab, deoarece importanţa acestor schimburi este redusă din punct de vedere cantitativ (raportat la totalitatea ionilor de sodiu reabsorbiţi tubular), dar prin scăderea eliminării ionilor de H^+ creşte pH-ul urinar, urina devenind alcalină. Acetazolamida se utilizezează puţin ca diuretic. Este utilă în situaţii selecţionate în care este nevoie de alcalinizarea urinii, poate fi utilă în criza acută de glaucom şi uneori în tratamentul micului rău epileptic.

43.5. Diureticele osmotice

Diureticele osmotice sunt substanţe coloid-osmotice care nu traversează pereţii capilarelor sanguine în general (sunt reţinute în patul vascular) dar filtrează glomerular, nu se reabsorb tubular şi se elimină ca atare prin urină împreună cu echivalentul osmotic de apă. Probabil efectul maxim se exercită

la nivelul tubului colector unde micşorează diferenţa de presiune coloid-osmotică între lumenul tubului colector şi medulara renală.

Cel mai important medicament din această grupă este **manitolul**. Administrat în perfuzie intravenoasă el este reţinut în patul vascular, unde prin creşterea presiunii coloid-osmotice a sângelui, extrage apa din ţesuturi fiind deosebit de util în reducerea unor edeme de mare importanţă, cum ar fi edemul cerebral, sau în reducerea presiunii intraoculare în criza de glaucom acut. Medicamentul filtrează glomerular şi reţine echivalentul osmotic de apă în intreg tubul renal. Aceasta permite menţinerea funcţionalităţii nefronilor în stadii avansate de insuficienţă renală acută. Prin acest mecanism manitolul împiedică evoluţia nefavorabilă a bolnavilor cu insuficienţă renală acută. Totuşi, în caz de insuficienţă renală, medicamentul se elimină puţin prin rinichi, rămânând în patul vascular împreună cu echivalentul osmotic de apă ceea ce creşte semnificativ volemia, putând fi cauză de hipertensiune arterială, decompensarea unei insuficienţe cardiace, chiar edem pulmonar acut. Se administrează de obicei la bolnavii cu edem cerebral, criză acută de glaucom, şi necesită foarte multă prudenţă la bolnavii hipertensivi şi la cei cu insuficienţă cardiacă pe care o poate decompensa, inclusiv până la declanşarea unui edem pulmonar acut. La bolnavii cu insuficienţă renală acută previn agravarea bolii dar necesită multă prudenţă prin riscul crescut de hipertensiune arterială, decompensarea unei insuficienţe cardiace chiar declanşarea unui edem pulmonar acut.

În afară de manitol se mai pot utiliza şi alte diuretice osmotice cum ar fi **ureea** sau **izosorbidul** care au avantajul că se pot administra pe cale orală, dar efectul lor este mai lent şi de intensitate mai mică.

44. Antidiureticele

Diabetul insipid este caracterizat prin diureză apoasă excesivă şi polidipsie, care apar din cauza incapacităţii rinichiului de a dilua urina. Tratamentul medicamentos constă în administrarea de vasopresină, sau alte preparate hormonale asemănătoare. Diureticele tiazidice, clorpropamida, clofibratul, carbamazepina pot fi uneori utile.

44.1. Vasopresina

Vasopresina sau hormonul antidiuretic este o nonapeptidă secretată de neurohipofiză. Stimulii majori ai secreţiei de vasopresină sunt hiperosmolaritatea plasmei şi hipovolemia. În condiţii de deshidratare sau de hipovolemie, concentraţia plasmatică a hormonului creşte; stimularea parasimpatică şi a receptorilor beta-adrenergici determină eliberarea hormonului, stimularea receptorilor alfa-adrenergici o inhibă.

Vasopresina acţionează predominant la nivelul rinichiului, determinând reabsorbţia apei şi concentrarea urinii. Prostaglandinele, care se formează în interstiţiul medular, exercită un control inhibitor asupra acţiunii renale a hormonului. Efectul antidiuretic este favorizat de blocantele sintezei prostaglandinelor - inhibitori ai ciclooxigenazei.

În afara acţiunii renale, dozele mari de vasopresină cresc presiunea arterială prin vasoconstricţie generalizată. Efectul se datoreşte stimulării directe a musculaturii netede vasculare. La nivelul inimii vasoconstricţia coronariană poate determina fenomene ischemice – cardiopatia ischemică severă şi infarctul miocardic constituie contraindicaţii. De asemenea, pot fi favorizate aritmiile. Musculatura netedă digestivă este stimulată, cu creşterea consecutivă a peristaltismului intestinal – efect care poate fi util pentru combaterea distensiei abdominale şi în ileusul postoperator.

Vasopresina administrată oral este inactivată în tubul digestiv sub influenţa enzimelor proteolitice. După injectarea intravenoasă este repede inactivată, mai ales la nivelul rinichiului, prin intervenţia unor peptidaze. Timpul de înjumătăţire este de circa 20 minute.

Vasopresina acţionează la nivelul unor receptori specifici – receptori V – care au două subtipuri: V_1 şi V_2. Stimularea receptorilor V_2 de la nivelul

celulelor epiteliului tubilor renali activează adenilat ciclaza, cu creşterea disponibilului de AMPc şi activarea unor protein-kinaze care determină modificări ale membranei luminale şi creşterea permeabilităţii pentru apă a tubilor colectori. Receptorii V_1 se găsesc la nivelul musculaturii netede vasculare; stimularea lor determină activarea sistemului mesager secund fosfatidilinozitol/Ca^{2+}, favorizând acţiunea vasoconstrictoare.

Hipersecreţia de vasopresină se poate datora fie stimulării sistemului hipotalamo-hipofizar, fie producerii ectopice a hormonului, în unele cazuri de cancer pulmonar. Retenţia de apă şi hiponatriemia de diluţie, consecutive, impun limitarea ingestiei de apă, eventual administrarea unui mineralcorticoid.

Pulberea de retrohipofiză, obţinută din hipofiza de bovine, se administrează în prize nazale, câte 10-50 mg la fiecare 4-8 ore (1 mg = o unitate). Eficacitatea este slabă şi inegală. Poate provoca iritaţia mucoasei nazale, rinită alergică, astm bronşic, fenomene de alveolită şi fibroză pulmonară.

Vasopresina utilizată terapeutic poate fi de origine naturală (extract din hipofiza de bovine şi porcine) şi constă dintr-un amestec de 8-arginin şi 8-lizin vasopresină. Există şi preparate de vasopresină obţinută prin sinteză care conţin 8-arginin vasopresină (pitressin).

Se foloseşte ca preparat de depozit, util în diabetul insipid central cu evoluţie cronică. Doza obişnuită, de 1,5-5 u., inhibă diureza după 2-4 ore, efectul menţinându-se 1-3 zile. Injectarea la intervale prea mici poate favoriza intoxicaţia cu apă, prin sumarea efectului dozelor succesive. Poate provoca dureri abdominale (prin spasme intestinale sau uterine), greaţă, tenesme. Rareori se produce creşterea presiunii arteriale. Vasoconstricţia coronariană se manifestă la doze mari însă boala coronariană poate fi agravată chiar la doze mici.

Lipresina se foloseşte în spray-uri pentru inhalaţie nazală. Efectul, de scurtă durată – se menţine 3-4 ore – impune administrarea a 4-6 doze/zi, ultima imediat înainte de culcare. Este de ales în formele grave de diabet insipid. Ca reacţii adverse au fost semnalate crampe abdominale, cefalee şi, pentru dozele mari, hipertensiune arterială. Reacţiile alergice sunt rare. Local se poate produce uscăciunea mucoasei şi senzaţie de înţepături. Este contraindicată la coronarieni. Lipresina în soluţie injectabilă este recomandată pentru combaterea ileusului paralitic.

Desmopresina diacetat, un analog al vasopresinei, este actualmente considerată ca medicament de elecţie în tratamentul diabetului insipid central. Efectul antidiuretic este selectiv, corespunzător unei afinităţi specifice faţă de receptorii V_2. Introdusă în instilaţie nazală ca soluţie apoasă sau inhalată sub formă de spray, are efect antidiuretic intens şi de lungă durată – se instalează într-o oră şi se menţine 8-24 ore. Administrarea pe cale orală poate realiza beneficii la copiii cu enuresis. Rareori survin cefalee, greaţă, crampe abdominale, congestie nazală.

44.2. Alte medicamente utile in tratamentul diabetului insipid

Hidroclorotiazida, ca şi alte diuretice tiazidice, provoacă concentrarea urinii, micşorând reabsorbţia sării din segmentul terminal, cortical, al porţiunii ascendente a ansei Henle, cu împiedicarea consecutivă a procesului de diluare a urinii. (a se vedea 43. Diureticele). Este de ales în cazurile de diabet insipid central care nu pot fi tratate cu preparate de vasopresină (coronarieni, bolnavi cu alergie la hormon). Efectele nedorite sunt cele obişnuite tratamentului îndelungat cu tiazide – îndeosebi hipokaliemie şi hiperuricemie.

Clorpropamida, o sulfamidă antidiabetică, stimulează secreţia de vasopresină şi favorizează acţiunea asupra rinichiului. Este avantajoasă în cazuri de diabet insipid central incomplet cu hipernatriemie. Dozele mari pot fi cauză de reacţii hipoglicemice.

45. Antiastmaticele

În această grupă terapeutică sunt cuprinse substanțe utile în tratamentul profilactic sau curativ al crizelor de astm bronşic fiind utile, în măsură diferită, pentru controlul variatelor forme clinice de astm bronşic (astm intrinsec, astm extrinsec, astm mixt, sindroame astmatice).

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

În producerea şi menținerea la nivel respirator a inflamației, bronhospasmului precum şi a hipersecreției bronşice vâscoase (componente incriminate în astmul bronşic) intervin factori patogeni multipli: aglomerare de celule inflamatorii diverse şi chimicale produse de acestea, leziuni epiteliale, permeabilitate crescută a capilarelor, dezechilibre neurovegetative.

Printre autacoizii formați sau eliberați din diferite celule inflamatorii la nivel bronşic care au un rol important în menținerea inflamației şi producerea branhospasmului se pot enumera: histamina, prostanoizii (prostaciclina, prostaglandinele E, tromboxanul), leucotrienele (LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4), factorul de agregare plachetar (PAF), ş.a.

În ceea ce priveşte dezechilibrele vegetative incriminate în fiziopatologia astmului, musculatura netedă bronşică este influențată atât colinergic cât şi adrenergic. Influențele adrenergice sunt datorate predominant adrenalinei circulante (musculatura bronşică este slab inervată simpatic) care prin intermediul receptorilor β_2 produce bronhodilatație. Influențele colinergice care sunt predominant vagale prin intermediul receptorilor colinergici de tip M, determină bronhoconstricție şi hipersecreție bronşică şi presupun, în principal, reflexe locale cu punct de plecare traheobronşic. Reflexele parasimpatice sunt importante mai ales la astmaticii cu hipertonie vagală. Pe lângă mecanismele adrenergice şi colinergice, mecanisme nervoase peptidergice care folosesc ca neurotransmițători peptida intestinală vasoactivă, substanța P, şi poate şi alte neuropeptide, intervin în controlul activității musculaturii netede şi al activității

secretorii la nivel bronşic. Importanţa unor astefel de circuite de control este însă incertă în etiopatogenia astmului bronşic.

La bolnavii cu astm bronşic au fost descrise un deficit al receptorilor adrenergici β_2 la nivelul bronhiilor, o eliberare inadecvată a adrenalinei, o hipertonie vagală precum şi o modificare a raporturilor între diferiţi mesageri secunzi, mai ales în ceea ce priveşte nucleotizii ciclici (raportul AMP_c/GMP_c este deviat în favoarea GMP_c).

Actual în tratamentul astmului bronşic se folosesc mai ales substanţe cu acţiune bronhodilatatoare şi substanţe cu acţiune antiinflamatoare la nivel bronşic. Pe lângă astfel de substanţe în astmul bronşic, în funcţie de situaţia clinică, mai pot fi utile diferite măsuri terapeutice: evitarea expunerii la stimuli declanşatori, desensibilizarea specifică, administrarea de antibiotice, administrarea de expectorante, oxigenoterapia, combaterea dezechilibrelor acidobazice (acidozei).

Substanţele cu acţiune bronhodilatatoare folosite actual pot fi împărţite, după mecanismul de acţiune, în: bronhodilatatoare simpatomimetice, bronhodilatatoare parasimpatolitice şi bronhodilatatoare musculotrope. Cu acţiune antiinflamatoare în tratamentul astmului bronşic se folosesc în principal glucocorticoizii. În profilaxia crizelor de astm bronşic se folosesc inhibitori ai degranulării mastocitelor. La aceste grupe terapeutice se mai adaugă antagoniştii receptorilor pentru leucotriene şi inhibitorii de lipooxigenază.

Blocantele canalelor calciului, compuşi care eliberează oxid nitric sau compuşi care deshid canalele de potasiu sunt actual în studiu privind posibile efecte bronhodilatatoare.

45.1. Simpatomimeticele bronhodilatatoare

Simpatomimeticele sunt printre cele mai active substanţe în tratamentul şi pentru profilaxia crizelor de astm bronşic. Asemenea compuşi sunt incluşi în majoritatea schemelor de tratament antiastmatic.

Beneficiul terapeutic în astmul bronşic este datorat în principal stimulării receptorilor β_2 adrenergici care provoacă bronhodilataţie. Tot la nivel pulmonar stimularea β_2 adrenergică mai produce: creşterea clearance-ului mucociliar, inhibarea neurotransmisiei colinergice, menţinerea integrităţii vaselor mici precum şi inhibarea degranulării mastocitelor. Este împiedicată formarea şi/ sau eliberarea de histamină, leucotriene, prostaglandine din mastocite, bazofile şi posibil din alte celule pulmonare. Aceste acţiuni nu influenţează însă semnificativ inflamaţia cronică de fond.

Efectele $beta_2$-adrenergice sunt produse ca urmare a stimulării adenilat-ciclazei şi creşterii consecutive a APM_c intracelular. Adenilatul ciclic prin intermediul unei proteinkinaze creşte activitatea Na^+, K^+ – ATP-azei membranare şi scade nivelul de Na^+ citoplasmatic. Consecutiv este activat schimbul Na^+/Ca^{2+}, cu micşorarea disponibilului de Ca^{2+} intracelular. Scăderea Ca^{2+}

intracelular ducând la relaxarea musculaturii netede bronşice şi la inhibarea degranulării mastocitelor.

Stimularea α adrenergică, produsă de simpatomimeticele neselective, cu vasoconstricţie şi descongestionarea mucoasei, de asemenea poate fi utilă în astm, contribuind la dezobstruarea bronhiilor. Efectul bronhoconstrictor α adrenergic al simpatomimeticelor neselective este nesemnificativ (la nivelul bronhiilor receptorii β_2 sunt predominanţi).

În condiţii clinice β_2 stimularea poate înlătura criza astmatică, poate împiedica producerea crizelor previzibile şi realizează profilaxia de durată a crizelor de astm bronşic, micşorând intensitatea şi frecvenţa acestora. Probele spirometrice şi ventilaţia sunt ameliorate, presiunea CO_2 în sângele arterial scade.

Simpatomimeticele folosite ca antiastmatice prezintă afinităţi diferite pentru receptorii adrenergici. Sunt folosite simpatomimetice cu acţiuni α şi β adrenergice - de felul adrenalinei -, cu acţiuni beta, dar lipsite de acţiuni alfa – de exemplu izoprenalina – sau agonişti β_2 selectivi – de exemplu salbutamol, fenoterol, etc. – acestea din urmă au avantajul unui risc redus de reacţii adverse.

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

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

Administrarea inhalatorie poate fi utilă atât curativ cât şi profilactic, contribuie la bronhoselectivitate şi micşorează importanţa reacţiilor adverse sistemice. Acesta reprezintă modul cel mai frecvent de administrare a β_2 simpatomimeticelor. Se pot folosi: aerosoli presurizaţi dozaţi, dispozitive cu pulbere uscată sau dispozitive de aerosolizare (nebulizare). Cele mai larg utilizate sunt flacoanele presutizate dozate conţinând substanţa activă micronizată în particule de 1 – 5 μm (particulele mai mari se depun la nivelul orofaringelui şi sunt înghiţite iar cele mai mici nu se depun la nivel bronşic şi sunt expirate). Pentru un beneficiu terapeutic maxim, pentru evitarea supradozării acute şi dezvoltarea toleranţei în condiţii cronice folosirea flacoanelor presurizate dozate trebuie făcută corect (se agită energic flaconul înainte de întrebuinţare; se scoate capacul de protecţie a piesei bucale; se ţine piesa bucală a inhalatorului la 4 cm în faţa gurii deschise; se expiră lent şi complet, apoi se inspiră lent şi, la mijlocul inspirului, se descarcă inhalatorul, continuând inspirul; la sfârşitul inspiraţiei se opreşte respiraţia timp de 8-10 secunde, după care se expiră lent pe nas; se pune capacul de protecţie a piesei bucale).

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

Administrarea internă poate fi utilă în cazul unui tratament profilactic de durată al crizelor de astm, mai ales la copii mici sau când aesrosolii nu pot fi utilizați. În acest caz efectul se instalează mai lent dar este de durată mai lungă. Dezavantajul principal este reprezentat de riscul mai mare de reacții adverse comparativ cu aerosolii (concentrațiile plasmatice realizate sunt mult mai mari ceea ce poate duce la pierderea β_2 selectivității).

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

Folosirea simpatomimeticelor în tratamentul astmului poate duce la apariția unor reacții adverse. Numărul, frecvența și intensitatea acestora este cu atât mai mare cu cât substanța folosită are un grad mai mic de selectivitate pentru receptorii β_2 adrenergici. După cum s-a mai arătat, calea de administrare a compusului are și ea importanță în ceea ce privește producerea reacțiilor adverse.

Simpatomimeticele pot produce: vasoconstricție și hipertensiune arterială (efecte α adrenergice), stimulare cardiacă cu tahiaritmii, palpitații și crize anginoase (efecte β_1 adrenergice), vasodilatație, relaxarea uterului, stimularea mușchilor striați, creșterea glicemiei (efecte β_2 adrenergice). De asemenea, simpatomimeticele pot produce stimulare psihomotorie cu anxietate și nervozitate de natură β adrenergică. Cefaleea, amețelile sau tremorul fin al degetelor mâinii sunt alte reacții adverse ce pot fi produse de simpatomimetice care uneori pot fi supărătoare.

Simpatomimeticele β_2 selective sunt mult mai bine suportate prin lipsa reacțiilor adverse caracteristice simpatomimeticelor neselective și mediate prin receptori α și β_1 adrenergici. Totuși, și simpatomimeticele β_2 selective pot produce un grad de stimulare cardiacă, probabil datorită creșterii reflexe a tonusului simpatoadrenergic ca urmare a vasodilatației sistemice β_2 adrenergice. Aceste reacții adverse sistemice sunt mult mai slabe în cazul administrării pe cale inhalatorie, situație în care nivelele sistemice de simpatomimetic sunt foarte joase. Practic cele mai frecvente reacții adverse ale simpatomimeticelor β_2 selective administrate sitemic sau administrate inhalator în doze mari sunt tremorul extremităților și creșterea excitabilității sistemului nervos central.

O problemă a tratamentului cronic cu β_2 stimulante este reprezentată de diminuarea duratei efecteului bronhodilatator în timp, mai puțin micșorarea intensității acestuia. Toleranța se datorește, în principal,

micşorării cantităţii de receptori adrenergici prin inhibarea sintezei acestora (fenomen de "down regulation"). Cortizonii refac cu repeziciune (în 6-8 ore) această reactivitate.

La unii bolnavi cu astm administrarea de simpatomimetice, mai ales cele selective, poate determina iniţial micşorarea saturării în oxigen a sângelui arterial. Acest efect nedorit este consecinţa dezechilibrului între ventilaţie şi perfuzie – arteriolele, dilatate prin acţiunea beta2-adrenergică, furnizează o cantitate sporită de sânge alveolelor, încă insuficient ventilate, dacă bronhodilataţia nu este suficient de operantă (crize severe).

Prezenţa tahiaritmiilor, anginei pectorale, infarctului miocardic, hipertensiunii arteriale, a hipertiroidismului, a diabetului zaharat la bolnavii astmatici necesită prudenţă în administrare sau contraindică administrarea simpatomimeticelor. Vârstnicii reprezintă, de asemenea, o categorie socială la care aceste substanţe trebuiesc administrate cu precauţie.

Simpatomimeticele antiastmatice folosite actual fac parte în principal din trei grupe structurale: catecolamine, rezorcinoli şi saligenine.

De asemenea mărimea substituenţilor de la gruparea amino sunt importanţi pentru acţiunea asupra diferiţilor receptori adrenergici. Creşterea dimensiunii substituentului determină creşterea selectivităţii pentru receptorii β sau β_2 adrenergici.

Catecolaminele – adrenalina, izoprenalina, – datorită caracterului polar al substituenţilor, trec greu prin membrane (absorbţia intestinală este slabă, trec puţin bariera hematoencefalică). Administrate intern catecolaminele sunt în mare parte inactivate prin sulfatare în intestin, iar cantitatea mică absorbită este practic în totalitate degradată prin metilare la gruparea oxidril din poziţia 3. Aceasta explică ineficacitatea căii orale. Durata de acţiune este scurtă atât pentru adrenalina injectată cât şi pentru preparatele introduse prin inhalaţie, datorită inactivării în organism prin captare tisulară şi metabolizare de către COMT şi MAO.

Rezorcinolii - orciprenalina, terbutalina, fenoterolul; prezintă 2 grupări oxidril substituite în poziţia 3 şi 5 a nucleului benzenic – au selectivitate mai mare pentru receptorii β_2. Molecula este mai stabilă ceea ce face ca disponibilitatea după administrare orală să fie mai bună şi prelungeşte durata efectului.

Saligeninele – salbutamol, prezintă un substituent $-CH_2OH$ în poziţia 3 şi o grupare -OH în poziţia 4. Au acţiuni β_2 adrenergice intense. Molecula este stabilă, ceea ce conferă posibilitatea administrării orale şi prelungeşte efectul.

Compuşii catecolaminici sunt actual puţin folosiţi în astmul bronşic, deoarece spectrul farmacodinamic este prea larg, efectul este de scurtă durată şi riscul reacţiilor adverse este mare.

Stimulantele β_2 adrenergice sunt larg utilizate, mai ales în administrare prin inhalaţie. Compuşii cu efect de durată medie sunt avantajoşi în astmul

uşor sau moderat ca tratament curativ al crizelor şi profilaxia crizelor previzibile. Cei cu efect de lungă durată (salmeterol) sunt recomandaţi la bolnavii cu astm moderat sau sever, în administrare zilnică, completând la nevoie (pentru oprirea crizei) cu un β_2 stimulant cu efect de durată medie.

Adrenalina (epinefrina) se foloseşte pentru tratamentul de urgenţă al crizei astmatice injectabil subcutanat, 0,2-0,3 ml din soluţia 1‰. Se poate administra şi în aerosoli (soluţie 1%). În ambele situaţii efectul se instalează rapid şi este de durată scurtă.

Izoprenalina - catecolamină de sinteză cu acţiuni predominant beta-adrenergice – administrată inhalator (0,1 mg/doză – 3 – 4 doze/zi) sau sublingual (10 mg o dată) poate fi folosită ca tratament simptomatic al crizei astmatice sau al altor situaţii de bronhospasm (în bronşite, bronşiectazie cu emfizem). Efectul survine rapid în cazul administrării inhalatorii, ceva mai lent pentru administrarea sublinguală, şi durează 1/2-2 ore. Administrată sublingual se absoarbe inegal şi limitat.

Orciprenalina (analogul rezorcinol al izoprenalinei) are un efect mai durabil. Este folosită pentru profilaxia crizelor, administrată inhalator (1-2 pufuri de 3 ori/zi). Beneficiul terapeutic survine rapid şi se menţine 3-4 ore. Se poate administra şi intern (efectul apare după 15-30 minute şi durează circa 4 ore).

Terbutalina (analog terţiar al orciprenalinei) are o β_2 selectivitate mai mare şi efect ceva mai durabil. Se poate administra inhalator (1 – 2 pufuri de 3 – 4 ori/zi), efectul se instalează după 5-30 minute şi durează 3-6 ore. În cazul administrării orale (2,5 mg de 3-4 ori/zi) efectul apare după 1/2 oră şi durează 4-8 ore. Administrată injectabil subcutanat (0,24 mg/doză) efectul se evidenţiază după 6-15 minute şi se menţine 1,5-4 ore. Administrată inhalator este indicată pentru tratamentul şi profilaxia crizelor în astmul de intensitate medie. Administrarea orală este adecvată atunci când crizele sunt frecvente sau dispneea este continuă. Administrarea injectabilă este recomandă pentru tratamentul de urgenţă al crizei astmatice.

Fenoterolul (derivat de rezorcinol) are un efect bronhodilatator mai durabil. Se administrează inhalator (un puf a 0,2 mg în criză sau 1-2 pufuri de 2-3 ori/zi, pentru profilaxia crizelor) sau intern (2,5-5 mg de 3 ori/zi).

Salbutamolul (derivat de saligenină) are acţiune β_2 selectivă şi efect relativ durabil. Se poate administra inhalator sau intern. În cazul administrării inhalatorii bronhodilataţia este evidentă după 15 minute şi se menţine 3-4 ore; după administrarea internă efectul începe în 30 minute şi durează 3-4 ore. Aerosolii sunt utili în astmul de intensitate medie (un puf a 0,1 mg în criză, repetând, la nevoie, după 1-2 minute sau, pentru profilaxia crizelor, câte un puf la fiecare 4-6 ore). În astmul cu dispnee continuă se recomandă administrarea internă (1 comprimat a 2 mg de 3 ori/zi).

Salmeterolul (compus asemănător salbutamolului) are efect relativ lent şi de lungă durată. Efectul apare după 10-20 minute de la inhalare şi durează

circa 12 ore. Este avantajos pentru profilaxia de durată a crizelor de astm, dar nu pentru înlăturarea crizelor odată produse. Durata lungă a efectului se datorează fixării stabile a catenei laterale la nivelul unui situs de pe receptorul β_2 adrenergic apropiat de sediul activ al acestuia.

Se administrează inhalator (2 pufuri de 1 - 2 ori/zi).

45.2. Parasimpatoliticele bronhodilatatoare

Parasimpatoliticele inhibă bronhoconstricția directă şi cea reflexă mediată vagal, având predominant efect asupra bronhiilor mari. De asemenea, inhibă degranularea mastocitelor atunci când este produsă de acetilcolină. Efectele sunt datorate antagonizării receptorilor colinergici muscarinici cu modificarea echilibrului nucleotizilor ciclici intracelulari în favoarea AMPc (a se vedea 7.2. Parasimpatoliticele).

Atropina este puțin avantajoasă ca antiastmatic deoarece, în condiții clinice, efectul bronhodilatator apare la doze mari, greu suportabile.

Ipratropiul (un anticolinergic de sinteză) administrat în aerosoli are efect bronhodilatator de intensitate moderată, care se instalează ceva mai lent decât pentru simpatomimetice şi este relativ durabil; clearance-ul mucociliar, volumul şi vâscozitatea secrețiilor traheobronşice nu sunt modificate semnificativ. Efectele sunt datorate blocării receptorilor muscarinici la nivel respirator.

Beneficiul terapeutic este evident la astmaticii la care bronhospasmul are o componentă vagală reflexă importantă. Bolnavii cu răspuns slab la stimulantele β_2 adrenergice şi cei cu contraindicații la acestea precum şi bronşiticii cronici (datorită componentei reflexe vagale importante) reprezintă indicații ale compusului.

Ipratropiul are o moleculă polară şi se absoarbe puțin prin mucoasa traheobronşică. Este preluat de escalatorul mucociliar iar la nivelul faringelui este înghițit. Nu se absoarbe din tubul digestiv şi se elimină prin scaun. Absorbția redusă explică limitarea efectului la bronhii şi lipsa efectelor adverse sistemice de tip atropinic.

Se administrează inhalator sub formă de aerosoli presurizați dozați (1-2 pufuri de 3 ori/zi maxim 12 pufuri/zi). Se poate folosi şi în soluție aerosolizată.

Ipratropiul este în general bine suportat. Uscăciunea gurii şi senzație de gust amar sunt printre reacțiile adverse mai frecvente. La bolnavii cu glaucom cu unghi îngust sau cu adenom de prostată este totuşi necesară prudență.

Asocierea fenoterol-ipratropiu este avantajoasă datorită acțiunii bronhodilatatoare sinergice a celor 2 componente. În această situație efectul bronhodilatator interesează atât bronhiile mici (prin agonistul β_2 adrenergic) cât şi bronhiile mari (prin ipratropiu). Preparatele conținând asemenea asociere se administrează în aerosoli şi sunt indicate mai ales pentru înlăturarea crizelor de dispnee în perioadele de exacerbare a astmului.

Oxitropiul are proprietăți asemănătoare celor ale ipratropiului. Se administrează inhalator (2 pufuri de 2-3 ori/zi).

45.3. Bronhodilatatoarele musculotrope

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

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

Teofilina are efect bronhodilatator (de intensitate mai mică decât pentru simpatomimetice) putând fi eficace la bolnavii la care simpatomimeticele au devenit inactive. Relaxarea bronhiilor se datoreşte unei acțiuni directe asupra musculaturii netede. În afara bronhodilatației intervine favorabil stimularea clearance-ului mucociliar.

Pe lângă aceste efecte teofilina intervine favorabil în astmul bronşic şi printr-un efect antiinflamator şi imunomodulator (atribuit micşorării acțiunii LTD_4 asupra receptorilor specifici şi blocării eliberării de substanțe proinflamatorii din mastocite de către adenozină) şi printr-un efect stimulant central care poate avea consecințe favorabile în astmul bronşic nocturn (creşte minut volumul respirator şi reactivitatea centrilor respiratori la bioxidul de carbon). Înlăturarea oboselii şi creşterea contractilității diafragmului pot fi de asemenea avantajoase. Efecte hemodinamice ale compusului (măreşte forța contractilă a miocardului, scade presarcina şi micşorează presiunea venoasă de umplere, dilată arterele pulmonare) pot fi de asemenea favorabile la bolnavii astmatici.

Mecanismul de acțiune al teofilinei este incomplet elucidat, dar, un rol important par a avea inhibarea nespecifică a fosfodiesterazelor şi acțiunea antagonistă față de adenozină la nivelul receptorilor membranari ai acesteia. Efectul bronhodilatator, dilatarea arterelor pulmonare, efectul antiinflamator şi imunomodulator, stimularea centrală a respirației sunt atribuite inhibării unor diferite tipuri de fosfodiesteraze. Antagonismul față de adenozină este, probabil, responsabil de creşterea ventilației în timpul hipoxiei, înlăturarea oboselii musculaturii diafragmului şi împiedicarea eliberării autacoizilor proinflamatori din mastocite.

Proprietățile farmacocinetice ale teofilinei, în contextul unui indice terapeutic mic şi a unei variabilități individuale mari, sunt cu atât mai importante.

După administrare orală, teofilina şi aminofilina, se absorb repede şi complet din tubul digestiv. Concentrația plasmatică maximă se atinge după aproximativ 2 ore. Efectul terapeutic este evident la concentrații plasmatice de teofilină de 10-15 μg/ml. La concentrații mai mari de 20 μg/ml reacțiile adverse devin frecvente şi pot fi severe. Teofilina se leagă moderat de proteinele

plasmatice. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică cu intervenţia izoenzimelor citocrom P450. Capacitatea de metabolizare a ficatului este limitată, ceea ce face ca cinetica epurării să fie dependentă de doză. Timpul de înjumătăţire mediu este de 8-9 ore. Unii din metaboliţii rezultaţi păstrează parte din activitatea farmacodinamică. Metaboliţii se elimină urinar. Ciroza avansată, insuficienţa cardiacă şi hipotiroidismul cresc timpul de înjumătăţire. Antibioticele macrolidice (eritromicina) şi cimetidina inhibă metabolizarea teofilinei. Fumatul, băuturile alcoolice, fenobarbitalul şi fenilbutazona cresc metabolizarea compusului.

Utilizarea teofilinei ca antiastmatic este actual controversată. În principiu, se consideră că eficacitatea teofilinei este similară simpatomimeticelor dar teofilina prezintă mai multe şi mai frecvente reacţii adverse, cel puţin prin comparaţie cu simpatomimeticele administrate pe cale inhalatorie. Teofilina poate fi însă utilă la bolnavii care nu răspund la stimulantele β adrenergice. De asemenea, poate fi avantajoasă asociată glucocorticoizilor inhalatori, în cazurile de astm care nu răspund la aceştia sau la persoanele care nu îi pot folosi. În general, teofilina reprezintă o alternativă valabilă în toate situaţiile în care medicaţia orală este de preferat celei inhalatorii. Administrată injectabil intravenos teofilina este un medicament eficace în oprirea crizei de astm bronşic precum şi la bolnavii în stare de rău astmatic.

Teofilina este folosită predominant administrată intern sau injectabil. În cazul administrării interne se începe cu doze de 10 mg/kg şi zi care pot fi crescute treptat până la maxim 1 g/zi, în funcţie de nivelul concentraţiei plasmatice. Administrarea injectabilă intravenoasă poate fi utilă în crizele astmatice care nu cedează la simpatomimetice şi la bolnavii în stare de rău astmatic. Administrarea intravenoasă trebuie făcută lent (în 10 – 20 minute), se folosesc uzual doze de 5 mg/kg.

Dozarea teofilinei, respectiv a aminofilinei, trebuie individualizată şi făcută cu atenţie, pentru a evita accidentele grave; injectarea intravenoasă se face lent şi impune multă grijă. Toxicitatea este favorizată de anoxie şi acidoză.

Reacţiile adverse sunt frecvente: anorexie, greaţă, palpitaţii, cefalee, nervozitate, insomnii. La dozele excesive pot apărea tahicardie, aritmii, convulsii. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de congestie a pielii, hipotensiune, aritmii severe, dureri precordiale, greaţă şi vărsături, nelinişte marcată, convulsii. Au fost semnalate cazuri de moarte subită.

Teofilina este considerată contraindicată la bolnavii cu epilepsie, infarct miocardic acut şi la cei cu alergie la teofilină. Ulcerul gastroduodenal reprezintă o contraindicaţie relativă. Folosirea la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, hepatici, la bătrâni şi la nou-născuţi impune prudenţă.

Nu se administrează concomitent cu alte preparate xantinice. Asocierea efedrinei sau altor simpatomimetice creşte riscul reacţiilor toxice. Administrarea de halotan sub tratament cu aminofilină poate fi cauză de aritmii ventriculare, iar ketamina creşte riscul convulsiilor. Teofilina scade efectul sedativ al deprimantelor nervos centrale şi se comportă antagonist faţă de curarizantele

antidepolarizante. Dozele de teofilină sau aminofilină trebuie micşorate sub tratamentul cu eritromicină, troleandomicină, clindamicină sau cimetidină. La fumători sunt necesare, de obicei, doze mai mari. Teofilina măreşte eliminarea preparatelor de litiu şi antagonizează efectele propranololului.

Diprofilina este un derivat de teofilină cu solubilitate mare în apă, ceva mai puţin iritant decât aminofilina. Se administrează oral şi parenteral.

45.4. Inhibitorii degranulării mastocitare

Această grupă terapeutică include substanţe capabile să împiedice eliberarea şi/sau producerea de mediatori chimici ai procesului inflamator de către mastocite şi alte celule implicate în inflamaţia mucoasei bronşice şi care sunt eficace profilactic în astmul bronşic, îndeosebi în cel alergic, situaţie în care determină scăderea frecvenţei crizelor. Inhibitorii degranulării mastocitelor nu sunt utili ca tratament curativ al crizei de astm bronşic odată declanşată şi nu au efect bronhodilatator.

Acidul cromoglicic este folosit ca medicament sub formă de **cromoglicat sodic** (sare disodică), un derivat biscromonic înrudit cu kelina (compus vegetal cu proprietăţi antispastice slabe). Acţionează ca antiastmatic datorită *proprietăţilor antialergice şi antiinflamatorii.*

Administrat înaintea contactului antigenic, împiedică declanşarea crizei de astm alergic. Împiedică, de asemenea, crizele produse de efort, frig şi substanţe iritante. Administrarea cronică la bolnavii cu astm uşor sau moderat ameliorează funcţia pulmonară şi evită crizele de dispnee provocate de expunerea la antigen şi crizele la efort. Frecvenţa şi intensitatea crizelor scade, necesarul de bronhodilatatoare simpatomimetice sau de glucocorticoizi poate fi redus. Beneficiile terapeutice se obţin la majoritatea bolnavilor cu astm alergic, îndeosebi la copii. Eficacitatea deplină se manifestă după 3-4 săptămâni de tratament. La bolnavii cu astm intrinsec sau cu bronşită astmatiformă eficacitatea este mai mică.

Acidul cromoglicic este de asemenea util în rinita alergică şi în conjunctivita alergică, administrat topic. Administrat intern poate fi util în diferite alergii alimentare, cât şi la bolnavii cu mastocitoză sistemică şi tulburări gastro-intestinale.

Cromoglicatul stabilizează membrana mastocitelor pulmonare şi inhibă eliberarea de histamină din acestea precum şi formarea excesivă de leucotriene de către leucocite, mastocite şi epiteliul traheal, declanşate de IgE în astmul alergic sau de diferiţi stimuli în astmul de altă patogenie. Aceste efecte sunt puse pe seama scăderii disponibilului de ioni de calciu în mastocitele sensibilizate, fosforilării unei proteine specifice şi inhibării fosfodiesterazei cu creşterea cantităţii de adenilat ciclic. Unele acţiuni ale factorului de agregare a plachetelor – PAF – (acumularea eozinofilelor la nivel pulmonar şi bronhospasmul) sunt de asemenea împiedicate sub acţiunea cromoglicatului.

Pentru tratamentul astmului bronşic cromoglicatul se administrează inhalator sub formă de aerosoli presurizaţi dozaţi (2-5 mg de 4 ori/zi) sau sub formă de pulbere inhalată cu ajutorul unui turboinhalator (20 mg de 4 maxim 8 ori/zi).

În rinita alergică se foloseşte soluţia pentru instilaţii (2,5-5 mg de 4-6 ori/zi), sau se fac insuflaţii cu pulbere (10 mg de 4 ori/zi). Există şi soluţii oftalmice utilizate în afecţiuni alergice ale ochiului. La bolnavii cu alergie alimentară sau mastocitoză se administrează oral (200 mg de 4 ori/zi).

Cromoglicatul trece puţin prin membranele biologice. După administrare internă se absoarbe nesemnificativ. După administrare inhalatorie se absoarbe de asemenea puţin. Medicamentul absorbit se elimină neschimbat prin bilă şi urină. Timpul de înjumătăţire este scurt.

Ca reacţii adverse au fost raportate: greaţă, gust neplăcut, artralgii, urticarie, infiltraţie pulmonară cu eozinofile, disurie. Administrat inhalator poate produce: bronhospasm trecător, tuse, wheezing (datorate iritaţiei locale) care cedează la administrarea unui bronhodilatator parasimpatolitic sau simpatomimetic. Foarte rar se pot produce reacţii anafilactice sau anafilactoide severe.

Nedocromilul (un derivat de acid cromoglicic), are proprietăţi asemănătoare acidului cromoglicic dar o potenţă mai mare. Este indicat, asociat, în formele uşoare şi moderate de astm, de asemenea ca o alternativă a stimulantelor beta-adrenergice sau a teofilinei administrate oral. La astmatici se administrează în inhalaţii (4 mg de 4 ori/zi). Ulterior pentru întreţinerea efectului poate fi suficientă o singură doză/zi. Se foloseşte şi în rinitele şi conjunctivitele alergice, administrat local. Ca reacţii adverse au fost raportate: cefalee, gust amar, greaţă, disconfort abdominal, de regulă minore şi trecătoare.

Ketotifenul (un derivat de benzocicloheptatiofen) are proprietăţi antianafilactice şi antihistaminice. La nivel respirator prezintă proprietăţi similare cu acidul cromoglicic la care se adaugă blocarea prelungită a receptorilor histaminergici de tip H_1 care poate contribui la efectul antiastmatic.

Ketotifenul se absoarbe aproape complet din intestin. Aproximativ jumătate din cantitatea absorbită este inactivată la primul pasaj hepatic. Este metabolizat în majoritate. Are un timp de înjumătăţire mediu.

Ketotifenul se administrează intern (1 mg dimineaţa şi seara sau 2 mg seara, pentru capsulele retard). Beneficiul terapeutic deplin necesită 4 săptămâni de tratament.

Medicamentul nu s-a dovedit eficace în astmul intrinsec şi în astmul la efort.

Printre reacţiile adverse raportate se pot enumera: sedare şi somnolenţă, uscăciunea gurii, greaţă, anorexie, epigastralgii, constipaţie, rareori ameţeli. A fost semnalată, ocazional, o creştere în greutate. Asocierea cu sedative şi hipnotice nu este recomandată (potenţarea deprimării centrale). Administrarea simultantă de ketotifen şi antidiabetice orale poate fi cauză de trombocitopenie.

45.5. Glucocorticoizii în astmul bronşic

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

Provoacă, de regulă, o ameliorare spectaculoasă clinică şi a funcţiei pulmonare, refac reactivitatea la simpatomimetice. Efectul este evident la bolnavii care nu răspund la bronhodilatatoare şi în cazurile grave de astm bronşic.

Beneficiul terapeutic se datorează, în principal, acţiunii antiinflamatorii precum şi capacităţii acestor compuşi de a inhiba formarea a numeroase chimicale importante în patogenia astmului bronşic (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

Preparatele cortizonice pentru inhalaţie, sub formă de aerosoli, de felul **beclometazonei dipropionat**, au acţiune, în mare parte, limitată la bronşii. Sunt utile pentru profilaxia crizelor de astm şi evitarea exacerbărilor în astmul cronic, permiţând evitarea cortizonilor pe cale sistemică. Sunt, de regulă, bine suportaţi; favorizează uneori dezvoltarea candidozei orofaringiene şi pot produce disfonii.

Preparatele administrate pe cale orală sunt oportune în astmul cronic refractar la bronhodilatatoare. Se foloseşte obişnuit **prednisonul**, iniţial 20-60 mg/zi, reducând apoi câte 5 mg în fiecare săptămână, până la 10 mg. Se încearcă întreruperea medicaţiei prin reducerea, în continuare, cu 1 - 2 mg la fiecare 10 zile. Dacă întreruperea nu este posibilă, se administrează doza de întreţinere, 5-10 mg/zi, într-o singură priză, dimineaţa la sculare; se încearcă, eventual, introducerea schemei alternative - o zi doză dublă, o zi pauză. Reacţiile adverse şi contraindicaţiile sunt cele obişnuite cortizonilor. Problema principală a tratamentului de durată o reprezintă deprimarea funcţiei corticosuprarenalelor, care face ca mulţi bolnavi, cărora li se recomandă glucocorticoizi cu intenţia unei cure limitate, să devină corticodependenţi. De aceea, folosirea acestei medicaţii în astmul cronic impune mult discernământ şi supraveghere medicală.

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

Preparatele injectabile intramuscular, cu acţiune lentă şi prelungită, sunt avantajoase pentru cure de câteva săptămâni, atunci când boala se agravează sau la bolnavii care necesită un tratament oral, dar nu cooperează. Se pot utiliza **metilprednisolonul acetat** sau **triamcinolona acetonid**, în suspensie apoasă, câte 40-80 mg la fiecare 1 - 4 săptămâni. Aceşti glucocorticoizi provoacă reacţiile adverse obişnuite medicaţiei cortizonice (a se vedea 28.1.

Glucocorticoizii). Deoarece realizează concentrații sanguine active timp îndelungat, pericolul deprimării funcției hipofizocorticosuprarenalei este mare, de aceea curele de acest fel trebuie să aibă un caracter ocazional (fac excepție bolnavii deja corticodependenți).

45.6. Antagoniștii leucotrienelor și inhibitorii lipooxigenazei

Leucotrienele, mai ales LTD_4 și LTE_4 (peptidiloleucotriene cunoscute ca SRS-A, substanța lent reactivă a anafilaxiei) sunt autacoide importantre în patogenia astmului bronșic, având efecte proinflamatorii și bronhoconstrictoare.

Împiedicarea sintezei sau a acțiunii unor asemenea substanțe apare ca o posibilitate importantă în controlul medicamentos al astmului bronșic.

Montelukastul și **Zafirlukastul** sunt antagoniști competitivi ai peptidiloleucotrienelor, blocând receptorii acestora. Sunt recomandate, administrate intern, pentru profilaxia de durată a crizelor de astm ușor sau moderat. Eficacitatea și riscul reacțiilor adverse nu sunt complet evaluate.

Zileutonul inhibă 5-lipooxigenaza, enzimă ce intervine în sinteza leucotrienelor. Substanța inhibă producerea leucotrienelor implicate în apariția bronhospasmului (LTC_4 și LTD_4) precum și a LTB_4, autacoid cu acțiune chemotaxică și de activare a leucocitelor la nivelul mucoasei bronșice. Este indicat ca tratament profilactic de durată în astmul ușor-moderat. Se administrează intern.

46. Antitusivele, expectorantele şi surfactantul

Numeroase afecţiuni respiratorii sunt însoţite de hipersecreţie traheobronşică, cu secreţii vâscoase greu de eliminat. În astfel de situaţii diferite expectorante pot fi utile pentru scăderea vâscozităţii sputei cu uşurarea eliminării acesteia, împiedicarea producerii complicaţiilor secundare acumulării secreţiilor la nivelul arborelui bronşic şi pentru îmbunătăţirea confortului bonavului. Acumularea de secreţii traheobronşice poate declanşa secundar reflexul de tuse. De asemenea, tusea poate apare şi în cazul unor afecţiuni respiratorii neânsoţite de creşterea secreţiilor traheobronşice sau poate avea cauze non-respiratorii. Combaterea tusei în unele situaţii reprezintă o măsură terapeutică ce poate aduce beneficii importante. În afara antitusivelor propriu-zise, expectorantele pot contribui la calmarea tusei prin atenuarea iritaţiei zonelor reflexogene endobronşice. Bronhodilatatoarele acţionează de asemenea, indirect, ca antitusive, împiedicând bronhoconstricţia generatoare a reflexului de tuse.

Diferitele preparate comerciale sau reţete magistrale asociază expectorante, antitusive, bronhodilatatoare, vasoconstrictoare-decongestive, antihistaminice, analgezice antipiretice, etc. Asemenea medicamente, destinate tratamentului polisimptomatic al unor afecţiuni catarale ale căilor respiratorii superioare, nu au, de multe ori, o fundamentare farmacodinamică, relaţiile de antagonism sau incompatibilităţile între diferitele componente sunt frecvente, iar dozele conţinute sunt, de regulă, prea mici. Asocierea expectorantelor cu antitusivele este iraţională, ultimele împiedicând eliminarea secreţiilor, crescute sub influenţa primelor.

Surfactantul scade tensiunea superficială la suprafaţa alveolelor permiţând deschiderea acestora şi evitând colabarea alveolelor şi colapsul pulmonar şi, în plus, împiedică trecerea lichidelor din interstiţiu şi capilare spre lumenul alveolelor cu scăderea transsudatului alveolar în anumite situaţii patologice.

46.1. Antitusivele

Sunt medicamente capabile să calmeze tusea. Efectul lor se datorează, în principal, deprimării formaţiunilor centrale ale reflexului de tuse (centrul tusei). Este posibilă şi o acţiune periferică, de deprimare a funcţiei receptorilor senzitivi de la nivelul mucoasei căilor aeriene.

Antitusivele reprezintă o medicaţie simptomatică utilă în toate situaţiile în care tusea este dăunătoare: tusea neproductivă care oboseşte bolnavul,

împiedică somnul, accentuează iritaţia mucoasei laringiene şi traheobronşice, favorizează bronhospasmul, contribuie la dezvoltarea emfizemului, poate declanşa hemoptizia, favorizează diseminarea aerogenă a unor infecţii.

În cazul tusei intense sau la tuşitorii cronici se recomandă antitusivele centrale, de preferinţă cele care nu dezvoltă dependenţă. Tusea uşoară, care însoţeşte deseori infecţiile aeriene superioare, nu necesită de obicei antitusive; se recomandă ceaiuri conţinând mucilagii - de exemplu ceaiul de tei - care calmează mucoasa faringiană iritată. În tusea spastică şi la astmatici sunt, suficiente, de regulă, bronhodilatatoare.

Tratamentul antitusiv trebuie să ţină seama că reflexul de tuse are şi caracter de apărare, reprezentând un mecanism important pentru curăţirea şi drenarea arborelui traheobronşic. Staza secreţiilor, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor, poate fi mai dăunătoare decât tusea.

Opiul şi **morfina** sunt antitusive active, deprimând centrul tusei şi liniştind implicaţiile psihoafective ale tusei supărătoare. Sunt folosite limitat, deoarece au efecte nedorite importante: risc de dependenţă, deprimarea respiraţiei, favorizarea bronhospasmului, îngroşarea secreţiei traheobronşice, paralizia cililor vibratili. Pot fi utile în situaţii speciale, în care este de dorit asocierea acţiunii antitusive, cu cea analgezică intensă şi cu cea sedativă - de exemplu la bolnavii cu cancer pulmonar, fracturi de coastă, pneumotorace, infarct pulmonar, hemoptizii.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, se găseşte în cantităţi mici în opiu; se obţine obişnuit prin sinteză. Are efect antitusiv marcat. Ca şi morfina, deprimă respiraţia, usucă secreţiile bronşice, favorizează bronhospasmul, provoacă constipaţie, dar are marele avantaj că potenţialul de a dezvolta dependenţă este mult mai mic. Se administrează oral, 15-30 mg la 4-6 ore, fiind antitusivul cel mai larg folosit.

Are acţiune analgezică de intensitate moderată, pentru care se asociază uneori analgezicelor antipiretice, îndeosebi acidului acetilsalicilic.

Codeina trebuie evitată la bolnavii cu insuficienţă respiratorie marcată. Folosirea la copiii mici impune prudenţă (dozele mari pot provoca convulsii).

Noscapina, alcaloid izochinolinic din opiu (înrudit cu papaverina), are acţiune antitusivă, este slab bronhodilatatoare, stimulează respiraţia. Nu are proprietăţi analgezice, nu provoacă dependenţă.

Clofedanolul, compus de sinteză, este un antitusiv cu acţiune relativ slabă, dar ceva mai durabilă decât pentru codeină.

46.2. Expectorantele

Sunt substanţe medicamentoase care favorizează expectoraţia, crescând cantitatea secreţiilor traheobronşice şi/sau fluidificându-le. Acţiunea expectorantă se datorează fie stimulării activităţii secretorii a glandelor

mucoasei traheobronşice, fie fluidificării directe a secreţiilor mucoasei. Expectorantele se folosesc, cu beneficiu variabil, în diferite acţiuni bronhopulmonare cu spută vâscoasă, care nu poate fi eliminată prin mişcările cililor şi prin tuse.

Expectorantele secretostimulante îşi datoresc efectul stimulării activităţii glandelor seroase din mucoasa bronşică şi creşterii transudării plasmatice la acest nivel. Unele, administrate oral, au acţiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice, declanşând reflex o hipersecreţie traheo-bronşică. Altele se absorb, apoi se elimină în parte prin mucoasa căilor respiratorii, acţionând direct asupra celulelor secretorii. În afara secreţiei, expectorantele pot stimula motilitatea celulelor mucoasei şi peristaltismul bronşic, favorizând eliminarea secreţiilor.

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

Clorura de amoniu şi alte **săruri de amoniu**, stimulează reflex secreţia bronşică. Are, în plus, proprietăţi acidifiante şi diuretice slabe. Se administrează oral 0,3 g de 4 - 5 ori/zi. Clorura de amoniu poate provoca greaţă şi vomă (irită mucoasa gastrică). Este contraindicată la bolnavii cu intoxicaţie amoniacală - în uremie şi în insuficienţa hepatică gravă - în stările de acidoză şi în caz de insuficienţă respiratorie severă.

Iodura de potasiu şi **iodura de sodiu** stimulează reflex şi direct secreţia bronşică. Sunt utilizate mai ales în bronşitele cronice, câte 0,3 g de 4 ori/zi.

Spectrul acţiunilor farmacologice al iodurilor mai cuprinde: influenţarea funcţiei tiroidiene, favorizarea vindecării proceselor inflamatorii cronice, proprietăţi antiseptice.

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

Guaiacolul, **guaiacol sulfonatul de potasiu** şi **guaifenezina** au acţiune expectorantă slabă.

Ipeca (rădăcina uscată de *Ipecacuanha*) are acţiune expectorantă reflexă. Se utilizează ca infuzie 0,5/100, introdusă în diferite poţiuni expectorante. Dozele mari provoacă greaţă, vomă şi diaree.

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

Expectorantele secretoliticele acţionează direct asupra secreţiilor bronşice, fluidificându-le. Această grupă cuprinde substanţe mucolitice, enzime proteolitice, agenţi tensioactivi şi hidratanţi.

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

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

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

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

Bromhexina, un compus de sinteză cu structură cuaternară de amoniu, are proprietăți mucolitice. Efectul se exercită, probabil, prin intermediul enzimelor lizozomiale, a căror activitate crește la suprafața mucoasei. Bromhexina se administrează oral (8-16 mg de 3 ori/zi), injectabil subcutanat, intramuscular sau intravenos (8 mg de 2-3 ori/zi) sau în inhalații, fiind indicată în bronșite și în bronșiectazii. Administrată intern poate produce greață. Soluția injectabilă nu trebuie amestecată cu preparate alcaline (glucocorticoizi, ampicilină, etc.).

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

Agenții tensioactivi și hidratanți ai secrețiilor. Tiloxapolul, un polimer tensioactiv, are proprietăți expectorante slabe.

Vaporii de apă inhalați, ca și apa ingerată în cantități mari hidratează și fluidifică secrețiile bronșice uscate, umidifică mucoasa și ușurează mișcările cililor. Se recomandă inhalarea vaporilor de apă deasupra unui vas cu apă fierbinte sau administrarea de aerosoli dintr-o soluție salină izotonă, încălzită la 50°C.

46.3. Surfactantul

Surfactantul, cunoscut şi sub denumirile de factor surfactant sau factor antiatelectazic, constă dintr-un film tensioactiv, interpus între aer şi stratul lichidian la nivelul alveolelor pulmonare. El scade considerabil tensiunea superficială la suprafaţa de contact dintre aer şi apă, permiţând deschiderea alveolelor şi expansiunea pulmonară în timpul inspiraţiei şi evitând colabarea alveolelor şi colapsul pulmonar în timpul expiraţiei. În plus, împiedică trecerea lichidelor din interstiţiu şi capilare spre lumenul alveolelor. De asemenea, favorizează emulsionarea particulelor străine inhalate, uşurându-le fagocitarea.

În terapeutică sunt disponibile preparate de surfactant natural şi surfactant de sinteză destinate, în primul rând, profilaxiei şi tratamentului sindromului de detresă respiratorie la nou-născuţii imaturi. Preparatele de surfactant natural se obţin din plămâni de mamifere şi au compoziţii asemănătoare surfactantului fiziologic. Diferite preparate farmaceutice de surfactant, introduse prin instilaţie traheală, înlocuiesc surfactantul fiziologic şi restaurează funcţia pulmonară la nou-născuţii imaturi cu defect de surfactant. Efectele clinice acute la nou-născuţii cu imaturitate pulmonară constau în creşterea oxigenării, uneori marcată, care poate surveni în primele minute şi ameliorarea semnificativă a raportului O_2 arterial/O_2 alveolar.

Principala reacţie adversă a tratamentului cu surfactant constă în creşterea riscului de hemoragie pulmonară (printr-un mecanism necunoscut). A fost raportată şi creştera riscului de hemoragii intracraniene. Alte efecte nedorite, posibile constau în refluxul în tubul endotraheal sau formarea de dopuri de mucus în interiorul acestuia, ceea ce obligă la aspiraţie.

Administrarea surfactantului trebuie făcută cu multă prudenţă, deoarece efectul tensioactiv implică posibilitatea supradistensiei plămânilor, scăpărilor de aer pulmonar, hiperoxiei şi hipocarbiei. Alte fenomene nedorite, care pot apărea în timpul administrării, sunt: bradicardie, vasoconstricţie, paloare, hipotensiune, apnee trecătoare.

47. Antiulceroasele

În această grupă terapeutică sunt incluse substanțe utilizate, în principal, în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal.

Medicamentele antiulceroase acționează patogenic, combătând dezechilibrul dintre factorii agresivi asupra mucoasei gastro-duodenale – hipersecreție gastrică clorhidro-peptică, reflux biliar, infecția cu *H. pylori* – și factorii protectori ai mucoasei gastroduodenale – barieră de mucus, secreția de bicarbonat, capacitate de reânnoire a celulelor mucoasei și de cicatrizare a leziunilor mucoasei.

Fiziologic stomacul secretă o cantitate mare de acid clorhidric la un pH în jur de 1. Secreția acidă este rezultatul activității celulelor parietale ale epiteliului fundic. Celulele parietale sunt prevăzute cu canalicule secretorii cu microvilozități, încorporând un sistem transportor specific – H^+/K^+–ATP-aza. Această ATP-ază funcționează ca pompă protonică, transportând ioni de hidrogen din citosol în lumenul stomacului, în schimb stoichiometric cu ioni de potasiu.

Activitatea secretorie a celulelor parietale este stimulată fiziologic prin intervenția, în principal, a trei mecanisme: control nervos vagal, control endocrin – prin intermediul gastrinei eliberată din celulele antrele de tip G – și control paracrin – de exemplu prin intermediul histaminei eliberată din celulele enterocromafine -.

Rolul principal îl are histamina care prin intermediul receptorilor specifici H_2 activează sistemul adenilat ciclază/AMP_c. Vagul și gastrina stimulează secreția acidă la nivelul celulelor parietale atât printr-o intervenție directă asupra acestora, intervenție ce implică receptori M și respectiv receptori pentru gastrină, iar ca mesager secund ionii de Ca, cât și indirectă prin intermediul creșterii eliberării histaminei din celulele paracrine și din mastocite. Atât creșterea AMP_c cât și cea a Ca^{++} la nivelul celulelor parietale determină activarea H^+/K^+-ATP-azei cu creșterea secreției de H^+ în canalicul. Ionii de H^+ necesari acestui proces provin, cel puțin parțial, din disocierea acidului carbonic produs la nivel citosolic sub acțiunea carboanhidrazei prin reacția dintre CO_2 și H_2O. Concomitent, activitatea pompei protonice este acompaniată de o creștere a permeabilității membranei apicale a celulei parietale pentru K^+ și Cl^-, ceea ce are ca rezultat final formarea unei mari cantități de HCl în lumenul secretor.

Cu rol inhibitor asupra secreției acide intervin prostaglandinele, mai ales cele din seria E, și somatostatina. Intervenția reglatoare a acestora se realizea-

ză prin intermediul unei cuplări negative cu adenilat ciclaza ceea ce are ca urmare scăderea disponibilului de AMP_c la nivelul celulei parietale. Atât prostaglandinele cât şi somatoatatina intervin pozitiv în reglarea secreţiei de mucus, bicarbonat, precum şi în menţinerea troficităţii mucoasei prin reglarea fluxului sanguin local.

Dezechilibrul dintre factorii agresivi şi cei protectori duce la apariţia bolii ulceroase. Ulcerul gastric cu localizare înaltă (tip I) este asociat mai rar cu o hipersecreţie acidă uşoară, în acest caz incapacitatea factorilor protectori părând să aibă o importanţă majoră. Spre deosebire, în ulcerul gastric cu localizare antrală şi în ulcerul duodenal hipersecreţia acidă este mereu prezentă şi are probabil rol determinant în producerea bolii.

H. pylori, prin influenţarea negativă a factorilor protectori ai mucoasei, poate contribui la apariţia ulcerului gastric sau duodenal.

În tratamentul bolii ulceroase sunt folosite: substanţe antiacide; inhibitori ai secreţiei gastrice acide; protectoare ale mucoasei; asociaţii antimicrobiene anti *H. pylori*.

Aceste medicamente grăbesc vindecarea leziunii ulceroase, scad incidenţa complicaţiilor şi reduc frecvenţa recurenţelor episoadelor active. Multe dintre substanţele folosite ca antiulceroase sunt utile şi în tratamentul esofagitei de reflux şi în sindromul Zollinger-Ellison.

47.1. Antiacidele

Antiacidele sunt baze slabe a căror acţiune constă în neutralizarea aciditătii gastrice. Secundar creşterii pH-ului gastric la valori mai mari ca 5 are loc şi o inhibare a activităţii proteolitice a pepsinei. Ca urmare, antiacidele liniştesc durerea ulceroasă şi grăbesc vindecarea ulcerului, fiind eficace în special în ulcerul duodenal. Cele mai folosite sunt hidroxidul de aluminiu şi magneziu, bicarbonatul de sodiu şi carbonatul de calciu precum şi alţi carbonţi, silicaţi şi fosfaţi.

Eficacitatea antiacidelor depinde de capacitatea de neutralizare a HCl, de hidrosolubilitatea compusului, de timpul de contact dintre antiacid şi secreţia acidă gastrică şi posibil şi de efectele fiziologice ale cationilor folosiţi. Reacţia chimică rapidă între antiacid şi HCl din stomac determină un efect intens dar trecător, în timp ce reacţia lentă produce un efect de tamponare durabil. Reacţionează rapid cu acidul clorhidric antiacidele cu hidrosolubilitate mare, cum este bicarbonatul de sodiu, care însă dispar repede din stomac. Carbonatul de calciu neutralizează rapid aciditatea gastrică, dar este posibil ca ionii de calciu să determine o stimulare a secreţiei de gastină şi de acid clorhidric. Hidroxidul de aluminiu acţionează lent şi are efect îndelungat. Timpul de golire al stomacului limitează efectul antiacidelor la 15 - 60 min. în condiţiile administrării pe nemâncate. Prezenţa alimentelor sau asocierea cu substanţe care scad viteza de golire a stomacului (de exemplu: parasimpatolitice) măresc timpul de contact menţinând efectul antiacid pe o durată de 1-2 ore.

Consecutiv creşterii pH-ului antiacidele diminuează activitatea proteolitică a pepsinei precum şi transformarea pepsinogenului în pepsină, efecte ce intervin în determinarea beneficiului terapeutic. În schimb, creşterea pH-ului gastric determină o creştere în continuare a secreţiei gastrice acide ceea ce este dezavantajos.

Pe lângă efectul de tamponare a aciditătii gastrice antiacidele pot produce şi modificări ale motilităţii gastrice şi intestinale. Astfel, compuşii de magneziu cresc motilitatea gastro-intestinală iar cei de aluminiu o scad. Creşterea motilităţii gastrice este datorată în parte şi unei creşteri a secreţiei de gastrină ca urmare a alcalinizării conţinutului antral.

În funcţie de gradul în care antiacidele sunt absorbite, în formă nemodificată, la nivel intestinal acestea se impart în antiacide sistemice şi nesistemice. Antiacidele nesistemice, la dozele uzual folosite, nu modifică echilibrul acidobazic deoarece formează în intestin săruri insolubile care nu se absorb. În doze mari chiar şi antiacidele nesistemice se pot absorbi. Ele nu determină alcaloză dar pot alcaliniza urina. Antiacidele sistemice, datorită absorbţiei intestinale de bicarbonat de sodiu, pot produce alcaloză metabolică şi alcalinizarea urinei. Alcaloza metabolică este favorizată de dozele mari de antiacid şi de prezenţa insuficienţei renale. În condiţiile ingestiei unor cantităţi mari de calciu şi fosfaţi antiacidele sistemice pot produce sindromul calciu-alcalii, caracterizat prin alcaloză, hipercalcemie, retenţie de fosfaţi, precipitare a calciului la nivel renal şi insuficienţă renală. Alcalinizarea urinei, ca urmare a administrării excesive de antiacide, poate favoriza dezvoltarea nefrolitiazei.

Antiacidele pot produce interacţiuni medicamentoase. Prin modificarea pH-ului gastro-intestinal pot modifica biodisponibilitatea unor medicamente administrate oral iar prin modificarea pH-ului urinar pot influenţa viteza epurării renale a acizilor sau bazelor slabe. În plus, compuşii care modifică viteza tranzitului gastro-intestinal influenţează absorbţia la acest nivel a unor medicamente administrate concomitent. Pentru evitarea acestor interacţiuni este recomandabil ca între administrarea antiacidului şi a altor compuşi medicamentoşi să fie lăsat un interval de aproximativ 2 ore.

Pe lângă utilizarea antiacidelor în tratamentul ulcerului duodenal aceşti compuşi pot fi utili şi în tratamentul refluxului gastroesofagian (se folosesc mai ales preparate care asociază agenţi spumogeni), în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison (ca medicaţie adjuvantă) şi pentru profilaxia pneumoniei de aspiraţie în cazul pacienţilor anesteziaţi, comatoşi sau supuşi examenelor endoscopice.

Antiacidele se administrează, obişnuit, asociate între ele, sub formă de comprimate, pulberi sau suspensii apoase. Asocierea antiacidelor urmăreşte obţinerea unui efect rapid şi persistent şi, totodată, diminuarea posibilităţii unor reacţii adverse cum ar fi modificările de tranzit intestinal. Frecvent antiacidele sunt asociate cu anticolinergice sau cu agenţi spumogeni, aceştia având rolul de a mări timpul de retenţie gastrică al antiacidelor.

Antiacide sunt folosite uzual în doze cu o capacitate de neutralizare a acidității gastrice de 500 – 1000 mEg/zi. Diferențele între cantitățile administrate zilnic din diferite preparate antiacide sunt datorate diferențelor de masă moleculară între compușii folosiți.

Administrarea rațională a antiacidelor presupune administrarea unei prime doze de antiacid la o oră după ingestia alimentelor, o a doua doză se administrează după alte 2 ore, urmând ca, după o oră, să se reia ciclul masă-antiacid. O ultimă doză se administrează seara, la culcare.

Dacă se administrează rațional antiacidele sunt considerate medicamente cu eficacitate egală cu a celorlalte antiulceroase considerate eficace în ulcerul obișnuit. Eficacitatea lor este însă slabă în ulcerele produse de secreții clorhidropeptice foarte abundente cum ar fi spre exemplu sindromul Zollinger-Ellison. Modul de administrare este relativ incomod și complianța este redusă. Din aceste considerente antiacidele au în ultima vreme o utilizare relativ limitată. Adesea însă aceste medicamente se utilizează simptomatic, în asociere cu alte antiulceroase.

Compușii de aluminiu. Hidroxidul de aluminiu este cel mai folosit. Este un antiacid nesistemic cu acțiune slabă și lentă. La beneficiul terapeutic contribuie și legarea acizilor biliari din bila refluată, agresivi pentru mucoasa gastrică și esofagiană.

Ca reacții adverse hidroxidul de aluminiu poate fi cauză de constipație datorită inhibării motilității gastro-intestinale, sărurile insolubile de aluminiu pot forma concrețiuni obstructive, datorită formării de fosfați neabsorbabili, tratamentul îndelungat, poate fi cauză de carență fosfatică și osteoporoză. Compușii de aluminiu mai pot produce, în condițiile insuficienței renale, encefalopatie și miopatie proximală.

Pe lângă interacțiunile medicamentoase produse prin alcalinizarea conținutului gastric și a urinei, trebuie avut în vedere că hidroxidul de aluminiu micșorează disponibilitatea pentru absorbție a multor medicamente: izoniazida, unele sulfamide, tetraciclină, indometacină, clorpromazină, digoxină, propranolol, anticolinergice (administrarea acestora se face la distanță de priza de antiacid).

Hidroxidul de aluminiu se folosește ca gel în suspensie apoasă, câte 5-30 ml, sau ca gel uscat, câte 0,5 g o dată.

Compușii de magneziu. Hidroxidul de megneziu este un antiacid predominant nesistemic, cu acțiune rapidă, intensă și de durată medie. La persoanele fără insuficiență renală, nu se produce alcaloză, dar urina poate deveni alcalină.

Ionii de magneziu au proprietăți laxative (a se vedea 53.2. Purgativele saline). Pentru împiedicarea acestui efect este avantajoasă asocierea preparatelor de magneziu cu antiacide constipante. În prezența insuficienței renale, magneziul absorbit din intestin – în cantități mici în condiții normale – se poate acumula atingând nivele toxice și provocând fenomene de deprimare centrală.

Pentru acțiunea antiacidă, se folosește suspensia apoasă (laptele de magneziu), câte 5-15 ml, sau pulbere de hidroxid de magneziu, 500 – 750 mg o dată.

Oxidul de magneziu formează în apă hidroxid de magneziu având proprietăți similare cu acesta. Se folosește, ca antiacid, în doze de 0,25 – 1 g o dată.

Carbonatul de magneziu și **trisilicatul de magneziu** au efect antiacid mai slab, mai lent dar mai durabil.

Compușii de calciu. Carbonatul de calciu sau creta preparată este un antiacid predominant nesistemic cu acțiune relativ rapidă, intensă și de durată medie.

Ionii de calciu, la nivel antral, stimulează secreția de gastrină, provocând un rebound al secreției acide (fenomenul poate fi împiedicat prin administrarea frecventă a antiacidului).

Calciul precipită în intestin, cu consecințe constipante și uneori poate duce la formarea de concrețiuni fecale. Calciul absorbit din intestin duce la creșterea cronică a calcemiei care poate deveni periculoasă în prezența insuficienței renale. Utilizarea excesivă poate fi cauză de hipercalcemie cu alcaloză și calcinoză. Produce, de asemenea, o creștere a calciuriei care favorizează formarea calculilor renali.

Dozele uzuale de carbonat de calciu sunt de 1–2 g o dată.

Bicarbonatul de sodiu. Este un antiacid sistemic cu acțiune rapidă, intensă și de scurtă durată. Administrarea bicarbonatului de sodiu determină o creștere rapidă a pH-ului gastric la 7–8, realizând un beneficiu terapeutic imediat. După încetarea efectului se produce însă un rebound moderat al secreției acide.

Bicarbonatul de sodiu este o sare alcalină solubilă, din acest motiv riscul alcalozei este semnificativ atunci când preparatul este administrat timp îndelungat în doze mari. Uneori poate duce la sindrom calciu-alcalii. Pentru evitarea acestor reacții adverse este recomandat să nu fie folosit cronic. Sodiul absorbit poate duce la creșterea natremiei și a volemiei, ceea ce face ca preparatul să fie contraindicat la bolnavii care asociază insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau/și insuficiență renală. Bicarbonatul de sodiu alcalinizează urina.

Ca antiacid este folosit în doze de 0,5–4 g o dată, maxim 16 g zilnic (8 g/zi la vârstnici).

47.2. Inhibitorii secreției gastrice

Numeroase medicamente determină reducerea secreției gastrice acide intervenind fie la nivelul mecanismelor de reglare a acesteia fie asupra metabolismului celulei parietale.

Această grupă cuprinde: blocante H_2-histaminergice (cimetidina, ranitidina, famotidina, etc.); inhibitori ai pompei protonice (omeprazol, etc.);

substanțe parasimpatolitice (pirenzepina); substanțe antigastrinice (proglumida); inhibitori ai carboanhidrazei (acetazolamida); analogi ai prostaglandinelor (misoprostol, enprostil); analogi ai somatostatinei (octreotid).

47.2.1. Blocantele H_2-histaminergice

Blocantele receptorilor H_2 au adus o importantă transformare în tratamentul bolii ulceroase. Ele împiedică efectul excitosecretor gastric al histaminei, autacoid, care reprezintă o verigă finală indispensabilă în controlul activității secretorii a celulelor parietale. Secreția acidă stimulată prin gastrină şi, mai puțin, prin agoniști muscarinici, este de asemenea inhibată de compușii din această clasă. Aceşti compuşi au o selectivitate crescută pentru receptorii H_2 şi nu au deloc sau au efecte foarte slabe la nivelul receptorilor H_1. Deşi receptori H_2 există şi la nivelul altor țesuturi (musculatură netedă vasculară sau bronhiolară) aceste substanțe nu produc modificări funcționale importante la nivelul acestora.

Beneficiul terapeutic este datorat în principal scăderii secreției acide bazale şi a celei nocturne. De asemenea este inhibată şi secreția gastrică acidă stimulată prin diverse mecanisme (alimente, prânz fictiv, distensie fundică, etc.). Antagoniştii receptorilor H_2 produc scăderea volumului, a activității peptice, cât şi a aciditătii secreției gastrice. O scădere a secreției de factor intrinsec este de asemenea produsă, dar, fără a avea importanță în ceea ce priveşte absorbția vitaminei B_{12}.

La bolnavii cu ulcer peptic antagoniştii receptorilor H_2 produc uşurarea simptomatologiei, scad necesarul de antiacide, reduc frecvența complicațiilor şi grăbesc vindecarea. Administrarea timp îndelungat este utilă pentru profilaxia recăderilor. Administrarea profilactică este utilă pentru prevenirea ulcerului de stres, a celui produs prin administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (de tipul acidului acetilsalicilic), prin ligatură pilorică, prin parasimpatomimetice, etc.

Din puct de vedere structural compuşii folosiți actual, pot fi împărțiți în:
- derivați imidazolinici (ca şi histamina): **cimetidina**,
- derivați furanici: **ranitidina**,
- derivați tiazolici: **famotidina**, **nizatidina**.

Biodisponibilitatea după administrare orală este în general bună, un maxim al concentrației plasmatice atingându-se după 1-2 ore. Pentru majoritatea compuşilor, exceptând nizatidina, datorită unei metabolizări la primul pasaj hepatic valorile biodisponibilității după administrare orală sunt de aproximativ 50%. Eliminarea se face atât renal sub formă nemodificată, cât şi prin metabolizare hepatică. Insuficiența renală sau hepatică face, în general, necesară scăderea dozelor sau ajustarea intervalului dintre administrări.

Blocantele receptorilor H_2, la fel ca toate substanțele care cresc pH-ul gastric, modifică absorbția digestivă şi biodisponibilitatea a numeroase alte medicamente (a se vedea 2. Farmacocinetică generală). Cimetidina inhibă

activitatea citocromului P450, determinând scăderea metabolizării hapatice a altor medicamente administrate concomitent. Ranitidina, famotidina sau nizatidina produc nesemnificativ sau nu produc deloc un astfel de efect. Prin acest mecanism cimetidina produce creşterea timpului de înjumătăţire a numeroase medicamente printre care: fenitoina, teofilina, fenobarbital, unele benzodiazepine, ciclosporină, carbamazepină, blocante ale canalelor calciului, propranolol, warfarină, antidepresive triciclice, ş.a. atunci când acestea sunt administrate concomitent cu inhibitorul secreţiei gastrice. De asemenea, cimetidina creşte concentraţia plasmatică a procainamidei prin scăderea secreţiei tubulare a acesteia.

Utilizarea terapeutică a blocantelor H_2, mai ales a cimetidinei, poate determina apariţia unor reacţii adverse. Frecvenţa producerii acestora este în general mică iar gravitatea lor este minoră deoarece receptorii H_2 au importanţă redusă la nivelul altor organe şi, în plus, blocantele H_2 traversează puţin bariera hemato-encefalică. Mai frecvent pot apare: cefalee, greaţă, ameţeală, mialgii, rash cutanat, prurit, tulburări de lactaţie. La vârstnici sau la bolnavii cu insuficienţă renală pot apare somnolenţă şi stări confuzive. Administrarea îndelungată a cimetidinei poate produce impotenţă, scăderea libidoului şi ginecomastie. Aceste efecte adverse sunt datorate creşterii secreţiei de prolactină, acţionării receptorilor androgenici de către medicament şi inhibării hidroxilării estradiolului de către sistemul citocromului P450. Cu frecvenţă redusă au mai fost raportate: pancitopenie, deprimarea sistemului imunitar, hepatită, şoc anafilactic, creşterea creatininei serice prin inhibarea secreţiei tubulare. Administrarea intravenoasă rapidă poate produce bradicardie.

După cum s-a mai arătat principala indicaţie terapeutică a blocantelor receptorilor H_2 o reprezintă tratamentul curativ sau pentru profilaxia recăderilor în ulcerul duodenal. În acest caz sunt necesare uzual 800 mg/zi cimetidină sau alţi compuşi H_2 blocanţi în doze echipotente (300 mg/zi ranitidină sau nizatidină, 40 mg/zi famotidină), pentru o durată de 4 – 8 săptămâni. Doza se administrează obişnuit intern o dată pe zi, seara înainte de culcare, sau împărţită în două administrări dimineaţa şi seara. Blocantele H_2 sunt condiţionate şi pentru administrare injectabilă.

În ulcerul gastric H_2 blocantele sunt de asemenea active dar mai puţin ca în ulcerul duodenal. Durata tratamentului în acest caz este mai lungă. Asocierea cu chimioterapice anti *H. pylori* este avantajoasă.

Pe lângă aceste utilizări terapeutice medicamentele din această grupă mai sunt utile în tratamentul refluxului gastro-esofagian (în acest caz este mai avantajoasă administrarea fragmentată în două prize dimineaţa şi seara), în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison (se administrează doze mai mari), în preanestezie pentru diminuarea riscului aspirării conţinutului gastric acid, precum şi în alte situaţii în care reducerea aciditătii gastrice este necesară (sindromul de ansă scurtă, mastocitoza sistemică cu hiperhistaminemie, etc.).

47.2.2. Inhibitorii pompei protonice (H^+/K^+-ATP-aza)

În această grupă sunt cuprinse substanțe care blochează pompa protonică de la nivelul membranei apicale a celulelor parietale. Inhibitorii H^+/K^+-ATP-azei au efecte specifice (deoarece H^+/K^+-ATP-aza se găseşte numai la nivelul celulei parietale) şi marcate de scădere a secreției acide gastrice. Volumul secreției gastrice, secreția de pepsină, factor intrinsec şi viteza de golire a stomacului nu sunt modificate.

Principalii reprezentanți ai acestei clase sunt derivații de benzimidazol, omeprazolul fiind primul medicament din această serie. Din punct de vedere farmacologic şi terapeutic proprietățile acestor compuşi sunt foarte asemănătoare, existând însă şi unele diferențe.

Inhibitorii H^+/K^+-ATP-azei ajunşi, din sânge, în canaliculii secretori ai celulei parietale, sub acțiunea mediului intens acid, suferă un proces de protonare, se acumulează local şi sunt transformați într-o sulfenamidă, forma activă biologic. Din acest motiv aceste substanțe pot fi considerate prodroguri. Sulfenamida se leagă covalent de grupările tiol ale resturilor de cisteină de la nivelul subunității α (de pe suprafața canaliculară) a H^+/K^+-ATP-azei. Consecutiv pompa protonică este blocată ireversibil în cazul omeprazolului. Refacerea acțivității secretorii implică sinteza de noi molecule de proteină enzimatică. Deoarece timpul de înjumătățire al H^+/K^+-ATP-azei este de 18 ore activitatea secretorie a celulelor parietale este inhibată pentru mai mult de 24 de ore deşi timpul de înjumătățire al omeprazolului este de numai 60 minute. În cazul lansoprazolului blocarea pompei protonice pare să fie reversibilă prin intervenția glutationului.

Inhibitorii pompei protonice sunt condiționați sub formă de preparate enterosolubile (sunt inactivați de aciditatea gastrică) pentru administrare orală sau în forme pentru administre injectabilă.

După administrare orală a primelor doze biodisponibilitatea este bună dar atinge un maxim abia după câteva zile, datorită inhibării secreției gastrice acide prin acțiunea medicamentului. Este avantajoasă asocierea cu antiacide. În sânge sunt transportate legat de proteinele plasmatice. Epurarea se face prin metabolizare hepatică şi eliminare renală a metaboliților.

Inhibitorii pompei protonice sunt indicați în tratamentul ulcerului duodenal şi în tratamentul ulcerului gastric. În aceste situații sunt de ales la bolnavii care nu au răspuns la tratamentul cu blocante H_2. Asocierea chimioterapiei anti *H. pylori* este avantajoasă. Omeprazolul se administrează uzual în doze de 20 mg/zi iar lansoprazolul 15 – 30 mg/zi.

Esofagita de reflux reprezintă o altă indicație a acestei grupe. În acest caz eficacitatea fiind mai mare comparativ cu H_2 blocantele.

Omeprazolul şi celelalte medicamente din grupă reprezintă prima alegere în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison, în acest caz dozele folosite sunt mai mari ca cele folosite în tratamentul antiulceros.

Omeprazolul şi **lansoprazolul** sunt în general bine tolerate chiar şi la doze mari folosite în tratamentul sindromului Zollinger Ellison. Printre reacţiile adverse raportate se numără tulburări gastrointestinale (greaţă, diaree, colici abdominale), tulburări nervos centrale (cefalee, ameţeli, somnolenţă), erupţii cutanate, creşteri temporare ale nivelului plasmatic al aminotransferazelor hepatice. Datorită creşterii pH-ului gastric, tratamentul îndelungat, poate favoriza dezvoltarea infecţiilor de tract digestiv sau a pneumoniilor nosocomiale. Prin creşterea secreţiei de gastrină, datorată lipsei acidului clorhidric, pot duce la hiperplazia celulelor parietale şi chiar la dezvoltarea de tumori carcinoide, efecte care au fost evidenţiate la animale de laborator. Deşi la om nu au fost semnalate astfel de reacţii, tratamentul de lungă durată trebuie făcut cu prudenţă şi sub supraveghere atentă considerând riscurile tumorale legate de hipergastrinemie şi de valorile crescute de nitrozamine formate la nivel gastric în condiţii de aclorhidrie.

Atât omeprazolul cât şi lansoprazolul inhibă sistemul citocromului P450 hepatic şi diminuă metabolizarea unor medicamente administrate asociat. Prin acest mecanism omeprazolul produce interacţiuni cu fenitoina, diazepamul şi warfarina. Administrarea asociată a acestora cu omeprazol necesită scăderea dozelor şi o atentă supraveghere clinică.

47.2.3. Substanţele parasimpatolitice

Parasimpatoliticele (antagoniştii receptorilor muscarinici) scad secreţia bazală şi secreţia stimulată prin mecanisme nervoase (faza cefalică, gastrică, intestinală, etc.) de acid clorhidric paralel cu scăderea volumului secreţiei gastrice. De asemenea, antagoniştii muscarinici inhibă secreţia de pepsină şi gastrină (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice). Aceste efecte au făcut ca parasimpatoliticele neselective (amine sau derivaţi cuaternari de amoniu) să fie utilizate în tratamentul bolii ulceroase. Parasimpatoliticele scad viteza de golire a stomacului ceea ce constituie un avantaj în ulcerul duodenal, dar nu şi în ulcerul gastric. Acest efect este util în condiţiile asocierii parasimpatoliticelor cu antiacide, crescând perioada de contact a antiacidului cu sucul gastric şi implicit beneficiul terapeutic. Parasimpatoliticele determină şi scăderea secreţiei de mucus şi bicarbonat ceea ce constituie un dezavantaj în condiţiile folosirii lor ca antiulceroase.

Antagoniştii muscarinici neselectivi (atropina şi compuşii înrudiţi) sunt eficace în tratamentul ulcerului duodenal şi al ulcerului gastric, putând fi folosiţi atât în tratament curativ cât şi profilactic.

Aceşti compuşi sunt dezavantajoşi la bolnavii cu esofagită de reflux deoarece datorită scăderii vitezei de golire a stomacului şi relaxării sfincterului esofagian inferior favorizează refluxul gastroesofagian. În sindromul Zollinger-Ellison, în care trebuiesc administrate doze mari, parasimpatoliticele neselective sunt, de asemenea, dezavantajoase datorită reacţiilor adverse sistemice

importante. În astfel de situații pot fi folosiți antagoniștii M_1 selectivi cum sunt pirenzepina și telenzepina.

Atropina, alcaloid cu structură aminică din *Atropa belladona* și alte solanacee, are un efect antisecretor gastric puțin selectiv și de scurtă durată, este actual rar indicată în boala ulceroasă. Ca antiulceros se administrează oral 0,5 – 1 mg de 3 – 4 ori pe zi. Pot fi folosite și preparatele de belladonă în doze echivalente.

Reacțiile adverse sunt frecvente și determină o complianță redusă la tratament. Printre efectele adverse mai frecvente se numără: uscăciunea gurii, tulburări de vedere (fotofobie, incapacitate de acomodare), constipație, dificultăți de micțiune, tahicardie.

Glaucomul, adenomul de prostată, stenoza pilorică reprezintă situații care contraindică administrarea atropinei sau a antagoniștilor muscarinici neselectivi înrudiți.

Pirenzepina și **telenzepina** sunt compuși cu acțiune anticolinergică mai selectivă pentru secreția gastrică acidă. Aceasta se datorează blocării selective, la dozele uzuale, a receptorilor M_1 la nivelul celulelor ganglionare din plexul intramural gastric și în terminațiile colinergice presinaptice (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice). Deși reduc secreția acidă mai puțin decât blocantelele H_2 determină o ușurare simptomatologică și o vindecare a ulcerului duodenal sau gastric similară cu acestea. De asemenea eficacitatea în profilaxia recurenței bolii ulceroase este comparabilă între cele două grupe terapeutice.

Terapeutic, pirenzepina și telenzepina, sunt utile în ulcerul duodenal sau gastric, 50 mg administrate oral de 2 – 3 ori pe zi pentru pirenzepină și 3 mg/zi, oral, pentru telenzepină. Alte indicții sunt esofagita de reflux și sindromul Zollinger-Ellison (se folosesc doze mari care pot duce la pierderea selectivității M_1).

Datorită caracterului hidrofil al acestor compuși absorbția digestivă este limitată, se leagă puțin de proteinele plasmatice, trec nesemnificativ bariera hematoencefalică (nu produc reacții adverse nervos centrale). Eliminarea pirenzepinei se face lent prin secreție biliară, scaun și renal în formă neschimbată.

Efectele nedorite sunt mai rare și mai puțin importante. Pot apare uscăciunea gurii, tulburări de acomodare, erupții cutanate. Glaucomul cu unghi îngust, insuficiența renală, adenomul de prostată reprezintă contraindicații.

47.2.4. Substanțele antigastrinice

În acestă grupă sunt cuprinse substanțe cu acțiune antigastrinică mai mult sau mai puțin selectivă. Datorită blocării receptorilor gastrinei la nivelul celulelor parietale, compușii din această clasă au proprietăți antisecretorii gastrice, în general de intensitate modestă. Sunt utilizați limitat în tratamentul ulcerului activ, în gastrite, pentru combaterea iritației gastrice iatrogene, de obicei în asociere cu preparate antiacide.

Proglumida, derivat de acid izoglutamic, este un antagonist al receptorilor gastrinei şi al colecistokininei. Este folosită limitat, administrată oral câte 400 mg de 3 ori pe zi, înainte de mese.

47.2.5. Inhibitorii carboanhidrazei

Compuşii din această grupă se caracterizează prin capacitatea de a inhiba carboanhidraza, enzimă implicată în formarea ionilor de hidrogen necesari producerii de acid clorhidric la nivelul celulelor parietale. Prin acest mecanism aceşti compuşi ar putea inhiba secreţia gastrică acidă bazală şi pe cea stimulată prin histamină, insulină sau pentagastrină. La bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal duc la ameliorarea durerii şi grăbesc vindecarea leziunii. Eficacitatea în tratamentul bolii ulceroase este mai slabă comparativ cu cea a H_2 blocantelor sau a parasimpatoliticelor iar riscul de reacţii adverse severe este mai mare.

Acetazolamida este o sulfonamidă heterociclică cu proprietăţi antiulceroase care are şi efect diuretic slab şi alcalinizează urina (a se vedea 43. Diureticele), scade presiunea intraoculară (este indicată în glaucom), are proprietăţi antiepileptice (poate fi utilă în micul rău epileptic, a se vedea 21. Antiepilepticele). Toate aceste proprietăţi sunt datorate capacităţii compusului de a inhiba carboanhidraza.

Ca antiulceros se administrează oral, 20 – 25 mg/kg şi zi.

În cursul tratamentului cu acetazolamidă pot apare ca reacţii adverse: parestezii ale extremităţilor, astenie, somnolenţă, dureri musculare, rareori reacţii alergice şi discrazii sanguine.

La diabetici sau la cei cu acidoză administrarea trebuie făcută cu prudenţă, sub supraveghere atentă, sau evitată. Acetazolamida este contraindicată la cei cu insuficienţă renală sau suprarenală gravă şi la cei cu alergie la compuşi sulfonamidici.

47.2.6. Analogii prostaglandinelor

Mucoasa gastrică secretă în principal prostaglandine E_2 şi I_2 care, ca şi prostaglandinele E_1, inhibă secreţia gastrică acidă şi au proprietăţi citoprotectoare datorate creşterii secreţiei de bicarbonat şi de mucus. Sub acţiunea acestor autacoizi este, în plus, îmbunătăţită capacitatea protectoare a mucusului şi capacitatea de regenerare a mucoasei datorită ameliorării circulaţiei locale. Efectul antisecretor este datorat acţionării receptorilor specifici de la nivelul celulelor parietale, având drept consecinţă inhibarea adenilatciclazei şi scăderea AMP_c celular.

Analogii sintetici ai acestor prostaglandine scad secreţia acidă stimulată şi, mai puţin, secreţia acidă bazală. Compuşii din această clasă sunt utili în tratamentul ulcerului duodenal, în ulcerul gastric, în hemoragiile secundare ulcerului, gastritei sau esofagitei. Principala utilizare terapeutică este însă în

profilaxia ulcerului iatrogen determinat de administrarea îndelungată de antiinflamatorii nesteroidiene.

După administrare orală absorbția se produce rapid, concentrația plasmatică maximă atingându-se după aproximativ 30 minute.

Ca reacții adverse ce pot apare în cursul administrării derivaților sintetici de prostaglandine se pot menționa: diaree, greață, meteorism, dureri abdominale, uneori colici, cefalee, amețeli.

Deoarece acești compuși au și efecte ocitocice (a se vedea 60. Ocitocicele) sunt contraindicați la femei gravide sau posibil gravide. Ateroscleroza cerebrală avansată și boala coronariană impun prudență în administrare datorită efectului hipotensiv al derivaților de prostaglandină E_1. În insuficiența renală și în insuficiența hepatică este de asemenea necesară prudență.

Misoprostolul este un derivat de PGE_1. Se administrează intern în doză de 0,4 – 0,8 mg/zi fragmentată în 2 – 4 prize.

Enprostilul este un derivat de PGE_2 cu proprietăți asemănătoare misoprostolului. Nu trebuie asociat cu cimetidină deoarece îi scade concentrația plasmatică.

47.2.7. Analogii somatostatinei

Somatostatina, hormon secretat de hipotalamus și de celulele D pancreatice, inhibă secreția peptidelor sistemului endocrin gastroenteropancreatic (gastrină, serotonină, VIP, glucagon, insulină), secreția hormonului de creștere și a hormonului eliberator al hormonului de creștere.

Terapeutic se folosește octreotidul, o octapeptidă sintetică, analog al somatostatinei.

Octreotidul este indicat ca tratament simptomatic în acromegalie și în diferite tumori endocrine gastroenteropancreatice (vipom, glucagonom, gastrinom – sindrom Zollinger-Ellison).

În sindromul Zollinger-Ellison, în care caz este avantajoasă asocierea cu H_2 blocante, diminuă hipersecreția acidă, înlătură diareea și alte simptome datorate hipersecreției de gastrină. La beneficiul terapeutic, pe lângă inhibarea secreției de gastrină, contribuie și inhibarea activității secretorii a celulelor parietale (care prezintă receptori membranari pentru somatostatină, cuplați negativ cu sistemul adenilatciclază/AMP_c).

Administrarea octreotidului se face injectabil subcutanat. Absorbția se produce rapid, maximul concentrației plasmatice se atinge după 30 minute. Eliminarea se face biliar sub formă nemodificată, timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 1,5 ore.

Ca efecte adverse pot apare anorexie, greață, vomă, meteorism, dureri abdominale, diaree. Poate modifica toleranța la glucoză, la bolnavii diabetici insulino-dependenți poate produce hipoglicemie, este necesar controlul glicemiei. Rar pot apare hepatită, creșterea enzimelor hepatice,

hiperbilirubinemie, creşterea incidenţei calculozei biliare. Local, la locul injectării, produce iritaţie cu durere şi inflamaţie.

Octreotidul micşorează biodisponibilitatea după administrare orală a cimetidinei şi a ciclosporinei.

47.3. Protectoarele mucoasei gastro-duodenale

Această grupă cuprinde medicamente al căror beneficiu terapeutic antiulceros este datorat în principal unei acţiuni citoprotectoare şi favorizării factorilor de protecţie şi apărare la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale.

În această grupă sunt incluse: sărurile de bismut; sucralfatul; carbenoxolona.

Sărurile de bismut nu au efecte de neutralizare a aciditătii gastrice importante dar determină creşterea secreţiei de mucus şi bicarbonat, scad activitatea proteolitică a pepsinei şi formează în mediu acid un depozit cristalin aderent de resturile proteice de pe suprafaţa leziunii ulceroase care împiedică retrodifuzia ionilor de hidrogen şi agresiunea peptică. Un rol important este atribuit acţiunii antibacteriene faţă de *H. pylori*. A fost descrisă şi o acţiune de stimulare a secreţiei de prostaglandine cu efecte citoprotectoare. Prin toate aceste mecanisme sărurile de bismut se fac utile ca medicaţie curativă în special în ulcerul duodenal şi mai puţin în cel gastric. Unii derivaţi pot fi utili şi în tratamentul esofagitei de reflux precum şi ca antidiareice.

Actual sunt folosiţi derivaţi cu un conţinut mic de bismut cum sunt **subcitratul de bismut coloidal** şi **subsalicilatul de bismut**, administrate oral în 2 sau 4 prize, cu jumătate de oră înaintea meselor. Asocierea cu antiacide este dezavantajoasă.

O mică parte din bismutul administrat se absoarbe, majoritatea însă rămâne în intestin şi este excretat ca săruri insolubile în fecale. Bismutul absorbit se elimină prin salivă, urină sau bilă.

Compuşii de bismut nu trebuiesc asociaţi cu tetraciclină deoarece îi scad biodisponibilitatea după administrare orală.

Reacţiile adverse severe ca ataxia, encefalopatia mioclonică sau osteodistrofia sunt rare în cazul compuşilor folosiţi actual. Pot apare înnegrirea scaunului sau, uneori, şi a limbii, greaţă, vomă, modificări de tranzit.

Preparatele de bismut sunt contraindicate la bolnavii cu insuficienţă renală (există risc de acumulare a bismutului în organism) şi în timpul sarcinii. Subsalicilatul de bismut este contraindicat la persoanele alergice la salicilaţi.

Sucralfatul are o moleculă complexă foramtă din sucroză octasulfat cuplată cu hidroxid de aluminiu.

Substanţa, insolubilă în apă, în mediu acid eliberează aluminiu şi polimerizează tridimensional formând un gel vâscos, aderent de suprafaţa mucoasei şi mai ales la nivelul leziunii ulceroase. Capacitatea de aderare este mai mare în cazul leziunilor ulceroase duodenale decât în cele gastrice. Acesta reprezintă mecanismul principal de producere a efectului antiulceros. Pe lângă

acesta au mai fost descrise stimularea formării de prostaglandine citoprotectoare, adsorbția pepsinei, creşterea secreției de mucus şi îmbunătățirea compoziției acestuia, favorizarea formării factorului de creştere epitelial, mecanisme a căror influențare de către sucralfat este însă incertă. Beneficiul terapeutic se mai datorează însă şi fixării de către sucralfat a sărurilor biliare care refluează din duoden şi a căror importanță în patogenia ulcerului gastric este certă.

Sucralfatul este indicat în principal în ulcerul duodenal dar şi în cel gastric ca tratament curativ sau pentru profilaxia recurențelor. În profilaxia ulcerului de stress este de asemenea indicat şi poate aduce beneficii terapeutice la bolnavii cu reflux gastroesofagian.

Efectele adverse care pot apare în cursul tratamentului sunt rare şi puțin importante. Cel mai frecvent poate produce constipație. Mai rar apar uscăciunea gurii, greață, vomă, cefalee, erupții cutanate. Intoxicația cu aluminiu poate apare în cazul tratamentelor prelungite, cu doze mari , la bolnavii cu insuficiență renală. Riscul hipofosfatemie este în general mic.

Administrat concomitent cu alte medicamente sucralfatul le poate reduce biodisponibilitatea datorită adsorbției acestora. Dintre medicamentele cu care produce astfel de interacțiuni se pot nota: tetraciclinele, cimetidina, fenitoina, digoxina, teofilina, amitriptilina, fluorochinolone. Între administrarea unor astfel de substanțe şi momentul administrării sucralfatului trebuie lăsat un interval liber de 2 ore.

În tratamentul ulcerului activ sucralfatul se administrează în doză de 1 g cu o oră înaintea fiecărei mese. Ca tratament profilactic sunt suficiente două doze a câte 1 g administrate cu o oră înaintea meselor. Antiacidele ca şi alimentele, datorită scăderii aciditătii gastrice, împiedică activarea sucralfatului. Între administrarea sucralfatului şi cea a antiacidelor trebuie lăsat un interval de minim 30 minute.

Carbenoxolona, un derivat al acidului gliceretinic (enoxolonă), este activă în tratamentul ulcerului mai mult comparativ cu placebo dar mai puțin comparativ cu H_2 blocantele.

Mecanismul de acțiune este incert dar pare să fie în legătură cu calitatea, compusului de a îmbunătăți capacitatea protectoare a mucusului, de a inhiba pepsina şi de a stimula secreția gastrică de glicoproteine.

Beneficii terapeutice maxime sunt obținute în ulcerul gastric. În ulcerul duodenal şi în esofagita de reflux eficacitatea carbenoxolonei este mai mică.

Principala problemă terapeutică o reprezintă efectele mineralocorticoide ale substanței (retenție hidrosalină, edeme, hipertensiune, slăbiciune musculară, hipokaliemie, scăderea toleranței al glucoză). Spironolactona şi alte diuretice antialdosteronice împiedică atât efectele mineralocorticoide cât şi efectul antiulceros al carbenoxolonei.

Carbenoxolona este contraindicată la vârstnici, la femei gravide, în caz de hipokaliemie. Bolile cardiace, hipertensiunea, afectarea hepatică sau renală impun prudență.

Ca antiulceros carbenoxolona se administrează oral, câte 100 mg de 3 ori pe zi. După prima săptămână de tratament dozele pot fi reduse la jumătate.

47.4. Asociațiile antibacteriene anti *H. pylori*

H. pylori este un bacil gram negativ care frecvent colonizează mucusul de la suprafața epiteliului gastric. Bacilul produce gastrită inflamatorie şi scade capacitatea de apărare a mucoasei, factori ce sunt incriminați în patogenia bolii ulceroase, a limfomului gastric şi adenocarcinomului gastric. Prezența infecției cu *H. pylori* poate fi dovedită prin cultură sau prin anticorpii circulanți.

Deoarece majoritatea bolnavilor ulceroşi prezintă infecție cu *H. pylori*, eradicarea bacilului este considerată o modalitate utilă de tratament şi profilaxie a ulcerului. Înlăturarea bacilului favorizează vindecarea leziunii ulceroase, creşte beneficiul terapeutic realizat prin administrarea de H_2 blocant sau blocante ale pompei protonice şi, mai ales, scade riscul recurențelor ulceroase.

Deoarece bacilul dezvoltă rapid rezistență tratamentul antibacterian se face folosind asociații terapeutice. "Triterapia", din punct de vedere al reuşitei efectului antibacterian, este cea mai avantajoasă. Sunt asociate: **săruri de bismut** (cărora li se atribuie şi proprietăți anti *H. pylori*), **metronidazol** sau **tinidazol** şi **tetraciclină** sau **amoxicilină** sau **claritromicină** (a se vedea 67. Chimioterapicele antimicrobiene). Asociațiile anti *H. pylori* sunt administrate pe durata a 2 săptămâni în asociere cu medicație antisecretorie, de obicei H_2 blocante sau blocante ale pompei protonice. După această perioadă se poate continua tratamentul antisecretor pe o durată de până la 6 luni.

Utilizarea "triterapiei" este limitată de complianța redusă, costul ridicat al medicamentelor şi de apariția reacțiilor adverse (greață, ameteli, diaree – a se vedea 67. Chimioterapicele antimicrobiene). În cazul în care "triterapia" nu poate fi utilizată se poate recurge la sheme mai simple care asociază un antisecretor (de ex.: omeprazol sau ranitidină) şi un antibiotic (de ex.: claritromicină sau amoxicilină) la care se poate adăuga eventual şi un preparat de bismut (de ex.: bismut subcitrat).

48. Substituenții și stimulantele secrețiilor digestive

În acestă grupă terapeutică sunt incluse: stimulantele sau substituentele secreție gastrice clorhidro-peptice; enzimele pancreatice; acizii biliari.

48.1. Substituenții și stimulantele secreției gastrice clorhidro-peptice

Astfel de substanțe pot fi utile terapeutic la persoane cu hipo sau aclorhidrie sau sunt utilizate diagnostic pentru evaluarea capacității secretorii gastrice. Eficacitatea terapeutică este limitată astfel încât aceste medicamente sunt tot mai puțin utilizate în ultimii ani.

Amarele, substanțe cu gust amar, stimulează reflex secreția salivară și pe cea gastrică. Beneficiul terapeutic este, foarte probabil, de natură placebo. Sunt folosite diverse tincturi amare care administrate intern, ca atare sau diluate în vinuri tonice, înainte de mese, stimulează apetitul și îmbunătățesc confortul postprandial la bolnavii cu insuficiență secretorie gastrică. Pot fi folosite tinctura de *China* (conține chinină), tinctura de *Cola* (conține cafeină), tinctura de *Gențiana*, tinctura de *Nucă vomică* (aceasta este dezavantajoasă datorită riscului reacțiilor adverse importante produse de stricnina conținută, trebuiesc administrate maxim 1 g tinctură pentru o dată).

Acidul clorhidric diluat, preparat oficinal (conține 10% acid clorhidric), poate fi folosit ca medicație de substituție la bolnavii cu tulburări dispeptice datorate aclorhidriei. Beneficiul terapeutic este îndoielnic deoarece, la dozele folosite, aciditatea liberă la nivel gastric nu este crescută. Uzual se administrează 2,5 – 10 ml din soluția oficinală diluați în 200 – 250 ml apă. Adminstrarea se face fracționat în timpul meselor. Soluția este agresivă pentru smaltul dentar și poate determina producerea cariilor, din acest motiv trebuie suptă cu paiul pentru a micșora timpul de contact cu smaltul dentar. Pot fi folosite și betaina clorhidrat sau acidul glutamic clorhidrat care, în mediu apos, eliberază acid clorhidric.

Pepsina, endopeptidază din sucul gastric, poate fi folosită substitutiv la bolnavii cu ahilie gastrică, în asociere cu acid clorhidric. Beneficiul terapeutic este îndoielnic deoarece digestia proteinelor se realizează, în special, prin intervenția enzimelor pancreatice și, în plus, la pH gastric crescut enzima este puțin activă.

Pentru evaluarea activității secretorii parietale gastrice pot fi folosite **insulina** (cu acțiune indirectă) sau substanțe cu acțiune stimulantă directă la nivelul celulelor parietale cum sunt **histamina**, **gastrina** sau analogi ai acestora.

Histamina, o amină biogenă, are numeroase efecte la nivelul organismului (a se vedea 26. Histamina și antihistaminicele). Printre aceste efecte se numără și stimularea secreției de acid clorhidric și pepsină la nivel gastric prin acțiune asupra receptorilor H_2. Ea poate fi folosită pentru testarea capacității secretorii acide gastrice. Actual este puțin folosită datorită riscului mare de reacții adverse (hipotensiune, tahicardie, bronhospasm, etc.).

Pentagastrina, o pentapeptidă de sinteză, analog al gastrinei, este cel mai frecvent folosită pentru testarea funcționalității gastrice. Pentagastrina, comparativ cu agoniștii muscarinici sau ai receptorilor histaminergici H_1 sau H_2, este mai avantajoasă datorită unui risc mai mic de reacții adverse. Administrarea, subcutanată, de pentagastrină determină: stimularea secreției gastrice clorhidro-peptice și de factor intrinsec, crește fluxul sanguin la nivelul mucoasei gastrice, scade viteza de golire a stomacului, stimulează secreția pancreatică, relaxează sfincterul Oddi și scade absorbția apei și electroliților la nivelul ileonului. Efectul gastrosecretor se manifestă la o oră de la administrare și este maxim după aproximativ 20 – 30 minute.

Administrarea de pentagastrină poate determina reacții adverse în general minore: greață, amețeală, tahicardie, foarte rar alergie.

48.2. Enzimele pancreatice

Pancreatina și **pancrelipaza** sunt preparate de enzime pancreatice care conțin amilază, proteaze și lipază (conținutul în lipază este mai mare pentru pancrelipază). Preparatele conținând pancreatină sau pancrelipază sunt indicate în tratamentul insuficienței secretorii pancreatice și în pancreatita cronică.

În insuficiența pancreatică exocrină administrarea unor astfel de preparate determină atenuarea tulburărilor dispeptice, creatoreea și steatoreea diminuă sau pot dispare. Pentru obținerea beneficiului terapeutic enzimele pancreatice se administrează oral în doze mari după mese. O problemă o constituie inactivarea enzimelor de către aciditatea gastrică. Din acest motiv este avantajoasă utilizarea de forme enterosolubile sau asocierea preparatelor enzimatice cu substanțe anticolinergice sau cu H_2 blocante care scad secreția gastrică acidă.

Enzimele pancreatice administrate oral, datorită inhibării secreției de colecistokinină și secreției pancreatice exocrine, scad presiunea în canalul Wirsung și liniștesc durerea la bolnavii cu pancreatită. Pentru aceste motive astfel de preparate pot fi utile în tratamentul pancreatitei cronice idiopatice non-alcoolice.

Enzimele pancreatice sunt în general bine suportate. Ca reacții adverse pot produce: greață, diaree, hiperuricemie. În cazul utilizării la copii au fost

raportate ulcerații bucale, stomatită angulară (probabil datorită reținerii preparatelor în gură), stricturi ale colonului, leziuni perianale.

Printre preparatele ce conțin enzime pancreatice se pot exemplifica diferite preparate comerciale cum ar fi: **triferment, combizim, cotazim, nutrizim,** etc.

48.3. Acizii biliari

Acizii biliari și sărurile lor sunt principalii constituenți ai bilei. Sinteza acestora se face din colesterol. **Acidul colic, acidul chenodeoxicolic** și **acidul deoxicolic** sunt principalii acizi biliari la care se mai pot adăuga și **acidul litocolic** și **acidul ursodeoxicolic.**

Fiziologic acizii biliari produc stimularea fluxului biliar și intervin în reglarea sintezei de acizi biliari, intervin în reglarea sintezei de colesterol și a eliminării acestuia, intervin în absorbția intestinală a lipidelor și a vitaminelor liposolubile.

Acizii biliari naturali, dar nu și sărurile biliare, cresc cantitatea de bilă formată în ficat (efect coleretic). De asemenea, unii derivați semisintetici, cum este acidul dehidrocolic, pot provoca o secreție biliară abundentă, apoasă (efect hidrocoleretic). Aceste efecte sunt datorate creșterii eliminării la nivel hepatic a excesului de acizi biliari absorbiți la nivelul ileonului și nu unui efect direct de stimulare a secreției biliare hepatice.

Preparatele de bilă și săruri biliare sunt folosite ca medicație substitutivă în caz de deficit de bilă prin fistulă biliară, afecțiuni ileale sau rezecție de ileon (apare deficit de acizi biliari deoarece aceștia nu se mai reabsoarb intestinal), colestază hepatică sau extrahepatică.

Preparatele cu acțiune coleretică sau hidrocoleretică sunt folosite pentru drenarea bilei și pentru spălarea căilor biliare atunci când acestea conțin nisip sau calculi mici. De asemenea, sunt utile pentru drenarea bilei după intervenții chirurgicale la nivelul veziculei biliare și pot ușura vizualizarea radiologică a veziculei sau a căilor biliare după administrarea substanțelor de contrast.

Acidul chenodeoxicolic și **acidul ursodeoxicolic** favorizează dizolvarea calculilor biliari de colesterol și pot fi utili ca tratament medicamentos al litiazei biliare cu calculi de colesterol, mici, radiotransparenți. Scăderea nivelului colesterolului în bilă se datorează inhibării 3-hidroximetilglutaril-CoA reductazei sub acțiunea acidului chenodeoxicolic și, respectiv inhibării absorbției intestinale a colesterolului sub acțiunea acidului ursodeoxicolic.

Ca reacții adverse administrarea orală, mai ales pe termen lung, a acizilor și sărurilor biliare poate provoca diaree, colică biliară (prin mobilizarea calculilor), esofagită, gastrită sau ulcer gastroduodenal (prin scăderea rezistenței mucoasei esofago-gastro-duodenale), creșterea transaminazelor și colesterolului în plasmă. Pentru acidul chenodeoxicolic au fost descrise efecte teratogene la animalele de laborator. Administrarea injectabilă intravenos a acizilor biliari poate produce hipotensiune și bradicardie.

Din aceste motive administrarea timp îndelungat a unor astfel de preparate trebuie evitată iar acidul chenodeoxicolic este contraindicat la femeile gravide.

Extractul de bilă de bou se administrează oral 200 – 500 mg după mesele principale ca tratament al deficitului biliar.

Acidul dehidrocolic administrat intern sau injectabil este utilizat mai ales pentru drenarea căilor biliare sau pentru grăbirea opacifierii acestora. Administrarea intravenoasă poate fi folosită pentru determinarea timpului de circulație braț-limbă.

Acidul ursodeoxicolic și **acidul chenodeoxicolic** se administrează intern timp îndelungat (6 luni – 2 ani) ca tratament al calculozei biliare colesterolice. Pentru limitarea riscului reacțiilor adverse este preferabilă utilizarea acidului ursodeoxicolic sau a terapiei combinate: acid chenodeoxicolic cu acid ursodeoxicolic. Acidul ursodeoxicolic mai poate aduce beneficii în tratamentul cirozei primare și în tratamentul complicațiilor hepatobiliare ale fibrozei cistice.

Fenilpropanolul și alți compuși de sinteză, precum și unele preparate vegetale (extractul de *Cynara scolimus*) au, de asemenea, efecte coleretice, în general slabe, dar nu produc reacții adverse.

Fenobarbitalul, barbituric folosit ca sedativ, hipnotic și anticonvulsivant (a se vedea 11. Sedative-hipnotice), are și efecte coleretice datorate inducției colesterol 7alfa-hidroxilazei care intervine în transformarea colesterolului în săruri biliare. În plus, datorită inducției bilirubin-UDP-glucuroniltransferazei, crește clearance-ul hepatic al bilirubinei și poate fi util pentru profilaxia icterului nuclear la nou-născuții cu hiperbilirubinemie sau în alte forme de icter.

49. Prokineticele

Medicamentele prokinetice stimulează predominant motilitatea gastro-intestinală fiind utile în principal în tratamentul hipomotilității gastrice când înlătură neplăcerea epigastrică, greața, voma, pirozisul, refluxul gastroesofagian, senzația de dispnee şi alte simptome prezente în acest sindrom.

Un mecanism antidopaminergic şi/sau colinergic stă, în principal la baza producerii acțiunii prokinetice.

Prin modificarea vitezei tranzitului gastrointestinal aceşti compuşi pot scădea biodisponibilitatea după administrare orală a altor medicamente administrate asociat.

În această grupă sunt incluse: benzamide substituite (metoclopramida, cisaprida); derivați de benzimidazol (domperidona); compuşi cu acțiune colinergică (neostigmina, betanecol); motilina şi analogii.

49.1. Benzamidele substituite

Metoclopramida stimulează motilitatea stomacului şi a intestinului subțire (efecte ce se manifestă şi la bolnavii cu vagotomie), în plus mai produce creşterea tonusului esofagian inferior, împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului, relaxează pilorul şi duodenul. Secreția gastrică şi motilitatea colonului nu sunt influențate.

Efectele par a fi urmarea blocării, de către medicament, a receptorilor dopaminergici D_2 şi creşterii eliberării de acetilcolină din neuronii plexului mienteric. Asocierea cu antimuscarinice este contraindicată deoarece împiedică efectul prokinetic al metoclopramidei.

Metoclopramida are efecte prokinetice şi antiemetice. Datorită acțiunii prokinetice este folosită în sindromul de hipomotilitate gastrică, esofagita de reflux precum şi în cazul unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examen radiologic gastrointestinal).

Se administrează intern (5 – 10 mg de 3 ori/zi), intrarectal (20 mg de 1 – 2 ori/zi) sau injectabil subcutanat sau intravenos (10 mg/doză).

După administrare internă se absoarbe rapid dar metabolizarea la primul pasaj hepatic face ca biodisponibilitatea medicamentului după administrare orală să fie doar de aproximativ 70%. Se distribuie larg în organism inclusiv la nivelul SNC. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Aproximativ 30% se elimină urinar nemodificată.

Datorită accelerării tranzitului intestinal metoclopramida poate reduce absorbția unor medicamente administrate asociat (ex. digoxina).

Reacțiile adverse ce poat apare în cursul administrării de metoclopramidă cuprind: somnolență, nervozitate, cefalee, diaree, sindrom extrapiramidal, diskinezii tardive, hiperprolactinemie (galactoree, ginecomastie, amenoree).

Metoclopramida este conraindicată în caz de ileus mecanic, hemoragii sau perforații gastrointestinale, în caz de feocromocitom, la epileptici, la cei cu dikinezie tardivă, la femeile cu cancer de sân.

Cisaprida, un alt derivat benzamidic, stimulează motilitatea gastrică, a intestinului subțire dar și a colonului. Mecanismul de acțiune implică eliberarea de acetilcolină la nivelul plexului mienteric dar nu și antagonizarea receptorilor dopaminergici. Indicațiile terapeutice sunt cele ale metoclopramidei la care se poate adăuga utilitatea cisapridei în tratamentul constipației cronice idiopatice și în sindromul de hipomotilitate a colonului.

Ca reacții adverse au fost semnalate colici abdominale și diaree. Foarte rar cisaprida poate să producă aritmii cardiace foarte severe ceea ce a limitat foarte mult utilizarea acestui medicament, în unele țări fiind chiar interzisă.

49.2. Derivații de benzimidazol

Domperidona are proprietăți asemănătoare metoclopramidei, crește motilitatea gastrică și a intestinului subțire și are efecte antiemetice. Acționează prin blocarea receptorilor dopaminergici. Spre deosebire de metoclopramidă nu crește eliberarea de acetilcolină la nivelul tubului digestiv, efectele domperidonei nu sunt împiedicate prin asocierea cu antimuscarinice.

Are aceleași indicații ca și metoclopramida dar este mai avantajoasă în cazul tratamentelor cronice deoarece nu produce reacții adverse nervos centrale.

După administrare internă biodisponibilitatea este destul de mică datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Eliminarea se face prin scaun sub formă de metaboliți. Nu trece bariera hematoencefalică din acest motiv nu produce reacții adverse nervos centrale și nu interferă cu medicația bolii Parkinson.

Ca reacții adverse poate produce cefalee și creșterea nivelului seric al prolactinei cu manifestările clinice derivate (galactoree, amenoree, ginecomastie, etc.).

49.3. Compușii cu acțiune colinergică folosiți ca prokinetice

Neostigmina, un anticolinesterazic cu acțiune reversibilă (a se vedea 7.6. Anticolinesterazice), are o acțiune marcată de stimulare a motilității esofagului inferior, stomacului, intestinului subțire și colonului. În plus produce creșterea secreției acide gastrice. Vagotomia bilaterală împiedică producerea efectelor digestive ale neostigminei.

Ca prokinetic neostigmina este utilă în cazuri severe de distensie abdominală și în ileusul paralitic postoperator.

Datorită structurii sale polare neostigmina se absoarbe puțin după administrare internă. Ca prokinetic se administrează obișnuit injectabil subcutanat sau intravenos în doze de 0,25 – 0,5 mg care pot fi repetate după 4 – 5 ore. Este metabolizată la nivel hepatic și prin intervenția colinesterazelor plasmatice.

Ca reacții adverse în urma administrării de neostigmină pot apare: greață, vomă, colici abdominale, diaree, hipersudorație, hipersalivație, hipersecreție bronșică, crampe și fasciculații musculare.

Neostigmina este contraindicată la astmatici, în boala Parkinson, în caz de obstrucții mecanice ale tubului digestiv sau ale căilor urinare. La femeile gravide trebuie evitată.

Betanecolul este un derivat de colină cu acțiuni predominant muscarinice. Produce stimularea musculaturii netede digestive și a căilor urinare. Efectele se manifestă și la bolnavii vagotomizați bilateral.

Este indicat în tratamentul atoniei gastrice postopreratorii și în tratamentul retenției urinare postoperatorii sau postpartum.

Se administrează de obicei injectabil subcutanat. Administrarea orală este mai puțin eficientă. Efectele sunt persistente (comparativ cu acetilcolina) deoarece compusul nu este metabolizat de către colinesteraze.

În cursul tratamentului cu betanecol au fost raportate reacții adverse ca: neplăcere abdominală, sudorație, congestia feței, cefalee, colici, diaree, dispnee, hipotensiune.

Ulcerul, obstrucțiile mecanice de tub digestiv sau căi urinare, astmul bronșic, hipotensiunea, bradicardia, boala coraonariană, epilepsia, parkinsonul, sarcina, hipertiroidismul reprezintă contraindicații pentru administrara compusului.

49.4. Motilina și analogii

Motilina este o peptidă gastrointestinală care stimulează contracțiile gastrice postprandial și grăbește evacuarea stomacului. Efectele sunt datorate acționării unor receptori peptidergici la nivel antral și duodenal.

Unele clase de compuși cum sunt antibioticele macrolidice (ex. eritromicina) au efecte asemănătoare acționând ca agoniști la nivelul receptorilor pentru motilină.

Acest efect face utilă **eritromicina**, sau alte macrolide, la bolnavii cu pareză gastrică diabetică, la care macrolidele produc accelerarea golirii stomacului.

50. Antispasticele

În această grupă terapeutică sunt cuprinse substanțe capabile să împiedice spasmele musculaturii netede gastrointestinale, biliare, a tractului urinar şi a aparatului genital feminin.

Aceste substanțe sunt utile în principal în tratamentul colicilor digestive, biliare, urinare, pentru profilaxia sau combaterea spasmelor musculaturii netede induse medicamentos (de exemplu prin administrarea de morfină) şi în tratamentul dismenoreei. Sfera efectelor şi intensitatea acestora diferă în funcție de compusul folosit.

În funcție de mecanismul de producere a efectului antispasticele sunt împărțite în două clase: antispastice neurotrope (parasimpatolitice) şi antispastice musculotrope.

50.1. Antispasticele neurotrope

Substanțele din această grupă acționează, în principal, ca antagonişti muscarinici şi produc relaxarea musculaturii netede prin blocarea inervației excitomotoare parasimpatice. Aceşti compuşi produc relaxarea musculaturii netede gastrointestinale, biliare, a căilor şi vezicii urinare. Efectele asupra tractului genital feminin sunt mai puțin importante.

Pentru efectul antispastic pot fi folosiți alcaloizii naturali cu efecte parasimpatolitice cum sunt atropina şi scopolamina dar mai ale sunt utilizați derivați cu structură aminică sau cuaternari de amoniu ai acestora. În cazul derivaților cu structură aminică efectul antispastic este produs prin acțiune parasimpatolitică şi, pentru unii compuşi, şi printr-o acțiune directă de relaxare a musculaturii netede. Compuşii cuaternari de amoniu acționează atât ca anticolinergice cât şi printr-un efect ganglioplegic la nivelul plexurilor intramurale gastrointestinale ceea ce le conferă o mai mare selectivitate de acțiune la nivelul tractului digestiv.

Parasimpatoliticele sunt indicate în combaterea spasmelor digestive (produse de insulină, morfină, parasimpatomimetice sau a celor care apar în ulcer, diskinezii antrale, afecțiuni inflamatorii sau funcționale ale intestinului subțire, colon iritabil, etc.), a spasmelor biliare sau urinare de diferite etiologii (de exemplu spasmele produse de opioizi). Datorită relaxării fundului vezicii urinare şi favorizării contracției sfincterului vezical sunt indicate în stări de hipertonie vezicală, în enurezisul infantil sau în paraplegia spastică.

După administrare orală biodisponibilitatea este bună în cazul compuşilor cu structură aminică. Derivații cuaternari de amoniu se absorb puțin din tractul digestiv datorită structurii polare.

Utilizarea antispasticelor parasimpatolitice poate determina apariția de reacții adverse de tip atropinic (constipație, uscarea gurii, tulburări de vedere, tulburări de micțiune). Aceste reacții adverse sunt mai frecvente în cazul folosirii compușilor aminici sau a derivaților cuaternari de amoniu administrați injectabil. Administrarea internă a compușilor cu structură cuaternară de amoniu determină în principal constipație, riscul altor reacții adverse sistemice de tip atropinic este mic (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice).

Ca antispastic **atropina** se poate administra intern sau injectabil subcutanat în doze de 0,3 – 1 mg care pot fi repetate la nevoie de maxim 3 – 4 ori/zi. Pot fi folosite și preparate de belladonă administrate intern în doze echipotente.

Dintre derivații cu structură aminică mai larg folosiți în tratamentul colicilor digestive sunt: **piperidolatul** (se administrează intern 50 mg de 4 ori/zi) și **dicicloverina** (se administrează intern 10 – 20 mg de 3 – 4 ori/zi).

Butilscopolamina (administrată intern 10 – 20 mg de 4 ori/zi sau injectabil intramuscular sau intravenos 20 mg/doză), **oxifenoniul** (administrat intern 5 – 10 mg de 4 ori/zi), **metantelina** (administrată intern 50 – 100 mg de 4 ori/zi), **propantelina** (administrată intern 15 mg de 4 ori/zi) sunt câteva exemple de compuși cuaternari de amoniu folosiți în tratamentul stărilor spastice ale aparatului digestiv sau a căilor biliare.

50.2. Antispasticele musculotrope

Efectul antispastic al acestor substanțe este datorat în principal unei acțiuni directe asupra musculaturii netede viscerale.

Papaverina, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, are efecte antispastice și vasodilatatoare de tip musculotrop. Efectul antispastic este datorat inhibării fosfodiesterazei la nivelul celulelor musculare netede (cu acumulare de AMPc) și blocării unor canale ale calciului.

Este indicată în colici digestive, biliare, ureterale și în dismenoree.

Se administrează intern 100 mg de 3 – 5 ori/zi, injectabil intramuscular 40 mg de 2 – 3 ori/zi sau în perfuzie intravenoasă.

Constipația, hipotensiunea arterială, tahicardia, somnolența, congestia feței, creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline în plasmă sunt printre reacțiile adverse raportate în urma administrării papaverinei. Administrarea intravenoasă poate determina aritmii, blocuri cardiace, moarte subită; din aceste motive este contraindicată. Administrarea papaverinei este contraindicată sau impune prudență la bolnavii cu bloc atrioventricular, la cei cu hipertensiune intracraniană, glaucom sau adenom de prostată.

Mebeverina, derivat sintetic, est util în tratamentul colonului iritabil și în colopatiile funcționale. Se administrează intern.

Drotaverina, ca antispastic, poate fi utilă la bolnavi cu afecțiuni spastice digestive și biliare. Deoarece are și efecte vasodilatatoare și β_1-blocante poate fi utilă în tratamentul sindroamelor vasculospastice (inclusiv la cei cu spasme coronariene). Se administrează intern, injectabil intramuscular sau intravenos.

51. Antivomitivele

Antivomitivele sunt medicamente capabile să liniştească greaţa şi să împiedice producerea vomei.

Greaţa şi voma pot apare în numeroase situaţii cum sunt: administrara unor medicamente şi mai ales de chimioterapice anticanceroase, anestezia generală, afecţiuni gastrointestinale infecţioase sau neinfecţioase, sarcina, răul de mişcare, etc.

Voma este un proces complex coordonat de centrul vomei situat la nivelul tractului solitar din bulb. Acesta primeşte aferenţe de la nivelul zonei chemoreceptoare localizată în area postrema, de la nivelul aparatului vestibular, de la scoarţa cerebrală, talamus şi hipotalamus şi de la nivelul tractului gastrointestinal şi alte viscere. Area postrema este slab protejată de bariera hematoencefalică ceea ce face ca zona chemoreceptoare să fie accesibilă substanţelor circulante emetogene.

Deşi incomplet elucidat, se cunoaşte că în declanşarea şi producerea vomei sunt implicaţi o serie de neurotransmiţători. Astfel, dopamina intervine prin intermediul receptorilor D_2, serotonina intervine prin intermediul receptorilor 5-HT_3, histamina prin intermediul receptorilor H_1, acetilcolina prin intermediul receptorilor muscarinici M_1 iar enkefalinele prin intermediul receptorilor δ şi K au efect proemetizant în timp ce receptorii de tip μ par a media efecte antiemetice.

Actual, cu indicaţii terapeutice diferite, ca antiemetice sunt folosite: substanţe antidopaminergice, substanţe antiserotoninice, canabinoizi, substanţe antihistaminice, substanţe antimuscarinice la care se pot adăuga glucocorticoizii şi benzodiazepinele, substanţe utilizate în diferite condiţii pentru potenţarea efectului antiemetic al altor compuşi.

51.1. Antihistaminicele folosite ca antivomitive

Antagoniştii receptorilor H_1 sunt utili în profilaxia răului de mişcare, în tulburările vestibulare din boala Meniere, în vărsăturile din sarcină şi în voma produsă medicamentos (de opioide, de anestezice generale). Efectul antiemetic este datorat unei acţiuni H_1 blocante şi probabil şi anticolinergică la nivelul centrului vomei şi la nivelul nucleilor vestibulari.

Utilizarea terapeutică a unor astfel de compuşi poate determina reacţii adverse ca: sedare, somnolenţă (mai puţin importantă în cazul derivaţilor

piperazinici), tulburări atropinice (uscarea gurii, etc.) (a se vedea 26. Histamina şi antihistaminicele).

Printre antihistaminicele folosite ca antiemetice sunt: **prometazina, difenhidramina, feniramina, ciclizina, buclizina, meclozina.**

51.2. Antagoniştii receptorilor D_2 dopaminergici

Un număr de compuşi, din clase structurale diferite, intervin ca antiemetice în principal prin blocarea receptorilor D_2 dopaminergici predominant la nivelul zonei chemoreceptoare declanşatoare. Astfel acţionează neurolepticele. Dintre cele mai folosite ca antivomitive sunt: neurolepticele fenotiazinice şi butirofenonice, benzamidele substituite şi derivaţii de benzimidazol.

Astfel de substanţe sunt utile în combaterea vărsăturilor postoperatorii şi postanestezice, în uremie, în boala de iradiere, în vărsăturile produse medicamentos inclusiv în cea produsă de citotoxicele anticanceroase. Eficacitatea este îmbunătăţită prin asocierea cu glucocorticoizi. Antagoniştii D_2 dopaminergici sunt puţin eficace în combaterea vomei din răul de mişcare.

Fenotiazinele neuroleptice folosite ca antiemetice sunt în general bine suportate. Pot produce somnolenţă, hipotensiune ortostatică, rar tulburări extrapiramidale (a se vedea 13. Antipsihoticele). În cazul utilizării în voma produsă de anestezice sau de opioizi este nesară prudenţă deoarece potenţează efectele deprimante nervos centrale. Insuficienţa hepatică sau renală precum şi ateroscleroza cerebrală impun prudenţă în utilizare.

Clorpromazina poate fi folosită ca antiemetic administrată oral, intrarectal sau injectabil intramuscular. Dozele variază între 10 – 50 mg o dată iar frecvenţa administrării între 2 şi 6 ori pe zi.

Proclorperazina se administrează oral 5 – 10 mg de 3 – 4 ori/zi, intrarectal 2 – 5 mg de 2 ori/zi sau injectabil intramuscular 5 – 10 mg la 3 – 4 ore.

Tietilperazina – fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic – se administreză oral 10 mg de 3 ori/zi, intrarectal 10 mg de 1 – 3 ori pe zi sau injectabil intramuscular 10 – 20 mg de 1 – 3 ori pe zi.

Butirofenonele folosite – haloperidolul, droperidolul – au proprietăţi asemănătoare cu fenotiazinele având avnatajul unor efecte sedative şi hipotensive mai puţin importante (a se vedea 13. Antipsihoticele).

Haloperidolul se administrează obişnuit injectabil intramuscular 0,5 – 2 mg/zi.

Benzamidele substituite – metoclopramida, trimetobenzamida – sunt utiele ca antiemetice în aceleaşi condiţii ca şi neurolepticele. Efectul antiemetic al acestor compuşi este datorat blocării receptorilor D_2 la nivelul zonei chemoreceptoare declanşatoare, blocării receptorilor 5-HT_3 şi unei acţiuni prokinetice la nivel gastrointestinal (a se vedea 49. Prokineticele).

Ca antiemetic metoclopramida se poate administra intern 5 – 10 mg de 3 ori/zi, injectabil intramuscular sau subcutanat 10 mg o dată sau, la nevoie, poate fi administrată injectabil intravenos. După administrare orală are o

biodisponibilitate destul de bună deşi este metabolizată parţial la primul pasaj hepatic. Concentraţia plasmatică maximă se atinge la 0,5 – 2 ore. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică şi parţial prin eliminare renală în formă nemodificată. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 5 ore.

Somnolenţa şi nervozitatea apar frecvent ca reacţii adverse. Reacţiile distonice sau tulburările extrapiramidale sunt mult mai rare decât la neurolepticele propriu-zise. Este contraindicată în condiţii de obstrucţie mecanică la nivelul tubului digestiv şi la bolnavii cu feocromocitom.

Dintre **derivaţii de benzimidazol, domperidona** este compusul cel mai folosit ca antiemetic. Are proprietăţi asemănătoare metoclopramidei.

51.3. Anticolinergicele folosite ca antivomitive

Scopolamina, alcaloid asemănător structural cu atropina, are proprietăţi parasimpatolitice şi deprimante psihomotorii (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice).

Ca antiemetic este utilă predominant în profilaxia răului de mişcare. Se administrează intern sau cutanat sub formă de sisteme TDS. Ca reacţii adverse poate produce sedare şi uscarea gurii.

Este contraindicată la cei cu glaucom sau cu adenom de prostată.

51.4. Antagoniştii receptorilor 5-HT_3

Antagoniştii receptorilor 5-HT_3 sunt real eficace în combaterea vomei produsă medicamentos (mai ales ca urmare a administrării de citostatice) şi a vomei produsă prin iradiere. Astfel de substanţe sunt considerate, în general, antivomitive de rezervă.

Ondansetronul şi **granisetronul** sunt compuşii cei mai larg folosiţi din această clasă. Ambii compuţi sunt condiţionaţi în forme pentru administrare orală şi injectabilă.

Pentru combaterea vomei ondansetronul se administrează în doză de aproximativ 32 mg/zi fracţionat. După administrare orală ondansetronul are o biodisponibilitate de aproximativ 60% iar atingerea concentraţiei plasmatice eficace are loc după 30 – 60 minute. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică, având un timp de înjumătăţire de 3 – 4 ore.

Ca reacţii adverse poate produce: cefalee, constipaţie, ameţeli, tulburări de vedere (în cazul administrării intravenoase). În cazul administrării îndelungate la şobolani au fost semnalate reacţii carcinogene.

Granisetronul se administrează uzual în doze de 1 mg de două ori pe zi, oral. Biodisponibilitatea după administrare orală este bună. Epurarea se face prin metabolizare hepatică iar metaboliţii sunt eliminaţi predominant renal. Asocierea cu dexametazonă îi îmbunătăţeşte semnificativ efectul antiemetic.

Utilizarea terapeutică a granisetronului poate fi însoţită de reacţii adverse ca: cefalee, somnolenţă, diaree sau constipaţie.

Alte antiemetice din această clasă sunt: **tropisetron**, **alosetron**, **azasetron**, etc.

51.5. Canabinoizii

Δ^9 tetrahidrocanabinolul şi unii derivaţi – **nabilona**, **dronabinolul** – pot fi utile în combaterea vomei de intensitate medie produsă de citostatice. Utilizarea terapeutică este limitată de riscul unor reacţii adverse nervos centrale importante: somnolenţă, euforie, disforie, dezorientare, halucinaţii, la care se pot adăuga hipotensiune posturală şi tahicardie. Asocierea cu proclorperazină poate reduce incidenţa producerii disforiei.

Mecanismul producerii efectului antiemetic nu este clar, dar implică acţionarea de către canabinoizi a unor receptori specifici.

Utilizarea canabinoizilor nu este recomandată la persoanele care desfăşoară activităţi ce necesită atenţie crescută precum şi la cei cu insufucienţă hepatică avansată.

Asociat medicamentelor prezentate, în tratamentul vomei de diferite cauze, poate fi utilă folosirea de benzodiazepine (de exemplu: **lorazepam** sau **alprazolam** în tratamentul vomei cu componentă anticipativă importantă) sau glucocorticoizi (de exemplu: **prednison**, **metilprednisolon** sau **dexametazonă** în tratamentul vomei produsă de citostatice).

52. Antidiareicele

Diareea, emisiuni fecale repetate cu scaune moi, poate avea etiopatogenic multiple cauze: sindroame infecţioase sau inflamatorii digestive, cauze osmotice, malabsorbţia, secreţia excesivă de factori care stimulează peristaltismul şi secreţiile intestinale, etc.

În funcţie de cauzele care determină sindromul diareic în combaterea acestuia se poate interveni prin: administrare de antibacteriene (a se vedea 67. Chimioterapicele antibacteriene), administrare de antiiflamatoare intestinale (derivaţi de acid 5-aminosalicilic, glucocorticoizi), administrare de analogi ai somatostatinei (octreotid), etc. Un rol important în tratamentul diareilor severe, care duc la pierderi hidroelectrolitice importante, îl are rehidratarea şi creşterea aportului salin. Pentru limitarea depleţiei hidrice şi electrolitice ca şi pentru îmbunătăţirea confortului pacientului este utilă frecvent administrarea de antidiareice simptomatice, asociate medicaţiei etiopatogenice dar care, în cazuri puţin severe, pot fi suficiente în monoterapie.

În acest capitol vor fi discutate doar antidiareicele prin acţiune simptomatică, grupă terapeutică ce cuprinde substanţe care scad viteza tranzitului intestinal (opioizi, parasimpatolitice) şi substanţe care cresc vâscozitatea conţinutului intestinal şi au proprietăţi adsorbante şi protectoare.

52.1. Opioizii folosiţi ca antidiareice

Opiul şi unii alcaloizi din opiu (**morfina**, **codeina**) au proprietăţi antidiareice. Astfel de substanţe inhibă activitatea secretorie la nivelul tubului digestiv, produc scăderea motilităţii gastroduodenale, creşterea tonusului sfincterelor piloric, ileocecal şi anal şi inhibă reflexul anal de defecaţie.

Efectele digestive apar la doze mai mici ca cele analgezice şi sunt produse prin interferarea unor mecanisme colinergice şi noncolinergice (mediate de enkefaline – implicând receptori μ, serotonină, etc.) la nivelul musculaturii netede digestive sau la nivelul plexului mienteric.

Sunt indicaţi simptomatic în controlul diareilor severe care nu cedează la alte antidiareice, la bolnavii cu ileostomie sau colostomie.

Utilizarea ca antidiareice a derivaţilor naturali este limitată de riscul producerii dependenţei. Acest risc este mic sau absent în cazul derivaţilor sintetici sau semisintetici.

Greaţa, voma, dureri abdominale, constipaţia, ameţeli, nelinişte, rar reacţii alergice reprezintă reacţii adverse mai frecvent semnalate.

Opioizii sunt contraindicaţi la bolnavii cu colită ulceroasă (risc de megacolon toxic), în colita pseudomembranoasă, în diareile acute infecţioase, în bolile inflamatorii ale intestinului, la bolnavii cu sindrom subocluziv sau cu ocluzie intestinală, în prezenţa icterului sau la cei cu insuficienţă hepatică.

Utilizarea la copii nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată asocierea cu alcool sau alte deprimante nervos centrale.

Opiul şi **morfina** se folosesc ca antidiareice sub formă de tinctură de opiu (1 ml conţine 10 mg morfină) administrată intern 10 – 15 picături de 3 – 4 ori/zi.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, administrată intern 15 – 20 mg de 4 ori/zi este utilă ca antidiareic.

Difenoxilatul, un derivat piperidinic folosit ca antidiareic, se administrează intern, iniţial 10 mg şi apoi câte 5 mg la 6 – 8 ore. Nu produce practic dependenţă.

Loperamida, un alt derivat piperidinic sintetic fără efecte centrale, este folosită ca atidiareic administrată intern iniţial 4 mg şi apoi câte 2 mg, maxim 16 mg/zi. Are proprietăţi asemănătoare cu difenoxilatul dar efectele sunt mai intense şi de durată mai lungă. Este mai bine suportată şi nu dezvoltă dependenţă.

52.2. Parasimpatoliticele folosite ca antidiareice

Parasimpatoliticele prin blocarea la nivelul tractului digestiv a influenţelor colinergice stimulatoare produc scăderea motilităţii gastrointestinale şi scad secreţiile (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice).

Datorită acestor modificări antagoniştii muscarinici pot fi utili în tratamentul cazurilor uşoare sau medii de diaree.

Pot fi folosite ca antidiareice: **atropina** (administrată intern 0,5 mg de 3 – 4 ori/zi, sau doze echivalente de **preparate de belladonă**), sau derivaţi sintetici: **butilscopolamina**, **propantelina**, etc. (a se vedea 7.2. Parasimpatolitice).

52.3. Compuşii care cresc vâscozitatea conţinutului intestinal şi au proprietăţi adsorbante şi protectoare

Caolinul, silicat de aluminiu hidratat natural, are efecte antidiareice datorită capacităţii sale de a adsorbi toxinele, produşii de fermentaţie şi putrefacţie intestinală şi de creştere a vâscozităţii conţinutului intestinal. Se administrează intern, 5 – 15 g/zi, fracţionat, înaintea meselor. Administrarea trebuie făcută la distanţă de administrarea altor medicamente deoarece caolinul poate micşora absorbţia digestivă a acestora.

Este contraindicat la bolnavii cu afecţiuni obstructive la nivelul tubului digestiv.

Subsalicilatul de bismut este util în tratamentul diareilor de intensitate mică sau moderată. Efectul antidiareic este pus pe seama capacității adsorbante pentru toxine a sărurilor de bismut şi acțiunii antiinflamatorii digestive a salicilatului. Se administrează intern 520 mg de 4 ori/zi

În cazurile severe de diaree este avantajoasă asocierea subsalicilatului de bismut la alte antidiareice (loperamidă, antimicrobiene, etc).

Cărbunele medicinal, un cărbune vegetal activat, este util pentru combaterea diareei, distensiei abdominale, flatulenței şi în tratamentul intoxicațiilor digestive. Efectele sunt datorate capacității adsorbante a compusului. Se administrează intern 2 – 8 g/zi, fracționat.

Pectinele, polizaharide vegetale extrase din măr sau unele citrice, în mediu apos formează un mucilagiu cu proprietăți adsorbante şi protectoare. Sunt utile ca antidiareice, în diverse asociații terapeutice, administrate intern.

53. Laxativele şi purgativele

Laxativele şi purgativele sunt medicamente care favorizează eliminarea scaunului. Sub influenţa laxativelor, scaunul este moale şi format; sub influenţa purgativelor, scaunele sunt multiple, de consistenţă lichidă sau semilichidă.

Efectul se datorează grăbirii tranzitului intestinal şi/sau măririi conţinutului în apă al materiilor fecale prin: stimularea directă a motilităţii; creşterea difuziunii şi secreţiei active a apei şi elecroliţilor în lumenul intestinal; reţinerea apei în intestin prin forţe hidrofile sau osmotice; înmuierea directă a scaunului.

Pentru anumite molecule este posibilă şi intervenţia unor hormoni ai tractului digestiv - de exemplu colecistokinina.

Laxativele şi purgativele au indicaţii limitate. Pot fi utile în constipaţia funcţională, ca o suplimentare a recomandărilor igienodietetice, când acestea nu sunt suficiente. Sunt uneori necesare, pentru a evita efortul de defecaţie, la bolnavii cu hernie, la cei cu insuficienţă cardiacă sau boală coronariană, în prezenţa hemoroizilor, fisurilor şi altor afecţiuni anorectale. Golirea colonului sau a întregului intestin printr-un purgativ se recomandă înaintea unor intervenţii chirurgicale pe colon şi pentru pregătirea examenului radiologie. De asemenea, purgativele pot fi utile în unele intoxicaţii alimentare sau medicamentoase, ca şi după unele antihelmintice (pentru a uşura eliminarea viermilor intestinali).

Purgativele sunt întrebuinţate mult şi abuziv, în afara recomandărilor medicale, datorită opiniei greşite că scaunul zilnic este obligatoriu. Autoadministrarea repetată poate accentua constipaţia, deoarece golirea colonului nu mai permite stimularea peristaltismului de către conţinut, ceea ce favorizează, în continuare, abuzul de purgative. Utilizarea îndelungată poate duce la pierderi de apă, electroliţi, vitamine şi poate provoca fenomene de colită, uneori severe - „boala laxativelor". Purgativele sunt contraindicate la bolnavii cu apendicită şi, în general, în prezenţa durerilor abdominale, deoarece pot provoca accidente grave. Obstrucţia la nivelul intestinului reprezintă o altă contraindicaţie importantă.

53.1. Laxativele de volum

În această grupă sunt cuprinse fibre vegetale nedigerabile şi coloizi hidrofili cu structură polizaharidică, care cresc conţinutul colonului, stimulând consecutiv peristaltismul. Înmuierea scaunului se produce după 1-3 zile de tratament. Laxativele de volum sunt de ales în caz de constipaţie funcţională,

la bolnavii cu anorexie şi la cei cu obiceiuri sau restricţii alimentare, care nu permit realizarea unui conţinut intestinal necesar susţinerii peristaltismului.

Metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, agarul (geloză), semințele de *Payllium*, semințele de in, ingerate împreună cu apă, acţionează cu laxative de volum.

53.2. Purgativele saline (purgative osmotice)

Diferite săruri, administrate oral, au efect purgativ sau laxativ, în funcţie de doză. Ele se absorb în mică măsură rămânând în intestin unde reţin apa prin osmoză; rezultă un conţinut intestinal lichid, de volum crescut, ceea ce determină, secundar, creşterea peristaltismului. Dozele terapeutice obişnuite provoacă evacuarea de scaune lichide la 1-3 ore de la administrare; dozele mici acţionează laxativ, după un interval mai mare.

Purgativele saline sunt folosite atunci când este necesară evacuarea rapidă a intestinului - înaintea examenului radiologie sau a intervenţiilor chirurgicale pe intestin, ca şi în unele intoxicaţii.

Soluţiile foarte concentrate au acţiune iritantă, provocând greaţă şi vomă. De asemenea, pot produce deshidratare (atrag apa din organism în intestin). Uneori, reacţiile adverse sunt provocate de cationii absorbiţi - de exemplu magneziul poate fi cauză de deprimare centrală marcată la bolnavii cu insuficienţă renală sau la copiii mici, aportul mare de sodiu poate fi dăunător în insuficienţa cardiacă.

Sulfatul de sodiu se foloseşte ca purgativ, în doză de 15 g (cu multă apă). Are gust neplăcut. Trebuie evitat la bolnavii cu insuficienţă cardiacă (aport de sodiu).

53.3. Purgativele stimulante ale motilităţii intestinale (purgative iritante)

Aceste purgative stimulează mişcările propulsive ale intestinului subţire sau ale colonului. Efectul se datorează iritării mucoasei, cu declanşarea de reflexe mediate de plexul submucos. În plus, favorizează difuziunea şi secreţia electroliţilor şi a apei în intestin, crescând volumul şi dând o consistenţă moale sau semilichidă conţinutului intestinal.

Purgativele iritante sunt utile atunci când este necesară evacuarea rapidă a intestinului - prepararea pentru examenul radiologic, pentru endoscopie sau pentru intervenţii chirurgicale. Folosirea în constipaţia habituală este indicată numai în cazurile refractare la măsurile igieno-dietetice şi la purgativele de volum. Apendicita acută şi orice situaţie care poate evolua spre abdomenul acut reprezintă contraindicaţii absolute.

Oleul de ricin, se obţine din semințele de *Ricinus comunis*. Administrat în doze terapeutice, provoacă în 1-6 ore eliminarea a 1 - 2 scaune semilichide,

urmată de o perioadă de constipație. Efectul se datorează acidului ricinoleic, care se eliberează sub influența lipazei pancreatice și acționează asupra intestinului subțire, stimulându-i intens peristaltismul. Dozele utile sunt de 15 - 30 ml la adulți și 5 - 15 ml la copii. Gustul neplăcut poate fi mascat parțial prin adăugare de zeamă de lămâie. Este indicat în cazurile când este nevoie de o singură purgație.

Provoacă rareori colici intestinale. Poate declanșa travaliul, când se administrează la femeile însărcinate, aproape de termen.

Purgativele antrachinonice sunt reprezentate de câteva produse vegetale: **frangula** (scoarța de crușin), **rubarba** (rizomul de revent), **aloesul**, **senna**, **cascara**.

Provoacă, după 6-8 ore, eliminarea a 1 - 2 scaune moi sau semilichide. Acțiunea se datorează unor compuși antrachinonici (emodină, acid crizofanic), care se eliberează în colon sub influența florei intestinale.

Antrachinonele sunt folosite pentru evacuarea rapidă a colonului și în cazuri rebele de constipație funcțională. Se administrează oral, sub formă de extracte vegetale.

Pot provoca colici intestinale. Purgația este urmată de o scurtă perioadă de constipație (mai marcată pentru rubarba, care conține cantități relativ mari de tanin). Folosirea prelungită poate fi cauză de colită și pierderi de electroliți, vitamine și apă. Se elimină prin lapte, în cantități mici, dar suficiente pentru a provoca uneori diaree la sugari.

Dantronul este un derivat antrachinonic de sinteză cu proprietăți asemănătoare preparatelor antrachinonice vegetale.

Fenolftaleina, un compus de sinteză derivat de difenilmetan, acționează ca purgativ iritant de tipul antrachinonelor. Efectul este prelungit, probabil datorită intrării în ciclul enterohepatic a parte din medicament. Colorează urina și fecalele în roșu, dacă reacția este alcalină. În afara efectelor nedorite, obișnuite pentru purgativele iritante, produce uneori reacții alergice, mai ales erupții cutanate pigmentare.

Oxifenisatina și **bisacodilul** sunt alți derivați de difenilmetan cu proprietăți purgative. Oxifenisatina poate afecta toxic ficatul.

53.4. Laxativele prin înmuierea scaunului

Aceste laxative ușurează progresia conținutului intestinal și înmoaie direct scaunul. Sunt de ales la persoanele care elimină greu scaunul - bătrâni, bolnavi la pat -, în afecțiunile anale acute - hemoroizi, fisuri - și în toate situațiile care impun evitarea efortului de defecare.

Docusatul sodic are un efect laxativ slab, care se evidențiază după 2 - 3 zile de tratament. Acționează ca agent tensioactiv, ușurând pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal. Se administrează oral sau rectal.

Oleul de parafină, administrat oral, înmoaie scaunul. Este nedigerabil şi rămâne în cea mai mare parte în intestin, pătrunzând în bolul fecal, uşurându-i progresiunea şi eliminarea. Doza uzuală este 15 - 45 ml, seara, la culcare (eventual cu suc de lămâie).

În general, este bine suportat. Provoacă uneori prurit anal. Administrat îndelungat, interferă absorbţia unor factori alimentari liposolubili, inclusiv a vitaminelor liposolubile. Micile cantităţi absorbite se pot depune în ganglionii mezenterici şi în ţesutul reticuloendotelial (în ficat, în splină), unde provoacă reacţii granulomatoase.

54. Medicația bolii Crohn și rectocolitei ulcerohemoragice

Boala Crohn și rectocolita ulcerohemoragică sunt forme de boală inflamatorie intestinală a căror etiologie este necunoscută.

Tratamentul acestor afecțiuni se face folosind: agenți antiinflamatori intestinali (acid 5-aminosalicilic (5-ASA) sau derivați); glucocorticoizi (hidrocortizon, prednisolon, beclometazonă, etc.); agenți imunosupresori (mercaptopurină, azatioprină, ciclosporină) și imunomodulatori (infliximab); agenți antimicrobieni (metronidazol, ciprofloxacină).

54.1. Acidul 5-aminosalicilic și derivații

Acidul 5-aminosalicilic și derivații săi reprezintă o linie terapeutică importantă în controlul afecțiunilor inflamatorii intestinale. Sunt folosite sulfasalazina, olsalazina și mesalazina.

Sulfasalazina este un dimer, acidul 5-aminosalicilic fiind cuplat diazo cu sulfapiridina. Componenta activă este reprezentată de 5-ASA, sulfasalazina servind doar ca transportor al 5-ASA la nivelul colonului.

Este indicată în formele ușoare sau moderate ale bolii inflamatorii a intestinului cu localizare colonică. În aceste cazuri influențează favorabil diareea, sângerările, aspectul mucoasei și starea clinică. În colita hemoragică este util atât în scop curativ cât și profilactic. În boala Crohn au fost realizate beneficii terapeutice mai ales în cazul administrării curative, utilizarea pentru profilaxia recăderilor nu a realizat beneficii.

5-ASA inhibă formarea ciclooxigenazei, PAF sintetazei, tromboxan sintetazei și interleukinei 1 de către macrofage, diminuă producerea de către plasmocite a imunoglobulinelor, inhibă formarea și favorizează epurarea speciilor reactive ale oxigenului. Prin toate aceste procese 5-ASA intervine în blocarea proceselor metabolice implicate în inflamația mucoasei intestinale.

După administrare internă sulfasalazina se absoarbe puțin din intestinul subțire. La nivelul colonului este desfăcută în cele două componente sub acțiunea florei locale. Sulfapiridina se absoarbe și este degrabată hepatic. 5-ASA rămâne în colon și se elimină prin scaun.

Sulfasalazina se administrează obișnuit oral, în funcție de indicație și de gravitatea afecțiunii se folosesc doze de 2 – 6 g/zi fracționate în 2 – 4 prize.

Administrarea sub formă de clisme (concentrație 3%) sau supozitoare (1 g o dată) este utilă în rectite, proctite şi rectocolite cu localizare joasă.

Tratamentul cu sulfosalazină poate fi cauza unor reacții adverse în majoritate datorate sulfonamidei. Ca reacții adverse au fost raportate: greață, cefalee, oboseală, reacții alergice cu manifestări variate (febră, erupții cutanate, artralgii, anemie hemolitică). Pe parcursul tratamentului este necesar controlul periodic al elementelor figurate sanguine.

Deficitul de G-6-PDH şi alergia la sulfonamide contraindică medicamentul. În insuficiența renală sau hepatică dozele trebuiesc reduse. Este necesară prudență când se asociază cu anticoagulante cumarinice, antidiabetice orale, ş.a. În cazul asocierii cu digoxină poate fi necesară creşterea dozei de tonicardiac.

Olsalazina este formată din două molecule de 5-ASA cuplate diazo. După administrare internă cele două molecule de 5-ASA sunt elibarate la nivelul colonului şi acționează după modelul descris la sulfasalazină.

Este indicată în special pentru profilaxia recăderilor la bolnavii cu rectocolită hemoragică. Se administrează intern 1 g de 2 ori/zi.

Ca reacții adverse au fost raportate: cefalee, diaree, iritabilitate, reacții alergice. Ca şi în cazul sulfasalazinei este necesară prudență în caz de insuficiență renală sau hepatică sau în cazul asocierii cu anticoagulante, antidiabetice, glucocorticoizi.

Mesalazina conține 5-ASA. Este condiționată în forme enterosolubile pentru administrare internă.

Este indicată, curativ sau profilactic, în forme uşoare sau medii de rectocolită hemoragică, în boala Chron cu localizare colonică dar, unele preparate, pot fi utile şi în ileita terminală.

Ca reacții adverse pot apare grață, vomă, diaree, rar reacții alergice.

Este contraindicată la cei cu alergie la salicilați, la renali, la copiii mici.

54.2. Glucocorticoizii

Datorită efectelor antiinflamatorii sunt utili în tratamentul bolii Chron cu localizare ileală sau ileocolică şi în rectocolită.

Efectele sunt datorate blocării sintezei de autacoizi prin inhibarea activității fosfolipazei A_2 (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

Diverse preparate cortizonice pot fi utile terapeutic administrate fie sistemic fie topic. Sistemic poate fi folosit **prednisonul** administrat intern 40 – 60 mg/zi, **hidrocortizonul hemisuccinat** administrat injectabil intravenos 100 mg, sau alte preparate cortizonice în doze echipotente. Clismele cu **hidrocortizon**, **prednisolon**, **beclometazonă dipropionat**, **budesonidă**, sau alți glucocorticoizi activi, pot fi utile în tratamentul proctosigmoiditelor.

Riscul mare şi severitatea reacțiilor adverse reprezintă principala limitare a tratamentului cu glucocorticoizi (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

Perfuzia intravenoasă cu **ACTH** poate fi avantajoasă la bolnavii spitalizaţi pentru tratamentul colitei ulcerohemoragice.

54.3. Agenţii imunosupresori şi imunomodulatori

Azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina sunt compuşi cu efecte deprimante imunitare care pot fi utili în tratamentul bolii Crohn severe, cu fistulizare sau refractară. Uneori pentru obţinerea beneficiilor terapeutice este necesară o perioadă de câteva luni de tratament ceea ce favorizează producerea reacţiilor adverse. Printre reacţiile adverse severe se pot cita: imunosupresie marcată cu creşterea riscului de infecţii sistemice, pancreatită, eventual carcinogenitate (a se vedea 71. Anticanceroase şi imunosupresoare). Vor fi evitate pe parcursul sarcinii.

Infliximab, un anticorp monoclonal chimeric IgG_1 cu acţiune imunomodulatoare, poate fi util în tratamentul bolii Crohn activă şi severă, cu fistule, ca şi la cei care nu au răspuns la terapia convenţională. Se administrează în perfuzie intravenoasă, dozele şi frecvenţa de administrare variind în funcţie de situaţia clinică. Efectele imunomodulatoare sunt datorate capacităţii compusului de a se lega cu o mare afinitate de formele solubile şi de cele transmembranare ale TNFα ducând la inhibarea activităţii acestuia (a se vedea 65. Medicaţia cu acţiune specifică în poliartrita reumatoidă).

Ca reacţii adverse au fost raportate: amorţeli, parestezii, convulsii, neuropatii, exacerbări ale demineralizării, pancitopenie, hepatită, reacţii alergice, infecţii oportuniste, pneumonie interstiţială, etc.

Printre situţiile care contraindică medicamentul se pot enumera: tuberculoza sau alte infecţii severe şi insuficienţa cardiacă congestivă severă.

54.4. Agenţii antimicrobieni

Metronidazolul poate aduce beneficii în tratamentul bolii Crohn cu localizare colonică şi perianală. Se administrează intern 500 – 1500 mg. Ca reacţii adverse poate produce neuropatie periferică, gust metalic, posibil carcinogenitate, etc. Este contraindicat la femei gravide (a se vedea 67. Chimioterapicele antimicrobiene).

Ciprofloxacina poate fi utilă în tratamentul bolii Crohn cu localizare ileală terminală şi perianală, iar în colitele fulminante pot fi utile antibiotice cu spectru larg administrate intravenos.

Substanţele medicamentoase prezentate pot fi folosite ca monoterapie în formele uşoare de boală. În formele mai grave se folosesc de cele mai multe ori asocieri de medicamente în diferite scheme terapeutice.

În formele uşoare-moderate de colită ulcerohemoragică se foloseşte frecvent aminosalicilat administrat intern. În formele severe se foloseşte un glucocorticoid oral, iar în formele foarte severe se administrează glucocorticoid asociat cu ciclosporină injectabil intravenos. Pentru menţinerea remisiunii se

administrează intern un aminosalicilat şi se asociază, în cazurile refractare şi la corticodependenţi, azatioprină sau mercaptopurină. În cazul localizărilor distale aminosalicilatul sau glucocorticoidul pot fi administrate intrarectal.

Ca tratament curativ în boala Crohn se poate administra în formele uşoare un aminosalicilat asociat cu metronidazol administrate intern, în formele moderate se asociază glucocorticoid cu azatioprină sau mercaptopurină administrate intern, iar în formele grave se poate asocia glucocorticoid şi ciclosporină administrate injectabil. Pentru menţinerea remisiunii se poate asocia aminosalicilat cu azatioprină sau aminosalicilat cu mercaptopurină.

55. Antianemicele

Fierul, vitamina B_{12} şi acidul folic sunt substanţe neînrudite din punct de vedere chimic, dar care sunt indispensabile unei eritropoieze normale. Deficitul oricăreia dintre ele conduce la apariţia **anemiei**. În deficitul de fier hematiile sunt mici (**microcite**) şi palide, cu hemoglobină puţină (**hipocrome**), dând naştere anemiei hipocrome microcitare, sau feriprive. Deficitul de vitamină B_{12} şi de acid folic (necesare pentru sinteza normală de ADN) determină o hematopoieză anormală, cu afectarea tuturor liniilor celulare şi cu apariţia anemiei caracteristice – **anemia megaloblastică**.

55.1. Fierul

Metabolismul fierului este "**închis**", în sensul că, practic, nu există mecanisme pentru excreţia fierului din organism; metalul este recirculat şi refolosit în cea mai mare parte. Cantitatea totală de fier din organism este de 2-4g, din care aproximativ **70%** este conţinut în **hemoglobină**, 10-20% este cuprins în **depozite**, sub formă de **feritină** şi **hemosiderină**, şi aproximativ 10% este conţinut în **mioglobină**. Aportul zilnic de fier alimentar este între 8-20mg, din care se absorb mai puţin de 10% la individul normal, dar cantitatea acoperă necesarul zilnic de fier, care se situează între 1-1,5mg. Absorbţia se face la nivelul duodenului şi jejunului proximal, sub formă **feroasă** (Fe^{2+}) printr-un mecanism **transportor specific**, care are şi **funcţie reglatoare** a procesului. Ionul feros absorbit este transformat în celulele intestinale în ion feric (Fe^{3+}). Fierul neabsorbit se depozitează la nivelul celulei intestinale, de unde se va elimina odată cu exfolierea fiziologică a mucoasei intestinale. Fierul feric circulă în sânge legat de o β globulină, **transferina**, către măduva hematoformatoare, care îl încorporează în hemoglobină. Pentru creşterea cu 1g a nivelului hemoglobinei sunt necesare 150 mg de fier. Dacă nu este reţinut în măduvă, fierul este captat de macrofage şi depozitat sub formă de feritină şi hemosiderină în ficat, splină şi măduva osoasă.

Fierul medicamentos este indicat pentru **tratamentul anemiilor feriprive** care sunt datorate, de cele mai multe ori, pierderilor patologice, prin sângerare. Rareori deficitul de fier apare în urma sindroamelor de malabsorbţie sau prin deficit de aport. De asemeni, fierul medicamentos este indicat profilactic, în trimestrele II şi III de sarcină şi la copiii aflaţi în perioada de creştere, când necesarul este sporit. La bolnavul anemic rata de absorbţie a fierului de la nivel intestinal este sporită, în conformitate cu necesarul organismului.

Concentrația hemoglobinei crește cu aproximativ 0,1-0,3g/100ml zilnic; hematopoieza se intensifică, ceea ce se traduce prin "criza reticulocitară" – maximă după 5-10 zile de tratament. După corectarea anemiei sideremia începe să crească, iar continuarea tratamentului cu fier permite și refacerea depozitelor. Cantitatea totală de fier pe care ar trebui să o primească un bolnav cu anemie feriprivă se calculează ținând cont că pentru fiecare gram de hemoglobină lipsă sunt necesare 150mg de fier, la care se mai adaugă 400mg-1g pentru refacerea depozitelor.

De obicei administrarea fierului se face **oral**. Se utilizează **săruri feroase**, care se absorb mai bine decât cele ferice. Pentru dozare trebuie avută în vedere proporția metalului în moleculă și proporția de absorbție a acestuia, care la bolnavul anemic poate fi de până la 30%. Doza optimală pentru adult este de 180-200mg de fier zilnic, fracționat în 3 prize (pentru a evita saturarea procesului de absorbție și transport plasmatic) și administrat pe stomacul gol, pentru o absorbție cât mai bună. Dintre preparatele pentru administrare orală **sulfatul feros** conține 20% fier, iar **glutamatul feros (glubifer)** 21-22%fier.

Preparatele orale de fier pot provoca fenomene de **iritație gastro-intestinală**, cu greață și dureri epigastrice, cu atât mai frecvente și mai importante cu cât dozele administrate sunt mai mari. Fierul oral poate determina **constipație** deoarece fixează hidrogenul sulfurat, care este un stimulant fiziologic al peristaltismului.Scaunul devine foarte **închis la culoare**, pretând la diagnostic diferențial cu melena. Uneori poate surveni **diaree**, dar ea semnalează iritația mucoasei intestinale în condițiile acoperirii nevoilor de fier sau ale unui sindrom de malabsorbție. **Intoxicația acută** cu fier survine **accidental**, mai ales la copiii care au ingerat un număr mare de drajeuri. Se produc fenomene de iritație intensă a mucoasei gastrointestinale și fenomene toxice sistemice (fierul pătrunde prin mucoasa lezată): gastroenterită acută, afectare toxică a ficatului, acidoză, comă. Ca antidot specific se folosește **desferioxamina** care chelează specific fierul. În condițiile tratamentului rațional nu există, practic, riscul intoxicației cronice cu fier datorită saturării procesului de absorbție și transport plasmatic.

Fierul medicamentos poate fi administrat și **parenteral**, intramuscular sau intravenos. Administrarea parenterală a fierului este recomandată în situații de excepție, când nu este posibilă administrarea orală: deficit de absorbție, boli inflamatorii intestinale, intoleranță la fierul oral. Fierul administrat intravenos este captat în sistemul reticuloendotelial de unde reajunge în sânge și apoi la măduva hematopoietică, unde este folosit. Preparatele introduse intramuscular pot fi reținute un timp la locul injectării și pot colora tegumentele supraiacente. Administrarea parenterală nu asigură refacerea mai rapidă a anemiei, dar depozitele de fier se refac mai repede. Se utilizează complexe coloidale neionizate (care nu precipită proteinele): **dextriferon, fier polimaltozat, fier dextran**. Injectarea de cantități excesive de fier poate determina intoxicație cronică cu fier – hemocromatoză. Injectarea impune multă prudență din cauza riscului **reacțiilor anafilactice** – trebuie testată sensibilitatea.

55.2. Vitamina B_{12} şi acidul folic

Vitamina B_{12} şi acidul folic sunt substanţe neînrudite din punct de vedere chimic şi care sunt esenţiale pentru sinteza normală de ADN. Deficitul lor duce la sinteză defectuoasă a ADN, inhibarea mitozei normale cu maturare şi funcţionare celulară anormală. Ţesuturile cele mai vulnerabile la deficitul de vitamina B_{12} şi de acid folic sunt cele care au un turn-over rapid, aşa cum sunt măduva hematoformatoare şi mucoasa gastrointestinală. În deficitul de vitamină B_{12} survin şi leziuni neurologice.

Necesarul zilnic de **vitamină B_{12}** la om este de 1-2,5μg, iar aportul alimentar este de 3-5μg/zi (vitamina B_{12} este prezentă exclusiv în produse animale). Absorbţia intestinală este condiţionată de legarea de o glicoproteină secretată de celulele parietale gastrice – **factorul intrinsec**. Complexul vitamină B_{12}-factor intrinsec se absoarbe la nivelul ileonului terminal, unde există receptori specifici. Se depozitează în cantităţi mari în ficat, între 5-10mg. Vitamina B_{12} participă în unele procese metabolice de mare importanţă. Astfel, transformă metil-malonil coenzima A în succinil coenzima A, reacţie considerată importantă pentru metabolismul mielinei şi menţinerea integrităţii funcţionale a nervilor. În lipsa vitaminei B_{12} creşte excreţia urinară a acidului metil malonic, metilmaloniluria putând fi considerată un element de diagnostic al deficitului de vitamină B_{12}. O altă reacţie biochimică este transformarea homocisteinei în metionină prin metilare, radicalul metil necesar fiind furnizat de acidul metil tetrahidrofolic. Acidul metil tetrahidrofolic este forma de depozit, inactivă, a acidului folic şi prin această reacţie are loc, de asemenea, activarea acidului folic. Acidul folic activat participă la sinteza acizilor nucleici, transformând uridilatul în timidilat. În lipsa vitaminei B_{12}, acidul folic este fixat sub formă de depozit ("capcana metil tetrahidrofolatului"), ceea ce are drept consecinţă apariţia unei desincronizări de maturare nucleo-citoplasmatică, responsabilă de apariţia anemiei megaloblastice. Asemenea deficit de maturaţie nucleo-citoplasmatică apare, de asemenea, când există un deficit de acid folic. Vitamina B_{12}, ca atare, poate corecta şi anemiile prin deficit de acid folic, dar administrarea acidului folic singur nu le poate corecta pe cele prin deficit de vitamina B_{12}.

Deficitul de vitamină B_{12} apare în general prin lipsă de aport: fie datorită incapacităţii mucoasei gastrice de a secreta factor intrinsec, fie la bolnavii gastrectomizaţi sau cu rezecţie de ileon terminal, fie la persoanele strict vegetariene. Avitaminoza se manifestă prin **anemie megaloblastică** (hematii cu volum corpuscular mediu peste 110fL) şi **leziuni neurologice** de tip **nevrită periferică** (datorate sintezei deficitare a lipidelor care alcătuiesc teaca de mielină). Administrarea de vitamină B_{12} provoacă foarte repede (2-3 zile) ameliorare spectaculoasă. Transformarea normoblastică a măduvei începe la 12 ore de la prima administrare; criza reticulocitară se înregistrează între 5-10 zile de la începutul tratamentului. Leziunile neurologice se corectează în câteva săptămâni, dar cele vechi pot uneori să nu fie influenţate. Vitamina B_{12} se

administrează **injectabil intramuscular** sau **subcutanat**, 100μg zilnic 1-2 săptămâni, apoi intervalul se poate creşte, dar este necesar ca pacientul să primească 2000μg în primele 6 săptămâni. Nu există risc de intoxicaţie deoarece surplusul se elimină urinar. Tratamentul se continuă toată viaţa, cu câte 100μg lunar. Există şi preparate orale de vitamina B_{12}, complexate cu factor intrinsec, dar s-a observat că bolnavii trataţi astfel dezvoltă rapid anticorpi anti factor intrinsec, şi tratamentul devine ineficient.

Acidul folic se găseşte în legume (este distrus însă prin fierbere), ouă, carne, care asigură la om un aport zilnic de 0,05-2mg, cantitate ce acoperă necesarul (0,05-0,2mg) şi contribuie la formarea depozitelor (5-20mg în ficat şi alte ţesuturi). Carenţa de folaţi apare de obicei prin deficit de aport şi se manifestă prin **anemie megaloblastică**. Corectarea ei după administrarea de acid folic este promptă (începe după 2 zile); criza reticulocitară apare după 5-7 zile; deficitul neurologic nu este corectat de simpla administrare de acid folic. Acidul folic se administrează oral 1-5mg/zi. Nu există risc de intoxicaţie deoarece surplusul se elimină urinar.

56. Factori de creştere hematopoietici

Factorii de creştere hematopoietici sunt substanţe naturale cu rol în creşterea şi dezvoltarea celulelor hematopoietice. Unii din aceştia au fost reproduşi prin inginerie genetică la scară industrială şi sunt utilizaţi ca medicamente.

Elementele figurate ale sângelui se produc în mod continuu în organism. La baza formării tuturor celulelor hematopoietice stau celulele stem pluripotente din măduva oaselor care reprezintă aproximativ 0,01% din totalul celulelor hematopoietice. Acestea se divid în continuu în două scopuri: menţinerea constantă a numărului lor şi menţinerea constantă a numărului tuturor celorlalte celule hematopoietice. Având în vedere că formarea celulelor hematopoietice se realizează cu viteze foarte diferite, în funcţie de tipul de celulă hematopoietică, există un sistem de specializare a celulelor hematopoietice pe parcursul maturării lor. Această specializare presupune evoluţia ireversibilă a acestor celule către o anume direcţie cu bifurcări şi trifurcări ulterioare de direcţii până la punctul final, care este reprezentat de celula sanguină periferică matură. Evoluţia de la celula stem pluripotentă către celula sanguină periferică adultă este de asemenea natură încat presupune atât elemente de direcţionare ţintită, ca un fel de decizie (în limba engleză *committed*), cât şi elemente de accelerare şi frânare a vitezei de diviziune, în funcţie de calea pe care a evoluat fiecare celulă în parte. Odată decisă (*committed*) direcţia evoluţiei unei linii celulare, acest tip de celulă exprimă pe suprafaţa sa receptori specifici pentru anumite substanţe glicoproteice, în general din categoria citokinelor. Aceste citokine modulează dezvoltarea coloniilor specifice şi, pe cale de consecinţă, va fi modulată evoluţia tuturor tipurilor de celule care derivă din aceste colonii.

Intervenţia acestor citokine în dezvoltarea celulelor hematopoietice se produce oarecum secvenţial. Astfel, celulele stem pluripotente se dezvoltă sub influenţa factorului de stimulare a celulelor stem pluripotente (*stem cell factor – SCF*) şi sub influenţa interleukinei 3 (IL-3), putând evolua fie către progenitorul de limfocite, fie către coloniile formatoare de granulocite, eritrocite, monocite şi megacariocite (*colony forming units – granumocyte, erythrocyte, monocyte and megakariocyte CFU-GEMM*). Progenitorul de limfocite se dezvoltă sub acţiunea multor interleukine, printre care interleukinele 1, 2, 3, 4 şi 6 (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 şi IL-6). Coloniile CFU-GEMM suferă în continuare influenţa interleukinei 3 (IL-3), dar în plus aceste colonii sunt

stimulate de un factor de creştere specific numit factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite şi macrofage (*granulocyte, macrofage – colony stimulating factor GM-CSF*), putând evolua în trei direcţii: către coloniile formatoare de megacariocite, către coloniile formatoare de granulocite şi macrofage, sau către coloniile formatoare de eritrocite. La rândul lor fiecare din aceste ultime colonii suferă acţiunea unor factori specifici de creştere. Coloniile formatoare de eritrocite suferă acţiunea eritropoietinei. Coloniile formatoare de megacariocite suferă acţiunea interleukinelor 6 şi 11 (IL-6 şi IL-11) şi trombopoietinei. Coloniile formatoare de granulocite şi macrofage, sub acţiunea GM-CSF şi IL-3, pot evolua fie către coloniile formatoare de granulocite, fie către coloniile formatoare de monocite/macrofage. Aceste ultime două colonii suferă în continuare acţiunea factorului de creştere GM-CSF, dar, în funcţie de evoluţia decisă (*committed*), suferă şi acţiunea unor factori de creştere specifici, factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (*granulocyte – colony stimulating factor G-CSF*) şi, respectiv, factorul de stimulare a coloniilor formatoare de monocite/macrofage (*monocyte/macrofage - colony stimulating factor M-CSF*) notat uneori şi CSF-1.

În acest fel, se remarcă faptul că unii factori de creştere au efecte asupra mai multor tipuri de colonii, pe când alţi factori de creştere au acţiune specifică asupra anumitor tipuri de colonii, numai după ce a fost decisă evoluţia lor finală. Din prima categorie este factorul GM-CSF care stimulează coloniile CFU-GEMM, dar şi coloniile decise (*committed*) către granulocite şi macrofage, până la apariţia celulelor mature periferice din seriile respective. Din a doua categorie sunt factori de creştere, precum eritropoietina care stimulează coloniile formatoare de eritrocite, G-CSF care stimulează coloniile formatoare de granulocite, M-CSF care stimulează coloniile formatoare de monocite/ macrofage, trombopoietina care stimulează coloniile formatoare de megacariocite şi trombocite. Factorul de stimulare a celulelor stem pluripotente, SCF, acţionează numai asupra acestor celule stem pluripotente, fără să acţioneze după ce evoluţia lor a fost decisă în ceea ce priveşte direcţia de urmat. În momentul în care celulele stem pluripotente s-au transformat fie în progenitori pentru limfocite, fie în CFU-GEMM, receptorii pentru SCF dispar.

Totuşi se acceptă ideea că aceşti factori de creştere, şi citokinele în general, acţionează în interdependenţă unii cu alţii, unii factori de creştere determinând eliberarea altor factori de creştere, astfel încât, în fapt, acţiunea lor nu se limitează la o singură linie celulară. Pe de altă parte, se consideră că există chiar o "colaborare" şi o "cooperare" între aceşti factori de creştere. Unii autori vorbesc chiar de adevărate reţele ale citokinelor (*cytokine networks*). Sub acest aspect se presupune că maximul de efect ar putea fi obţinut prin asocierea mai multor factori de creştere. Într-o astfel de asociaţie ar trebui probabil să fie prezenţi SCF, care stimulează coloniile de celule stem pluripotente, interleukina 3 (IL-3) care acţionează asupra mai multor tipuri de colonii şi un factor specific pentru tipul de celulă periferică a cărei creştere se doreşte efectiv a fi stimulată.

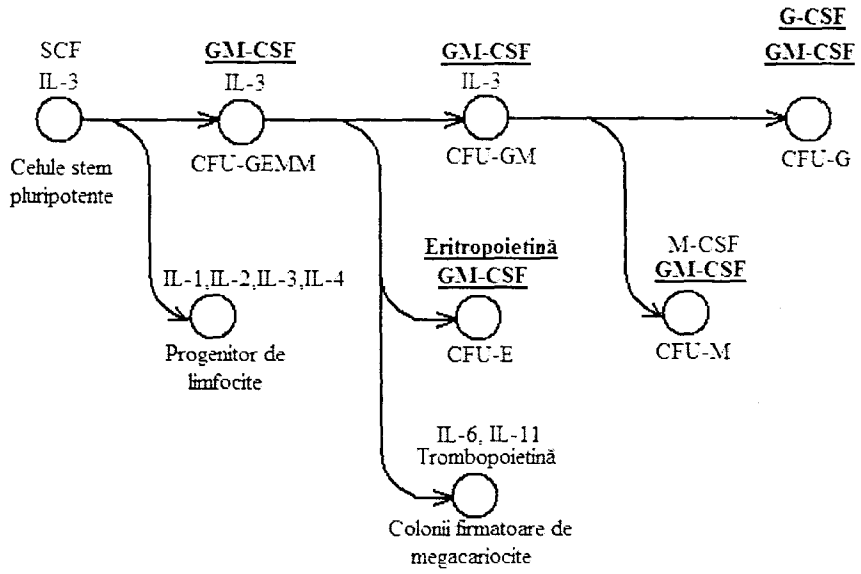


Fig. nr. 56.1. Prezentare schematică a hematopoiezei cu factorii de creştere hematopoietici implicaţi în proces. SCF = factorul de stimulare a celulelor stem pluripotente, IL=interleukină, GM-CSF = factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi macrofage, G-CSF = factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, CFU-GEMM = colonii formatoare de granulocite, eritrocite, macrofage şi monocite, CFU-GM = colonii formatoare de granulocite şi macrofage, CFU-E = colonii formatoare de eritrocite, M-CSF = factorul de stimulare a coloniilor formatoare de monocite/ macrofage, CFU-M = colonii formatoare de monocite/macrofage. Sunt subliniaţi factorii de creştere utilizaţi ca medicament.

Până la ora actuală au fost reproduşi la scară industrială şi se utilizează ca medicamente eritropoietina, factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) şi factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite şi macrofage (GM-CSF).

Eritropoietina este, după cum se arată mai sus, factorul de creştere specific pentru celulele hematopoietice, a căror evoluţie a fost decisă spre formarea de eritrocite (*colony forming units – erythrocyte, CFU-E*). Deşi eritropoietina nu este singurul factor de creştere a eritrocitelor, ea este esenţială în producerea hematiilor, deoarece scăderea producţiei de eritropoietină se însoţeşte întotdeauna de anemie.

Eritropoietina este produsă în principal de celulele peritubulare ale rinichiului şi, în mai mică măsură, de către ficat. La nivelul rinichiului funcţionează un sistem foarte sensibil la capacitatea sângelui de a furniza oxigen, când această capacitate scade, fiind declanşată o creştere a sintezei de eritropoietină. Gena care codifică eritropoietina comandă sinteza unei proteine conţinând 193 de aminoacizi, dintre care primii 27 sunt eliminaţi, neregăsindu-se în forma finală a proteinei. Forma finală a eritropoietinei are o greutate moleculară de 30 400 Da, fiind puternic glicozilată. Gradul de glicozilare al proteinei se pare că influenţează farmacocinetica moleculei, dar nu proprietăţile

sale farmacodinamice. Eritropoietina acționează prin intermediul unor receptori specifici de tip receptori enzimatici, constituiți din tirozinkinază (a se vedea 1. Farmacodinamia generală).

Eritropoietina a fost pentru prima dată purificată din urina umană în 1977. În 1980 s-a pus la punct posibilitatea sintezei de eritropoietină umană prin inginerie genetică (genomică) pe celule de ovar de hamster chinezesc. Eritropoietina umană obținută prin inginerie genetică este denumită în general **epoetină**. Prima epoetină sintetizată a fost denumită **epoetina alfa**. Ulterior, celelalte epoetine au fost denumite în continuare în succesiunea firească a literelor greceşti: **beta, gama, delta**. Diversele epoetine nu diferă între ele prin numărul şi succesiunea aminoacizilor care compun molecula, acestea fiind identice cu cele din eritropoietina izolată din urina umană, ci prin procesul de fabricație şi, eventual, prin gradul de glicozilare. Diversele epoetine nu diferă între ele din punct de vedere farmacodinamic iar eventualele diferențe farmacocinetice sunt probabil neglijabile.

Efectul eritropoietinei este acela de a creşte numărul de hematii, este maxim la bolnavii cu deficit în eritropoietină şi este strict condiționat de existența coloniilor CFU-E. Eritropoietina acționează numai asupra celulelor a căror evoluție a fost decisă (*committed*) către producerea de eritrocite, CFU-E, ceea ce face ca anemiile aplastice şi mielodisplaziile, în care există un deficit de formare a CFU-E, să fie de regulă insensibile la eritropoietină. Pe de altă parte, eritropoietina se integrează în sistemul general de funcționare al citokinelor (*cytokine networks*), efectul său putând fi inhibat de unele citokine, cum ar fi citokinele inflamatorii – de tipul factorului de necroză tumorală (*tumor necrosis factor – TNF*) sau interleukinei 1 (IL-1) – şi interferonii alfa şi gama.

Principala indicație a epoetinei, indiferent de proveniența sa, o reprezintă anemiile prin deficit de eritropoietină şi, cel mai adesea, aceste anemii se întâlnesc la bolnavii cu insuficiență renală cronică. Administrarea de eritropoietină corectează anemia bolnavilor renali cronici şi a celor anefrici în cca. 3-4 luni de tratament, după care este de obicei nevoie de un tratament de întreținere, în doze aproximativ la jumătatea celor care au corectat anemia. Epoetina poate fi utilizată de asemenea în tratamentul anemiilor produse de unele medicamente, cum ar fi unele medicamente anti SIDA, ca de pildă zidovudina, sau unele medicamente anticanceroase. Răspunsul este cu atât mai bun cu cât cantitatea de eritropoietină circulantă determinată înaintea începerii administrării de epoetină este mai mică. Pe de altă parte, răspunsul depinde de cantitatea de celule hematopoietice a căror evoluție a fost decisă (*committed*) către eritrocite (CFU-E). Dacă medicamentele citostatice au determinat o aplazie medulară, în sensul scăderii numărului de CFU-E, răspunsul anemiei la epoetină va fi slab, dacă, invers, există suficiente CFU-E, epoetina poate recupera foarte bine anemia produsă de citostatice. Pentru medicamentele anticanceroase care produc anemie prin scăderea numărului de CFU-E, probabil că optim ar fi ca epoetina să se asocieze şi cu alți factori de creştere hematopoietici, cum

ar fi spre exemplu, GM-CSF, cu atât mai mult cu cât, de obicei în astfel de situații, nu scade numai numărul de hematii. De asemenea, epoetina s-a dovedit eficace şi în tratamentul anemiei copiilor prematuri.

Epoetina poate fi utilizată şi pentru creşterea numărului de hematii peste normal dacă acest lucru este necesar din punct de vedere terapeutic. În acest sens, s-a utilizat epoetina preoperator în scopul evitării apariției anemiilor datorate unor pierderi de sânge intraoperatorii. În unele tipuri de intervenții chirurgicale creşterea numărului de hematii produsă de administrarea preoperatorie a epoetinei este suficientă pentru a compensa pierderile intraoperatorii de sânge, astfel încât postoperator bolnavul nu dezvoltă anemie. Alteori, când se preconizează intervenții chirurgicale foarte sângerânde, se poate recolta preoperator sânge de la bolnavul tratat cu epoetină şi, ulterior, postoperator, acel sânge se poate administra ca autotransfuzie pentru corectarea pierderilor intraoperatorii de sânge.

În toate situațiile, eficacitatea epoetinei depinde de contextul general în care acționează, diverşi factori cum ar fi o afectare patologică a măduvei osoase hematopoietice, sau eventuale deficiențe în fier, vitamine, diverse minerale, putând împiedica răspunsul organismului la epoetină. Uneori poate fi necesară suplimentarea acestor factori în cursul tratamentului cu epoetină. Un aport inadecvat de fier poate face ca măduva hematopoietică să nu răspundă nici la doze mari de epoetină. De asemenea, după cum se arăta mai sus, în boli inflamatorii, anumite citokine inflamatorii, cum sunt IL-1, intreferonii sau TNF, pot diminua răspunsul măduvei hematopoietice, fiind nevoie de tratament antiinflamator şi, după caz, antiinfecțios pentru a se obține un răspuns adecvat al organismului la epoetină.

Se apreciază că epoetina este un medicament bine suportat. Singurele reacții adverse sunt cele datorate efectului farmacologic al medicamentului. Creşterea numărului de hematii şi a hematocritului pot fi uneori atât de rapide încât nu apucă să intre în funcție mecanismele adaptative specifice. În acest fel, prin creşterea volemiei, a vâscozității sângelui şi a rezistenței vasculare periferice, se poate produce o agravare a hipertensiunii arteriale, care poate merge până la encefalopatie hipertensivă cu convulsii şi chiar accident vascular cerebral, iar creşterea vâscozității sângelui şi hematocritului pot favoriza trombozele. Asemenea fenomene au fost raportate practic numai la bolnavii cu insuficiență renală şi pot pune serioase probleme, având în vedere, pe de o parte, că bolnavii cu insuficiență renală cronică prezintă de obicei afecțiuni cardiovasculare, iar pe de altă parte, că predispoziția la tromboze ridică problema unei bune adaptări a heparinoterapiei indispensabilă pentru dializa extrarenală. Din aceste considerente, se impune o monitorizare foarte atentă a hematocritului în cursul tratamentului cu epoetină. Se recomandă de obicei ca hematocritul să se determine săptămânal, iar dacă hematocritul creşte cu peste 4% în decurs de 2 săptămâni, este recomandabil să se ajusteze doza de eritropoietină.

Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) a fost pentru prima dată identificat şi purificat la şoarece în Australia în 1983 şi, ulterior a fost clonat factorul omolog la om în SUA şi Japonia în 1986. El are structură glicoproteică şi la om există în două izoforme, una formată din 174 de aminoacizi şi alta formată din 177 de aminoacizi. Forma conţinând 174 de aminoacizi este cea mai abundentă şi cea mai activă şi, de asemenea, este cea care, prin clonare, a stat la baza producerii formelor farmaceutice de G-CSF. G-CSF uman sintetizat pe culturi de *E. coli* este numit **filgrastim**, iar G-CSF uman sintetizat pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc este numit **lenograstim**. Lenograstimul nu diferă în nici un fel de G-CSF uman cu 174 de aminoacizi, pe când filgrastimul diferă uşor de această formă. Se afirmă însă că din punct de vedere clinic şi terapeutic nu există diferenţe între cele două forme.

G-CSF este în general utilizat terapeutic pentru a creşte numărul de granulocite, când este nevoie de un astfel de efect: când numărul granulocitelor este scăzut, aşa cum se întâmplă în unele cancere, în transplantul de măduvă osoasă, pentru colectarea de sânge înaintea începerii unei chimioterapii, în neutropenii severe de diverse cauze.

Una din situaţiile clinice în care s-a demonstrat utilitatea G-CSF o constituie neutropenia febrilă provocată de chimioterapicele anticanceroase utilizate în tratamentul diverselor forme de cancer nemielocitar. În astfel de situaţii G-CSF creşte numărul de neutrofile circulante, scade febra şi scade de asemenea necesarul de antibiotice. Totuşi, din considerente teoretice, nu se recomandă utilizarea G-CSF pentru prevenirea sau remiterea neutropeniei apărute la bolnavii cu leucemie mieloidă, având în vedere posibilitatea ca G-CSF să favorizeze dezvoltarea acestei boli.

O altă indicaţie o reprezintă transplantul de maduvă osoasă. G-CSF este indicat pentru a reduce durata neutropeniei şi sechelele clinice la bolnavii care au urmat doze supraletale de chimioterapice anticanceroase, ulterior cărora li s-au administrat transplante de măduvă autologă (reinfuzie de măduvă autologă). O idee interesantă în curs de investigaţie porneşte de la proprietatea G-CSF de a creşte numărul celulelor stem circulante în sângele periferic. În aceste condiţii, administrarea de G-CSF înaintea unui tratament citotoxic supraletal, ar permite recoltarea de sânge periferic bogat în astfel de celule, care, reintroduse ulterior bolnavului, ar permite refacerea elementelor figurate ale sângelui prin autotransfuzie, adjuvant la transplantul medular.

De asemenea au fost raportate studii clinice în care aceste medicamente au redus atât durata infecţiilor intercurente, cât şi necesarul de antibiotice la bolnavii cu neutropenii severe cronice, dar nu şi durata spitalizării. În aceste condiţii se pune problema raportului cost/eficienţă în legătură cu asocierea G-CSF la bolnavii cu neutropenie febrilă, aceste medicamente fiind totuşi foarte scumpe.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost durerile osoase, care apar cu o frecvenţă de cca. 20-30% şi care sunt datorate,

foarte probabil, stimulării creşterii măduvei oaselor. Intensitatea acestor dureri este, în general uşoară până la moderată şi, de regulă, răspund bine la analgezice obişnuite de tipul paracetamolului, la care se poate, eventual, asocia codeina. Au fost semnalate de asemenea creşteri uşoare până la moderate ale concentraţiilor serice ale acidului uric, fosfatazei alcaline şi lactic dehidrogenazei, datorate, foarte probabil, *turn-over*-ului crescut al celulelor sanguine. A mai fost observată frecvent durere la locul injecţiei şi greţuri. Creşterea numărului de neutrofile se asociază adesea cu splenomegalie, de obicei asimptomatică. Totuşi o ruptură de splină trebuie avută în vedere în cursul unui astfel de tratament.

Creşterea numărului de neutrofile sub efectul G-CSF nu este însoţită şi de o creştere a numărului de trombocite şi hematii. De aceea, în cursul tratamentului citostatic, bolnavul trebuie supravegheat hematologic complet. Medicamentele citostatice pot să nu afecteze numărul de neutrofile, ca urmare a asocierii G-CSF, dar pot produce anemii sau trombocitopenii severe.

Este de aşteptat ca G-CSF să crească sensibilitatea neutrofilelor la efectul citotoxic al medicamentelor anticanceroase, atât prin creşterea vitezei de multiplicare a neutrofilelor cât şi prin creşterea gradului de sincronizare a multiplicării acestor celule. Din astfel de considerente se recomandă ca factorul de creştere să se administreze la cca. 24 de ore de la terminarea unei cure citotoxice.

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite şi macrofage (GM-CSF) uman este o glicoproteină cu 127 de aminoacizi. GM-CSF uman reprodus prin inginerie genetică diferă uşor de GM-CSF natural prin substituirea unui aminoacid, şi se numeşte **sargramostim**. Cel puţin în culturi de celule însă sargramostim are aceleaşi proprietăţi cu GM-CSF de origine umană, el stimulând mielogeneza. Medicamentul este util pentru creşterea producţiei de celule derivate din coloniile formatoare de granulocite eritrocite, monocite şi macrofage (CFU-GEMM) când acest lucru este necesar. S-au obţinut rezultate bune la bolnavii cu autotransplant de măduvă osoasă la care a produs o ameliorare remarcabilă a evoluţiei bolii. Mai puţin categorice sunt rezultatele în transplantul heterolog de măduvă osoasă. Este discutabilă utilizarea acestui medicament la bolnavii care prezintă reacţie grefon contra gazdă. De asemenea, sargramostimul poate fi util în tratamentul discraziilor sanguine produse de unele medicamente cum ar fi medicamentele anticanceroase sau unele medicamente anti SIDA, mai ales dacă discraziile sanguine presupun scăderea numărului unor colonii formatoare de elemente figurate ale sângelui (spre exemplu, anemii prin scăderea numărului de E-CFU).

57. Antitromboticele

Această grupă cuprinde medicamente utile pentru tratamentul şi profilaxia afecţiunilor tromboembolice. Ele sunt indicate diferenţiat, profilactic sau curativ, împotriva trombozelor arteriale sau venoase, în condiţii acute sau cronice, în funcţie de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen şi de modul intervenţiei lor în desfăşurarea acestuia.

Mecanismul de producere a trombozei diferă pentru vene şi pentru artere. În cazul trombozei arteriale, fenomenul primar constă în agregarea plachetelor, declanşată de leziunea endoteliului vascular, care determină formarea trombusului alb. În cazul trombozei venoase, factorul determinant este coagularea, activată de stază, cu formarea trombusului roşu. Procesul fibrinolitic se opune procesului trombogen.

57.1. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare inhibă diferite funcţii plachetare şi împiedică consecutiv formarea trombusului plachetar. Ele sunt cunoscute sub denumirea de inhibitoare ale funcţiilor plachetare, antiagregante plachetare sau antiplachetare. Ele pot alungi timpul de sângerare, pot împiedica adeziunea şi agregarea plachetelor, le pot prelungi viaţa (mai scurtă în bolile arteriale tromboembolice şi la purtătorii de materiale protetice valvulare sau vasculare).

Plachetele intervin direct în formarea trombusului arterial, intrând în componenţa acestuia. Procesul de tromboză constă în formarea iniţială a trombusului alb, plachetar, care se extinde, în continuare, prin coagulare, rezultând un trombus mixt, alb şi roşu.

Tromboza arterială este iniţiată de **lezarea endoteliului vascular**. Plachetele **aderă** de colagenul rămas descoperit şi de alte glicoproteine. Plachetele aderate eliberează acid arahidonic, din care se formează **tromboxan A_2** (TXA_2). Acesta se fixează de receptori specifici, provocând inhibarea adenilat ciclazei şi micşorarea disponibilului de AMPc în plachete. Prin intervenţia tromboxanului şi a altor mecanisme (adenozin difosfat – ADP, factor de agregare plachetar – PAF, serotonină) se produce expunerea unor receptori glicoproteici membranari plachetari specifici – **GP IIb/IIIa**, de care se fixează fibrinogenul, legând plachetele între ele, ceea ce explică procesul de **agregare**.

La nivelul endoteliului vascular intact se formează **prostaciclină**, o prostaglandină (PGI_2) care inhibă formarea trombusului plachetar şi are acţiune vasodilatatoare. Prostaciclina acţionează asupra unor receptori membranari

plachetari, stimulând consecutiv adenilat ciclaza şi mărind disponibilul de AMPc, cu inhibarea agregării plachetare.

Antiagregantele plachetare sunt folosite mai ales pentru **profilaxia trombozelor arteriale şi a trombozei pe materiale protetice**. Eficacitatea lor este reală. Sunt indicate astfel în tratamentul cardiopatiei ischemice (în angina stabilă, sindroame coronariene acute) în urmărirea post-infarct acut de miocard, post by-pass aortocoronarian, post angioplastie coronariană percutană, în accidentele vasculare cerebrale ischemice.

Acidul acetilsalicilic (aspirin), analgezic, antiinflamator şi antipiretic din grupa salicilaţilor (a se vedea 64.1. Salicilaţii), are acţiune antiagregantă plachetară de lungă durată. Administrat oral, în doză mică, prelungeşte timpul de sângerare câteva zile .

Inhibarea funcţiilor plachetare este datorată inactivării ireversibile, prin acetilare, a ciclooxigenazei 1, cu blocarea consecutivă a sintezei tromboxanului A_2. Acidul acetilsalicilic inhibă atât formarea tromboxanului, cât şi formarea prostaciclinei. Plachetele sunt foarte sensibile, deoarece fiind celule lipsite de nucleu nu pot reface ciclooxigenaza compromisă ireversibil, astfel încât nu vor mai reuşi să sintetizeze tromboxan. În cazul administrării dozelor mici de acid acetilsalicilic, celula endotelială, fiind nucleată, îşi resintetizează ciclooxigenaza şi îşi poate continua astfel sinteza de prostaciclină.

Indicaţiile sunt aceleaşi ca pentru toate antiagregantele plachetare. Ca antiagregant plachetar, acidul acetilsalicilic se administrează în doze între 75-325 mg/zi. Se poate administra, de asemenea, discontinuu, de exemplu 250 mg de 2 ori pe săptămână.

Dozele mici de acid acetilsalicilic, folosite pentru efectul antiplachetar în bolile cardiovasculare, sunt bine suportate. Fenomenele de iritaţie gastrică sunt rare. Reacţiile alergice severe, sângerările gastrointestinale importante recente, ulcerul în evoluţie constituie **contraindicaţii**.

Dipiridamolul este puţin eficace. Concentraţiile mari împiedică agregarea plachetelor *in vitro*. Eficacitatea faţă de adeziunea şi agregarea plachetară stimulată este slabă sau nulă *ex vivo*, concentraţiile realizate prin dozele obişnuite fiind insuficiente. Singurul efect evident produs de dipiridamol, când este administrat oral, constă în prelungirea vieţii plachetelor. La nivel molecular a fost descrisă o acţiune de inhibare a fosfodiesterazei plachetare, cu mărirea cantităţii de AMPc în plachete. Dipiridamolul se administrează de obicei în asociere cu acidul acetilsalicilic. Ca reacţii adverse au fost semnalate cefalee vasculară, greaţă şi vomă, care sunt frecvente la dozele mari.

Ticlopidina (ipaton, ticlid), un compus de sinteză cu structură tienopiridinică, are acţiune marcată de inhibare a funcţiilor plachetare – împiedică adeziunea şi agregarea. Efectul se datoreşte, probabil, împiedicării **expunerii** receptorilor membranari plachetari GP IIb/IIIa şi/sau blocării acestora, ceea ce nu mai permite fibrinogenului să se fixeze de plachete şi să le lege între ele. Acţiunea este slabă *in vitro*, dar intensă *in vivo*. În condiţii clinice efectul apare după

2-3 zile de tratament. Funcționalitatea fiziologică a plachetelor revine după câteva zile de la oprirea medicației.

Ticlopidina se administrează oral, doza uzuală fiind de 250 mg de 2 ori/ zi (la mese).

Ticlopidina provoacă frecvent (20%) **diaree**, uneori greață, dureri abdominale, tulburări dispeptice, rareori ulcer și sângerări. Unii bolnavi prezintă **neutropenie**, care survine în primele 2-3 luni de tratament (când este necesar controlul hemoleucogramei la interval de 2 săptămâni), poate fi severă, dar este reversibilă la oprirea medicației. Poate da, de asemenea, trombocitopenie, care de obicei nu este severă. Ticlopidina trebuie evitată în prezența diatezelor hemoragice și a afecțiunilor cu risc hemoragic, a ulcerului în evoluție și la bolnavii cu insuficiență hepatică severă.

Clopidogrelul (plavix) este asemănător structural cu ticlopidina. În mod caracteristic determină mai rar decât ticlopidina neutropenie, iar trombocitopenia este mult mai rară. Acționează în mod asemănător cu ticlopidina, împiedicând exprimarea receptorilor GPIIb/IIIa (prin inhibarea ireversibilă a legării adenozin difosfatului de receptorul său plachetar). Este indicat pentru reducerea evenimentelor aterosclerotice (infarct acut de miocard, accident vascular cerebral ischemic) la bolnavii cu ateroscleroză documentată. Este medicamentul **de elecție post angioplastie cu stent** (pe orice tip de arteră). Se administrează oral în doză unică zilnică de 75 mg. Are reacții adverse similare cu ticlopidina. Este contraindicat în prezența sângerărilor active.

Antagoniștii receptorilor glicoproteici IIb/IIIa precum **abciximab** (reo-pro), **eptifibatide** (integrilin) și **tirofiban** (aggrastat) inhibă funcția plachetară prin blocarea receptorilor membranari glicoproteici IIb/IIIa. Sunt substanțe relativ recent introduse în practică. Se administrează doar intravenos, în sindroamele coronariene acute (nu și în infarctul miocardic acut transmural) și în angioplastiile coronariene percutane dificile. Utilizarea lor este asociată cu un risc crescut de sângerare și pot da trombocitopenie severă (rar). Eficacitatea lor în sindroamele coronariene acute (fără infarctul transmural) a fost dovedită în studii clinice ample (CAPTURE, EPISTENT, PURSUIT, PRISM și altele).

57.2. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul coagulării, acționând la nivelul sistemului plasmatic responsabil de coagularea sângelui. Ele sunt utile îndeosebi pentru profilaxia primară a trombozei venoase, împiedicând generarea trombusului, ca și pentru profilaxia secundară, împiedicând extinderea cheagului și accidentele embolice. Sunt folosite și la purtătorii de valve cardiace protetice. Tratamentul cu anticoagulante trebuie **controlat clinic și biologic**, atât în scopul realizării beneficiului terapeutic, cât și pentru a evita accidentele hemoragice prin supradozare. Complicația majoră a tratamentului cu anticoagulante este reprezentată de **hemoragii.** Riscul este

mult crescut în caz de deficit al hemostazei, dobândit sau congenital, care constituie o contraindicație absolută. Vârsta înaintată, preexistența unor leziuni care sângerează sau pot sângera (ulcer gastroduodenal în evoluție, accidente vasculare cerebrale etc.), intervențiile chirurgicale, traumatismele, insuficiența hepatică și renală contraindică relativ medicația anticoagulantă sau impun prudență, după caz.

Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine, activate treptat în cadrul unor reacții în cascadă. Coagularea constă într-o suită de reacții proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă. Reacțiile implicate pot fi realizate prin factori cuprinși exclusiv în plasmă – cale intrinsecă – sau cu participarea unor factori tisulari din afara sângelui – cale extrinsecă. În figura nr. 57.1. este prezentată schematic calea intrinsecă a coagulării și influențarea ei prin anticoagulantele injectabile sau orale.

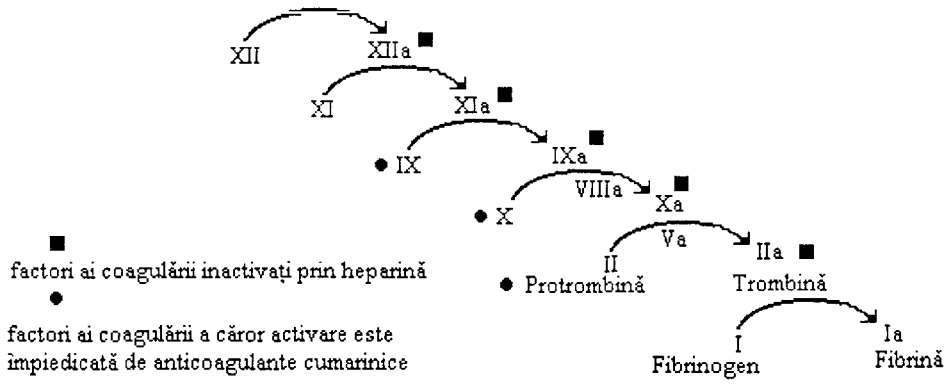


Fig. nr. 57.1. Schema procesului de coagulare și influențarea lui prin anticoagulante. V, VIII, IX, X, XI, XII : factori inactivi ai coagulării; Va, VIIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa : factori activați ai coagulării.

57.2.1. Anticoagulantele injectabile

Medicamentele anticoagulante cu administrare injectabilă (intravenoasă sau subcutanată) sunt reprezentate de heparină și heparinoizi (compuși derivați de heparină).

Heparina se găsește în granulele din mastocite, ca un polizaharid acid complex legat de o proteină. Din această moleculă se desfac fragmente polizaharidice acide, active biologic.

Heparina standard, heparina convențională sau heparina nefracționată utilizată ca medicament are o greutate moleculară cuprinsă între 2000 și 40000. Porțiunea responsabilă de acțiunea anticoagulantă este o secvență pentazaharidică specifică cu greutate moleculară de 1700.

Acțiunea anticoagulantă a heparinei este de tip fiziologic, imediată și de durată relativ scurtă. Se exercită **direct** asupra unor factori plasmatici ai

coagulării, şi se evidenţiază atât *in vitro* cât şi *in vivo*. Inhibarea coagulării este consecinţa cuplării heparinei cu un cofactor, o α_2-globulină plasmatică, **antitrombina III**. Complexul heparină-antitrombină III inactivează trombina şi factorii activaţi X, XII, XI, IX. Cea mai sensibilă este trombina, urmează factorul Xa (activat). Fixarea de antitrombina III este condiţionată de prezenţa secvenţei pentazaharidice specifice a heparinei. Pentru inactivarea trombinei este necesar ca heparina să se fixeze atât de antitrombina III, cât şi de trombină. Legarea de trombină este posibilă când lungimea catenei este de cel puţin 16 unităţi monozaharidice. Inactivarea factorului Xa necesită numai legarea heparinei de antitrombina III, pentru care este suficient un număr mai mic de unităţi monozaharidice.

Efectul anticoagulant al heparinei poate fi modificat de o serie de factori. Fibrina din componenţa cheagului de sânge leagă trombina şi o poate proteja de inactivare prin complexul heparină-antitrombină III. Pentru inactivarea trombinei legată de fibrină sunt necesare concentraţii de heparină de aproximativ 20 de ori mai mari decât pentru inactivarea trombinei libere. Aceasta explică de ce dozele necesare curativ, atunci când trombusul este constituit, sunt mai mari decât cele necesare profilactic.

Heparina interferă diferite componente ale sistemului fibrinolitic, dar consecinţele globale nu au practic implicaţii clinice. **Agregarea plachetară** poate fi stimulată sau inhibată *in vitro*, în funcţie de condiţiile experimentale. Clinic, dozele mari inhibă agregarea plachetelor, ceea ce poate contribui la favorizarea hemoragiilor. Heparina standard **clarifică plasma lipemică**. Efectul este datorat eliberării lipoproteinlipazei din ţesuturi.

Deoarece compoziţia diferitelor preparate de heparină este diferită, aceasta se dozează obişnuit biologic. În mod obişnuit se consideră că 100 unităţi corespund la 1 mg.

Heparina nu se absoarbe prin mucoasa bucală, deoarece este polară. În intestin heparina este degradată şi inactivată prin digestie, de aceea este ineficace când este administrată oral. În cazul injectării subcutanate biodisponibilitatea heparinei standard este limitată la 25-30%. Heparina este captată de celulele endoteliale (printr-un proces saturabil), care o depolimerizează şi, în măsură mai mică, de fagocitele mononucleare, care o desulfatează. O parte se elimină urinar în formă depolimerizată şi parţial desulfatată, care păstrează aproximativ 50% din activitate. Clearance-ul heparinei scade în prezenţa insuficienţei renale.

Heparina standard se foloseşte ca medicament sub formă de sare sodică sau sare calcică. Se administrează fie **intravenos** în bolus sau, de preferinţă, în perfuzie, fie în **injecţii subcutanate**. Pentru administrarea subcutanată se preferă soluţiile concentrate de heparină (25000UI/ml, faţă de 5000UI/ml, pentru administrarea intravenoasă). Este posibilă, astfel, administrarea unor volume mici de soluţie, care limitează riscul apariţiei hematoamelor la locul injectării.

Pentru verificarea eficacităţii şi siguranţei tratamentului anticoagulant cu heparină este necesar controlul de laborator al coagulării sângelui. Testul cel

mai sensibil, recomandat actualmente, este **timpul de tromboplastină parțial activat** («activated partial-thromboplastin time» – **APTT**), care măsoară în ansamblu capacitatea de coagulare intrinsecă și care este influențat în mod esențial de trombină. APTT trebuie menținut la valori de 1,5-2,5 ori mai mari decât cea normală.

Heparina este **indicată** în administrare intravenoasă pentru **tratamentul curativ** al **trombozei venoase profunde** și al **emboliei pulmonare**. Dozele se ajustează în funcție de valoarea APTT. Durata tratamentului este variabilă (5 - 10 zile) în funcție de situația clinică. De regulă, în continuare se recomandă un anticoagulant oral. Heparina în administrare intravenoasă este recomandată și în tratamentul **sindroamelor coronariene acute**, în asociere cu acidul acetilsalicilic și în sindromul de **ischemie periferică acută** fără indicație operatorie imediată. O altă indicație importantă este **profilaxia** trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare cu heparină administrată subcutanat.

Heparina provoacă **hemoragii** relativ frecvent. Insuficiența renală, vârsta înaintată și asocierea cu acidul acetilsalicilic favorizează sângerările. Antidotul specific în hemoragiile severe prin supradozarea heparinei este **sulfatul de protamină.** Un alt efect nedorit este **trombocitopenia** (probabil alergică), rareori severă; și care este reversibilă la oprirea tratamentului. Heparina nu poate traversa bariera placentară și nu este dăunătoare pentru făt, fiind de ales atunci când este necesară administrarea unui anticoagulant în timpul sarcinii.

Heparina este **contraindicată** în prezența hemoragiilor sau a sindroamelor hemoragipare, a ulcerului gastric sau duodenal activ. Este necesară prudență la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficiență hepatică și renală, antecedente ulceroase, vârstă înaintată.

Heparinele cu masa moleculară mică (HMMM) au masa moleculară cuprinsă între 3000-10000 și sunt fragmente de heparină produse prin depolimerizarea chimică sau enzimatică a acesteia. Caracteristica biologică principală constă în acțiunea marcată de inhibare a factorului Xa. Acțiunea de inhibare a trombinei este slabă sau nulă – aceasta nu se poate lega de molecula de heparină de dimensiune mică. Activitatea heparinelor cu Mr mică se exprimă la greutate sau în unități anti-factor Xa (uAXA). Biodisponibilitatea este superioară și timpul de înjumătățire mai lung decât pentru heparina standard. Efectul este prelungit; se menține în jurul a 16-18 ore.

Heparinele cu masă moleculară mică sunt indicate, în primul rând, pentru **profilaxia trombozelor venoase** și a **emboliilor** de cauză medicală sau chirurgicală. Sunt indicate, de asemenea, în **tratamentul trombozei venoase profunde** și în **sindroamele coronariene acute** (angina instabilă și infarctul miocardic netransmural), ca o alternativă a tratamentului cu heparină convențională. Se administrează în **injecții subcutanate**, în priză unică zilnică în scop profilactic și la interval de 12 ore în scop curativ. Dozele utile sunt diferite pentru fiecare preparat în parte și pentru fiecare indicație terapeutică.

Datorită predilecției heparinelor cu masă moleculară mică pentru inactivarea factorului Xa, ele nu modifică semnificativ APTT, un test de

coagulare care depinde în mod particular de trombină. Din acest motiv monitorizarea tratamentului cu HMMM prin intermediul APTT nu este utilă sau necesară. **Reacţiile adverse** ale heparinelor cu masă moleculară mică sunt relativ limitate. Incidenţa **hemoragiilor** este mai mică decât pentru heparina convenţională datorită efectului antiplachetar minim. De asemenea, **trombocitopenia** este mai rară. Au acelaşi profil de siguranţă la gravide ca heparina nefracţionată. Actualmente sunt disponibile multiple preparate comerciale de HMMM, dintre care exemple sunt: **dalteparina** (fragmin), **enoxaparina** (clexane), **nadroparina** (fraxiparine), **reviparina** (clivarin), **tinzaparina** (innohep).

Există şi un anticoagulant de sinteză, numit **fondaparină** care este, de fapt, pentazaharidul implicat în efectul farmacologic al heparinelor. Probabil proprietăţile lui sunt similare cu cele ale HMMM.

Heparinoizii sunt derivaţi de heparină cu structură de mucopolizaharizi sulfataţi. **Hirudina** şi **bivalirudina** inhibă **direct** (fără ca acţiunea lor anticoagulantă să fie condiţionată de legarea prealabilă de antitrombina III) trombina solubilă sau pe cea legată de fibrină (din componenţa cheagului de sânge).

57.2.2. Anticoagulantele orale

În această grupă sunt cuprinşi câţiva derivaţi de 4-hidroxicumarină şi de indan-1,3-dionă, cunoscuţi sub denumirea de **anticoagulante cumarinice**, care acţionează ca antivitamine K şi sunt activi pe cale orală. Acţiunea anticoagulantelor cumarinice este prezentă numai *in vivo*. Ea se instalează lent şi este de durată lungă. După administrarea unui asemenea anticoagulant se produce diminuarea progresivă a concentraţiei de protrombină (factor II) şi a factorilor VII, IX şi X. Sunt necesare 3-7 zile pentru micşorarea semnificativă a activităţii globale a factorilor coagulării. Durata efectului anticoagulant este de 2-10 zile după întreruperea tratamentului, interval necesar refacerii factorilor coagulării.

Anticoagulantele cumarinice inhibă sinteza hepatică a factorilor coagulării dependentă de vitamina K. Vitamina K este activă sub formă **redusă** (formă hidroxichinonică). Oxidarea ei, cu trecere în formă epoxid, inactivă, este asociată la nivel hepatic cu activarea glicoproteinelor care funcţionează ca factori ai coagulării: protrombina (factorul II), factorii VII, IX şi X. Deci de forma redusă a vitaminei K este dependentă activarea factorilor coagulării. Ulterior are loc revenirea formei epoxid la formă hidroxichinonică a vitaminei K, sub acţiunea epoxireductazei vitaminei K, cu refacerea formei reduse şi continuarea procesului de activare a factorilor coagulării (a se vedea fig. nr.57.2: Intervenţia vitaminei K în activarea factorilor coagulării şi interferarea prin anticoagulante cumarinice). Anticoagulantele cumarinice inhibă refacerea formei active a vitaminei K acţionând, probabil, competitiv cu ea (prin analogie structurală) la nivelul epoxireductazei. Ca urmare a deficitului de vitamină K

activă, în plasmă apar precursori inactivi ai factorilor coagulării, cunoscuți sub denumirea de PIVKA ("protein induced by vitamin K absence").

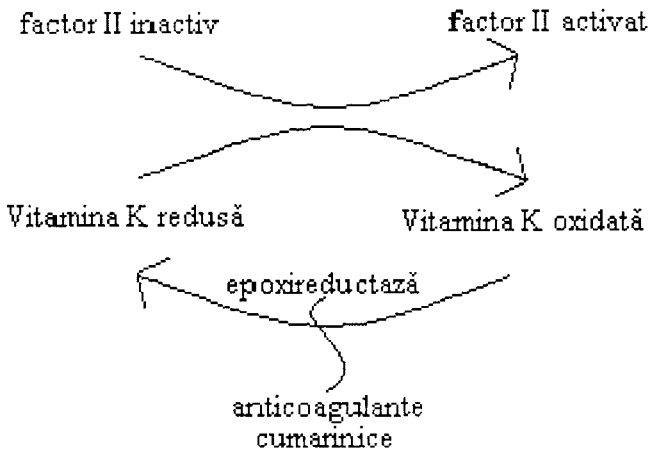


Fig. nr. 57.2. Intervenția vitaminei K în activarea factorilor coagulării și interferarea prin anticoagulante cumarinice

Anticoagulantele cumarinice se absorb bine din tubul digestiv. În plasmă se leagă în proporție mare de albumină (90-99%). Sunt în majoritate metabolizate în ficat; cu variații individuale mari ale vitezei de biotransformare. Trec prin bariera placentară și în lapte.

Administrarea se face pe cale orală. În general, se folosesc inițial doze de atac, 2-3 zile, apoi se continuă cu doze de întreținere. Controlul efectului anticoagulantelor cumarinice se face, în mod clasic, prin măsurarea **timpului de protrombină** sau a timpului **Quick**, care evaluează activitatea complexului protombinic, fiind sensibil îndeosebi în lipsa factorilor II, VII și X. Întrucât tromboplastinele necesare efectuării timpului de protrombină au sensibilitate foarte diferită (în funcție de țesutul de proveniență), în prezent este recomandată utilizarea raportului **INR** («international normalised ratio»). INR se obține folosind un reactiv tromboplastinic de referință (preparat în condiții speciale din creier uman). Se consideră că INR la o persoană cu activitate normală a factorilor coagulării trebuie să fie de **1**. Pentru un tratament **eficace** dar și **sigur**, INR trebuie să fie între **2-3** (intensitatea anticoagulării depinde și de afecțiunea de bază a bolnavului). În perioada de încărcare cu anticoagulante orale, INR trebuie măsurat zilnic timp de o săptămână; după atingerea obiectivului terapeutic, INR se măsoară de 3 ori pe săptămână în primele 2 săptămâni, iar ulterior se poate reduce la o determinare pe lună. Frecvența determinărilor trebuie crescută de câte ori se introduc medicamente noi care ar putea influența eficacitatea anticoagulării.

Anticoagulantele cumarinice sunt **indicate** în tratamentul **profilactic** și **curativ** al **tromboflebitei profunde** și a **tromboemboliei pulmonare**,

succedând tratamentului anticoagulant injectabil. De asemenea, sunt indicate în profilaxia şi tratamentul complicaţiilor tromboembolice în **infarctul miocardic acut**, în profilaxia trombozei **protezelor valvulare mecanice cardiace**, în profilaxia primară şi secundară a **tromboemboliilor cu origine atrială** în fibrilaţia atrială cronică, şi în alte situaţii.

Accidentele **hemoragice** sunt **frecvente** în cursul tratamentului cu anticoagulante cumarinice. Ele sunt favorizate de posibilitatea supradozării, de diferite stări patologice şi de anumite interacţiuni medicamentoase. Pericolul este mare ţinând seama de efectul anticoagulant prelungit. Hemoragiile provocate de anticoagulantele orale se tratează cu fitomenadionă, care este antidotul specific. În cazuri grave se fac transfuzii cu plasmă proaspătă sau se introduc intravenos concentrate de complex protrombinic.

Alte reacţii adverse, rare, constau în erupţii cutanate, febră, leucopenie, probabil de natură alergică. Foarte rar pot apărea leziuni necrotice ale pielii, mai ales la nivelul sânilor, de patogenie neprecizată. Anticoagulantele administrate în timpul sarcinii pot provoca **hemoragii letale la făt**. În timpul primului trimestru pot fi cauză de **malformaţii**. Au fost semnalate, de asemenea, diverse malformaţii ale sistemului nervos central pentru folosirea în orice perioadă a sarcinii. Din aceste motive, anticoagulantele cumarinice sunt **de evitat la gravide, fiind contraindicate în primul trimestru şi în ultima lună de sarcină**.

Anticoagulantele orale sunt **contraindicate** în prezenţa sindroamelor hemoragice, a leziunilor susceptibile de sângerare, în caz de intervenţii chirurgicale, stomatologice, la bolnavii cu ulcer gastroduodenal în evoluţie sau recent, cu hipertensiune arterială malignă sau cu accidente vasculare cerebrale. Nu trebuie folosite în caz de insuficienţă hepatică sau insuficienţă renală gravă; în general se impune prudenţă la hepatici şi la renali. Injecţiile intramusculare, infiltraţiile, puncţia seroaselor sunt interzise. Lipsa posibilităţii de control periodic al coagulării reprezintă o **contraindicaţie absolută**.

Efectul anticoagulantelor cumarinice poate fi modificat de o serie de stări patologice. Stările de deficit de vitamină K, bolile hepatice, hipertiroidismul, insuficienţa cardiacă cresc efectul anticoagulant. Hiperlipidemiile, diabetul, hipotiroidismul îl micşorează. **Interacţiunile medicamentoase** pot avea consecinţe nedorite, favorizând accidentele hemoragice, sau invers, crescând riscul trombozării. Exemplele cele mai importante sunt acidul acetilsalicilic, fenilbutazona şi alte antiinflamatorii nesteroidiene care pot declanşa accidente hemoragice, intervenind prin mecanisme multiple (inhibarea funcţiilor plachetare, deplasarea moleculelor de anticoagulant de pe proteinele plasmatice, inhibarea inactivării lor metabolice). Pe de altă parte fenobarbitalul şi alte barbiturice scad efectul anticoagulant ca urmare a efectului inductor enzimatic. La rândul lor, anticoagulantele cumarinice pot influenţa efectele altor medicamente: sulfamide antidiabetice (favorizarea reacţiilor hipoglicemice) fenitoină (creşterea toxicităţii), datorită probabil competiţiei pentru aceleaşi mecanisme biochimice de inactivare.

În prezent se folosesc câteva preparate anticoagulante cu structură cumarinică şi indandionică, care diferă prin dozele active, timpul de instalare şi durata efectului.

Acenocumarolul (sintrom, trombostop) are potenţă mare. Efectul anticoagulant începe la 24-36 ore de la administrarea primei doze şi este de durată relativ scurtă – se menţine 36-72 ore după oprirea tratamentului. Dozele obişnuite sunt de 4 mg/zi, primele 2 zile, apoi 1-2 mg/ zi (într-o singură priză), în funcţie de activitatea protrombinică.

Warfarina (coumadin) este un derivat cumarinic cu efect lent şi de lungă durată – se instalează în 37-60 ore şi se menţine 5-7 zile. Dozele recomandate sunt de 10-15 mg/zi în primele zile, apoi întreţinere cu 2-15 mg.

57.3. Fibrinoliticele

Fibrinoliticele sau tromboliticele sunt medicamente capabile să **lizeze cheagul** de fibrină. Ele acţionează prin transformarea plasminogenului în plasmină, enzima fibrinolitică fiziologică.

Medicamentele fibrinolitice, introduse în circulaţia sistemică, se leagă de plasminogenul fixat pe cheagul de fibrină şi lizează fibrina, desfăcând cheagul. Aceasta are deseori drept consecinţă recanalizarea vasului obstruat prin trombus, cu restabilirea circulaţiei locale.

Tromboliza este mai eficace în primele zile, când trombusul este proaspăt, friabil şi flexibil. Trombusul vechi, devenit insolubil ireversibil este greu de desfăcut, deşi liza nu este imposibilă. Trombuşii localizaţi în zone cu circulaţie stagnantă sunt afectaţi mai lent de către trombolitice.

Efectul trombolitic poate fi util terapeutic în **infarctul acut de miocard, embolia pulmonară, tromboza venoasă profundă şi ocluzia arterială periferică**. Cu cât tratamentul este mai precoce, cu atât probabilitatea recanalizării vasului creşte. De asemenea, când tratamentul este precoce posibilitatea recuperării zonei ischemice este mare.

Complicaţia principală şi comună tuturor medicamentelor trombolitice este **hemoragia**. Aceasta se datoreşte, în primul rând, efectului trombolitic, care nu poate discerne între trombusul ocluziv şi cel hemostatic.

Sângerările grave impun oprirea medicaţiei, perfuzia cu plasmă, la nevoie se administrează medicamente antifibrinolitice, de felul acidului epsilona-minocaproic şi aprotininei. În timpul tratamentului este necesară evitarea metodelor invazive. Situaţiile care favorizează hemoragiile, antecedentele recente de accident vascular cerebral, traumatismele craniene recente, cancerul cerebral, hipertensiunea arterială netratată, ulcerul gastro duodenal activ – reprezintă **contraindicaţii**.

Trombolitice se administrează pe cale intravenoasă. Majoritatea au un timp de înjumătăţire scurt, de aceea se introduc în perfuzie, pentru a menţine efectul în timp.

Streptokinaza şi **urokinaza** sunt tromboliticele clasice, la care se adaugă medicamente noi aparţinând acestei clase – **anistreplaza** (APSAC), şi **alteplaza** (rt-PA).

Streptokinaza (streptase) este o proteină obţinută din filtratul culturii de streptococi beta-hemolitici. Formează un complex echimolecular cu plasminogenul, care are acţiune proteolitică specifică asupra plasminogenului liber, transformându-l în plasmină, ceea ce îi conferă proprietăţi trombolitice. Are selectivitate mică pentru fibrină şi pentru trombus, afectează fibrinogenul şi determină scăderea vâscozităţii sângelui.

Un efect nedorit (în plus faţă de hemoragii) este **hipotensiunea** datorită vasodilataţiei. Deoarece are proprietăţi antigenice, streptokinaza poate provoca reacţii alergice. Antecedentele de reacţii alergice grave la streptokinază contraindică medicamentul.

Există posibilitatea rezistenţei la streptokinază, datorită prezenţei de anticorpi specifici, în caz de infecţii streptococice în antecedente, faringite, reumatism articular acut, glomerulonefrită secundară infecţiei streptococice.

Anistreplaza sau **APSAC** («acylated plasminogen-streptokinase-activator complex») este un complex activator cuprinzând streptokinază cuplată cu plasminogen (uman) acilat. După injectarea intravenoasă se fixează de lanţurile de fibrină şi desface gruparea acil, ceea ce permite iniţierea treptată a proteolizei. Ca şi streptokinaza, anistreplaza are o selectivitate mică pentru fibrina din conţinutul trombusului, acţiunea fiind puţin crescută în prezenţa fibrinei. Afectează fibrinogenul provocând sindromul litic caracteristic, cu scăderea vâscozităţii sângelui. Anistreplaza este folosită pentru tratamentul precoce al infarctului miocardic acut, având avantajul efectului comparativ durabil faţă de alte trombolitice. Aceasta face posibilă injectarea intravenoasă în bolus, ceea ce uşurează intervenţia terapeutică.

Urokinaza este o proteină sintetizată în rinichi (de asemenea în culturile de celule renale). Este un activator direct al plasminogenului, pe care îl transformă în plasmină. Prezenţa fibrinei îi creşte în oarecare măsură activitatea. Proteoliza plasmatică este ceva mai slabă decât pentru streptokinază. Ca reacţii adverse sunt posibile hemoragii şi episoade febrile. Urokinaza nu este antigenică. Costul tratamentului este mare.

Alteplaza sau activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) este o serinprotează secretată de endoteliu. Alteplaza are selectivitate mare de acţiune asupra fibrinei proteoliza plasmatică fiind slabă. Alteplaza nu provoacă modificări hemodinamice. Nu este antigenică. Riscul hemoragiilor este similar cu cel semnalat pentru streptokinază şi alte trombolitice.

Costul tratamentului cu alteplază este mare.

58. Hemostaticele

Hemostaticele sunt medicamente capabile să oprească sângerarea. Efectul lor este datorat fie **influenţării vasculare** – vasoconstricţie, creşterea rezistenţei capilare – fie **favorizării procesului de coagulare**. Unele hemostatice se aplică **local**, pe suprafaţa sângerândă, altele se administrează pe **cale generală**, pentru efectul lor sistemic.

58.1. Hemostaticele locale

Această grupă cuprinde substanţe care se folosesc în aplicare locală, pentru oprirea hemoragiilor de suprafaţă, capilare şi venoase.

Adrenalina în soluţie 1/100000-1/2000, aplicată pe suprafeţe sângerânde, poate controla hemoragiile capilare pentru 1/2-2 ore în caz de epistaxis, extracţii dentare, intervenţii O.R.L.

Trombina transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină, favorizând coagularea sângelui. Trombina este utilă pentru controlul local al sângerărilor din vase mici, la nivelul ţesuturilor parenchimatoase expuse sau în cazul intervenţiilor dentare, O.R.L., de chirurgie plastică şi de neurochirurgie. Preparatele de trombină nu se injectează deoarece provoacă coagulare intravasculară masivă.

Gelatina (gelaspon), sub formă de burete, se aplică pe suprafeţe sângerânde; absoarbe sângele şi favorizează coagularea.

58.2. Hemostaticele sistemice

Hemostaticele utilizate sistemic îşi datoresc efectul corectării unor deficienţe ale procesului coagulării, împiedicării fibrinolizei sau acţiunii de consolidare a peretelui capilar.

Deficitul diferiţilor factori ai coagulării poate fi corectat specific prin aportul lor exogen, aşa cum o realizează diferitele **preparate de sânge uman**. **Vitaminele K** favorizează coagularea prin stimularea sintezei hepatice deficitare de factori ai coagulării. **Protamina** acţionează ca antagonist al heparinei. **Fosfolipidele tromboplastinice** şi **extractele de venin** sunt folosite pentru profilaxia şi tratamentul unor sângerări din capilare şi vase mici.

Acidul aminocaproic şi **aprotinina** sunt inhibitoare ale fibrinolizei şi sunt utilizate în sângerările secundare fibrinolizei sistemice sau locale.

Vitaminele K sunt compuşi naturali (vitamina K_1 sau fitomenadiona – din plante, vitamina K_2 produsă de flora saprofită intestinală) sau analogi de sinteză (vitamina K_3 sau menadiona). Ele sunt indispensabile sintezei unor factori ai coagulării în ficat.

Vitaminele K acționează la nivelul ficatului, fiind indispensabile pentru activarea unor glicoproteine, care funcționează ca factori ai coagulării: **protrombina** (sau factorul II), **proconvertina** (factorul VII), **factorul Christmas** (factorul IX), **factorul Stuart-Prower** (factorul X). Vitaminele intervin în calitate de coenzimă, carboxilând radicalii glutamici de pe suprafața acestor glicoproteine, ceea ce duce mai departe, prin etape succesive, la formarea complexelor active în cadrul coagulării. În cadrul reacției de carboxilare vitaminele K se oxidează în epoxidul corespunzător, iar acesta se transformă din nou, în prezența unei alte enzime, în forma redusă, activă, a vitaminei.

Fitomenadiona (vitamina K_1) are un efect care se instalează relativ repede şi este durabil. Indicația principală a vitaminei K_1 este reprezentată de hemoragiile prin supradozaj cumarinic. Doza de fitomenadionă necesară este de 20-40 mg intramuscular sau intravenos lent (în administrare rapidă există risc de hipotensiune), repetat eventual după 24 de ore. În cazurile mai puțin grave se administrează 5-15 mg oral sau intramuscular. O altă indicație importantă este boala hemoragică a nou-născutului şi sugarului. La bolnavii cu icter mecanic sau fistulă biliară, fitomenadiona se injectează intramuscular sau se administrează oral (împreună cu săruri biliare) câte 10 mg/zi. În sindroamele de malabsorbție vitamina trebuie administrată parenteral (nu se absoarbe). Hipoprotrombinemia care apare în bolile hepatocelulare răspunde slab sau nu răspunde la tratamentul cu vitamină K, deoarece aceasta nu poate fi folosită de către hepatocite pentru sinteza factorilor coagulării.

Menadiona (vitamina K_3) este un analog de sinteză, liposolubil, al vitaminelor K naturale. Se administrează oral sau în injecții intramusculare (soluție uleioasă), în aceleaşi doze ca fitomenadiona. Trebuie evitată la nou-născuți (mai ales la prematuri) şi la sugari, deoarece, în doze obişnuite, poate produce anemie hemolitică, hiperbilirubinemie şi favorizează icterul nuclear. Creşterea bilirubinemiei se datoreşte, în principal, competiției între pigmenții biliari şi menadionă pentru procesul de glucuronoconjugare, care are o capacitate limitată la naştere şi în primele luni de viață. Hemoliza este favorizată de deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Există şi derivați ai menadionei hidrosolubili, care pot fi administrați oral şi se absorb şi în absența sărurilor biliare.

Protamina sulfat neutralizează specific moleculele de heparină, fiind folosită ca antidot al acesteia. Efectul se instalează în 30-60 secunde de la injectarea intravenoasă. Protamina trebuie dozată cu grijă, deoarece depăşirea cantităților necesare implică un risc de coagulare intravasculară şi tromboză, datorită inhibării funcției heparinice endogene. Injectarea intravenoasă provoacă uneori congestia pielii, bradicardie, hipotensiune, dispnee.

Extractele din veninul unor şerpi au proprietăţi hemostatice datorită unei activităţi enzimatice de tip trombinic. Preparate de acest fel (**reptilase, venostat**) sunt folosite în injecţii intravenoase sau intramusculare pentru tratamentul menoragiilor şi pentru profilaxia sângerărilor în chirurgia plastică, O.R.L., sau după prostatectomie.

Acidul aminocaproic este activ în hemoragiile prin hiperfibrinoliză. Efectul este datorat inhibării activatorilor plasminogenului, respectiv împiedicării formării plasminei şi, în măsură mai mică, inhibării directe a plasminei. Insuficienţa renală severă, stările de coagulare intravasculară activă, hemoragiile intracavitare reprezintă contraindicaţii. Folosirea la cardiaci, hepatici şi renali impune grijă. Preparatul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

Acidul tranexamic este un inhibitor al fibrinolizei cu potenţă mai mare şi mai bine suportat decât acidul aminocaproic. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii. Provoacă rareori greaţă, vomă, ameţeli, hipotensiune.

Aprotinina (aprotinin, gordox, trasylol) este o polipeptidă care acţionează inhibitor asupra diferitelor enzime proteolitice, îndeosebi plasmina şi activatorii plasminogenului, kalicreinele, tripsina şi chimiotripsina. Este recomandată, curativ şi profilactic, într-o serie de afecţiuni provocate sau condiţionate de fenomene de proteoliză patologică: sindroame hemoragice prin fibrinoliză, stări de şoc, pancreatită acută, dermatite buloase. Poate provoca reacţii alergice.

Carbazocroma (adrenostazin) scurtează timpul de sângerare, creşte rezistenţa şi micşorează permeabilitatea capilară, dar aceste efecte sunt slabe. A fost încercată, curativ şi profilactic, pentru combaterea sângerărilor din vase mici.

Etamsilatul (etamsylate, dicynone) creşte rezistenţa şi micşorează permeabilitatea capilară, măreşte tonusul venos. Este recomandat pentru combaterea sângerărilor prin friabilitate capilară şi a hemoragiilor minore în unele intervenţii chirurgicale. De asemenea poate fi util în boala venoasă. Eficacitatea terapeutică este inegală.

59. Hipolipidemiantele

Medicamentele hipolipidemiante au capacitatea de a readuce către valorile plasmatice normale lipoproteinele şi lipidele crescute în mod patologic.

Lipidele sunt transportate în plasmă sub formă de **lipoproteine**: **chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, HDL**. Lipoproteinele conţin proteine specifice, care permit fixarea de receptorii de pe membrana hepatocitelor şi a altor celule, cu pătrunderea consecutivă în celulă şi metabolizare. Numărul acestor receptori pentru lipoproteine este reglat, prin mecanism de tip *feeed-back* negativ de cantitatea de colesterol rezultat din metabolizarea lipoproteinelor. VLDL, IDL şi LDL sunt lipoproteine cu densitate foarte mică, intermediară, respectiv mică, de dimensiuni mari sau relativ mari. VLDL conţine predominant trigliceride, IDL şi LDL conţin mai ales colesterol de origine exogenă. Esterii colesterolului din LDL sunt hidrolizaţi, iar colesterolul rezultat serveşte la formarea membranelor, la sinteza unor hormoni şi a acizilor biliari sau este depozitat. Tot el reglează formarea receptorilor pentru LDL – plusul de colesterol inhibă iar minusul stimulează formarea acestor receptori. Lipoproteinele din categoria **LDL**, ca şi **trigliceridele** intervin în procesul de **aterogeneză** şi favorizează dezvoltarea bolii coronariene. Dieta hiperlipidică sau defectul receptorilor pentru LDL (determinat genetic) determină creşterea concentraţiei LDL în plasmă. În plus concentraţiile mari de trigliceride pot genera fenomene de pancreatită acută. **HDL** sunt lipoproteine cu densitate mare şi dimensiuni mici, care transportă surplusul de colesterol din ţesuturi . HDL exercită un rol protector faţă de aterogeneză. Micşorarea cantităţii HDL în plasmă este corelată cu o frecvenţă sporită a accidentelor coronariene.

Hiperlipoproteinemiile pot fi **primare** sau **secundare**. Hiperlipoproteinemiile primare sunt datorate unor defecte ereditare. Hiperlipoproteinemiile secundare pot fi asociate diabetului, hipotiroidismului, sindromului nefrotic, etc. Hiperlipoproteinemiile, indiferent dacă sunt primare sau secundare, necesită tratament hipolipemiant, pentru reducerea riscului de aterogeneză şi a riscului de boală coronariană şi cerebrovasculară. Tratamentul constă în regim dietetic (hipocaloric şi sărac în grăsimi) şi administrarea medicamentelor hipolipidemiante.

Medicamentele hipolipidemiante discutate în acest capitol sunt capabile nu numai să scadă lipemia, dar şi să îmbunătăţească profilul lipidic, în sensul scăderii preferenţiale a lipoproteinelor aterogene.

59.1. Fibraţii

Fibraţii au efect marcat de scădere a trigliceridelor, respectiv a VLDL şi LDL, fiind indicaţi în dislipemiile caracterizate prin valori crescute ale acestui tip de lipoproteine. Efectul hipocolesterolemiant este în general, mai slab şi inegal. O acţiune avantajoasă constă în creşterea concentraţiei HDL.

Acţiunea primară constă în **stimularea lipoproteinlipazei**, mai ales în muşchi, cu **creşterea catabolismului VLDL**, respectiv a hidrolizei trigliceridelor VLDL. Plusul de IDL, care rezultă prin desfacerea VLDL, este metabolizat sau se transformă în LDL. La micşorarea nivelului trigliceridelor VLDL contribuie, de asemenea, **inhibarea sintezei şi favorizarea oxidării acizilor graşi** în ficat. Biosinteza colesterolului nu este modificată, dar secreţia de colesterol în bilă este mai mare. Reducerea disponibilului de trigliceride este, probabil, responsabilă de uşoara creştere a colesterolului HDL. **Clofibratul** (primul fibrat folosit, 1967), **fenofibratul, gemfibrozilul şi bezafibratul** sunt exemple de fibraţi. Dintre aceştia, în prezent cel mai utilizat clinic este **fenofibratul** .

Fenofibratul (lipanthyl), un analog al clofibratului, este un hipolipidemiant mai activ şi cu spectru mai larg ca acesta. Dozele eficace (100 mg de 3 ori/zi) scad trigliceridemia în medie cu 40-60% şi colesterolemia cu 20-25%. Concentraţia HDL creşte cu 10-15%. Fenofibratul se absoarbe bine din intestin, absorbţia fiind favorizată de prezenţa alimentelor. Se poate acumula în caz de insuficienţă renală. Este în general bine suportat. Provoacă uneori tulburări dispeptice, mai rar creşterea transaminazelor, fenomene de miozită, scăderea libidoului, reacţii alergice. Este contraindicat în insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, în timpul sarcinii şi alăptării. Asocierea cu anticoagulante cumarinice impune prudenţă.

59.2. Statinele

Statinele sunt substanţe naturale produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză a căror acţiune primară constă în diminuarea sintezei colesterolului prin inhibarea hidroximetilglutaril coenzima A reductazei (HMG CoA *reductază).*

Mecanismul de acţiune este complex. Statinele **inhibă competitiv HMG CoA reductaza**, enzimă care catalizează o reacţie limitativă, care intervine precoce în biosinteza colesterolului la nivelul ficatului. Consecutiv, scade nivelul plasmatic al colesterolului şi LDL. Se produce şi o creştere reactivă a numărului receptorilor LDL din ficat, cu epurare sporită a LDL şi, în oarecare măsură, a IDL şi VLDL.

Statinele reprezintă medicaţia de ales pentru corectarea **hiperlipoproteinemiilor** cu **hipercolesterolemie**. Eficacitatea diferiţilor compuşi este asemănătoare dar există diferenţe de potenţă.

În prezent sunt descrise pentru statine şi unele efecte care s-ar putea produce fără modificarea lipidelor circulante, numite uneori **efecte "non lipidice"**. Astfel, statinelor le sunt atribuite efecte precum: ameliorarea funcţiei endoteliale, stabilizare plachetară, inhibarea răspunsului inflamator asociat aterogenezei. Cert este că în marile studii clinice desfăşurate până acum (CARE, LIPID, 4S, AVERT, sau mai recentul studiu ASCOT sunt numai câteva exemple) utilizarea statinelor a fost asociată cu reducerea semnificativă a mortalităţii şi a evenimentelor cardiovasculare, efecte care nu sunt strict legate de scăderea nivelului colesterolului seric.

Statinele se administrează **oral**, în priză unică, de preferinţă (dar nu obligatoriu) seara. Ele sunt de regulă bine suportate. Principalele efecte nedorite posibile constau în **creşterea transaminazelor hepatice** şi creşterea **creatinfosfokinazei**, uneori cu fenomene de **miozită**. Aceasta face necesar controlul enzimelor hepatice şi al creatinfosfokinazei o dată la 2-3 luni în primele 6 luni de tratament, apoi de 2 ori/an. Asocierea cu fibraţi sau acid nicotinic creşte riscul miopatiei – este necesară prudenţă, micşorarea dozei de statine şi urmărirea mai frecventă a creatinfosfokinazei. Statinele sunt incompatibile cu sarcina.

Cele mai utilizate statine în prezent sunt: **simvastatina** (zocor, vasilip), **atorvastatina** (sortis), **fluvastatina** (lescol), **lovastatina** (mevacor), **pravastatina** (lipostat). Cerivastatina a fost scoasă din uz datorită rhabdomiolizei intense pe care o produce (cu risc de apariţie a insuficienţei renale).

59.3. Alte hipolipidemiante

Răşinile fixatoare de acizi biliari precum **colestiramina** şi **colestipolul** sunt polimeri neabsorbabili care fixează acizii biliari din intestin, împiedicându-le absorbţia. Deficitul de acizi biliari determină stimularea sintezei lor pe seama colesterolului, al cărui disponibil scade consecutiv. Colestiramina are un indice risc/beneficiu mic, dar administrarea orală a dozelor mari, necesare în tratamentul hipercolesterolemiilor, este neplăcută şi poate fi cauză de greaţă, constipaţie, flatulenţă. Colestiramina fixează în intestin medicamentele acide, micşorându-le disponibilitatea pentru absorbţie.

Acidul nicotinic, vitamină din complexul B cunoscută împreună cu nicotinamida sub numele de vitamina PP, administrat în doze mari scade concentraţia trigliceridelor (mai ales) şi colesterolului în plasmă. Acţionează prin inhibarea lipolizei, cu scăderea disponibilului de acizi graşi şi trigliceride; de asemenea favorizează epurarea VLDL. Este indicat în dislipidemiile severe, fiind considerat un medicament de rezervă deoarece dozele mari necesare provoacă frecvent reacţii adverse: iritaţie gastrointestinală, flush.

60. Ocitocicele

Ocitocicele sunt medicamente care stimulează contracția miometrului prin acționarea unor receptori specifici. Oxitocina şi prostaglandinele cresc predominant contracțiile fazice, ritmice, ale uterului, fiind utilizate pentru inducerea şi susținerea travaliului sau pentru provocarea avortului (prostaglandinele). Ergometrina şi metilergometrina cresc predominant tonusul uterin, fiind utilizate pentru tratamentul şi profilaxia metroragiilor postpartum.

Acțiunea ocitocică se datoreşte stimulării unor receptori specifici, care determină excitarea celulelor musculare netede ale miometrului: receptori pentru oxitocină, receptori prostaglandinici, receptori alfa-adrenergici (în cazul ergometrinei). În general uterul gravid este mai sensibil, reactivitatea fiind maximă în preajma naşterii.

60.1. Oxitocina

Oxitocina este o nonapeptidă secretată de neurohipofiză, hormon important pentru declanşarea travaliului şi a reflexului de ejecție a laptelui.

Administrată ca medicament, stimulează motilitatea fazică a uterului, crescând frecvența şi forța contracțiilor ritmice. Sensibilitatea uterului la oxitocină este dependentă de prezența estrogenilor. În ultimele 9 săptămâni de sarcină reactivitatea miometrului creşte progresiv, prin creşterea importantă a secreției de estrogeni care favorizează creşterea numărului de receptori pentru oxitocină. Injectarea de oxitocină unei gravide la termen declanşează contracții ritmice de tip fiziologic, care vor avea tendința de expulzie a fătului. Presiunea tinde să şteargă şi să dilate cervixul, uşurând expulzia. Efectul ocitocic apare imediat după injectarea intramusculară; durata sa este scurtă. Oxitocina acționează asupra miometrului atât direct, cât şi prin creşterea producerii de prostaglandine.

Oxitocina contractă formațiunile musculare care înconjură ramificațiile alveolare ale glandei mamare, favorizând ejecția laptelui şi uşurând suptul.

Oxitocina se foloseşte pentru susținerea contracțiilor uterine, când acestea sunt insuficiente, la începutul şi în timpul naşterii sau pentru inducerea travaliului în condiții de sarcină cu risc pentru mamă sau făt (hipertensiune arterială, diabet, anemie, izoimunizare, sarcină prelungită cu insuficiență placentară). Administrarea trebuie să se facă cu mare prudență deoarece oxitocina poate determina uneori reacții adverse grave: hipoxie fetală, rupturi uterine, naşterea unui copil imatur.

Demoxitocina, compus de sinteză, are aceleaşi proprietăţi farmacodinamice ca oxitocina. Efectul ocitocic este mai intens şi mai prelungit. Se absoarbe relativ bine prin mucoasa bucală. Se administrează sub formă de comprimate pentru supt care se introduc în şanţul gingivo-jugal, apoi se deplasează până se termină absorbţia. Lactaţia poate fi favorizată administrând 1/2 comprimat cu 30 minute înaintea suptului.

Supradozarea provoacă suferinţă fetală – tahicardie, asfixie – şi maternă – hipertonie, tetanie, chiar ruptura uterului. Are aceleaşi contraindicaţii ca şi oxitocina.

60.2. Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt autacoide produse în multe ţesuturi, pornind de la acidul arahidonic, pe calea ciclooxigenazei. (a se vedea 25. Influenţarea sistemului eicosanoid). Prostaglandinele E şi F au acţiune ocitocică. Provoacă contracţii uterine fazice puternice pe tot parcursul sarcinii, având drept urmare avortul sau naşterea; înmoaie cervixul şi favorizează deschiderea colului uterin.

Sunt indicate pentru provocarea avortului terapeutic, îndeosebi în trimestrul II de sarcină. În ultima perioadă a sarcinii pot perfecta maturarea cervicală, când aceasta este insuficientă sau când există indicaţia medicală de declanşare a naşterii (fără caracter de urgenţă). Se mai folosesc pentru inducerea travaliului în sarcina la termen precum şi pentru tonificarea uterului şi profilaxia metroragiilor post partum.

Prostaglandinele pot fi cauză de suferinţă fetală şi spasme uterine, dacă doza administrată pentru inducerea travaliului este prea mare. Alte reacţii adverse, relativ frecvente, sunt: greaţă, vomă, diaree, frisoane, cefalee, ameţeli. Distociile, intervenţia cezariană în antecedente, suferinţa fetală, reprezintă contraindicaţii. De asemenea, prostaglandinele nu trebuie utilizate la femeile cu astm bronşic sau cu glaucom.

Dinoprostona sau PGE_2 este o prostaglandină naturală folosită în administrare intravenoasă pentru provocarea avortului terapeutic în trimestrul II de sarcină, în caz de avort incomplet sau molă hidatiformă. Pentru maturarea cervixului, după ruperea membranelor sau pentru inducerea travaliului se administrează un gel vaginal cu dinoprostonă.

Reacţiile adverse sunt frecvente, îndeosebi pentru perfuzia intravenoasă – se pot produce greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale, uneori hipotensiune, febră. Dozele mari provoacă stimulare uterină excesivă, cu suferinţă fetală şi/ sau maternă.

Dinoprostul sau PGF2α este indicat pentru provocarea avortului în trimestrul II de sarcină administrat intraamniotic. În caz de avort incomplet sau molă hidatiformă se administrează intravenos. Dinoprostul este folosit limitat în scopul inducerii travaliului în sarcina la termen, în perfuzie intravenoasă.

Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor ale dinoprostonei. În plus, se poate produce bronhospasm şi dispnee, mai frecvent la bolnavii astmatici.

Sulprostona este un derivat de sinteză al PGE2. Se foloseşte pentru dilatarea colului înaintea întreruperii chirurgicale a sarcinii în trimestrul I, pentru provocarea avortului în trimestrul II şi pentru controlul metroragiei post partum. Este administrată obişnuit în perfuzie intravenoasă. Reacţiile adverse şi riscurile sunt aceleaşi ca pentru dinoprostonă.

Metenoprostul este alt derivat sintetic al PGE2 folosit pentru provocarea avortului în trimestrul II de sarcină.

Carboprostul un analog de sinteză al PGF2α mai stabil şi cu efect mai durabil, se foloseşte pentru provocarea avortului în trimestrul II de sarcină şi pentru controlul hemoragiilor post partum. Reacţiile adverse sunt asemănătoare celor ale dinoprostonei. Provoacă uneori creşteri tensionale şi dispnee prin bronhospasm şi edem.

Gemeprostul este un analog de sinteză al PGE1 folosit pentru provocarea avortului terapeutic în trimestrul I de sarcină. Este indicat, de asemenea, pentru întreruperea sarcinii în trimestrul II şi chiar în caz de moarte fetală intrauterină. Se administrează de obicei intravaginal.

Gemeprostul este relativ bine suportat, efectele sistemice fiind comparativ mai puţin importante în condiţiile administrării intravaginale. Poate provoca greaţă, vomă, diaree, relativ uşoare, mai rar cefalee, ameţeli, senzaţie de congestie, palpitaţii, dispnee, dureri toracice, slăbiciune musculară. Uneori se produc sângerări vaginale şi crampe uterine.

Misoprostolul este un derivat de sinteză al PGE1 folosit mai ales pentru profilaxia şi tratamentul ulcerului iatrogen. Se poate administra oral pentru provocarea avortului terapeutic în trimestrul I de sarcină.

60.3. Ergometrina

Ergometrina este un alcaloid de secara cornuta cu acţiune stimulantă asupra miometrului. Dozele terapeutice influenţează pozitiv toţi cei 3 parametri ai contractilităţii uterine: frecvenţa, amplitudinea şi tonusul. Este caracteristică creşterea tonusului bazal – acţiune uterotonică. Consecutiv măririi tonusului sunt închise sinusurile venoase din miometru şi poate fi oprită hemoragia – acţiune hemostatică uterină. Uterul gravid este foarte sensibil. Iniţial se dezvoltă o contracţie tetanică prelungită, cu mişcări contractile ritmice slabe, suprapuse, apoi se produce o relaxare progresivă, contracţiile ritmice devenind mai intense. Stimularea motilităţii uterine prin ergometrină se datoreşte, probabil, acţionării receptorilor alfa-adrenergici. Alcaloidul este indicat pentru profilaxia şi tratamentul hemoragiilor post-partum şi post-abortum. De asemenea poate fi util în caz de involuţie uterină imperfectă şi retenţie de lohii. Ergometrina, mai mult decât oxitocina sau prostaglandinele, poate provoca tetanie uterină, cu diminuarea marcată a circulaţiei utero-placentare, ruptură uterină, embolie de lichid amniotic, traumatizarea fătului (hipoxie, hemoragie intracraniană). Ea nu trebuie injectată înaintea eliberării umărului anterior al copilului. Este necesară urmărirea presiunii arteriale, a pulsului şi a răspunsu-

lui uterin. Alte reacții adverse, rare, sunt: greață și vomă, creșterea presiunii arteriale (favorizată de anestezia regională, vasoconstrictoare sau asocierea altor ocitocice), fenomene alergice (chiar șoc).

Ergometrina nu este indicată pentru inducerea travaliului sau în caz de iminență de avort spontan, deoarece poate fi cauză de accidente grave. Hipertensiunea arterială, bolile cardiace, bolile vasculare obliterante, stările septice, tulburările hepatice sau renale impun prudență.

Metilergometrina obținută prin sinteză, are proprietăți asemănătoare ergometrinei, dar potență mai mare. Efectul uterotonic apare imediat după injectarea intravenoasă, la 2-5 minute după injectarea intramusculară și la 5-10 minute după administrarea orală. Se folosește sub formă de maleat sau tartrat. Obișnuit se injectează intramuscular după eliberarea umărului anterior al fătului; se poate repeta după 2-4 ore. Administrarea intravenoasă (în aceeași doză) se recomandă numai în situații de mare gravitate; injectarea se face lent (în cel puțin 1 minut), sub controlul presiunii arteriale, deoarece sunt posibile creșteri bruște ale presiunii, chiar accidente cerebrovasculare.

61. Tocoliticele

Tocoliticele sunt medicamente care provoacă relaxare uterină şi împiedică contracţiile miometrului, fiind utile pentru profilaxia şi tratamentul iminenţei de avort şi a naşterii premature. Din această grupă fac parte: stimulantele beta-adrenergice, îndeosebi cele beta2-selective, alcoolul etilic, sulfatul de magneziu şi unele antiinflamatorii nesteroidiene, care inhibă sinteza prostaglandinelor.

61.1. Stimulantele beta-adrenergice

Simpaticul exercită o dublă influenţă asupra uterului: stimulează motilitatea prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici şi o inhibă prin intermediul receptorilor beta-adrenergici. (a se vedea 8. Sistemul adrenergic). În timpul sarcinii predomină controlul beta-adrenergic, stimularea simpaticului provocând inhibare uterină. Medicamentele stimulante beta-adrenergice relaxează uterul şi inhibă contracţiile ritmice, dăunătoare în condiţii de iminenţă de avort sau naştere prematură. De asemenea pot fi utile în caz de hiperkinezie în cursul travaliului, cu suferinţă fetală. Sunt folosite şi pentru pregătirea operaţiei cezariene sau a altor intervenţii chirurgicale pe uterul gravid – de exemplu cerclajul colului. În urgenţe se introduc în perfuzie intravenoasă, iar pentru întreţinerea efectului, în injecţii intramusculare, subcutanate, în administrare orală sau rectală. Reacţiile adverse sunt cele obişnuite stimulării beta-adrenergice: tahicardie, palpitaţii, tremor, anxietate, mai rar înroşirea feţei, sudoraţie, greaţă şi vomă. Se poate produse retenţie hidrosalină (prin creşterea secreţiei de renină), ceea ce, în condiţii de hidratare excesivă, poate duce la edem pulmonar şi contribuie la suprasolicitrea inimii. Alte fenomene metabolice nedorite posibile sunt hiperglicemia (diabetul este o contraindicaţie relativă, eventual se suplimentează insulina) şi hipokaliemia.

Stimulantele adrenergice, indicate ca tocolitice, au predominant acţiuni beta2-adrenergice (relaxare uterină, bronhodilataţie, vasodilataţie), riscul reacţiilor adverse cardiace, de tip $beta_1$, fiind relativ mic. Totuşi, aceste substanţe sunt greu de mânuit terapeutic, mai ales când se introduc intravenos, situaţie în care, datorită concentraţiilor plasmatice mari realizate, beta2 selectivitatea este în mare parte pierdută. Ele trebuie folosite în spital sau, în orice caz, sub supraveghere medicală. Este necesar ca starea hemodinamică a gravidei să fie satisfăcătoare. Trebuie urmărite frecvenţa cardiacă (nu este recomandabilă o frecvenţă mai mare de 130-140/minut, în condiţiile inimii normale), presiunea

arterială şi activitatea uterului. În timpul introducerii intravenoase se recomandă ca gravida să stea în decubit lateral stâng pentru a asigura o întoarcere venoasă satisfăcătoare. Infarctul acut de miocard, angina pectorală instabilă, dispneea cardiacă, aritmiile şi în general bolile cardiace dobândite sau congenitale, diabetul insulino-dependent, tireotoxicoza, hemoragiile sau riscul de hemoragie constituie contraindicaţii. Utilizarea la bolnavele cu insuficienţă coronariană stabilă impune prudenţă. Nu se asociază cu vasodilatatoare. Administrarea la diabetice se face sub controlul glicemiei, reajustând după caz, doza de insulină sau de antidiabetice orale.

Salbutamolul este un stimulant adrenergic beta2-selectiv. În situaţii de urgenţă se introduce în perfuzie intravenoasă apoi se trece la injectarea intramusculară sau la administrarea rectală. Calea orală este avantajoasă pentru tratamentul de durată.

Terbutalina, stimulant adrenergic beta2-selectiv, se administrează în perfuzie intravenoasă până la instalarea tocolizei. Se continuă cu injecţii subcutanate; administrarea orală este utilă pentru tratamentul de durată.

Fenoterolul, alt beta2-simulant, se introduce în perfuzie intravenoasă, 1-3 μg/minut sau se administrează oral, 5 μg la intervale de 3-6 ore.

Hexoprenalina este de asemenea un beta2-stimulant cu proprietăţi tocolitice. Se utilizează pentru prevenirea travaliului prematur sau pentru oprirea travaliului.

Ritodrinul este alt stimulant beta-adrenergic folosit ca uterorelaxant.

61.2. Alte relaxante uterine

Alcoolul etilic, în doze relativ mari, are proprietăţi tocolitice evidente. Se poate utiliza pentru prevenirea naşterii premature sau pentru tratamentul spasmelor uterine ale dismenoreei. Reacţiile adverse sunt cele cunoscute pentru băuturile alcoolice.

Sulfatul de magneziu are efect tocolitic la doze mari şi se utilizează mai ales pentru combaterea convulsiilor din eclampsie. Se poate folosi la bolnavele care nu tolerează agoniştii beta2-adrenergici. În caz de supradozare poate produce deprimare cardiorespiratorie gravă şi bloc neuromuscular la mamă; poate, de asemenea, deprima circulaţia şi respiraţia la nou-născut (se foloseşte ca antidot calciul).

Nifedipina, ca şi celelalte blocante ale canalelor calciului, are acţiune tocolitică, putând fi utilizată pentru prevenirea travaliului prematur.

Antiinflamatoriile nesteroidiene inhibă motilitatea uterină prin scăderea sintezei de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei. Indometacina poate fi utilă pentru prevenirea naşterii premature. Ibuprofenul, acidul mefenamic, naproxenul, sunt eficace în tratamentul dismenoreei.

62. Medicația disfuncției erectile

Disfuncția erectilă este definită ca incapacitatea permanenetă a bărbatului de a obține şi/sau menține o erecție suficientă pentru a finaliza un act sexual satisfăcător.

Cele mai eficiente mijloace de tratament intern al disfuncției erectile sunt **inhibitorii de fosfodiesterază**.

Fosfodiesterazele sunt enzime care inactivează nucleotizii ciclici - AMPc (adenozinmonofosfat ciclic) şi GMPc (guanozinmonofosfat ciclic) - mediatori importanți pentru procesele fiziologice. Multe substanțe endogene şi medicamente modifică nivelul celor doi nucleotizi prin acționarea, de exemplu, a receptorilor cuplați cu proteinele G (proteina Gs stimulează adenilatciclaza şi creşte AMPc în timp ce proteina Gi inhibă adenilatciclaza şi scade AMPc). AMPc este metabolizat de fosfodiesterază.

O substanță endogenă care acționează prin intermediul nucleotizilor ciclici este **monooxidul de azot** (NO), mesager secund fiind GMPc. Monooxidul de azot se formează în organism sub acțiunea monooxid de azot sintetazei (*NO synthases*, NOS). Au fost descrise trei tipuri de NOS. Două dintre enzime sunt constitutive, având activitate permanentă: o enzimă se găseşte la nivel neuronal – nNOS – iar cealaltă la nivel endotelial – eNOS. Al treilea tip de enzimă este iNOS, enzimă inductibilă în diverse celule sub acțiunea unor stimuli ca endotoxinele sau unele citokine; când este stimulată, această enzimă are o activitate mai intensă decât enzimele constitutive. Monooxidul de azot difuzează rapid, pătrunde intracelular şi stimulează activitatea guanilatciclazei care transformă GTP în GMPc, responsabil de acțiunile specifice ale monooxidului de azot. GMPc este hidrolizat de fosfodiesterază (PDE); inhibarea fosfodiesterazei creşte efectele monooxidului de azot.

Au fost descrise mai multe tipuri de fosfodiesteraze, notate în funcție de genele care le codifică de la PDE-1 la PDE-11.

Inhibitorii de fosfodiesterază utilizați în tratamentul disfuncției erectile sunt **inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei 5 (PDE-5)**, enzimă specifică pentru degradarea GMPc, distribuită în corpii cavernoşi, muşchii netezi vasculari şi viscerali, muşchii striați, trombocite, rinichi, plămâni şi cerebel. Stimularea sexuală determină eliberarea NO la nivelul corpilor cavernoşi, vasele sangvine peniene şi corpul cavernos se dilată şi se produce erecția. Inhibitorii de PDE-5 – **sildenafil, vardenafil si tadalafil** - amplifică efectul vasodilatator al NO prin inhibarea degradării GMPc, cu restabilirea capacității de a obține erecție la pacienții cu disfuncție erectilă.

Inhibitorii competitivi ai PDE-5 au **structură chimică foarte asemănătoare cu GMPc**.

Sildenafil şi vardenafil diferă minim ca structură, în timp ce structura tadalafilului este foarte diferită de a celorlalte două substanţe, fapt care îi conferă şi **proprietăţi farmacocinetice** diferite. Toate cele trei substanţe se absorb bine din tractul digestiv, nivelul plasmatic maxim fiind atins după o oră în cazul sildenafil şi vardenafil şi după două ore în cazul tadalafil. Timpul de înjumătăţire este de aproximativ 3-4 ore pentru sildenafil şi vardenafil şi de 18 ore pentru tadalafil. Sunt metabolizate hepatic în proporţie de 50% la nivel hepatic sub acţiunea citocromului P450 (CYP3A4). Timpul mediu de instalare a efectului este de aproximativ 30 minute pentru sildenafil, 20 minute pentru vardenafil şi 10-15 minute pentru tadalafil. Eficacitatea maximă a tadalafilului a fost înregistrată la 30-120 minute, dar unele efecte sunt încă prezente chiar la 24 de ore după administrare.

Toţi inhibitorii de PDE-5 sunt eficace; nu există studii comparative directe pentru compararea efectelor clinice ale celor trei substanţe.

Reacţiile adverse caracteristice inhibitorilor de PDE-5 sunt cefaleea, înroşirea feţei, congestia nazală, dispepsia. Sildenafil şi vardenafil inhibă şi PDE-6, enzimă care se găseşte la nivelul retinei şi intervine în funcţionalitatea receptorilor vizuali; tulburările de vedere apar rar, pentru ambele medicamente, la doze mari. Nu se folosesc sildenafil şi vardenafil la pacienţii cu retinită pigmentară.

Asocierea inhibitorilor de PDE-5 cu nitraţii organici potenţează efectul hipotensor şi anticoagulant al nitraţilor, astfel de recomandări nefiind recomandate. De asemenea, este necesară prudenţă (ajustarea dozelor) la asocierea inhibitorilor de PDE-5 cu inhibitori enzimatici deoarece toţi inhibitorii de PDE-5 sunt metabolizaţi prin intermediul citocromului P450.

Inhibitorii de PDE-5 sunt **contraindicaţi** la bolnavii cu afecţiuni cardiovasculare severe, cu antecedente de infarct miocardic acut, cu stenoză aortică sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, în aceste cazuri evitarea activităţii sexuale putând chiar salva viaţa acestor bolnavi. Nu se administrează la persoane cu hipotensiune arterială marcată sau la bolnavi cu retinită pigmentară.

Un alt medicament utilizat pe cale orală pentru tratamentul disfuncţiei erectile este **apomorfina** care acţionează prin stimularea receptorilor dopaminergici centrali (mai ales receptorii D2 din nucleul paraventricular hipotalamic), determinând activarea căii de stimulare şi, implicit, producerea erecţiei. Studiile dublu orb placebo-control nu au dovedit însă rezultate satisfăcătoare, fapt dovedit şi de utilizarea restrânsă a acestor preparate în tratamentul disfuncţiei erectile.

63. Contraceptivele hormonale sistemice

Contracepția poate fi realizată prin inhibarea ovulației, împiedicarea fertilizării ovulului şi evitarea nidării. **Inhibarea ovulației** se realizează cu contraceptive hormonale sistemice – preparate estro-progestative, care realizează în plus şi scăderea capacității de fertilizare şi de nidare a oului. **Împiedicarea fertilizării** se realizează cu ajutorul barierelor mecanice (prezervative, diafragme), care în plus oferă şi protecție față de bolile cu transmitere sexuală; eficacitatea contraceptivă este însă mai mică decât pentru preparatele hormonale. Steriletul – dispozitiv intrauterin - **împiedică nidarea**.

Există mai multe tipuri de contraceptive hormonale sistemice:

– combinații fixe sau monofazice, cuprinzând un estrogen şi un progestativ;

– preparate secvențiale bifazice sau trifazice, care conțin un estrogen şi doze diferite de progestogen;

- produse care conțin un singur hormon, progestativ sau estrogen.

63.1. Asociațiile estroprogestative

Contraceptivele care asociază un estrogen şi un progestativ – contraceptive combinate – se administrează pe cale orală, după o anumită schemă calendaristică în legătură cu ciclul menstrual.

Combinațiile fixe sau **monofazice** conțin obişnuit, ca hormon estrogen, etinilestradiol în doze de 0,02-0,05 mg (mai frecvent 0,03 mg). Progestativele sunt, de regulă, derivați de tip 19-nortestosteron: levonorgestrel 0,03-0,25 mg (mai frecvent 0,125-0,15 mg), linestrenol 0,75-2,5 mg, desogestrel 0,15 mg, norgestimat 0,25 mg, gestoden 0,075 mg.

Aceste contraceptive sunt foarte eficiente dacă sunt utilizate corect. Combinațiile cu doze mici de estrogen – 0,030 mg etinilestradiol – asigură o bună protecție contraceptivă; cele cu doze mari de estrogen – 0,050 mg etinilestradiol – conferă o siguranță contraceptivă superioară dar reacțiile adverse sunt mai frecvente, asemenea preparate fiind utilizate mai ales în tratamentul endometriozei. Preparatele care cuprind progestative cu efecte androgenice neglijabile – desogestrel, gestoden – sunt mai bine suportate.

Efectul contraceptiv apare ca urmare a **suprimării vârfurilor hormonale** luteinizant şi foliculostimulant de la jumătatea ciclului cu împiedicarea ovulației. În plus, ambele componente hormonale produc modificări ale endometrului, neprielnice implantării: îngroşarea mucusului cervical cu îngreunarea pătrunderii

spermatozoizilor şi a fertilizării, motilitate inadecvată a tractului genital improprie nidării.

Administrarea asociațiilor estroprogestative contraceptive determină scăderea dimensiunilor şi deprimarea funcției ovarului, cu inhibarea dezvoltării foliculilor şi a corpului galben; la nivelul uterului produc hipertrofia cervixului, îngroşarea şi micşorarea cantității de mucus. La sfârşitul ciclului, când administrarea se întrerupe, mucoasa uterină se descuamează şi se produce sângerare de tip menstrual. La oprirea tratamentului ovulația revine din primul ciclu la 75% din femei şi după 3 cicluri la 97%; în 2-3% din cazuri se produce amenoree, care uneori se menține până la câțiva ani.

În afara efectelor contraceptive, asociațiile estroprogestative au **efecte metabolice multiple**. Cresc cantitatea unor hormoni în plasmă – tiroxină, hidrocortizon – datorită măririi concentrației plasmatice a proteinelor transportoare specifice; cresc cantitatea de factori ai coagulării VII, VIII, IX şi X şi cantitatea de fibrinogen (ceea ce favorizează coagularea); micşorează fluxul biliar şi modifică compoziția bilei (ceea ce favorizează litiaza). Creşte nivelul plasmatic al colesterolului şi trigliceridelor; influențarea lipidelor este variabilă, în funcție de dozele şi proporția estrogen/progestativ. Alte efecte posibile pot fi: modificări de afect (depresie), creşterea presiunii arteriale, pigmentarea pielii.

Contraceptivele estroprogestative fixe se administrează oral, în **monodoză zilnică** la aceeaşi oră, începând din prima zi a ciclului timp de 21 zile, apoi 7 zile pauză, după care se reia. Asociațiile care conțin doze mari de etinilestradiol (0,050 mg) şi un progestativ cu acțiune marcată se utilizează pentru tratamentul endometriozei.

Reacțiile adverse sunt relativ frecvente dar minore: greață, vomă, ameteli, cefalee, tensiunea sânilor şi mastalgii, edeme, creştere ponderală, pigmentarea pielii, cloasmă, hirsutism, acnee. Frecvența candidozelor vaginale este crescută. Uneori se produce o senzație de oboseală şi lipsă de inițiativă. Ocazional, în timpul tratamentului hormonal contraceptiv se produc sângerări uterine neregulate. La întreruperea administrării, unele femei pot prezenta amenoree care poate fi însoțită de galactoree. Administrarea în timpul sarcinii poate fi cauză de virilizare a fătului feminin; riscul este semnificativ pentru preparatele care conțin progestative cu proprietăți androgenice. Contraceptivele estroprogestative provoacă rareori reacții adverse severe: tromboembolii, creşterea riscului de accidente vasculare coronariene şi cerebrale, hipertensiune arterială marcată, icter colestatic, adenoame hepatice, stare depresivă. Aceste efecte apar în prezența unor factori de risc: fumatul, vârsta peste 40 ani, obezitatea, hipertensiunea arterială, hiperlipoproteinemia şi diabetul. Asociațiile estroprogestative contraceptive pot provoca o creştere uşoară a frecvenței cancerului mamar la femeile tinere. Riscul tumorilor benigne de sân, al chisturilor ovariene, al cancerului ovarian şi al cancerului endometrial este mai mic decât la femeile netratate.

Contraceptivele hormonale sistemice se vor administra numai după o evaluare clinică completă. Prezența factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, mai ales la femeile care depășesc vârsta de 30 ani, recomandă folosirea altor metode de contracepție. Bolile tromboembolice și cardiovasculare prezente sau în antecedente, tulburarea marcată a funcției hepatice, carcinoamele estrogen-dependente (vaginal, uterin, mamar) certe sau suspectate, sângerările uterine nediagnosticate și sarcina reprezintă contraindicații.

Unele medicamente pot grăbi metabolizarea hormonilor din contraceptivele orale, micșorându-le eficacitatea. Astfel acționează barbituricele, fenitoina, fenilbutazona, rifampicina, ampicilina, tetraciclina, griseofulvina. În cazul unor asemenea asociații se recomandă suplimentarea cu alte metode contraceptive.

Preparatele secvențiale constau în 2 sau 3 feluri de comprimate care conțin o doză unică de estrogen (sau doze foarte apropiate) și doze diferite de progestativ, astfel încât aportul hormonal să fie cât mai apropiat secreției ciclice de hormoni sexuali. Se administrează secvențial iar proprietățile sunt asemănătoare celor ale combinațiilor fixe. Cantitatea de progestativ administrată în cea de a 2-a jumătate de ciclului este mai mare, în scopul favorizării dezvoltării endometrului secretor. Riscul unor reacții adverse ca hipertensiunea arterială, creșterea ponderală, dislipidemia, hiperglicemia este scăzut; frecvența sângerărilor uterine neregulate este mică. Nu au putut fi demonstrate avantaje clinice evidente ale preparatelor secvențiale față de combinațiile fixe.

Preparatele bifazice sunt constituite din comprimate care conțin o doză mică de estrogen (obișnuit etinilestradiol 0,035 mg), asociată cu o doză mică de progestativ (de exemplu 0,05 mg levonorgestrel sau 0,5 mg noretisteron), care se administrează primele 10 zile ale ciclului. Comprimatele pentru următoarele 11 zile conțin aceeași doză de estrogen și o cantitate mai mare de progestativ (de exemplu 0,125 mg levonorgestrel sau 1 mg noretisteron). Tratamentul se administrează zilnic 21 zile, urmate de 7 zile pauză, după care se reia.

Un tip particular de intervenție bifazică constă în administrarea unui estrogen (singur) primele 7 sau 15 zile și a unei asociații estrogen-progestativ următoarele 15, respectiv 7 zile.

Preparatele trifazice constau în 3 tipuri de comprimate, conținând aproximativ aceeași doză de estrogen și doze diferite de progestativ (de exemplu 0,05 mg, 0,075 mg și 0,125 mg levonorgestrel sau 0,5 mg, 0,75 mg și 1 mg noretisteron). Fiecare din comprimate se administrează 5-10 zile (în funcție de preparat), cu un total de 21 zile, urmate de 7 zile pauză, după care tratamentul se reia.

63.2. Progestativele ca medicație unică în scop contraceptiv

Preparatele contraceptive care conțin numai un progestativ sunt o alternativă a asociațiilor estro-progestative, atunci când estrogenii sunt contraindicați sau provoacă reacții adverse, ca și la femeile mai vârstnice,

mari fumătoare. Progestogenii pot fi folosiți pentru contracepție, ca medicație unică, sub formă de comprimate conținând doze mici, cu administrare zilnică, sub formă de injecții intramusculare cu preparate de depozit, care se administrează la intervale mari, și ca implante subcutanate.

Preparatele progestative orale ("minipills"), conținând doze mici de progestativ – de exemplu noretisteron 0,35 mg, levonorgestrel 0,03 mg sau linestrenol 0,5 mg – inhibă variabil ovulația, acționând contraceptiv prin creșterea viscozității mucusului cervical, cu îngreunarea consecutivă a pătrunderii spermatozoizilor, subțierea endometrului, împiedicarea implantării blastocistului și modificarea corpului galben. Eficacitatea este bună, dar sunt posibile eșecuri, mai ales în primele 6 luni de tratament. Se administrează continuu, câte 1 comprimat zilnic, la aceeași oră (de preferință la începutul serii), începând din prima zi a ciclului. Toleranța acestor preparate este bună. Excluderea estrogenului micșorează riscul tromboemboliilor, hipertensiunii și tulburărilor metabolice; nu inhibă lactația dar sângerările intermenstruale și amenoreea sunt mai frecvente. Alte reacții adverse posibile sunt: hirsutism, creștere ponderală, edeme, disfuncție hepatică, cefalee, greață, vomă, disconfort al sânilor, cloasmă. Sarcina (certă sau suspectată), sângerările vaginale nediagnosticate, antecedentele de sarcină extrauterină, bolile tromboembolice prezente sau în antecedente, ateroscleroza avansată, adenomul hepatic, carcinoamele hormono-dependente reprezintă contraindicații. Este necesară prudență în caz de diabet, hipertensiune arterială, boli cardiace, chisturi ovariene, sindroame de malabsorbție, migrenă, boli hepatice active, icter colestatic recurent și antecedente de icter în timpul sarcinii. Tratamentul trebuie întrerupt cu 6 săptămâni înainte de intervențiile chirurgicale programate.

Medicamentele inductoare enzimatice – barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, rifampicină, ampicilină, tetraciclină, griseofulvină scad eficacitatea contraceptivă.

Progestativele retard injectabile intramuscular (medroxiprogesteronul acetat, noretisteronul enantat) în doze mari suprimă ciclul și realizează contracepția cu o eficacitate comparabilă celei a asociațiilor estroprogestative administrate oral prin inhibarea ovulației, micșorarea capacității de implantare a blastocistului și reducerea penetrabilității spermatozoizilor. Se folosesc pentru contracepția pe termen scurt (de exemplu după vaccinare antirujeolică) sau pentru contracepția pe termen lung, atunci când nu pot fi folosite asociații estroprogestative orale (când estrogenul este contraindicat, în prezența bolilor mintale etc.) sau când se administrează anumite medicamente incompatibile cu sarcina (retinoizi, citostatice).

Provoacă frecvent sângerări uterine neregulate, chiar amenoree și atrofia endometrului după tratamente îndelungate. Au fost semnalate sângerări uterine grave la femeile care au început tratamentul imediat după naștere. Alte efecte nedorite sunt: creștere ponderală, cefalee, nervozitate, greață și vomă.

Implantele subcutanate eliberează constant mici cantități de progestativ, timp îndelungat. Se introduc subcutanat (la nivelul brațului) implante cu

levonorgestrel; înlocuirea se face după 5 ani. Atât inserţia, cât şi înlăturarea implantelor se face chirurgical.

O altă modalitate contraceptivă constă în introducerea în uter a unor dispozitive care eliberează un progestativ - levonorgestrel; eficacitatea se menţine 3 ani. Acţionează împiedicând implantarea ovulului fertilizat.

63.3. Estrogenii ca medicaţie unică în scop contraceptiv

Estrogenii acţionează contraceptiv atunci când sunt administraţi în doze mari la scurt timp după contactul sexual. Efectul este atribuit, în principal, împiedicării nidării, datorită exfolierii rapide a endometrului. Eficacitatea este de 99%, dacă tratamentul se începe în primele 3 zile după contact. Se pot folosi: etinilestradiol, estrogeni conjugaţi sau dietilstilbestrol.

O altă modalitate constă în administrarea unui preparat care conţine o doză mare de estrogen (singur sau asociat cu un progestativ) în primele 72 ore de la contactul sexual, repetând după 12 ore.

Greaţa şi voma sunt frecvente - este necesară asocierea de antivomitive. Alte reacţii adverse sunt: cefalee, ameţeli, mastalgii, colici abdominale, crampe musculare.

În lipsa eficacităţii este necesară provocarea avortului, deoarece estrogenii pot fi cauză de carcinom vaginal la fetiţele născute din mame care au primit asemenea tratamente.

Contracepţia post-contact sexual efectuată cu doze mari de estrogeni se foloseşte limitat, fiind rezervată unor situaţii de excepţie. Procedeul nu trebuie repetat în cursul aceluiaşi ciclu.

64. Analgezicele, antipireticele şi antiinflamatoarele nesteroidiene

Această grupă terapeutică cuprinde o gamă largă de substanţe active, cu structuri foarte variate, dar care au proprietăţi farmacodinamice şi farmacotoxiologice relativ asemănătoare. Medicamentele din această clasă au 3 efecte majore: analgezic, antipiretic şi antiinflamator.

Efectul lor analgezic diferă de cel al opioidelor, deoarece ele acţionează prin creşterea pragului sensibilităţii dureroase, şi nu prin creşterea suportabilităţii. Intensitatea efectului lor analgezic este comparabilă cu a codeinei. Influenţează mai bine durerea fazică decât durerea tonică şi, datorită faptului că au şi acţiune antiinflamatoare, au efect în special asupra durerilor de cauză inflamatorie.

Eficacitatea lor este simptomatică, iar spectrul de afecţiuni în care sunt indicate este larg, având în vedere acţiunile lor variate: dureri de intensitate mică sau moderată, în special de natură inflamatorie, de diverse etiologii (cefalee, nevralgii, mialgii, artralgii, dismenoree, dureri postoperatorii). Acţiunea lor antiinflamatorie este evidentă în diferite boli reumatice: reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică etc.

În afara acestor indicaţii majore, unele medicamente din această clasă inhibă funcţiile plachetare, având efect antiagregant plachetar, util clinic în profilaxia pe termen lung a afecţiunilor trombotice arteriale.

De asemenea, înrudit cu proprietăţile antiinflamatoare este efectul protector faţă de arsurile solare şi prin ultraviolete, folosirea lor înaintea expunerii la soare putând împiedica apariţia eritemului dureros.

Mecanismul lor de acţiune face ca această grupă de substanţe să prezinte şi alte acţiuni terapeutice considerate indicaţii secundare, în afara primelor trei, principale. Astfel, micşorează motilitatea intestinală şi reduc mişcarea apei şi electroliţilor spre lumenul intestinal, putând fi utile, sub formă injectabilă, la bolnavii cu diaree consecutivă iradierii intestinului. De asemenea, inhibă contracţiile uterine, având efect tocolitic, utilizat terapeutic în dismenoree sau pentru prevenirea naşterii premature. Datorită favorizării închiderii canalului arterial (comunicare între artera pulmonară şi aortă, caracteristică circulaţiei fetale) sunt indicate la nou-născuţii la care persistă acest canal arterial. Evident sunt contraindicate în preajma naşterii, moment în care, pe lângă întârzierea declanşării travaliului, pot favoriza închiderea prematură a canalului arterial.

Această multitudine de efecte benefice decurge din **mecanismul** principal **de acțiune** al acestor substanțe, comun pentru întreaga clasă. Ele reduc sinteza de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), enzimă ce catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic, cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor (PG), prostaciclinei (PGI_2) şi tromboxanilor (Tx) (a se vedea 25. Influențarea sistemului eicosanoid). **Aspirina (acidul acetilsalicilic),** care poate fi considerată capul de serie al acestei clase şi standardul după care au fost măsurate efectele antiinflamatorii ale altor agenți sintetizați ulterior, inhibă ireversibil ciclooxigenaza plachetară, în comparație cu celelalte substanțe, care o inhibă reversibil.

Ciclooxigenaza există în 2 izoforme: ciclooxigenaza –1 (COX-1) şi ciclooxigenaza – 2 (COX – 2), cu funcții diferite. COX-1 este o enzimă constitutivă, prezentă în multe țesuturi, favorizând producția tonică de prostanoizi necesari unor procese fiziologice (protecția mucoasei gastrointestinale, funcția renală, plachetară, homeostazia vasculară). COX-2 este o enzimă inductibilă sub acțiunea citokinelor eliberate în cadrul unui proces inflamator sau a unor reacții febrile de diferite cauze. Consecutiv acestor stimuli proinflamatori, în țesutul supus agresiunii COX-2 acționează fazic producând cantități mari de prostaglandine, în special PGE_1 şi PGE_2, care contribuie la apariția congestiei şi edemului din inflamații, precum şi a durerii şi febrei. Aspirina şi alte substanțe cu efecte similare (sintetizate cu mai mult timp în urmă), inhibă ambele tipuri de ciclooxigenază. Prin inhibarea COX-2 se explică efectul analgezic, antipiretic şi antiinflamator, iar prin inhibarea COX-1 apar unele reacții adverse comune acestei clase de substanțe. Recent, s-au descris o serie de inhibitori selectivi ai COX-2 (celecoxib, rofecoxib) cu efecte benefice similare cu preparatele clasice, dar fără reacțiile adverse legate de inhibarea COX-1. În schimb, aceste ultime substanțe nu au efecte antiagregante plachetare.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) tind să se acumuleze în țesuturile inflamate, chiar sub formă legată de proteinele plasmatice, datorită permeabilității mai mari a capilarelor la acest nivel. Efectul antiinflamator este cu atât mai intens cu cât medicamentul respectiv se leagă mai mult de proteinele plasmatice.

Aşa cum s-a menționat anterior, inhibarea neselectivă a COX, cu reducerea sintezei de prostaglandine, unele cu funcții benefice organismului, poate cauza multiple **reacții adverse**. Pe primul loc se află fenomenele de iritație gastrică şi intestinală, care sunt mult mai puțin frecvente şi mai puțin grave în cazul produşilor care inhibă selectiv doar COX-2. Mai ales după un tratament prelungit poate apărea o gastrită difuză, uneori cu sângerări în suprafață, cu eroziuni superficiale şi chiar cu ulcere gastrice. Cel mai pronunțat risc ulcerigen îl are fenilbutazona, urmată de indometacin, naproxen, piroxicam. Efectul ulcerigen este crescut dacă înghițirea preparatelor se face pe stomacul gol, datorită acțiunii iritante locale, şi redus de ingestia de preparate enterosolubile sau de administrarea injectabilă sau intrarectală. În aceste cazuri, riscul nu

este exclus total, deoarece efectul ulcerigen apare prin inhibarea formării unor prostaglandine, în special de tip E, care au efect citoprotector, prin micşorarea secreţiei clorhidropeptice şi creşterea secreţiei de mucus. Din aceste motive, preparatele ce inhibă neselectiv COX sunt contraindicate la bolnavii cu ulcer activ şi se administrează sub protecţie de antiacide, antihistaminice H_2, inhibitori ai pompei protonice sau misoprostol (analog de PGE_1), la bolnavii cu antecedente ulceroase.

O altă categorie de reacţii adverse comune clasei o reprezintă efectele pe rinichi, datorate în parte inhibării sintezei de prostaglandine, cu rol vasodilatator la nivel arterial renal, precum şi cu rol de stimulare a secreţiei de renină şi aldosteron. Astfel, pot determina fenomene de retenţie hidrosalină, prin scăderea clearance-ului ionilor de sodiu şi a creatininei. Aceste fenomene sunt marcate pentru fenilbutazonă şi tind să se estompeze după 2-3 săptămâni de tratament prin intervenţia unor procese compensatorii. Retenţia hidrosalină poate avea consecinţe nedorite la bolnavii cu insuficienţă cardiacă sau ascită. În plus, scăderea fluxului sanguin renal şi a filtrării glomerulare poate fi cauză de insuficienţă renală la bolnavii cu afecţiuni renale cronice. Uneori, fenomenele pot fi mai grave, prin apariţia chiar a unor leziuni renale după tratament îndelungat cu unele produse din această clasă, în special derivaţi de paraaminofenol (fenacetină). Poate apărea aşa-numita "nefropatie fenacetinică" cu fenomene de nefrită interstiţială, sindrom nefrotic şi chiar necroză papilară.

Datorită implicării în funcţionalitatea spermatozoizilor, produsele din această clasă pot afecta fertilitatea masculină.

Un alt fenomen comun şi încrucişat pentru substanţele inhibitorii ale sintezei PG sunt reacţiile de tip anafilactoid, cu spasm bronşic, edem laringian, ajungând până la fenomene de şoc-colaps. Sindromul este mai frecvent la bolnavii astmatici şi la alergici, în general, iar mecanismul său nu este de natură alergică. Se datorează faptului că inhibarea ciclooxigenazei deviază metabolismul acidului arahidonic spre sinteza de leucotriene (LT), ceea ce poate duce la apariţia astmului bronşic sau la agravarea acestuia. Antileucotriene de tipul montelukast sau zafirlukast sodic inhibă specific receptorii pentru LTC_4 şi LTD_4, având efect antiastmatic, cu eficacitate maximă pe astmul produs de antiinflamatoarele nesteroidiene (în special astmul produs de aspirină).

Aşa cum s-a menţionat anterior, medicamentele inhibitoare neselective ale COX au şi efect antiagregant plachetar, prin inhibarea sintezei de tromboxani, cunoscuţi ca proagreganţi. Cresc astfel timpul de sângerare şi riscul de hemoragii, mai ales gastrointestinale. Produşii care inhibă selectiv COX-2 nu ar trebui să aibă efect antiagregant plachetar, deoarece doar COX-1 este implicată în funcţionalitatea trombocitelor. Deci, ele nu pot fi utilizate ca antitrombotice şi nici nu cresc timpul de sângerare, aşa cum o fac inhibitoarele neselective de COX. Totuşi, se pare că sinteza de prostaciclină este legată de activitatea COX-2, iar prostaciclina este cunoscută a avea efect antiagregant plachetar. Deci, inhibitoarele specifice ale COX-2 ar putea creşte agregabilitatea

plachetară, cu favorizarea trombozelor arteriale. Semnificația clinică a acestei teorii nu este încă elucidată.

Alte reacții adverse, specifice unei anumite substanțe medicamentoase, vor fi analizate detaliat în cele ce urmează.

În prezent, există o gamă foarte largă de substanțe active care asociază, cu intensități diferite, efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii. După structura lor chimică, acestea se pot grupa în mai multe familii, dar, în afara acestora, există și alte substanțe cu structuri diferite, care se pot asocia în funcție de caracteristicile lor farmacodinamice.

Astfel, principalele familii chimice sunt:

- salicilații, reprezentați în principal de acidul acetilsalicilic;
- derivații de paraaminofenol, cum sunt fenacetina și paracetamolul;
- derivații de pirazolon și pirazolidindionă, ca aminofenazona și respectiv fenilbutazona;
- acizii indolacetici și analogii, ca indometacina și sulindacul;
- acizii arilalifatici, grupă din care fac parte mai mulți acizi cu efect antiinflamator;
- fenamații (acizii antranilici), cum ar fi acidul flufenamic, acidul mefenamic sau acidul niflumic;
- oxicamii, ca de exemplu piroxicamul și tenoxicamul.

Dintre acestea, salicilații și derivații de paraaminofenol (paracetamolul) și de pirazolon (metamizolul sodic) se folosesc în special pentru efectul lor analgezic și antipiretic, în mod ocazional și pe perioade scurte de timp. Medicamentele din celelalte clase se folosesc mai ales pentru acțiunea lor antiinflamatoare, în diferite afecțiuni reumatice.

64.1. Salicilații

Reprezentantul principal al clasei este **acidul acetilsalicilic (aspirina),** ester al acidului acetic cu acidul salicilic. Este printre cele mai vechi (utilizat de peste 100 de ani) și posibil mai des utilizate substanțe cu efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii de intensitate moderată. Folosirea sa largă se datorează atât multiplelor indicații, cât și faptului că este în grupa substanțelor ce se pot elibera fără prescripție medicală (OTC - over the counter drugs) și, în plus, are un preț foarte redus. Totuși, în ultimul timp s-a restrâns utilizarea sa ca antiinflamator, fiind înlocuit în special de ibuprofen sau naproxen, la fel de eficiente și cu un profil de siguranță superior. În același timp, s-a extins utilizarea sa ca antiagregant plachetar, în profilaxia de durată a afecțiunilor trombotice arteriale.

Administrat oral, acidul acetilsalicilic prezintă acțiuni diferite în funcție de doză. Astfel, la doze mici, de aproximativ 100-150 mg/zi, are efecte antiagregante plachetare de lungă durată, aproximativ 8-10 zile, cât reprezintă viața unui trombocit. Aceasta se datorează faptului că aspirina inhibă

ciclooxigenaza plachetară prin acetilare ireversibilă, cu inhibarea consecutivă a sintezei tromboxanilor, care au proprietăți agregante plachetare.

În doze de 300-500 mg o dată, aproximativ 2 g/zi, aspirina are efecte analgezice şi antipiretice, cu durată de 4-6 ore. Aspirina este eficientă în special în reducerea durerii de intensitate mică sau moderată (cefalee, mialgii, nevralgii, dureri dentare, dismenoree, dureri reumatice variate). Acționează periferic, prin reducerea inflamației generatoare de dureri, dar este posibilă şi o intervenție centrală, cu inhibarea la nivele subcorticale a stimulilor dureroşi.

Efectul antipiretic este legat tot de inhibarea sintezei de PG, în special PGE_2, la nivelul hipotalamusului, sinteză care se află sub influența pirogenilor endogeni şi a citokinelor (interleukine, interferoni, factor de necroză tumorală alfa - tumor necrosis factor alfa – TNFα).

În doze mai mari, ce depăşesc 3 g/zi la adult, are efect antiinflamator. Astfel, se foloseşte cu efecte favorabile în reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, precum şi în alte afecțiuni reumatice acute sau cronice.

Acidul acetilsalicilic interferă şi cinetica acidului uric. În doze medii (analgezice) scade eliminarea acidului uric prin inhibarea secreției sale urinare, deci nu este indicată folosirea sa ca analgezic la pacienții cu gută. În doze mari însă, de ordinul celor antiinflamatorii, are efect uricozuric prin scăderea reabsorbției acidului uric în tubii contorți proximali.

Aspirina are şi efect tocolitic (relaxează uterul), fiind utilă în tratamentul dismenoreei. Se administrează cu prudență la femeile gravide, dar se opreşte tratamentul înaintea naşterii, datorită riscului de sângerare.

În plus, aspirina are şi efecte asupra sistemului nervos central. Influențează respirația – la doze medii o creşte, iar la doze mai mari o deprimă. Determină excitație, convulsii, confuzii, psihoză toxică, desigur la doze mari, precum şi greață şi vărsături de origine centrală.

Are şi o serie de efecte metabolice şi endocrine, cum ar fi favorizarea eliberării de ACTH şi inhibarea sintezei hepatice de protrombină.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, acidul acetilsalicilic este un acid organic cu un pKa de 3,5, care se absoarbe rapid în stomac şi intestinul proximal, iar creşterea pH-ului gastric îi măreşte solubilitatea, cu favorizarea absorbției. Este avantajoasă administrarea sa sub formă de preparate tamponate (asociere cu antiacide, alcalinizante) sau sub formă de comprimate dizolvate în apă atât datorită faptului că aceste forme grăbesc şi cresc absorbția, cât şi faptului că reduc acțiunea iritantă gastrică a salicilatului.

În plasmă, acesta circulă legat în proporție medie (50%) de albumine, dar legarea este saturabilă, fracția nelegată crescând pe măsura creşterii concentrației plasmatice. Acidoza favorizează difuziunea în creier şi în alte țesuturi, respectiv riscul toxic, prin mărirea proporției formei neionizate, liposolubile. Alcaloza, din contră, creşte proporția formei ionizate, hidrosolubile, deci favorizează eliminarea. Astfel, alcalinizarea urinii este utilizată în caz de intoxicație acută cu acid acetilsalicilic.

Se metabolizează hepatic, în principal prin conjugare cu glicina, rezultând acid salicilurie. Se epurează după o cinetică dependentă de doză, clearance-ul său diminuând odată cu creşterea concentraţiei plasmatice. Astfel, la doze de 600 mg/zi timpul de înjumătăţire este de aproximativ 3-5 ore şi poate ajunge la 12-16 ore la doze mai mari de 3,6 g/zi. Se elimină pe cale renală, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară.

Se **administrează oral**, sub formă de comprimate obişnuite, care se desfac în apă şi se iau pe stomacul gol dacă se doreşte un efect rapid, în aproximativ 30 de minute. Există şi comprimate de aspirină tamponată (asociată cu baze cu rol de tamponare a aciditătii) care pot reduce efectul iritant gastric direct. Preparatele enterosolubile pot fi superioare celor tamponate prin faptul că previn dizolvarea substanţei active în stomac.

Din punct de vedere al **interacţiunilor medicamentoase**, este important de reţinut că, datorită efectului antiagregant plachetar, aspirina se asociază cu multă grijă cu anticoagulante şi cu alte antiagregante plachetare, sub controlul coagulabilităţii. De asemenea, în doze medii este contraindicată asocierea sa cu medicamente uricozurice.

Reacţiile adverse ţin în principal de afectarea gastrică, efectele nedorite fiind de intensităţi variabile, de la simple epigastralgii, cu greaţă şi vomă, până la sângerări digestive uşoare sau uneori grave. Poate determina creşterea enzimelor hepatice şi foarte rar hepatită. Poate afecta funcţia renală, provoacă sângerări diverse şi induce reacţii alergice sau anafilactoide, care pot avea caracter încrucişat pentru toate antiinflamatoarele nesteroidiene.

Utilizarea sa la copiii cu diverse viroze a fost asociată cu o creştere a incidenţei sindromului Reye, complicaţie gravă dar a cărei corelaţie cu administrarea aspirinei nu este certă în prezent. Totuşi se recomandă înlocuirea acesteia cu paracetamolul în scop analgezic şi antipiretic la copiii cu afecţiuni virale.

Aspirina poate produce afectări parenchimatoase hepatice şi renale, reversibile, şi poate provoca reacţii alergice (2% din cazuri).

În doze mari, poate apărea "salicism" caracterizat prin greaţă, vomă, tinitus, ameţeli, tulburări de vedere, hipertermie, fenomene reversibile la reducerea dozajului. Dozele toxice provoacă o stare de acidoză prin acumularea metaboliţilor acidului salicilic şi deprimarea centrului respirator, fapt ce favorizează reţinerea salicilatului în organism, cu creşterea toxicităţii sale. **Tratamentul intoxicaţiei acute** se face prin combaterea hipertemiei, rehidratare, corectarea acidozei şi alcalinizarea urinii, perfuzii cu bicarbonat de sodiu, corectarea hipoglicemiei prin administrare de glucoză, combaterea hemoragiilor prin transfuzii de sânge şi fitomenadionă etc.

64.2. Derivaţii de paraaminofenol

În această grupă sunt cuprinse fenacetina şi metabolitul său activ, paracetamolul (acetaminofen). Ambele au efecte analgezice şi antipiretice

moderate, comparative aspirinei, dar nu au efect antiinflamator. Au o acțiune slabă de inhibare a ciclooxigenazei din țesuturile periferice, efectul fiind predominant la nivelul sistemului nervos central.

Fenacetina practic nu mai este utilizată ca atare datorită toxicității sale, fiind însă prezentă încă în unele asociații antinevralgice. Astfel, în doze mari are efect methemoglobinizant și poate genera hemoliză prin oxidarea glutationului din eritrocite. De asemenea, tratamentul îndelungat, timp de mai mulți ani, poate determina apariția unei nefrite interstițiale cu necroză papilară și insuficiență renală. Aceste efecte adverse pot fi datorate metaboliților toxici ai fenacetinei. Folosită abuziv, poate dezvolta chiar un grad de dependență psihică și fizică.

Paracetamolul, principalul produs de metabolizare al fenacetinei, este în prezent foarte utilizat ca analgezic în dureri ușoare sau moderate, precum și ca antipiretic. Se preferă la pacienții cărora nu li se poate administra aspirină: alergie sau intoleranță la salicilați, hemofilie, antecedente de ulcer gastric, bronhospasm declanșat de aspirină, artrită gutoasă, copii cu infecții virale. Nu se utilizează în manifestări inflamatorii deoarece nu posedă efect antiinflamator la concentrațiile realizate de dozele terapeutice.

Paracetamolul este mai bine tolerat decât fenacetina. Poate provoca reacții alergice, trombocitopenie, dar nu produce decât excepțional anemie hemolitică sau methemoglobinemie. Poate afecta toxic rinichiul (nefrită interstițială) și ficatul (creșterea transaminazelor). În intoxicația acută, pe lângă ameteli, stare de excitație, dezorientare temporo-spațială, poate apărea o citoliză hepatică masivă, uneori fatală. Deoarece toxicitatea hepatică este probabil datorată metabolitului său toxic, care este inactivat de către glutation, se administrează doze mari de compuși tiolici – de tip acetilcisteină – care sunt sursă de glutation pentru ficat.

Paracetamolul se administrează oral, având o biodisponibilitate bună, atingerea vârfurilor plasmatice (între 30 și 60 minute) fiind dependentă de viteza de golire a stomacului. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice și se metabolizează de către enzimele microzomiale hepatice. Are un metabolit toxic (acetil-benzochinona) responsabil de afectarea renală și hepatică. Dozajul variază între 325- 500 mg de 4 ori/ zi, maxim 2,5 g/ zi, iar la copii dozele utile sunt de 125-250 mg o dată, în funcție de vârstă.

64.3. Derivații de pirazolon

Derivații de pirazolon, capul de serie fiind **aminofenazona**, au proprietăți analgezice și antipiretice moderate și efecte antiinflamatorii mai reduse. Derivații de pirazolidindionă, cu structură asemănătoare, reprezentați de **fenilbutazonă, oxifenbutazonă** și altele, au acțiune în principal antiinflamatorie, fiind utilizate ca antireumatice.

Fenazona (antipirină) intră în compoziția unor asociații antinevralgice, fiind folosită foarte rar în prezent ca analgezic și antipiretic de intensitate

medie. Se administrează oral, 300-500 mg o dată (maxim 4 g în 24 de ore). Sub formă de soluție 25% se folosește în aplicații nazale, pentru tratamentul epistaxisului, deoarece poate opri hemoragiile capilare. Datorită faptului că produce hipoestezia mucoaselor poate fi aplicată local, în poțiuni calmante gastrice sau picături otice. Ca și alți compuși pirazolici, poate produce **agranulocitoză** de natură alergică, cu risc mortal.

Aminofenazona este foarte rar folosită în prezent datorită gravității reacțiilor adverse pe care le poate produce. Poate provoca fenomene alergice, din care cel mai grav este reprezentat de agranulocitoză. Aceasta este cu atât mai gravă cu cât nu este dependentă de doză, iar evoluția sa este letală în 20-50% din cazuri. În plus, are potențial cancerigen, doarece poate forma compuși azotați (nitrozamine). Se administrează oral în doze de 300-600 mg o dată, fără a depăși 2 g/zi. Se elimină renal și poate colora urina în roșu.

Metamizolul sodic (noraminofenazonă, algocalmin) este un derivat de aminofenazonă bine solubil în apă, ceea ce permite prepararea de soluții injectabile. Are toate proprietățile aspirinei, efectul analgezic fiind mai intens decat cel antipiretic, dar efectul său antiinflamator este slab. În comparație cu aminofenazona, nu prezintă risc cancerigen dar poate declanșa agranulocitoză la bolnavii cu alergie la derivați de pirazol sau cu antecedente de agranulocitoză, la care administrarea sa este total contraindicată.

Fenilbutazona și **oxifenbutazona** au în principal acțiune antiinflamatorie, antireumatică, putând calma durerea și scădea fenomenele inflamatorii în poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică, reumatism cronic, tromboflebită, criză gutoasă. În această ultimă situație, au efect favorabil și datorită acțiunii uricozurice slabe a dozelor terapeutice.

Fenilbutazona se absoarbe foarte bine după administrarea orală și se leagă în proporție mare (98%) de proteinele plasmatice. Pot apărea astfel **interacțiuni** prin deplasarea de pe proteinele plasmatice a altor medicamente, cum ar fi anticoagulantele orale (risc de accidente hemoragice), sulfamidele antidiabetice (reacții hipoglicemice), sulfamidele antibacteriene, cărora le crește astfel efectul. Metabolizarea hepatică generează doi metaboliți activi: oxifenbutazona, cu proprietăți similare fenilbutazonei și gama-hidroxifenil-butazona, cu proprietăți uricozurice.

Fenilbutazona are un timp de înjumătățire lung, de circa 56 de ore. Prezintă multiple **reacții adverse**, pe primul loc ca frecvență situându-se iritația gastrică, cu manifestări variate, până la riscul activării bolii ulceroase latente, cu favorizarea complicațiilor: melenă, perforații gastrice. La început tratamentul poate provoca retenție hidrosalină, cu creșterea volemiei și uneori cu edeme. Prezintă risc de leucopenie, anemie aplastică, chiar agranulocitoză și aplazie medulară. Datorită multiplelor sale reacții adverse, fenilbutazona și derivații sunt **contraindicați** la vârstnici, ulceroși, cardiaci, hipertensivi, bolnavi cu afecțiuni renale, hepatice, hematologice sau cu alergie la pirazoli. În SUA si multe țări europene utilizarea sa a fost interzisă.

Se administrează oral, în doze de 600 mg/zi, divizate în 3 prize, după mese, timp de 7-10 zile. În general, datorită riscului acumulării, nu se administrează pe perioade lungi de timp. Se poate administra intrarectal, intramuscular sau sub formă de unguente 4%.

64.4. Acizii indolacetici şi analogii

Indometacina este principalul derivat de acid indolacetic utilizat în special ca antiinflamator. Este cel mai puternic inhibitor al ciclooxigenazei, împiedicând formarea de prostaglandine atât în ţesuturile periferice cât şi în creier. Efectul său antiinflamator este mai puternic decât cel antipiretic şi analgezic.

Fiind un antiinflamator cu acţiune marcată este eficace în spondilită anchilopoietică, poliartrită reumatoidă, coxartroză, artrită acută gutoasă şi alte boli reumatice.

În doze terapeutice de 75 mg/zi este bine suportată, dar intensitatea şi frecvenţa **reacţiilor adverse** creşte odată cu doza, aproximativ o treime din pacienţi necesitând întreruperea tratamentului. Determină tulburările digestive specifice clasei. La 15-20% din pacienţi poate apărea cefalee asociată sau nu cu ameţeli, stări confuzionale şi depresie. Foarte rar au fost raportate psihoze cu halucinaţii, posibil datorită asemănării structurale dintre indometacină şi serotonină. Poate da reacţii hematologice serioase, incluzând trombocitopenie şi anemie aplastică. Tulburările de vedere se manifestă prin înceţoşarea vederii sau dureri orbitare, iar după o terapie pe termen lung pot apărea opacităţi corneene. Au fost semnalate cazuri izolate de hepatită cu icter.

Indometacina este **contraindicată** la ulceroşi, psihotici, epileptici (poate agrava boala), bolnavi de maladia Parkinson, precum şi la copii şi în timpul sarcinii.

Se administrează oral, în doze de 25 mg de 3-4 ori/zi, după mese.

Ketorolacul este un derivat de acid pirolizincarboxilic înrudit cu indometacina. Este utilizat sistemic, ca analgezic, fiind indicat şi în durerile postoperatorii. Totuşi, în utilizare pe o perioadă de peste 5 zile determină o creştere semnificativă a incidenţei ulcerelor peptice şi afectării renale. Se utilizează şi topic în soluţii oftalmice, ca antiinflamator activ la nivelul ochiului.

64.5. Acizii arilalifatici

În această grupă sunt cuprinşi o serie de acizi arilpropionici şi arilacetici, folosiţi mai ales pentru acţiunea lor antiinflamatorie.

Ca reacţii adverse mai frecvente, compuşii din această clasă pot determina tulburări digestive şi nervos centrale.

Între aceştia, menţionăm **ibuprofen** şi **naproxen** care sunt, ca şi aspirina, medicamente din clasa OTC (se eliberează fără prescripţie medicală).

Diclofenacul, un derivat arilacetic, este un antiinflamator activ, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, dar cu o toleranță mai bună decât a acesteia. Datorită frecvenței de 20% a reacțiilor adverse gastrointestinale există în uz un preparat care asociază diclofenac și misoprostol (analog de PGE_1) cu rol de reducere a incidenței ulcerului gastric și duodenal. De asemenea, prezintă un risc mai mare decât alte antiinflamatoare nesteroidiene de creștere a transaminazelor serice.

În plus față de condiționarea sa sub formă de comprimate sau fiole, există și soluții oftalmice care sunt indicate pentru prevenirea inflamației oculare postoperatorii, precum și creme sau geluri pentru acțiune locală, antireumatică.

Nabumetona este un antiinflamator nesteroidian non-acid fiind convertit la nivel hepatic în derivatul acid, care este activ. Are un timp de înjumătățire lung, de 24 de ore, ceea ce permite administrarea unei singure doze zilnice. Concentrația sa plasmatică crește cu aproximativ 30% și timpul de înjumătățire se dublează la pacienții cu insuficiență renală. Eficacitatea antireumatică este similară altor antiinflamatoare nesteroidiene din aceeași clasă.

64.6. Fenamații

În această grupă sunt cuprinși acizii antranilici, utilizați tot ca antiinflamatoare în diferite afecțiuni reumatice. Astfel, sunt de menționat: **acidul flufenamic,** cu potență antiinflamatorie mare, dar efect analgezic mai slab, **acidul mefenamic** și **acidul niflumic.**

64.7. Oxicamii

Cel mai cunoscut și utilizat dintre oxicami este **piroxicamul**, un inhibitor neselectiv de COX, care la concentrații mari inhibă și funcționalitatea limfocitelor. Are proprietăți antiinflamatoare marcate, similare indometacinei, și este un analgezic și un antipiretic activ.

Caracteristica sa **farmacocinetică** constă în timpul de înjumătățire lung (50-60 de ore), ceea ce permite administrarea sa într-o singură priză zilnică. Este metabolizat hepatic în compuși inactivi și are o circulație enterohepatică, cu posibilitatea utilizării sale la bolnavi cu insuficiență renală.

Este relativ bine suportat, dar **reacțiile adverse**, în special cele gastrointestinale, cresc mult în caz de utilizare în doze mai mari de 20 mg/zi și pe perioade mai lungi de timp.

Tenoxicamul are proprietăți similare piroxicamului, cu un timp de înjumătățire de 72 de ore, fiind relativ bine suportat.

Meloxicamul este înrudit cu piroxicamul și pare să fie mai selectiv pe COX-2 în comparație cu acesta. Ca atare, riscul de afectare digestivă este mult mai mic, la fel și efectul antiagregant plachetar.

64.8. Antiinflamatorele inhibitoare selective ale COX-2

O grupă relativ recent introdusă în practica clinică este cea a inhibitoarelor selective ale COX-2, denumite în mod generic **coxibi**. Dintre aceştia, cei mai cunoscuţi sunt **celecoxib** şi **rofecoxib**, în 2002 fiind autorizate şi alte molecule din această clasă: **etoricoxib, parecoxib** (produs administrat injectabil).

Aşa cum s-a menţionat şi în partea introductivă, **avantajul major** al inhibitoarelor selective de COX-2 constă în **reducerea frecvenţei şi a gravităţii reacţiilor adverse digestive**, atât de frecvente în cazul antiinflamatoarelor clasice, neselective. Aceasta are valoare cu atât mai mare, cu cât este demonstrat faptul că inhibarea selectivă a COX-2 se asociază cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice comparative cu ale celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene. La efectul antiinflamator contribuie şi legarea relativ mare de proteinele plasmatice (peste 80%). Deoarece nu inhibă COX-1, această clasă de medicamente nu are efect antiagregant plachetar, deci nu pot fi utilizate ca antitrombotice, şi nu prezintă risc de sângerări, cu creşterea timpului de sângerare.

Din punct de vedere al **reacţiilor adverse**, deşi este clar că prezintă un risc mult redus de ulcere gastrice sau duodenale comparativ cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, totuşi studiile pe termen lung privind incidenţa acestora sunt în curs de desfăşurare, rezultatele lor urmând a fi publicate. În rest, prezintă reacţii adverse comune altor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, alergiile cutaneomucoase etc.

Medicamentele din această clasă au timpi de înjumătăţire lungi (celecoxibul – 11 ore, rofecoxibul – 17 ore, etoricoxibul – 22 ore), ceea ce permite administrarea lor într-o singură priză zilnică. După oprirea tratamentului, medicamentele persistă în organism o perioadă de timp aproximativ egală cu de patru ori timpul lor de înjumătăţire, deci efectul lor se menţine şi după ce nu mai sunt administrate.

65. Medicamentele cu acțiune specifică în poliartrita reumatoidă

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune inflamatorie cronică, cu patogenie imună, caracterizată clinic prin afectarea, de obicei simetrică, a articulațiilor periferice, cu distrucția progresivă a structurilor articulare și periarticulare. Apar astfel deformări ale articulațiilor, în special a celor de la mâini, fapt ce afectează profund calitatea vieții. Se pot asocia și manifestări sistemice variate, care agravează tabloul general al bolii.

Complexitatea și gravitatea simptomatologiei poliartritei reumatoide impune o terapie complexă, uneori stadială, pe termen lung, și care să prezinte un raport risc/ beneficiu favorabil.

Antiinflamatoarele nesteroidiene oferă un beneficiu simptomatic important și pot fi indicate în terapia formelor ușoare de poliartrită reumatoidă, deoarece reduc inflamația și durerea articulară. Nu modifică însă progresia bolii, în speță distrucția osoasă și cartilaginoasă.

Antiinflamatoarele steroidiene – cortizonii – sunt larg folosite în terapia poliartritei reumatoide deoarece diminuă și uneori suprimă manifestările clinice la mulți bolnavi. Pot fi indicate în pusee de acutizare ale bolii pentru menținerea funcționalității articulare, dar dezavantajul lor major constă în complicațiile după utilizarea pe termen lung: corticodependență, ulcer gastric, hipertensiune, diabet zaharat și nu în ultimul rând osteoporoză, afecțiune frecvent întâlnită în asociere cu poliartrita reumatoidă. De asemenea, se pot administra intraarticular, în cazul în care este afectat un număr mic de articulații.

O altă categorie importantă de medicamente utilizate în tratamentul poliartritei reumatoide sunt medicamentele care opresc sau încetinesc progresia bolii, numite de aceea uneori și antireumatice modificatoare ale bolii. Efectul lor începe să devină vizibil după 6 săptămâni până la 6 luni și se manifestă prin atenuarea fenomenelor inflamatorii și dureroase articulare, precum și a celor extraarticulare (tip noduli reumatoizi), scăderea VSH-ului și a factorului reumatoid, un marker al intensității afecțiunii la mulți bolnavi, încetinirea progresiei radiologice a modificărilor osteoarticulare.

În concluzie, această clasă de medicamente îmbunătățește prognosticul bolii prin ameliorarea clinică și paraclinică.

Din categoria medicamentelor modificatoare ale bolii fac parte:

- compușii de aur
- antimalaricele (clorochina, hidroxiclorochina)

- penicilamina
- sulfasalazina
- imunosupresoarele şi/sau citotoxicele (metotrexat, azatioprină, ciclosporină, ciclofosfamidă, clorambucil, leflunomida)
- medicamentele anti-TNF α (tumor necrosis factor α).

65.1. Compuşii de aur

Deşi au fost introduşi încă din 1920 în terapia PR, efectul lor benefic a fost dovedit prin studii clinice abia în 1960. Astfel, s-a demonstrat că sărurile de aur reduc semnele şi simptomele şi încetinesc progresia bolii, uneori chiar întârziind distrucţia osoasă şi articulară. Dezavantajul lor major constă în faptul că tratamentul pe termen lung, deşi indicat şi benefic, este grevat de multiple reacţii adverse toxice, astfel că după 7 ani doar 10% din bolnavi continuă terapia iniţială.

Mecanismul de acţiune al compuşilor de aur este incomplet elucidat. Probabil se bazează în principal pe alterarea funcţionalităţii macrofagelor. De asemenea, inhibă migrarea leucocitelor şi sinoviocitelor în zonele inflamate, au efecte imunosupresoare prin mecanisme diverse (inhibarea funcţiei limfocitare, împiedicarea activării complementului), inhibă activitatea enzimelor lizozomale, modifică sinteza colagenului etc.

Indicaţia lor de elecţie este forma activă de poliartrită reumatoidă sau puseele de activare ale bolii cronice. Rezultate optime se obţin la bărbaţi, cu o evoluţie de maxim 2 ani a bolii şi cu probe biologice uşor sau deloc alterate.

Contraindicaţiile majore ţin de o toxicitate anterioară cunoscută a acestor substanţe, de sarcină, insuficienţă renală sau hepatică severă sau discrazii sanguine.

Reacţiile adverse sunt frecvente (30%) şi uneori severe (10%), fiind de natură toxică sau imună, care necesită de multe ori oprirea tratamentului. Cele mai frecvente sunt manifestările cutanate, în special pruritul (la 15-20% din bolnavi), pigmentarea brun-cenuşie a pielii şi mucoaselor (crisiază), fotosensibilizare, alopecie. Tulburările hematologice pot fi uşoare – eozinofilie (semn al unor reacţii de tip alergic) sau mai grave, putând ajunge la pancitopenie sau chiar aplazie medulară. Afectarea renală poate determina proteinurie, cu posibila progresie spre sindrom nefrotic.

Alte reacţii adverse, mai puţin severe, constau în stomatită, gust metalic în gură, enterocolită cu diaree, afectare oculară prin depunere locală de aur sau reacţii vasomotorii (nitritoide).

Datorită posibilităţii apariţiei acestor reacţii este obligatoriu un examen clinic general şi hematologic înaintea începerii tratamentului, precum şi periodic, pe parcursul acestuia, cu întreruperea tratamentului în cazul declanşării manifestărilor nedorite serioase.

Preparatele folosite sunt fie injectabile intramuscular – **aurotiomalatul de sodiu** şi **aurotioglucoza** (săruri de aur hidrosolubile, ce conţin 50% aur), fie orale – **auranofinul** (derivat de tioglucoză, cu 29% aur).

Farmacocinetica compuşilor de aur este caracterizată printr-o persistenţă îndelungată în organism. Se leagă în proporţie de 95% de proteinele plasmatice, se concentrează în sinoviale, unde pot rămâne mai mulţi ani, dar şi în ficat, rinichi, splină, măduva osoasă, ganglionii limfatici. Timpul total de înjumătăţire al preparatelor injectabile este de aproximativ 1 an, cu toate că pot persista mai mult în epiteliul tubular renal. Nu există o corelaţie între concentraţia serică de aur şi efectele sale terapeutice sau toxice.

Tratamentul injectabil se face săptămânal, cu creşterea progresivă a dozajului până se atinge o doză totală de 1000 mg, sau apare o ameliorare semnificativă a tabloului clinic. Dacă bilanţul este favorabil şi nu au apărut reacţii adverse serioase se continuă prin administrarea medicamentului la intervale de timp din ce în ce mai mari (2,3 sau 4 săptămâni). Terapia orală se administrează zilnic în doze variabile între 6 şi 9 mg.

65.2. Antimalaricele

Sunt derivaţi 4-aminochinolinici, cei mai folosiţi fiind **clorochina** şi **hidroxiclorochina.**

În terapia poliartritei reumatoide au o eficacitate comparabilă cu cea a compuşilor de aur, care este evidentă după o perioadă de latenţă de 12-24 săptămâni. Pe lângă ameliorare clinică, cu reducerea inflamaţiei şi durerii, scad VSH-ul şi titrul factorului reumatoid, care este considerat un marker al intensităţii bolii. Totuşi, nu modifică manifestările radiologice şi nu reduc progresia leziunilor osoase erozive.

Mecanismul acţiunii lor antiinflamatorii nu este cert. Inhibă răspunsul limfocitelor T la mitogeni, scad chemotactismul leucocitar, inhibă fagocitoza, sinteza condroitin-sulfatului şi a hialuronidazei, stabilizează membrana lizozomală şi inhibă sinteza de acizi nucleici (ADN, ARN).

În poliartrita reumatoidă sunt **indicate** fie singure, fie în asociere cu AINS, în caz de răspuns incomplet la tratamentul cu acestea. Pot fi utile şi în unele forme de lupus eritematos diseminat, în sindromul Sjögren şi în artrita cronică juvenilă. În plus, datorită proprietăţilor sale antiagregante plachetare, hidroxiclorochina poate fi utilă în profilaxia trombozelor arteriale. Au eficacitate şi în fotodermatoze, în porfirii, sclerodermii, lichen, acnee rozacee etc.

Sunt **contraindicate** în sarcină, afecţiuni hepatice, oculare şi în psoriazis.

Reacţiile adverse cele mai importante, care apar după o utilizare prelungită, sunt cele oculare. La început apar dificultăţi de acomodare reversibile. Depozitele corneene, reversibile şi dependente de doză, nu contraindică continuarea tratamentului. Principala reacţie adversă este retinopatia, care poate deveni ireversibilă. Retinopatia poate fi prevenită dacă nu se depăşesc 250 mg/zi de clorochină sau 400 mg/zi de hidroxiclorochină, iar controalele oftalmologice se efectuează la 4-6 luni.

Hematologic, pot induce hemoliză la indivizii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază şi agranulocitoză. Alte efecte secundare sunt la nivel cutanat,

prin coloarea în galben a tegumentelor şi mucoaselor, decolorarea părului şi genelor, toxidermii diverse. Efectele neuropsihice se manifestă prin psihoze, insomnie (nu se administrează seara).

Farmacocinetica hidroxiclorochinei şi clorochinei este similară. După o rapidă şi aproape completă absorbţie digestivă, ating o concentraţie plasmatică maximă în aproximativ 3-6 ore, cu distribuţie tisulară largă. Se depozitează în ficat, splină, plămâni, suprarenală, precum şi în zonele ce conţin pigment melanic (coroida). Se eliberează lent prin urină, în majoritate sub formă nemodificată, cu un timp de înjumătăţire plasmatic de 41-48 de ore (dar un timp de înjumătăţire din organism de 1-2 luni).

Hidroxiclorochina sulfat este de preferat în tratamentul poliartritei reumatoide, fiind mai eficace şi mai bine tolerată. Se începe cu o doză mai mare, de 6 mg/kg şi zi, dar nu mai mult de 400 mg zilnic, cu scăderea la 200 mg/zi, ca doză de întreţinere, după ameliorarea clinică.

65.3. Penicilamina

Penicilamina, un metabolit al penicilinei, este un analog al cisteinei. Ca şi pentru compuşii de aur, efectul benefic în poliartrita reumatoidă este maxim după 3-6 luni de tratament.

Mecanismul său de acţiune este incert. Se ştie că interferează sinteza de ADN, colagen şi mucopolizaharide. Determină o reducere a titrului factorului reumatoid, probabil prin desfacerea punţilor disulfidice ale macroglobulinelor sau printr-o intervenţie la nivelul sistemului imun.

În afară de efectele în poliartrita reumatoidă, penicilamina are proprietăţi chelatoare, fiind utilă în intoxicaţia cu metale grele (mercur, plumb) sau în boala Wilson (degenerescenţa hepatolenticulară).

Este **indicată** ca terapie de rezervă la bolnavii cu PR formă activă, progresivă, erozivă, care nu au răspuns favorabil la compuşii de aur.

Este **contraindicată** administrarea concomitentă pe cale orală a altor medicamente deoarece, prin chelare, penicilamina le poate reduce absorbţia digestivă.

Are multiple **reacţii adverse**, motiv pentru care este utilizată limitat. Acestea pot fi reduse prin administrarea de doze mici şi prin trecerea progresivă la dozele de întreţinere. Majoritatea reacţiilor adverse sunt de natură imunologică. Pe primul loc se află afectarea renală, cu proteinurie şi nefropatie prin complexe imune, reversibile. Tulburările hematologice pot fi reprezentate de agranulocitoză şi anemie aplastică. Pot apărea unele afecţiuni autoimune, reacţii cutanate diverse, alterarea precepţiei gustative. Pentru evitarea reacţiilor adverse grave este necesar un control hematologic şi al urinii periodic, cu oprirea tratamentului în situaţii critice. Multitudinea reacţiilor adverse necesită la 40% din bolnavi oprirea administrării penicilaminei.

Farmacocinetica sa este caracterizată printr-o biodisponibilitate orală de 50%, crescută de administrarea la o oră şi jumătate după mese. Se leagă

în proporţie de 80% de proteinele plasmatice. Se elimină urinar în primele 24 de ore şi are un timp de înjumătăţire plasmatic de circa 54 ore.

Penicilamina se administrează iniţial în doze de 125-250 mg/zi, timp de 1-3 luni, iar dacă nu apar efecte adverse, dar nici ameliorări, doza se dublează, putându-se atinge un maxim de 750 mg/zi. Dacă terapia se opreşte după ameliorarea bolii, pot apărea recăderi în următoarele 6 luni.

65.4. Sulfasalazina

Este utilizată extensiv în terapia rectocolitei ulcerohemoragice (a se vedea 54. Medicaţia bolii Crohn şi rectocolitei ulcerohemoragice).

Conţine în moleculă sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic, legate diazo. Bacteriile din colon scindează legătura diazo, eliberând cei 2 constituenţi, care au acţiune antiinflamatoare şi imunomodulatoare. Totuşi, se pare că sulfapiridina este mai activă în PR. Ameliorarea apare după 1-3 luni de tratament, fiind, probabil, superioară hidroxiclorochinei în reducerea eroziunii osoase.

Reacţiile adverse sunt mai reduse decât ale celorlalte produse folosite în terapia PR şi includ greaţă, vomă, ameţeli, cefalee şi ocazional leucopenie.

Tratamentul se începe cu 0,5 g/zi cu creştere săptămânală a dozajului.

65.5. Imunosupresoarele şi/sau citotoxicele

Această clasă are eficacitate similară cu a compuşilor de aur în tratamentul PR şi acţionează prin interferarea capacităţii organismului de a răspunde la agresiunea imună prezentă în această boală. Atât imunosupresoarele cât şi citotoxicele afectează celulele imunocompetente şi pe cele conjunctive. Utilitatea lor este posibilă numai în folosirea pe termen lung, care este grevată de reacţiile adverse toxice specifice clasei. (a se vedea 71. Chimioterapicele anticanceroase şi imunosupresivele)

Metotrexatul, un citotoxic şi imunosupresor potent, este utilizat în doze mici (15 mg) orale, săptămânale. Acţionează benefic în PR prin inhibarea unor enzime implicate în sinteza acizilor nucleici. Toxicitatea sa poate fi redusă prin administrarea de leucovorină sau acid folic.

Azatioprina este un citotoxic ce inhibă sinteza acidului inozinic şi funcţia limfocitelor B şi T.

Ciclosporina, imunosupresor prin efect asupra limfocitelor T, acţionează supresor asupra interleukinei-2 (IL-2) şi a factorului de necroză tumorală (tumor necrosis factor α-TNF α).

Agenţii alchilanţi, de tipul **Clorambucil** şi **Ciclofosfamidă** afectează funcţia limfocitelor T şi B prin legarea de ADN.

Leflunomida este un agent imunosupresiv nou introdus în terapia PR. Acţionează prin scăderea sintezei de novo a ARN-ului, cu translocarea genei p 53 în nucleu. Aceasta, odată activată, opreşte ciclul celular în faza G1. Astfel este inhibată preferenţial proliferarea limfocitelor T autoimune şi

producția de autoanticorpi de către limfocitele B. Are eficacitate similară metotrexatului, cu care se poate asocia în formele incipiente de PR. Poate produce diaree şi creşterea enzimelor hepatice. Se administrează oral, se absoarbe intestinal aproape 100% şi are un timp de înjumătățire plasmatic lung, de 15 zile în medie, datorită unei legări foarte mari de proteinele plasmatice (99,5%).

65.6. Medicamentele anti-TNFα

TNFα este o citokină cu rol principal în procesele inflamatorii din PR. Este produs de macrofagele şi limfocitele T activate şi stimulează eliberarea altor citokine inflamatorii, cum ar fi interleukinele (IL-1a, IL-6, IL-8) şi a unor proteaze. Acționează prin stimularea unor receptori membranari (TNFR1 şi 2) sau a porțiunii lor extracelulare solubile (soluble tumor necrosis factor receptor - sTNFR).

Infliximab este un anticorp monoclonal hibrid (murin şi uman), care se leagă în mod specific de TNFα uman. Singur sau în asociere cu metotrexatul, are eficacitate demonstrată în studii clinice, încetinind progresia modificărilor radiologice.

Etanercept este o proteină de fuziune recombinantă formată din 2 jumătăți de receptor solubil TNFp75 legate de porțiunea F_c a IgG_1 umane. Leagă 2 molecule ale TNFα. Se administrează subcutanat, iar asocierea cu metotrexatul este avantajoasă.

Ambele substanțe prezintă riscul apariției, pe parcursul tratamentului, de anticorpi îndreptați împotriva lor, dar aceasta nu pare să le afecteze eficacitatea. Asocierea metotrexatului poate reduce prevalența apariției acestor anticorpi. Sunt posibile de asemenea şi alte interferențe asupra imunității. Astfel s-a remarcat o agravare a evoluției unor cazuri de tuberculoză sub influența acestor medicamente.

66. Medicația antigutoasă

Guta este o afecțiune metabolică familială caracterizată prin episoade recurente de artrită acută datorată depozitelor de urați în cartilaje și articulații. Paraclinic, este crescut nivelul seric al acidului uric și se pot forma calculi renali de acid uric (urați).

Fiziopatologia declanșării unei crize de gută este inițiată de fagocitarea cristalelor de urați de către sinoviocite cu eliberare de prostaglandine, enzime lizozomale, interleukină 1 (IL-1) și leucotriene B_4 (LTB_4) și atragerea polimorfonuclearelor și macrofagelor care vor elibera în continuare alți mediatori proinflamatori. Ca atare, medicamentele care suprimă diferitele faze ale activării leucocitare sunt cele mai eficiente în tratarea inflamației acute induse de cristalele de urați, în speță a crizei gutoase.

Terapia gutei presupune atenuarea crizei gutoase și profilaxia atacurilor recurente și a litiazei urice.

Astfel, medicamentele antigutoase aparțin la 3 grupe:

- substanțe active în criza gutoasă;
- substanțe uricozurice, care favorizează excreția uraților;
- substanțe uricoinhibitoare, care inhibă formarea acidului uric.

66.1. Medicamentele active în criza gutoasă

În criza gutoasă sunt folosite colchicina precum și unele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și/sau steroidiene.

Colchicina este un alcaloid extras din *Colchicum autumnale* (brânduşa de toamnă). Este folosită în mod curent pentru atenuarea inflamației din artrita gutoasă acută, dar recent este discutată și posibila ei indicație în profilaxia episoadelor recurente de artrită gutoasă sau în alte artrite.

Efectul său în criza gutoasă este spectaculos, prin reducerea durerii și inflamației în primele 12-24 ore. **Acțiunea** sa este datorată legării de o proteină intracelulară – tubulina – prevenind polimerizarea ei în microtubuli prin efect toxic mitotic, cu împiedicarea formării fusului mitotic, în constituția căruia intră această proteină. Este inhibată astfel migrarea leucocitară și fagocitoza, precum și formarea de leucotriene B_4, cu toate consecințele antiinflamatorii ce decurg de aici.

Unele **reacții adverse** ale colchicinei decurg chiar din mecanismul său de acțiune. Astfel, frecvent determină diaree supărătoare, greață, vomă și dureri

abdominale. În administrare cronică poate induce alopecie, depresie medulară, nevrită periferică şi miopatie.

Se administrează pe cale orală, fiind rapid absorbită, cu atingerea concentraţiilor plasmatice maxime în 2 ore. Dozele utilizate sunt de 0,5-1 mg o dată, apoi de câte 0,5 mg la fiecare 2 ore, până dispare durerea sau apar greaţă şi diaree. Trebuie ştiut că are un indice terapeutic relativ mic, doze de 8 mg pe 24 de ore putând fi fatale.

Antiinflamatoriile, atât **nesteroidiene** cât şi **steroidiene**, sunt eficace în criza gutoasă în principal prin acţiunea lor antiinflamatoare (prin inhibarea sintezei de prostaglandine proinflamatorii), precum şi prin reducerea fagocitozei cristalelor de urați de către macrofagele activate.

Dintre AINS, **indometacina** este cel mai frecvent folosită în prezent, uneori chiar ca o alternativă la terapia cu colchicină, datorită toxicităţii mari a acesteia din urmă. Şi alte AINS cu efecte antiinflamatorii pot fi utile, cu excepţia salicilaţilor, care se ştie că interferă cu excreţia uraţilor. **Oxaprozinul** un derivat de acid propionic, care are în plus şi efect uricozuric, pare a fi antiinflamatorul de ales în criza gutoasă la pacienţii fără nefrolitiază urică.

66.2. Medicamentele uricozurice

Sunt medicamente care cresc eliminarea urinară de acid uric, reducând astfel rezervorul de urați la pacienţii cu tofi gutoşi sau cu atacuri frecvente de artrită gutoasă. Sunt indicate la cei la care excreţia de urați este mică şi aparatul renal este neafectat.

Sunt **contraindicate** la pacienţii ce excretă urați în cantităţi mari, existând riscul precipitării acestora cu formarea de calculi de acid uric, precum şi la cei cu nefropatie gutoasă sau calculoză uratică preexistentă.

Se folosesc în practică **probenecidul** şi **sulfinpirazona.** Ambele sunt acizi organici care interferă mecanismul transportor ce asigură reabsorbţia acidului uric la nivelul tubului contort proximal, crescându-i astfel eliminarea urinară.

Probenecidul, după o absorbţie intestinală completă, se secretă tubular şi se reabsoarbe practic în totalitate, epurându-se prin metabolizare hepatică. De aceea, are un timp de înjumătăţire lung, de aproape 12 ore, şi o durată de acţiune prelungită.

Principala reacţie adversă este legată de riscul depunerii de cristale de acid uric la nivel renal. Astfel, în timpul terapiei cu probenecid trebuie asigurată o diureză de 2-3 l/zi şi un pH urinar peste 6, deoarece uraţii sunt mai solubili în urina alcalină. În primele luni de tratament poate creşte frecvenţa crizelor de gută, de aceea trebuie asociate doze mici de colchicină.

Altă utilizare clinică a probenecidului este asocierea sa în terapia cu penicilină, deoarece, prin inhibarea secreţiei tubulare a acesteia, îi creşte nivelul plasmatic. Asocierea ar putea fi utilă îndeosebi în cazurile în care este necesară realizarea unei concentraţii serice mari de penicilină, în endocardita bacteriană,

tetanos, septicemii etc. Totuşi, s-a demonstrat că probenecidul alterează distribuţia tisulară a penicilinei. Aceasta a făcut ca în ultima vreme să se renunţe la asocierea probenecidului cu penicilinele, cu atât mai mult cu cât nu există practic motive care să împiedice creşterea dozelor de penicilină până la nivelele terapeutice necesare, în funcţie de gravitatea infecţiei.

Sulfinpirazona este un metabolit activ al fenilbutazonei, cu acţiune uricozurică similară probenecidului. În plus, are proprietăţi antiinflamatorii şi analgezice, precum şi antiagregante plachetare. Poate determina frecvent iritaţie gastrointestinală, chiar ulcer. Este contraindicată asocierea sa cu salicilaţii, deoarece aceştia îi împiedică acţiunea uricozurică.

66.3. Medicamentele uricoinhibitorii

Inhibă formarea acidului uric, cu scăderea uricemiei şi a eliminării urinare de acid uric. Sunt de ales la bolnavii cu exces de sinteză a acidului uric, în cazurile cu nefrolitiază uratică şi/sau insuficienţă renală.

Se utilizează **alopurinolul**, analog sintetic de hipoxantină, precursor al acidului uric. Acesta inhibă xantinoxidaza, împiedicând transformarea hipoxantinei în xantină şi a acesteia din urmă în acid uric, reacţii catalizate de enzimă.

Este indicat în stările de hiperuricemie primitivă sau secundară (din hemopatii, după tratamentul cu anticanceroase). Pe parcursul tratamentului este necesară menţinerea unei diureze de 2-3 l/zi pentru a evita precipitarea xantinei. La începutul terapiei pot apărea, ca şi în cazul uricozuricelor, crize gutoase. Reacţiile adverse pot fi de natură alergică sau de iritaţie gastrointestinală.

67. Chimioterapicele antimicrobiene

Agenții antimicrobieni au acțiune toxică **specifică** și **selectivă** asupra microroganismelor patogene (bacterii, rickettsii, fungi). **Selectivitatea** lor de acțiune se datorează afinității chimioterapicului față de o anumită structură microbiană, care trebuie să fie diferită de ceea ce există în celulele macroorganismului. În plus, este necesar ca structura **specifică** pentru acea specie bacteriană să fie de mare importanță, chiar vitală, pentru supraviețuirea microorganismului, astfel încât fixarea antimicrobianului să omoare microbul sau cel puțin să-i inhibe multiplicarea. Natura a reușit să găsească astfel de deosebiri fundamentale între specii și astăzi există substanțe antimicrobiene care acționează practic la orice nivel al organizării bacteriilor (perete, membrană, ribozomi, procese metabolice). Totuși și omul a reușit să găsească armele adecvate în lupta cu microbii. Astfel, conceptul de chimioterapice a fost introdus în 1903 de Paul Erlich, care își propune să obțină un "glonț fermecat" care să treacă printre celulele organismului, să nu le influențeze, să găsească microbii și să-i omoare.

Chimioterapicele antimicrobiene pot fi împărțite, oarecum artificial, în **antibiotice**, care sunt compuși naturali, produși de microorganisme (mucegaiuri tip *Penicillium* sau *Streptomyces*) și în **chimioterapice de sinteză,** molecule imaginate de mintea omului.

Spre deosebire de acestea, **antisepticele și dezinfectantele** sunt tot molecule cu proprietăți antimicrobiene, dar acțiunea lor este total neselectivă. Nu sunt gloanțe fermecate, ci gloanțe obișnuite: distrug tot ce întâlnesc în cale, atât microbii cît și celulele umane. Dacă sunt mai puțin agresive se folosesc pentru distrugerea microbilor de pe suprafețele corpurilor vii (pe mâini, pe zona în care urmează a se practica incizia operatorie etc) și se numesc **antiseptice.** Astfel sunt: rezorcina, alcoolul etilic, tinctura de iod, acidul salicilic, apa oxigenată, permanganatul de potasiu, săpunul etc. **Dezinfectantele**, din cauza toxicității mult mai mari, se folosesc pentru distrugerea germenilor microbieni numai de pe obiecte (instrumente chirurgicale, mobilier de spital etc.). Din această categorie fac parte: fenolul, formaldehida, cloraminele etc.

Unele antibiotice omoară bacteriile, de aceea se numesc **bactericide.** Acestea pot acționa în 2 feluri și anume să omoare toți germenii (atât pe cei în repaus cât și pe cei în multiplicare) – efect de tip **bactericid absolut** (așa acționează aminoglicozidele, polimixinele) sau să omoare doar germenii aflați în multiplicare, cu metabolism activ – acțiune de tip **bactericid degenerativ**

(prezentă la peniciline şi cefalosporine). Aceste antibiotice bactericide sunt indicate în tratamentul unor boli grave şi, mai ales, în situaţii în care mijloacele de apărare naturală ale organismului sunt deficitare.

Alte antibiotice nu omoară microbii, ci doar le împiedică multiplicarea, fiind **bacteriostatice.** Astfel acţionează tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina, clindamicina. Aceste antibiotice sunt utile deoarece împiedicându-le multiplicarea, microbii pot fi mult mai uşor distruşi prin mijloacele de apărare proprii organismului gazdă. Desigur că sunt indicate în infecţii de gravitate mică sau medie, la persoane cu un sistem imun integru.

Această împărţire, în antibiotice bactericide şi bacteriostatice, este relativă, nu absolută. Practic orice antibiotic la o concentraţie mai mică este bacteriostatic. De asemenea, un antibiotic bacteriostatic poate avea un efect bactericid pentru anumite populaţii microbiene (ex. cloramfenicolul poate omorî meningococii), iar alte antibiotice, cum ar fi eritromicina, sunt dificil de încadrat într-o anumită grupă – efectul bactericid sau bacteriostatic fiind în funcţie de doză şi de microb.

În principiu, un antibiotic este clasificat bactericid sau bacteriostatic, în funcţie de efectul pe care îl are la dozele obişnuite folosite în terapeutică. În practica medicală se izolează microbul care produce boala şi, pentru antibioticul vizat, se determină concentraţia minimă bactericidă (CMB) care reprezintă concentraţia cea mai mică de medicament care omoară microorganismul ca şi concentraţia minimă inhibitoare (CMI), care este concentraţia cea mai mică de substanţă care inhibă multiplicarea germenului. Raportul dintre aceste 2 valori (CMI/CMB) reprezintă toleranţa microbului respectiv la antibioticul cercetat. Toleranţa depinde în primul rând de tipul antibioticului: faţă de antibioticele bactericide microbii au o toleranţă mică (CMB~CMI), pe când faţă de cele bacteriostatice are toleranţă mare (CMB>CMI). Dar toleranţa depinde şi de tipul microbilor. Spre exemplu, stafilococii au o toleranţă mare chiar faţă de unele antibiotice bactericide (penicilina G).

Mecanismul de acţiune al chimioterapicelor antimicrobiene este îndreptat diferenţiat spre variatele niveluri de organizare ale bacteriilor.

Astfel, se ştie că la exteriorul corpului majoritatea bacteriilor prezintă un perete celular, o structură de rezistenţă, un fel de armură care le permite să-şi păstreze forma în mediul înconjurător (a se vedea fig. nr.67.1).

Bacteriile au apărut cu multe milioane de ani înainte, în oceanul planetar primitiv, în care mediul era hiperton. Ca o reminiscenţă a acelor vremuri, interiorul acestor microoganisme poate atinge presiuni osmotice foarte mari. Unele antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele, bacitracina, cicloserina, vancomicina **împiedică formarea peretelui bacteriilor**. Ca urmare a acestui fapt, presiunea osmotică crescută a mediului intrabacterian atrage mari cantităţi de apă în interiorul bacteriei, volumul ei creşte foarte mult până când membrana nu mai rezistă şi astfel microbul este distrus şi "se sparge". Aceste antibiotice sunt **bactericide degenerative** deoarece peretele bacteriilor se formează în faza de multiplicare a germenilor, astfel încât ele vor acţiona numai în această fază.

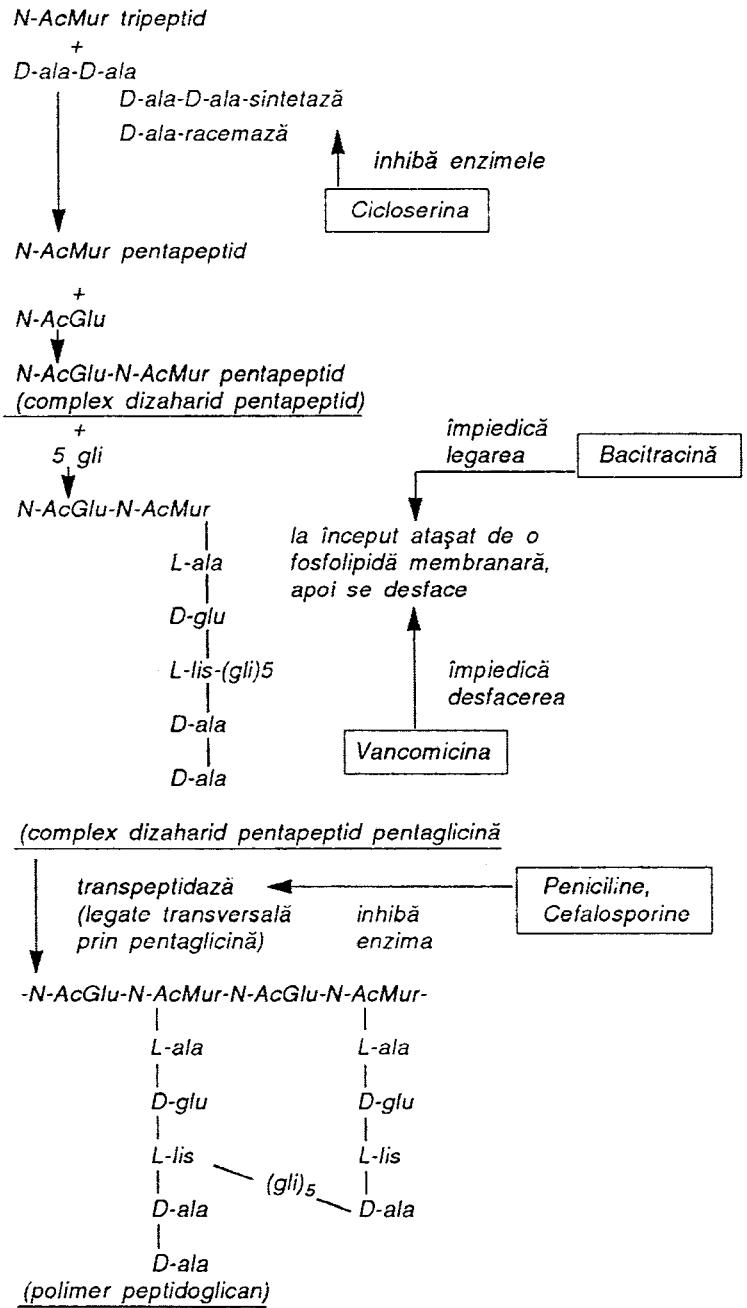


Fig. 67.1 – Intervenţia inhibitorie a unor antibiotice în procesul de formare a peretelui bacterian: N-AcGlu =N-acetil glucozamină, N-ACMur = ac. N-acetilmuramic, ala = alanină, glu = ac. glutamic, lis = lizină, gli = glicină.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Trebuie subliniat că, dacă mediul în care se află bacteria este hiperton, aceasta nu este distrusă, rămânând sub formă de protoplaşti sau sferoplaşti,

care sunt forme de rezistență ale bacteriilor Gram-pozitiv, respectiv Gram-negativ. Fiind delimitate la exterior doar de o membrană citoplasmică fragilă, într-un mediu normoton se balonizează rapid şi mor. Desigur că germenii aflați în repaus precum şi cei lipsiți de perete (mycoplasme) sunt rezistenți la acțiunea de tip bactericid-degenerativ. De asemenea dacă se împiedică multiplicarea bacteriilor, se va împiedica şi acțiunea acestor substanțe. Din aceste motive nu este bine să se asocieze antibioticele bactericide degenerative cu cele cu acțiune bacteriostatică. Selectivitatea de acțiune a antibioticelor din această grupă este asigurată de faptul că celulele organismului uman nu au perete. Neavând şi alte efecte, aceste antibiotice practic nu sunt toxice. Spre exemplu penicilinele sunt antibioticele cele mai puțin toxice. Un adult poate suporta doze de până la 100 000 000 U.I. penicilină G în 24 de ore, în condițiile în care majoritatea infecțiilor cu microbi sensibili la penicilina G se tratează cu doze de 1 600 000 U.I. pe 24 de ore.

Sub peretele bacteriilor se găseşte **membrana celulei** bacteriene. La acest nivel acționează **antibioticele polienice** (amfotericina B, nistatina), care au efect antifungic, sau **polimixinele**. Ele interacționează cu membrana celulară, căreia îi modifică permeabilitatea şi în final o distrug, celula microbiană pierzând componente importante ale citoplasmei, ceea ce are drept rezultat moartea bacteriei respective. Acest efect este de tip **bactericid absolut**, deoarece nu depinde de faptul că celula este sau nu în faza de multiplicare, membrana existând tot timpul.

Selectivitatea de acțiune este în această situație greu de asigurat, deoarece membrană au toate celulele vii. Poate şi din acest motiv antibioticele din această grupă au cele mai multe şi cele mai frecvente reacții adverse. Aceste antibiotice acționează practic numai asupra anumitor microbi, a căror membrană are o structură fosfolipidică particulară, față de care antibioticele respective au afinitate.

Alte antibiotice acționează în interiorul celulei bacteriene.

Unele acționează la nivelul **ribozomilor**, organite intracelulare specializate în sinteza proteinelor. Se leagă **reversibil** de unele structuri ale acestor ribozomi (componentele 50S sau 30S) şi afectează sinteza proteinelor în perioada cât sunt legate de structurile respective. Nemaiputându-şi sintetiza bine proteinele, microbii nu vor mai putea să crească şi să se înmulțească. Deci aceste antibiotice sunt **bacteriostatice**. Astfel acționează tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina, clindamicina etc. Selectivitatea de acțiune a acestor antibiotice este datorată faptului că structurile asupra cărora acționează au o configurație spațială deosebită, care se potriveşte perfect cu cea a antibioticului şi care este deosebită de configurația în spațiu a structurilor analoage din alte celule ale macroorganismului.

Mai există un grup de antibiotice care acționează la nivelul **ribozomilor**, dar, spre deosebire de cele de mai sus, se leagă **ireversibil** de anumite structuri proteice ale acestor organite şi împiedică definitiv sinteza proteinelor bacteriene. Celula, complet lipsită de proteine, moare. Efectul este deci **bactericid** şi este

de tip **absolut** pentru că, practic, nu are importanță dacă bacteriile sunt în faza de multiplicare sau nu. Totuși, efectul este cu atât mai intens cu cât metabolismul și, implicit, sinteza proteinelor este mai intensă. Acest mecanism de acțiune este caracteristic pentru antibioticele aminoglicozidice: streptomicina, kanamicina, gentamicina etc. Specificitatea de acțiune este asigurată, de asemenea, de configurația spațială particulară a structurilor de care se leagă antibioticele respective.

În sfârșit, alte antibiotice afectează **metabolismul acizilor nucleici**. Astfel, rifampicina **inhibă ARN-polimeraza ADN-dependentă**. Aceasta este o enzimă de mare importanță pentru metabolismul celular. Ea determină sinteza de acid ribonucleic (ARN) pe modelul acidului dezoxiribonucleic (ADN). Astfel ARN-ul copiază codul genetic înscris în ADN. ARN-ul astfel format transmite mesajul genetic ribozomilor care vor sintetiza proteine specifice acestui mesaj. Intervenind în acest lanț și blocându-l, rifampicina tulbură profund metabolismul microbian având efect bactericid de tip absolut. Selectivitatea de acțiune este asigurată de faptul că ARN-polimeraza ADN-dependentă a bacteriilor asupra cărora acționează rifampicina este deosebită de enzimele cu aceeași funcție ale celulelor organismului sau a altor celule microbiene insensibile la acțiunea sa.

Metabolismul acizilor nucleici mai poate fi afectat, rezultând blocarea sintezei de ADN, și prin **acțiunea asupra ADN-girazei** bacteriene. Astfel acționează acidul nalidixic precum și chinolonele halogenate. Selectivitatea lor de acțiune este asigurată de faptul că celulele organismului uman nu au girază.

Alte molecule interferă cu **sinteza acidului tetrahidrofolic** de către microbi. Acestea sunt sulfamidele și trimetoprimul, care au molecule asemănătoare chimic cu acidul paraaminobenzoic (PABA), factor important de creștere pentru microbi. Plecând de la acest acid, microorganismele își sintetizează acid folic, substanță esențială pentru formarea bazelor azotate și a acizilor nucleici, necesari pentru creșterea și dezvoltarea normală. Microbii nu reușesc să facă diferența între acidul paraaminobenzoic și sulfamidă, și în loc să-și sintetizeze acid folic plecând de la factorul natural de creștere, își sintetizează un analog al acidului folic plecând de la sulfamide. Analogul este inactiv din punct de vedere metabolic și efectul este **bacteriostatic,** deci bacteriile sunt practic păcălite. Foarte interesant de menționat este că numai microbii sunt păcăliți, nu și celulele macroorganismului. Oamenii nu sintetizează acidul folic de care au nevoie, ci îl primesc prin alimentele vegetale.

Din cele de mai sus rezultă că există în prezent un arsenal important de chimioterapice active asupra tuturor tipurilor de bacterii. Totuși, acestea s-au adaptat la acțiunea antimicrobienelor prin dezvoltarea **rezistenței**. Ea este o consecință inevitabilă a folosirii terapiei antimicrobiene, mai ales că aceasta nu se face întotdeauna judicios.

Există, în primul rând, o **rezistență naturală** a microbilor la chimioterapice antibacteriene. Anumite specii microbiene nu au fost niciodată sensibile la anumite antibiotice. Astfel, spre exemplu, penicilinele n-au fost niciodată active față de mycoplasme, pentru că acești microbi nu au perete

celular şi deci le lipseşte tocmai substratul de acţiune al penicilinelor. Rezistenţa naturală rezultă din însăşi specificitatea de acţiunea a antibioticelor.

Mai există un tip de rezistenţă la antibiotice şi anume **rezistenţa dobândită**. Aceasta apare pe parcursul folosirii antibioticelor. Uneori această rezistenţă este foarte importantă. Poate cel mai spectaculos exemplu este cel al stafilococilor aurii, care iniţial erau foarte sensibili la penicilina G iar astăzi 90% din cazuri sunt rezistenţi.

Fenomenele se petrec aproximativ în felul următor. Pe parcursul unui tratament cu antibiotice care de regulă este greşit condus – fie dozele sunt prea mici, fie se administrează medicamentul la intervale prea mari de timp, fie durata tratamentului este prea scurtă etc. – se selecţionează câteva celule microbiene rezistente la antibioticul respectiv. În continuare însuşi antibioticul le favorizează înmulţirea prin distrugerea germenilor sensibili şi înlăturarea, în acest fel, a concurenţei pentru hrană. Pacientul în al cărui organism s-au produs astfel de modificări se poate însănătoşi. El va transmite însă celor din jur microbi rezistenţi la antibioticul cu care a fost tratat.

Pentru unele chimioterapice rezistenţa se instalează foarte rapid, într-**un singur pas**. La primul contact cu antibioticul se selecţionează germeni rezistenţi. Astfel sunt streptomicina, rifampicina, eritromicina, acidul nalidixic etc. Pentru alte chimioterapice însă – peniciline, ciclosporine, cloramfenicol, sulfamide, nitrofurani (nitrofurantoină, furazolidonă) – rezistenţa se instalează mai lent, în **mai mulţi paşi**. Apar iniţial microbi toleranţi la antibioticul cu care au venit în contact, iar apoi dintre ei se vor selecţiona, în etape succesive, germeni tot mai rezistenţi. Germenii rezistenţi se transmit de la un bolnav la altul. În acest caz frecvenţa de apariţie a rezistenţei depinde de concentraţia antibioticului la locul de acţiune.

Rezistenţa microbiană produsă prin mutaţii genetice este înscrisă în **codul genetic al bacteriei** şi se transmite **ereditar** de la o generaţie la alta, iar generaţiile de bacterii se succedă foarte rapid. Toate bacteriile rezultate din aceeaşi bacterie-mamă rezistentă la un antibiotic vor constitui o tulpină de bacterii rezistente la acest antibiotic. Este vorba deci de o **transmitere pe verticală** a informaţiei genetice în cadrul aceleiaşi tulpini.

Uneori există însă şi o **transmitere pe orizontală** a informaţiei genetice privind rezistenţa la antibiotice, între bacterii din tulpini diferite. Acest fenomen este posibil datorită faptului că bacteriile au două tipuri de material genetic: unele gene sunt situate pe cromozomi, altele sunt situate sub formă de fragmente de acizi nucleici liberi în citoplasmă, numite **plasmide**. Caracterele codificate de gene situate pe cromozomi se transmit numai pe verticală: de la o generaţie la alta. Caracterele codificate de gene situate la nivelul plasmidelor se pot transmite şi pe orizontală.

O modalitate de transmitere orizontală a rezistenţei la antibiotice o constituie **transformarea**. Este un fenomen în cadrul căruia bacteriile încorporează material genetic liber, din mediul înconjurător, provenind de la alte bacterii distruse, pe care îl vor folosi ca atare. Dacă materialul genetic

respectiv codifică rezistența la un antibiotic, bacteriile care l-au încorporat devin rezistente la acel antibiotic.

Alteori bacteriile își transmit rezistența la antibiotice prin intermediul **bacteriofagilor**. Aceştia sunt viruşi care îmbolnăvesc bacteriile. Când o bacterie transmite unei alte bacterii o boală de acest tip, odată cu virusul bacteriofag îi poate transmite şi gena de rezistență la antibiotice. Fenomenul se numeşte **transducție** şi este de mare importanță pentru stafilococi, microbi rezistenți la multe antibiotice.

În sfârşit, una dintre cele mai importante posibilități de transmitere a rezistenței la antibiotice o constituie **conjugarea**: două bacterii se apropie una de cealaltă, una trimite către cealaltă o prelungire numită pil sexual şi îi transferă o plasmidă. Plasmida poate să conțină două gene: o genă care codifică rezistența la antibiotice, numită **factorul R** şi o genă care codifică pilul sexual, numită **factorul de transfer al rezistenței**. Datorită factorului de transfer al rezistenței o bacterie devenită rezistentă la un antibiotic prin acest mecanism va transmite şi altor bacterii din aceeaşi generație rezistența la acel antibiotic. Acest mecanism de transmitere a informației genetice este responsabil de fenomenul numit **polirezistență,** în cadrul căruia bacteriile devin rezistente la mai multe antibiotice, neînrudite între ele. Fenomenul a fost întâlnit pentru prima dată în 1959 în Japonia, când în cursul unei epidemii de dizenterie cu *Shigella flexneri* au apărut tulpini rezistente concomitent la patru clase de antibiotice. Este un proces în cadrul căruia bacteriile "îşi dau mâna" împotriva aceloraşi duşmani comuni: antibioticele. Polirezistența germenilor este frecvent produsă de antibioticele cu spectru larg şi poate fi responsabilă de unele infecții nosocomiale (intraspitaliceşti), foarte greu de tratat.

Mecanismele prin care bacteriile reuşesc să scape de efectul antibioticelor sunt variate.

Uneori **sintetizează enzime** care inactivează medicamentul. Cel mai cunoscut exemplu este cel al penicilinelor inactivate de penicilinază. Există şi alte enzime care pot inactiva alte antibiotice cum ar fi aminoglicozidele, cloramfenicolul etc.

Alteori este **împiedicată pătrunderea medicamentului** în celulă. Unele antibiotice, cum sunt aminoglicozidele, nu sunt solubile în grăsimi, ci numai în apă. Membrana bacteriană fiind de natură lipidică, aceste antibiotice pătrund în interiorul bacteriilor numai prin intermediul unor pori apoşi. Diminuarea numărului de astfel de pori creşte rezistența bacteriei la antibiotice. Dacă pătrunderea antibioticului în celula microbiană se face prin transport activ, cum se întâmplă pentru tetracicline, pot apărea bacterii cu transportori modificați şi deci, rezistente la antibiotice.

Specificitatea de acțiune a unor antibiotice este datorată conformației spațiale particulare a locului de acțiune. Bacteriile îşi pot **modifica această conformație spațială**, iar legarea antibioticului la locul de acțiune nu mai este posibilă (ex. alterarea specifică de pe subunitățile ribozomale 30S şi 50S). Foarte interesant este şi mecanismul rezistenței la sulfamide. Se ştie că în

prezența sulfamidelor, bacteriile își formează un analog de acid folic inactiv metabolic, în locul acidului folic care ar trebui să se formeze plecând de la acid paraaminobenzoic. Cu cât există mai mult acid paraaminobenzoic în mediu, cu atât bacteriile sunt mai rezistente la sulfamide. Pe parcursul timpului, unele bacterii "au învățat" să-și sintetizeze singure acid paraaminobenzoic, fără să-l mai ia din mediu, devenind astfel rezistente la sulfamide.

Practic, la scurtă vreme după introducerea unui antibiotic în practica medicală apar și tulpini de bacterii rezistente. Și de regulă rezistența este **încrucișată** pentru antibioticele din aceeași familie. Este o competiție continuă între microbi și agenții antimcrobieni. Bolile infecțioase nu vor dispărea prin progresele chimioterapiei antimicrobiene. Singura soluție care ne rămâne la dispoziție este să alegem antibioticul cel mai bun pentru microbul care a produs boala, pentru fiecare bolnav în parte.

Spectrul de activitate al unui chimioterapic antimicrobian este reprezentat de numărul tulpinilor sau speciilor microbiene sensibile la substanța respectivă. Astfel există antibiotice cu spectru îngust, cuprinzând un număr mai mic de bacterii și antibiotice cu spectru larg. Din clasa celor cu spectru îngust, s-a descris un **spectru îngust de tip penicilină G**, care cuprinde coci Gram-pozitiv și Gram-negativ și bacili Gram-pozitiv, un **spectru îngust de tip streptomicină**, care cuprinde coci Gram-pozitiv și Gram-negativ și bacili Gram-negativ și un **spectru larg,** caracteristic pentru tetracicline și cloramfenicol, care cuprinde atât coci, cât și bacili, Gram-negativ și Gram-pozitiv, și, în plus, germenii de tranziție reprezentați de chlamydii, rickettsii, mycoplasme. (a se vedea tabelul nr. 67.1).

Tabelul 67.1.

Spectrul de activitate antibacteriană

Microbi	Bacili Gram (+)	Coci Gram (+)	Coci Gram (-)	Bacili Gram (-)	Chlamidii Rickettsii Mycoplasme
Spectru					
Penicilina G	/ / / / / / / / / / / / / / /				
Streptomicină		/ / / / / / / / / / / / / / / /			
Larg	/ / / / / / / / / / / / / / / /

Totuşi această împărţire are şi unele deficienţe. În primul rând nu toate antibioticele pot fi introduse în această clasificare. S-a observat deja că penicilinele cu spectru larg şi eritromicina sunt dificil de introdus într-una din cele trei grupe. Pe de altă parte, din tabel lipsesc microbi importanţi pentru patologie: spirochetele care pot determina sifilis, leptospiroză etc., bacilul Koch, agentul etiologic al tuberculozei, bacilul Hensen, agentul etiologic al leprei, care nu se recunosc după coloraţia Gram. Dar poate cea mai importantă deficienţă a acestei clasificări este faptul că nu ţine seama de rezistenţa dobândită. Mulţi microbi care iniţial făceau parte din spectrul de activitate al unui antibiotic au devenit rezistenţi. Cine mai recomandă astăzi penicilina G în stafilococii?

De aceea cea mai sigură metodă de alegere a antibioticului optim într-o infecţie rămâne **antibiograma**. Se poate întâmpla ca un microb să fie sensibil la un antibiotic pe antibiogramă, dar antibioticul să fie total ineficace în boala produsă de acel microb. Pentru a fi activ într-o boală infecţioasă, un antibiotic trebuie să **pătrundă la locul infecţiei şi să realizeze concentraţii active în acel loc.** Altfel tratamentul este sortit eşecului. De aceea trebuie ţinut întotdeauna seama şi de **farmacocinetica** chimioterapicelor în organism.

Astfel, spre exemplu, aminoglicozidele dacă se administrează oral, nu vor fi niciodată utile în alte infecţii decât în cele digestive, chiar dacă sunt active pe microbii care au cauzat boala, pentru că aminoglicozidele nu se absorb din tubul digestiv. Vor fi însă eficiente dacă se administrează injectabil. De asemenea, aminoglicozidele nu vor putea rezolva meningitele bacteriene, deşi, de regulă, germenii care produc astfel de boli sunt foarte sensibili la ele, pentru că aceste antibiotice nu străbat bariera hemato-encefalică. Doxiciclina, în schimb, va fi inactivă în infecţiile digestive pentru că se absoarbe practic complet din intestin, spre deosebire de ruda ei mai vârstnică, tetraciclina, care se absoarbe mai puţin şi este utilizată în tratamentul unor diarei de etiologie bacteriană. Cloramfenicolul nu este foarte activ în infecţiile urinare şi biliare pentru că în urină şi în bilă se găseşte mai ales sub formă glucurono-conjugată, inactivă.

Există şi situaţia inversă: chimioterapice inactive pe antibiogramă, dar active în boala infecţioasă produsă de microbul cercetat. Un exemplu în acest sens îl reprezintă metenamina, o substanţă antiseptică urinară, inactivă ca atare, care la un pH acid este hidrolizată şi formează formaldehidă activă.

Alteori antibioticele sunt active şi pe antibiogramă şi în organism, dar la locul infecţiei realizează concentraţii mai mari decât cele la care au fost testate. Astfel, în febra tifoidă, pe antibiogramă, ampicilina este mai activă decât cloramfenicolul. *In vivo* situaţia este însă inversă: cloramfenicolul se concentrează în ganglionii limfatici mai mult decât ampicilina (*Salmonella tiphi*, microbul cauzator al bolii, se multiplică tocmai în acest loc). Ampicilina, în schimb, este foarte eficientă în infecţiile biliare: realizează în bilă concentraţii de cca. 200 de ori mai mari decât în sânge. Ampicilina se concentrează bine şi în urină. Tot în urină se concentrează mult aminoglicozidele şi sulfamidele utile în unele infecţii urinare.

Nu întotdeauna concentrațiile ridicate realizate de medicament într-un țesut sau organ sunt de bun augur. Astfel, aminoglicozidele se concentrează mult în urechea internă și în urină și din acest motiv sunt ototoxice și nefrotoxice. Sulfamidele se concentrează atât de mult în urină încât pot precipita sub formă de cristale care să lezeze structurile acestui organ și să producă hematurie sau chiar insuficiență renală.

Am abordat astfel un al treilea criteriu de care trebuie să ținem seama în alegerea unui antibiotic: **reacțiile adverse** pe care le poate determina. În legătură cu acest aspect alegerea nu mai este influențată în primul rând de infecția în sine, ci mai degrabă de bolile asociate cu care se prezintă bolnavul și de particularitățile de reacție ale organismului său. Astfel, la un bolnav cu o infecție oarecare, care deja nu aude bine, nu i se vor prescrie aminoglicozide, chiar dacă microbii care i-au produs infecția sunt sensibili la aceste antibiotice și chiar dacă antibioticele ar ajunge la locul infecției. De asemenea, oricât de bune ar fi penicilinele într-o infecție, nu se vor administra niciodată la un pacient care a prezentat reacții alergice la vreo substanță din această grupă.

În general, **reacțiile adverse** ale chimioterapicelor antibacteriene pot fi toxice, alergice sau biologice (microbiologice).

Reacțiile toxice sunt dependente de doză. Probabilitatea să apară o astfel de reacție este cu atât mai mare cu cât în organism există o cantitate mai mare de medicament. În general, un medicament se acumulează în organism în trei situații: – când se administrează în doze prea mari, când se administrează la intervale prea scurte de timp sau când pacientul nu poate să elimine medicamentul din organism.

Tendința de a administra în **doze mari** un antibiotic este uneori justificată: infecții severe, bolnavi cu apărare deficitară etc. În asemenea situații însă tratamentul se face în condiții de spitalizare și se vor supraveghea atent și țintit posibilele reacții adverse, iar când este cazul, dozele se vor ajusta în funcție de nivelele bactericide din ser. Dar la majoritatea pacienților nu este nevoie de doze foarte mari. În orice caz, dozele trebuie să fie în concordanță cu sensibilitatea germenelui și gradul de concentrare al antibioticului la locul infecției. Nici dozele prea mici nu sunt recomandabile: pe de o parte nu sunt active, pe de altă parte pot selecționa microbi rezistenți.

O situație cu totul specială o constituie **femeia gravidă**. Majoritatea reacțiilor adverse pe care le pot produce medicamentele asupra viitorului copil sunt de tip toxic. În general, o gravidă este bine să nu ia nici un fel de medicament. Dacă trebuie să ia un antibiotic, se va alege antibioticul cel mai puțin toxic. Spre exemplu, o penicilină. Dar dacă este neapărată nevoie de un antibiotic cu risc toxic cât de mic, se va administra cea mai mică doză care este eficace pentru că, așa cum am arătat, riscul reacțiilor adverse de tip toxic este cu atât mai mic cu cât doza este mai mică.

În ceea ce privește **ritmul de administrare** a medicamentelor, acesta trebuie să fie în concordanță cu viteza lor de eliminare din organism, exprimată prin timpul de înjumătățire, notat T½ și care reprezintă timpul necesar pentru

reducerea la jumătate a concentrației unui medicament în sânge. La aceste medicamente, la care se poate vorbi de un timp de înjumătățire, după o perioadă de timp egală cu de 4 ori T½ practic medicamentul nu mai există în organism. Dacă se vor administra medicamentele la intervale de timp mai mici decât de 4 ori T½ şi în cantități mai mari decât se elimină în intervalul dintre administrări, medicamentele se vor acumula în organism de la o doză la alta, putând atinge nivele toxice.

O altă situație prin care se poate ajunge la reacții adverse de tip toxic este **împiedicarea eliminării medicamentului din organism.** Dacă dintr-un motiv sau altul, este împiedicată eliminarea medicamentului, el se va acumula în organism şi se vor realiza concentrații foarte mari, care pot fi toxice. Majoritatea medicamentelor se elimină fie pe cale renală, prin urină, fie prin metabolizare hepatică, fie pe ambele căi.

Antibioticele care se elimină predominant prin rinichi, cum sunt aminoglicozidele, vor fi evitate la pacienții cu insuficiență renală. Dacă sunt absolut necesare, se vor administra în doze mai mici şi la intervale mai mari de timp. Astăzi există formule matematice pentru calculul dozelor unor astfel de medicamente în funcție de gradul insuficienței renale apreciat printr-un parametru numit *clearance* la creatinină.

Antibioticele care se elimină predominant prin metabolizare hepatică, cum este cloramfenicolul, se vor evita la pacienții cu insuficiență a funcției hepatice: hepatite, ciroze etc.

Multe medicamente care se elimină atât prin metabolizare hepatică cât şi pe cale urinară, cum sunt cele mai multe tetracicline, necesită prudență atât la bolnavii hepatici cât şi renali. Excepție de la această regulă face doxiciclina care se elimină prin retrodifuziune la nivelul intestinului gros. Ea poate fi administrată fără măsuri speciale de precauție atât la hepatici cât şi la renali.

Nu întotdeauna când este împiedicată într-o oarecare măsură eliminarea antibioticelor este nevoie de prudență deosebită. Astfel, penicilinele se elimină prin urină, dar sunt atât de puțin toxice încât, pentru dozele obişnuite, practic nu este nevoie să se țină seama de gradul de funcționalitate al rinichiului.

Reacțiile adverse de tip toxic produse de antibiotice pot fi grupate pe aparate şi sisteme. Nu se va administra un medicament **toxic pentru un anumit organ**, dacă organul respectiv este deja bolnav.

Unele antibiotice, cum sunt aminoglicozidele şi vancomicina, sunt ototoxice. Altele sunt toxice pentru rinichi (cum sunt, pe lângă aminoglicozide şi vancomicină, polimixinele şi cefaloridina). Unii agenți antibacterieni sunt toxici pentru ficat putând duce la hepatite şi icter. Astfel sunt tetraciclinele, rifampicina, eritromicina estolat. Altele, cum este nitrofurantoina, sunt toxice pentru sistemul nervos central. Cloramfenicolul şi sulfamidele sunt toxice pentru sânge şi aşa mai departe. Chiar şi penicilina G, despre care spuneam că este foarte puțin toxică, în momentul în care realizează în creier concentrații foarte mari poate fi cauză de convulsii.

Reacțiile alergice, o altă categorie de reacții adverse, au o caracteristică importantă prin faptul că nu depind de doză. Fenomene deosebit de grave, cum este șocul anafilactic, pot să apară la doze mici, uneori atât de mici încât, dacă nu ar provoca reacția alergică respectivă, nu ar avea nici un alt efect. Astfel de reacții apar la anumite persoane, cu un teren de tip special, alergic sau atopic, și numai dacă au mai venit în contact cu substanța respectivă sau cu o altă substanță înrudită chimic cu aceasta. De regulă, primul contact cu medicamentul, denumit contact sensibilizant, nu determină nici un fel de manifestări patologice. După 5-14 zile de la acest eveniment însă, dacă individul a devenit alergic, orice alt contact cu medicamentul va determina întotdeauna reacții alergice la bolnavul respectiv. Din fericire, un individ alergic la mai multe substanțe nu este alergic la toate substanțele alergizante, iar față de o substanță alergizantă nu sunt alergice toate persoanele atopice. Este important de menționat însă că alergia se menține, de regulă, toată viața, dacă nu s-a efectuat un tratament de desensibilizare și că, cel mai adesea, este de tip încrucișat: o persoană alergică la o substanță este alergică la multe substanțe cu structură chimică asemănătoare. Este sugestiv exemplul alergiei încrucișate între peniciline sau cel al alergiei la sulfamide, care este încrucișată nu numai pentru sulfamidele antibacteriene, dar și pentru alte medicamente cu structură sulfamidică, cum ar fi unele antidiabetice (sulfamidele antidiabetice), unele diuretice (furosemidul, acetazolamida), sau unele produse folosite ca antiulceroase (Ulcosilvanil).

Nu toate căile de administrare a medicamentelor sunt la fel de sensibilizante. Cea mai **puțin sensibilizantă** este **calea digestivă,** fiind calea de administrare preferată a medicamentelor (când condițiile o permit). Cea **mai alergizantă cale de administrare a medicamentelor este aplicarea direct pe mucoase.**

Reacțiile alergice sunt posibile pentru toate chimioterapicele antibacteriene dar frecvența de apariție a lor este diferită. Cel mai frecvent apar astfel de reacții după peniciline și clindamicină. Pe locul doi s-ar situa cefalosporinele, sulfamidele, streptomicina, acidul nalidixic și unele chimioterapice antituberculoase. Sulfamidele sunt poate la fel de alergizante ca și penicilinele, dar sunt mai rar folosite.

Reacțiile alergice la chimioterapice **se manifestă** foarte variabil. Cel mai adesea apar erupții cutanate, prurit, inflamația mucoaselor, febră. O manifestare comună tipică pentru reacțiile alergice este erupția urticariană: pe piele apar pete ușor reliefate, de culoare roșie, care dispar la presiune și sunt foarte pruriginoase. Seamănă foarte bine cu "iritația produsă de urzică". Alte reacții adverse severe de tip alergic, cum sunt șocul anafilactic, sindromul Lyell, sindromul Stevens-Johnson sau hemopatiile imun-alergice sunt rare, dar posibile.

Profilaxia reacțiilor alergice este dificilă. În primul rând se impune folosirea cu mult discernământ a medicamentelor. Înainte de administrarea oricărui produs potențial alergizant medicul poartă o discuție amănunțită cu

bolnavul. Riscul este minim numai dacă pacientul a mai luat înainte medicamentul, în mai multe rânduri, şi nu a avut manifestări de tip alergic. Dacă a mai luat o singură dată medicamentul şi l-a suportat bine, s-ar putea ca acela să fi fost contactul sensibilizant şi la această a doua administrare să apară alergia. Chiar dacă nu se ştie să mai fi venit vreodată în contact cu medicamentul, pacientul nu este lipsit de riscuri. S-ar putea să fi venit în contact, fără să ştie, fie cu medicamentul respectiv (diferite firme producătoare de medicamente comercializează acelaşi produs sub denumiri deosebite una de alta), fie cu o altă substanţă înrudită chimic cu aceasta. Spre exemplu, nu a mai luat niciodată tolbutamid (o sulfamidă antidiabetică), dar este alergic la biseptol (care conţine, de asemenea, o sulfamidă). Pentru medicamentele puternic alergizante, cum sunt penicilinele şi sulfamidele, este interzisă aplicarea pe tegumente şi mucoase (cu excepţia unor preparate speciale, cum este colirul cu sulfacetamidă sau unguentul cu mafenid).

Întotdeauna când există risc de reacţii alergice, bolnavul se urmăreşte cu atenţie pe tot parcursul tratamentului. Odată apărută alergia, se opreşte imediat administrarea medicamentului. Tratamentul manifestărilor alergice se face funcţie de gravitatea acestora. Bolnavul este informat că este alergic şi va primi o listă cu toate substanţele care prezintă risc de alergie încrucişată cu medicamentul incriminat. Niciodată bolnavul nu va trebui să vină în contact cu vreo astfel de substanţă, decât dacă s-a practicat desensibilizarea. La orice consult medical bolnavul respectiv are datoria faţă de sine să informeze medicul despre substanţele la care este alergic.

O altă categorie importantă de reacţii adverse o constituie **reacţiile de tip biologic sau microbiologic**. Dacă reacţiile de tip toxic sau alergic erau posibile, în linii mari, pentru orice medicament, reacţiile acestea, de tip microbiologic, sunt **caracteristice** chimioterapicelor antimicrobiene. Administrarea oricărei substanţe antimicrobiene constituie o intervenţie brutală în ecologia florei bacteriene a organismului şi această intervenţie poate avea consecinţe nedorite. Idealul în tratamentul antibacterian ar fi să administrăm un chimioterapic care să distrugă exclusiv flora patogenă. Ar trebui un antibiotic care să facă diferenţa nu numai între celulele organismului gazdă şi celulele microbilor, dar şi între microbii saprofiţi şi cei patogeni, iar pe aceştia din urmă să-i distrugă selectiv şi în totalitate.

În sensul celor arătate, apar lipsite de riscuri antibioticele cu **spectru îngust** sau **foarte îngust**, dacă în spectrul lor de activitate nu sunt incluşi şi microbii saprofiţi, cu condiţia ca antibioticul să se adreseze agentului cauzal. În situaţia în care există o infecţie provocată de mai mulţi germeni, concomitent vor fi distruşi toţi microbii din spectrul său de activitate antimicrobiană, dar ceilalţi germeni rezistenţi se vor dezvolta mai rapid prin înlăturarea concurenţei. Apar astfel suprainfecţiile microbiene.

Chiar în infecţiile cu un singur microb, dacă antibioticul este rău ales şi nu are efect asupra germenilor patogeni, dar la locul infecţiei există o floră saprofită asupra căreia poate să acţioneze, va înlătura această floră saprofită

care până atunci limita infecția. Sub acțiunea unui astfel de antibiotic boala se poate agrava.

Când se administrează oral antibiotice cu spectru larg, distrugerea florei saprofite de la nivelul colonului creează cale liberă înmulțirii la acest nivel a unor microbi patogeni rezistenți. Apar astfel dismicrobisme intestinale (enterite stafilococice, candidoze digestive etc.). După unele antibiotice, cum sunt penicilinele cu spectru larg, cefalosporinele, lincomicina sau clindamicina, a fost semnalată colita pseudomembranoasă, boală gravă care poate să evolueze cu perforație de colon. Este de fapt o suprainfecție (datorită înlăturării florei saprofite) cu un microb numit *Clostridium difficile.*

Distrugerea florei saprofite de la nivelul colonului poate avea și alte consecințe. Această floră produce vitamine din grupul B și vitamina K. Administrarea îndelungată de antibiotice cu spectru larg poate conduce la hipovitaminoze. În timpul sau după un tratament îndelungat cu astfel de antibiotice este bine să se asocieze vitamine din grupul B și vitamina K, sau să se repopuleze colonul cu microbi saprofiți, fie sub formă de preparate comerciale de *Lactobacillus acidofilus*, fie, mai simplu, sub formă de iaurt. Bineînțeles iaurtul se va administra astfel încât să nu influențeze absorbția antibioticului.

În spitale, folosirea multor antibiotice pe parcursul timpului a selecționat microbi polirezistenți specifici mediului spitalicesc respectiv. Ei sunt foarte agresivi (virulenți) și în plus, în ultimele decenii, a crescut mult proporția bolnavilor cu apărare antiinfecțioasă redusă: bătrâni, diabetici, bolnavi cu neoplazii, insuficiență renală cronică etc. În aceste condiții asistăm, în ultima vreme, la o creștere a infecțiilor intraspitalicești (nosocomiale). Este adevărat că această creștere este foarte departe de nivelele atinse înainte de era antibioterapiei, dar și infecțiile intraspitalicești de astăzi sunt foarte grave și foarte greu de tratat.

În unele infecții un factor patogenic important îl reprezintă toxinele microbilor. Există două tipuri de toxine: unele pe care microbii le eliberează în jurul lor în timpul existenței lor și care se numesc **exotoxine** și altele pe care microbii le eliberează în jur numai după ce mor și care se numesc **endotoxine.**

În infecții cu microbi producători de endotoxine, administrarea unei doze mari de antibiotice bactericide duce la o distrugere în masă a microbilor și la eliberarea unor mari cantități de endotoxine. În consecință, după primele doze de antibiotic are loc o agravare brutală a simptomatologiei bolii tratate, care poate merge uneori până la stare de șoc (**șoc endotoxinic, reacția Herxheimer**). Astfel de fenomene au fost descrise în sifilis, leptospiroză, febră tifoidă, tuse convulsivă, septicemii, bruceloză, lepră. Fenomenele nu impun de regulă oprirea tratamentului. În fond reacția este un argument în favoarea eficacității antibioticului. Bineînțeles că se vor trata manifestările acestei reacții după caz. Problema care se pune este prevenirea unor astfel de reacții. Pentru aceasta, în infecțiile masive cu microbi producători de endotoxine tratamentul se începe

cu doze mici, care se cresc treptat, ajungându-se abia în câteva zile la doza obişnuită.

O altă reacţie adversă de tip biologic constă în **diminuarea răspunsului imun.** Pentru a forma anticorpi împotriva unui microb, organismul are nevoie de un timp de contact cu microbul respectiv. Omorârea rapidă a germenilor prin antibiotice scade acest timp de contact şi astfel nu se mai formează un răspuns imun de calitate. Astfel de fenomene au fost descrise pentru febra tifoidă, rickettsioze, tularemie, bruceloză, scarlatină.

Din punct de vedere al utilizării clinice, chimioterapicele antimicrobiene se folosesc în principal terapeutic, dar există situaţii în care este necesară **administrarea profilactică** pentru prevenirea recidivelor sau complicaţiilor unor afecţiuni de etiologie bacteriană. Astfel, cu toate că utilizarea profilactică a chimioterapiei antimicrobiene este discutabilă în prezent, există totuşi nişte indicaţii certe, cum ar fi profilaxia reumatismului poliarticular acut (cu benzilpenicilină şi derivate), a endocarditei bacteriene, a contacţilor de meningită meningococică, scarlatină sau sifilis. Chimioprofilaxia poate fi indicată, uneori, şi în cazul infecţiilor cronice recidivante, cum ar fi infecţiile urinare recurente cu *E. coli.*

În ceea ce priveşte **asociaţiile de antibiotice şi chimioterapice de sinteză**, sunt situaţii clinice în care tratamentul simultan cu două sau mai multe substanţe poate fi avantajos. (a se vedea fig.nr 67.2).

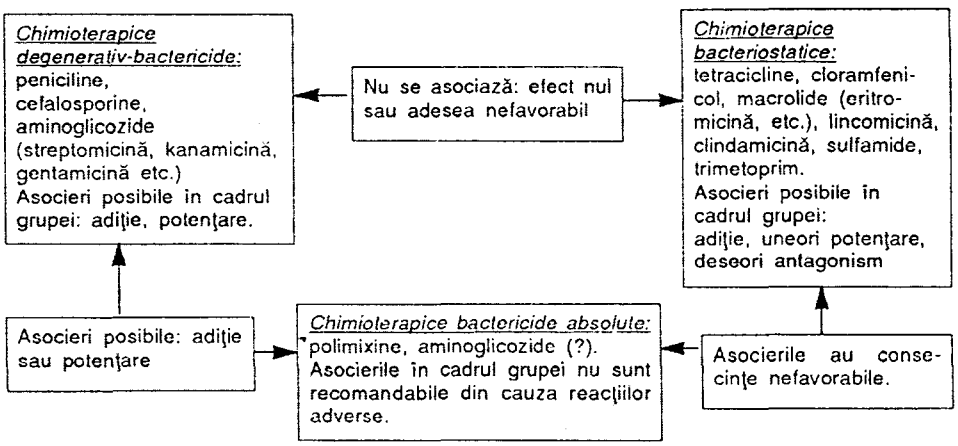


Fig. 67.2. – Posibilităţile de asociere a unor chimioterapice antibacteriene (după *Otten H.* – Le pour et le contre de la thérapeutique par association de medicaments, Ars Medici, 1977, 32, 8, 738).

Astfel, în infecţiile grave de origine necunoscută sau în infecţiile mixte polimicrobiene, aceste asociaţii se utilizează pentru a lărgi spectrul antimicrobian. Mai pot fi folosite în infecţiile cu germeni care devin rapid

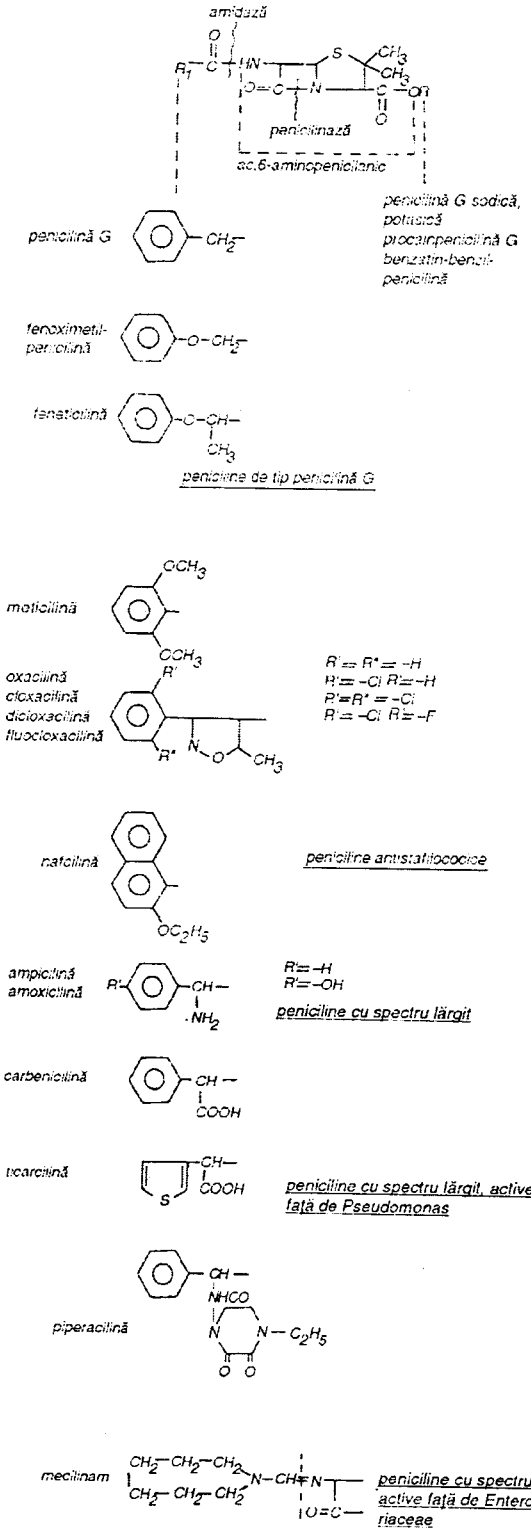


Fig. 67.1.1. – Structura chimică a principalelor peniciline

rezistenți la un chimioterapic (tuberculoză, infecții cu *Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus* sau *epidermoides*).

Există astfel asocieri posibile agoniste, în care se folosesc mai multe chimioterapice bactericide degenerative sau acestea se asociază cu chimioterapice bactericide absolute. Este de notorietate asocierea dintre peniciline şi aminoglicozide, care însă nu este obligatorie, ci doar indicată în anumite situații clinice. Alte exemple de asociere în vederea creşterii reciproce a activității antimicrobiene, cu realizarea unui sinergism antibacterian, sunt reprezentate de combinația sulfametoxazol-trimetoprim (cu blocarea etapelor succesive ale unui lanț metabolic) sau asocierea acidului clavulanic, sulbactamului sau tazobactamului cu amoxicilina sau ampicilina (inhibarea cu ajutorul primelor substanțe a enzimei care inactivează amoxicilina sau ampicilina).

Uneori asociațiile de chimioterapice pot fi antagoniste, cu scăderea activității antimicrobiene a uneia dintre substanțe. Spre exemplu, nu se asociază niciodată un antibiotic bacteriostatic, care împiedică multiplicarea germenilor, cu substanțe bactericide degenerative, care afectează doar germenii aflați în diviziune activă (peniciline, cefalosporine).

Având în vedere toate cele de mai sus, putem afirma că terapia antimicrobiană, pe lângă beneficiile enorme pe care le-a adus omenirii poate deveni şi o armă îndreptată împotriva organsimului uman, deoarece prin utilizarea sa irațională poate determina o serie de reacții adverse serioase, legate în primul rând de creşterea prevalenței germenilor polirezistenți, care pot reprezenta o amenințare în viitor.

67.1. Penicilinele

În 1928 Fleming descoperea mucegaiul *Penicillium notatum* căruia i-a descris un efect de tip antibiotic. Purificarea propriu-zisă a penicilinei s-a realizat mai târziu, în 1940, de către echipa condusă de Chain şi Florey. Ulterior, s-au produs cantități foarte mari de penicilină G pentru uzul clinic. Principalele neajunsuri ale acestei peniciline sunt instabilitatea sa în pH-ul acid, susceptibilitatea de a fi distrusă de beta-lactamaze (penicilinază) şi lipsa eficacității împotriva bacililor Gram-negativ. Izolarea nucleului său, acidul aminopenicilanic, a permis dezvoltarea a numeroase peniciline semisintetice care să depăşească neajunsurile penicilinei G.

Penicilinele sau penamii au ca nucleu de bază **acidul 6-aminopenicilanic**, ce conține un inel tiazolidinic legat de un inel beta-lactamic, de unde denumirea de antibiotice beta-lactamice. În categoria beta-lactaminelor, pe lângă peniciline se mai află şi alte clase de antibiotice cu structuri, proprietăți farmacologice şi imunologice înrudite, cum ar fi cefalosporinele, monobactamii, carbapenemii şi inhibitorii de beta-lactamază. (a se vedea fig.nr. 67.1.1)

Mecanismul de acţiune al antibioticelor beta-lactamice este comun – împiedică formarea peretelui bacterian. Acest perete este constituit dintr-un complex macromolecular numit peptidoglican, format din polizaharide şi polipeptide. (a se vedea figura 67.1.2). Transpeptidazele sunt enzime care intervin în consolidarea peretelui celulelor bacteriene prin formarea unei reţele de legături încrucişate (leagă glicina terminală a pentaglicinei cu D-alanina, penultimul aminoacid al lanţului pentapeptidic alăturat). Penicilina este formată din 2 aminoacizi condensaţi - alanina şi dimetilcisteina. Această structură reprezintă cheia acţiunii antibacteriene: dipeptidul alanilmetilcisteină, reprezentat de penicilină, se leagă de anumite enzime bacteriene care înglobează transpeptidaze, în locul dipeptidului fiziologic D-alanil-D-alanină. (a se vedea figura 67.1). Prin inhibarea acestor enzime nu se mai sintetizează peptidoglicanul, datorită împiedicării reacţiei de transpeptidare şi celula bacteriană este practic omorâtă.

Enzimele de care se leagă penicilinele şi pe care le inhibă se numesc PBP, prescurtare de la formularea anglo-saxonă "penicilin-binding proteins" (proteine care leagă penicilina). (a se vedea fig.nr. 67.1.2)

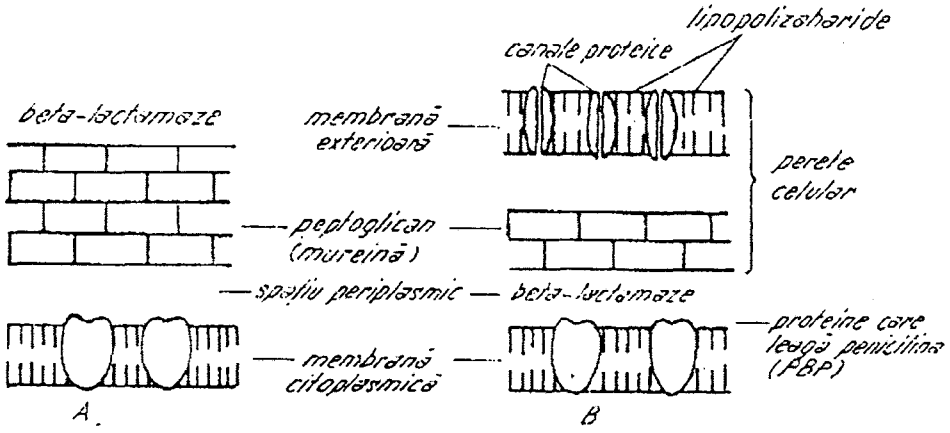


Fig. 67.1.2. – Peretele celular şi membrana citoplasmatică în cazul bacteriilor gram-pozitiv (A) şi gram-negativ (B).

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Există mai multe tipuri de astfel de proteine notate cu cifre arabe: PBP_1, PBP_2, PBP_3 etc. Diferite peniciline se leagă de PBP-uri diferite. Sinteza peretelui este un proces foarte complicat, la care participă cca. 30 de enzime. Deci, în practica medicală se pot asocia două peniciline, pentru că acţiunea lor va fi probabil sinergică asupra a două PBP-uri diferite şi nu vor intra în competiţie pentru acelaşi loc de acţiune. Astfel este deja clasică asociaţia ampicilinei cu oxacilină sau cloxacilină, asociaţie activă faţă de mulţi microbi şi cu reacţii adverse puţine.

Totuşi, mecanismul de acţiune al penicilinelor la nivel molecular este parţial cunoscut, fiind implicate, pe lângă efectul menţionat anterior, şi activarea unor enzime autolitice bacteriene care remodelează şi distrug peretele bacterian. În esenţă **beta-lactaminele** au o acţiune de tip **bactericid degenerativ**, fiind active doar pe celulele bacteriene aflate în stare de multiplicare activă.

O modificare cât de mică a **nucleului acidului penicilanic** atrage după sine ineficacitatea antibioticului. Distrugerea legăturii din nucleul beta-lactamic transformă acidul penicilanic în acid peniciloic, total lipsit de activitate antibacteriană. Legătura poate fi desfăcută de o serie de enzime numite **penicilinaze,** secretate de diverşi microbi. Una din speciile microbiene care are cele mai multe tulpini secretoare de penicilinază o constituie stafilococul auriu. Deşi a fost descoperită pe o cultură de stafilococ auriu, astăzi, în 90% din cazuri, penicilina este inactivă faţă de acest microb care se apără de antibiotic secretând penicilinază.

O altă zonă importantă a acestei structuri chimice o reprezintă legătura **amidică.** Şi ea poate fi desfăcută de unele enzime bacteriene numite amidaze, care de asemenea, inactivează antibioticul. Amidazele au mai ales importanţă industrială. Prin desfacerea legăturii amidice, este posibilă înlocuirea radicalului R natural cu un alt radical de sinteză. Se obţin astfel **penicilinele de semisinteză**, care au nucleul produs pe cale naturală, iar radicalul R prin sinteză. Diferitele peniciline se deosebesc între ele, din punct de vedere chimic, în special prin radicalul R. (a se vedea figura 67.1.1)

Penicilina G şi alte peniciline asemănătoare au un **spectru îngust**, care include majoritatea cocilor Gram-pozitiv şi Gram-negativ, a bacililor Gram-pozitiv, actinomicete, spirochete şi leptospire. Bacilii Gram-negativ sunt rezistenţi deoarece au o membrană fosfolipidică la exteriorul peretelui celular care nu permite pătrunderea acestui grup de peniciline până la nivelul membranei citoplasmatice. În schimb, penicilinele cu **spectru larg (tip ampicilină)** au moleculă hidrofilă şi pot traversa porii apoşi din membrana exterioară a acestor bacili. Beta-lactaminele nu sunt active pe microorganismele care nu posedă perete celular (chlamydii, mycoplasme) sau pe cele care sunt inactive metabolic şi nu se divid.

Proprietăţile farmacocinetice prezintă atât diferenţe cât şi asemănări în funcţie de tipurile de peniciline. Astfel, există mai multe peniciline active doar parenteral, deoarece sunt inactivate de aciditatea gastrică. În schimb, unele peniciline sunt active oral, fiind relativ rezistente la acidul clorhidric din stomac. Se distribuie bine tisular şi în majoritatea seroaselor, dar se concentrează puţin în lichidul cefalorahidian (LCR). Trecerea prin bariera hematoencefalică este crescută în condiţiile unui meninge inflamat (în meningite), fiind însă necesare doze mari (de peste 20 milioane U.I./zi) pentru a realiza concentraţii minime inhibitorii (CMI) în LCR. Majoritatea penicilinelor se excretă rapid pe cale renală, predominant prin secreţie tubulară (90%). Probenecidul inhibă prin competiţie procesul secretor, cu creşterea nivelurilor serice de antibiotic. Cu

toate că teoretic, asocierea este favorabilă, ea nu se mai foloseşte deoarece s-a demonstrat că probenecidul alterează distribuţia tisulară a penicilinei.

Penicilinele sunt antibioticele cel mai **puţin toxice**. Doar dozele foarte mari de penicilină G (benzilpenicilină) de 40-80 milioane U.I./zi pot provoca stări confuzive, fasciculaţii musculare şi convulsii, fenomene favorizate de afecţiuni preexistente ale sistemului nervos central. Aceste doze mari nu se folosesc practic în clinică.

Cele mai importante şi serioase **reacţii adverse** ale penicilinelor sunt cele de **natură alergică**. Se ştie că sensibilizarea este încrucişată între peniciline, dar şi cu cefalosporinele, în unele cazuri (10%). Este direct proporţională cu durata tratamentului şi cu doza totală de antibiotic primită de bolnav în antecedente, cu toate că reacţiile alergice pot apărea şi după administrarea de cantităţi foarte mici de peniciline. Toate preparatele care conţin penicilină, inclusiv alimentele şi produsele cosmetice, pot induce sensibilizare. Benzilpenicilina este foarte antigenică, în schimb penicilinele semisintetice sunt mai puţin sensibilizante, cu excepţia ampicilinei, care produce frecvent erupţii cutanate. Cea mai alergizantă cale de administrare este cea locală, în timp ce calea parenterală are un risc maxim de declanşare a reacţiilor adverse grave.

Antigenicitatea penicilinelor se datorează fie moleculelor de antibiotic nemodificate, dar mai ales unor metaboliţi care acţionează ca **haptene**, prin legarea covelentă de proteine. Peniciloilamida este o haptenă care se cuplează cu proteine şi determină cel mai frecvent sensibilizare. Ea este un **determinant antigenic major**. Există şi **determinanţi minori** care sunt mai rar cauză de sensibilizare, cum ar fi benzilpenicilina, acidul penicilanic, acidul peniciloic. Testarea sensibilităţii se face frecvent prin IDR (intradermoreacţie) sau prin scarificare (la persoane cu antecedente alergice). Este avantajoasă folosirea de preparate care conţin determinanţi antigenici, de felul peniciloil-polilizinei (PPL) sau mixtura determinanţilor minori (MDM), după o anamneză riguroasă.

Principalele şi cele mai **frecvente reacţii alergice** sunt cele cutanate (prurit, erupţii diverse), manifestarea cea mai gravă fiind şocul anafilactic, cu o mortalitate mare. Rash-urile cutanate apar mai ales la ampicilină, la câteva zile de la debutul tratamentului. Pot apărea şi alte manifestări alergice (nefrite interstiţiale, eozinofilie, anemie hemolitică, vasculită). Desensibilizarea cu doze progresiv crescânde de penicilină nu este indicată în mod curent, optimă fiind alegerea altui chimioterapic cu eficacitate similară.

O reacţie adversă de tip biologic este **reacţia Herxheimer**, care poate apărea în primele zile de tratament al sifilisului florid datorită eliberării masive de endotoxine prin distrugerea unei cantităţi mari de treponeme. Apar febră, frison, cefalee, mialgii, artralgii, uneori chiar reactivarea leziunilor sifilitice, cu o durată de 1-3 zile. Profilaxia apariţiei acestei reacţii presupune începerea tratamentului cu doze mici de antibiotic, administrarea de acid acetilsalicilic, antihistaminice şi chiar corticoizi orali.

În clasa penicilinelor sunt cuprinse mai multe substanțe grupate după spectrul lor de activitate.

Astfel **grupa benzilpenicilinei** cuprinde pe lângă **benzilpenicilină (penicilina G),** capul de serie al familiei penicilinelor naturale și alte molecule care au în comun spectrul îngust antibacterian (coci Gram-pozitiv și Gram-negativ, bacili Gram-pozitiv, spirochete și leptospire, actinomicete). Sunt vulnerabile la acțiunea beta-lactamazei, deci nu sunt active față de bacteriile care și-au câștigat rezistența prin sinteza acestei enzime (stafilococ auriu, unele tulpini de *Neisseria gonorrhoeae*).

Benzilpenicilina (penicilina G) este o penicilină naturală obținută în prezent dintr-o tulpină de *Penicillium chrisogenum*. Din punct de vedere chimic, la penicilina G radicalul R este benzil, de aceea se mai numește benzilpenicilină.

Spectrul său este **îngust** și cu toate că stafilococul auriu secretor de penicilinază și-a câștigat rezistența, o serie de germeni au rămas foarte sensibili la penicilina G. Astfel sunt: streptococul (care determină amigdalita, erizipelul, reumatismul articular acut), pneumococul (care determină pneumonia franca lobară), meningococul (care detemină meningita), *Treponema pallidum* (agentul etiologic al sifilisului), clostridiile (care determină gangrena gazoasă), bacilul tetanic (tetanos), bacilul cărbunos (antrax), *actinomyces* (actinomicoza), *bacteroides* (cu excepția *Bacteroides fragilis*) etc. În general se apreciază că pe microbii pe care este activă penicilina G celelalte peniciline sunt de 6-8 ori mai puțin active. Când este activă nu are rival: este cea mai puternică, mai puțin toxică și cea mai ieftină. Există însă mulți germeni față de care penicilina G nu este activă. Astfel sunt enterobacteriaceele și unii bacili Gram-negativ precum *Salmonella, Shigella, Escherichia, Proteus, Yersinia* etc.

Penicilina G are un mare dezavantaj: dacă se administrează oral este inactivată de aciditatea sucului gastric. Din acest motiv antibioticul se administrează numai prin injecții intramusculare sau, în cazuri grave, intravenos, prin perfuzie. În farmacie penicilina G este condiționată sub formă de pulbere cristalină, din care se prepară soluția injectabilă. Soluția de penicilină este instabilă în timp și nu trebuie păstrată mai mult de 24 de ore de la preparare. Solventul va fi serul fiziologic. Se va evita apa distilată deoarece injecția este dureroasă. Concentrația cea mai puțin dureroasă pentru injecția intramusculară este de 100 000 U.I. pe 1 ml de solvent.

Deoarece se elimină foarte repede din organism, administrările trebuie făcute la intervale regulate de timp și foarte mici - cel mai adesea din 6 în 6 ore; în cazurile grave se poate administra mai des, chiar din 3 în 3 ore.

Penicilina G se dozează în unități internaționale (U.I.). 1 U.I.. reprezintă aproximativ 0,6 mcg și este cantitatea care produce o zonă de inhibiție cu diametrul de 24 mm a culturii pe geloză a tulpinii Oxford de stafilococ auriu. Dozele de penicilină G variază în funcție de gravitatea infecției și de posibilitatea antiobioticului de a pătrunde la locul infecției. Cel mai frecvent sunt suficiente doze de 1 600 000 U.I./24 ore. Uneori însă sunt necesare doze foarte mari: 20-40 000 000 U.I./24 de ore.

În funcție de cel de-al doilea radical, **penicilina G** poate fi **sodică sau potasică**. Medicul va prefera una sau alta dintre peniciline, în funcție de bolile asociate ale pacientului. Spre exemplu, la un bolnav cu insuficiență cardiacă, care pentru o infecție intercurentă are nevoie de benzilpenicilină, se va prefera penicilina G potasică celei sodice. Sodiul este, în general, contraindicat la cardiaci.

Dacă radicalul R este voluminos se obțin **penicilinele de depozit**, cum este **benzatinbenzilpenicilina (benzatinpenicilina G)**, comercializată la noi în țară sub numele de **moldamin**. Acest tip de penicilină G nu este solubil în apă. Amestecul cu apa distilată formează o suspensie care, injectată intramuscular, se absoarbe lent de la locul injectării, timp de 1-4 săptămâni. Deci formează acolo un fel de depozit. Timp de o lună de la injecție, individul va avea în sânge concentrații mici de penicilină G. Aceste concentrații sunt prea mici pentru a vindeca o boală infecțioasă (cu excepția sifilisului care se vindecă cu moldamin), dar sunt suficiente pentru a preveni infecțiile cu un microb sensibil la penicilina G. Deci moldaminul nu este, în general, util pentru tratamentul curativ, ci pentru tratamentul profilactic. Se folosește pentru profilaxia infecției streptococice la pacienții cu reumatism poliarticular acut, o boală gravă, care, așa cum spune un vechi aforism medical francez, "linge articulațiile și mușcă inima". Afectările cardiace sunt cu atât mai frecvente și mai grave cu cât infecțiile streptococice sunt mai dese. Dar streptococii sunt foarte sensibili la penicilina G, astfel încât tratamentul cu acest antibiotic împiedică apariția infecțiilor.

Procainpenicilina G (efitard) este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina. Realizează tot un preparat retard, care se absoarbe lent de la locul injecției intramusculare și menține penicilinemia aproximativ 12 ore. Se administrează sub formă de injecții intramusculare o dată pe zi, fiind mai rar folosită datorită riscului marcat de a declanșa alergii prin prezența în molecula sa a procainei.

O altă penicilină naturală este **penicilina V**. La această penicilină radicalul R este fenoximetil și, din acest motiv, se numește **fenoximetilpenicilină**. Penicilina V are toate proprietățile penicilinei G, cu o singură excepție: este mult mai **rezistentă la acțiunea acidului clorhidric** din stomac și poate fi administrată **oral**. Rezistența la acțiunea acidului clorhidric nu este absolută și, de aceea, antibioticul se va absorbi cel mai bine pe stomacul plin, când acidul clorhidric este tamponat de alimente. Penicilina V se administrează exclusiv pe cale orală, în infecții cu microbi sensibili la peniciline, dar nu este utilă decât în infecțiile ușoare sau moderate deoarece absorbția intestinală este limitată și concentrațiile sanguine realizate de penicilina V sunt mai mici decât cele realizate de penicilina G sodică sau potasică. Doza obișnuită este de 800000 U.I la 6 ore.

După cum aminteam mai sus, prin acțiunea unor amidaze este posibilă desfacerea legăturii amidice și înlocuirea radicalului R natural cu un alt radical

de sinteză, obținându-se astfel **penicilinele de semisinteză**. (a se vedea fig. nr. 67.1.1.)

O primă categorie de peniciline de semisinteză o constituie **penicilinele antistafilococice**. Ele acționează asupra aceloraşi microbi ca şi penicilina G, numai că **nu pot fi distruse de penicilinaza** secretată de stafilococul auriu, astfel încât aceste peniciline vor fi active şi pe stafilococii penicilinazo-secretori. Față de ceilalți microbi, penicilinele antistafilococice au activitate mult mai slabă decât penicilina G. Deci, **singura indicație** a acestor peniciline o constituie **infecțiile stafilococice** precum furunculoza, osteomielita, septicemiile stafilococice etc.

Prima penicilină penicilinazo-rezistentă folosită a fost **meticilina** care are o activitate relativ slabă şi nu poate fi administrată oral pentru că este distrusă de acidul clorhidric din stomac. În plus, poate provoca nefrită interstițială, motiv pentru care în prezent a fost înlocuită cu **izoxazolilpenicilinele** care sunt mai active decât meticilina şi se pot administra oral. La noi în țară cea mai folosită izoxazolilpenicilină este **oxacilina**. Se administrează oral 2-4 g pe zi în 4 prize, putându-se ajunge în cazuri grave până la 12 g pe 24 ore. Există şi sub forme injectabile. Alte izoxazolilpeniciline sunt: **cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina**.

O altă grupă de peniciline de seminsinteză o constituie **penicilinele cu spectru larg** reprezentate de **aminopeniciline.** Penicilinele cu spectru larg se numesc astfel pentru că, pe lângă microbii pe care este activă penicilina G, acestea sunt active şi pe o serie de alți bacili Gram-negativ, cum ar fi *H. influenzae, E. coli., P. mirabilis, Salmonella, Shigella* etc. Pe parcursul timpului s-au selectat însă multe tulpini rezistente. Menționăm că şi aceste peniciline sunt distruse de penicilinaza stafilococică şi că, asupra microbilor față de care este activă penicilina G în general aceste antibiotice au eficacitate mai mică. De asemenea, ele se folosesc în scheme polichimioterapice pentru eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer gastric sau duodenal.

Cea mai utilizată penicilină cu spectru larg este **ampicilina.** Pe lângă faptul că este activă asupra unui mare număr de microbi, ea se concentrează foarte bine în bilă şi, ca toate penicilinele, în urină. Din aceste motive ampicilina este recomandată în colecistite, în angiocolite şi în infecții urinare cu germeni sensibili.

Ampicilina rezistă la acțiunea acidului clorhidric şi se poate administra oral. Doza medie este de 2-4 g pe 24 de ore. Din intestin se absoarbe între 40-60% din cantitatea administrată, ceea ce are unele consecințe: pe de o parte cantitatea neabsorbită distruge flora rezidentă în mod normal de la nivelul intestinului, producând dismicrobisme intestinale, pe de altă parte, în infecțiile grave, când este nevoie de concentrații sanguine mari, ampicilina trebuie administrată injectabil.

O altă penicilină cu spectrul larg din grupa aminopenicilinelor este **amoxicilina.** Proprietățile antibacteriene ale amoxicilinei sunt asemănătoare

cu cele ale ampicilinei, dar, spre deosebire de aceasta, amoxicilina se absoarbe mult mai bine din intestin (peste 90% din cantitatea administrată). Din aceste motive amoxicilina, practic, nu se administrează decât oral. Pe de altă parte, absorbindu-se aproape în totalitate din tubul digestiv, nu determină dismicrobisme intestinale. De asemenea, concentrațiile sanguine realizate de amoxicilină sunt de 3 ori mai mari decât cele realizate de ampicilină, pentru aceeași doză administrată.

Aminopenicilinele prezintă o frecvență relativ mare a erupțiilor cutanate (tip rash), în special la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă.

O altă grupă de peniciline de semisinteză o constituie **penicilinele active față de Pseudomonas aeruginosa**, microb cunoscut și sub numele de bacil piocianic (de la culoarea albăstruie a puroiului produs la locul infecției cu acest microb). Acest germene are un trist renume datorită faptului că este rezistent la foarte multe antibiotice. Nici una dintre penicilinele discutate până acum nu reușește să-l distrugă. Oamenii de știință au găsit însă că dacă radicalul R al penicilinei (a se vedea fig.nr.67.1.1) este carboxibenzil se obține o penicilină de seministeză activă față de piocianic, numită **carbenicilină**.

Deși este activă față de un microb atât de rezistent, față de ceilalți germeni activitatea carbenicilinei este, în general, mult mai slabă decât a penicilinei G. Ca și benzilpenicilina, carbenicilina este distrusă de penicilinază, astfel încât principala ei indicație rămâne infecția cu piocianic. De fapt, carbenicilina nu este foarte activă nici față de bacilul piocianic, dar se concentrează mult în urină. Deoarece piocianicul determină mai ales infecții urinare, se poate astfel motiva utilitatea acestui antibiotic în infecțiile cu *Pseudomonas*. Pentru a înțelege cât mai bine acest fapt trebuie arătat că pentru o infecție urinară cu piocianic sunt suficiente doze de 3-4g carbenicilină pe 24 de ore, pe când în infecțiile sistemice cu acest microb sunt necesare doze de 20-40g pe 24 de ore, administrate în 6 perfuzii, ceea ce este și dificil și foarte costisitor.

Alături de carbenicilină, din clasa **carboxipenicilinelor** se mai folosește **ticarcilina**, iar din clasa **ureidopenicilinelor** sunt în uz **piperacilina, mezlocilina** și **azlocilina**.

O clasă aparte de peniciline o reprezintă cele **active** îndeosebi **pe enterobacteriacee**, care au un spectru îngust, reprezentat de bacilii Gram-negativ. Principalele molecule folosite în practică sunt **mecilinamul**, bacteriostatic la concentrații obișnuite, dar bactericid la concentrații urinare mari, precum și **temocilina**, un derivat al ticarcilinei, rezistentă la beta-lactamaze.

Inhibitorii de penicilinază sunt tot antibiotice beta-lactamice, slab active ca antibacteriene, dar utile în asociație cu alte beta-lactamine în infecțiile cu germeni secretori de penicilinază (stafilococi, gonococi, unii bacili Gram-negativ). Se fixează ireversibil de majoritatea beta-lactamazelor, pe care le inhibă. Inhibitorii de beta-lactamaze sunt disponibili numai in asociere cu peniciline sub diferite forme farmaceutice. Spectrul antibacterian al

combinațiilor este determinat de derivatul penicilinic şi nu de inhibitorul beta-lactamazic. Acesta poate creşte spectrul respectivului antibiotic în condițiile în care inactivarea antibioticului se datorează distrucției sale de către beta-lactamaze. Astfel de substanțe sunt **acidul clavulanic**, care se asociază cu amoxicilina în preparatul numit **augmentin, sulbactamul**, care se asociază cu ampicilina în preparatul numit **sultamicilină** şi **tazobactamul** care se asociază cu piperacilina.

67.2. Cefalosporinele

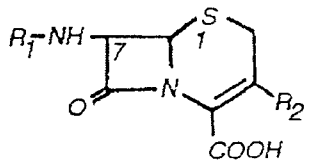
Cefalosporinele (cefemele) sunt o grupă de antibiotice beta–lactamice, similare penicilinelor din punct de vedere al structurii chimice, mecanismului de acțiune şi al reacțiilor adverse. Au ca nucleu de bază acidul 7–aminocefalosporanic şi sunt izolate din culturile de *Cephalosporium acremonium* sau obținute prin semisinteză. **Cefamicinele, oxacefalosporinele, carbacefemele** sunt substanțe antimicrobiene înrudite structural cu cefalosporinele. (a se vedea fig. nr. 67.2.1).

Cefalosporinele **acționează bactericid**, printr-un mecanism similar penicilinelor, **prin fixarea pe proteine receptoare specifice (PBP), în special PBP_3**. Este împiedicată sinteza peretelui celular, datorită blocării transpeptidazei peptidoglicanului şi activării enzimelor autolitice din peretele celular.

După criterii microbiologice, cefalosporinele se clasifică în **patru generații (I, II, III, IV)**. O altă clasificare, clinică, se referă la calea de administrare, fiind împărțite în cefalosporine injectabile şi cefalosporine de uz oral.

Prima generație de compuşi semisintetici cuprinde, printre altele, **cefalexina, cefalotina, cefradina, cefatrizina, cefadroxilul, cefazolina, cefapirina şi cefazedona**. Primele patru se administrează pe cale orală, celelalte parenteral. Spectrul lor antibacterian sumează de fapt spectrul de tip penicilină, oxacilină şi ampicilină. Eficacitatea maximă o au asupra pneumococului, streptococului, meningococului, stafilococului auriu, ceva mai puțin asupra celui penicilinazo-secretor. Mai sunt activi pe *H. influenzae, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*. Stafilococii rezistenți la meticilină şi enterococul sunt inactivi la acțiunea acestor cefalosporine, precum şi a celor din generația a II-a şi a III-a. Aceste cefalosporine, dintre care cel mai des folosită în prezent este cefazolina, sunt indicate în infecțiile cu germeni Gram–pozitiv, în care penicilinele ramân totuşi medicația de primă alegere, precum şi în infecțiile cu bacili Gram-negativ sensibili, în speță cele cu *Klebsiella pneumoniae*. Nu realizează concentrații eficace în LCR, de aceea nu sunt folosite pentru tratamentul meningitelor.

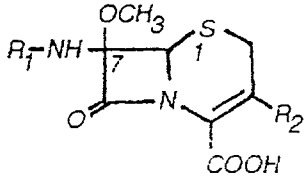
Cefalosporinele din a II-a generație au ca reprezentanți mai importanți **cefamandolul, cefoxitima, cefonicidul, cefotetanul, cefaclorul, ceforuxima, loracarbef**. Ultimele două substanțe sunt active şi pe cale orală, restul doar



Cefalotină
Cefazolină
Cefalexină
Cefamandol
Cefotaximă
Cefoperazonă
Ceftriaxonă etc.

Acid 7-aminocefalosporanic

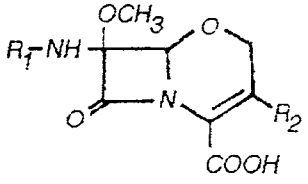
Cefalosporine



Cefoxitină
Cefotetan

Acid 7-metoxi-7-aminocefalosporanic

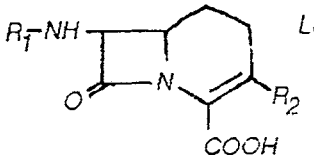
Cefamicine



, Latamoxef

Acid 1-oxa-7-metoxi-7-aminocefalosporanic

1-Oxacefalosporine



Loracarbef

Carbacefeme

Fig. 67.2.1. – Nucleul de bază al cefalosporinelor şi al altor antibiotice înrudite chimic.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

parenteral. Spectrul lor este cel însumat prin asocierea penicilină G + oxacilină + ampicilină + gentamicină + metronidazol. În comparație cu cefalosporinele de generația I, cele de generația a II-a acoperă un spectru mai larg, fiind active în plus față de acestea pe mai mulți germeni Gram-negativ, precum și pe *Bacteroides fragilis*. Totuși sunt mai puțin active decât primele substanțe asupra germenilor Gram-pozitiv. Nu sunt active pe enterococi și *Pseudomonas aeruginosa*.

Cefalosporinele din a III-a generație au ca reprezentanți mai des folosiți **cefotaxima, ceftriaxona, latamoxeful, cefoperazona, ceftazidima**. Mai există și alte substanțe din această grupă active pe cale orală, cum ar fi **cefixima, ceftibutenul, cefetametul și cefpodoxima.**

Caracteristicile majore ale acestei generații de cefalosporine sunt extinderea spectrului de activitate pe germeni Gram-negativ, pe *Citrobacter*, *Serratia marcenses* și *Providencia,* precum și pe *P. aeruginosa* (piocianic). Nu sunt active pe specii de enterobacter și au eficacitate redusă pe *S. aureus*. În plus, ele pot traversa bariera hematoencefalică, putând fi active în tratamentul meningitelor cu germeni sensibili (pneumococi, meningococi, *H. influenzae* și alți germeni Gram-negativ). Sunt antibiotice de rezervă, care sunt indicate în infecțiile grave, rezistente la alte antibiotice cu spectru mai îngust sau în septicemii, infecții intraspitalicești, infecții cu germeni necunoscuți.

Cefalosporinele din a IV-a generație sunt reprezentate de **cefepimă** și **cefpiromă,** active doar parenteral.

În comparație cu reprezentanții celei de-a III-a generații, aceste 2 substanțe sunt mai rezistente față de acțiunea beta-lactamazelor produse de *S. aureus* sau de enterobacter. Au o activitate bună asupra enterobacteriaceelor, *P. aeruginosa, S. aureus* și *Streptococcus pneumoniae*. În rest, utilizările lor clinice sunt asemănătoare cefalosporinelor de generația a III-a.

Cefepima are o viteză mare de penetrare intrabacteriană, o rezistență mare față de beta-lactamaze, o acțiune electivă pe PBP_2 și, în vitro, un risc minim de a induce mutante rezistente.

Cele mai frecvente **reacții adverse** generate de cefalosporine sunt **fenomenele alergice**, cu manifestări clinice variate, asemănătoare penicilinelor (erupții cutanate, anafilaxie, febră medicamentoasă). Există riscul apariției unor **fenomene alergice încrucișate cu penicilinele** la 5-10% dintre persoanele alergice la peniciline. Din acest motiv, cefalosporinele trebuie evitate la cei care au în antecedente reacții de tip anafilactic la penicilină. În plus, cefaloridina în special, și cefalotina mai puțin, sunt **nefrotoxice,** efect agravat de asocierea cu aminoglicozidele. Din acest motiv, cefaloridina a fost actualmente scoasă din uzul clinic. Cefalosporinele cu o **catenă laterală metiltiotetrazolică**, care au o structură asemănătoare anticoagulantelor cumarinice, prezintă acțiuni similare acestora, de **scădere semnificativă a activității protrombinice**. Dintre acestea amintim latamoxeful, care are în plus și acțiune antiagregantă plachetară, cefoperazona, cefotetanul, cefamadolul, cefazolina, moxalactamul. De asemenea, acest grup de cefalosporine poate provoca **efecte de tip disulfiram**

în asociație cu alcoolul etilic. În plus, mai pot apare suprainfecții deoarece multe cefalosporine de generația a II-a și mai ales a III-a sunt ineficace față de unele bacterii Gram-pozitiv (în special stafilococi meticilino-rezistenți și enterococi), care pot prolifera în timpul terapiei cu asemenea antibiotice.

67.3. Carbapenemii

Carbapenemii au un **nucleu beta-lactamic** cu câteva diferențe structurale față de celelalte antibiotice din clasa beta-lactaminelor, fapt care le conferă rezistență față de cele mai multe beta-lactamaze (penicilinaze, cefalosporinaze, dar nu metalobetalactamaze). Au un spectru antibacterian foarte larg asupra germenilor Gram-negativ, Gram-pozitiv și anaerobi.

Imipenemul, meropenemul și recent **ertapenemul** sunt principalii carbapenemi utilizați în clinică. Sunt antibiotice de rezervă, fiind indicate în infecțiile grave, cu germeni multirezistenți, inclusiv secretori de betalactamaze. Se administrează pe cale injectabilă intravenoasă și au o bună penetrație tisulară precum și în lichidul cefalorahidian. Dozajul trebuie redus în insuficiența renală, datorită riscului acumulării. La concentrații plasmatice mari pot produce convulsii.

Imipenemul este un derivat al tienamicinei, antibiotic produs de *Streptomyces cattalaya*. În practică se folosește asociația în părți egale de **imipenem** și **cilastatină** (**tienam**), deoarece cilastatina este un inhibitor al unei dihidropeptidaze renale (dihidropeptidaza1–DHP1), care inactivează imipenemul. Acesta este bactericid pentru aproape toate bacteriile care posedă perete celular (germeni Gram–pozitiv, Gram–negativ aerobi și anaerobi, inclusiv *B. fragilis*). Imipenemul se leagă în mod specific de proteinele din membrana celulelor bacteriene (PBP2 și PBP1– în cazul bacteriilor Gram–negativ și PBP2 pentru bacteriile Gram–pozitiv). Este inhibată sinteza peptidoglicanului și formarea peretelui bacterian, cu liza celulelor. Este un antibiotic rezervat infecțiilor nosocomiale cu bacterii multirezistente.

Meropenemul este mai stabil față de dihidropeptidaza 1, de aceea se administrează fără cilastatină.

Ertapenemul, la fel ca și meropenemul, nu se asociază cu cilastatina, doarece este stabil față de dihidropeptidaza 1. Este foarte rezistent la acțiunea beta-lactamazelor. Nu toate tulpinile rezistente la carbapenemi sunt rezistente și la ertapenem. Este indicat în tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate, ale tegumentelor și structurilor tegumentare, în cazul pneumoniei și infecțiilor urinare complicate, toate la adulți.

67.4. Monobactamii și tribactamii

Monobactamii au un **nucleu beta–lactamic monociclic** care nu este condensat cu un alt nucleu. Spectrul lor antimicrobian este îngust, asemănător aminoglicozidelor. Sunt activi asupra bacililor Gram-negativ aerobi, inclusiv

față de *Pseudomonas,* și pe majoritatea celor care secretă betalactamaze. Nu au activitate împotriva microorganismelor Gram-pozitiv sau a anaerobilor.

Aztreonamul este analogul sintetic al unui antibiotic produs de *Chromobacterium violaceum.* Are acțiune bactericidă de tip degenerativ. Se fixează de proteinele receptoare (PBP, în special PBP3) ale bacililor Gram-negativ, cu împiedicarea sintezei peretelui bacterian. Este indicat în septicemii, infecții urinare, pelvine, intraabdominale și respiratorii cu bacili Gram-negativ, chiar rezistenți la alte antibiotice. Deoarece are un potențial imunogenic scăzut, poate constitui o alternativă a aminoglicozidelor, penicilinelor sau cefalosporinelor la bolnavii alergici la acestea. Prin folosirea abuzivă a aztreonamului, se pot dezvolta tulpini rezistente de *Pseudomonas aeruginosa.* Reacțiile adverse sunt minore, dar poate fi cauză de flebită și erupții cutanate. Se administrează doar parenteral, pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Tribactamii reprezintă o altă grupă de beta-lactamine, având o structură chimică alcătuită din trei nuclee condensate. Se află în curs de experimentare clinică.

Sanfetrinemul are spectru larg, fiind activ pe bacteriile Gram-pozitiv și Gram-negativ (inclusiv piocianic), aerobe și anaerobe. Este rezistent la acțiunea beta-lactamazelor, precum și a dihidropeptidazei 1 renale.

67.5. Aminoglicozidele

Aminoglicozidele sunt un grup de antibiotice bactericide obținute, la origine, din variate specii de *Streptomyces*, care prezintă caracteristici structurale, antimicrobiene, farmacologice și toxice asemănătoare. În funcție de specia din care au fost sintetizate, există 4 familii: familia **streptomicinei**, extrasă din *Streptomyces griseus* (a se vedea fig. nr. 67.5.1), care este capul de serie al clasei aminoglicozidelor, fiind prima descoperită (în 1944), familia **neomicinei,** extrasă din *Streptomyces fradiae*, familia **kanamicinei,** extrasă din *Streptomyces kanamyceticus* și familia **gentamicinei,** secretată de specia de actinomicete *Micromonospora,* izolată în 1969.

Toate aceste antibiotice sunt înrudite din punct de vedere chimic, fiind formate din două sau mai multe zaharuri (glicozide) aminate, și de aceea se mai numesc **aminoglicozide.**

Din familia **streptomicinei** a rămas în uz în prezent doar **streptomicina,** care este cea mai veche și mai bine studiată aminoglicozidă. Din familia **kanamicinei** fac parte **kanamicina, amikacina** și **tobramicina**, din familia **gentamicinei** fac parte **gentamicina, sisomicina** și **netilmicina,** iar din familia **neomicinei,** fac parte **neomicina, paromomicina, spectinomicina, ribostamicina** și **lividomicina.**

Dintre acestea, gentamicina, tobramicina și amikacina sunt cel mai frecvent folosite în prezent în administrare sistemică. Neomicina și kanamicina

se folosesc în special în aplicații topice sau pe cale orală, datorită toxicității lor sistemice ridicate.

Antibioticele aminoglicozidice au multe proprietăți comune:

În primul rând, la introducerea lor în terapeutică aveau cam același **spectru antimicrobian**: în special bacili Gram-negativ (*E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Proteus, Haemophilus*), bacilul tuberculozei (bacilul *Koch)*, dar și coci și bacili Gram-pozitiv. Ulterior, prin folosirea abuzivă a unora dintre ele, în special a streptomicinei, multe specii microbiene au devenit rezistente.

Ele **inhibă ireversibil sinteza proteică bacteriană**, având acțiune de tip **bactericid absolut.** După difuziunea prin canalele membranei externe, sunt transportate activ transmembranar printr-un proces dependent de oxigen. Acest transport activ este inhibat în condiții de scădere a pH-ului intracelular sau de anaerobioză și crescut de către antibioticele care inhibă formarea peretelui celular, așa cum sunt penicilinele, cefalosporinele și vancomicina. Așa se explică relațiile de sinergism dintre aceste antibiotice și aminoglicozid, precum și ineficacitatea acestora din urmă pe bacteriile anaerobe. Odată ajunse intracelular, aminoglicozidele se fixează ireversibil pe subunitatea ribozomală 30S, cu inhibarea sintezei proteinei bacteriene și moarte celulară.

Rezistența este încrucișată între aminoglicozidele din aceeași familie, dar de regulă, nu este încrucișată între familii. Spre exemplu, un microb rezistent la kanamicină este rezistent și la amikacină, dar poate să fie sensibil la gentamicină. Mecanismele principale prin care bacteriile dezvoltă rezistență la aminoglicozide sunt producția de enzime care inactivează aminoglicozidele (a se vedea fig. nr. 67.5.1.), reducerea capacității de pătrundere intracelulară a antibioticului prin modificări genetice ale proteinelor implicate în transportul acestuia precum și în menținerea gradientului electrochimic, sau alterarea proteinei receptoare de pe subunitatea ribozomală 30S.

Datorită moleculei polare, aminoglicozidele **nu se absorb** din tubul digestiv, dar nici nu sunt distruse local. De aceea, ele nu se administrează niciodată oral dacă se urmărește tratamentul unei infecții sistemice. Se pot administra oral, dar numai pentru tratament local, în diareele infecțioase, cu atât mai mult cu cât de regulă microbii care determină astfel de boli sunt sensibili la aminoglicozide. Iar dacă nu se absorb, nici nu vor determina reacții adverse. Dintre toate aminoglicozidele, se preferă pentru tratamentul diareelor neomicina, aminoglicozid care nu poate fi folosit sistemic din cauza toxicității sale foarte mari.

Pentru efecte sistemice **se administrează** pe cale intramusculară sau intravenoasă. Deoarece nu traversează bariera hematoencefalică, nu sunt active în meningite. Pentru a realiza nivele bactericide în LCR se administrează intratecal sau intraventricular. Se concentrează în cortexul renal, motiv pentru care pe lângă eficacitatea crescută în pielonefrite cu germeni sensibili au și o nefrotoxicitate ridicată.

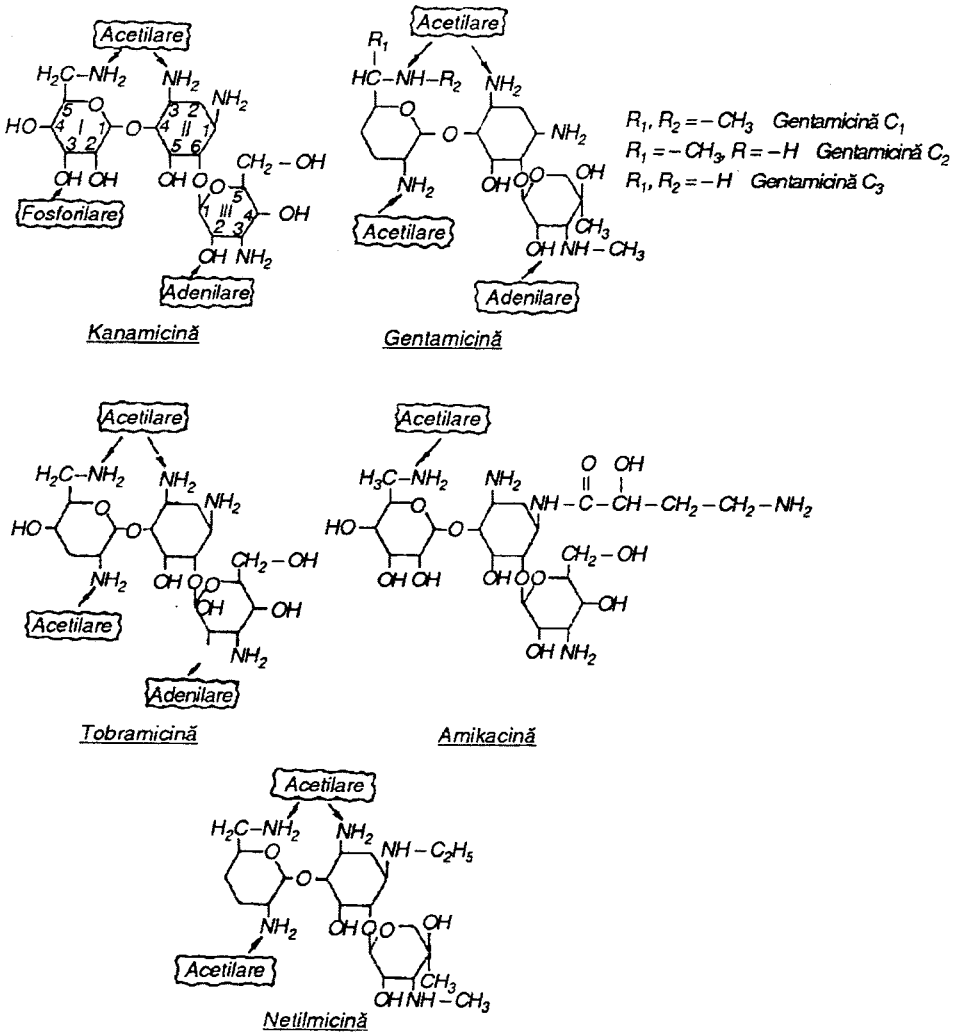


Fig. 67.5.1. – Structura chimică a unor aminoglicozide şi locul de acţiune a enzimelor bacteriene mediate plasmatice, care le pot inactiva prin acetilare, adenilare şi fosforilare.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Aminoglicozidele **se elimină** relativ greu din organism şi de aceea se administrează din 12 în 12 ore. Dozele depind de gravitatea infecţiei şi de sensibilitatea microbului cauzator, dar şi de familia de aminoglicozide. Astfel, pentru familiile streptomicinei şi kanamicinei, dozele medii sunt de 1 g la 12 ore, pentru familia gentamicinei, 40-80 mg la 12 ore, iar pentru neomicină 2-4 g pe zi (oral în 4 prize, una la 6 ore).

În caz de insuficienţă renală este necesară o ajustare a dozajului pentru evitarea acumulării lor şi deci a toxicităţii. Toate aminoglicozidele sunt **toxice**, în principal **ototoxice** şi **nefrotoxice**. Toxicitatea apare mai ales în cazul

terapiilor cu o durată de peste 5 zile, în doze mari, la vârstnici, la bolnavi cu afectare renală sau otică preexistentă.

Ototoxicitatea se referă la toxicitatea pentru nervul acustico-vestibular care transmite de la ureche la creier informații legate de auz (prin ramura acustică) și de echilibru (prin ramura vestibulară). Unele aminoglicozide afectează în primul rând ramura vestibulară. Astfel sunt streptomicina și gentamicina. Altele, ca neomicina, kanamicina și amikacina afectează în primul rând ramura acustică. Tobramicina nu are preferințe: afectează ambele ramuri la fel.

Toxicitatea asupra ramurii acustice se manifestă la început prin țiuituri în urechi, care sunt foarte ascuțite și foarte supărătoare. Dacă simptomul este sesizat și se oprește tratamentul, fenomenul dispare lent, într-un interval de timp cuprins între câteva zile și două săptămâni, dar fără urmări. Dacă se continuă tratamentul, apar modificări de percepție a sunetelor, la început sesizabile numai prin audiometrie, dar care pot merge până la surditate avansată.

Manifestările vestibulare debutează cu o puternică durere de cap, care durează 1-2 zile și este urmată imediat de un stadiu de labirintită acută, resimțită prin grețuri, vărsături, ameteli, care persistă 1-2 săptămâni. După acest stadiu, dacă se continuă tratamentul, urmează o liniște aparentă în cursul căreia au loc distrugeri lent progresive ale funcției vestibulare, care determină apariția de tulburări ale mersului, ale echilibrului, ale mișcărilor în general. Manifestările acestea se instalează în aproximativ 2 luni și sunt greu reversibile. La oprirea tratamentului funcțiile se refac în 12-18 luni, dar nu complet; pot persista ametelile, mai ales cu ochii închiși și dificultăți în efectuarea unor mișcări.

Afectarea renală poate fi, de asemenea, foarte importantă. Este comună tuturor aminoglicozidelor. Din păcate însă, patologia rinichiului este mai lipsită de simptome evidente și supărătoare pentru pacient. De aceea, în vederea supravegherii funcției renale, în cursul unui tratament îndelungat cu aminoglicozide este nevoie de controlul periodic al ureei și creatininei sanguine, indicatori fideli ai funcției rinichiului.

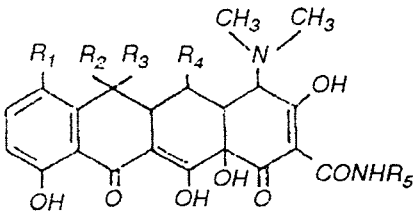
La doze mari aminoglicozidele pot provoca **bloc neuromuscular** (efect de tip curarizant) cu risc de paralizie respiratorie (apnee). Accidentul apare în special după aplicarea pe peritoneu, în timpul intervențiilor chirurgicale.

Aminoglicozidele sunt **indicate** în infecții cu germeni sensibili la antibioticele respective. Dintre aminoglicozide, cea mai compromisă, datorită folosirii abuzive, este streptomicina. Astăzi s-au selecționat foarte multe tulpini microbiene rezistente la acest antibiotic. Din fericire însă, bacilul Koch a rămas foarte sensibil la streptomicină. De aceea, antibioticul este în continuare un foarte bun antituberculos. Amikacina, gentamicina și tobramicina sunt încă foarte active asupra multor tulpini microbiene, în special Gram-negativ, și sunt indicate în infecții cu astfel de germeni. Se folosesc frecvent în asociere cu antibiotice beta-lactamice, pentru extinderea spectrului antibacterian și pentru sinergismul farmacodinamic dintre ele, discutat anterior.

Neomicina este cea mai toxică dintre aminoglicozide și de aceea se folosește oral, în diareea infecțioasă cu germeni sensibili sau în aplicații locale pe tegumente și mucoase.

67.6. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunt un grup mai mare de antibiotice cu o structură de bază comună, reprezentată de un nucleu naftacencarboxamidic cu patru cicluri care prezintă diferiți radicali, rezultând mai mulți compuși care aparțin acestei clase (a se vedea fig.nr.67.6.1.).



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Tetraciclină	$-H$	$-CH_3$	$-OH$	$-H$	$-H$
Oxitetraciclină	$-H$	$-CH_3$	$-OH$	$-OH$	$-H$
Clortetraciclină	$-Cl$	$-CH_3$	$-OH$	$-H$	$-H$
Rolitetraciclină	$-H$	$-CH_3$	$-OH$	$-H$	$-CH_2-N$
Demeclociclină	$-Cl$	$-H$	$-OH$	$-H$	$-H$
Doxiciclină	$-H$	$-CH_3$	$-H$	$-OH$	$-H$
Minociclină	$-N(CH_3)_2$	$-H$	$-H$	$-H$	$-H$

Fig. 67.6.1. – Structura chimică a antibioticelor din grupa tetraciclinei.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Primul compus din această grupă a fost **clortetraciclina** produsă de *Streptomyces aureofaciens* şi introdusă în terapeutică în 1948. Doi ani mai târziu a fost introdusă **oxitetraciclina** produsă de *Streptomyces rimosus.* Stabilirea structurii chimice a celor două substanțe a făcut posibilă apariția prin semisinteză a celui mai folosit compus al acestei clase: **tetraciclina.**

Începând cu 1957, la structura chimică a tetraciclinelor s-a lucrat foarte mult şi au apărut o serie de compuşi perfecționați, cunoscuți sub numele de tetracicline din generația a II-a: **demeclociclina** apărută în 1959, **metaciclina** în 1961, **doxiciclina** în 1966, **minociclina şi rolitetraciclina** în 1972.

Toate tetraciclinele acționează **bacteriostatic, inhibând sinteza proteinelor bacteriene** prin legare reversibilă de subunitatea ribozomală 30S a bacteriilor. Tetraciclinele pot inhiba sinteza proteică şi la nivelul celulelor organismului gazdă, dar existența unui mecanism de eflux activ al antibioticului previne acumularea sa intracelulară. Inițial spectrul lor de activitate antibacteriană era larg, fiind active pe bacterii Gram-pozitiv şi Gram-negativ aerobe şi anaerobe, precum şi pe aşa-zişii germeni de tranziție (chlamydii,

mycoplasme, rickettsii, spirochete). Prin folosirea abuzivă, nu totdeauna raţională s-au selecţionat multe tulpini microbiene rezistente la aceste antibiotice. Rezistenţa la tetracicline este încrucişată – un microb rezistent la o tetraciclină este rezistent şi la celelalte, chiar din generaţia a II-a. Chlamydiile, rickettsiile şi mycoplasmele au rămas în continuare sensibile. Faptul este cu atât mai important cu cât împotriva acestor microbi nu există foarte multe mijloace de tratament.

Deoarece tetraciclinele au o bună penetraţie intracelulară, sunt de ales în infecţiile cu bacterii intracelulare (*Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia*). De asemenea sunt eficiente în bruceloză (*Brucella*), febră recurentă (*Borelia recurrentis*), holeră (*Vibrio cholerae)*, tularemie (*Francisella tularensis*). Sunt avantajoase în pneumoniile atipice produse de *Chlamydia, Coxiella, Francisella, Mycoplasma, Legionella*. Pot fi utilizate cu succes în tratamentul diferitelor forme de acnee. De asemenea, pot fi utile în episoadele acute ale bronşitelor cronice, în sifilis (ca alternativă a penicilinelor la bolnavii alergici la acestea), actinomicoză, antrax, infecţii cu *Yersinina*, *Listeria*, în nocardioză, dizenterie, angina Vincent. Pot fi utilizate în asociaţie cu alte antibiotice pentru eradicarea purtătorilor de *Helicobacter pylori*, care asociază frecvent ulcer gastric sau duodenal.

Rezistenţa bacteriană la tetracicline se instalează lent şi este mediată plasmidic. Mecanismul cel mai important de apariţie a rezistenţei este creşterea activităţii unei pompe care transportă activ tetraciclină în exteriorul celulei bacteriene, cu reducerea astfel a concentraţiei sale intracelulare. Pompa proteică este codificată la nivelul unei plasmide şi se transmite interbacterian prin transducţie sau conjugare.

Profilul farmacocinetic diferă în funcţie de substanţa activă. Astfel, tetraciclinele clasice (tetraciclină, oxitetraciclină) se absorb în proporţie de 70% în stomac, duoden şi în prima parte a intestinului subţire. **Absorbţia** lor este scăzută în caz de hipoaciditate gastrică, în prezenţa alimentelor (mai ales a produselor lactate), precum şi a medicamentelor ce conţin cationi bivalenţi şi trivalenţi (calciu, magneziu, fier, aluminiu). Cu aceste substanţe tetraciclinele formează **chelaţi neabsorbabili**. O parte din cantitatea de tetraciclină administrată oral rămâne în lumenul intestinal şi modifică flora bacteriană saprofită, fapt ce poate determina frecvent dismicrobisme intestinale. Doxiciclina şi minociclina, tetracicline de generaţia a II-a, au o biodisponibilitate superioară, de aproximativ 95%, după administrare orală. Ca atare, în comparaţie cu tetraciclinele clasice, nu perturbă atât de accentuat flora intestinală, dar nici nu sunt utile în diareea infecţioasă, cum este uneori tetraciclina.

Tetraciclinele se acumulează în oase şi în dinţi şi realizează concentraţii mari în lapte, datorită proprietăţii lor de chelare a calciului. Ele realizează în bilă concentraţii de 10 ori mai mari decât cele serice. O parte din substanţa activă ajunsă în bilă este reabsorbită intestinal (circuit entero–hepatic), fapt ce contribuie la menţinerea pentru o perioadă mai lungă de timp a unor niveluri

plasmatice crescute. În plus, tetraciclinele realizează concentrații mari în organele genitale masculine și feminine, în plamâni, spută și salivă, iar minociclina difuzează bine în lichidul cefalorahidian, fapt ce o poate face utilă pentru eradicarea statusului de purtător cronic de meningococ.

Tetraciclinele clasice se elimină în proporție de 50% pe cale renală și 40% prin fecale. Spre deosebire de acestea doxiciclina nu se elimină nici pe cale hepatică nici renală, ci se elimină lent prin retrodifuzie la nivelul colonului sub formă de chelați inactivi, fără să influențeze semnificativ flora bacteriană intestinală. Ea nu se acumulează semnificativ în insuficiența hepatică și renală. Durata de acțiune este relativ scurtă pentru tetraciclinele clasice (T½ - 8 ore) și mai lungă pentru doxiciclină și minociclină (T½ - 18 ore) ceea ce permite administrarea acestora din urmă într-o singură doză zilnică.

Tetraciclinele se **administrează** de regulă pe cale orală, mai rar parenteral. Aplicarea locală trebuie evitată, datorită riscului sensibilizării.

Aceste antibiotice provoacă numeroase **reacții adverse**. Una dintre cele mai frecvente este acumularea în dinți și în oase, datorită afinității lor remarcabile pentru ionul de calciu. Faptul este foarte important la copii, putând produce colorarea dinților în galben-brun. Acumularea în oase poate conduce la inhibarea creșterii în lungime. Deci, în nici un caz nu se vor administra tetracicline la copiii sub 7 ani sau la gravide, mai ales în ultimul trimestru de sarcină, când începe formarea mugurilor dentari și a oaselor.

Tetracliclinele administrate oral sunt iritante ale tubului digestiv, putând fi cauză de jenă sau chiar de durere epigastrică, greață, vărsături. Se recomandă în aceste cazuri administrarea de lapte, iaurt sau medicamente antiacide gastrice. Dar atât preparatele din lapte cât și toate antiacidele conțin ioni metalici care vor inactiva tetraciclina, deci ingestia de produse lactate sau administrarea de antiacide se va face la distanță de priza de tetraciclină fără să se modifice însă ritmul corect de administrare a tetraciclinei, din 6 în 6 ore. Uneori, iritația poate fi atât de puternică încât să producă diaree. Este foarte important de diferențiat această diaree de iritație, care cedează la micșorarea dozei sau la oprirea tratamentului, de o altă diaree gravă, cunoscută sub numele de colită pseudomembranoasă, care este de origine dismicrobiană. Tetraciclinele distrug flora microbiană normală și în locul ei intestinul este populat cu un microb patogen, rezistent la tetracicline dar și la alte antibiotice, numit *Clostridium difficile*. De asemenea, pot prolifera colonii de Candida albicans precum și alți germeni saprofiți.

Tetraciclinele pot fi de asemenea toxice pentru ficat, mai ales dacă sunt administrate în doze mari. Se impune astfel prudență la bolnavii hepatici și renali, atât din cauza toxicității asupra unui organ deja bolnav, cât și din cauza riscului de acumulare, deoarece tetraciclinele (cu excepția doxiciclinei) se elimină din organism atât pe cale renală cât și prin metabolizare hepatică.

Preparatele vechi de tetraciclină trebuie aruncate, ele putând fi cauza unei boli grave de rinichi, cunoscută sub numele de sindrom Fanconi (tubulopatie proximală) care se manifestă prin greață, vărsături, eliminarea

unor mari cantități de apă prin urină și sete intensă, cu ingerarea unor cantități de apă corespunzătoare celor eliminate. La examenul de laborator al urinii se constată pierderi mari de aminoacizi, proteine și glucoză, elemente prețioase pentru economia generală a organismului. La oprirea tratamentului simptomatologia dispare în aproximativ o lună.

În plus, tetraciclinele de generația a II-a pot provoca reacții fototoxice, deci bolnavul trebuie să evite expunerea la soare în timpul tratamentului.

67.7. Cloramfenicolul

Cloramfenicolul este un antibiotic produs de *Streptomyces venezuelae*, realizat actualmente prin sinteză. Structura chimică cuprinde gruparea 2-dicloroacetamido, grupare care este esențială pentru activitatea antibacteriană (a se vedea fig. nr. 67.7.1).

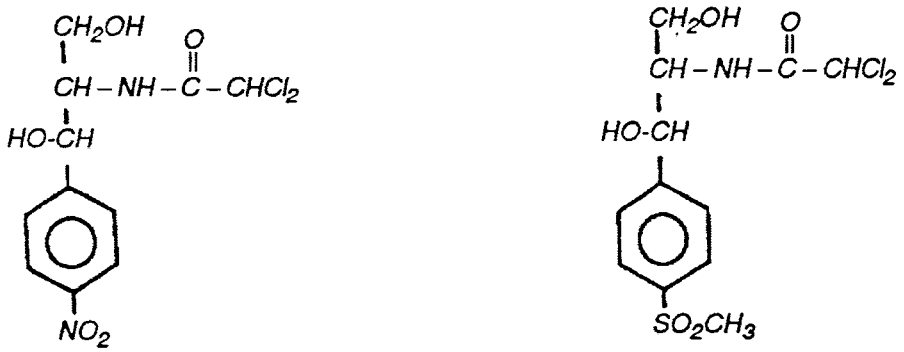


Fig. 67.7.1. – Structura chimică a cloramfenicolului și tiamfenicolului.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Spectrul antibacterian este larg, asemănător tetraciclinelor, și cuprinde germeni Gram-pozitiv, Gram-negativ, mycoplasme, rickettsii. Este foarte activ față de germenii anaerobi, inclusiv *B. fragilis*. Cloramfenicolul nu este eficace în condiții clinice pe *Chlamydii* și pe *Pseudomonas aeruginosa*.

Cloramfenicolul acționează **bacteriostastic** prin **inhibarea sintezei proteinelor microbiene** datorită fixării pe subunitatea **50S** a ribozomilor bacterieni, cu interferarea formării de noi lanțuri peptidice. Față de *H. influenzae, N. meningitidis* și *Bacteroides* cloramfenicolul poate avea efect bactericid.

Rezistența la cloramfenicol, care a apărut prin folosire îndelungată, este mediată plasmidic și se datorează în principal producției de acetiltransferază, o enzimă bacteriană ce inactivează antibioticul.

Cloramfenicolul are o **cinetică avantajoasă**, absorbindu-se rapid după administrarea orală, în proporție de 75-90%. Spre deosebire de majoritatea medicamentelor, care în urma absorbției trec în sânge, cloramfenicolul trece mai întâi în limfă și se concentrează foarte mult în vasele limfatice și în ganglionii limfatici și abia după aceea ajunge în sânge. Faptul este de o mare importanță în febra tifoidă. Boala este produsă de o bacterie numită *Salmonella typhi*, care se multiplică tocmai în ganglionii limfatici, locul în care cloramfenicolul se concentrează bine. Deci medicamentul este deosebit de activ în această boală. **Distribuția** tisulară este foarte bună datorită liposolubilității moleculei sale. Trece ușor în sistemul nervos central și în lichidul cefalorahidian (LCR), unde realizează concentrații comparabile cu cele plasmatice. Este **inactivat** prin glucuronoconjugare hepatică, cu riscul creșterii nivelului său plasmatic în afecțiunile hepatice grave precum și la bolnavi cu imaturitate hepatică. Prin urină se elimină în proporție de 90% sub formă inactivă și doar un procent mic sub formă activă. Deci cloramfenicolul este inactiv în infecțiile urinare chiar dacă acestea sunt produse de microbi asupra cărora este activ pe antibiogramă.

Cloramfenicolul se administrează în principal pe cale **orală**, în doze fracționate, pe o durată maximă de 14 zile. **Cloramfenicolul palmitat**, un ester insolubil care este hidrolizat la nivel intestinal în forma activă, este avantajos la copii. **Cloramfenicolul sodiu succinat** se introduce **intravenos**. Există și preparate **topice**, pentru tegumente și mucoase, care conțin cloramfenicol 1%.

Utilizarea clinică este mult limitată în prezent datorită **toxicității sale mari** și a faptului că s-au selecționat multe bacterii rezistente. Este de menționat totuși că rezistența la cloramfenicol nu este de tip încrucișat, nici cu tetraciclinele, nici cu alte antibiotice. El are avantajul activității asupra unor germeni rezistenți la alte antibiotice și al penetrației bune în multe țesuturi, în special în meninge și creier. Se alege în **infecții grave**, în care sensibilitatea agentului cauzal și/sau localizarea sa nu permit alte opțiuni terapeutice. Astfel, este de ales în febră tifoidă și în alte salmoneloze, în meningitele cu *Haemophyllus influenzae*, în abcesele cerebrale și encefalitele bacteriene, în special cu bacterii anaerobe (pentru că pătrunde foarte bine în LCR), în septicemiile de origine abdominală sau genitală (în special cu bacterii anaerobe Gram-negativ).

Reacțiile adverse cele mai importante și de temut sunt cele **hematologice**. Complicația cea mai gravă este anemia aplastică, cu leucopenie și agranulocitoză, cu evoluție frecvent ireversibilă. Patogenia sa este probabil idiosincrazică, fenomenele fiind independente de doză și putându-se dezvolta chiar după un timp de la terminarea tratamentului. Există și accidente hematopoietice benigne, de natură toxică, dependente de doză, manifestate prin anemie, leucopenie și trombocitopenie, efect datorat probabil inhibării sintezei proteinelor mitocondriale la nivelul celulelor hematopoietice. Altă reacție adversă foarte gravă, frecvent mortală, este **„sindromul cenușiu"**, care

apare la nou-născuți, cel mai adesea după 4 zile de tratament, în condițiile administrării unor doze mari de cloramfenicol. Se manifestă prin anorexie, vomă, diaree, deshidratare, cianoză, letargie. Cauza este legată pe de o parte de incapacitatea ficatului nou-născutului de a inactiva cloramfenicolul prin glururonoconjugare, iar pe de altă parte datorită eliminării renale reduse a formei neconjugate. Alte reacții adverse semnalate sunt cele de la nivel digestiv manifestate prin greață, vomă, diaree. La bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază cloramfenicolul poate produce **anemie hemolitică severă**. Mai pot apărea complicații neuro-psihice de ordin toxic.

Aceste reacții adverse, deşi rare, sunt atât de grave încât au compromis într-o oarecare măsură medicamentul. Astăzi, acesta se utilizează numai în anumite situații clinice cu prudență.

Tiamfenicolul, analog al cloramfenicolului, realizează concentrații superioare la nivel biliar şi urinar. Se administrează parenteral.

67.8. Macrolidele antibacteriene

Familia macrolidelor are drept „cap de serie" **eritromicina**, produsă de *Streptomyces erythreus*. Posedă un inel lactonic alifatic de dimensiuni mari, de aceea se numesc macrolide (a se vedea fig. nr. 67.8.1).

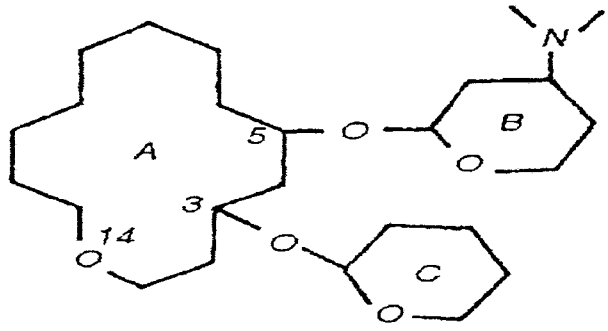


Fig. 67.8.1. – Reprezentarea schematică a structurii eritromicinei: A = inel lactonic (macrolidic), B = inel aminoglucidic, C = inel glucidic.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Unele macrolide au proprietăți **antibacteriene**, altele **antifungice** (macrolide polienice). În ultimii ani s-a introdus în terapeutică un număr mare de macrolide de semisinteză ca **roxitromicina, claritromicina, josamicina**. Compuşii înrudiți chimic cu macrolidele sunt **azalidele** (**azitromicina,** care conține un grup aminometil la inelul lactonic) şi **sinergistinele (pristinamicina).** Acestea din urmă sunt alcătuite din două molecule, fiecare cu activitate antibacteriană proprie de tip bacteriostatic, asocierea lor fiind sinergică, cu efect bactericid.

Spectrul antibacterian al macrolidelor este **îngust**, de tip penicilinic, cuprinzând îndeosebi bacterii Gram-pozitiv aerobe (streptococ, pneumococ, bacilul tetanic, bacilul cărbunos, *Treponema pallidum),* coci Gram-negativ aerobi, bacterii anaerobe. În plus, macrolidele sunt active şi pe microbi rezistenţi la peniciline (*Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori).* Sunt active şi pe stafilococi, deoarece nu sunt distruse de penicilinază.

Eritromicina, ca şi celelalte macrolide, **are proprietăţi bacteriostatice sau bactericide**, în funcţie de concentraţia antibioticului şi de specia microbiană. Este activă şi faţă de germenii intracelulari, realizând concentraţii mari în macrofage şi leucocitele polinucleare. Acţiunea este optimă la un pH alcalin, când predomină forma neionizată. **Se fixează reversibil pe subunitatea ribozomială 50S** şi împiedică sinteza proteinelor bacteriene. Procesul de fixare este competitiv pentru eritromicină, clindamicină şi cloramfenicol, fapt ce poate determina interacţiuni antagonice.

Eritromicina are o biodisponibilitate relativ mică după administrarea **orală**, care este redusă de prezenţa alimentelor. **Eritromicina stearat, propionat** şi **estolat** sunt preparate stabile faţă de acidul clorhidric din stomac. Eritromicina se **elimină** prin bilă şi fecale, în concentraţii mari.

Se administrează oral, sub formă de drajeuri enterosolubile, într-o doză variabilă, la adult, între 1 şi 2 g pe zi, fracţionat la 6 ore. **Eritromicina lactobionat** şi **eritromicina gluceptat** se pot introduce pe cale intravenoasă.

Eritromicina reprezintă antibioticul de **primă alegere** în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, în tratamentul bolii legionarilor (legionelloza), al pneumoniei cu *Chlamydia trachomatis* la sugar, al formelor grave de enterocolită cu *Campylobacter jejuni*, în difterie, tuse convulsivă, eritrasmă. Este indicată ca o **alternativă a penicilinei, la pacienţii alergici** la aceasta din urmă, care suferă de infecţii streptococice, pneumococice, stafilococice usoare, antrax, actinomicoză, sifilis recent, infecţii cu *Listeria monocytogenes.* Dacă se poate administra o penicilină, aceasta este de preferat eritromicinei deoarece penicilinele sunt bactericide, iar eritromicina poate fi mai frecvent cauză de reacţii adverse. Este eficace topic în terapia acneei vulgare.

Reacţiile adverse cele mai frecvente sunt fenomenele iritative digestive. Preparatele orale sunt deseori cauză de disconfort epigastric, care poate merge până la dureri foarte intense. Dacă se administrează intramuscular, injecţia este foarte dureroasă şi durerea la locul injecţiei poate persista câteva ore. Dacă se administrează intravenos poate fi cauză de tromboze. Administrarea intravenoasă de doze mari de eritromicină poate afecta tranzitoriu auzul. Cea mai severă reacţie adversă pe care o poate produce eritromicina este hepatita colestatică, dar aceasta apare foarte rar. Boala începe în general după 10-20 de zile de tratament şi debutează cu greţuri, vărsături şi crampe abdominale. Poate mima o colecistită acută şi au fost semnalate cazuri când bolnavii au fost operaţi din greşeală de diagnostic. Dacă se efectuează un examen radiologic al colecistului (colecistografie) nu se evidenţiază nimic patologic. Boala este a ficatului şi se poate demonstra foarte clar prin puncţie-biopsie hepatică. Dar

nu este necesară această manevră pentru că, la fel ca multe reacții de hipersensibilizare, oprirea tratamentului conduce la dispariția completă a simptomatologiei în numai câteva zile.

Ca și penicilinele, eritromicina poate produce uneori fenomene alergice. Dar acestea apar mult mai rar decât la peniciline și sunt mult mai puțin severe fiind manifestate prin febră, erupții cutanate, care dispar repede după oprirea tratamentului.

Eritromicina poate prezenta **interacțiuni medicamentoase** semnificative clinic prin faptul că **inhibă citocromul P450** și diminuă procesul de metabolizare al unor medicamente asociate, cu creșterea concentrației lor plasmatice (teofilină, cafeină, anticoagulante orale, digoxină, ergotamină, carbamazepină, triazolam). În asociere cu ergotamina și cu alte substanțe vasoconstrictoare, poate provoca ischemii grave. Asocierea cu terfenadina sau astemizolul (antihistaminice anti-H_1) poate cauza uneori aritmii grave, în special torsada vârfurilor.

Celelalte antibiotice macrolidice prezintă, în general, proprietăți asemănătoare eritromicinei.

Roxitromicina și **claritromicina** au un profil farmacologic superior datorită penetrabilității ridicate în macrofage și leucocite, fapt ce le crește eficacitatea în infecțiile cu *Legionella* sau *Chlamydia*. Au avantajul unei biodisponibilități superioare eritromicinei după administrarea orală și a unui timp de înjumătățire mai lung, fapt ce le permite administrarea în două doze zilnice. În plus, sunt mai puțin iritante gastric în comparație cu eritromicina. Totuși, speciile de streptococi și stafilococi rezistente la eritromicină sunt rezistente și la aceste două macrolide de sinteză. O altă indicație a claritromicinei o reprezintă terapia de eradicare a infecțiilor cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal. Schemele folosite variază de obicei, asociindu-se unul sau mai multe chimioterapice antibacteriene cu antisecretorii gastrice.

Josamicina este asemănătoare eritromicinei, având o biodisponibilitate superioară după administrare orală.

Azitromicina este mai activă decât eritromicina față de chlamydii (în uretrita cu *Chlamydia* poate fi suficientă o doza unică de 1 g),față de *H.influenzae*, *Legionella*, *Neisseria*, *Bordetella*, *Salmonella*. Este mai puțin activă față de stafilococi și streptococi. Are o biodisponibilitate bună după administrarea orală, redusă însă de alimentele administrate concomitent. Antiacidele îi întârzie absorbția și reduc nivelul concentrațiilor serice maxime. Se acumulează în țesuturi și în macrofage, de unde este eliberată lent (timpul de înjumătățire tisular este de 60 de ore). Raportul dintre concentrația tisulară și cea plasmatică este aproximativ 80 (7,3 pentru eritromicină). Aceste proprietăți farmacocinetice permit administrarea sa într-o singură priză și scurtarea duratei tratamentului. Se elimină în totalitate prin bilă și doar într-o proporție mică urinar. Nu afectează funcția sistemului enzimatic al citocromului P450. Schemele de tratament sunt variabile ca dozaj și durată în funcție de

etiologia şi gravitatea infecţiei. Reacţiile adverse care pot apărea sunt reprezentate de cefalee, ameţeli, creşterea enzimelor hepatice, icter colestatic, eritem cutanat sau angioedem.

67.9. Antibioticele lincosamidice

Lincosamidele sunt reprezentate de **lincomicină** şi **clindamicină**. Lincomicina este un antibiotic sintetizat de *Streptomyces lincolnensis*, iar clindamicina este un derivat al acesteia. Deşi structural diferite faţă de eritromicină (a se vedea fig. nr.67.9.1), ele au activitate similară acesteia, acţionând **bacteriostatic** prin **inhibarea sintezei proteice bacteriene** după legare pe subunitatea ribozomală 50S pe un situs comun cu eritromicina.

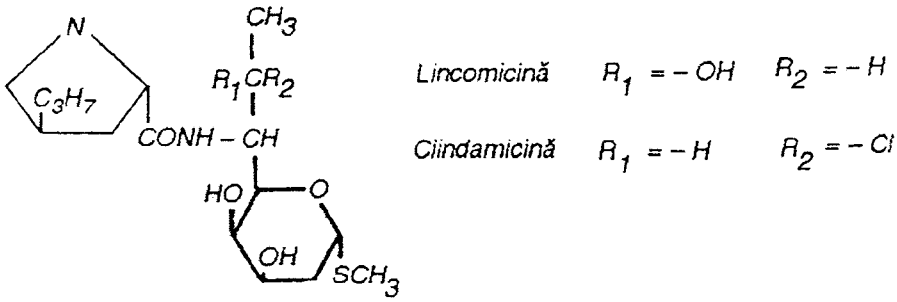


Fig. 67.9.1. – Structura chimică a lincomicinei şi clindamicinei.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Ca atare, lincosamidele, eritromicina, dar şi cloramfenicolul pot intra în competiţie pentru acest situs de fixare, deci nu se vor asocia. În plus, rezistenţa la lincosamide este încrucişată cu cea la eritromicină.

Lincomicina are o toxicitate crescută, de aceea utilizarea ei este limitată în prezent.

Clindamicina este indicată **pe cale orală** sau **injectabilă,** în special în tratamentul infecţiilor severe cu germeni anaerobi, Gram-pozitiv şi Gram-negativ, în special cu *Bacteroides fragilis*. Deşi este activă pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitiv, clindamicina trebuie considerată un antibiotic de rezervă deoarece favorizează suprainfecţia cu tulpini de *Clostridium difficile*, dezvoltând o colită pseudo-membranoasă gravă. Aceasta se poate trata cu vancomicină sau metronidazol.

67.10. Antibioticele glicopeptidice

Glicopeptidele sunt reprezentate de **vancomicină** şi **teicoplanină**. Vancomicina este un antibiotic produs de *Streptococcus orientalis*.

Au un **spectru antibacterian îngust** fiind active faţă de bacteriile Gram-pozitiv. Au **efect bactericid de tip degenerativ**, printr-un mecanism

asemănător antibioticelor beta-lactamice. Ele inhibă sinteza peptidoglicanilor şi a fosfolipidelor, împiedicând consolidarea peretelui celulelor bacteriene. Sunt active şi faţă de protoplaşti, cărora le alterează membrana citoplasmatică.

Sunt indicate în infecţiile grave cu stafilococi rezistenţi la alte antibiotice, cu pneumococi rezistenţi la peniciline şi cefalosporine, precum şi în asociere cu aminoglicozidele în infecţiile cu enterococi. Sunt de ales în infecţiile grave cu germeni Gram-pozitiv la bolnavii cu alergie la antibioticele beta-lactamice.

Vancomicina este o glicopeptidă cu masă moleculară mare. Spectrul ei de acţiune cuprinde numai bacterii Gram-pozitiv aerobe. Se poate administra fie oral fie se injectează intravenos (pentru efectele sistemice). Pe lângă indicaţiile menţionate anterior, poate fi administrată oral în colita pseudo-membranoasă cu *Clostridium difficile*. Vancomicina trebuie considerată ca un antibiotic de rezervă, cu indicaţii stricte, datorită riscului dezvoltării de tulpini rezistente. Astfel, enterococii rezistenţi la vancomicină sunt frecvent rezistenţi şi la multe alte antibiotice, fapt ce reprezintă o problemă gravă de terapie a acestor infecţii.

Are efect iritant local, putând determina flebite la locul injectării. Injectarea prea rapidă a vancomicinei poate provoca o reacţie anafilactică trecătoare, denumită „sindromul omului roşu" datorită eliberării de histamină printr-un mecanism non-alergic. Este ototoxică şi nefrotoxică.

Teicoplanina este un glicopeptid cu acţiune similară vancomicinei dar cu o potenţă ceva mai mare. Se administrează doar injectabil. Are un timp de înjumătăţire lung (45-70 ore) ceea ce îi permite administrarea într-o doză unică zilnică.

67.11. Antibioticele polipeptidice

Sunt **polipeptide ciclice** produse de diferiţi bacili (*Bacillus polymyxa*, respectiv *Bacillus subtilis*).Datorită toxicităţii mari este limitată mult folosirea lor pe cale generală, polipeptidele fiind destinate în principal uzului topic.

Polimixinele sunt active pe bacili Gram-negativ pe care acţionează **bactericid absolut** prin alterarea marcată a membranei lor citoplasmatice printr-un mecanism asemănător detergenţilor cationici.

Polimixina B sulfat se poate administra oral (în care caz absorbţia este limitată), local în soluţii sau unguente, în concentraţii de 10000 – 100000 U.I./ml sau injectabil. Pentru aplicaţii locale este condiţionată, de obicei, în forme farmaceutice în asociere cu bacitracina şi/sau neomicina, fiind indicată pentru tratamentul diferitelor infecţii oculare sau cutanate. Administrarea orală este utilă în dispepsiile colibacilare la sugari şi copii, iar utilizarea sistemică este rezervată infecţiilor severe cu bacili Gram-negativ sensibili – *Enterobacteriacee, Pseudomonas aeruginosa*. Provoacă multiple reacţii adverse de tip toxic, fiind nefro- şi neurotoxică, iar la doze mari poate determina paralizia musculaturii striate, cu oprirea respiraţiei. După aplicaţii

locale nu determină practic hipersensibilitate, deci această cale de administrare este foarte avantajoasă.

Polimixina E (colistina) acționează similar cu polimixina B, având aceleași indicații și în general, aceleași reacții adverse de tip toxic. Este ceva mai bine suportată decât polimixina B. Se administrează oral dacă se urmăresc efecte locale la nivel intestinal. Se poate administra injectabil i.m. sau i.v., dar cel mai frecvent se aplică local pe tegumente sau pe mucoase.

Bacitracina și **gramicidina** sunt antibiotice polipeptidice active pe majoritatea bacteriilor Gram–pozitiv (inclusiv bacilii tetanic și difteric), precum și pe *Treponema pallidum,* pe gonococ, meningococ și coci anaerobi. Au acțiune de tip **bactericid degenerativ**, prin împiedicarea formării peretelui bacterian. Nu se folosesc pe cale sistemică, datorită nefrotoxicității mari, ci doar în aplicații locale pentru afecțiuni oftalmologice sau cutanate, în asociere cu neomicina și/sau cu polimixina. Pot provoca reacții alergice locale.

67.12. Chimioterapicele antituberculoase

Antibioticele și chimioterapicele antituberculoase cuprind mai multe substanțe cu structură chimică diferită care acționează **bactericid** sau **bacteriostatic** asupra *Mycobacterium tuberculosis* și a unor micobacterii atipice. Tratamentul antituberculos **asociază** obligatoriu mai multe chimioterapice și este îndelungat, deoarece tuberculoza este o boală cronică, bacilii tuberculoși sunt situați în majoritate intracelular și în regiuni greu accesibile, au perioade de inactivitate metabolică, dezvoltă repede rezistență și se prezintă uneori sub forme atipice puțin vulnerabile la atacul antibiotic. Există două tipuri de chimioterapice antituberculoase: **majore**, primare sau de primă alegere reprezentate **prin izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă** și **streptomicină** și **minore,** secundare sau de rezervă, reprezentate de **etionamidă, protionamidă, acid aminosalicilic, cicloserină, capreomicină, kanamicină, amikacină, ansamicină, ofloxacină, ciprofloxacină** și **levofloxacină**. Acestea din urmă sunt indicate în situația în care bacilii sunt rezistenți la antituberculoase majore sau când bolnavii sunt intoleranți la acestea.

Tuberculoza se tratează, în funcție de forma clinică, după regimuri speciale prezentate în Programul National Antituberculos, într-un sistem strict supravegheat, cu administrarea medicației sub directa observare a personalului medico–sanitar. **Chimioterapia inițială** prevede două regimuri diferite, în funcție de forma clinică, ce asociază trei sau patru chimioterapice (izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă ± streptomicină sau etambutol) pe o durată variabilă de timp, între 6 și 9 luni. În primele două luni, tratamentul se administrează zilnic (7/7), iar în următoarele luni, trei zile pe săptămână (3/7), în general cu două chimioterapice (izoniazidă și rifampicină) (a se vedea tabelul nr. 67.12).

Tabelul nr. 67.12.

Regimuri de tratament al tuberculozei prevăzute de Programul Naţional Antituberculos *(Ministerul Sănătăţii,* Ordin nr. 733/1997 privind aprobarea Programului Naţional de Control al Tuberculozei, Bucureşti, 1997)*

Chimioterapie iniţială

Regim I

Pentru formele contagioase de tuberculoză pulmonară şi toate formele grave de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară; durata tratamentului 6-7 luni

Primele 2 luni (sau 3 luni pentru frotiu pozitiv la 2 luni): I + R + P + S; 6/7 sau 7/7

Următoarele 4 luni (6 luni pentru tratament incomplet sau evoluţie proastă): I + R; 3/7

Regim II

Pentru formele negative şi formele uşoare de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară durata tratamentului 4-6 luni

Primele 2 luni: I + R + P; 6/7 sau 7/7

Următoarele 2-4 luni: I R; 3/7

Retratament

În caz de recăderi sau eşecuri ale chimioterapiei iniţiale; durata 8 luni

Primele 2 luni: I + R + P + S + E

Luna a 3-a: I + R + P + E

Următoarele 5 luni: I + R + E

Dozele recomandate (între paranteze doza maximă); pentru S şi E doza se reduce cu 25% în insuficienţa renală şi la vârstnici

	6/7 sau 7/7	*3/7*
I:	5 mg/kg (300 mg);	10 mg/kg (600 mg)
R:	10 mg/kg (600 mg);	10 mg/kg (600 mg)
P:	30 mg/kg (2 g);	40 mg/kg (2,5 g)
S:	20 mg/kg (1 g);	20 mg/kg (1 g)
E:	25 mg/kg (1,5 g);	30 mg/kg (2 g).

* I notează izoniazida, R - rifampicina, P - pirazinamida, S - streptomicina, E - etambutolul, 3/7, 6/7, 7/7 notează administrarea medicaţiei 3 zile/săptămână, 6 zile/săptămână, respectiv 7 zile/săptămână.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

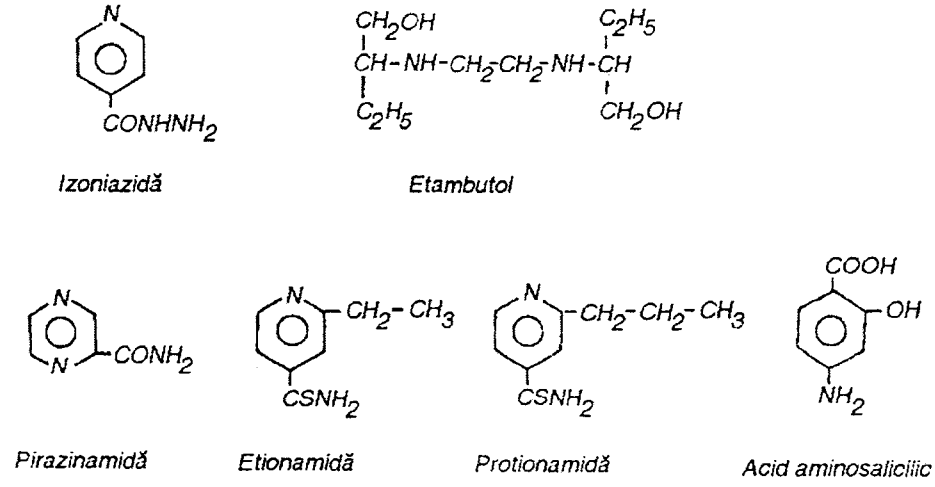
Retratamentul este necesar în caz de recăderi sau eşec al chimioterapiei iniţiale, pe o perioadă de 8 luni. Proporţia globală de vindecări, după aceste scheme moderne, este de 90–95%. Profilaxia tuberculozei active se face prin administrarea unică de izoniazidă la persoanele cu risc mare.

Cele mai active antituberculoase sunt izoniazida şi rifampicina. Asocierea streptomicinei sau a etambutolului în schemele polichimioterapice nu aduce beneficii substanţiale de activitate antimicrobiană sau de reducere a duratei tratamentului, dar întârzie instalarea rezistenţei la celelalte chimioterapice.

67.12.1. Chimioterapicele antituberculoase majore

Izoniazida (HIN) este hidrazida acidului izonicotinic având o structură similară piridoxinei (vitamina B6) - (a se vedea fig. nr. 67.12.1.1) şi o acţiune **micobactericidă** selectivă şi intensă, pe bacili intra şi extracelulari aflaţi în diviziune. Acţionează prin **inhibarea sintezei unor acizi graşi** cu lanţ lung (acizi micolici), precursori ai acidului izonicotinic, componenta esenţială a

peretelui micobacteriilor. Izoniazida este un prodrog, fiind activată de KatG, o peroxidază micobacteriană. Datorită frecvenței mari de apariție a bacililor rezistenți în condițiile tratamentului unic cu izoniazidă, aceasta se administrează în scheme polichimioterapice.



Izoniazidă *Etambutol*

Pirazinamidă *Etionamidă* *Protionamidă* *Acid aminosalicilic*

Fig. 67.12.1.1. – Structura chimică a unor chimioterapice antituberculoase.

(după V. Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Farmacocinetica ei este avantajoasă, cu **absorbție** bună după administrarea orală şi **distribuție** suficientă în majoritatea organelor şi în seroase, precum şi în lichidul cefalorahidian şi în materialul cazeos. Este **acetilată în ficat,** sub influența N-acetiltransferazei, în proporție de 50%, proces care suferă variații determinate genetic. Astfel, există două grupe populaționale: **„acetilatori lenți"**–care au o activitate relativ slabă a acetiltransferazei, timpul de înjumătățire plasmatic al izoniazidei fiind de aproape 3 ore şi **„acetilatori rapizi"**, cu o activitate superioară a acetiltransferazei, ceea ce face ca timpul de înjumătățire plasmatic să fie în jur de 1 oră. Se apreciază că la acetilatorii rapizi izoniazida este mai puțin eficace atunci când se administrează intermitent, iar acetilatorii lenți prezintă un risc crescut de acumulare în condițiile unei insuficiențe hepatice.

Izoniazida se administrează pe cale orală, dozele fiind diferite pentru scheme de **administrare zilnică** (5 mg/kgc, într-o singură priză, în afara meselor) şi pentru **tratamentul intermitent** (câte 10 mg/kgc/zi, de două-trei ori pe săptămână). În scop **profilactic**, ca medicație unică, se administrează câte 300 mg/zi la adult şi 5–10mg/kgc/zi la copii. Există şi preparate injectabile intramuscular.

Izoniazida poate **afecta toxic ficatul**, cu riscul apariției unei hepatite evidente clinic după 1–2 luni de tratament la 1 – 2% dintre bolnavi. Un alt accident toxic este **nevrita periferică** ce apare la aproape 15% din bolnavii

tratați cronic cu izoniazidă și este atribuită deficitului relativ de piridoxină. Pentru prevenirea acestei nevrite este necesară asocierea zilnică de 50–100 mg vitamina B_6. De asemenea, izoniazida este un **inhibitor al monoaminooxidazei**, fapt ce poate determina ameţeli, ataxie, convulsii, tulburări mintale, chiar fenomene psihotice. Reacțiile **alergice** sunt relativ frecvente.

Izoniazida, în asociație cu alte medicamente, poate genera o serie de **interacțiuni medicamentoase**. Asocierea cu medicamente inductoare enzimatice, în speță rifampicină, poate creşte riscul hepatotoxicității izoniazidei, prin stimularea formării unor metaboliți toxici (acetilhidrazina). Izoniazida poate micşora metabolizarea fenitoinei, mărindu-i concentrația plasmatică; asocierea celor două medicamente nu este indicată.

Rifampicina este un derivat semisintetic al rifamicinei B, antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei.* Face parte din grupa **ansamicinelor** (a se vedea fig. nr. 67.12.1.2.).

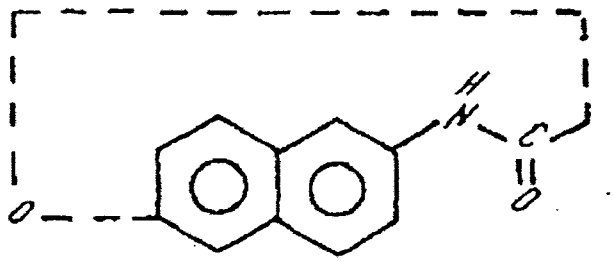


Fig. 67.12.1.2. – Structura chimică a rifamicinelor (şi a altor naftalenansamicine) reprezentată schematic; liniile întrerupte reprezintă lanțuri alchilice

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

În afara mycobacteriilor, rifampicina este **activă** şi pe cocii Gram-pozitiv şi Gram-negativ, inclusiv pe stafilocii meticilino-rezistenți, pe anaerobi, inclusiv pe *Bacteroides fragilis*, pe unele enterobacteriacee şi chlamydii, chiar pe unele poxvirusuri.

Rifampicina are acțiune **bactericidă** în special față de germenii aflați în diviziune rapidă. Activitatea sa include germeni extracelulari, precum şi germeni cuprinşi în fagocite sau prezenți în abcese sau cavități pulmonare. Acționează prin **împiedicarea sintezei proteice** datorită **inhibării ARN polimerazei ADN dependente**. ARN polimeraza umană nu fixează rifampicina, deci nu este afectată. În cazul poxvirusurilor, antibioticul blochează un stadiu târziu de asamblare, probabil prin interferarea formării învelişului particulelor virale. Un dezavantaj major al rifampicinei îl reprezintă faptul ca **rezistența** se dezvoltă rapid, într-o singură treaptă, mai ales când se administrează singură, astfel încât este necesară asocierea rifampicinei cu alte chimioterapice antibacteriene adecvate. Rezistența se datorează unei mutații genice care alterează ARN polimeraza şi previne legarea antibioticului la acest nivel. Nu există rezistență

încrucişată cu alte clase de antimicrobiene, dar poate apărea astfel de rezistenţă încrucişată cu alţi derivaţi ai rifampicinei (rifabutina).

Rifampicina se administrează pe cale **orală**, beneficiind de o absorbţie digestivă foarte bună şi se distribuie larg în ţesuturi, realizând niveluri superioare celor plasmatice în ficat, plămâni, bilă şi urină. Pătrunde în cazeumul tuberculos şi în abcesele stafilococice. Rifampicina are ca **indicaţie** principală **tuberculoza,** în special boala extensivă sau cavitară, în asociaţie cu alte antituberculoase. Se administrează în doze de 10 mg/kgc, zilnic sau două zile pe săptamână, într-o singură priză, la distanţă de mese. Se poate administra şi în perfuzie intravenoasă lentă. Poate înlocui izoniazida în profilaxia tuberculozei la bolnavii care nu pot lua izoniazidă sau prezintă o infecţie cu micobacterii rezistente la acestea. Datorită posibilităţii mari de dezvoltare a rezistenţei se recomandă în mod special utilizarea rifampicinei exclusiv pentru tratamentul tuberculozei. Totuşi, există unele indicaţii de excepţie, cum ar fi endocardita, osteomielita sau artrita septică cu stafilococ auriu, septicemiile cu germeni Gram-negativ rezistenţi la alte antibiotice, pneumonia cu *Legionella,* meningita cu pneumococi rezistenţi la penicilină sau lepra.

Principala **reacţie adversă** a rifampicinei o constituie afectarea toxică a ficatului, cu risc de **hepatită** reversibilă, la 1% din bolnavi. Prin administrarea intermitentă poate produce accidente cu caracter **imunoalergic**, fiind caracteristică apariţia după câteva luni de tratament a unui sindrom care simulează gripa (*flu-syndrom*). De asemenea, pot apărea nefrită interstiţială, trombocitopenie, anemie hemolitică, probabil tot prin mecanism imunoalergic. Poate **colora în roşu** urina, lacrimile, chiar lentilele de contact. Poate avea un efect imunodepresiv moderat, în special al imunităţii mediate celular. Are efect **inductor al enzimelor microzomiale hepatice** fapt ce favorizează metabolizarea medicamentelor asociate, cu scăderea nivelului lor plasmatic (glucocorticoizi, estrogeni, sulfamide antidiabetice, anticoagulante orale, digoxină, ketoconazol, cloramfenicol, ciclosporină). Din acelaşi motiv este contraindicată la bolnavii cu porfirie. Creşte eliminarea urinară a metadonei, determinând apariţia unor simptome de abstinenţă.

Etambutolul are **acţiune toxică** electivă asupra *M.tuberculosis*, acţionând atât asupra bacililor extracelulari cât şi intracelulari. Inhibă arabinozil-transferaza micobacteriană, implicată în sinteza arabinoglicanului, component esenţial al peretelui celular micobacterian. Este astfel alterată bariera celulară şi crescută permeabilitatea transmembranară a medicamentelor lipofile (rifampicină, ofloxacină).

Are o **biodisponibilitate** bună dupa administrarea orală, care nu este afectată de către alimente. Nu trece în lichidul cefalorahidian decât în proporţie mică, dar poate fi utilizat în meningita tuberculoasă, deoarece pasajul este crescut prin meningele inflamat. Dozajul este de 25–20 mg/kgcorp/zi în funcţie de schema de tratament (7/7 sau 3/7). Datorită instalării rapide a rezistenţei, se administrează întotdeauna în scheme polichimioterapice.

Reacțiile adverse cele mai importante sunt cele neurotoxice: nevrită optică retrobulbară, tulburări de vedere (de tip discromatopsie pentru verde și roșu, scotom central, îngustarea câmpurilor vizuale periferice). Aceste reacții obligă la un examen oftalmologic periodic precum și la un examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului cu etambutol. Mai pot apărea reacții toxice renale și foarte rar reacții alergice.

Pirazinamida este un analog pirazinic al nicotinamidei. Ea acționează **bactericid** asupra bacilului tuberculos, fiind activă față de populațiile bacilare care se multiplică lent în macrofage. Mecanismul său de acțiune nu este precizat. Pirazinamida este convertită sub acțiunea pirazinamidazei micobacteriene în acid pirazinoic. Riscul de dezvoltare al **rezistenței** bacteriene fiind mare, pirazinamida se folosește obligatoriu în scheme polichimioterapice.

Are o biodisponibilitate optimă după administrarea orală și o distribuție tisulară satisfăcătoare, realizând concentrații active în lichidul cefalorahidian la bolnavii cu meningită. Este epurată în mare parte prin metabolizare. Se administrează oral în doze de 30 – 40 mg/kgcorp/zi, în funcție de schema de tratament (7/7sau 3/7).

Are o acțiune **hepatotoxică** dependentă de doză. Poate provoca **hiperuricemie** cu artralgii și chiar crize gutoase. Pot apărea și **reacții alergice** manifestate prin erupții cutanate, febră, fotosensibilizare.

Streptomicina este o aminoglicozidă produsă de *Streptomyces griseus*. Este **activă** față de *M.tuberculosis*, micobacterii atipice (*M. kansasii, M. avium*) cât și față de unii bacili Gram-negativ, coci Gram-pozitiv și Gram-negativ. Deoarece nu penetrează intracelular, este activă în principal pe micobacteriile extracelulare. Ea acționează **bactericid** prin **inhibarea sintezei proteice** la nivelul **subunității ribozomale 30S**. Datorită dezvoltării rapide a **rezistenței**, în caz de utilizare ca medicație unică, se folosește totdeauna în scheme polichimioterapice. Pătrunde greu în lichidul cefalorahidian, meningele inflamat fiind mai greu permeabil, dar realizează concentrații terapeutice în lichidul pleural. Se **elimină** în majoritate (75%) pe cale renală. Se administrează doar injectabil, frecvent pe cale intramusculară, în doze de 1 g/zi. Streptomicina se folosește, asociată altor chimioterapice majore, în schemele de terapie inițială a tuberculozei și este considerată ca o alternativă pentru etambutol în cadrul polichimioterapiei. Este indicată mai ales la bolnavii cu forme severe de tuberculoză (meningită tuberculoasă sau boală diseminată) precum și în tratamentul infecțiilor rezistente la alte tuberculostatice.

Prezintă un risc mare de producere a unor **reacții toxice**, în special în condițiile administrării prelungite, motiv pentru care în prezent este indicată ca **medicație de rezervă**, doar în **tratamentul tuberculozei**. Se știe că poate produce **ototoxicitate**, cu tulburări vestibulare și acustice, **nefrotoxicitate**, cu risc în special în caz de insuficiență renală, fenomene alergice, cu erupții cutanate și fenomene iritative, radiculare și medulare, după introducerea intrarahidiană.

67.12.2. Chimioterapicele antituberculoase minore

Chimioterapicele antituberculoase minore sunt indicate în caz de rezistență la antituberculoasele majore, care sunt de primă alegere, în caz de răspuns clinic nefavorabil la acestea din urmă sau în situații de contraindicații ale lor din motive de toxicitate la bolnavul respectiv.

Etionamida, înrudită chimic cu izoniazida, este activă pe *M. tuberculosis*, atât pe germenii extracelulari cât şi pe cei intracelulari. Blochează sinteza de acizi nucleici din constituția peretelui bacterian. Dezvoltă rapid rezistență. Se administrează doar oral în doză de 0,5-1g pe zi la adult. Provoacă frecvent tulburări digestive, psihice şi neurologice şi afectează toxic ficatul. Poate provoca hipotensiune posturală relativ frecvent, ginecomastie şi eruptii cutanate.

Protionamida are proprietăți asemănătoare etionamidei. Este ceva mai bine suportată, dar poate afecta toxic ficatul.

Acidul aminosalicilic (PAS) acționează **bacteriostatic** specific pe bacilul tuberculos, prin împiedicarea sintezei de acid folic. Eficacitatea în infecția tuberculoasă la om fiind mică, şi riscul apariției rezistenței fiind mare, el este în prezent puțin folosit. Se administrează oral. Prezintă numeroase reacții adverse (digestive, hepatice şi renale).

Cicloserina este activă față de bacilul tuberculos şi față de unele micobacterii atipice, acționând prin inhibarea formării peretelui bacterian. Realizează concentrații terapeutice în LCR. Se administrează oral. Poate genera reacții adverse de tip neurotoxic.

Capreomicina inhibă specific bacilul tuberculos prin **împiedicarea sintezei proteice**. Provoacă frecvent reacții adverse, manifestate prin oto- şi nefrotoxicitate. Poate creşte transaminazele. Nu se asociază cu alte antibiotice aminoglicozidice datorită creşterii riscului toxicității vestibulare şi renale.

Kanamicina şi **amikacina** sunt aminoglicozide folosite în cazurile selecționate de tuberculoză rezistentă la chimioterapicele majore. Amikacina este în prezent mai des folosită datorită faptului că este eficace şi pe tulpinile multirezistente precum şi pe mycobacteriile atipice.

Rifabutina (ansamicină) este un derivat de rifampicină, înrudit cu aceasta. Nu prezintă rezistență încrucişată cu streptomicina. Este activă doar parenteral. Se utilizează pentru tratamentul infecțiilor cu micobacterii atipice şi pentru profilaxia infecțiilor diseminate cu *M. avium* la bolnavii cu SIDA avansată. Poate produce neutropenie, tulburări digestive, erupții cutanate.

Ciprofloxacina şi **levofloxacina** sunt fluorochinolone folosite în tuberculoza cu germeni multirezistenți sau în infecțiile micobacteriene oportuniste. Pot dezvolta repede rezistență dacă se utilizează ca terapie unică, dar aceasta nu este încrucişată cu cea la alte antituberculoase.

67.13. Chimioterapicele active în lepră

Lepra este o boală infecțioasă cronică produsă de *Mycobacterium leprae*, care necesită o terapie de lungă durată cu o asociație de chimioterapice. Inițial

a fost folosită dapsona în monoterapie, dar dezvoltarea rezistenței a impus asocierea ei cu rifampicină și clofazimină. Claritromicina, minociclina și ofloxacina reprezintă astăzi alternative în curs de evaluare.

Dapsona este un chimioterapic de sinteză aparținând **clasei sulfonelor**. Are efect **bacteriostatic** asupra *M. leprae*. Are același mecanism de acțiune ca și sulfamidele, interferând sinteza folaților activi. Este de primă alegere în tratamentul leprei. Administrată oral, persistă mult timp în organism deoarece se acumulează în piele, mușchi, ficat, rinichi. Este în general bine suportată, dar pot apărea hemoliză, methemoglobinemie, reacții psihotice sau tulburări digestive. Uneori poate produce exacerbarea leziunilor de lepră.

Clofazimina are efect **bacteriostatic** prin acțiune asupra ADN-ul bacterian. Are și proprietăți antiinflamatorii. Se acumulează bine în sistemul reticuloendotelial și în piele, eliberându-se lent de la aceste niveluri, cu un T ½ de aproximativ 2 luni. Se administrează oral. Poate determina colorarea în roșu-brun a pielii și a leziunilor leproase, ihtioză, tulburări gastro-intestinale.

67.14. Sulfamidele antibacteriene și trimetoprimul

Sunt chimioterapice de **sinteză** cu nucleul de bază **p-aminobenzen-sulfonamidă** (a se vedea fig. nr. 67.14.1.) Gruparea amino din poziția para a nucleului este esențială pentru activitatea antimicrobiană, acilarea acestei grupări determinând inactivarea moleculei. Substituirea la gruparea amido crește activitatea, mai ales dacă substituentul este un radical voluminos.



p-aminobenzensulfonamidă *Acid p-aminobenzoic*

Fig. 67.14.1. – Analogia structurală între nucleul sulfamidelor antibacteriene și acidul p-aminobenzoic.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Proprietățile antibacteriene ale compușilor sulfonamidici sunt similare, iar rezistența microbilor este încrucișată între aceste substanțe. Sunt solubile în mediu alcalin.

Spectrul lor antibacterian **este larg**, incluzând bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ, chlamydii, mycoplasme, actinomicete, nocardia, unele protozoare – toxoplasme, *Pneumocystis*, plasmodii. Prin utilizarea extensivă a sulfamidelor în terapeutică timp de mai multe decenii a crescut considerabil numărul tulpinilor rezistente cum ar fi majoritatea bacililor Gram-negativ, stafilococilor, enterococilor, gonococilor.

Sunt **indicate** în principal în infecțiile urinare cu germeni sensibili, în trahom, în infecții genitale și pulmonare chlamydiene, în nocardioză. Pot fi utile în infecții biliare (în special sulfamidele cu durată medie de acțiune), respiratorii, sinuzite, dizenterie bacilară, în diareea infecțioasă cu unele forme de meningococ, în dermatita herpetiformă. Se asociază cu trimetoprimul sau cu pirimetamina pentru mărirea eficacității antibacteriene. Datorită îngustării importante a spectrului antibacterian, cât și a reacțiilor adverse, toxice și alergice, foarte frecvente, sulfamidele sunt din ce în ce mai rar folosite astăzi.

Mecanismul de acțiune este **bacteriostatic**, prin interferarea procesului de sinteză a **acidului folic** la nivelul microorganismelor sensibile. Molecula sulfamidelor **antagonizează competitiv acidul paraaminobenzoic** datorită asemănării structurale cu acesta și **inhibă dihidropteroat sintetaza,** blocând astfel încorporarea acidului paraaminobenzoic în acidul dihidropteroic, care este un precursor al acidului folic. O altă posibilitate constă în substituirea acidului para-aminobenzoic de către sulfamidă în procesul de biosinteză, cu formarea unui analog al acidului folic, nefuncțional. Deficitul de acid folic va determina ulterior împiedicarea formării ADN-ului bacterian.

Selectivitatea de acțiune pe bacterii derivă din faptul că microorganismele patogene își sintetizează singure acid folic, pornind de la acidul paraaminobenzoic. În schimb, celulele macroorganismului nu-și sintetizează acid folic, ci îl primesc prin alimente sau medicamente, deci nu vor fi afectate de sulfamide.

Rezistența care se instalează la sulfamide se poate explica prin modificări enzimatice transmise plasmidic sau cromozomial, ce determină sinteza bacteriană a unei cantități sporite de acid paraaminobenzoic, scăderea afinității enzimei pentru sulfamide sau scăderea permeabilității învelișului microorganismului pentru sulfamide.

Majoritatea sulfamidelor (cu excepția succinilsulfatiazolului și a ftalilsulfatiazolului, care sunt mai puțin solubili) **se absorb** bine pe cale digestivă, se leagă în proporție mare de albuminele plasmatice (mai ales produșii cu durata lungă de acțiune) și se **distribuie** larg în majoritatea țesuturilor și seroaselor, inclusiv în sistemul nervos central și LCR. Se **metabolizează** prin acetilare sau glucuronoconjugare hepatică, produșii acetilați fiind inactivi față de bacterii, dar toxici și uneori greu solubili, putând cristaliza în urină. Metaboliții obținuți prin glucuronoconjugare sunt bine solubili, deci nu există riscul precipitării lor în urină. **Eliminarea** se face predominant prin filtrare glomerulară și este favorizată de alcalinizarea urinii, care le crește gradul de ionizare, precum și solubilitatea.

După **viteza de epurare**, sulfamidele sunt de trei feluri: **cu durată scurtă de acțiune**, cu un timp de înjumătățire de 1–7 ore, ca **sulfafurazolul (neoxazol)** și **sulfametizolul** (utile în infecții acute, în special urinare, deoarece realizează concentrații mari la locul de acțiune); **cu durată de acțiune intermediară** (se absorb bine din intestin, cu un timp de înjumătățire de 8 –24 de ore), precum **sulfametoxazolul, sulfafenazolul** sau **sulfadiazina; cu durată lungă de acțiune**, cu un timp de înjumătățire de peste 24 ore, ca **sulfadoxina,**

sulfametoxidiazina. Acestea sunt utile în infecții cronice, deoarece realizează la locul de acțiune concentrații joase, dar de lungă durată.

Există și sulfamide care nu se absorb practic deloc din tubul digestiv și care sunt utilizate pentru tratamentul diareei infecțioase. Astfel este **ftalilsulfatiazolul** care este inactiv și neabsorbabil ca atare. La nivelul colonului se eliberează sulfatiazol activ, dar mucoasa colonică nu este specializată pentru absorbție și se absoarbe extrem de puțin. În sfârșit, există o categorie de sulfamide pentru aplicații pe **tegumente și mucoase**. Aceste sulfamide mai îndeplinesc unele condiții specifice modului de administrare: sunt foarte puțin alergizante (sulfamidele sunt în general alergizante), nu sunt iritante etc. Dintre acestea cele mai folosite sunt **sulfacetamida** (există un colir cu sufacetamidă, util în conjunctivite), **mafenidul** și **sulfadiazina argentică 1%,** recomandate în tratamentul plăgilor suprainfectate și a arsurilor.

Sulfamidele sunt în primul rând **alergizante**. Reacțiile alergice sunt variate ca manifestare și intensitate: febră, prurit, erupții cutanate polimorfe, mergând până la forme foarte severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell, care au mortalitate foarte ridicată. Sulfamidele dezvoltă alergie încrucișată: un pacient alergic la o sulfamidă este alergic la toate sulfamidele. Calea de administrare cea mai alergizantă este cea cutaneo-mucoasă și, cu excepția sulfamidelor pentru uz local (sulfacetamida, mafenidul), nu se vor administra preparate sulfamidice pe tegumente și mucoase. Când pacientul este alergic la sulfamide nu se vor administra nici preparatele pentru uz extern.

Dacă se administrează oral și se absorb, sulfamidele se concentrează foarte mult în urină. De aceea sunt și foarte active în infecții urinare. Dar dacă volumul de urină eliminat în 24 de ore este mic și pH-ul urinei este acid, se poate întâmpla ca sulfamidele să precipite în tubii renali și să apară **hematurie**, **cristalurie**, colici renale, sau chiar insuficiență renală. De aceea, în timpul tratamentului cu sulfamide se recomandă ingestia unor cantități suficiente de apă (volumul urinei eliminate în 24 de ore să depășească 1 litru) și alcalinizarea urinei (alimentația să fie mai bogată în preparate vegetale decât în preparate de carne).

De asemenea, sulfamidele pot provoca fenomene de **intoleranță digestivă** cu lipsa poftei de mâncare, greață, vomă.

Alte reacții adverse la sulfamide sunt mult mai rare: anemie hemolitică, agranulocitoză imună sau idiosincrazice la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, anemie aplastică, hepatită, angeită renală necrozantă, hipotiroidism, polinevrită, convulsii, tulburări psihice. La nou-născuți poate crește periculos nivelul bilirubinei sanguine, cu apariția icterului nuclear.

Sulfamidele pot intra în **interacțiune cu alte medicamente**. Astfel, pot deplasa de pe proteinele plasmatice și pot inhiba metabolismul anticoagulantelor cumarinice, sulfamidelor antidiabetice, fenitoinei, metotrexatului, cu creșterea nivelurilor plasmatice ale acestora. Asocierea sulfamidelor cu acidul paraaminobenzoic, procaina și acidul folic este **contraindicată,** deoarece acestea din urmă antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor. Substanțele

acidifiante urinare favorizează precipitarea sulfamidelor în rinichi şi în căile urinare.

Trimetoprimul are un **spectru** asemănător sulfamidelor, dar o **potenţă superioară** acestora. Este activ pe majoritatea bacililor Gram-negativ. El acţionează **bacteriostatic** prin **inhibarea dihidrofolatreductazei** bacteriene, cu împiedicarea consecutivă a transformării acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic (a se vedea fig. nr. 67.14.2).

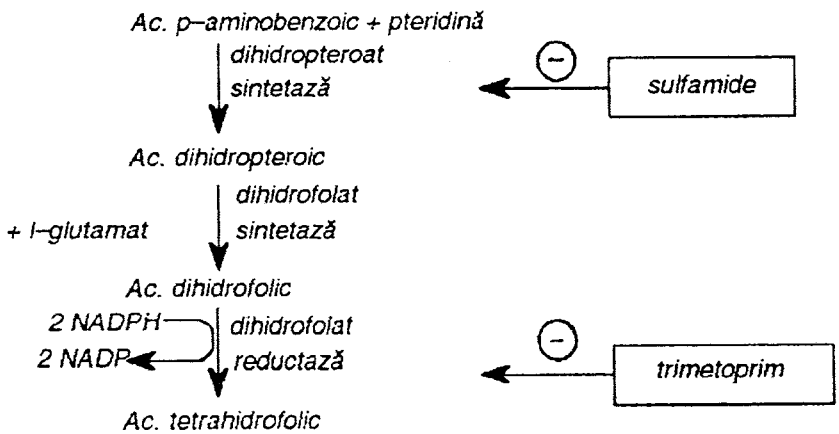


Fig. 67.14.2. – Etapele metabolice ale sintezei folatului activ de către bacterii şi interferarea lor secvenţială de către sulfamidele antibacteriene şi trimetoprim.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Afinitatea pentru enzima bacteriană este aproape de 50.000 ori mai mare decât pentru enzima similară a celulelor organismului uman, explicând astfel toxicitatea selectivă doar asupra microorganismelor. Astfel nu se mai formează acid tetrahidrofolic, activ biochimic.

Trimetoprimul se administrează **oral** deoarece are o **absorbţie** intestinală bună. **Concentraţia urinară** este de 100 de ori mai mare decât cea plasmatică. Din acest motiv, este de ales pentru tratamentul şi prevenirea infecţiilor urinare, de obicei în asociere cu sulfamide.

Asociaţia sulfametoxazol–trimetoprim, denumită obişnuit **co-trimoxazol**, este cea mai larg folosită. Aceasta este eficace faţă de numeroase microorganisme, inclusiv unele rezistente la sulfamida administrată singură. Din spectrul de activitate fac parte enterobacteriaceele, actinomicetele, *Nocardia, Neisseria, Yersinia pestis, Vibrio cholerae.* **Asociaţia sulfamidă–trimetoprim** este un exemplu de **sinergism antibacterian** prin acţiune de potenţare medicamentoasă (a se vedea fig. nr. 67.14.2). Are efect **bactericid** şi un **spectru antibacterian mai larg** decât al fiecărei componente în parte. Aceasta se explică prin inhibarea secvenţială a două etape ale formării folatului

activ. Este astfel inhibată eficient sinteza nucleotizilor purinici la nivelul microorganismlor sensibile. Asociația trimetoprim 80 mg cu sulfametoxazol 400 mg este optimă (în raport 1/5) din punct de vedere farmacocinetic, deoarece cele două substanțe au timpi de înjumătățire similari iar trimetoprimul, care este mai liposolubil, are un volum de distribuție mai mare ca sulfametoxazolul. De aceea, concentrațiile lor plasmatice maxime vor fi într-un raport considerat optim de 1/20 (trimetoprim/sulfametoxazol). Indicația principală a acestei asociații o reprezintă **infecțiile urinare** acute sau recurente cu germeni sensibili – *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis* și *P. morgani*. De asemenea, este de primă alegere în **dizenteria bacilară** la copil și în **pneumonia cu Pneumocystis carinii**. Datorită utilizării largi, o serie de germeni (30% din *E. coli*, pneumococii rezistenți la peniciline) și-au câștigat rezistența la această asociație. Co-trimoxazolul se administrează obișnuit 2 comprimate la 12 ore sau în tratament intermitent (de aproximativ 3 ori pe săptămână) pentru profilaxia infecțiilor urinare recurente la femei.

Trimetoprimul este în general bine suportat. El poate provoca erupții cutanate sau anemie megaloblastică prin deficit de acid folic. Prin asocierea cu sulfametoxazolul pot apărea **reacții adverse** proprii celor două componente.

Asociațiile trimetoprim–sulfamide sunt **contraindicate** la pacienții cu alergie la una din cele două componente, la nou-născuți și femei însărcinate sau care alăptează, la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală, cu porfirie sau cu deficit de glucozo–6–fosfatdehidrogenază.

67.15. Chinolonele antibacteriene

Capul de serie al familiei chinolonelor este **acidul nalidixic**, care este excretat foarte rapid pe cale urinară și astfel nu are efecte antibacteriene sistemice, fiind utilizat pentru tratamentul infecțiilor urinare joase. Recent, s-au descris analogi sintetici fluorinați ai acidului nalidixic, reprezentați de **fluorochinolone** (a se vedea fig. nr. 67.15.1.).

Au **spectru larg**, acționând pe mai multe bacterii Gram-pozitiv și Gram–negativ, pe mycoplasme, chlamydii, rickettsii, mycobacterii. Acțiunea chinolonelor este **bactericidă prin inhibarea ADN–girazei bacteriene** (topoizomeraza II) cu împiedicarea relaxării ADN-ului supraspiralat, proces necesar pentru transcripția și replicarea normală. Se tulbură astfel funcționalitatea ADN–ului și este imposibilă segregarea normală a cromozomilor și plasmidelor, cu oprirea diviziunii celulare și moartea germenilor sensibili. **Rezistența** bacteriană este mediată cromozomial și se datorează modificării ADN-girazei bacteriene care devine insensibilă la acțiunea chinolonelor.

Prima generație cuprinde grupul **acid nalidixic** și **norfloxacina**. Ele se concentrează în urină, fiind rezervate pentru tratamentul infecțiilor urinare.

Norfloxacina este cea mai puțin activă asupra germenilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, dar se elimină sub formă activă prin urină, de aceea este indicată în infecțiile urinare și prostatice cu germeni sensibili. Poate fi utilă

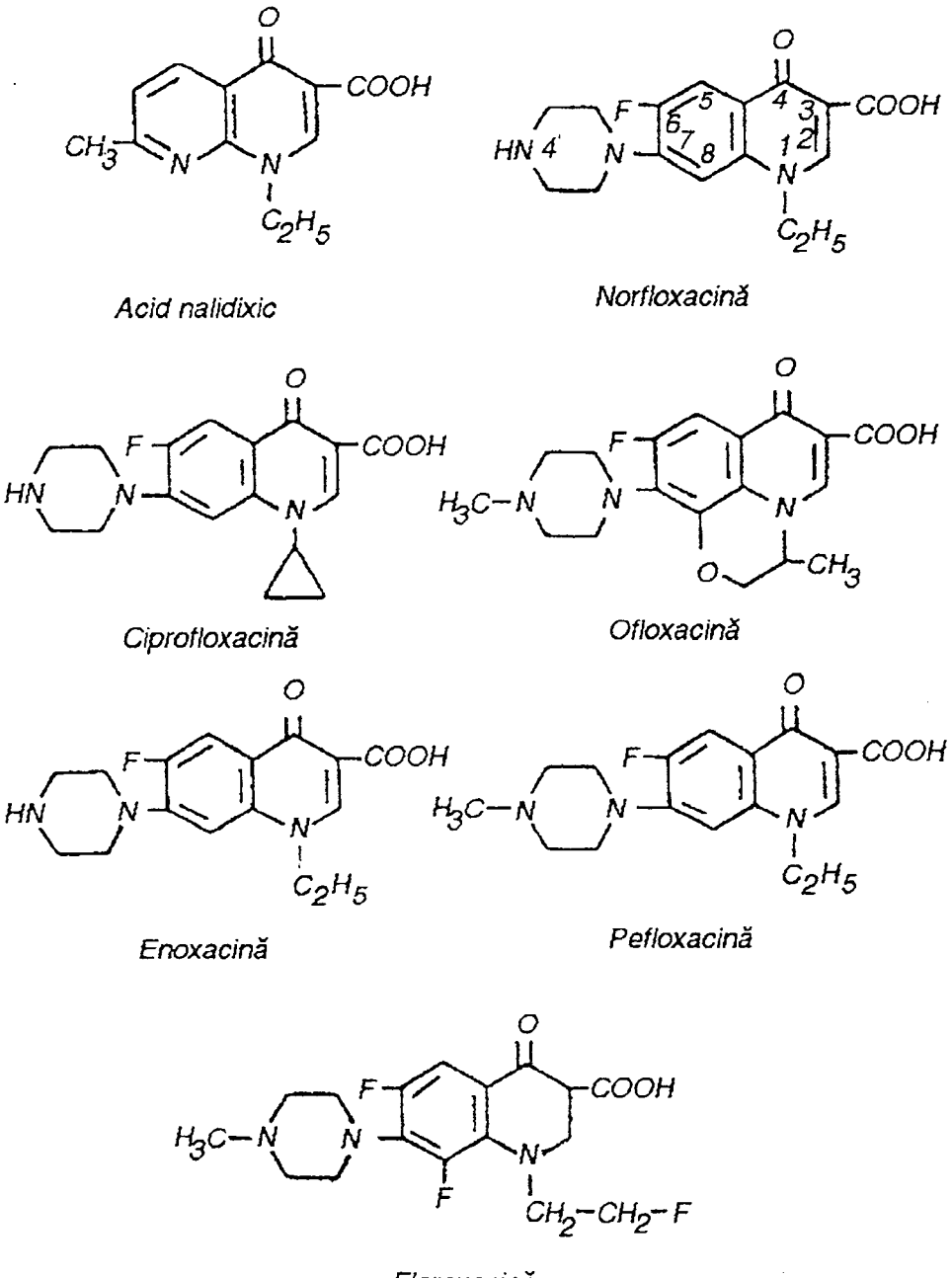


Fig. 67.15.1. – Structura chimică a unor chinolone şi fluochinolone antibacteriene.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

şi în tratamentul unor infecţii digestive. Se administrează oral 400 mg de 2 ori/ zi.

Celelalte fluorochinolone antibacteriene (**ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, mefloxacina, sparfloxacina** etc.), datorită **spectrului larg** de activitate şi a unei foarte bune penetrabilităţi tisulare, inclusiv osoasă şi în lichidul cefalorahidian, sunt indicate în afara terapiei infecţiilor urinare, **în tratamentul altor infecţii sistemice** cu germeni sensibili. Astfel, sunt indicate în infecţiile gastrointestinale, inclusiv febra tifoidă şi dizenteria bacilară acută, în infecţiile pulmonare, în osteomielită, îndeosebi cea cronică, în diferite infecţii ale pielii, în tuberculoza pulmonară (levofloxacina şi ciprofloxacina sunt considerate antituberculoase minore). Ciprofloxacina este fluorochinolona de elecţie în administrare intravenoasă în infecţiile sistemice cu determinări organice multiple (septicemii, bronhopneumonii, infecţii cu bacterii Gram–negativ la bolnavi neutropenici, peritonite) în asociere eventual cu antibiotice beta-lactamice sau cu aminoglicozide.

Fluorochinolonele sunt în general bine suportate. În tabloul **reacţiilor adverse** predomină **tulburările digestive** – greaţă, disconfort abdominal, vomă, diaree, urmate de unele **simptome nervos centrale** (convulsii, delir, halucinaţii, cefalee, ameţeli, insomnii) precum şi de **reacţii alergice** (fotosensibilizare pentru pefloxacină şi lomefloxacină). Ele trebuie evitate la copii deoarece pot afecta cartilajele de creştere şi pot provoca artropatii reversibile sau tendinite cu risc de rupturi de tendoane. Sunt contraindicate în timpul sarcinii şi al alăptării. Fluorochinolonele se administrează obişnuit pe cale **orală**, la distanţă de mese. Antiacidele gastrice şi sucralfatul scad absorbţia lor intestinală. În infecţii grave se pot injecta pe cale intravenoasă.

67.16. Antisepticele urinare

Antisepticele urinare propriu-zise au o activitate antibacteriană selectivă asupra infecţiilor tractului urinar, fără a prezenta un efect antibacterian sistemic. Supresia prelungită a bacteriemiei, realizată de către antiseptice, poate fi însă benefică în infecţiile cronice ale tractului urinar în care nu a fost posibilă eradicarea infecţiei prin terapie sistemică de scurtă durată.

Nitrofurantoina este **un derivat de 5–nitrofuran**, fiind activă pe majoritatea germenilor întâlniţi în etiologia infecţiilor urinare, în special pe colibacili, dar şi pe *Klebsiella, Proteus*. Riscul de a dezvolta rezistenţă în timpul tratamentului este mic. **Mecanismul** acţiunii antibacteriene nu este precizat. Se pare că inhibă o serie de enzime ale microorganismelor dintre care acetilcoenzima A. Activitatea este maximă la un pH $\leq$ 5,5. După administrare orală se absoarbe repede şi complet din tractul gastrointestinal, dar realizează concentraţii tisulare ineficace. Se concentrează însă în urină şi în medulara renală.

Este indicată în tratamentul infecţiilor urinare în doze orale de 100 mg de patru ori pe zi, administrate la mese. Se poate folosi şi pentru profilaxia de durată (mai multe luni) a infecţiilor recurente, cronice, ale tractului urinar. O

doză de 100 mg zilnic poate **preveni** infecțiile urinare recurente la femei. La bolnavii cu insuficiență renală eliminarea este micșorată și concentrația plasmatică poate atinge niveluri toxice.

Poate provoca **reacții adverse** digestive, reacții alergice, polinevrite. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de anemie megaloblastică care cedează la acid folic. La cei cu deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază apar fenomene de hemoliză acută. Nitrofurantoina este contraindicată la bolnavii cu alergie, cu insuficiență renală avansată, în prezența deficitului de glucozo–6–fosfatdehidrogenază, în ultima perioadă a sarcinii și la copiii sub un an.

Furazolidona, care este un alt derivat nitrofuranic, poate fi activă ca antibacterian în infecțiile tubului digestiv și chiar în terapia holerei.

Metenamina este **inactivă ca atare** și se hidrolizează la pH acid, rezultând formaldehida activă care are acțiune **bactericidă**, interesând practic toate bacteriile și toți fungii existenti la nivelul vezicii urinare. Nu dezvoltă practic rezistență. Se administrează pe cale **orală** și se elimină prin rinichi. Ingestia de cantități mari de lichide îi poate diminua eficacitatea prin diluare și prin creșterea pH-ului urinar. *Proteus*-ul este **rezistent** la acțiunea metenaminei, deoarece acesta alcalinizează urina prin eliberarea hidroxidului de amoniu din uree. Metenamina este indicată pentru **tratamentul cronic supresiv al infecțiilor tractului urinar**, în special la bolnavii cu sondă vezicală sau cu disfuncție vezicală neurogenă. Este lipsită de toxicitate sistemică. Dozele mari pot favoriza tulburările digestive și iritația căilor urinare.

68. Chimioterapicele antivirale

Virusurile sunt paraziți intracelulari constituiți dintr-un acid nucleic, care poate fi ADN sau ARN, înconjurat de o capsidă, iar uneori și de un înveliș lipidic. Capsida și învelișul lipidic, atunci când există, conțin antigene specifice și de obicei se constituie într-un aparat specializat pentru pătrunderea virionului în celula gazdă. Anumite componente ale acestui aparat se leagă specific de anumite structuri ale membranei celulare cu rol de receptori pentru virusul respectiv, fenomen care se constituie în primul pas pentru pătrunderea virionului în celula gazdă. Odată pătruns în interiorul celulei gazdă virusul se multiplică cu ajutorul mecanismelor metabolice proprii celulei gazdă, formând noi virioni care se vor elibera din celula gazdă și vor infecta noi celule. Unele virusuri au efect citopatic, distrugând celula gazdă, alți viruși nu prezintă însă un astfel de efect. Infecțiile produse de viruși care prezintă efect citopatic sunt de obicei autolimitate (se vindecă spontan) pe când infecțiile cu viruși care nu prezintă efect citopatic pot fi persistente. La procesul de multiplicare virală participă, în funcție de virus, și unele componente proprii virusului.

Virusurile ADN de obicei se inseră în genomul celular și sub influența polimerazelor celulare se formează noi molecule de ADN viral și molecule de ARN mesager (ARNm) care vor determina sinteza de componente ale învelișului viral la nivelul ribozomilor celulari. Componentele învelișului viral se asamblează în jurul ADN-ului viral în citoplasma celulei gazdă formând noi virioni și în acest fel virusul se multiplică. Virusurile ARN dispun de 2 strategii diferite în funcție de virus. Unele din virusurile ARN posedă pe lângă acidul nucleic și o ARN polimerază care, pe modelul ARN-ului viral sintetizează un ARNm. Acesta, la nivelul ribozomilor celulei gazdă, determină sinteza de proteine virale și sinteza unei ARN polimeraze ARN dependente care va multiplica ARN-ul viral. ARN-un viral astfel multiplicat, împreună cu proteinele virale sintetizate de celula gazdă, se asamblează în celula infectată formând noi virioni și astfel virusul se multiplică. O a doua categorie de virusuri ARN o constituie însă așa-numitele retrovirusuri. Acestea posedă o reverstranscriptază specifică virusului care, pe modelul ARN-ului viral sintetizează un lanț ADN numit provirus. Acest provirus se inseră în genomul celulei gazdă și, prin intermediul enzimelor proprii celulei gazdă, sintetizează noi molecule de ARN viral și molecule de ARNm care la nivelul ribozomilor celulei gazdă vor determina sinteza de proteine componente ale virionului. Uneori aceste proteine componente ale capsidei virale sunt sintetizate sub forma unor precursori de dimensiuni mari care se transformă în proteine virale sub influența unei proteaze

virale sintetizată de celula gazdă tot sub influența provirusului. Componentele virionului se asamblează în citoplasma celulei gazdă formând astfel noi virioni. Astfel funcționează, spre exemplu, virusul HIV care produce SIDA și care este un retrovirus. Există și situații oarecum intermediare. Astfel, spre exemplu, virusul hepatitei B este un virus ADN (un hepadnavirus) dar ADN-ul conținut în virion este incomplet. Virionul conține însă de asemenea un fragment de ARN și o polimerază (în fapt o reverstranscriptază). După pătrunderea virionului în celulă, sub efectul polimerazei virale, se completează ADN-ul viral pe modelul ARN-ului viral. ADN-ul viral astfel întregit se inseră în ADN-ul celulei gazdă la fel ca orice virus ADN sau la fel ca un provirus. ADN-ul viral astfel inserat în genomul celular comandă sinteza, cu ajutorul mecanismelor proprii celulei gazdă, a proteinelor virale, a ADN-ului viral, a ARN-ului viral și a polimerazei, care se asamblează în citoplasma celulei gazdă formând noi virioni.

Neavând metabolism propriu, practic nu este posibilă omorârea virusurilor, decât cu ajutorul unor substanțe antiseptice care denaturează proteinele virale, dar care au o acțiune atât de nespecifică, încât nu pot fi utilizate ca medicamente. Există însă posibilitatea împiedicării pătrunderii virusului în celula gazdă, posibilitatea împiedicării multiplicării acestuia, și, uneori, posibilitatea împiedicării eliberării virionilor din celulă. Astfel medicamentele antivirale disponibile la ora actuală au de fapt numai efect virustatic. Ele împiedică difuzarea infecției virale de la o celulă la alta și în acest fel este împiedicată progresia bolii. Dacă este o viroză autolimitată, cum este spre exemplu gripa, simptomatologia devine mai puțin spectaculoasă, scade frecvența complicațiilor, iar, uneori, este redusă durata bolii. Dacă viroza nu este autolimitată, se poate produce de asemenea o diminuare a simptomatologiei bolii, uneori până la dispariția oricăror semne și simptome ale acesteia, dar nu se poate conta pe dispariția virusului din organism decât în măsura în care intervin mecanismele proprii de apărare ale organismului. Medicamentele antivirale nu acționează spre exemplu în nici un fel asupra ADN-ului viral (virus ADN sau provirus) inserat în genomul celular. Mai mult decât atât, o celulă în al cărei genom s-a inserat un virus sau un provirus, prin diviziune transmite descendenților săi întregul său bagaj genetic, inclusiv ADN-ul viral. Aceasta face ca, în ciuda evoluției clinice favorabile, infecția virală să persiste în organism și, frecvent, la oprirea tratamentului, să apară recăderi ale bolii.

Mecanismul molecular prin care acționează medicamentele antivirale este foarte diferit de la un medicament la altul. Unele antivirale împiedică pătrunderea virionului în celula gazdă. Spre exemplu, amantadina și rimantadina, două antivirale antigripale, inhibă unele proteine speciale, numite proteine M, situate pe suprafața intenrnă a învelișului lipidic al virionului și care sunt implicate în pătrunderea virionului în celula gazdă. Alte medicamente antivirale împiedică eliberarea virionilor din celula gazdă. Astfel, spre exemplu, oseltamivirul și zanamivirul, două antivirale antigripale înhibă neuraminidaza, o enzimă virală implicată în eliberarea virionilor din celula gazdă. Receptorul

pentru fixarea virusului gripal de celula gazdă este acidul sialic conținut în mod normal în membrana celulei gazdă. Pentru a putea fi eliberați virionii din celula gazdă o enzimă de origine virală, numită neuraminidază, lizează acidul sialic membranar. Dacă neuraminidaza este inactivată virușii se leagă de acidul sialic din membrana celulei gazdă și nu mai pot fi eliberați din aceasta. Unele medicamente antivirale împiedică asamblarea virionilor. Astfel, spre exemplu, unele medicamente anti HIV-SIDA inhibă proteaza virală, o enzima de origine virală care lizează precursorii proteinelor de înveliș al virusului HIV transformându-i în componentele obișnuite ale capsidei. În felul acesta nu se mai formează proteine de înveliș și nu se mai pot asambla virușii în citoplasma celulei gazdă, ca urmare a lipsei unor componente esențiale. Toate aceste medicamente acționează asupra unor molecule specific virale, ceea ce asigură selectivitatea de acțiune.

Cele mai multe medicamente antivirale inhibă însă formarea acizilor nucleici virali. De obicei, aceste medicamente sunt analogi ai unor baze azotate sau, uneori, analogi nucleozidici. Sinteza acidului nucleic presupune alungerea lanțului de acid nucleic prin adăugarea succesivă de baze azotate astfel încît, întotdeauna, o bază azotată nouă se leagă prin poziția 5' a sa de poziția 3' a bazei azotate precedente. Pentru aceasta este imperios necesar ca baza azotată să conțină un rest glucidic (riboză sau dezoxiriboză, după caz) într-o formă trifosfat, iar restul glucidic să prezinte atât un oxidril în poziția 3' cât și un oxidril în poziția 5'. Unele din medicamentele antivirale, cum sunt multe din cele active față de virusul herpetic, conțin un analog de bază azotată legată de un alt radical decât un rest glucidic. Molecula respectivă este transformată în forma trifosfat în organism, se leagă de lanțul de acid nucleic în formare, dar, lipsind restul glucidic, nu este posibilă alungirea în continuare a lanțului de acid nucleic (comandă stop). Alte medicamente antivirale, cum sunt multe medicamente anti-HIV-SIDA, conțin în molecula lor atât un analog de bază azotată cât și un rest glucidic, dar la restul glucidic lipsește oxidrilul din poziția 3'. Medicamentul este transformat în organism în forma trifosfat, se leagă de lanțul de acid nucleic în formare, dar lipsind oxidrilul din poziția 3' nu este posibilă alungirea acestui lanț în continuare (comandă stop). În acest fel se oprește sinteza de acid nucleic și în același timp este inhibată și polimeraza responsabilă de sinteza respectivului lanț de acid nucleic. Fixarea unui astfel de analog de lanțul de acid nucleic în formare este posibilă numai în măsura în care structura sa este recunoscută corespunzător de către polimeraza responsabilă de sinteza respectivului lanț de acid nucleic. Extrem de important este ca medicamentul antiviral să nu inhibe polimerazele umane. Există mai multe tipuri de polimerază la om cu funcții specifice, iar inhibarea lor ar putea avea consecințe uneori foarte grave, chiar de neacceptat. Spre exemplu, polimeraza α este implicată în inițierea replicării ADN-ului în procesul de multiplicare celulară, polimeraza β este implicată în repararea erorilor care pot să apară în cursul replicării ADN-ului, polimeraza γ este implicată în replicarea ADN-ului mitocondrial, telomeraza este o polimerază implicată în

completarea lanțului de ADN al telomerului pe modelul unui ARN specific, etc. Inhibarea polimerazei α ar putea avea drept consecință influențarea organelor caracterizate printr-o viteză mare de multiplicare, inhibarea polimerazei β ar putea avea drept consecință efecte cancerigene, mutagene, sau teratogene, etc. Un medicament antiviral prezintă cu atât mai mare siguranță cu cât inhibă mai specific polimeraza virală, fără să inhibe polimerazele umane. În general analogii bazelor azotate care nu prezintă resturi glucidice, cum sunt antiviralele eficace față de virusurile herpetice, au mai mare selectivitate decât analogii nucleozidici activi față de virusul HIV. Totuși și selectivitatea medicamentelor antiretrovirale este considerată corespunzătoare unei utilizări clinice în condiții de siguranță. Pentru tratamentul infecției HIV-SIDA există de asemenea inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază, care inhibă polimeraza legându-se de această enzimă probabil la un alt nivel decât locul de legare a bazelor azotate, în orice caz fără să se insere în lanțul de acid nucleic în formare.

În toate situațiile medicamentele antivirale se leagă specific și inhibă activitatea unei anume proteine care este fie virală, fie de origine virală, adică sintetizată de celula gazdă prin intermediul, sau ca urmare a informației înscrisă în genomul viral. Aceasta asigură specificitatea de acțiune a medicamentelor antivirale. Asemenea molecule specific virale diferă însă de obicei de la un virus la altul, ceea ce face ca spectrul de activitate al medicamentelor antivirale să fie în general îngust. Practic nu există medicamente antivirale active față de foarte multe tipuri de virusuri. Totuși uneori se întâmplă ca un medicament antiviral să fie eficace pe mai multe tipuri de virusuri, chiar aparent complet neînrudite între ele. Spre exemplu, relativ frecvent medicamentele inhibitoare de reverstranscriptază eficace față de virusul HIV sunt active *in vitro,* și față de virusul hepatitei B, deoarece inhibă și polimeraza virusului hepatitei B, fără însă să se utilizeze în mod obișnuit pentru tratamentul hepatitei B. În fond polimeraza virusului hepatitei B este tot o reverstranscriptază, în sensul că este o ADN polimerază ARN dependentă (sintetizează ADN pe modelul ARN) și probabil că sunt asemănătoare din punct de vedere structural.

Legarea medicamentelor antivirale de locul specific de acțiune se face stereospecific. Prin mutații genetice există posibilitatea selectării de tulpini virale ale căror proteine țintă pentru medicamentele antivirale să își modifice conformația sterică, astfel încât aceste tulpini să fie rezistente. De obicei rezistența este încrucișată pentru medicamentele care au exact același mecanism de acțiune. Spre exemplu, în cazul antiviralelor active față de virusul gripal rezistența la oseltamivir poate fi încrucișată cu rezistența la zanamivir, ambele medicamente acționând prin inhibarea neuraminidazei, dar de obicei nu este încrucișată cu rezistența la amantadină care acționează prin inhibarea proteinelor M. La fel în cazul medicamentelor anti HIV-SIDA, rezistența poate fi încrucișată pentru inhibitorii de reverstranscriptază nucleozidici, dar tulpinile rezistente la inhibitorii de reverstranscriptază nucleozidici pot fi sensibile la inhibitorii de reverstranscriptază non-nucleozidici sau la inhibitorii de protează.

Nu întotdeauna rezistența este încrucișată însă pentru toate medicamentele cu același mecanism de acțiune, iar, pe de altă parte, există și situații de polirezistență, când un virus este rezistent la mai multe medicamente antivirale cu mecanisme de acțiune diferite.

În fine, în afara chimioterapicelor antivirale, în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale se pot utiliza și alte mijloace. Astfel, spre exemplu, o metodă curentă de profilaxie a infecțiilor virale este vaccinarea care se practică sistematizat pentru anumite virusuri, în general în funcție de gravitatea și importanța epidemiologică a infecțiilor produse de aceste virusuri. În unele situații programele naționale sau chiar mondiale de vaccinări au redus foarte mult frecvența bolilor respective în populație până la fenomene sporadice sau chiar până la eradicare a unor boli cum este cazul variolei și va fi, probabil, cazul în viitorul apropiat pentru poliomielită. O altă modalitate de tratament în viroze constă în administrarea de anticorpi specifici față de virusul care produce infecția respectivă. Se pot utiliza sub diferite forme mai bine sau mai puțin bine suportate de bolnav. Se poate utiliza ser provenit de la animale care au venit în contact cu antigenele virale specifice, sau imunoglobuline izolate și purificate, nespecifice sau specifice, de origine animală sau de origine umană. Imunoglobulinele specifice sunt desigur mai active decât imunoglobulinele nespecifice. Acestea din urmă sunt eficace numai în măsura în care donatorul a venit în contact cu antigenele specifice virusului care a produs infecția ce trebuie tratată. Principalul inconvenient este reprezentat de reacțiile alergice, mai ales boala serului, riscul fiind mai mare pentru produsele de origine animală decât pentru produsele de origine umană și fiind mai mare pentru ser decât pentru imunoglobuline. Și, în fine, o altă modalitate de abordate terapeutică a infecțiilor virale o reprezintă administrarea de interferoni, care aparțin mijloacelor naturale de luptă a organismului împotriva infecțiilor virale, dar care astăzi se pot reproduce la scară industrială prin mijloace de inginerie genetică și pot fi astfel utilizați ca medicamente.

68.1. Antiviralele active față de virusul gripal

O serie de medicamente antivirale sunt active față de virusurile gripale. Unele din aceste medicamente, cum sunt **amantadina** și **rimantadina**, împiedică pătrunderea virusurilor gripale în interiorul celulei gazdă. Mecanismul de acțiune constă probabil în inhibarea activității proteinelor M, proteine situate pe suprafața internă a învelișului lipidic al virusului. Aceste proteine sunt implicate în eliberarea materialului genetic viral în interiorul celulei gazdă după ce virusul s-a fixat de acidul sialic, o componentă normală a membranei celulei gazdă și care este totodată receptorul pentru virusul gripal. Alte medicamente, cum sunt **zanamivirul** și **oseltamivirul**, împiedică eliberarea virionilor din celula gazdă. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea activității unei enzime virale numită neuraminidază. Această enzimă lizează acidul sialic din membrana celulei gazdă, ceea ce facilitează eliberarea virionilor din celulă.

Prin inhibarea activității neuraminidazei, acidul sialic membranar fixează virionii în celula gazdă astfel încât aceştia nu se mai eliberează pentru a infecta noi celule.

Aceste medicamente împiedică evoluția gripei, ceea ce are drept consecință diminuarea simptomatologiei, scăderea frecvenței complicațiilor şi diminuarea riscului de transmitere a bolii la alte persoane (scad contagiunea). Pentru oseltamivir s-a demonstrat de asemenea că dacă se administrează din a doua zi de boală poate scurta evoluția bolii, în medie cu o zi. Amantadina şi rimantadina sunt eficace numai față de virusul gripal de tip A, iar oseltamivirul şi zanamivirul sunt active atât față de virusul gripal de tip A cât şi față de virusul gripal de tip B.

Medicamentele sunt relativ puțin utilizate. Se pot folosesc pentru tratamentul gripei la bolnavii cu risc (prezintă boli asociate) pentru a diminua riscul complicațiilor, sau în scop profilactic la persoanele bolnave de gripă care lucrează în comunități, pentru a limita răspândirea bolii. În nici un caz însă nu reprezintă o alternativă la vaccinarea antivirală, iar efectul profilactic se manifestă numai pe perioda tratamentului şi numai față de virusurile față de care sunt active (virusul gripal de tip A pentru amantadină şi rimantadină şi virusurile gripale de tip A şi B pentru oseltamivir şi zanamivir). Au fost comunicate cazuri de rezistență a virusurilor la aceste medicamente. Relativ frecvent rezistența este încrucişată pentru amantadină şi rimantadină, pe de o parte, şi pentru zanamivir şi oseltamivir, pe de altă parte. O problemă delicată legată de terapia gripei o constituie faptul că gripa se diagnostichează clinic, ceea ce presupune o oarecare probabilitate a diagnosticului, nu un diagnostic de certitudine. Izolarea virusului gripal este numai o problemă de diagnostic epidemiologic la nivel populațional nu de diagnostic la nivel de individ. În sezonul rece însă circulă în mod obişnuit multe viroze, altele decât gripa, cu simptomatologie relativ apropiată de a gripei. De aceea, de obicei se consideră că aceste medicamente pot fi administrate numai la bolnavii care prezintă simptomatologie tipică de gripă apărută într-o perioadă şi într-o zonă în care s-a demonstrat din punct de vedere epidemiologic că există o circulație a virusurilor gripale în populație, astfel încât probabilitatea de diagnostic pozitiv să fie maximă.

Amantadina este activă şi față de virusul rubeolei şi față de unele virusuri tumorale, dar de obicei nu se utilizează pentru aceste indicații. De asemenea amantadina favorizează transmisia dopaminergică la nivel nigrostriat fiind utilă ca antiparkinsonian, dar având şi reacții adverse care derivă de aici (a se vedea 20. Antiparkinsonienele). Oseltamivirul este un medicament foarte nou apărut. Aparent principalele reacții adverse constau în iritație gastrică cu eventuala producere de grețuri, vărsături, discomfort abdominal.

Principala modalitate de profilaxie a gripei rămâne vaccinarea antigripală. O problemă delicată o reprezintă marea variabilitate antigenică a virusurilor gripale care generează în fiecare iarnă un număr mare de îmbolnăviri pe întreg globul (populația nu este protejată prin anticorpii dobândiți în iarna precedentă).

Nu este posibilă cunoaşterea structurii antigenice a virusurilor gripale care vor produce îmbolnăviri în sezonul următor. De aceea Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) realizează anual o predicţie a structurii antigenice a virusurilor gripale care vor circula în sezonul următor, în funcţie de structura antigenică a virusurilor care au circulat în anii precedenţi. Această predicţie este transmisă tuturor producătorilor de vaccin antigripal şi autorităţilor naţionale de supraveghere şi control şi, pe baza acestei informaţii, producătorii fabrică vaccinurile antigripale pentru sezonul următor. În acest fel toate vaccinurile antigripale care se administrează într-un anume sezon au aceeaşi structură antigenică stabilită de OMS. Cel mai adesea predicţiile OMS se confirmă şi vaccinarea este eficace. Există însă şi ani (ierni) în care predicţiile OMS nu se confirmă şi vaccinarea antigripală este lipsită de efect. Vaccinul antigripal de obicei este foarte bine suportat. Uneori poate determina însă uşoară stare de discomfort care mimează o gripă în miniatură. Extrem de rar poate produce unele tulburări neurologice de obicei reversibile. În majoritatea cazurilor vaccinul antigripal se prepară pe ou embrionat şi, în funcţie de gradul de purificare realizat de producător, poate determina fenomene alergice la persoanele cu alergie la proteine din ou.

68.2. Antiviralele active faţă de virusul herpetic.

O serie de medicamente antivirale sunt active faţă de virusul herpetic, virusul varicelo-zosterian şi virusul citomegalic. Ele acţionează în general prin inserarea in lanţul de acid nucleic în formare oprind elongarea acestuia şi inhibând în mod specific polimeraza virală. Unele sunt mai active faţă de virusul herpetic, altele faţă de virusul citomegalic, fiind utilizate corespunzător eficacităţii lor. De asemenea se pot utiliza topic, în herpesul facial sau genital, sau sistemic, în forme severe de boală, inclusiv meningita herpetică.

Aciclovirul este unul din primele antivirale antiherpetice fiind de aproximativ 10 ori mai activ faţă de virusurile herpetice decât faţă de virusul varicelo-zosterian şi virusul citomegalic. Se absoarbe puţin din tubul digestiv, aproximativ 10-20%, dar un precursor al său, **valaciclovirul** se absoarbe mult mai bine şi se transformă în organism în aciclovir. Administrat pe cale sistemică, injectabil sau pe cale orală, ca atare sau sub formă de valaciclovir, aciclovirul este mai eficace decât administrat pe cale locală. Se utilizează în administrare topică în herpesul facial sau genital. În forme severe, inclusiv meningita herpetică, se poate administra pe cale sistemică, intravenos sau pe cale orală. Aciclovirul diminuă intensitatea simptomelor şi mai ales scurtează evoluţia bolii. Cele mai importante reacţii adverse constau în fenomene de iritaţie digestivă, greţuri sau vărsături, foarte rar insuficienţă renală sau neurotoxicitate, iar în aplicare locală iritaţie la locul administrării, uneori cu senzaţie de prurit.

Famciclovirul şi **penciclovirul** au acelaşi spectru de activitate antivirală ca şi aciclovirul. Penciclovirul are o biodisponibilitzate de 5%, dar famciclovirul se absoarbe bine şi se transformă în organism în penciclovir. Famciclovirul administrat pe cale orală sau penciclovirul administrat pe cale intravenoasă

sau în administrare topică sunt indicate pentru tratamentul infecțiilor herpetice fiind considerate de eficacitate asemănătoare aciclovirului. Reduc în mod semnificativ durata durerii postherpetice.

Ganciclovirul este oarecum asemănător cu medicamentele precedente, dar este mai activ față de virusul citomegalic decât față de virusurile herpetice sau virusul varicelo-zosterian. Absorbția digestivă este redusă și de obicei se utilizează în administrare intravenoasă. Este utilizat în tratamentul sau profilaxia infecțiilor cu citomegalovirus la bolnavii imunodeprimați și la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă sau cu transplant de organe.

Foscarnetul este un medicament care nu este un analog de bază azotată, dar care inhibă ADN polimeraza virusurilor herpetice, virusului varicelo-zosterian și virusului citomegalic, dar și reverstranscriptaza virusului HIV. Eficacitatea pare egală față de virusurile herpetice, varicelo-zosterian și citomegalic și este activ și față de tulpini rezistente la aciclovir. Este de preferat pentru tratamentul infecțiilor herpetice, zonei zoster sau infecțiilor cu citomegalovirus la bolnavii de SIDA. Este de asemenea util în tratamentul infecțiilor herpetice sau cu citomegalovirus la cei cu tulpini rezistente la aciclovir.

68.3. Antivirale active față de virusul HIV

O serie de medicamente antivirale sunt active față de virusul HIV care produce SIDA. Ele mai sunt cunoscute și sub numele de medicamente antiretrovirale. Unele din aceste medicamente sunt **inhibitoare nucleozidice ale reverstrancriptazei** cum ar fi zidovudina, didanozina, stavudina, zalcitabina și lamivudina. Ele se inseră în lanțul de acid nucleic în formare căruia îi opreşte elongarea și inhibă de asemenea activitatea reverstranscriptazei. Altele sunt **inhibitoare non-nucleozidice ale reverstranscriptazei** cum ar fi nevirapina și efavirenzul. Acestea se fixează de reverstranscriptază și îi inhibă activitatea fără să se insere în lanțul de ADN în formare. O a treia categorie acționează ca **inhibitoare ale proteazei virale**, cum sunt saquinavirul, indinavirul, ritonavirul și nelfinavirul. Acestea împiedică lizarea precursorilor proteici ai componentelor învelișului viral împiedicând în acest fel asamblarea virionilor în citoplasma celulei gazdă. Unele din medicamentele înhibitoare de reverstranscriptază sunt active *in vitro* și față de virusul hepatitei B, dar nu se folosesc în mod obșnuit pentru această indicație.

Toate aceste medicamente au efect virustatic și împiedică propagarea infecției de la o celulă la alta îngreunând în acest fel evoluția infecției virale. Administrate la bolnavii cu SIDA aceste medicamente încetinesc evoluția bolii, scad frecvența infecțiilor intercurente și prelungesc durata de supraviețuire a bolnavilor. Tratamentul trebuie efectuat în mod continuu, oprirea tratamentului putând conduce la recăderi ale bolii. Rezistența virală este relativ frecventă. Cel mai adesea această rezistență este încrucișată pentru antiviralele cu același mecanism de acțiune dar există numeroase situații în care rezistența nu este încrucișată pentru medicamentele cu același mecanism de acțiune, precum există și situații de polirezistență.

Reacțiile adverse ale acestor medicamente sunt frecvente şi serioase. Unele produc fenomene hematologice severe cum ar fi anemia sau neutropenia produse de zidovudină în proporție de 30-40%, fenomene neurotoxice, cum este cazul stavudinei, zalcitabinei şi didanozinei, afectarea toxică a pancreasului ca în cazul didanozinei, etc. Din punct de vedere farmacocinetic inhibitorii de protează sunt de obicei inhibitori foarte puternici ai citocromului P450 putând în acest fel să crească mult toxicitatea altor medicamente administrate concomitent.

Medicamentele antiretrovirale sunt utilizate pentru tratamentul bolnavilor cu SIDA. Inițierea tratamentului şi urmărirea acestuia se face de obicei în funcție de numărul de limfocite CD4 (markerul CD4 este receptorul celular pentru virusul HIV). În general se începe tratamentul după declanşarea bolii, nu la simpla diagnosticare a infectării cu virusul HIV. Pentru creşterea eficacității, dar mai ales pentru diminuarea riscului de apariție a rezistenței, se utilizează asociații de 2 (biterapie) sau 3 (triterapie) medicamente antiretrovirale. Rezistența virușilor apare ca urmare a producerii unor mutații genetice ale virusului şi se consideră că probabilitatea să apară 2 sau 3 mutații concomitent este mai mică decât probabilitatea să apară o singură mutație. Probabil că este de preferat asocierea unor medicamente cu mecanisme de acțiune diferite, spre exemplu un inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază cu un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază şi un inhibitor de protează. Tratamentul este pe toată durata de evoluție a bolii. Uneori, chiar în condiții de biterapie sau triterapie se dezvoltă rezistență la medicamentele utilizate, ceea ce impune revizuirea terapiei.

68.4. Alte antivirale

Ribavirina este un inhibitor nucleozidic al multor polimeraze, fiind activă față de mai multe tipuri de virusuri, atât ADN cât şi ARN, printre care virusurile gripale A şi B, virusurile paragripale, virusul sincițial respirator, virusul febrei de Lassa, virusul HIV, virusurile care produc hepatită. Este indicată în principal în tratamentul infecțiilor cu virus sincițial respirator (în aerosoli), febra de Lassa (intravenos), hepatita cronică de tip C (pe cale intravenoasă sau orală). În hepatita cronică de tip C se apreciază că ribavirina administrată în monoterapie are rezultate slabe dar eficacitatea creşte foarte mult în asociere cu interferoni α, eventual β. În asociere cu interferon există studii care arată că ribavirina ar putea fi eficace şi în hepatitele cronice de tip B şi D, dar aceste rezultate trebuiesc confirmate. Reacțiile adverse includ bronhospasm, anemie hemolitică. Medicamentul s-a dovedit teratogen la animal, dar nu există date în acest sens la om. În orice caz sarcina şi alăptarea reprezintă contraindicații.

68.5. Interferonii

Interferonii au fost descoperiți inițial ca molecule endogene care interferă cu infecția virală. Ulterior, li s-au descris şi alte proprietăți, cum ar fi cele

antitumorale şi antiproliferative. În principiu, există trei tipuri de interferoni, unul produs de leucocite, notat α, altul produs de fibroblaşti, notat cu β şi un al treilea produs de celulele T stimulate, notat cu γ. Interferonilor α şi β li se atribuie în special proprietăţi antivirale, pe când interferonului γ i se atribuie în special proprietăţi imunomodulatorii.

În realitate, gama moleculelor cărora li se atribuie denumirea de interferon este mult mai largă. Ei sunt în fapt o clasă de citokine constituite din proteine şi glicoproteine cu masa moleculară cuprinsă între 15 kDa şi 27 kDa, produse şi secretate *in vivo* de diverse celule ca răspuns la infecţia virală sau la alţi stimuli. Au fost descrise gene diferite care codifică sinteza interferonilor şi chiar mai multe gene pentru acelaşi tip de interferon. Denumirea interferonilor nu este clar sistematizată la ora actuală, diferite tipuri de interferoni purtând diverse notaţii în funcţie de gena care codifică structura sa, de celula care produce interferonul respectiv, de modalitatea de producere sau de alte criterii. Cel mai adesea prin literele greceşti α, β sau γ este semnificat tipul de celulă care produce interferonul respectiv, şi la această litera se adaugă o cifră stabilită de regulă în ordinea cronologică a identificării moleculei.

Interferonii acţionează la nivelul celulelor prin intermediul unor receptori specifici. Au fost descrise două tipuri de receptori, unul pentru interferonii α şi β, numit tipul I, şi un al doilea pentru interferonul γ, numit tipul II. Descrirea celor două tipuri de receptori îndreptăţeşte pe unii autori să considere că, în fapt, există numai două tipuri de interferoni în funcţie de receptorii pe care acţionează, respectiv tipul I, care cuprinde interferonii α şi β, şi tipul II pentru interferonul γ. Există de asemenea autori care suspicionează că, în fapt, interferonii α şi β ar putea fi echivalenţi, de vreme ce acţionează pe acelaşi tip de receptori. Într-un asemenea context, cel puţin pentru interferonii α, diversele tipuri apărute şi utilizate în terapeutică ar putea să difere între ele numai din considerente farmacocinetice.

Spectrul de activitate antivirotică este larg incluzând virusurile herpetice, varicelo-zosterian, citomegalic, virusul hepatitei B, C şi probabil şi altor hepatite. Mecanismul constă probabil în inhibarea replicării virale. Ca antitumoral interferonul γ sau de tip II acţionează probabil prin prelungirea ciclului de multiplicare a celulelor tumorale şi epuizarea unor metaboliţi.

Utilizările sunt relativ limitate. Cel mai adesea ca antivirale se utilizează în tratamentul hepatitelor cronice de tip B şi C. Ca antitumorali se utilizează în leucemia cu celule păroase, leucemia granulocitară cronică, sindromul Kaposi.

Reacţiile adverse sunt relativ numeroase. Cel mai frecvent întâlnit este probabil un sindrom pseudogripal care cedează însă la analgezice, antipiretice, antiinflamatoare obişnuite de tip paracetamol. Alte reacţii adverse mai frecvente includ greţuri, diaree, dureri abdominale, modificări dermatologice, cum ar fi alopecie, prurit, dermatite, uscăciunea pielii, tulburări hematologice cum ar fi o neutropenie moderată, rareori severă.

69. Chimioterapicele antifungice

Fungii sunt în general rezistenți la acțiunea chimioterapicelor antimicrobiene. S-au identificat câteva substanțe chimice care inhibă fungii patogeni pentru specia umană, dar multe dintre acestea sunt cu potențial toxic pentru organismul uman. Introducerea în terapia afecțiunilor fungice a derivaților azolici a fost un real progres datorită în principal efectului lor mai intens şi a frecvenței mai mici a reacțiilor adverse în administrare sistemică decât al altor antifungice utilizate sistemic. În plus, ele se pot administra oral, având eficacitate sistemică. Necesitatea sintezei de noi medicamente cu activitate antifungică superioară a fost crescută semnificativ în ultimii ani datorită incidenței ridicate a infecțiilor fungice la bolnavii imunodeprimați.

Amfotericina B, produsă de *Streptomyces nodosus*, este un **antibiotic macrolidic polienic**. Reprezintă **cel mai eficient tratament** în micozele sistemice severe, în care se administrează pe cale intravenoasă. În **spectrul antimicotic** sunt cuprinşi *Aspergillus fumigatus, Blastomyces dermatiditis, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Sporothrix shenci.*

Amfotericina B acționează **fungistatic** sau **fungicid,** în funcție de agentul patogen şi de concentrație. Molecula sa se leagă ireversibil de ergosterolul din membrana celulelor fungice, cu formarea unor pori membranari şi consecințe toxice. Recent s-au sintetizat preparate care conțin amfotericină B condiționată într-un înveliş lipidic, care să se fixeze mai puțin pe membrana celulară a organismului-gazdă, ceea ce ar permite folosirea de doze mai mari, cu o toxicitate mai mică. Toxicitatea sistemică mare, în special renală, a amfotericinei B se poate datora legării de colesterolul din compoziția membranei celulelor macroorganismelor. În afara acțiunii antimicotice, amfotericina B are proprietăți **imunostimulante** atât ale imunității umorale, cât şi celulare. Semnificația clinică a acestor proprietăți nu a fost încă precizată.

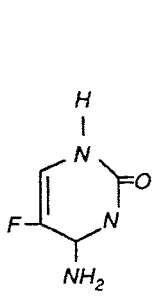
Rezistența la amfotericina B poate rezulta din scăderea cantității de ergosterol membranar sau modificarea structurii sale, cu micşorarea capacității de legare a antibioticului.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, amfotericina B se absoarbe puțin din tractul gastrointestinal. Se leagă aproape 90% de proteinele plasmatice, se distribuie bine în țesuturi, dar puțin în LCR. Are un timp de înjumătățire lung, de 15 zile. Pe lângă administrarea în perfuzie intravenoasă lentă în micozele sistemice, se poate injecta intrarahidian în meningite, în diferite cavități, în articulații sau în umori.

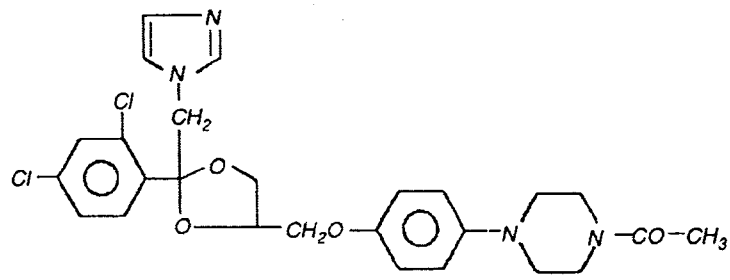
Se poate **administra** în monoterapie sau în asociație cu flucitozină, cu rezultate bune, în meningita cu *Candida* sau *Cryptococcus* sau în candidoza sistemică.

Reacțiile adverse sunt numeroase: febră, frisoane, anorexie, greață, modificări tensionale, aritmii, anemie, leucopenie și trombocitopenie.

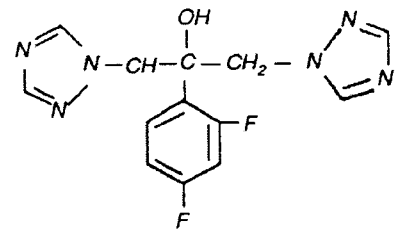
Flucitozina este înrudită chimic cu fluorouracilul (a se vedea fig. nr. 69.1.) **Spectrul** antifungic este mai îngust decât al amfotericinei B cuprinzând majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans* și parte din tulpinile de *Candida*. Flucitozina acționează prin intermediul fluorouracilului, care se formează la nivelul microorganismelor sensibile. Acesta inhibă timidilat-sintetaza, împiedicând sinteza de ADN. Datorită rezistenței care se dezvoltă frecvent în timpul tratamentului, ea se asociază uneori cu amfotericina B. Flucitozina se absoarbe repede din tubul digestiv, se distribuie larg în țesuturi, trece în lichidul cefalorahidian și se elimină în proporție de 99% sub formă neschimbată, prin urină. Este mai bine suportată decât amfotericina B, putând provoca, în special la doze mari, afectarea măduvei hematopoietice și toxicitate hepatică.



Flucitozină



Ketoconazol



Fluconazol

Fig. 69.1. – Structura chimică a flucitozinei, ketoconazolului și fluconazolului.

(după V. Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Azolii sunt medicamente antifungice care pot fi administrate oral și au o toxicitate mai redusă asupra organismului uman în comparație cu antifungicele discutate anterior. De aceea, încă de la introducerea lor în terapeutică în 1980, azolii au jucat un rol important în terapia sistemică a infecțiilor cu fungi.

Azolii sunt compuşi sintetici şi pot fi imidazoli sau triazoli, în funcţie de atomii de azot de la nucleul azolic (a se vedea fig. nr.69.1). Imidazolii sunt reprezentaţi de **ketoconazol, miconazol, clotrimazol** şi **econazol**. Ultimele trei substanţe se utilizează în prezent doar în terapia topică, iar ketoconazolul atât oral cât şi local. Din clasa triazolilor fac parte **itraconazolul, voriconazolul** şi **fluconazolul**, utilizaţi frecvent în terapia sistemică a afecţiunilor fungice.

Activitatea lor antifungică derivă din reducerea sintezei de ergosterol, componentă esenţială a membranei celulare fungice, datorită inhibării 14-α-sterol-demetilazei de la nivelul sistemului enzimatic al citocromului P450 al fungilor. Specificitatea lor de acţiune derivă din afinitatea mai mare pentru enzimele fungice decât pentru cele umane. Imidazolii au un grad mai redus de specificitate în comparaţie cu triazolii, de aceea au o incidenţă crescută a reacţiilor adverse şi a interacţiunilor medicamentoase. Totuşi, mecanismul de acţiune al azolilor nu conferă o specificitate de acţiune antimicrobiană de tipul celei întâlnite la chimioterapicele antibacteriene, astfel încât pot determina o serie de reacţii adverse.

Au un **spectru larg** de acţiune, ce cuprinde multe specii de *Candida, Cryptococcum neoformans, Blastomyces dermatiditis, Histoplasma capsulatum, Coccidiodes immitis,* dermatofiţi şi chiar *Aspergillus*. Rezistenţa antifungică la azoli este în creştere datorită selectării de mutanţi rezistenţi prin utilizare crescută.

Reacţiile lor **adverse** nu sunt grave. Cel mai frecvent pot determina tulburări gastrointestinale minore. Pot creşte enzimele hepatice şi uneori determină hepatită toxică, fenomene reversibile, de obicei, la oprirea medicaţiei.

Prin **inhibiţia izoenzimelor citocromului P450** (în special CYP 3A4) poate scădea formarea testosteronului şi a corticosteroizilor. De asemenea, predispun la multe infecţii microbiene, putând creşte concentraţia plasmatică a unor medicamente asociate, prin reducerea metabolizării lor hepatice (anticoagulante cumarinice, antidiabetice orale, ciclosporină, terfenadină, astemizol). Asocierea cu antihistaminicele anti-H_1 de generaţie nouă, tip terfenadină, astemizol sau cisapridă, poate creşte riscul apariţiei unor aritmii grave, mai ales de tipul torsadei vârfurilor.

Griseofulvina este un antibiotic izolat din *Penicillinum griseofulvum*. Este activă pe cale orală în tratamentul dermatofiţiilor pielii glabre sau ale părului şi unghiilor provocate de *Epidermophyton, Microsporum* şi, în special, *Tricophyton rubrum*. Acesta din urmă răspunde slab la alte antimicotice. **Mecanismul său de acţiune** nu este bine stabilit, fiind posibilă interferarea funcţiei microtubulilor sau a sintezei acizilor nucleici cu efect **fungistatic**. Absorbţia pe cale orală este de două ori mai mare în cazul condiţionării sub o formă micronizată. Medicamentul are un tropism special pentru pielea şi unghiile bolnave, legându-se puternic de keratină. Se distribuie puţin în ţesuturile sau în fluidele organismului, motiv pentru care este de elecţie în tratamentul dermatofiţiilor. **Reacţiile adverse** constau în special în alergii,

fotosensibilizări, tulburări neuropsihice. Griseofulvina este teratogenă şi carcinogenă pe animalele de laborator.

Terbinafina, un derivat **alilaminic**, este un antimicotic cu spectru larg, cu absorbţie intestinală bună. Este utilizat în tratamentul dermatofiţiilor, în special al onicomicozelor. Ca şi griseofulvina, are o **keratofilie marcată**, prin distribuţie preferenţială în piele, sudoare, sebum şi unghii dar, spre deosebire de aceasta, acţionează **fungicid**. Interferă cu biosinteza ergosterolului prin inhibarea scualen-epoxidazei fungice. Consecutiv, se acumulează scualen, care este toxic pentru microorganism.

Un comprimat de 250 mg administrat zilnic timp de 12-14 săptămâni vindecă onicomicoza în proporţie de peste 90% şi pare a fi mai eficient decât griseofulvina sau itraconazolul.

Reacţiile adverse sunt rare, putând determina uşoară iritaţie gastrointestinală şi cefalee. Datorită faptului că nu afectează sistemul enzimatic al citocromului P450 nu prezintă interacţiuni medicamentoase semnificativ clinic.

70. Chimioterapicele antiparazitare

Aceasta clasă de medicamente include o serie întreagă de chimioterapice cu acțiune specifică asupra unor paraziți din genul *Plasmodium, Entamoeba, Trichomonas, Giardia* și cu actiune față de viermii care pot parazita intestinul omului.

70.1.Chimioterapicele antimalarice

Sunt chimioterapice cu acțiune electivă asupra paraziților din genul *Plasmodium – Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium falciparum.* Ele reprezintă agentul etiologic al malariei. Boala poate apărea sporadic, este transmisă prin transfuzii de sânge sau cu ocazia unor călătorii în zone ale globului în care malaria nu a fost eradicată.

Din punct de vedere al structurii chimice, antimalaricele au fost împărțite în patru grupe: derivați de 4 – aminochinolină (**clorochina**), derivati de 8 aminochinolină (**primachina**), diaminopirimidine (**pirimetatmina și trimetoprimul**), derivați chinolinici (**chinina și meflochina**).

Antimalaricele **acționează** în diferite faze ale dezvoltării și înmulțirii parazitului având acțiune **schizontocidă hematică** (clorochina, meflochina, chinina), **schizontocidă tisulară** (primachina, pirimetamina) sau **gametocidă** (primachina, pirimetamina, clorochina). Acestea din urmă se pot folosi pentru profilaxia epidemiologică a bolii, deoarece pot opri raspândirea malariei (a se vedea fig. nr. 70.1.1.).

Clorochina este chimioterapicul folosit în mod obișnuit în tratamentul curativ sau profilactic al malariei. Acțiunea ei **plasmodicidă** se datorează **fixării de ADN**, cu inhibarea consecutivă a sintezei acizilor nucleici și a proteinelor. Ea se acumulează în concentrații mari în eritrocitele parazitate, fapt ce explică acțiunea sa selectivă. Clorochinei i se mai atribuie și proprietăți **antiinflamatorii** de tip particular, ea putând fi utilizată în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide. De regulă se **administrează oral**, dar se poate administra și injectabil în coma din malaria cu *Pl.falciparum* sau în accesul pernicios. În general este bine suportată, dar pot apărea reacții adverse digestive sau tulburări hepatice.

Hidroxiclorochina este foarte asemănătoare clorochinei, având proprietăți antipaludice, dar și antiinflamatorii.

Primachina are acțiune plasmodicidă față de paraziții din ficat și față de formele sexuate din sânge. Acționează similar clorochinei. În doze mari, poate

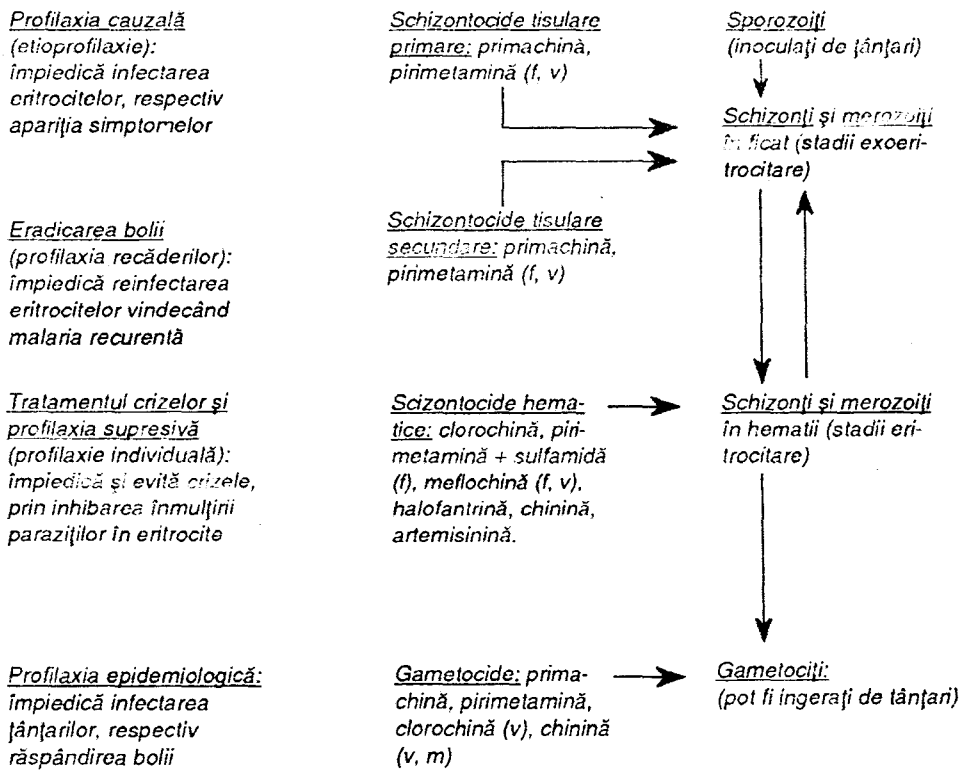


Fig. 70.1.1. – Modalităţi de intervenţie chimioterapică şi chimioprofilactică în malarie (f = Pl. falciparum, v = Pl. vivax, m = Pl. malariae).

(după V. Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

provoca methemoglobinemie de natură toxică. Poate cauza şi anemie hemolitică idiosincrazică la bolnavii cu deficit în glucozo-6- fosfatdehidrogenază.

Pirimetamina acţionează prin **inhibarea dihidrofolat reductazei** plasmodiilor, cu blocarea formării acidului tetrahidrofolic. Asocierea sa cu o sulfamidă (sulfadoxina sau sulfadiazina) sau cu dapsona este **sinergică**, deoarece cele două chimioterapice combinate blochează secvenţial unele etape ale formării acidului folic (sulfamida inhibă dihidropteroat sintetaza). De asemenea, în acest fel este micşorat riscul dezvoltării rezistenţei. Asociaţiile mai sus menţionate se pot administra oral în tratamentul şi profilaxia malariei cu *Plasmodium falciparum*, în condiţiile în care parazitul este rezistent la clorochină. În doze mari, pirimetamina poate provoca anemie megaloblastică şi leucopenie, reversibile la oprirea medicaţiei.

Proguanilul acţionează asemănător pirimetaminei.

Meflochina are acţiune **schizontocidă hematică** marcată, fiind eficace, chiar în doză terapeutică unică, faţă de *Plasmodium falciparum* polichimiorezistent.

Chinina este un alcaloid din scoarța arborelui de Cincona care acționează gametocid, prin **interferarea sintezei proteinelor, datorită legării de ADN**. Chinina are şi alte actiuni, pentru care însă nu este utilizată în mod curent (efect analgezic şi antipiretic slab, anestezic local, deprimant cardiac şi hipotensor, deprimant al excitabilității plăcii terminale motorii). Este de ales în malaria severă, în care se administrează pe cale intravenoasă, precum şi în cazurile de malarie cu *Plasmodium falciparum* rezistent la clorochină şi la pirimetamină – sulfadoxină. Provoacă hipotensiune şi aritmii severe după injectarea intravenoasă, iar în doze mari sau la idiosincrazici poate dezvolta un cinconism acut manifestat prin tinitus, vertij, surditate, cefalee, tulburări de vedere, greață, diaree, febră, erupții cutanate diverse. Ocazional, poate determina discrazii sanguine.

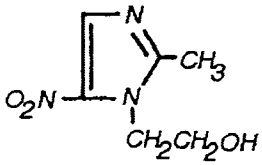
70.2. Chimioterapicele active în amebiază, tricomoniază şi giardioză

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză derivat de 5–nitroimidazol; este activ față de *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.* Are şi acțiune **bactericidă** față de bacilii Gram–negativ anaerobi (*Bacteroides, Helicobacter*), față de cocii Gram–pozitiv anaerobi (*Peptostreptococcus)* şi față de majoritatea clostridiilor (inclusiv *C. difficile*). Metronidazolul este **activat intracelular** printr-un proces de reducere enzimatică propriu microorganismelor patogene anaerobe (protozoare, bacterii). Se formează compuşi intermediari care acționează bactericid prin **afectarea ADN-ului, a proteinelor şi membranelor celulare**.

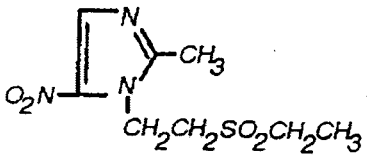
Metronidazolul se absoarbe bine după **administrare** orală şi se distribuie bine în țesuturi, inclusiv în LCR, creier, abcese. Este principalul chimioterapic activ în dizenteria amebiană acută, înlăturând atât paraziții intestinali, cât şi pe cei din focarele extraintestinale. În trichomonaza vaginală este folosit atât pe cale sistemică, dar şi intravaginal. În giardioză tratamentul oral durează de obicei trei zile. Este de asemenea de primă alegere în infecțiile cu anaerobi, în asociere cu aminoglicozide (gentamicina). Este eficace în diareea produsă de *Clostridum difficile* şi în infecțiile cu *Helicobacter pylori,* la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal.

Metronidazolul **provoacă relativ frecvent tulburări digestive** (anorexie, greață, gust metalic neplăcut). În doze mari poate determina tulburări neurologice de natură toxică (nevrită periferică, vertij, ataxie, crize epileptice). Poate colora urina în roşu brun. Este contraindicat consumul de băuturi alcoolice pe durata tratamentului cu metronidazol, deoarece pot apărea reacții de tip disulfiram. Datorită unor posibile efecte teratogene nu este indicată administrarea sa în timpul sarcinii.

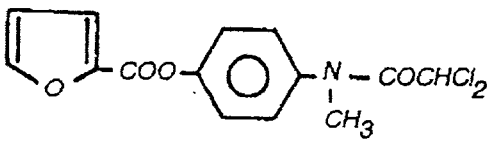
Tinidazolul, ornidazolul, secondizolul, nimorazolul sunt derivați de nitroimidazol cu proprietăți asemănătoare cu metronidazolul (a se vedea fig. nr. 70.2.1.).



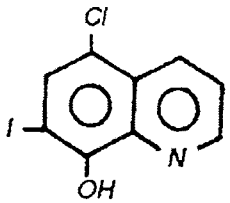
Metronidazol



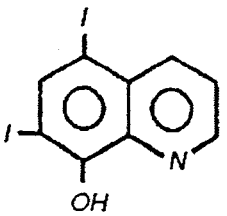
Tinidazol



Diloxanidă furoat



Cliochinol



Diiodohidroxichinolină

Fig. 70.2.1. – Structura chimică a unor chimioterapice active în amebiază, tricomonază şi giardioză.

(după V.Stroescu – Bazele farmacologice ale practicii medicale)

Cliochinolul are proprietăţi antiseptice intestinale şi este activ faţă de chisturile amebiene.Poate produce fenomene de iodism. Este contraindicat la hipertiroidieni. **Diloxanida furoat** şi diiodohidroxichinolina sunt asemănătoare cliochinolului.

Clorochina, larg folosită ca antimalaric, este şi un **amebocid** activ, fiind eficace în amebiaza hepatică, datorită acumulării în ficat dupa administrarea orală.

Paromomicina este un antibiotic aminoglicozidic cu proprietăţi amebocide, fiind utilizată în amebiaza intestinală şi uneori în tratamentul teniazelor. Absorbţia sa digestivă este minimă, deci nu are efecte sistemice.

Mepacrina este un colorant de sinteză util în giardioză, mai ales în cazurile rebele la alte tratamente. Ea se acumulează în țesuturi, de unde se eliberează lent şi se elimină lent prin urină. Poate colora pielea în galben şi unghiile în brun (efecte reversibile).

70.3. Chimioterapicele antihelmintice

Antihelminticele sunt chimioterapice **active față de diferiți viermi** care parazitează intestinul omului şi alte țesuturi şi organe.

Mebendazolul este un derivat benzimidazolic cu proprietăți antihelmintice cu **spectru larg.** Este activ pe nematode: *Trichiuris trichiuria, Ankylostoma duodenale, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis.* Este captat electiv de către paraziții sensibili pe care **îi imobilizează şi îi omoară.** El **inhibă** ireversibil **procesul de captare a glucozei**, scade cantitatea de glicogen, fapt ce împiedică formarea de ATP, cu degenerarea citotoxică a microtubulilor. Mebendazolul nu se absoarbe practic după administrarea orală decât într-o proporție foarte mică (10%). Este de ales în tratamentul trichocefalozei, ankylostomiazei, ascaridiozei şi oxiurazei. Este avantajos în cazurile de infestare multiplă. În doze mari este indicat în echinococoza inoperabilă precum şi în chisturile hidatice hepatice. În condițiile dozajului obişnuit este lipsit de toxicitate sistemică. Este contraindicat în timpul sarcinii şi la copiii sub doi ani.

Albendazolul este tot un derivat benzimidazolic. Este un antihelmintic cu spectru larg activ față de nematode, dar şi față de multe cestode – *Taenia saginata şi Taenia solium.* Poate omorî şi ouăle de *Ascaris, Ankylostoma, Trichiuris.* Acționează similar mebendazolului. La doze terapeutice, absorbția intestinală este practic nulă. Este de primă alegere în infecțiile cu oxiuri, unde este eficace practic 100% după o doză unică. Are indicații similare mebendazolului.

Pirantelul embonat este un derivat activ față de nematode (*Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ankylostoma duodenale, Necator americanus*). Intoxică viermii intestinali prin paralizia lor spastică datorită depolarizării plăcii terminale motorii, consecutiv **inhibării colinesterazei** şi eliberării de acetilcolină. Se absoarbe puțin din intestin, unde realizează concentrații mari. Este de ales în ascaridioză şi oxiurază, în doză unică, ce se poate repeta după două săptămâni.

Pirviniul embonat este un colorant ce acționează toxic îndeosebi față de *Enterobius vermicularis*, pe care îl paralizează şi îl omoară. Nu se absoarbe după administrare orală, deci realizează concentrații mari în mucoasa intestinală şi nu prezintă toxicitate sistemică. Colorează scaunul în roşu.

Piperazina este activă față de *Ascaris lumbricoides* şi *Enterobius vermicularis.* Provoacă paralizia flască a viermilor prin hiperpolarizarea membranei celulelor musculare, cu eliminarea paraziților din intestin. Necesitatea tratamentului pe o perioadă de mai multe zile, precum şi unele

reacții toxice care pot apărea (tulburări neurologice), au făcut ca piperazina să fie mai puțin folosită în prezent. Este contraindicată în insuficiența renală și în epilepsie. De asemenea, nu se asociază cu pirantelul deoarece între ele există un antagonism reciproc.

Levamisolul este un derivat aminotiazolic. Este activ față de multe nematode, în special față de *Ascaris lumbricoides*. Produce paralizia viermilor prin inhibarea fumarat reductazei. Poate fi utilizat în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide și a altor afecțiuni inflamatorii cronice. Se absoarbe complet din intestin, optim postprandial, și este metabolizat în majoritate hepatic. Se administrează oral, în doză unică, în terapia ascaridiozei.

Tiabendazolul este un tiazolil–benzimidiazol. Are efect vermicid, are un spectru larg, fiind activ atât pe diferite nematode care parazitează intestinul cât și pe formele larvare, migrante, de *Strongyloides*. Inhibă fumarat-reductaza, producând paralizia viermilor. Are în plus acțiune antiinflamatorie, analgezică și antipiretică, precum și efecte imunomodulatorii prin acțiune la nivelul limfocitelor T. Se absoarbe repede după administrare orală și se metabolizează în întregime.

Niclosamida este un vermicid foarte activ față de cestode: *Taenia saginata, Taenia solium, Botriocefalul, Hymenolepis nana*. Inhibă fosforilarea oxidativă și stimulează ATP-aza paraziților sensibili. Viermii intoxicați devin vulnerabili la proteazele intestinale și se elimină prin scaun. Niclosamida este insolubilă, deci nu se absoarbe intestinal. Este foarte bine suportată. Provoacă uneori tulburări digestive minore.

Alte antihelmintice active față de filarii și trematode sunt: **dietilcarbamazina, ivermectina, praziquantelul, niridazolul, metrifonatul, oxamnichina.**

71. Chimioterapicele anticanceroase şi imunosupresivele

Tratamentul cancerului este o problemă complexă implicând multiple mijloace terapeutice, printre care chirurgia, radioterapia, terapia medicamentoasă. În principiu probabil că este optim ca terapia chirurgicală să se aplice, în măsura posibilului, tuturor formelor localizate de cancer, iar terapia medicamentoasă să se aplice în principal formelor generalizate de cancer. În situaţii particulare însă se aplică tratament complex care combină mai multe tipuri de terapie. În ceea ce priveşte terapia medicamentoasă aceasta cuprinde medicamente care distrug celulele canceroase, medicamente care favorizează mijloacele de apărare naturală a organismului şi medicamentele care ameliorează suferinţa şi cresc calitatea vieţii bolnavului (analgezice, inclusiv opioide, medicamente pentru combaterea unor manifestări patologice precum bronhospasmul sau dispneea, etc.).

Chimioterapicele anticanceroase, numite uneori pur şi simplu anticanceroase, sau antitumorale, antineoplazice, oncostatice, citostatice, citotoxice, etc., sunt medicamente destinate în principiu să distrugă cu selectivitate celulele canceroase, selectivitatea de acţiune justificând termenul de chimioterapic (glonţ fermecat în viziunea lui Paul Erlich). Majoritatea medicamentelor anticanceroase prezintă de asemenea proprietăţi imunosupresive, adesea cu consecinţe negative, dar uneori utile terapeutic. Aceasta justifică tratarea înpreună a celor două tipuri de medicamente. Există însă unele medicamente anticanceroase care sunt de preferat pentru tratamentul imunosupresor precum există şi imunosupresive care sunt lipsite de efect anticanceros.

În ceea ce priveşte selectivitatea de acţiune, exceptând foarte puţine anticanceroase care acţionează asupra unor paricularităţi ale celulelor neoplazice care le diferenţiază de celulele normale (asparaginaza, acidul retinoic, imatinibul), majoritatea anticanceroaselor acţionează prin perturbarea proceselor care stau la baza multiplicării celulare, ele influenţând preferenţial celulele cu o rată mare de multiplicare. Deci selectivitatea de acţiune este datorată tocmai faptului că celulele canceroase se multiplică cu o viteză mai mare decât celulele normale ale organismului. Dacă se apreciază viteza de multiplicare a celulelor canceroase prin timpul necesar dublării tumorii, viteza de multiplicare a celulelor canceroase este cu atât mai mică cu cât tumora este mai mare. Timpul necesar dublării unei tumori de 1 g este categoric mai mic decât timpul

necesar dublării unei tumori de 1 kg, spre exemplu. Aceasta arată că eficacitatea medicamentelor anticancerose este cu atât mai mare cu cât tumora are dimensiuni mai mici, de unde necesitatea începerii cât mai precoce a terapiei anticanceroase. Pe de altă parte, reducerea dimensiunilor tumorii prin metode chirurgicale sau radioterapice poate creşte eficacitatea medicamentelor antineoplazice, ceea ce justifică tratamentul combinat al cancerului, prin mai multe mijloace terapeutice.

Chimioterapicele anticanceroase nu afectează însă numai multiplicarea celulelor canceroase ci şi a unor celule normale care au o viteză mare de multiplicare, cum ar fi celulele hematopoietice, celulele tubului digestiv, foliculul pilos, spermatogeneza, sau dezvoltarea embrio-fetală dacă se administrează la femeia gravidă. Aceasta face ca reacţiile adverse hematologice, în special leucopenia şi trombocitopenia, reacţiile adverse digestive, alopecia, afectarea spermatogenezei, sau producerea de dismorfogenităţi sau malformaţii congenitale ale nou-născutului dacă se administrează la femeia gravidă, să fie de aşteptat în cursul tratamenmtului anticanceros. Afectarea măduvei hematopoietice este una din reacţiile adverse care limitează utilizarea medicamentelor anticanceroase. Au fost descrise 2 tipuri de afectări ale hematopoiezei. Uneori se produce o deprimare care apare rapid, cu un maxim după 8-10 zile de la administrarea citostaticelor, dar care este recuperată repede, în 17 –21 de zile, cum se întâmplă pentru clormetină, ciclofosfamidă, vinblastină, citarabină. Alteori apare o afectare tardivă, cu un maxim după 27-32 de zile de la administrare şi cu recuperare tardivă, în 42-50 de zile, ca în cazul administrării de carmustină, melfalan. Aceste pusee de deprimare a măduvei hematopoietice produse de citostatice sunt practic întotdeauna recuperate de organism în pauza de tratament prin trecerea unor celule hematopoietice din starea de repaus din afara ciclului de diviziune (faza G_0) în ciclul proliferativ (de diviziune). Se apreciază că aproximativ 15% din celulele hematopoietice se află în afara ciclului de diviziune (faza G_0) şi acestea sunt foarte puţin sau deloc influenţate de medicamentele citostatice. Deci există suficiente rezerve pentru hematopoieză. Apariţia unor mijloace de corecţie specifică a acestor reacţii adverse a crescut în ultima vreme valoarea terapeutică a medicaţiei anticanceroase. Astfel sunt factorii de creştere hematopoietici care corectează uneori modificările hematopoietice induse de medicamentele anticancerose.

Pe de altă parte efectul chimioterapicelor anticanceroase nu depinde numai de viteza de multiplicare ci şi de gradul de sincronizare cu care se desfăşoară această multiplicare celulară. Cu cât celulele se multiplică mai sincron cu atât sunt afectate mai mult de medicamentele anticancerose. Unele dintre celulele care se multiplică foarte sincron sunt celulele imunocompetente stimulate antigenic, deoarece multiplicarea lor este iniţiată chiar de stimulul antigenic. Aceasta face ca medicamentele anticanceroase să deprime preferenţial imunitatea, în special pe cea de tip celular. În tratamentul cancerului efectul este în general negativ, scăzând capacitatea de apărare imunologică a

organismului cu favorizarea infecţiilor, inclusiv a infecţiilor cu germeni condiţionat patogeni (infecţii oportuniste). Efectul imunosupresiv este prezent însă chiar la doze foarte mici, care prezintă foarte puţine alte efecte. Aceasta permite utilizarea unora dintre medicamentele anticanceroase ca imunosupresive spre exemplu prentru tratamentul unor boli autoimune, sau pentru prevenirea rejetului de grefă sau a reacţiei grefonului contra gazdei în transplantul medular, etc. Dozele fiind mici tratamentul este mult mai bine suportat decât în cazul tratamentului cancerului, astfel încât o astfel de terapie poate fi condusă în principiu pe o perioadă lungă de timp, fapt important pentru situaţiile în care este nevoie de un tratament imunosupresiv.

Din punct de vedere molecular, majoritatea medicamentelor anticanceroase acţionează, direct sau indirect, asupra aparatului genetic celular. Unele împiedică, direct sau indirect, formarea acizilor nucleici. Fie sunt analogi metabolici ai unor baze azotate purinice sau pirimidinice, formând falşi acizi nucleici nefuncţionali, fie inhibă procese care stau la baza sintezei acizilor nucleici, spre exemplu prin inhibarea formării acidului folic activ implicat în sinteza bazelor azotate. Aceste medicamente omoară celulele canceroase în faza S a ciclului celular de diviziune, când are loc sinteza de ADN. Efectul lor va fi desigur cu atât mai intens cu cât procentul celulelor aflate în faza S este mai mare şi, implicit, cu cât multiplicarea este mai accelerată şi mai sincronă. Alte anticanceroase alterează tubulina, proteină componentă a microtubulilor fusului de diviziune. Alterarea fusului de diviziune blochează ciclul celular în faza M (de mitoză), mai exact în metafază. La fel ca în cazul precedent efectul lor va fi cu atât mai intens cu cât procentul celulelor aflate în faza M este mai mare şi cu cât multiplicarea se face mai sincron. Deci efectul ambelor acestor tipuri de medicamente anticanceroase depinde de faza ciclului celular, ele acţionând dacă celulele respective se află în faza S sau M a acestuia, după caz, şi mai puţin dacă se află în fazele G_1 sau G_2. Aceste anticanceroase mai sunt cunoscute şi sub numele de anticanceroase dependente de fază. O altă categorie de medicamente anticanceroase acţionează asupra ADN-ului preformat. Astfel sunt agenţii alchilanţi, unele antibiotice anticanceroase, epipodofilotoxinele. Ele se fixează de acidul nucleic căruia îi modifică practic structura chimică, spre exemplu prin alchilare. Aceste medicamente acţionează practic nespecific, alterând ADN-ul tuturor celulelor. Celulele care au o viteză mică de diviziune reuşesc să corecteze perturbările induse de aceste medicamente prin mecanismele normale de reparare a leziunilor acizilor nucleici astfel încât vor fi foarte puţin afectate. Dacă celulele se divid rapid însă, leziunile biochimice induse de aceste medicamente perturbă profund activitatea celulelor respective astfel încât sunt distruse. Efectul acestor medicamente nu depinde practic de faza ciclului celular, motiv pentru care mai sunt numite anticanceroase independente de fază. Aceste medicamente acţionează însă practic numai asupra celulelor aflate în ciclu de diviziune. Asupra celulelor aflate în afara ciclului de diviziune, în faza G_0, efectul lor este practic nul, deoarece aceste celule reuşesc întotdeauna să repare leziunile biochimice induse de aceste

medicamente. De aceea, aceste medicamente mai sunt numite dependente de ciclu.

În principiu se consideră că medicamentele dependente de ciclu (independente de fază) sunt mai active față de tumorile cu o viteză mai mică de multiplicare. Efectul lor este cu atât mai mare cu cât dozele aplicate sunt mai mari. Se consideră în general că este de preferat ca aceste medicamente să fie administrate în doze mari şi discontinuu astfel încât distrugerea celulelor canceroase să se producă în număr mare, iar în pauza dintre administrări organismul să aibă posibilitatea să recupereze pierderile celulare provocate de anticanceros, spre exemplu asupra celulelor hematopoietice, în bună măsură prin trecerea în ciclul de diviziune a unor celule din faza G_0 neafectată de citostatic. Şi efectul citostaticelor dependente de fază creşte cu doza, dar efectul lor depinde în principal de procentul celulelor aflate în faza ciclului celular afectată de citostatic. De aceea, se consideră că este preferabil ca aceste medicamente să se administreze în mod continuu, astfel încât celulele să fie afectate în timp pe măsură ce ajung în faza sensibilă. Pe parcursul timpului s-au dezvoltat însă metode de administrare a unor asociații de citostatice care sincronizează ciclul celular astfel încât efectul asociației este superior. Există la ora actuală adevărate standarde de asociații chimioterapice, cuprinzând anticanceroase administrate continuu şi anticanceroase administrate discontinuu, într-o anume succesiune riguroasă şi la intervale de timp bine definite, în raport cu succesiunea în timp a fazelor ciclului celular. Asemenea combinații aduc un plus de eficacitate dar şi un plus de siguranță deoarece nu se asociază de regulă medicamente care se potențează din punct de vedere al reacțiilor adverse. Există multe astfel de standarde de asociații chimioterapice în funcție de tipul de cancer tratat.

Faptul că medicamentele anticanceroase induc leziuni biochimice ale acizilor nucleici explică reacții adverse extrem de importante ale acestor medicamente cum ar fi mutagenitatea, cancerogeneza şi, în bună măsură, dismorfogenitatea sau teratogenitatea. Aceste medicamente sunt considerate sigur mutagene şi teratogene sau dismorfogene, de aceea sunt contraindicate la femeia gravidă şi se recomandă aplicarea unor măsuri anticoncepționale eficace pentru a evita procreerea pe perioada tratamentului cu astfel de medicamente, atât în cazul femeilor cât şi al bărbaților. Cancerogenitatea se poate manifesta prin dezvoltarea, ca urmare a unui tratament anticanceros, a unui alt tip de cancer decât cel tratat.

Ca orice chimioterapic şi medicamentele anticancerose pot dezvolta rezistență. În principiu această rezistență se dezvoltă la fel ca rezistența la oricare chimioterapic (antibacterian, antiviral, antifungic etc) prin apariția unor mutații genetice care fac celulele canceroase să fie mai puțin influențate de citostatice. Unele din aceste mutații genetice codifică mecanisme farmacodinamice responsabile de apariția rezistenței, altele codifică mecanisme farmacocinetice care explică rezistența. Din punct de vedere farmacodinamic, pot apărea celule canceroase care îşi cresc capacitatea de reparare a leziunilor

induse de citostatice, creşte concentraţia unor substanţe intracelulare de care se fixează citostaticul astfel încât se fixează mai puţin de ADN, creşte concentraţia metabolitului cu care intră citostaticul în competiţie, creşte concentraţia enzimei inhibate de citostatic astfel încât doza de citostatic administrată devine insuficientă, este modificată structural enzima care este inhibată de citostatic astfel încât citostaticul nu se mai fixează de ea etc. Din punct de vedere farmacocinetic, pot apărea celule canceroase care nu mai permit pătrunderea citostaticului în interiorul celulei, în special în cazul unor citostatice care traversează membrana celulară prin intermediul unor mecanisme transportoare, sau dispar enzimele care bioactivează intracelular citostaticul, în cazul citostaticelor care necesită procese de bioactivare intracelulară pentru a putea acţiona. A fost descris şi un fenomen de polirezistenţă care presupune o rezistenţă încrucişată pentru citostatice cu mecanisme de acţiune diferite, probabil prin creşterea concentraţiei unor enzime membranare care expulzează citostaticele din interiorul celulei canceroase. Rezistenţa celulelor canceroase la medicamentele citostatice este probabil importantă pentru unele din cazurile de eşec terapeutic şi în bună măsură pentru apariţia recăderilor în cursul unor astfel de tratamente.

Comportamentul farmacocinetic poate de asemenea influenţa eficacitatea medicamentelor citostatice. Majoritatea medicamentelor citostatice se absorb suficient de bine astfel încât pot fi administrate pe cale orală. Există însă şi citostatice care impun administrare parenterală, chiar strict intravenoasă, precum există şi situaţii în care chimioterapeicele anticanceroase se administrează topic, spre exemplu direct pe leziune în cazul unor cancere ale pielii sau intracavitar în cancerul de vezică urinară sau în revărsatele pleurale neoplazice, etc. Unele din cele care trebuiesc administrate strict intravenos sunt substanţe foarte active chimic şi foarte instabile. Cele mai multe medicamente citostatice se metabolizează în organism. De regulă prin metabolizare rezultă produşi de metabolism inactivi. Există însă citostatice care sunt promedicamente (prodroguri), ele devenind active numai prin procese de bioactivare în organism (ex. ciclofosfamida). Pentru unele din medicamentele citostatice metabolizarea în sine este responsabilă de mecanismul de acţiune. Astfel se întâmplă, spre exemplu, cu citostaticele care acţionează ca analogi metabolici, mecanismul lor de acţiune constând tocmai în metabolizarea acestor medicamente în cadrul proceselor biochimice implicate direct sau indirect în sinteza acizilor nucleici. În fine, ca pentru orice medicament, afectarea organului responsabil de epurarea medicamentelor citostatice din organism poate avea drept consecinţă creşterea toxicităţii acestor medicamente. Astfel, spre exemplu, insuficienţa hepatică poate creşte toxicitatea unor citostatice cum ar fi doxorubicina şi daunorubucina, pe când insuficienţa renală poate creşte toxicitatea altora cum ar fi metotrexatul.

Distrugerea celulelor canceroase de către medicamentele citostatice se face după o cinetică de ordinul 1, în sensul că se distruge un anume procent din masa de celule canceroase constant în unitatea de timp, nu un număr fix de celule în unitatea de timp indiferent de numărul total al acestora. Aceasta

face ca, teoretic, să nu fie posibilă eliminarea tuturor celulelor canceroase din organism de către chimoterapicele anticanceroase. Sub efectul chimioterapicelor anticanceroase însă numărul acestor celule scade progresiv. Se apreciază în general că atunci când numărul acestor celule este în jur de 10^{12} tumora are o masă de aproximativ 1 kg, iar când numărul celulelor este în jur de 10^9 tumora are o masă sub 1 g. O tumoră cu masa sub 1 g în general nu mai este decelabilă clinic. Aceasta permite desemnarea stării respective sub numele de remisiune clinică, fără ca acest termen să aibă semnificația de dispariție a tumorii. Tratamentul care a produs această remisiune clinică este în general desemnat prin termenul de inducere a remisiunii. Pentru a scădea în continuare dimensiunile tumorii se continuă tratamentul într-o a doua fază numită de consolidare a remisiunii. În această perioadă bolnavul poate să nu prezinte nici un semn de boală (în limba engleză se utilizează expresia *free disease*, ceea ce poate fi tradus aproximativ prin interval liber de boală) sau, dimpotrivă, poate să prezinte recăderi ale bolii. În cazul în care pe parcursul tratamentului de consolidare bolnavul nu a prezentat semne de boală se utilizează termenul de remisiune de durată. În general se apreciază că la sfârşitul unei remisiuni de durată numărul celulelor canceroase este de aproximativ 10^3, ceea ce corespunde unei mase tumorale în jur de 1 μg. Remisiunea de durată este urmată de un tratament de întreținere care, teoretic, nu are cum să elimine celulele canceroase din organism, însă prin mijloacele naturale de apărare a organismului, inclusiv imunologice, celulele canceroase pot fi complet eliminate astfel încât să apară vindecarea. Tratamentul de întreținere nu presupune obligatoriu administrarea de citostatice ci se pot utilza şi alte metode terapeutice de creştere a mijloacelor generale de apărare a organismului, inclusiv de stimulare nespecifică a imunității. Este foarte greu însă de utilizat termenul vindecare deoarece, teoretic, este suficient să existe o singură celulă canceroasă clonogenă în organism pentru a genera o tumoră. Toate acestea fac ca evaluarea eficacității clinice a medicamentelor anticanceroase să se facă prin parametrii specifici, cum ar fi scăderea dimensiunilor tumorii, durata remisiunii (intervalului liber de boală), frecvența recăderilor, procentul de supraviețuire la 5 ani, creşterea duratei de viață, etc.

Eficacitatea medicamentelor anticancerose este foarte diferită în funcție de tipul de cancer. În general sunt mai eficace în cancerele sistemice decât în cancerele de organ. Ele pot produce o creştere mare a duratei de viață sau chiar vindecare în unele boli cum ar fi leucemia acută limfoblastică la copii, limfoamele maligne Hodgkin-iene sau non-Hodgkin-iene, limfomul Burkitt, coriocarcinomul, tumora Wilms, sarcomul Ewing, cancerele testiculare. Rezultate bune, în peste 50% din cazuri, se obțin în cancere precum leucemia acută a adultului, leucemiile cronice, cancerul de sân, mielomul multiplu, cancerul de ovar, sarcoamele țesuturilor moi, cancerul pulmonar cu celule mici, neuroblastomul. Există însă şi cancere în care rezultatele sunt slabe, cum ar fi cancerul bronşic, cancerele situate la nivelul capului şi gâtului, cancerele

gastro-intestinale, hipernefromul, melanomul malign, osteosarcomul, cancerul tiroidian, etc.

Reacţiile adverse sunt numeroase şi grave. Unele sunt practic comune foarte multor citostatice şi depind în esenţă de mecanismul de acţiune. Afectarea măduvei hematopoietice poate genera frecvent leucopenie şi trombocitopenie, mai puţin frecvent anemie. Controlul hematologic periodic este obligatoriu. De obicei se efectuează hemograme înaintea fiecărei cure de citostatice şi dacă nu sunt recuperate pierderile hematologice se amână cura de citostatice. Deci tulburările hematologice sunt categoric limitante pentru terapia citostatică. Utilizarea factorilor de creştere hematopoietici, în special G-CSF, permite uneori un foarte bun control hematologic al acestor bolnavi. Scăderea imunităţii este caracteristică şi responsabilă de alterarea apărării organismului împotriva infecţiilor. La bolnavii sub tratament anticanceros infecţiile au o evoluţie în general severă iar frecvent apar infecţii oportuniste. Afectarea imunităţii se produce prin distrugerea preferenţială a celulelor imunocompetente stimulate imunologic, fenomen care apare chiar la doze mici de citostatice, în principal datorită faptului că celulele stimulate imunologic se multiplă foarte sincron. Deci scăderea capacităţii de apărare imunologică a organismului este prezentă la bolnavii în tratament cu citostatice şi în lipsa unei afectări hematologice decelabile clinic (prin hemogramă). Afectarea tubului digestiv poate fi cauză de stomatită, gastrită, ulcer gastric sau duodenal, diaree, hemoragii digestive. Afectarea foliculului pilos produce alopecie, practic o regulă dacă se utilizează doze corespunzătoare. Afectarea gonadelor produce sterilitate. Influenţarea genomului celular este cauză de efecte mutagene şi cancerigene. Atât afectarea genomului cât şi influenţarea dezvoltării embrio-fetale explică apariţia de reacţii adverse dismorfogene sau teratogene. De asemenea, distrugerea unui număr mare de celule tinere, indiferent că sunt celule neoplazice sau celule normale, determină adesea o creştere importantă a acidului uric care poate impune asocierea unui tratament uricozuric. La aceste reacţii adverse comune se adaugă reacţii adverse particulare, specifice fiecărui citostatic în funcţie de particularităţile fiecărui medicament.

Toate acestea fac ca raportul risc/beneficiu să devină favorabil numai în situaţii particulare, în care beneficiul adus de aceste medicamente este suficient de important pentru a depăşi riscurile. Astfel aceste medicamente sunt contraindicate în stadiul terminal al bolii canceroase, în timpul sarcinii, şi în special în primul trimestru de sarcină, în prezenţa septicemiilor şi la bolnavii în comă, când beneficiile nu reuşesc să depăşească riscurile. De asemenea, necesită multă prudenţă sau evitarea acestei medicaţii la copiii sub 3 ani, la bătrâni, mai ales când tumora creşte lent şi este puţin sensibilă, la bolnavii în stare de debilitate marcată şi la bolnavii cu metastaze cerebrale dacă acestea nu pot fi tratate prin radioterapie. Insuficienţa renală, insuficienţa hepatică, insuficienţa cardiacă şi insuficienţa medulară obligă la precauţii suplimentare. Lipsa de cooperare a bolnavului este un alt element limitativ important, în special în cazul schemelor terapeutice care impun o administrare cu respectarea foarte riguroasă a calendarului de administrare a medicamentelor.

71.1. Agenții alchilanți

Agenții alchilanți sunt substanțe care conțin grupări alchil foarte reactive chimic, avide să reacționeze cu grupări chimice bogate în electroni, alchilând în acest fel moleculele biologice care conțin astfel de grupări nucleofile (bogate în electroni). Ele reacționează preferențial cu acizii nucleici pe care îi alchilează fie la nivelul bazelor azotate, fie la nivelul grupărilor fosfat, fie la nivelul proteinelor asociate acizilor nucleici. Pare să fie dominantă N-alchilarea guaninei. Reacția trebuie considerată însă nespecifică, aceste medicamente alchilând şi molecule independente de acizii nucleici, în special proteine, cu condiția să conțină grupări nucleofile.

În ceea ce priveşte alchilarea acizilor nucleici, aceste medicamente se pot lega de un singur lanț de ADN, fenomen numit monoalchilare sau alchilare intracatenară, sau se pot lega concomitent de două lanțuri de acid nucleic formând astfel punți intercatenare, fenomen cunoscut sub numele de bialchilare. Bialchilarea este caracteristică agenților alchilanți bifuncționali, care posedă 2 grupări alchil reactive chimic. Alchilarea intracatenară poate fi produsă atât de agenții alchilanți monofuncționali cât şi de agenții alchilanți bifuncționali. Formarea de punți covalente intercatenare nu permite celor 2 lanțuri de ADN să se separe pentru ca mesajul conținut să fie copiat sub formă de ARN mesager sau pentru duplicarea ADN-ului în scopul diviziunii celulare. Aceasta explică citotoxicitatea acestor substanțe. Alchilarea monocatenară poate avea consecințe diferite. Fie este degradată baza azotată şi devine nefuncțională sau pur şi simplu este eliminată, fie este modificată de asemenea natură încât nu se mai împerechează corespunzător alterând în acest fel mesajul genetic. În toate cazurile monoalchilarea determină fie moartea celulelor asupra cărora a acționat citostaticul, fie efecte mutagene sau cancerigene. În general se apreciază că riscul efectelor mutagene şi cancerigene este mai mare pentru agenții alchilanți monofuncționali, care determină numai alchilări intracatenare, decât pentru agenții alchilanți bifuncționali, care formează multe punți intercatenare, care distrug celula înainte de a se produce orice consecință mutagenă sau cancerigenă. Nici agenții alchilanți bifuncționali nu sunt însă lipsiți de efecte mutagene şi cancerigene.

Agenții alchilanți acționează asupra ADN-ului preformat, existent ca atare în orice celulă, indiferent de starea sa funcțională, dar consecințele alchilării sunt vizibile numai în procesul de diviziune celulară, atunci când ADN-ul alchilat nu se poate duplica, în cazul alchilării intercatenare, sau se copiază un mesaj greşit sau incomplet, în cazul alchilării intracatenare. În celulele care nu se divid, consecințele alchilării nu sunt vizibile şi, în plus, leziunile biochimice provocate de agenții alchilanți sunt reparate de mecanismele fiziologice de reparare a erorilor ADN-ului. Aceasta face ca agenții alchilanți să acționeze practic numai asupra celulelor aflate în ciclul de diviziune, cele din afara ciclului de diviziune (faza G_0) având întotdeauna posibilitatea (timpul necesar) să repare leziunile biochimice provocate de agenții alchilanți. Deci ele sunt

citostatice dependente de ciclu, dar acționând asupra ADN-ului preformat sunt independente de fază. Asupra celulelor aflate în ciclul de diviziune efectul acestor medicamente va fi cu atât mai intens cu cât celulele respective au o viteză mai mare de multiplicare. Celulele care se multiplică lent au timpul necesar reparării leziunilor biochimice provocate de agenții alchilanți.

Agenții alchilanți sunt anticanceroase cu spectru larg de acțiune fiind active asupra foarte multor tipuri de cancer. Sunt în general mai active asupra cancerelor generalizate decât asupra cancerelor de organ.

Rezistența celulelor canceroase la agenții alchilanți poate să apară prin mai multe mecanisme. Uneori, în funcție de mecanismul implicat, aceasta este încrucișată pentru mulți dacă nu pentru toți agenții alchilanți. Uneori aceasta poate să implice creşterea capacității celulelor canceroase de a repara leziunile biochimice produse de agenții alchilanți, alteori poate să crească concentrația intracelulară a proteinelor care conțin grupări nucleofile care fixează agenții alchilanți, astfel încât aceştia nu mai ajung să se fixeze de acizii nucleici şi nu mai produc leziuni biochimice ale acestora. Există şi situații când rezistența celulelor canceroase la agenții alchilanți are explicații farmacocinetice. Spre exemplu, poate fi împiedicat transportul agentului alchilant în interiorul celulei sau poate fi grăbită eliminarea din celulă a metabolitului activ al medicamentului (ex ciclofosfamida).

Faptul că selectivitatea de acțiune a agenților alchilanți este determinată de viteza de multiplicare a celulelor face ca aceste medicamente să acționeze nu numai asupra celulelor canceroase, dar şi asupra unor celule normale ale organismului care au o viteză mare de multiplicare. Astfel agenții alchilanți afectează în mod obişnuit măduva osoasă hematoformatoare producând în special leucopenie şi trombocitopenie, tubul digestiv, producând diverse leziuni mucoase la acest nivel (orale, intestinale, etc.), foliculul pilos producând alopecie, gonadele, producând azoospermie la bărbat şi tulburări menstruale la femeie, dezvoltarea embrio-fetală dacă se administrează la femeia gravidă, fiind dismorfogene şi teratogene. La acestea se adaugă mutagenitatea şi cancerogenitatea. Nu toate aceste reacții adverse sunt la fel de frecvente pentru toți agenții alchilanți. Spre exemplu, ciclofosfamida afectează mai mult foliculul pilos decât alte citostatice. Reacția adversă limitantă pare să fie în primul rând afectarea hematopoiezei şi în special leucopenia. Se acceptă însă că leucopenia este practic întotdeauna reversibilă dacă se opreşte temporar administrarea acestor medicamente (în pauza dintre cure) în principal prin trecerea celulelor hematopoietice din afara ciclului celular (faza G_0) în ciclul de diviziune. Există însă şi unele reacții adverse produse de agenții alchilanți mai rar, dar care sunt ireversibile. Astfel sunt fibroza pulmonară şi ocluzia venelor hepatice. Agenții alchilanți instabili sunt vezicanți pentru tegumente şi mucoase şi de aceea trebuiesc administrați cu multă prudență numai în perfuzie într-o venă de mari dimensiuni. Extravazarea poate produce leziuni tisulare supărătoare. În fine, mulți dintre agenții alchilanți sunt toxici pentru sistemul nervos central. De

obicei, această toxicitate se manifestă prin greţuri şi vărsături, dar uneori pot să apară chiar manifestări psihopatologice.

Farmacocinetica acestor medicamente este diferită de la un produs la altul. Unii dintre agenţii alchilanţi sunt foarte reactivi din punct de verede chimic. Aceştia sunt de obicei substanţe instabile care se prepară în soluţie extemporanee şi se administrează strict intravenos. De obicei au efect vezicant asupra tegumentelor şi mucoaselor, ceea ce impune măsuri de precauţie speciale (cadrul medical va purta obligatoriu mănuşi chirurgicale, administrarea se face strict intravenos, se va evita extravazarea, etc). Alţi agenţi alchilanţi sunt promedicamente, spre exemplu ciclofosfamida. După administrare aceste substanţe suferă în organism procese metabolice, adesea complexe şi desfăşurate în etape şi locuri diferite, unele chiar în interiorul celulei canceroase, transformându-se în acest fel în substanţe active. În toate cazurile însă metabolizarea acestor medicamente, şi pe cale de consecinţă eliminarea lor din organism, este în egală măsură obiectivul farmacodinamic al medicamentului. Alchilarea structurilor biologice nu este numai mecanismul de acţiune al acestor medicamente ci este în egală măsură şi o modalitate de eliminare a acestor medicamente din organism. În fine există importante diferenţe de solubilitate între agenţii alchilanţi. Medicamentele liposolubile străbat cu uşurinţă membranele biologice, inclusiv membrana celulară şi membrana nucleară pentru a ajunge la locul de acţiune, dar şi bariere precum cea hematoencefalică, ceea ce le face active asupra sistemului nervos central. Medicamentele hidrosolubile care străbat cu dificultate membranele biologice necesită adesea mecanisme de transport pentru a putea ajunge la locul de acţiune, modificarea acestor mecanisme prin mutaţii genetice constituindu-se uneori în mijloace de rezistenţă a celulelor canceroase la agenţii alchilanţi.

Principalele grupe chimice ale agenţilor alchilanţi cuprind azotiperite, etilenamine, sulfonoxizi, nitrozouree şi triazene.

Azotiperitele sunt analogi cu azot ai sulfiperitei. Ei sunt agenţi bifuncţionali cuprinzând în moleculă 2 grupări cloretil care formează preferenţial punţi intercatenare ale lanţurilor de ADN. **Clormetina** este o azotiperită foarte instabilă. Este foarte agresivă pentru ţesuturi fiind vezicantă şi nu poate fi administrată decât intravenos după dizolvare extemporanee. **Ciclofosfamida** este un promedicament (prodrog) fiind inactivă ca atare dar trasformându-se în organism, în urma unui proces complicat de bioactivare desfăşurat parţial în ficat, parţial în celula neoplazică, într-un metabolit alchilant activ. Se poate administra pe cale orală sau intravenoasă. Este un chimioterapic anticanceros cu spectru larg utilizat în administrare unică sau în variate asociaţii polichimioterapice în tratamentul multor tipuri de cancer. Produce reacţii adverse caracteristice citostaticelor fiind agresivă pentru măduva hematoformatoare, în special pentru mielogeneză, determină în mod particular greaţă şi vomă, alopecie şi o cistită hemoragică care impune administrarea unor cantităţi mari de apă în cursul tratamentului cu acest medicament. Ciclofoafamida în doze mici şi în tratament continuu este de asemenea frecvent

utilizată ca imunosupresiv, situație în care este mult mai bine suportată. Alte azotiperite sunt **melfalanul**, utilizat frecvent în tratamentul mielomului multiplu, și **clorambucilul,** utilizat frecvent în tratamentul leucemiei limfocitare cronice.

Din grupa sulfonoxizilor face parte **busulfanul**. Are o toxicitate relativ electivă pentru mielogeneză fiind de ales în leucemia granulocitară cronică. Efectul trebuie atent urmărit deoarece produce uneori o mielosupresie prelungită.

Dintre nitrozouree fac parte **carmustina** (BCNU) și **lomustina** (CCNU), agenți alchilanți cu spectru larg. Sunt substanțe foarte liposolubile care străbat relativ ușor bariera hematoencefalică și plexurile coroide, ceea ce le face eficace în tratamentul tumorilor cerebrale.

Dintre compușii triazenici se remarcă **dacarbazina**, unul din puținele anticanceroase cu oarecare eficacitate în melanomul malign, dar utilizat și în tratamentul limfomului Hodgkin și al sarcoamelor adultului.

71.2. Alte anticanceroase care afectează ADN-ul preformat

O serie de alte medicamente anticanceroase afectează de asemenea moleculele de ADN preformate având proprietăți asemănătoare agenților alchilanți, chiar dacă leziunile biochimice produse ADN-ului nu constau în alchilarea moleculelor respective. Unele din aceste substanțe sunt de sinteză altele sunt produse de origine naturală.

Cisplatina este un complex organic de platină care se leagă, ca și agenții alchilanți, de moleculele de ADN. Obișnuit se administrează intravenos în tratamentul cancerului ovarian, testicular, de vezică urinară, cancere de cap și gât, cancere pulmonare, în diverse asociații chimioterapice. Este în mod special toxică pentru rinichi impunând ingestia unor mari cantități de apă.

Procarbazina este metabolizată în organism generând compuși care metilează ADN-ul. Generează de asemenea prin metabolizare o serie de radicali liberi citotoxici. Este utilizată în diverse combinații chimioterapice în special în tratamentul bolii Hogdkin dar și al unor limfoame non-Hodgkin-iene.

O serie de **antibiotice** produse de unele specii microbiene din genul *Streptomyces* au de asemenea efect anticanceros prin afectarea moleculelor preformate de ADN. Astfel sunt medicamente precum **dactinomicina**, **doxorubicina**, **daunorubicina** sau **bleomicina**. Ele se fixează de lanțurile de ADN preformate pe care le alterează. Se utilizează în diverse scheme terapeutice, utilizarea lor fiind limitată în special de o toxicitate cardiacă care le este specifică, mai ales în cazul doxorubicinei și daunorubicinei.

În fine, tot asupra ADN-ului preformat acționează o serie de compuși naturali **inhibitori ai topoizomerazei II**, o enzimă responsabilă de păstrarea configurației sterice a lanțului dublu helicoidal de ADN. Inhibând această enzimă medicamentele perturbă activitatea ADN-ului având consecințe anticanceroase, în bună măsură asemănătoare cu celelalte anticanceroase care perturbă structura și funcția ADN-ului. Acestea sunt derivați ai **podofilotoxinei**, un alcaloid din rășina de *Podophyllum peltatum.* Podofilotoxina este un toxic

al fusului de diviziune şi se utilizează în administrare locală pentru tratamentul papiloamelor cutanate şi al vegetaţiilor veneriene. Doi derivaţi ai podofilotoxinei, **etopozida** şi **tenipozida,** inhibă însă topoizomeraza II acţionând în acest fel asupra ADN-ului preformat, deci diferit de podofilotoxină. Etopozida este utilizată în asociaţie cu cisplatina în tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici unde realizează remisiuni la aproximativ 50 % din bolnavii trataţi, dar din păcate de scurtă durată. Se mai utilizează de asemenea în cancerul testicular, cancerul de sân, limfoame Hodgkin-iene şi non-Hodgkin-iene, leucemie mieloidă acută, sarcom Kaposi. Principalul factor limitativ este leucopenia. Tenipozida este utilizată în limfoame maligne, cancere cerebrale, cancerul de vezică urinară.

71.3. Antimetaboliţii

Antimetaboliţii reprezintă un grup de medicamente anticanceroase care au structură chimică asemănătoare unor metaboliţi precursori ai acizilor nucleici. Aceştia sunt utilizaţi de celule în procesul de sinteză a acizilor nucleici în locul precursorilor fiziologici rezultând analogi de acizi nucleici nefuncţionali. Pentru unii dintre aceşti metaboliţi cu structură nucleozidică este de asemenea posibilă inserarea lor în lanţul de acid nucleic în formare şi oprirea elongării acestuia asemănător mecanismului de acţiune al chimioterapicelor antivirale inhibitoare nucleozidice de polimerază, dar fără să prezinte specificitatea de acţiune a chimioterapicelor antivirale (a se vedea 68. Chimioterapicele antivirale). Unii din aceşti antimetaboliţi sunt analogi purinici, alţii sunt analogi pirimidinici. Tot în această grupă de anticanceroase sunt încadrate şi medicamente care interferă metabolismul acidului folic, substanţă de mare importanţă în sinteza bazelor azotate.

În principiu, toate aceste medicamente inhibă sinteza acizilor nucleici acţionând cu precădere în faza S, de sinteză, a ciclului celular, fiind deci anticanceroase dependente de fază. În principiu eficacitatea lor este cu atât mai mare cu cât procentul celulelor aflate în faza S a ciclului de diviziune este mai mare, deci cu cât celulele se multiplică mai intens şi mai sincron. Mai mult decât atât ele pot realiza chiar o sincronizare a ciclului celular cescând în acest fel eficacitatea altor anticanceroase, ceea ce justifică utilizarea acestora în diverse asociaţii polichimioterapice. Unele din aceste medicamente sunt însă mai eficace în anumite tipuri de cancere decât în altele, ceea ce ridică suspiciunea existenţei unor particularităţi metabolice ale celulelor canceroase asupra cărora acţionează preferenţial. În principiu reacţiile adverse sunt cele caracteristice tuturor medicamentelor anticanceroase.

Analogii purinici cuprind substanţe cu structură chimică asemănătoare purinelor fiziologice. **Mercaptopurina** este un analog al hipoxantinei. Se utilizează în principal în tratamentul de întreţinere în leucemia acută limfoidă la copii. Se administrează pe cale orală. Toxicitatea hematopoietică este relativ mare şi, în plus, poate afecta toxic ficatul. **Azatioprina** este un derivat de mercaptopurină. Este utilizată în principal ca imunosupresiv în tratamentul

unor boli autoimune, în profilaxia rejetului de grefă în transplantul de organ, sau în profilaxia reacției grefonului contra gazdei la bolnavii cu transplant medular. Se administrează pe cale orală iar dozele mici necesare pentru tratamentul imunosupresiv sunt în general mai bine suportate decât medicamentele anticanceroase propriu-zise. Totuşi se impune supravegherea hematopoiezei, în special în ceea ce priveşte numărul de leucocite şi trombocite, iar scăderea imunității favorizează infecțiile.**Tioguanina** este un alt antimetabolit purinic utilizat de obicei în tratamentul leucemiei acute mieloide.

Analogii pirimidinici cuprind substanțe cu structură chimică asemănătoare pirimidinelor fiziologice. **Fluorouracilul** derivatul 5 florurat al uracilului (5-fluorouracil) este utilizat de obicei în tratamentul unor cancere solide. **Citarabina** sau **citozinarabinozida** este un derivat al citidinei. Medicamentul este fosforilat succesiv în organism până la forma trifosfat şi ulterior se inseră în lanțul de ADN în formare oprindu-i elongația şi inhibând polimeraza corespunzătoare, oarecum asemănător medicamentelor antivirale inhibitoare nucleozidice ale polimerazei (a se vedea 68. Chimioterapicele antivirale). Este utilizat în special pentru inducere şi tratament de întreținere în leucemia mieloidă acută. Toxicitatea medulară este relativ mare, medicamentul putând fi cauză de leucopenie, trombocitopenie şi anemie severe. Un alt analog nucleozidic al citidinei este **gemcitabina** care, din punct de vedere chimic este difluorodeoxicitidină. Probabil acționează similar citarabinei, în sensul că, după transformarea sa în forma trifosfat, se inseră în lanțul de ADN în formare şi îi opreşte elongarea inhibând totodată polimeraza corespunzătoare. Gemcitabina s-a dovedit însă eficace în tratamentul unor tumori solide, inclusiv cancerul pulmonar şi cel ovarian.

Dintre substanțele care interferă **metabolismul acidului folic** cel mai utilizat medicament anticanceros este **metotrexatul**, un analog al acidului folic care inhibă folatreductaza, enzimă care transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, forma activă a acidului folic (a se vedea 55.2. Vitamina B_{12} şi acidul folic). Acidul tetrahidrofolic fiind deosebit de important în sinteza nucleotizilor pirimidinici, este împiedicată formarea (sinteza) ADN-ului. Ca anticanceros este utilizat în tratamentul de întreținere al leucemiei acute limfoide la copii şi pentru tratamentul coriocarcinomului. Metotrexatul în doze mici este utilizat de asemenea ca imunosupresiv în diverse boli autoimune precum şi în boli a căror patogenie este relativ incertă cum ar fi poliartrita reumatoidă sau psoriazisul. Toxicitatea medulară poate fi mare. Toxicitatea metotrexatului este însă datorată deficitului în acid tetrahidrofolic astfel încât poate fi tratată prin administrarea acestei substanțe numită în mod obişnuit folinat de calciu sau leucovorină.

Tot în categoria antimetaboliților este inclusă de obicei şi **hidroxicarbamida** sau **hidroxiureea**, substanță care inhibă dezoxiribonucleaza, inhibând în acest fel sinteza ADN-ului. Este utilă în leucemia mieloidă cronică.

71.4. Toxicele fusului de diviziune

Unele medicamente anticanceroase alterează structura proteinelor componente ale fusului de diviziune alterând în acest fel funcția de diviziune celulară şi blocând mitoza în metafază. Aceasta explică efectul lor anticanceros care se manifestă dependent de fază.

Vincristina şi **vinblastina** sunt alcaloizi din *Vinca rosea* toxici ai fusului de diviziune, prin alterarea tubulinei, proteină componentă a fusului de diviziune. Se administrează intravenos în diverse asociații polichimioterapice în special în tratamentul cancerelor limfatice. Beneficiul lor terapeutic se datorează atât omorârii celulelor canceroase în metafază cât şi sincronizării ciclului celular, ceea ce este de natură să crească eficacitatea altor anticanceroase. Principala limitare terapeutică o constituie deprimarea măduvei osoase. Vincristina pare mai puțin toxică medular dar este neurotoxică.

Paclitaxelul, invers decât vincristina şi vinblastina, stimulează formarea de tubulină. Aceasta perturbă însă profund funcția celulară astfel încât, până la urmă, paclitaxelul, la fel cu vincristina şi vinblastina, blochează mitoza în metafază. Medicamentul se utilizează în special în tratamentul cancerului de sân şi al cancerului ovarian, dar şi în alte cancere cum ar fi cancerul pulmonar, esofagian, de cap şi gât, de vezică urinară, etc.

71.5. Anticanceroase cu mare specificitate de acțiune

Există câteva medicamente anticanceroase care prezintă o mai mare specificitate de acțiune față de celulele canceroase comparativ cu toate celelalte medicamente anticanceroase. Ele acționează preferențial asupra unor elemente biochimice şi fiziologice care diferențiază celula canceroasă de celulele normale ale organismului, altele decât viteza mare de diviziune, apropiindu-le, într-o oarecare măsură, de specificitatea de acțiune a chimioterapicelor antimicrobiene. Specificitatea mare face ca aceste medicamente să aibă un spectru de acțiune foarte limitat, dar eficacitatea lor este în general mare şi reacțiile adverse sunt mai limitate decât în cazul celorlalte anticanceroase sau, în orice caz, în general de altă natură. Ele îşi justifică însă fără nici un dubiu numele de chimioterapice.

Asparaginaza este o enzimă produsă de *Escherichia coli* care hidrolizează l-asparagina, un aminoacid constituent foarte important al proteinelor. Spre deosebire de celulele normale, unele celule neoplazice nu sunt însă capabile să îşi sintetizeze l-asparagină. Consecutiv acestea prezintă fenomene toxice şi mor sub efectul asparaginazei. Medicamentul este eficace în tratamentul leucemiei acute limfoblastice unde administrată singură are o eficacitate de peste 50% iar în asociere cu alte citostatice eficacitatea poate depăşi 90%. Toxicitatea este relativ mică şi, în general, diferită de toxicitatea clasică pentru medicamentele anticanceroase. Poate prezenta ocazional tulburări hepatice şi prezintă risc de reacții alergice mergând până la şoc anafilactic, ceea ce impune testarea sensibilității bolnavului înaintea administrării acestui medicament.

Acidul retinoic este un constituent normal al organismului implicat în creşterea şi dezvoltarea celulelor mieloide prin intermediul unui receptor specific din categoria receptorilor nucleari. Există o formă particulară de leucemie acută, leucemia promielocitară acută, caracterizată printr-o anume malformaţie genetică care scade funcţionalitatea receptorului pentru acidul retinoic, ceea ce împiedică maturarea acestor celule, astfel încât acestea se acumulează în forma nediferenţiată caracteristică acestei leucemii. Administrarea de acid retinoic în cantităţi mari în această formă particulară de leucemie determină maturarea celulelor neoplazice şi remisiuni spectaculoase ale acestei boli (în asociere cu daunorubicina procentul remisiunilor este în jur de 90%), dar din păcate cu frecvente recăderi. Medicamentul este eficace însă numai în acest tip particular de cancer caracterizat prin această anomalie genetică specifică. Reacţiile adverse sunt complet nespecifice pentru un anticanceros. La bolnavii cu leucemie promielocitară acută poate declanşa unele fenomene caracteristice (şi periculoase) datorate unei diferenţieri acute brutale a celulelor leucemice.

Imatinibul (glivec) este o substanţă care inhibă specific tirozinkinaza. În leucemia mieloidă cronică apare o anume anomalie genetică, cunoscută sub numele de cromozom Philadelphia, caracterizată între altele printr-o activare exagerată a tirozinkinazei, probabil importantă în proliferarea acestei linii celulare patologice. Aceasta face ca medicamentul să fie în mod particular eficace în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+), inclusiv în tratamentul crizelor de acutizare a acestei boli (crizele blastice), în care determină chiar dispariţia elementului diagnostic caracteristic bolii, cromozomul Philadelphia. Imatinibul inhibă însă şi tirozinkinaza asociată unor receptori enzimatici (a se vedea 1.2. Tipurile morfofuncţionale de receptori farmacologici) cum ar fi receptorul pentru factorul de creştere derivat din trombocite sau receptorul pentru factorul de creştere al celulelor stem pluripotente din măduva oaselor. Aceasta face ca imatinibul să prezinte totuşi toxicitate hematopoietică (neutropenie, trombocitopenie, anemie).

Trastuzumabul, (herceptin) este un anticorp monoclonal IgG1 himeric, umanizat, recombinant, direcţionat împotriva receptorului 2 al factorului de creştere epidermic uman (HER2). Cancerele primare de sân prezintă în proporţie de 20-30% o amplificare (sau supraexpresie) a HER2, particularitate corelată cu evoluţia mai rapidă a tumorii. Trastuzumab, care acţionează ca anticorp faţă de receptor, inhibă proliferarea unor asemenea cancere, fiind eficace la bolnavii cu cancer de sân prezentând HER amplificat. Trastuzumabul produce frecvent reacţii adverse, uneori grave, dar de altă natură decât cele considerate specifice medicamentelor citostatice. Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate, alergice şi anafilactoide, evenimente pulmonare, fenomene cardiotoxice. Leucopenia, trombocitopenia şi anemia sunt rare.

71.6. Hormonii utilizaţi în tratamentul cancerului

Cei mai utilizaţi hormoni în tratamentul cancerului sunt indiscutabil **cortizonii** şi în special prednisonul şi prednisolonul (a se vedea 28.1.

Glucocorticoizii). În cancerele limfatice, leucemii şi limfoame maligne, este posibil să intervină efectul limfolitic al cortizonilor, deşi scăderea numărului de limfocite circulante produse de cortizoni la om pare să fie datorată în primul rând unei redistribuiri a acestora, mai degrabă decât unei distrugeri a lor. Atât în cancerele limfatice cât şi în alte tipuri de cancere, rolul cortizonilor de susţinere generală a organismului supus stress-ului bolii neoplazice este indiscutabil important. În anumite situaţii înlăturarea inflamaţiei asociată tumorii are mare valoare din punct de vedere patogenic. Ei produc deseori ameliorări simptomatice ale bolii canceroase. Din toate aceste motive cortizonii sunt frecvent utilizaţi în diverse scheme polichimioterapice de tratament al cancerului.

În afară de cortizoni, a căror utilizare este oarecum nespecifică, există unele cancere hormonosensibile, în special cancerul de prostată, cancerul de sân şi cancerul uterin. Tratamentul hormonal specific în astfel de cancere poate influenţa uneori decisiv evoluţia cancerelor respective.

În cancerul de prostată, a cărui dezvoltare este dependentă de hormonii androgeni, în special în cel avansat şi, eventual, metastatic, se utilizează **hormoni estrogeni**, de exemplu dietilstilbestrol sau etinilestradiol, sau **flutamida**, o substanţă care blochează receptorii pentru androgeni la nivelul prostatei, având deci o acţiune antiandrogenică. Tot în scopul scăderii influenţelor androgenice se pot utiliza **leuprorelina** şi **goserelina**, care micşorează considerabil secreţia de androgeni, fiind analogi agonişti ai gonadorelinei, hormonul eliberator al gonadotropinelor. În aceeaşi categorie a tratamentului hormonal poate fi încadrată şi ablaţia testiculelor (castrarea chirurgicală) deşi nu este o terapie medicamentoasă.

În cancerul de sân la femei, a cărui dezvoltare este dependentă de hormonii estrogeni, în special în cel avansat şi, eventual, metastatic, sunt utili **steroizii androgeni**, cum ar fi de exemplu testosteronul fenilpropionat, sau **tamoxifenul** şi **aminoglutetimida** care au proprietăţi antiestrogenice. La fel ca în cazul cancerului de prostată, ovariectomia (castrarea chirurgicală) ar putea fi încadrată în terapia hormonală a cancerului mamar fără să fie însă o terapie medicamentosă.

Progestativele, de exemplu medroxiprogesteronul acetat, pot fi uneori utile în tratamentul cancerului endometrial avansat.

71.7. Imunosupresivele

Medicamentele imunosupresive sunt substanţe care deprimă imunitatea utilizate în acest scop pentru tratamentul unor boli autoimune sau cu o mare componentă patogenică autoinună - cum ar fi unele boli de sistem, lupus eritematos difuz, colagenoze diverse, poliartrită reumatoidă, unele forme particulare de hepatită cronică - în profilaxia rejetului de grefă la bolnavii transplantaţi, sau în profilaxia reacţiei grefonului contra gazdei la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă. Principalul inconvenient comun tuturor

medicamentelor imunosupresive derivă tocmai de la deprimarea imunității și constă în scăderea apărării imunologice a organismului cu favorizarea infecțiilor, inclusiv a infecțiilor cu germeni oportuniști (condiționat patogeni).

Majoritatea medicamentelor anticanceroase prezintă efect imunosupresiv. Datorită gradului mare de sincronizare a multiplicării celulelor imunocompetente stimulate antigenic, acestea sunt influențate preferențial de chimioterapicele anticanceroase, ceea ce face ca efectul imunosupresor să se manifeste la doze mici, în general mult mai bine suportate decât dozele mari utilizate în tratamentul cancerului. Nu toate medicamentele anticanceroase se utilizează însă în scop imunosupresiv. Există citostatice care se utilizează atât ca anticanceroase, la doze mari, cât și ca imunosupresive, în doze mici și în tratament în general continuu pe perioade lungi de timp. Astfel sunt spre exemplu **ciclofosfamida**, **metotrexatul** și, în mai mică măsură, **vincristina** și **vinblastina**. Există însă și citostatice care se utilizează numai ca imunosupresive, nu în scop anticanceros, cum este spre exemplu **azatioprina**. Reacțiile adverse sunt indiscutabil mai rare și mai puțin grave decât în cazul utilizării lor ca anticancerose, dar nu sunt neglijabile, ceea ce impune o supraveghere atentă a bolnavului. Nu trebuie neglijate de asemenea nici riscurile mutagene, cancerigene și dismorfogene sau teratogene.

În afara citostaticelor există unele medicamente imunosupresive lipsite practic de efect anticanceros, utilizate cu precădere în profilaxia rejetului de grefă la bolnavii cu transplant de organ și în profilaxia reacției grefonului contra gazdă, la bolnavii cu transplat de măduvă hematoformatoare. La acestea se adaugă de asemenea medicația cortizonică, și ea având efect imunosupresiv (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

Ciclosporina este un compus de origine fungică lipsit de proprietăți citotoxice, dar care inhibă producerea de interleukină 2 și activitatea limfocitelor T deprimând în acest fel imunitatea celulară. Mecanismul de acțiune este complex și presupune inhibarea calcineurin-dependentă a activității celulelor imunocompetente, ca urmare a fixării ciclosporinei de o proteină receptoare specifică numită ciclofilină. Medicamentul este utilizat în special în profilaxia rejetului de grefă la bolnavii cu transplant de organ și în profilaxia reacției grefonului contra gazdei în transplantul de măduvă hematoformatoare. Nu prezintă reacțiile adverse tipice ale medicamentelor anticanceroase dar poate fi nefrotoxică, hepatotoxică, neurotoxică și prezintă foarte numeroase interacțiuni medicamentoase, ceea ce o face foarte dificil de mânuit. Nefrotoxicitatea se poate manifesta la aproximativ 75% din bolnavii tratați și este unul din principalii factori limitativi ai terapiei. Produce de asemenea hirsutism și tulburări gastrointestinale. Raportul risc/beneficiu este însă considerat favorabil având în vedere indicațiile pentru care se utilizează.

Tacrolimus este un alt imunosupresor lipsit de proprietăți citostatice. Mecanismul de acțiune este foarte asemănător ciclosporinei presupunând tot o inhibare calcineurin-dependentă a activității celulelor imunodependente dar cu implicarea altei proteine receptoare decât ciclofilina. Are aceleași proprietăți,

indicații terapeutice, reacții adverse şi interacțiuni medicamentoase cu ciclosporina, care se produc aparent cu frecvență asemănătoare, dar fenomenele nu par să fie încrucişate. Spre deosebire de ciclosporină tacrolimus nu produce însă hirsutism. Este considerat o alternativă la ciclosporină.

Daclizumabul, (zenapax), este un anticorp uman recombinant anti-Tac care se leagă cu specificitate mare de subunitatea alfa sau Tac a unui receptor exprimat pe limfocitele T activate, blocând-o. Consecutiv este împiedicată legarea interleukinei-2 de acest receptor, respectiv activitatea biologică a citokinei, care este critică pentru rejetul alografelor. Medicamentul reduce frecvența rejetului acut al alografei renale fiind indicat pentru profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal. Se poate asocia cu imunosupresive propriu-zise, inclusiv ciclosporină şi glucocorticoizi. Au fost semnalate, rareori, reacții severe de hipersensibilitate la daclizumab. Nu s-a raportat o creştere a frecvenței infecțiilor oportuniste.

Cortizonii, şi în special prednisonul şi prednisolonul, sunt în continuare larg utilizați ca imunosupresive în tratamentul unor boli autoimune, în profilaxia rejetului de grefă la bolnavii cu transplant de organ sau a reacției grefonului contra gazdei în cazul transplantului medular, cât şi în tratamentul rejetului acut de organ sau a reacției acute grefon contra gazdă. Sunt de asemenea utili în tratamentului aproape al tuturor manifestărilor alergice severe. Se utilizează cel mai adesea în diverse asociații medicamentoase împreună cu alte medicamente imunosupresoare. Dozele sunt variabile după caz, în fenomenele acute fiind necesare în general doze foarte mari, în cazul prednisonului până la 60 mg pe zi sau chiar până la 1-2 mg/kg.corp pe zi. Mecanismul de acțiune constă probabil în principal în inhibarea proliferării celulelor T, deprimarea imunității dependente de celulele T şi interferarea funcției unor citokine printre care interleukinele 1, 2 şi 6, a interferonului α, a factorului de necroză tumorală TNFα, etc. Scăderea numărului de limfocite circulante este probabil mai puțin importantă având în vedere că acest fenomen se produce în principal prin redistribuire şi revine în general la normal în 24 de ore. În formele acute efectul antiinflamator foarte intens al acestor medicamente este indiscutabil de o mare importanță patogenică. Reacțiile adverse sunt discutate în capitolul special rezervat cortizonilor (a se vedea 28.1. Glucocorticoizii).

72. Particularitățile medicamentelor utilizate în dermatologie

De-a lungul timpului, terapia dermatologică a evoluat de la o exprimare empirică la una ştiinţifică, în funcţie de cunoştinţele din ce în ce mai complexe a etiopatogeniei afecţiunilor dermatologice, precum şi de progresul în sinteza de medicamente, în prezent existând în plină dezvoltare o adevărată industrie concurenţială a topicelor cutanate.

Dacă la începutul secolului 20, farmacistul combina mai multe substanţe după prescripţia medicului (formule magistrale), în prezent locul acestora este din ce în ce mai mult luat de produse cu eficienţă asemănătoare sau crescută, dar care sunt tipizate, adică preparate industrial, uşurând munca medicului şi a farmacistului.

Bolile dermatologice pot fi tratate pe cale externă (aplicarea substanţelor pe tegumente şi /sau mucoase – local sau topic) şi pe cale internă (sistemic, general). Tratamentul intern poate fi specific (direct al dermatozei) sau nespecific (al tulburărilor legate sau nu de dermatoza respectivă).

Desigur că pielea pretează îndeosebi la tratamentul topic, medicamentele aplicate pe tegument putând rămâne la nivelul epidermului, pot ajunge în derm sau pot trece transcutan – pentru a se absorbi în circulaţia sistemică. Această ultimă posibilitate poate fi benefică în situaţia în care se urmăreşte un efect terapeutic sistemic al medicaţiei aplicate local (formele farmaceutice transdermale – ex. nitroglicerina, diferiţi hormoni). Pot apărea însă şi reacţii adverse sistemice, prin absorbţia unor topice cu glucocorticoizi, acid salicilic etc., absorbţie care poate fi crescută printr-o aplicare necorespunzătoare (concentraţii mari de substanţă activă, perioade lungi de terapie, aplicarea pe suprafeţe mari tegumentare sau pe tegumente lezate).

Principiile **farmacocinetice generale** care guvernează folosirea medicamentelor aplicate pe piele sunt aceleaşi cu cele implicate în administrarea pe alte căi. Pielea umană este constituită dintr-un complex de bariere de difuziune ce conţine la exterior în mod caracteristic stratul cornos, barieră greu permeabilă, a cărei traversare se face prin difuziune, precum şi anexele epidermice (foliculii piloşi, porii sudorali) prin care trec mai ales molecule polare sau voluminoase. Substanţele active şi excipienţii (vehiculi, baze) reprezintă cele 2 componente esenţiale ale oricărui preparat topic dermatologic. Cuantificarea fluxului acestora prin bariera cutanată stă la baza analizei farmacocineticii medicamentelor utilizate în dermatologie. În acest sens, există

unele variabile care influențează răspunsul farmacologic la un anumit medicament aplicat pe piele, cum ar fi: variația regională în penetrația medicamentelor (scalpul, fața, axilele, regiunea scrotală sunt cele mai permeabile zone tegumentare), gradientul de concentrație al substanței active, regimul de dozare (intervalele dintre administrări – pielea funcționează ca un adevărat rezervor de medicamente), vehiculii folosiți și metodele de aplicare. Astfel vehiculii sau excipienții (de ex. propilenglicolul) pot crește acțiunea terapeutică a principiilor active, favorizând penetrația lor transcutanată. În plus, prin proprietățile lor fizice (de hidratare, de uscare – sicative) pot avea ei înșiși efecte terapeutice. Aplicarea ocluzivă, folosind o folie de plastic care să mențină un contact mai îndelungat al pielii cu topicul, sau fricționarea locală, pot crește eficacitatea medicamentului.

Excipientul sau **amestecul de excipienți** se folosesc ca atare sau asociate cu substanțe medicamentoase pentru realizarea diferitelor forme farmaceutice aplicate topic. Excipienții sunt, teoretic, substanțe inactive din punct de vedere terapeutic, ei ajutând la formarea masei preparatului respectiv. Ei nu trebuie să reacționeze cu substanțele active, pentru că le pot modifica proprietățile, dar pot crește uneori acțiunea terapeutică a acestora. Excipienții pot fi **grași**, **pulverulenți** (pudre) sau **lichizi**.

Cei **grași**, după originea grăsimii, pot fi minerali, animali și vegetali. Aceștia formează bazele de unguent liposolubile, care intră în componența unguentelor (pomezilor). O categorie particulară de baze liposolubile sunt cele de tip emulsie constituită dintr-o bază grasă, una apoasă și emulgatori. Ele realizează emulsii de apă în ulei (A/U) sau de ulei în apă (U/A). Intră în compoziția unguentelor emulsii (creme), care au efect emolient, răcoritor, hidratant.

Excipienții pulverulenți (pudrele) sunt reprezentați de pudre inerte, minerale și vegetale, care se folosesc fie ca atare – pudrele medicamentoase, fie în amestecuri cu lichide și formează mixturile, sau cu grăsimi și constituie pastele - unguentele suspensii. În general, aceste forme farmaceutice care au în compoziție pudre au efect protector, sicativ, calmant, antipruriginos.

Excipienții lichizi pot fi solvenți polari (apa, serul fiziologic, alcoolul) sau nepolari (eterul, cloroformul, benzenul). Aceștia folosesc pentru realizarea de loțiuni, tincturi, de comprese umede (prișnițe) și pentru băi.

În funcție de vehiculul folosit, formele farmaceutice dermatologice pot fi clasificate în tincturi, comprese umede, loțiuni, uleiuri, geluri, glicerolați, lacuri, aerosoli, emplastre, săpunuri, pudre, mixturi. Abilitatea unui anumit vehicul de a întârzia evaporarea transcutană a apei crește începând cu primele forme farmaceutice (tincturile, compresele umede) și este maximă pentru unguente. În general, inflamația acută cu exsudație, veziculație și cruste se tratează cel mai bine cu preparate cu efect sicativ, cum ar fi tincturile, loțiunile, compresele umede, pudrele, mixturile sau pastele. În schimb, în inflamația cronică cu xeroză (uscăciune cutanată), descuamație și lichenificare sunt indicate formele emoliente, cum ar fi cremele și unguentele. Tincturile, loțiunile, gelurile

şi aerosolii sunt potrivite pentru aplicarea pe scalp şi alte suprafeţe păroase. Cremele pot fi utile în zonele intertriginoase (axilar, inghinal).

Medicaţia topică antiseptică şi antimicrobiană cuprinde o serie de substanţe active cu acţiune antiseptică ca acidul boric, permanganatul de potasiu, sulfatul de cupru, sulfatul de zinc, iodul, cristalul violet, hexaclorofenul, hipocloritul de sodiu, clorchinaldolul, precum şi cu acţiune antimicrobiană, reprezentate de antibiotice şi chimioterapice. Acestea se utilizează pentru tratamentul rănilor şi al dermatozelor infectate, al dermatozelor infecţioase primitive, precum şi în acnee (vulgară sau rozacee). Dintre antibiotice, se folosesc în preparate magistrale sau tipizate tetraciclina, cloramfenicolul, gentamicina, neomicina, rifampicina, bacitracina, polimixina B sulfat, clindamicina, acidul fusidic, eritromicina, mupirocina, metronidazolul. Antibioticele pot fi folosite izolat, în asociere de câte două-trei, sau cu dermatocorticoizi şi/sau antifungice. Pentru o utilizare corectă, trebuie făcut în prealabil examenul bacteriologic din leziuni şi antibiograma. Se utilizează sub formă de unguente, creme, paste, pudre, mixturi, aerosoli. Administrarea topică a antibioticelor este indicată limitat, datorită riscului crescut de sensibilizare alergică şi de dezvoltare a rezistenţei bacteriene.

Medicaţia topică antifungică se asociază frecvent cu substanţe antifungice administrate oral (griseofulvină, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, terbinafină). Antimicoticele topice au indicaţii variate, în funcţie de etiologia micozei. Astfel, în dermatofiţii sunt activi azolii (clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, bifonazol etc.) şi alilaminele (terbinafina, naftifina hidroclorică). În onicomicoze se asociază bifonazol sau terbinafină local, cu terbinafină, itraconazol sau ketoconazol sistemic. Candidozele localizate pot fi tratate cu aplicaţii topice de nistatină, azoli, natamicină, ciclopiroxolamină, iar în cele cutaneomucoase este obligatoriu un tratament oral cu fluconazol, ketoconazol, itraconazol etc. În pitiriazis versicolor se utilizează azoli, tolciclat etc. În general, terapia antifungică topică trebuie să dureze între 2 şi 4 săptămâni, în administrări cotidiene, cu repetarea aplicaţiilor la primele semne de reinfecţie.

Medicaţia topică antivirală este reprezentată în principal de cea împotriva herpes virusurilor, incluzând herpes simplex tip 1 şi 2 şi herpes zoster. Ele interferă cu replicarea ADN-ului viral, fiind indicate de la primele semne ale infecţiei, într-un ritm de 5-6 aplicaţii zilnice, timp de minim 5 zile. Există aciclovir sub formă de cremă (5%) şi unguent oftalmic (3%), penciclovir – cremă 1%, idoxuridină – gel 5%. Imiquimod-ul este un imunomodulator aprobat în tratamentul condilomatozei genitale la adulţi. Se pare că stimulează celulele PMN periferice să elibereze interferon – α şi macrofagele să producă IL-1, 6, 8 şi TNF-α. Fiind recent introdus în terapeutică, eficacitatea sa clinică este încă în studiu.

Medicaţia topică antiparazitară este utilizată în România în special în terapia scabiei şi a pediculozei. Ea poate fi activă şi în larva migrans cutanată, leishmanioză sau alte parazitoze. Produsele utilizate în terapia scabiei şi

pediculozei au o eficacitate variabilă. Acestea sunt reprezentate de sulf precipitat, benzoat de benzil, HCH (hexaclorciclohexan – Lindan), malathion, piretrine (permetrină).

Medicația topică antiinflamatoare – dermatocorticoizii

Anul 1952, când a fost utilizat local pentru prima dată hidrocortizonul, a reprezentat începutul corticoterapiei topice, o adevărată revoluție în dermatologie. De atunci şi până în prezent gama dermatocorticoizilor s-a îmbunătățit continuu cu noi substanțe condiționate în cele mai variate forme: unguente, creme, geluri, loțiuni, baze orale, aerosoli etc. Eficacitatea clinică a acestora se bazează în principal pe activitatea lor antiinflamatoare, datorată acțiunii asupra mediatorilor endogeni ai inflamației cum ar fi histamina, kininele, enzimele lizozomale, prostaglandinele şi leucotrienele. În plus, au efect antimitotic cu reducerea proliferării celulelor epidermice, inhibând procesele de acantoză şi parakeratoză precum şi sinteza de colagen. Aceste acțiuni stau la baza eficacității lor în psoriazis şi în alte afecțiuni caracterizate printr-un turn-over celular accelerat. De asemenea, au şi un efect imunosupresor local, care potențează pe cel antiinflamator.

Indicațiile lor în dermatologie sunt foarte largi, afecțiunile respective fiind grupate în funcție de intensitatea răspunsului favorabil la aplicarea corticoidului. Astfel, răspund foarte bine la aplicația dermatocorticoizilor dermatita atopică, seboreică, de contact, de stază, lichenul plan cronic, psoriazisul. Răspund bine lupusul eritematos cronic, pemfigusul familial benign, vitiligo-ul. Răspunsul este mai slab, fiind de multe ori necesare injecții intralezionale, în caz de cheloide, lichen plan hipertrofic, alopecia areata, prurigo nodular, chisturile din acnee.

Dintre **efectele secundare** ale corticoterapiei topice menționăm atrofia locală cu telangiectazii şi/sau purpură, vergeturile, foliculita, miliaria, senzațiile de arsură, iritare sau uscăciune (care pot fi datorate şi excipientului), toleranța după un tratament lung. După aplicarea pe față, mai ales a substanțelor foarte active, pot apărea dermită perioralâ, acnee steroidiană sau hipertricoză, hiperpigmentare. În aplicații prelungite a dermatocorticoizilor potenți, pe suprafețe întinse de piele, mai ales la copii, pot apărea efecte sistemice printr-o absorbție crescută, transcutană, cu hipercorticism exogen (sindrom Cushing), hipocorticism endogen, întârzierea creşterii la copii. Sunt situații clinice, în formele severe de boală sau în leziuni hiperkeratozice, în care este necesară o creştere a penetrației transcutanate pentru a ameliora efectul terapeutic. Astfel, se folosesc pansamentele ocluzive, despre care s-a discutat anterior. Bazele de unguent par a conferi o eficacitate superioară corticosteroidului, în comparație cu vehiculele de tip cremă sau loțiune. De asemenea, solubilitatea corticosteroidului în vehiculul folosit influențează semnificativ absorbția transcutană a substanței active. Penetrarea limitată a corticosteroidului topic poate fi depăşită prin injectarea intralezională a unor corticosteroizi relativ

insolubili în apă, cum ar fi triamcinolonul acetonid, diacetat sau hexacetonid sau betametazona acetat.

Compuşii cortizonici utilizaţi local trebuie să fie în mod obligatoriu activi ca atare (fără a necesita activare hepatică). Au substituenţi diferiţi la nucleul steroidian de bază (11-hidroxi, 9 alfa-fluor, esteri valerat sau acetat la oxidrilul din poziţia 17, respectiv 21), fapt ce le conferă intensităţi de acţiune diferite. Acestea pot fi influenţate şi de concentraţia substanţei active sau de anumiţi excipienţi. Astfel, glucocorticoizii topici sunt clasificaţi în 4 grupe, după intensitatea acţiunii lor antiinflamatoare: cu activitate slabă (hidrocortizon acetat, prednisolon acetat), cu activitate medie (fluocinolon acetonid 0,01%, triamcinolon acetonid 0,025%, flumetazon pivalat, betametazonă valerat), cu activitate relativ intensă (mometazonă furoat, fluocinolon acetonid 0,025%, triamcinolon acetonid 0,1%, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat, fluticazonă propionat) şi cu activitate foarte intensă (betametazonă dipropionat 0,05% în propilenglicol, halobetazol propionat 0,05%, clobetazol propionat 0,05%).

Pentru a li se lărgi sfera indicaţiilor, glucocorticoizii topici pot fi asociaţi, în aceeaşi formă farmaceutică, cu agenţi antibacterieni, antifungici, keratolitici, reductori etc.

Medicaţia topică keratolitică, antiproliferativă şi litică

Medicaţia keratolitică are drept scop decaparea surplusului scuamos sau scuamo-crustos din diferite dermatoze ca psoriazisul, ihtioza, keratodermiile, lichenificările diverse. Poate avea şi rol exfoliant (tip peeling) în acnee, efelide, cloasmă etc. Principalele substanţe keratolitice sunt acidul salicilic, acidul lactic, ureea, propilenglicolul. Concentraţiile în care sunt folosite aceste substanţe precum şi formele farmaceutice în care sunt înglobate diferă în funcţie de afecţiunea dermatologică care urmează să fie tratată. În concentraţii mici au în principal efect hidratant, umectant, iar pe măsura creşterii concentraţiei lor, acţiunea poate fi keratolitică, exfoliantă sau chiar caustică şi distructivă.

Dintre substanţele cu efect antiproliferativ sunt de menţionat **podofilina,** extract alcoolic din *Podophyllum peltatum*, utilizată în terapia verucilor vulgare şi a condiloamelor acuminate genitale şi **cantharidina**, izolată din insecte de tip *Cantharis* indicată tot în tratamentul verucilor vulgare şi a moluscum-ului contagios. O indicaţie aparte o are **5-fluorouracilul,** un citostatic din clasa analogilor pirimidinici, care administrat local este util în tratamentul unor leziuni cutanate paraneoplazice (keratoze actinice, keratocantoame) şi neoplazice (epitelioame bazocelulare).

Medicaţia topică antiseboreică este folosită pentru tratamentul simptomatic al seboreei. Aceasta este reprezentată în principal de **sulfura de seleniu** şi **zinc piritionul**, care au o eficacitate variabilă şi pot necesita o terapie concomitentă cu dermatocorticoizi în cazurile severe.

Medicația topică reductoare reunește un grup de substanțe cu proprietăți reductoare, ce interferă procesele de oxidare celulară din pielea bolnavă, normalizând epidermopoieza prin scăderea turn-over-ului accentuat al keratinocitelor. Sunt utile în special în tratamentul psoriazisului, a lichenului simplex cronic și în general a dermatitelor cronice lichenificate. Cele mai cunoscute reductoare sunt **gudroanele** (gudronul de huilă, gudronul de ienupăr – *oleum cadini*, ihtiolul). Se mai folosește **ditranolul (antralina, cignolin)**, derivat de crisarobină. Aceste gudroane prezintă multe reacții adverse cutanate, de la colorarea în roșu-brun a pielii și lenjeriei, până la fototoxicitate și dermatită alergică de contact.

Medicația fotosensibilizantă este reprezentată de unii derivați de psoralen (furocumarine) care sensibilizează pielea la acțiunea luminii solare, mai ales la ultravioletele A-UVA. Metoda folosită, **fotochimioterapie sau PUVA**, este indicată în tratamentul psoriazisului și în vitiligo.

Medicația topică decolorantă (demelanizantă) se utilizează în scopul depigmentării pielii. **Hidrochinona** provoacă o depigmentare reversibilă prin împiedicarea formării melaninei, iar **monobenzona** inhibă puternic tirozinaza și distruge melanocitele dermice, cu depigmentare definitivă.

Medicația topică fotoprotectoare este capabilă să protejeze față de efectele nedorite provocate de lumina solară. Eficacitatea diferitelor preparate se exprimă prin factorul de protecție solară SPF (sun protection factor) care reprezintă raportul dintre doza eritematoasă minimă în condiții de fotoprotecție și doza eritematoasă minimă în lipsa acesteia.

Medicația tricogenă, care favorizează creșterea părului, are eficacitate variabilă și de obicei limitată la maxim 1 an după oprirea tratamentului. **Minoxidilul,** sub formă de soluție 1-5%, favorizează creșterea părului la persoanele cu alopecie androgenică incipientă. **Finasterida** este un inhibitor de 5 α-reductază ce blochează conversia testosteronului în dihidrotestosteron, hormonul androgen responsabil de alopecia androgenică la bărbații predispuși genetic. Se administrează oral cel puțin 6 luni, cu continuarea terapiei pentru menținerea efectului.

73. Particularitățile medicamentelor utilizate în oftalmologie

Ochiul este un organ senzorial specializat, izolat relativ de accesul diferitelor substanțe din circulația sistemică prin barierele sânge-retină, sânge-umoare apoasă și sânge-vitros. Această relativă izolare anatomică explică de ce ochiul este abordat terapeutic, de cele mai multe ori, pe cale externă. Pe de altă parte, ochiul este un organ ideal de cercetare farmacologică, cum ar fi studierea efectelor diferitelor substanțe exogene asupra sistemului nervos autonom sau asupra afecțiunilor inflamatorii și infecțioase. În plus, nici un alt organ din corp nu este atât de accesibil observației clinice directe.

Din punct de vedere farmacocinetic, **căile de administrare** ale medicamentelor oculare sunt aplicarea topică, injecția locală sau administrarea sistemică.

Administrarea topică constă în instilarea medicamentului în fundul de sac conjunctival, unde este diluat de filmul lacrimal. Declanșarea reflexă a clipitului și apoi a secreției lacrimale reduce concentrația inițială a medicamentului. Deoarece numai o parte din medicament este reținut (între 20% -50%), se recomandă ca pacientul să respecte un interval de zece minute între instilarea a două sau mai multe coliruri consecutiv, altfel a doua picătură o va îndepărta pe prima.

Soluțiile administrate topic acționează direct pe suprafața ochiului (în boli conjunctivale și corneene) sau după ce penetrează țesuturile (în principal corneea).

Absorbția substanței active depinde de concentrația medicamentului, ce variază în funcție de presiunea osmotică a soluției (soluțiile hipertone irită și declanșează reflex clipitul și lăcrimarea, ceea ce le diluează rapid), de timpul de contact și de structura și caracteristicile țesuturilor penetrate. Cea mai permeabilă structură oculară este corneea, ușor penetrată de substanțele liposolubile, neionizate, și mai greu penetrată de cele hidrosolubile, ionizate.

Creșterea permeabilității oculare se poate realiza prin mărirea concentrației medicamentului în soluții izotone, prin creșterea timpului de contact (creșterea frecvenței instilațiilor, compresia digitală a ductului lacrimal în unghiul intern, menținerea închisă a pleoapelor timp de 5 minute, mărirea vâscozității suportului, forme farmaceutice cu eliberare întârziată), precum și prin mărirea permeabilității conjunctivale (utilizare de excipienți cu rol de detergenți, surfactanți, administrarea prin iontoforeză).

Inflamația mărește penetrabilitatea medicamentului prin cornee, scleră și mai ales, conjunctivă.

Injecțiile locale subconjunctivale și intratenoniene cu o cantitate de 0,75-1ml soluție asigură o penetrabilitate superioară, chiar până la polul posterior al globului ocular, mai puțin în vitros. Dacă se folosește adrenalină, absorbția este întârziată.

Injecția retrobulbară se folosește numai pentru anestezia locală iar cea laterobulbară în boli ale segmentului posterior și din ce în ce mai frecvent în anestezia loco-regională pentru chirurgia cataractei.

Injecția în camera anterioară a ochiului se face prin paracenteză la limb și se pot introduce în umorul apos antibiotice, corticoizi și enzime fibrinolitice.

Injecția intravitreană se face în cazuri grave de infecție oculară (endoftalmite bacteriene) pentru a introduce în vitros o cantitate mică (cel mult 0,1 ml) de antibiotice și pentru a extrage, concomitent, vitros pentru antibiogramă.

Căile de administrare sistemică sunt cele **parenterale** (intramuscular, intravenos sau intraarterial), dar și cele orale. Pătrunderea în globul ocular depinde de factori extraoculari (concentrația plasmatică, legarea de proteinele plasmatice, metabolizarea, rata de eliminare) și de factori oculari (vascularizația locală, prezența barierelor intraoculare, metabolismul intraocular al substanței și eliminarea sa extraoculară).

Bariera hemato-oculară este penetrată mai ușor de moleculele lipofile (ex. cloramfenicol) și de cele care se leagă mai puțin de proteinele plasmatice (ex. meticilina). Inflamația favorizează pătrunderea în ochi prin vasodilatație, creșterea permeabilității capilare și distrugeri ale țesuturilor oculare.

Din punct de vedere **farmacodinamic**, acțiunea medicamentului presupune legarea acestuia de receptor cu apariția consecutivă a unor efecte.

Medicamentele cu acțiune pe sistemul nervos vegetativ

La nivelul structurilor oculare există atât receptori colinergici, cât și adrenergici.

Receptorii colinergici oculari se găsesc în placa motorie a mușchilor oculari extrinseci, în celulele ganglionului cervical superior (simpatic), a ganglionului ciliar și sfeno-palatin (parasimpatic) și la nivelul musculaturii intrinseci (iridociliară), a vaselor uveei anterioare, a melanocitelor uveale, a glandelor lacrimale și Meibomius.

Receptorii adrenergici oculari se găsesc în mușchiul dilatator pupilar, în mușchiul Muller, în cornee, epiteliul ciliar, procesele ciliare, trabecul și vasele colectoare, în mușchii netezi ai pereților vasculari, în endoteliul vaselor ciliare, coroidiene, pe retină, glandele lacrimale, precum și la nivelul terminațiilor presinaptice ale unor nervi simpatici și parasimpatici.

Parasimpatomimeticele pot acționa direct pe receptori (acetilcolină, metacolină, pilocarpină) sau indirect (inactivatori ai colinesterazei) – fizostigmină, demecarium.

La nivel celular acționează pe musculatura irido-ciliară și vasele endooculare.

Acțiunea asupra sfincterului pupilar produce mioză. Efectul secundar este tensionarea diafragmei iriene și reducerea pliurilor de contracție iriene periferice cu degajarea unghiului camerular când acesta este foarte îngust. Aceste efecte sunt utilizate în scop diagnostic și terapeutic în glaucom.

Acțiunea asupra mușchiului ciliar se traduce prin contracție tonică, adică spasm de acomodație. Este facilitată astfel scurgerea umorii apoase (UA) în calea trabeculară prin lărgirea mecanică a spațiului trabecular și deschiderea canalului Schlemm. Principalele utilizări clinice ale parasimpatomimeticelor în terapeutica oculară urmăresc scăderea rezistenței la scurgere la nivelul unghiului camerular și reducerea presiunii intraoculare în glaucomul cu unghi deschis. Datorită necesității unui efect îndelungat au apărut modalități de administrare adaptate acestui scop: lentile de contact hidrofile, includerea substanțelor active într-un gel cu vâscozitate mare (pilogel), emulsii apoase legate de un polimer ce eliberează substanța lent (piloplex), picături calibrate, ocusert – medicament inclus într-un înveliș polimeric membranos, lizozomi.

Efectele secundare ale acestor substanțe pot fi locale sau generale. Cele **locale** constau în scăderea acuității vizuale provocată de mioză, apariția de noduli sau chisturi ai lizereului pigmentar, miopia acomodativă de aproximativ 2-5 dioptrii, congestia conjunctivală cu dureri oculare și perioculare, angorjare iridociliară vasculară ce poate duce la sinechii posterioare. Rareori pot apărea hemoragii retiniene sau dezlipire de retină. De asemenea pot favoriza apariția cataractei. Reacțiile adverse **generale** au fost discutate în extenso în 7.1. Parasimpatomimeticele.

Sunt **contraindicate** în caz de hipersensibilitate cunoscută la una dintre substanțe, în uveitele active sau în glaucomul congenital, neovascular sau malign.

Anticolinesterazicele determină scăderea presiunii intraoculare. Acțiunea lor este aceeași cu cea a parasimpatomimeticelor: neurotransmițătorul colinergic acumulat datorită inactivării colinesterazei stimulează receptorii muscarinici. Administrarea lor topică provoacă mioză, spasm de acomodație și congestia conjunctivei. **Fizostigmina** este un alcaloid anticolinesterazic cu acțiune reversibilă și care, aplicată local, provoacă mioză și scăderea presiunii intraoculare. Nu este avantajoasă în cură prelungită deoarece poate produce hipertrofia foliculară a conjunctivei. **Demecariul, ecotiopatul** și **diflosul** sunt folosiți mai rar datorită complicațiilor locale și sistemice.

Parasimpatoliticele pot fi de origine naturală (atropină, scopolamină), de semisinteză (homatropină, metilatropină, metilscopolamină) sau de sinteză (ciclopentolat, tropicamidă).

Se utilizează în scop **diagnostic** în proba colirurilor, pentru examinarea vizuală a structurilor retroiriene sau pentru stabilirea indicelui de refracție al cristalinului la copii. Sunt indicate în scop **profilactic** pentru a împiedica formarea sinechiilor posterioare în intervențiile pe glob deschis iar **curativ** se folosesc pentru ruperea sinechiilor formate, restabilirea unei permeabilități normale a barierei hemato-oculare sau suprimarea spasmului ciliar. De asemenea, pot fi utilizate curativ în strabismul convergent acomodativ şi în dezlipirea de retină (pentru suprimarea tracțiunii).

Efectele secundare pot fi locale, cum sunt tulburările de vedere datorate midriazei (fotofobie) şi paraliziei acomodației. De asemenea, prin blocarea unghiului camerular pot creşte presiunea intraoculară. Pot apărea şi efecte secundare sistemice în caz de administrare topică la copii sub 4 ani, dacă nu se respectă concentrația substanței. Acestea constau în eritem cutanat, uşoară agitație şi tahicardie.

Sunt **contraindicate** în glaucom, mai ales cel cu unghi închis.

Simpatomimeticele pot fi directe (acțiune directă pe receptori) sau indirecte (eliberează noradrenalină din depozite) - a se vedea 8.1. Simpatomimeticele.

La nivel ocular, după administrare topică produc midriază şi vaso-constricție (efecte mediate α_1) şi scad presiunea intraoculară prin efecte α_1 (scad rezistența la scurgerea UA) şi efecte β_2 (scad debitul UA).

Efectele adverse locale constau în paloare cutanată, hiperemie conjunctivală, lăcrimare cu senzație de arsură, blefaroconjunctivite alergice, adenoame conjunctivale, stenoza punctelor lacrimale şi calculi adenocromi lacrimali, edem cornean, depozite corneene adenocrome, midriază, blocaj trabecular prin cute periferice, chiar maculopatie.

Reacțiile adverse generale apar rar după instilația locală a acestor substanțe şi se pot manifesta prin creşterea tensiunii arteriale, tahicardie, palpitații, precum şi prin tulburări psihice cu anxietate, agitație.

Simpatomimeticele sunt **contraindicate** în afecțiuni cardiovasculare şi glaucom cu unghi închis.

Apraclonidina este un α_2 agonist adrenergic. Administrată topic, în concentrații de 0,25-1%, scade secreția de UA, fiind utilizată preoperator şi postoperator în operațiile pe glob deschis şi în laser-iridectomii şi laser-trabeculoplastii, YAG laser, atacul acut de glaucom, glaucomul malign.

Simpatoliticele pot avea acțiune directă pe receptori (tolazolină, fentolamină, timolol, carteolol, betaxolol) sau acțiune indirectă, de tip neurosimpatolitic (rezerpina, guanetidina).

Timololul este de elecție în tratamentul medicamentos al glaucomului cu unghi deschis. Acționează prin scăderea debitului UA. Se administrează 1-2 picături pe zi în concentrație de 0,25 sau 0,5%. Efectul începe la 20 de minute, este maxim la 3 ore, şi durează 12-24 ore. Preparate moderne sub formă de gel (Timoptic XEgel) permit o degajare presională eficientă prin administrarea unei singure picături la 24 ore. În terapia glaucomului se poate asocia cu alte medicamente cu acțiuni diferite. Are o serie de efecte adverse

locale (hiperemie conjunctivală, blefaroconjunctivite alergice, hiposecreție lacrimală, cheratită punctată superficială, hipoestezie corneeană) și sistemice, care sunt foarte rare (bradicardie, erupții alergice, tulburări gastrointestinale).

Pe lângă substanțele menționate anterior, se mai folosesc în **terapia glaucomului** inhibitori de anhidrază carbonică, agenți hiperosmotici și unele prostaglandine.

Inhibitorii anhidrazei carbonice reduc debitul de formare al UA și prin aceasta scad presiunea intraoculară. La aceste efect contribuie și acidoza metabolică indusă prin reducerea formării de anioni bicarbonici. Se folosesc **acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida, ethoxazolamida.**

Aceste substanțe medicamentoase sunt indicate în glaucoamele hipertensive, în tratamentul edemelor maculare de diverse etiologii și în decompresia bruscă a globului ocular după obstrucția arterei centrale a retinei. Folosirea lor topică este promițătoare în terapia glaucomului, dar cu unele dificultăți legate de caracterul complex al penetrației corneene și de necesitatea de a inhiba cel puțin 95% din totalul anhidrazei carbonice. In ultimii ani se folosește **dorzolamida** cu rezultate bune când se utilizează în instilații oculare (1 picătură de 2-3 ori/zi).

Administrate sistemic, pentru aceleași indicații, au și unele efecte secundare cum ar fi parestezii, furnicături, oboseală, depresie, confuzie, scăderea libidoului, cefalee, tulburări gastrointestinale și hematologice (anemie aplastică, agranulocitoză, trombocitopenie). Pot determina hipokaliemie și acidoză metabolică.

Agenții hiperosmotici produc o scădere rapidă (în 30-40 minute), importantă și de durată medie (5-6 ore) a presiunii intraoculare (manitol, glicerol, uree). Ei acționează prin creșterea osmolarității plasmatice cu atragerea apei din țesuturi și, în consecință, reduc volumul compartimentului uveal endoocular. Administrarea intravenoasă se face lent (în 30-60 minute), iar cea orală se face pe stomacul gol și este necesar ca să se oprească ingestia de lichide timp de 4-5 ore după aceasta. Sunt **indicați** în atacul acut de glaucom, în glaucomul malign, în glaucoamele secundare, preoperator pentru scăderea presiunii intraoculare în operațiile pe glob deschis, pentru retragerea edemelor retiniene și subretiniene, inclusiv în dezlipirea de retină.

Ca **efecte secundare,** pot produce hipervolemie bruscă cu hipertensiune și suprasolicitare cardiacă, dureri de tip anginos, retenție de urină la prostatici, cefalee și dezorientare, greață și vărsături.

Prostaglandinele, în speță $PGF_2\alpha$, a cărei derivat stabil este numit **latanoprost,** cresc facilitatea la scurgere pe calea uveo-sclerală, fără a modifica secreția de UA. Se administrează o dată pe zi, cu efecte secundare minime.

Antibioticele și chimioterapicele antibacteriene pot fi administrate local sau pe cale generală. Infecțiile externe ale ochiului sunt provocate cel mai frecvent de stafilococ, pneumococ și pseudomonas. Alegerea antibioticului și/

sau a chimioterapicului trebuie făcută în funcție de germenul cauzal și de sensibilitatea lui, dar identificarea acestuia din materialul prelevat de la nivelul conjunctivei sau din umoarea apoasă nu este întotodeauna posibilă.

În infecțiile bacteriene acute ale conjunctivei se fac aplicații **topice** frecvente, la fiecare oră (în timpul zilei) în primele 2-3 zile. În cazul infecțiilor **intraoculare** este necesară administrarea pe cale **generală,** folosind doze mari de substanțe antimicrobiene, datorită pătrunderii limitate prin bariera hemato-oculară.

Printre antibioticele folosite **topic** se numără bacitracina 500 u/g sau ml, polimixina B sulfat 0,1-1%, neomicina 0,5%, eritromicina 0,5%, cloramfenicolul 0,5-1%, gentamicina 0,3%, tobramicina 0,3%, tetraciclina 1% sau oxitetraciclina 1%, netilmicina 0,3%, ciprofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, sulfonamidele ca sulfacetamida sodică sau sulfizoxazolul 4%.

Ele sunt **indicate** în infecțiile superficiale ale ochiului cu germeni sensibili – conjunctivite, cheratite, cherato-conjunctivite, ulcere corneene, blefarite, blefaroconjunctivite, dacriocistită acută.

Gentamicina și tobramicina sunt în general rezervate cazurilor rebele la alte chimioterapice. Tetraciclina și eritromicina sunt indicate și pentru profilaxia oftalmiei nou-născutului determinată de *Neisseria gonorrhoeae* sau *Chlamydia trachomatis*. Cloramfenicolul are unele riscuri sistemice, motiv pentru care trebuie utilizat numai în infecțiile rezistente la alte antibiotice. Deoarece administrarea topică favorizează sensibilizarea alergică și poate permite dezvoltarea rezistenței microbiene se apreciază că utilizarea unor antibiotice ce nu sunt administrate în mod curent pe cale sistemică (neomicina, bacitracina, polimixina B) este de preferat antibioticelor utilizate sistemic pentru diferite infecții.

În cazul administrării **sistemice** trebuie folosite acele antibiotice care au cea mai bună penetrație endooculară și deci o bună concentrație în ochi. Ampicilina, cefalosporinele și cloramfenicolul pătrund relativ bine; penicilina G, eritromicina, aminoglicozidele și polimixinele au o penetrabilitate medie; oxacilina și tetraciclinele realizează concentrații mici în ochi.

Chimioterapicele antivirale se administrează în general topic în afecțiunile virotice ale ochiului.

În cheratita provocată de virusul herpetic și de virusul varicelo-zosterian se administrează idoxuridină, trifluridină, vidarabină sau aciclovir. De asemenea, în retinitele virotice se face tratament parenteral îndelungat cu antivirale specifice.

Idoxuridina este un chimioterapic efiacace în cheratoconjunctivita herpetică acută. Se folosește ca și colir în soluție 0,1% câte o picătură la fiecare oră ziua și la 2 ore noaptea sau ca unguent 0,5%, aplicat la intervale de 3 ore. Începerea cât mai precoce a tratamenului în faza de început a bolii sporește eficiența acestuia. Idoxuridina poate avea potențial oncogen în aplicație topică. În plus,

în administrare sistemică poate provoca malformații fetale, fiind contraindicată în sarcină. De asemenea, poate determina fenomene iritative locale.

Vidarabina în unguent 3% este indicată în tratamentul cheratoconjunctivitei acute şi cheratitei epiteliale recurente cu virus herpetic. Poate genera fenomene iritative locale. Trebuie administrată cu prudență în sarcină.

Trifluridina este de asemenea eficace în cazurile rebele de cheratoconjunctivită şi cheratită epitelială recurentă cu virus herpetic, inclusiv în cazurile rezistente la idoxuridină şi vidarabină. Are efecte sistemice slabe, dar poate produce fenomene iritative locale. Se administrează cu prudență în sarcină.

Aciclovirul este alt chimioterapic eficace în cheratita herpetică. Se administrează sub formă de unguent 3%. Se poate administra şi oral, câte 200 mg de 5 ori/zi, timp de 5 zile. Este bine suportat, dar poate genera iritație locală, conjunctivită foliculară, cheratită punctată superficială sau reacții alergice palpebrale şi foliculare.

Chimioterapicele antimicotice sunt indicate în conjunctivite, cheratite sau blefarite de natură fungică. Se pot folosi topic în soluție sau suspensie oftalmică substanțe active cum ar fi clotrimazolul 1%, econazolul 1%, fluconazolul 2%, ketoconazolul 1%, miconazolul 1%, amfotericina B 0,1-0,5%, natamicina 5% sau flucitozina 1%.

Clotrimazolul, miconazolul şi amfotericina B pot fi injectate subconjunctival. Endoftalmitele fungice beneficiază de injecții intravenoase cu miconazol sau amfotericină B. Natamicina este un antibiotic antifungic cu spectru larg incluzând levuri şi fungi. Se foloseşte în instilații conjunctivale ca suspensie 5%. În cheratita fungică se administrează câte o picătură la 1-2 ore interval, în primele 3 zile, apoi de 6-8 ori/ zi, scăzând progresiv timp de 2-3 săptămâni. Este bine suportată.

Antisepticele se utilizează în oftalmologie pentru tratamentul unor infecții ale polului anterior ocular şi în scop preventiv.

Sulfatul de zinc (soluție 0,25%) are proprietăți astringente şi antiseptice. Este eficace îndeosebi în conjunctivita cu bacilul Morax-Axenfeld, şi poate atenua inflamația cronică a corneei în conjunctivite.

Azotatul de argint (nitratul de argint) - soluție 1% este antiseptic şi astringent, fiind folosit în profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născut. Nu se aplică repetat deoarece poate produce o arsură a corneei. Este incompatibil în soluție cu preparatele care conțin sulfonamide.

Compuşii organomercuriali au proprietăți bacteriostatice şi nu sunt iritanți. Au o penetrabilitate redusă şi sunt fixați de către țesuturi, având astfel o eficacitate limitată. În oftalmologie se folosesc merbrominul, tiomersalul, nitratul fenilmercuric, boratul fenilmercuric, soluție 0,09-0,5%. Nu trebuie folosiți timp îndelungat deoarece acumularea locală a mercurului poate genera

cataractă. În infecțiile minore ale pleoapelor se folosește unguent cu oxid galben de mercur 1-2%.

Acidul boric și **boraxul** (borat de sodiu) au o acțiune antiseptică slabă. Se folosesc în scop conservant și ca tampon pentru soluțiile oftalmice. Concentrația nu trebuie să depășească 5%, având potențial toxic.

Glucocorticoizii se folosesc în oftalmologie pentru efectul antiinflamator (împiedică procesul exudativ, reduc migrarea leucocitară, vasodilatația și inhibă proliferarea celulară).

Ei sunt utilizați în diferite afecțiuni inflamatorii și alergice ale ochiului: blefarite și conjunctivite alergice, cheratite parenchimatoase și tulburări trofice ale corneei, irite și iridouveite, sclerite și episclerite, corioretinite, inflamația camerei anterioare, uveite posterioare și coroidite, nevrite optice, oftalmie simpatică, zona zoster oftalmică.

Uneori este necesară utilizarea de asociații glucocorticoizi-antibiotice, în caz de suprainfecții bacteriene: blefarită marginală stafilococică sau mixtă, blefaroconjunctivită infecțioasă, ulcere corneene marginale, traumatisme chirurgicale, arsuri corneene chimice și termice.

Administrarea topică a glucocorticoizilor realizează concentrații active în umoarea apoasă și este foarte utilă în tratamentul uveitei anterioare, dar și după intervențiile chirurgicale pe ochi pentru glaucom, când micșorează riscul cicatrizării vicioase. În uveita posterioară se administrează sistemic sau se injectează în capsula Tenon. În bolile segmentului posterior și în afecțiunile inflamatorii grave ale ochiului administrarea se face pe cale generală, de regulă oral, iar în nevrita optică, parenteral. Când administrarea sistemică trebuie evitată se folosesc injecții retrobulbare.

Preparatele topice sunt suspensii, soluții sau unguente, conținând hidrocortizon sau hidrocortozon acetat 1%, prednison acetat sau sodiu fosfat 0,1-1%, triamcinolon acetonid 0,1%, desonidă 0,25%, dexametazonă sau dexametazonă sodiu fosfat 0,1%, fluormetolonă, medrison 1%. Se instilează în sacul conjunctival 2 picături la interval de 4 ore. Pentru acțiunea pe parcursul nopții se preferă un unguent oftalmic aplicat seara, la culcare.

Pe cale generală cel mai des se folosește prednison 30 mg/zi sau mai mult, pentru procesele acute, timp de 2 săptămâni, după care doza se reduce treptat, până la suprimare.

Reacțiile adverse la nivel ocular ale glucocorticoizilor sunt multiple. Administrați topic, aceștia pot masca progresiunea infecțiilor, mai ales în asociație cu antibioticele. Cheratita herpetică constituie o contraindicație deoarece cortizonii favorizează dezvoltarea infecției virotice și pot fi o cauză indirectă de opacifiere a corneei. La circa o treime din subiecți glucocorticoizii topici pot fi cauză de creștere a presiunii intraoculare, datorită acumulării de mucopolizaharide în unghiul irido-corneean cu îngreunarea scurgerii umorii apoase. Aceasta poate duce la apariția unui glaucom cortizonic, după un

tratament mai lung de 3 săptămâni. Apariția sa este corelată cu un anume fond genetic şi este favorizată de miopie şi diabet. Din fericire, este reversibil la oprirea tratamentului. Corticoizii trebuie evitați la bolnavii cu glaucom cronic simplu, deoarece pot favoriza rezistența la tratament a bolii. De aceea, este necesară folosirea de steroizi care nu cresc practic presiunea intraoculară cum ar fi medrisonul şi fluocortolona.

Administrarea sistemică a glucocorticoizilor mai mult de 1 an provoacă uneori o cataractă subcapsulară posterioară, de obicei ireversibilă, ceea ce impune, în aceste cazuri, controlul oftalmologic periodic.

Antiinflamatoriile nesteroidiene se folosesc topic sau sistemic în unele boli inflamatorii oculare şi pentru combaterea inflamației locale postoperatorii. Sunt recomandate profilactic pentru evitarea miozei rebele din timpul intervențiilor chirurgicale oftalmologice, atribuită formării de prostaglandine stimulată de traumatismul chirurgical.

Diclofenacul sub formă de sare sodică, soluție oftalmică 0,1%, se administrează în sacul conjunctival, câte o picătură de 4 ori înaintea intervenției chirurgicale pentru profilaxia miozei intraoperatorii şi a inflamației oculare postoperatorii. Se mai folosesc: **indometacina** în soluție oftalmică 0,1%, **flurbiprofenul** în soluție 0,03%, **suprofenul** în soluție 1%.

Antihistaminicele şi inhibitoarele degranulării mastocitelor sunt utile în tratamentul afecțiunilor oculare şi nazale alergice. Dintre antihistaminice sunt de preferat cele non-sedative cu efect durabil (astemizol, loratadină, terfenadină). La beneficiul terapeutic poate contribui şi acțiunea anticolinergică şi antiinflamatorie a unora dintre aceste substanțe. Antihistaminicele se pot folosi şi topic, fiind însă mai puțin eficace şi putând provoca sensibilizare. Local se folosesc **antazolina, emedastina** şi **levocabastina.**

Cromoglicatul sodic este un inhibitor al degranulării mastocitelor. Se foloseşte sub formă de soluție 2% sau 4%, câte o picătură în sacul conjunctival de 4-6 ori/ zi, sau ca unguent, aplicat de 2-3 ori/zi.

Acidul spaglumic blochează cascada complementului şi scade capacitatea de degranulare a mastocitelor.

Decongestivele oculare sunt reprezentate de unele simpatomimetice cu acțiune locală care provoacă vasoconstricție prin stimulare alfa-adrenergică. Acest efect este util în unele iritații oculare şi în unele intervenții chirurgicale oftalmologice. Efectul lor midriatic le indică în uveite şi în caz de sinechie posterioară recentă, iar faptul că scad presiunea intraoculară le poate face utile şi în tratamentul glaucomului cu unghi deschis.

Adrenalina (epinefrina) în soluție 0,1% este indicată ca decongestiv în conjunctivitele acute şi pentru controlul sângerării în intervenții chirurgicale pe ochi.

Fenilefrina, soluție oftalmică 0,12%, este utilă ca decongestiv în iritații oculare minore (alergii, iritații provocate de praf, fum, ceață, soare, lentile de

contact). Soluțiile 2,5% şi 10% sunt utile pentru efectul decongestiv şi midriatic în uveite, în scop diagnostic şi înaintea intervențiilor chirurgicale oftalmologice. Ca reacții adverse poate provoca mioză de rebound sau leziuni corneene. Dacă se utilizează soluții concentrate în doze mari pot apărea tahicardie, dureri anginoase, creşterea tensiunii arteriale. Asocierea cu anestezicele locale favorizează efectele nedorite sistemice.

Nafazolina, simpatomimetic cu acțiune indirectă şi efect decongestiv ocular, se administrează câte o picătură în sacul conjunctival la 3-4 ore. Aplicarea prea frecventă poate produce tahifilaxie. Se va evita aplicarea ei la copiii sub 7 ani, deoarece poate provoca fenomene de deprimare centrală.

Alte vasoconstrictoare locale sunt **oximetazolina** şi **tetrazolina.**

74. Particularităţile medicamentelor utilizate în stomatologie

Utilizarea, acută dar mai ales cronică, a medicamentelor din diferite clase chimice şi farmacologice are adesea consecinţe, favorabile sau nefavorabile, la nivelul cavităţii bucale şi implicit la nivelul practicii stomatologice.

Vom prezenta principalele implicaţii de ordin stomatologic ale utilizării medicamentelor.

Eliminarea salivară a medicamentelor a fost sugerată încă din 1932, iar ulterior dovedită atât la om, cât şi la animal pentru numeroase medicamente: peniciline şi alte antibiotice, salicilaţi, barbiturice. În ultimele decenii a fost dovedită excreţia salivară a litiului, anticonvulsivantelor din grupa fenitoinei, diazepamului, cefalosporinelor, digoxinei.

Tabel nr. 74.1.

Eliminarea salivară a medicamentelor

Medicament	Concentraţia salivară /concentraţia plasmatică	Medicament	Concentraţia salivară /concentraţia plasmatică
Acetaminofen	1,40	Litiu	3
Acetazolamidă	0,009	Metotrexat	0,042
Amitriptilină	0,13	Metilpredisolon	5,2
Amobarbital	0,36	Metoprolol	2,9
Ampicilină	0,03	Nitrazepam	0,057
Amfetamină	2,76	Nortriptilină	0,14
Antipirină	0,92	Penicilină V, G	0,1
Aspirină	0,27	Pentobarbital	0,42
Cafeină	0,55	Primidonă	0,97
Carbamazepină	0,26	Procainamidă	3,5
Cefalexină	0,30	Propranolol	12
Cloramfenicol	0,25	Chinidină	0,51
Cloxacilină	0,30	Streptomicină	0,15
Ciclofosfamidă	0,77	Sulfacetamidă	0,92
Diazepam	0,03	Sulfadiazină	0,31
Digoxin	0,66	Sulfametoxazol	0,074
Eritromicină	0,21	Sulfapiridină	0,81
Etosuximidă	1,04	Sulfatiazol	0,23
Fenitoină	0,1	Teofilină	1,5
Fenobarbital	0,4	Tolbutamidă	0,012
Izoniazidă	1,02	Trimetoprim	1,26
Lidocaină	1,78	Acid valproic	0,06
Lincomicină	0,086		

(după Wolfang A. Ritschel şi Gregory L. Kearns – "Handbook of Basic Pharmacokinetics" –5-th Edition 1999, pg.212 – modificat).

Multe medicamente sunt secretate de către glandele salivare în salivă, probabil prin simpla difuziune. Trecerea depinde numai de liposolubilitatea medicamentului. Medicamentele cu mare liposolubilitate în plasmă şi la pH-ul salivar trec uşor din plasmă în salivă. S-a evidenţiat totuşi apariţia salivară şi a unor medicamente cu liposolubilitate redusă, fară a fi încă elucidat mecanismul apariţiei lor salivare.

Concentraţia salivară a medicamentelor poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, având avantajul unei metode neinvazive, în cazul tratamentelor prelungite cu medicamente antiepileptice, teofilină, salicilaţi.

Eliminarea salivară a medicamentelor justifică, în parte cel puţin, numeroasele **reacţii adverse** ce pot apare **la nivelul cavităţii bucale** în cazul utilizării unor medicamente din cele mai diferite grupe farmacologice.

Tabel nr. 74.2.

Principalele tipuri de reacţii adverse la nivelul cavităţii bucale şi medicamentele care le produc

Tipul reacţiei adverse		Medicamentul cauzator
Stomatită	*aftoasă*	sulfamide, amidopirină, penicilamină, săruri de aur, levamisol.
	ulceroasă	izoprenalină, cocaină, barbiturice, antitiroidiene, aspirină, fenilbutazonă, ergotamină tartrat, cloramfenicol, levamisol, violet de genţiană, acid tricloracetic.
	de contact	anestezice topice, antimicrobiene, antiseptice, ape de gură, paste de dinţi, amalgam, gume, fixatori dentari, nichel.
	de alte tipuri	cortizoni, antifolice, fenolftaleină, ioduri, chinină, citotoxice.
Eritem multiform (sindrom Stevens Johnson)		propranolol, minoxidil, barbiturice, benzodiazepine, meprobamat, fenitoină, carbamazepină, fenotiazine, salicilaţi, diflunisal, fenilbutazonă, sulindac, săruri de aur, tiazide, furosemid, penicilină, ampicilină, tetracicline, clindamicină, sulfamide retard, rifampicină, etambutol, chinină, ape de gură conţinând iod.
Lupus eritematos cu manifestări orale		fenitoină, antihipertensive (în special hidralazina), tetracicline.
Erupţii lichenoide		fenotiazine, litiu (sub formă de carbonat), chinidină, blocante β adrenergice, metildopa, captopril, diuretice tiazidice, spironolactonă, antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de aur, penicilamină, PAS, tetracicline, mepacrină, clorochină, chinină, bismut.

Tipul reacției adverse		Medicamentul cauzator
Pigmentarea mucoasei bucale		fenotiazine; antianxioase; metildopa; minociclină; preparate ce conțin: bismut, cupru, aur, mercur, argint, zinc; apă oxigenată; antipaludice de sinteză (produc și lizereu gingival); contraceptive orale.
Hiperplazie gingivală		hidantoine (fenitoina), blocante calcice dihidropiridinice (nifedipină), ciclosporină A, contraceptive orale;
Sângerări gingivale		aspirină, anticoagulante, săruri de aur, valproat de sodiu, citotoxice.
Diminuarea până la dispariție a senzației gustative		litiu, biguanide, peniciline (în 35% din cazuri), rifampicină, griseofulvină, metronidazol, penicilamină.
Alte tulburări ale gustului		levodopa, imipramină, litiu, antidiabetice (metformină), aspirină, săruri de aur, propafenonă, blocantele canalelor calcice (nifedipină, diltiazem), captopril, acetazolamidă, griseofulvină, carbenicilină, lincomicină, etambutol, metronidazol, citostatice, clorhexidină, clofibrat, penicilamină.
Tulburări funcționale	***senzație de arsură bucală***	preparatele de fier, folați, captopril.
	arsuri și usturimi la nivelul limbii și faringelui	salicilat de sodiu, salicilamidă, amidopirină, fenilbutazonă, fenacetină, penicilină, streptomicină, kanamicină, neomicină, eritromicină, tetraciclină.
	parestezii la nivelul cavității bucale	penicilină, streptomicină, neomicină, eritromicină, polimixine.
	parestezii ale feței	labetalol, acetazolamidă, sultiam.
	senzație de uscăciune a gurii	salicilați, fenacetină, săruri de aur, cloramfenicol, penicilină, kanamicină, polimixină
Leziuni ale limbii		cloramfenicol („limba neagră păroasa''), perborat de sodiu.
Cheilite		antiinflamatoare nesteroidiene, polimixine.
Adenopatie cervico-facială		hidantoine, primidonă, fenilbutazonă.
Osteomalacie a maxilarului		hidantoine.
Diminuare a secreției salivare		anticolinergice, neuroleptice, antidepresive, litiu, tranchilizante, antiparkinsoniene, amfetamine, antihistaminice, antiemetice, fenilbutazonă, clonidină, metildopa, guanetidină, antiaritmice,
Hipertrofie a glandelor salivare cu hipersecreție		catecolamine, captopril, metildopa, guanetidină, betanidină, antitiroidiene, fenotiazine, fenilbutazonă, ioduri, clorhexidină, sulfamide antimicrobiene, etionamidă.

Tipul reacției adverse	Medicamentul cauzator
Dureri la nivelul glandelor salivare	fenilbutazonă, warfarină, bretilium, antihipertensive (clonidină, metildopa), alcaloizii din Vinca, blocante H_2, citotoxice, doxiciclină, nitrofurantoină, clorhexidină.
Modificări de culoare și formă a dinților	preparate de fier, acizi, tetracicline, minociclină, nitrofurantoină, clorhexidină, paste de dinți cu fluor.
Modificări de rezistență a dinților (favorizând apariția cariei)	tetracicline, morfină, antidepresive triciclice, litiu carbonic, antineoplazice.
Dischinezie buco-laringo-facială	antispastice, antialergice, alfa-metildopa, neuroleptice.
Disartrie	benzodiazepine, fenotiazine, butirofenone, levodopa, litiu, amfetamine, alcool, metildopa, metoclopramidă.
Halitosis	cloralhidrat, paraldehidă, amfetamine, alcool, isosorbiddinitrat, citotoxice, vitamina B_1 (tratament abuziv), disulfiram.
Micoze orofaringiene	beta-lactamine (îndeosebi penicilinele), antibiotice cu spectru larg (cloramfenicol, tetracicline), analgetice opioide, aerosoli cu cortizoni (beclometazonă dipropionat).

În afara cosecințelor bucale ale utilizării medicamentelor trebuie avute în vedere și posibilele reacții adverse toxice dismorfogene induse de diferitele categorii de medicamente utilizate frecvent în practica stomatologică, **medicamente** care vor fi deci **contraindicate în sarcină și în perioada alăptării.**

Tabel nr. 74.3.

Medicamente utilizate în stomatologie care sunt contraindicate în sarcină și în perioada alăptării.

Medicament	Sarcină			Perioada alăptării
	trimestrul I	trimestrul II - III	la termen	
Aminoglicozide		+		
Anticoagulante orale	+		+	+
Antifibrinolitice	+	+	+	
Aspirină			+	+
Atropină				+
Barbiturice		+		
Benzodiazepine		+	+	+
Cloralhidrat				+
Corticosteroizi sistemici		+	+	+
Co-trimoxazol			+	

Medicament	Sarcină			Perioada alăptării
	trimestrul I	trimestrul II - III	la termen	
Danazol	+	+	+	+
Diflunisal				+
Eritromicină				+
Etretinat (e)	+	+	+	
Gentamicină		+		
Acid mefenamic		+	+	
Metronidazol	+			+
Opiacee			+	
Fenotiazine				+
Rifampicină			+	
Sulfonamide		+	+	+
Tetracicline		+	+	+
Antidepresive triciclice		+	+	

(După Laurence D.R, Bennet P.N., "Clinical Pharmacology", ed. aVII-a, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1997 – modificat).

Chimioterapicele anticanceroase (citostatice), larg utilizate în diferite forme de neoplazii, şi nu numai, produc frecvent repercursiuni severe la nivelul cavităţii bucale. Astfel, **reacţiile adverse la nivelul cavităţii bucale** sunt deosebit de frecvente (apar la cca. 40% din bolnavii trataţi cu citostatice), datorită turnover-ului celular rapid la nivelul mucoasei orale.

Dintre acestea amintim: **stomatită** (bleomicina, dactinomicina, doxorubicina), **ulceraţii orale** (fluorouracilul, metotrexatul), **sângerări gingivale, senzaţie de disconfort la nivelul cavităţii bucale, dureri, uscăciunea gurii, tulburări de sensibilitate, hiperplazie gingivală** (ciclosporina A), **dureri la nivelul glandelor salivare, halitosis**.

Actualmente există posibilitatea utilizării unor substanţe medicamentoase sau a unor factori biologici, în scopul protejării faţă de reacţiile adverse de tip toxic ale citostaticelor sau al limitării acestora.

Pentru **prevenirea şi tratarea reacţiilor adverse la nivelul cavităţii bucale** este necesară o atentă supraveghere stomatologică precum şi respectarea unor măsuri igienice de ordin local şi general, dintre care amintim:

- împiedicarea formării plăcii dentare sau înlăturarea periodică a acesteia (pentru prevenirea şi atenuarea complicaţiilor orale, îndeosebi a durerilor şi hemoragiilor gingivale);
- evitarea apelor de gură comerciale, care în general usucă ţesuturile bucale şi afectează echilibrul bacterian oral;
- se vor evita cafeaua, ceaiul, preparatele de cola, care usucă mucoasa bucală;

• peria de dinți trebuie să fie moale, pentru a nu produce iritarea gingiilor şi mucoaselor sau abraziune; periajul dentar se va face după fiecare masă utilizând, de preferință, paste de dinți cu fluor sau cu bicarbonat de sodiu;

• pentru înlăturarea resturilor alimentare este posibilă utilizarea unor dispozitive speciale, cu "apă pulsatilă";

• se recomandă clătirea cavității bucale după fiecare masă, fără a leza gingiile, preferabil cu o soluție călduță de bicarbonat de sodiu, realizând astfel controlul acidității orale şi umidifierea țesuturilor (rol important în prevenirea hemoragiilor gingivale);

• pentru prevenirea deteriorării țesuturilor din cavitatea bucală se recomandă clătirea cavității bucale cu apă călduță la care se adaugă clorură de sodiu;

• la nivelul dinților se recomandă aplicații de gel-fluorid pe o durată de 5 minute, o dată pe zi, după periajul dentar;

• regimul alimentar trebuie să fie echilibrat cu aport corespunzător de lichide;

• se recomandă **control stomatologic lunar**.

Odată apărute, simptomele şi leziunile orale beneficiază de tratament topic. Hemoragiile gingivale se ameliorează după spălături bucale repetate. În caz de dureri la nivelul cavității bucale, se poate efectua clătirea cavității bucale cu o soluție de **benadryl (difenhidramină)** – substanță cu efect anestezic local şi antihistaminic, înaintea fiecărei mese. În caz de apariție a uscăciunii gurii se recomandă să se bea cantități mici de lichide, din 10 în 10 minute pe parcursul întregii zile, să se țină în gură bucățele de gheață (efect reconfortant) iar la nevoie se pot utiliza **salive artificiale (moi-ster, xerolube, orex)**. De asemenea se recomandă ungerea buzelor cu preparate din parafină. În caz de apariție a infecțiilor fungice, tratamentul antifungic trebuie prescris de medicul stomatolg. Acesta se va face cu **nistatin**, sub formă de suspensie orală, cu care se va clăti cavitatea bucală timp de 2 minute, de 4 ori pe zi.

O problemă particulară şi deosebit de importantă o reprezintă utilizarea în stomatologie a chimioterapicelor antimicrobiene. În cavitatea bucală există o microfloră abundentă şi caracteristică, care coexistă de obicei în armonie cu gazda. Componentele acestei flore pot deveni patogene-oportuniste când habitatul lor este tulburat (prin tratament cu antibiotice, ingestie de carbohidrați în exces, modificarea integrității sistemelor de apărare ale gazdei), când se găsesc în zone ce nu le sunt în mod normal accesibile (după extracții dentare sau alte traume) sau când pătrund în fluxul sanguin şi sunt transportate la alte organe.

La majoritatea indivizilor se produce la un moment dat un dezechilibru în flora bacteriană bucală. Cauzele cele mai frecvente sunt cariile dentare şi bolile parodontale.

Cavitatea bucală, ca habitat pentru microorganisme, are patru caracteristici ce o deosebesc de alte organe şi anume: **dinții, suprafețele mucoase specializate, saliva** şi **lichidul crevicular**.

Dinții sunt structuri dure, care nu se descuamează şi permit astfel acumularea unui număr imens de microorganisme, mai ales bacterii şi produsele lor extracelulare. Această acumulare formează placa bacteriană.

Suprafețele mucoase specializate sunt reprezentate prin papilele gustative, care permit acumularea microorganismelor şi mucoasa linguală, care are un potențial redox scăzut, permițând astfel dezvoltarea îndeosebi a bacteriilor gram negative anaerobe, implicate în etiologia bolii parodontale.

Saliva şi lichidul crevicular pot elimina mecanic, prin spălare, microorganismele slab ataşate. Ele conțin factori antimicrobieni dar şi substanțe nutritive pentru microorganisme.

Microflora bucală mai este influențată de alimente (excesul de carbohidrați conduce la scăderea pH-ului local cu creşterea consecutivă a numărului de microorganisme cariogene) ca şi de factorii antimicrobieni exogeni (antibiotice administrate oral, substanțe antiseptice conținute în pastele de dinți, apele de gură, etc.).

Cum flora bacteriană bucală face parte din mecanismele de apărare ale organismului, folosirea inadecvată a chimioterapicelor antimicrobiene duce la distrugerea integrității acesteia.

În stomatologie antibioticele se utilizează pentru tratamentul: **infecțiilor acute** (parodontită apicală acută, abces apical acut, pericoronită acută, gingivită ulcerativă acută, abces parodontal lateral, infecții acute ale fasciilor) asociate tratamentului mecanic şi chirurgical; **infecțiilor cronice** (boală parodontală cronică, periodontite refractare, parodontită rapid progresivă, lues bucal, TBC bucal); **profilactic** (pentru prevenirea endocarditei bacteriene la pacienții cu risc supuşi unor manevre stomatologice, la cei cu traumatisme cranio-faciale, în intervenții chirurgicale majore, în orice intervenție stomatologică la bolnavii imunodeprimați sau după radioterapie mandibulară).

Tabel nr. 74.4.

Principalele utilizări ale antibioticelor în stomatologie

Infecție/situație clinică			Antibiotic de elecție	Antibiotice alternative
Afecțiuni parodontale	Gingivită acută ulcero-necrozantă (Vincent)		Penicilină V	Metronidazol Tetraciclină
	Abces parodontal		Penicilină V	Eritromicină Tetraciclină
	Parodontită	juvenilă	Tetraciclină	—
		la adult	Tetraciclină	Metronidazol Clindamicină
Infecții orale	Infecții ale țesuturilor moi (abcese, celulite, pericoronarite postchirurgicale)		Penicilină V	Eritromicină Cefalosporine Clindamicină Tetraciclină

Infecție/situație clinică			Antibiotic de elecție	Antibiotice alternative
	Osteomielite		Penicilină V	Cefalosporine Clindamicină Eritromicină
	Infecții cu stafilococi penicilinazo-secretori		Cloxacilină Dicloxacilină	Cefalosporine Clindamicină
	Infecții polimicrobiene cu germeni rezistenți la Penicilină	aerobi	Amoxicilină	Cefalosporine Tetraciclină Sulfamide
		anaerobi	Clindamicină	Cefalosporine Metronidazol Eritromicină Tetraciclină
Profilaxia endocarditei infecțioase	Reumatism poliarticular acut		Penicilină V	Eritromicină Cefalosporine
	Proteze valvulare		Ampicilină+ Gentamicină	Vancomicină

(după Sam V.Holroyd ''Clinical pharmacology in dental practice '' - C.V. Mosby şi col., Company Washington, 1988, pg. 289)

De reținut utilizarea largă a tetraciclinei în boala parodontală cronică a adultului, periodontita juvenilă localizată, gingivita ulcerativă necrozantă acută (ANUG), abcesul periodontal, periodontita refractară (administrată singură sau asociată cu metronidazol) sau în periodontita rapid progresivă (doze de 250 mg de 4 ori/zi, timp de 3-4 săptămâni). S-a precizat că eficacitatea tetraciclinei în bolile parodontale se datorează atât acțiunii antimicrobiene, cât şi acțiunii de inhibare a colagenazelor şi metaloproteinazelor matriciale. A fost descrisă de asemenea o acțiune de protejare de inactivare a ''inhibitorului tisular al metaloproteinazelor'' (TIMP). Aplicată local, tetraciclina inhibă stromelizina, scăzându-i concentrația în lichidul crevicular. De asemenea, favorizează ataşarea fibroblastelor pe suprafețele radiculare. Fiind acidă, demineralizează cementul şi dentina expunând colagenul tip I, ceea ce favorizează chemotaxia, migrarea şi ataşarea celulelor precursoare parodontale. Aplicarea **locală** a tetraciclinei s-a dovedit avantajoasă în periodontita recurentă. Dealtfel, actualmente există pelicule degradabile de poli (D, L-lactid)- glicolid impregnate cu tetraciclină, destinate aplicării în şanțul crevicular, unde se lasă timp de 2 săptămâni.

În afara reacțiilor adverse generale prezentate, chimioterapicele antimicrobiene pot produce şi numeroase reacții adverse localizate la nivelul cavității bucale. Trebuie reținute: discromii dentare induse de tetracicline (de

tetraciclina clasică la dinții în dezvoltare și de minociclină la adult); candidoză bucală, indusă îndeosebi de antibioticele cu spectru larg; eritem multiform (Sindrom Stevens-Johnson) produs uneori de clindamicină, peniciline, tetracicline, sulfamide; angioedem indus uneori de peniciline; pigmentarea mucoasei bucale de către minociclină; reacții lichenoide după streptomicină sau tetraciclină; reacții lupoide induse de peniciline, streptomicină, tetracicline, sulfamide, izoniazidă; tumefierea glandelor salivare după sulfamide sau nitofurantoină; tulburări de gust după lincomicină, nitrofurantoină, metronidazol, griseofulvină; parestezii trigeminale după streptomicină, nitrofurantoină, acid nalidixic; reacții pemfigoide după rifampicină.

În cazul tetraciclinei trebuie reținut faptul că, utilizată la gravide în ultimele 4 luni de sarcină sau la copii până la 7-9 ani poate produce, datorită acumulării în oase și dinți, colorarea galbenă, ireversibilă a dinților, hipoplazii ale smaltului, creșterea frecvenței cariilor, tulburări de creștere. Este precizat că tetraciclina din sânge este transportată prin ramificațiile capilarelor din zona subodontoblastică până la nivelul arcurilor terminale dispuse între odontoblaste și predentină, unde chelează ionii de calciu. Sub forma chelaților de calciu difuzează în stratul de mineralizare a dentinei, situat la joncțiunea dintre predentină și dentina mineralizată, unde formează un complex stabil tetraciclină-calciu ortofosfat, care conferă dentinei o fluorescență galbenă în ultraviolet. Cu timpul, sub acțiunea luminii, complexul tetraciclină-calciu ortofosfat se transformă în AODTC (4, 12–anhidro – 4 oxo-4 dedimetilamino-tetraciclină), substanță roșie-maronie. Procesul explică intensificarea progresivă a culorii dinților atât la copii, pe măsură ce aceștia înaintează în vârstă, cât și la adulții care au folosit timp îndelungat tetraciclină.

Fluorul, element larg distribuit în natură (al 13-lea element din scoarța terestră), acționează asupra **dinților** și **oaselor**.

Fluorul pătrunde în organismul uman prin apa de băut, alimente (pește și în general produse marine, ceai, fructe, verdețuri) și aer, atunci când acesta este poluat. Se absoarbe la nivelul stomacului și intestinului subțire prin difuziune simplă. În prezența Ca^{2+}, Mg^{2+} sau $Al^{2}+$, absorbția fluorului scade datorită formării unor produși insolubili. În plasmă realizează o concentrație medie de 0,14 - 0,19 ppm (parte per milion) din care 0,02 - 0,05 ppm se află sub formă ionică, restul sub formă neionică. Se concentrează atât în **os**, la nivelul căruia se acumulează până la vârsta de 50-60 ani, după care concentrația rămâne staționară (în platou), cât și la nivelul **dinților**, unde concentrația fluorului scade de la suprafața smaltului către joncțiunea dentină-smalț, ca apoi să crească din nou către pulpa dentară.

S-a precizat recent că în salivă și lichidul crevicular (gingivo-dentar), fluorul realizează concentrații ridicate – de circa 100 de ori superioare celor

plasmatice, ceea ce explică concentrațiile ridicate și implicit efectul la nivelul plăcii bacteriene (se leagă de proteinele și matrixul polizaharidic al plăcii ca și de suprafața dintelui). Traversează placenta. Administrat gravidelor între luna a 3-a și luna a 9-a determină creșterea captării fluorului în dinții copilului. Fluorul se excretă în principal renal și în mai mică măsură prin fecale, sudoare, lapte.

Concentrația fluorului în dinții normali este de 116-180 mg% în smalț și 56 mg% în dentină, sub formă de fluorură de sodiu, fluorură de potasiu și fluoroapatită (combinație complexă a calciului cu fluorul și fosfatul tricalcic). Concentrația fluorului în **smalț** crește înainte de 30-40 ani, vârstă după care începe să scadă, iar concentrația în **cement** crește până la 50-60 ani, după care rămâne staționară.

Acțiunea fluorului la nivelul dinților se realizează prin încorporarea lui în smaltul dentar, urmată de transformarea hidroxiapatitei (HAP), componentul principal al smaltului, în fluoroapatită (FAP) - $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$. Fluoroapatita ameliorează structura cristalină a smaltului, fiind mai stabilă structural și mai puțin solubilă la acțiunea acizilor. S-a propus chiar încorporarea fluorurilor în "petele albe" subclinice ale leziunii carioase în scopul remineralizării și consolidării smaltului.

Actualmente se admit două mecanisme prin care fluorurile scad solubilitatea cristalelor de apatită: transformarea cristalelor de hidoxiapatită în fluoroapatită și deplasarea ionilor de carbon și a celor de magneziu din cristalele de apatită, ceea ce conduce la îmbunătățirea rețelei cristaline și creșterea concentrației de fluoroapatită la suprafața smaltului cu reducerea solubilității acestuia.

Fluorurile au și acțiune de remineralizare a smaltului după atacul acid, efect realizat prin:

- reducerea conținutului smaltului în carbonat solubil;
- eliberarea în urma atacului acid de ioni de fluor de pe suprafața smaltului, ioni care alături de cei din salivă și placă favorizează remineralzarea;
- acumularea în leziunile carioase incipiente cu reducerea solubilității smaltului;

Efectul de remineralizare este considerat actualmente ca mecanism principal al acțiunii anticarie a fluorurilor.

Fluorul are de asemenea **efect antiplacă** prin acțiune **antienzimatică și antibacteriană**, prin reducerea capacității plăcii bacteriene de a adera la smalț și reducerea capacității microorganismelor din placă de a produce acid. Efectul este consecința inhibării enolazei, enzimă care transformă acidul fosfogliceric în acid fosfoenolpiruvic, etapă importantă în calea Emden–Mayerhof, mecanism esențial în formarea plăcii.

Efectul protector este maxim față de cariile de suprafață și mai redus față de cele interproximale și față de leziunile cavitare și fisuri.

Tabel nr. 74.5.

Mecanismele acțiunii cariostatice a fluorurilor

Fluoruri încorporate în smalț • ameliorează starea cristalină • scad solubilitatea în acizi • ameliorează morfologia dinților
Efecte topice • remineralizare • scăderea microorganismelor cariogenice din placă • modificarea pH-ului plăcii (efecte metabolice și enzimatice)
Reacții fizico-chimice • împiedică aderarea proteinelor și bacteriilor • scad energia liberă de suprafață

(după Wei S.H.Y. și E. Kstramind J. – in "Systematized prevention of oral disease" Boca Raton, Fla, 1986, CRC Press. Inc. - citat de Sam V. Holroyd).

Consumul de apă potabilă conținând fluor 0,5-1 ppm de către copii în perioada dinaintea erupției dinților, reprezintă un mijloc eficace de **profilaxie a cariilor dentare**. Dacă apa conține o cantitate insuficientă de fluor (mai puțin de 0,3 ppm) se recomandă suplimentarea unei cantități de 0,55 mg fluorură de sodiu (echivalent cu 0,25 mg fluor) la copiii mai mici de 2 ani, de 1,1 mg pentru vârsta de 2-4 ani și de 2,2 mg pentru copiii mai mari.

Aplicarea locală a preparatelor de fluor după erupția dinților este de asemenea eficace pentru protejarea dentinei de demineralizare. În acest scop se folosesc soluții de fluorură de sodiu 0,05%, pentru clătirea zilnică a gurii sau soluție 0,02%, săptămânal sau lunar și de asemenea paste de dinți fluorurate. Se recomandă ca timp de 1 oră după aplicare să nu se clătească gura cu apă și să se evite ingestia de lichide sau alimente. Nu se aplică la copiii sub 6 ani.

Cantitățile mici de fluor adăugate în apa de băut sau folosite pentru profilaxia cariilor dentare nu ar produce efecte nedorite. Ingestia cronică de cantități excesive (peste 1 ppm în apa potabilă) determină însă la copii, tulburări în funcția ameloblastelor cu apariția de pete albe opace sau colorate în smalț, depresiuni în smaltul hipoplazic și striații maronii în smalț. Sunt interesați mai frecvent caninii, premolarii și molarul II și în mai mică măsură incisivii și primul molar.

La nivelul **oaselor** fluorul stimulează activitatea osteoblastelor, favorizează mineralizarea oaselor, mărește masa osoasă, îndeosebi cea trabeculară, oasele devenind mai rezistente la fracturi.

Date relativ recente aduc în discuție problema unor eventuale corelații între fluorinarea apei și stări patologice ca: disfuncții renale, boli cardiace, cancer, alergii, osteoporoză, sindrom Down, boli sanguine etc.

Index de medicamente

5-fluorouracil 609, 619
Abciximab 472
Acarboza 301
Acebutolol 140, 351
Acenocumarol 39, 479
Acetaminofen 505, 631
Acetazolamida 227, 387, 397, 425, 430, 531, 625, 631, 633
Acetilcisteina 418, 506
Aciclovir 583, 584, 617, 626, 627
Acid acetilsalicilic 299, 471, 504, 539
Acid ascorbic 121, 167
Acid chenodeoxicolic 438
Acid clorhidric 82, 93, 116, 260, 264, 280, 420, 421, 428, 435, 436
Acid cromoglicic 411, 412
Acid mefenamic 635
Acid nalidixic 573, 574, 639
Acid nicotinic 381, 486
Acid retinoic 611
Acid salicilic 615
Acid tricloracetic 179, 632
Acid ursodeoxicolic 438
Acid valproic 64, 222, 226, 227, 631
Acidul 5-aminosalicilic 455
Acidul aminocaproic 481, 483
Acidul aminosalicilic 568
Acidul boric 617, 628
Acidul chenodeoxicolic 437, 438
Acidul clavulanic 544
Acidul clorhidric 421, 435, 538, 541, 542, 558
Acidul colic 437
Acidul cromoglicic 411, 412
Acidul dehidrocolic 437, 438
Acidul deoxicolic 437
Acidul etacrinic 393
Acidul flufenamic 503, 510
Acidul folic 459, 461, 462, 524, 571, 609
Acidul fusidic 617
Acidul lactic 619
Acidul litocolic 437
Acidul mefenamic 492, 503, 509, 635
Acidul nalidixic 524, 525, 531, 573
Acidul nicotinic 381, 486
Acidul niflumic 503, 509
Acidul retinoic 597, 612
Acidul salicilic 503, 520, 619
Acidul spaglumic 629
Acidul tranexamic 483
Acidul ursodeoxicolic 437, 438
Acidul valproic 209, 221, 227
Acidului clorhidric 428, 541, 542
ACTH 237, 271, 286, 457
Adenozină 71, 355, 409
Adrenalină 29, 60, 81, 82, 86, 121, 122, 127, 130, 135, 136, 139, 167, 184, 216, 217, 266, 277, 214, 265, 283, 296, 336, 382, 404, 407, 481, 406, 622, 629
Agar 452
Albendazol 595
Alcaloizi din Vinca 44, 610
Alcool 172, 177, 179, 180, 181, 208, 248, 249, 251, 252, 299, 616, 634
Alcoolul etilic 179, 187, 221, 247, 248, 491, 492, 520, 547
Aldosteron 271, 286, 287, 288, 307, 328, 329, 338, 371, 375, 376, 385, 387, 390, 396, 397, 502
Alendronatul sodic 326
Alfacalcidol 324
Alfametildopă 60
Alfentanil 44, 160, 254
Algocalmin 507
Alilestrenol 309
Aloes 453
Alopurinol 519
Alosetron 447
Alprazolam 44, 212, 256, 447
Alprostadil 261
Alteplază 480
Amantadină 216, 219, 578, 580, 581, 582
Amare 435
Amfebupramonă 204
Amfepramonă 184
Amfetamină 127, 128, 135, 136, 182, 183, 298, 631
Amfotericină 523, 587, 588, 627
Amidopirină 632, 633
Amikacina 548, 549, 551, 562, 568
Amilorid 387, 396, 397
Aminofenazonă 503, 506, 507

Aminofilină 336, 409, 411
Aminoglutetimidă 314, 612
Amiodaronă 44, 290, 352, 353
Amitriptilină 44, 66, 204, 433, 631
Amlodipină 44, 362, 374
Amobarbital 175, 176, 178, 256, 631
Amoxicilină 434, 536, 542, 543, 544, 638
Ampicilină 418, 498, 497, 528, 536, 542, 544, 626, 538, 539, 543, 546, 631, 632, 638
Amrinona 336
Anastrozol 44
Angiotensină 271, 272, 287, 328, 329, 338, 370, 371, 375, 376, 378, 379, 381
Anistreplază 480
Ansamicină 562, 568
Antazolină 629
Antipirină 506, 631
Antralină 620
Apomorfină 494
Apraclonidină 624
Aprotinina 270, 481, 483
Articaină 167
Asparaginază 597, 610
Aspirină 501, 502, 503, 504, 505, 506, 508, 631, 634, 632, 633, 634
Astemizol 44, 267, 559, 589, 629
Atenolul 361, 370
Atorvastatină 44, 486
Atracurium 111
Atropina 53, 58, 85, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 111, 117, 118, 119, 149, 152, 154, 157, 159, 163, 228, 232, 241, 331, 334, 408, 428, 429, 442, 443, 446, 449, 623, 634
Augmentin 544
Auranofin 512
Aurotiomalat de sodiu 512
Aurotioglucoză 512
Azasetron 447
Azatioprină 455, 457, 458, 512, 515, 608, 613
Azitromicină 557, 559
Azlocilina 543
Azotatul de argint 627
Aztreonam 548
Bacitracină 521, 561, 562, 617, 626
Baclofen 229
Beclometazonă dipropionat 456
Benadryl 636
Benserazidă 216, 217
Benzatinbenzilpenicilină 535, 541
Benzestrol 306
Benzilpenicilină 534, 539, 540, 541, 543
Benzoat de benzil 618
Benzocaină 168, 169
Benzoctamină 178
Benztropină 99
Bepridil 44
Betametazonă 282, 285, 619
Betanecol 86, 87, 439, 441
Betaxolol 624
Bezafibrat 485
Bicarbonat de sodiu 389, 422, 505, 636, 421, 424
Bisacodil 453
Bifonazol 617
Bismut 632, 633
Bivalirudina 476
Bleomicina 607, 635
Borat de sodiu 628
Boratul fenilmercuric 627
Borax 628
Bosentan 273
Bretiliu 352, 353, 634
Bromazepam 174, 256
Bromhexină 418
Bromizoval 179
Bromocriptina 141, 142, 216, 218, 302, 303
Buclizină 445
Budesonidă 456
Buformină 301
Bumetanid 393
Bupivicaină 163, 164, 165, 166
Buserelină 317
Buspironă 213, 269
Busulfan 44, 607
Butantelină 98
Butilscopolamină 97, 443, 449
Butizidă 395
Cafeina 184, 185, 247, 386, 435, 559, 631
Calcifediol 322, 323, 324
Calcipotriol 324
Calcitonină 280, 290
Calcitriol 321, 322, 323, 324
Canabis 247
Candesartan 379
Canrenoatul de potasiu 397
Cantharidină 619
Caolin 449
Capreomicină 562, 568
Captopril 272, 375, 377, 378, 632, 633
Carbamazepină 44, 209, 221, 222, 224, 225, 226, 289, 399, 426, 559, 631
Carbazocromă 483
Carbenicilină 543

Carbenoxolonă 432, 434, 433
Carbidopă 216, 217
Carbimazol 292, 293
Carbonatul de calciu 319, 320, 421, 424
Carbonatul de magneziu 424
Carboprost 489
Carboximetilceluloza sodică 452
Carmustina 607
Carmustină 598
Carteolol 624
Cascara 453
Cathina 184
Cărbunele medicinal 57, 450
Cefaclor 544
Cefadroxil 544
Cefalexina 544, 631
Cefalotina 544, 546
Cefamandol 544
Cefapirina 544
Cefatrizina 544
Cefazedonă 544
Cefazolină 544, 546
Cefepimă 546
Cefetamet 546
Cefixima 546
Cefonicid 544
Cefoperazona 546
Cefotaximă 546
Cefotetan 544, 546
Cefoxitima 544
Cefpironă 546
Cefpodoximă 546
Cefradină 544
Ceftazidimă 546
Ceftibuten 546
Ceftriaxonă 546
Cefuroximă 544
Celecoxib 501, 510
Cerivastatina 44, 486
Cetirizina 267
Chimiotripsina 418, 483
Chinidină 44, 347, 348, 349, 350, 631, 632
Chinină 44, 64, 435, 591, 593, 632
Ciclizina 445
Ciclobarbital 175, 176, 178
Ciclofosfamidă 44, 512, 515, 598, 601, 605, 606, 613, 631
Ciclopentolat 623
Ciclopiroxolamină 617
Ciclopropan 144, 148, 153, 165
Cicloserină 521, 562, 568
Ciclosporină 44, 426, 455, 457, 458, 512, 515, 566, 589, 613, 614, 633, 635
Ciclotiazida 396
Cignolin 620
Cilastatină 547
Cimetidină 44, 410, 411, 424, 425, 426, 431, 433
Cincocaină 165, 167
Ciprofloxacină 455, 562, 568, 575, 626
Ciproheptadină 269
Ciproteronă 315
Ciproterona acetat 315
Cisapridă 44, 439, 440
Cisatracurium 111
Cisplatină 607, 608
Citalopram 204
Citarabină 598, 609
Citratul de calciu 319
Claritromicină 44, 434, 557, 559, 569
Clemastina 267
Clindamicina 44, 411, 521, 523, 531, 533, 558, 560, 617, 632, 637, 638, 639
Cliochinol 594
Clobazam 212, 227, 256
Clobetazol propionat 619
Clofazimina 569
Clofedanol 416
Clofibrat 298, 299, 399, 485, 633
Clomifen 313, 314
Clonazepam 44, 173, 227, 256
Clonidină 125, 134, 250, 365, 366, 634
Clopamida 396
Clopentixol 193
Clopidogrel 472
Cloralhidrat 179
Clorambucil 512, 515, 607
Cloramfenicol 54, 64, 299, 521, 523, 525, 526, 527, 528, 530, 555, 556, 557, 558, 560, 566, 617, 622, 626, 631, 632, 633, 634
Cloramfenicolul palmitat 556
Cloramfenicolul sodiu succinat 556
Clorchinaldol 617
Clordiazepoxid 173, 174, 212
Clorgilina 206
Clorhexidină 633, 634
Clormadinonă 309, 315
Clormetină 598, 606
Clorochină 64, 511, 513, 591, 592, 593, 594, 632
Cloropiramina 267
Cloroprocaină 44, 165, 168
Clorotrianisen 306
Clorpromazină 44, 66, 150, 188 192, 194, 423, 445
Clorpropamida 299, 399 401
Clorprotixen 193

Clortalidona 396
Clortetraciclină 552
Clorură de calciu 319
Clorură de amoniu 183, 417
Clorură de potasiu 389, 392, 397
Clotrimazol 44, 589, 617, 627
Cloxacilină 537, 542, 631, 638
Clozapină 194
Cocaină 127, 128, 136, 169, 185, 247, 248, 632
Codeină 44, 230, 235, 239, 241, 242, 245, 248, 416, 448, 449, 469
Cofedol 185
Cofeină 184
Colchicina 517
Colecalciferol 322, 323, 324
Colestipol 486
Colestiramina 486
Colistina 562
Corticotrofină 274, 279, 286, 287, 296
Cortisol 44
Cortizon 250, 274, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 287, 288, 406, 413, 456, 511, 611, 612, 613, 614, 619, 628, 632, 634
Co-trimoxazol 572, 634
Cristalul violet 617
Cromoglicatul sodic 411, 412, 629
Dacarbazina 607
Daclizumab 614
Dactinomicina 607, 635
Dalteparina 476
Danazol 44, 313, 635
Dandrolenul 229
Dantron 453
Dapsonă, 44, 569, 592
Daunorubicină 607, 611
Delavirdină 44
Demecarium 623
Demeclociclină 552
Demoxitocină 488
Desfluran 151
Deslorelina 317
Desmopresina diacetat 400
Desogestrel 309, 495
Desonidă 628
Dexametazonă 44, 282, 285, 446, 447, 628
Dexametazonă acetat 285
Dexametazonă sodiu fosfat 285, 628
Dexamfetamina 183
Dextriferon 460
Dextrometorfan 44, 244, 245
Dextropropoxifen 245
Dezoxicorticosteron 288
Dezoxicortonul acetat 288
Diazepam 44, 66, 147, 155, 156, 157, 166, 169, 173, 174, 212, 223, 226, 228, 229, 235, 257, 428, 631
Diazoxid 298, 371, 372, 394
Dicicloverina 443
Diclofenac 509, 629
Diclorfenamida 625
Dicloxacilină 542, 638
Didanozina 584
Dietilcarbamazina 596
Dietilstilbestrol 306, 499, 612
Difenhidramina 219, 445
Difenoxilat 449
Diflos 623
Diflunisal 632, 635
Digitoxină 330, 332, 334
Digoxin 631
Digoxină 330, 332, 333, 334, 335, 391, 392, 423, 433, 440, 456, 559, 566
Dihidralazina 372
Dihidroergotamina 141
Dihidroergotoxina 380
Dihidrotahisterol 324
Diiodohidroxichinolină 594
Diloxanidă furoat 594
Diltiazem 44, 353, 354, 362, 375, 633
Dinoprost 261, 488
Dinoprostonă 261, 488, 489
Dipiridamol 471
Diprofilina 411
Disopiramidă 44
Disulfiram 180, 181, 252, 299
Ditranol 620
Dobutamină 335
Docetaxel 44
Docusatul sodic 453
Domperidona 439, 440, 446
Donepezil 44, 116, 118, 196
Dopamină 71, 91, 100, 120, 121, 126, 132, 177, 183, 189, 190, 199, 201, 205, 206, 207, 215, 216, 217, 218, 219, 335, 368, 444
Dorzolamida 625
Doxepina 204
Doxiciclina 528, 530, 552, 553, 554, 634
Doxorubicină 44, 601, 607, 635
Dronabinol 447
Droperidol 159, 160, 242, 445
Drotaverina 443
D-tubocurarină 111
Econazol 589, 617, 627
Ecotiopat 623
Edrofoniu 113, 115, 116, 117, 118, 354, 355

Efavirenz 584
Efedrină 125, 127, 128, 129, 134, 135, 382
Efitard 541
Emedastina 629
Enalapril 44, 272, 377
Encainidă 346, 350, 351, 352
Enfluran 147, 148, 150, 151, 153
Enoxacină 574
Enoxaparină 476
Enprostil 261, 425, 431
Entacaponă 216, 218
Epalrestat 301
Epinefrină 120, 407, 629
Epoetină 466, 467
Epoprostenol 261
Ergocalciferol 322, 323, 324
Ergometrină 141, 142, 487, 489, 490
Ergotamină 44, 141, 142, 185, 269 381, 559
Ergotoxină 141
Ergotamină tartrat 632
Eritromicină estolat 530
Eritromicină gluceptat 558
Eritromicină lactobionat 558
Eritromicină stearat 558
Eritromicină propionat 558
Eritromicină 411, 521, 523, 525, 527, 528, 557, 558, 559, 560, 617, 626, 631, 633, 634, 635, 637, 638
Eritropoietină 311, 464, 465, 466, 467
Ertapenem 547
Esmolol 352
Estradiol 304, 306, 307, 310, 312, 313, 316
Estriol 304, 306
Estrogen 280, 298, 299, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 325, 326, 487, 495, 496, 497, 498, 499, 566, 612
Estrona 304, 306
Etambutol 562, 563, 566, 567, 632, 633
Etamsilat 483
Etanercept 516
Etanol 179, 180
Eter dietilic 152
Ethoxazolamida 625
Etidocainã 163, 164,167, 165
Etidronatul sodic 326
Etilefrina 382
Etinilestradiol 44, 306, 315, 495, 496, 497, 499, 612
Etinodiol 309
Etionamidă 562, 633, 568
Etomidat 158
Etopozidă 44, 608
Etoricoxib 510
Etosuximidă 44, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 631
Etretinat 64, 635
Extractele de Ginkgo biloba 199
Ezerină 112, 113, 114, 115, 116, 118
Famciclovir 583
Famotidină 424, 425, 426
Felipresină 383
Felodipină 44, 374
Fenacetină 502, 503, 505, 506, 633
Fenazona 506
Fenciclidină 156, 235, 247
Fendimetrazină 184
Fenelzina 205, 206
Fenfluramina 184
Fenilbutazonă 44, 152, 298, 299, 410, 478, 498, 502, 504, 506, 508, 632, 633, 634
Fenilefrină 164, 382, 629
Feniletanolamină 120
Fenilpropanol 438
Feniramin 445
Fenitoină 44, 64, 152, 221, 222, 224, 225, 226, 289 298, 306, 334, 350, 426, 428, 433, 478, 497, 498, 631, 632, 633
Fenmetrazina 184
Fenobarbital 44, 175, 176, 177, 178, 222, 223, 225, 299, 410, 426, 438, 478, 631
Fenofibrat 485
Fenolftaleina 453, 632
Fenoterol 133, 404, 406, 407, 408, 492
Fenoxetina 204
Fenoxibenzamina 369
Fenoximetilpenicilină 541
Fentanyl 44, 159, 160, 242, 255
Fentermină 184
Fentolamină 137, 138, 366, 369, 380, 624
Fier 36, 459, 460, 467, 553, 633, 634
Fier dextran 460
Fier polimaltozat 460
Filgrastim 468
Finasteridă 315, 620
Fitomenadionă 478, 482, 505
Fizostigmină 96, 112, 623
Flaxedil 111
Flecainidă 350, 351
Fluanxol depot 193
Flucitozina 588, 627
Flucloxacilina 542
Fluconazol 44, 588, 589, 617, 627

Fludrocortizon 288
Fludrocortizonul acetat 288
Flufenazina 193
Flumazenil 156, 173
Flumetazon pivalat 619
Flunitrazepam 174, 257
Fluocinolon acetonid 619
Fluormetolonă 628
Fluorouracil 588, 635, 609
Fluorură de sodiu 327, 640, 641
Fluoxetină 44, 204
Flupentixol 193
Flurazepam 174, 257
Flurbiprofen 629
Flutamidă 44, 315, 612
Fluticazonă propionat 619
Fluvastatină 486
Fluvoxaminâ 44 204
Formestan 314
Foscarnet 584
Fosfatidilcolina 196, 262
Fosfestrol 306
Fosinopril 377
Frangula 453
Ftalilsulfatiazol 570, 571
Furazolidonă 525, 576
Furocumarină 620
Furosemid 183, 379, 391, 392, 393, 395, 397, 531, 632
Gabapentină 221, 227
Galamină 111, 150
Ganciclovir 584
Gelatină 481
Gemcitabina 609
Gemeprost 489
Gemfibrozil 485
Gentamicină 61, 524, 546, 548, 549, 551, 593, 617, 626, 635, 638
Gestoden 309, 495
Gestonorona caproat 308
Glibenclamidă 299
Glibonurida 300
Glicerol 625
Gliclazidă 300
Glipizidă 299
Gliquidona 300
Glubionatul de calciu 319
Glucagon 275, 296, 297, 300, 301, 303, 431
Gluconat de calciu 389
Glucoză 180, 275, 297, 298, 300, 302, 303, 379, 382, 385, 389, 431, 433, 505, 555
Glutamatul feros 460
Glutetimidă 172, 179
Gonadorelină 304, 316, 317
Gonadotrofină umană de menopauză 316
Gonadotrofină corionică 316
Goserelină 317, 612
Gramicidină 562
Granisetron 44, 446
Griseofulvină 497, 498, 589, 590, 617, 633, 639
Guaiacol 417
Guaiacol sulfonatul de potasiu 417
Guaifenezină 417
Guanetidină 125, 128, 137, 368, 624
Gudronul de huilă 620
Gudronul de ienupăr 620
Halazolam 212
Halobetazol propionat 619
Haloperidol 160, 193, 194, 445
Halotan 144, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 164, 165, 410
Haşiş 247, 249
Heparina standard 473, 474, 475
Heparină 58, 263, 473, 474, 475, 476, 482
Herceptin 611
Heroină 233, 234, 240, 241, 248, 249, 250, 252
Hexaclorciclohexan 618
Hexaclorofen 617
Hexametoniu 77, 104, 105
Hexestrol 306,
Hexobarbital sodic 155
Hexoprenalina 492
Hidralazină 60, 338, 371, 372, 632
Hidrochinona 620
Hidroclorotiazidă 394, 395, 401
Hidrocodonă 44
Hidrocortizon 44, 158, 274, 275, 276, 277, 278, 281, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 310, 455, 456, 496, 618, 619, 628
Hidrocortizon acetat 283
Hidrocortizon butirat 619
Hidrocortizonul acetat 283
Hidrocortizonul hemisuccinat 283, 413, 456
Hidrocortizonul sodiu succinat 283
Hidromorfonă 240
Hidroxicarbamidă 609
Hidroxiclorochină 64, 511, 513, 514, 591
Hidroxid de aluminiu 421, 432
Hidroxid de magneziu 424
Hidroxiprogesteron 308
Hidroxiuree 609
Hidroxizină 178, 214

Hipocloritul de sodiu 617
Hirudină 476
Histamină 60, 110, 263, 264, 402, 420, 425, 436, 444, 445, 618
Homatropină 99, 623
Hormonul de creştere 296, 302, 321
Ibuprofen 492, 503, 508
Idoxuridină 617, 626, 627
Ifosfamidă 44
Ihtiol 620
Imatinib 597, 611
Imipenem 547
Imipramină 44, 633
Imiquimod 617
Indapamida 379, 396
Indinavir 44, 584
Indometacina 197, 423, 492, 503, 508, 518, 629
Infliximab 455, 457, 516
Insulină 123, 124, 275, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 321, 372, 389, 430, 431, 442, 492
Interferon α 585, 614
Interferon β 585
Interferon γ 586
Iod 64, 289, 291, 292, 293, 294, 617, 632
Iodură de potasiu 293, 417
Iodură de sodiu 294, 417
Ipratropiul 408, 409
Irbesartan 379
Isofluran 147, 151
Isotretionin 44
Isradipină 44, 374
Itraconazol 44, 589, 590, 617
Ivermectina 596
Izoniazidă 423, 562, 563, 564, 565, 566 568, 631, 639
Izoprenalină 122, 129, 132, 133, 336, 404, 406, 407, 632
Izosorbid 398
Izosorbid dinitrat 338, 359
Izosorbid mononitrat 338, 359
Izotretionină 64
Josamicină 557, 559
Kanamiciă 150, 524, 548, 549, 551, 562, 568, 633
Ketamina 146, 147, 156, 157, 410
Ketoconazol 44, 566, 588, 589, 617, 627
Ketorolac 508
Ketotifen 265, 412
Labetalol 141, 633
Lacidipina 374
Lactatul de calciu 319
Lamivudină 584
Lamotrigină 221, 222, 223, 226
Lansoprazol 44, 427, 428
Latamoxef 546
Latanoprost 625
Lecitină 196, 199
Leflunomida 512, 515
Lenograstim 468
Leuprorelina 317, 612
Levamisol 596, 632
Levocabastină 629
Levodopa 183, 216, 217, 218, 219, 251, 633, 634
Levofloxacină 562, 568, 575
Levomepromazina 192
Levonorgestrel 309, 495, 497, 498, 499
Levopropoxifen 245
Levorfanol 244
Levotiroxina sodică 291
Levulinatul de calciu 319
Lidocainã 44, 164, 165, 166, 167, 168, 334, 346, 349, 350, 631
Lincomicină 521, 523, 533, 560, 631, 633, 639
Lindan 618
Linestrenol 309, 495, 498
Liotironina sodică 291
Lipresină 400
Lisergidă 141, 142, 269
Litiu 207, 208, 209, 289, 411, 631, 633, 634
Lividomicină 548
Lomustină 607
Loperamidă 245, 449
Loracarbef 544
Loratadină 44, 267, 629
Lorazepam 155, 173, 174, 212, 257, 447
Lorcainidă 351
Losartan 44, 272, 379
Lovastatină 44, 486
LSD 141, 142, 247, 248, 251, 253
Mafenid 532, 571
Malathion 618
Manitol 177, 183, 388, 398, 625
Marijuana 247, 249
Mebendazol 595
Mebeverină 443
Mecamilamină 105, 106, 107,
Mecilinam 543
Meclozina 445
Medazepam 173, 212, 257
Medrison 628, 629
Medroxiprogesteron 308
Medroxiprogesteronul acetat 308, 498, 612
Mefenorex 184, 257

Mefloxacină 575
Meflochină 591, 592
Megestrol 309
Melfalan 598, 607
Meloxicam 509
Memantină 196
Menadionă 482
Menotropină 316
Mepacrina 595, 632
Meperidina 241
Mepivacaină 166
Meprobamat 214, 257, 632
Merbromin 627
Mercaptopurină 457, 608
Meropenem 547
Mesalazină 455, 456
Mesterolonă 313
Mestranol 306
Metaciclină 552
Metacolină 86, 87
Metadonă 234, 240, 241,245, 248, 252
Metamfetamină 183
Metamizolul sodic 503, 507
Metandienona 318
Metanol 57
Metantelină 98, 443
Metaqualonă 179
Metaraminol 382
Metazolamidă 625
Metenamină 528, 576
Metenoprost 489
Metformină 301
Meticilina 542, 622
Metilatropină 623
Metilceluloză 452
Metildopa 298, 303, 632, 633, 634, 366
Metilergometrină 142, 487, 490
Metilfenidat 183
Metilmorfină 241
Metilprednisolon 282, 284, 447
Metilprednisolon aceponat 619
Metilprednisolonul acetat 284, 285, 413
Metilprednisolonul ciclopentilpropionat 285
Metilprednisolonul sodiu succinat 285
Metilscopolamină 623
Metiltestosteron 313
Metiltiouracil 292, 293
Metimazol 292
Metisergidă 141, 142, 268, 269, 383
Metoclopramidă 439, 440, 445, 634
Metohexital sodic 155
Metoprolol 140, 272, 329, 361, 370, 631
Metotrexat 512, 515, 516, 571, 601, 609, 613, 631, 635
Metoxamină 382
Metoxifluran 147, 148, 152
Metrifonat 596
Metronidazol 44, 181, 434, 455, 457, 458, 546, 593, 560, 593, 617, 633, 635, 637, 638, 639
Mexiletină 350
Mezlocilina 543
Mianserina 205
Miconazol 44, 589, 617, 627
Midazolam 44, 147, 155, 156, 257
Mifepristonă 314
Milrinonă 336
Minociclină 552, 553, 554, 569, 633, 634, 639
Minoxidil 371, 372, 620, 632
Misoprostol 261, 425, 431, 489, 502, 509
Mivacurium 111
Moclobemidă 206
Moditen depot 193
Moi-ster 636
Moldamin 541
Molsidomină 358, 359
Mometazonă furoat 619
Monobenzonă 620
Monoxid de azot 82, 85, 270, 272, 273, 356, 357, 358
Montelukast 262, 414, 502
Morfină 64, 66, 67, 147, 150, 159, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 248, 249, 250, 251, 252, 264, 416, 442, 448, 449, 634
Motilină 441
Moxonidină 366, 367
Mupirocină 617
Nabilonă 447
Nabumetonă 509
Nadolol 140
Nadroparină 476
Nafarelină 317
Nafazodonă 205
Nafazolină 135, 164, 383, 630
Nafcilină 542
Naftifină hidroclorică 617
Nalorfină 58, 243, 244
Naloxonă, 58, 159, 244
Naltrexonă 181, 244
Nandrolonă decanoat 318
Naproxen 492, 501, 503, 508
Natamicină 617, 627
Nedocromil 412
Nefrix 395

Nelfinavir 44, 584
Neomicină 61, 548, 549, 550, 551, 561, 562, 617, 626, 633
Neostigmină 108, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 251, 439, 440, 441
Neoxazol 570
Netilmicină 548, 626
Nevirapină 44, 584
Nicardipină 44, 375
Nicergolină 381
Niclosamidă 596
Nicotină 53, 76, 83, 90, 100, 101, 102, 103, 104, 109, 247, 249, 251, 252
Nifedipină 362, 374, 492, 633
Nimodipină 44
Nimorazol 593
Niridazol 596
Nistatina 523, 617
Nitratul de argint 627
Nitratul fenilmercuric 627
Nitrazepam 174, 257, 631
Nitrendipină 44
Nitrofurantoină 64, 525, 530, 575, 576, 634, 639
Nitroglicerină 37, 338, 357, 359, 615
Nitroprusiatul de sodiu 359, 371, 372
Nizatidină 425, 426
Noradrenalină 71, 73, 81, 82, 85, 100, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 129, 131, 132, 137, 138, 169, 177, 182, 184, 199, 201, 202, 205, 206, 207, 214, 216, 217, 236, 271, 335, 365, 368, 382, 383, 624
Noraminofenazonă 507
Norepinefrină 120
Noretinodrel 309
Noretisteron 309, 310, 497, 498
Norfloxacină 573, 626
Norfluoxetină 44
Norgestimat 309, 495
Nortriptilină 631
Noscapină 230, 416
Obidoximă 113
Octreotidă 303, 431
Ofloxacină 562, 566
Olanzapină 194, 209
Oleul de parafină 454
Oleul de ricin 452
Oleum cadini 620
Olsalazină 455, 456
Omeprazol 44, 424, 427, 428, 434
Ondansetron 44, 269, 446
Opiu 230, 240, 241, 255
Orciprenalină 133, 406, 407
Orex 636
Ornidazol 593
Oseltamivir 578, 580, 581, 582
Oxacilină 537, 542, 544, 546, 626
Oxamnichină 596
Oxaprozin 518
Oxazepam 173, 174, 212, 257
Oxid galben de mercur 628
Oxidul de magneziu 424
Oxifenbutazonă 506, 507
Oxifenisatină 453
Oxifenoniu 443
Oximetazolină 630
Oxitetraciclină 552, 626, 553
Oxitocină 261, 309, 487, 488, 489
Oxitropiu 409
Paclitaxel 44, 610
Pancreatină 436
Pancrelipază 436
Pancuroniu 109, 111, 150
Papaverină 228, 230, 416, 443
Paracetamol 42, 44, 235, 241, 418, 469, 503, 505, 506, 586
Paraldehidă 179, 634
Parathormon 321, 322
Paratirină 321
Parecoxib 510
Paromomicină 548, 594
Paroxetină 44, 204
Pavulon 111
Pectine 450
Pefloxacină 575, 626
Penciclovir 583, 617
Penicilamină 64, 512, 514, 515, 632, 633
Penicilina G 521, 523, 525, 527, 528, 530, 538, 540, 541, 542, 626
Penicilina V 541, 631, 637
Penicilină 36, 60, 61, 518, 519, 523, 527, 529 , 536, 537, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 546, 558, 566, 632, 633, 638
Pentaeritritiltetranitrat 359
Pentagastrină 430, 436
Pentametoniu 104, 105, 107
Pentazocină 243
Pentetrazol 177, 221
Pentobarbital 176, 257, 631
Pentoxifilină 381
Pepsină 36, 82, 93, 422, 427, 428, 433, 435, 436
Perborat de sodiu 633
Perindopril 377
Permanganatul de potasiu 520, 617
Permetrină 618
Petidină 147, 241
Pilocarpină 58, 87, 88, 89, 96, 99, 118, 623
Pimozidă 44

Pindolol 140, 351
Piperacilină 543, 544
Piperazină 267, 595, 596
Piperidolat 443
Piracetam 198
Pirantelul embonat 595
Pirazinamidă 562, 567
Pirenzepină 81, 98, 425, 429
Piridoxină 198, 216, 372, 565
Pirimetamină 591, 592, 593
Piritinol 198
Piroxicam 501, 503, 509
Pirviniul embonat 595
Podofilina 619
Podofilotoxina 607, 608
Polimixină 562, 633
Polimixina B 562, 626
Polimixina B sulfat 561, 617, 626
Polimixina E 562
Polimixine 264, 520, 523, 530, 561, 626, 633
Politiazidă 396
Pralidoxima 113
Pramiracetam 199
Pravastatină 486
Prazepam 212, 258
Praziquantel 596
Prazosin 138, 338, 369, 370
Prednisolon 42, 282, 284, 285, 455, 456, 611, 614
Prednisolon acetat 619, 284
Prednisolonul sodiu fosfat 284
Prednisolonul sodiu succinat 284
Prednison 42, 44, 282, 283, 284, 285, 413, 447, 456, 611, 614, 628
Prednison acetat 284, 628
Prilocainã 165, 167
Primachină 591
Primidonă 44, 225, 631, 633
Primula 417
Pristinamicină 557
Probenecid 518, 519, 538, 539
Procainamidă 348, 349, 631
Procainã 164, 165, 167, 168, 541, 571
Procainpenicilina G 541
Procarbazina 607
Proclorperazin 445, 447
Progesteron 44, 304, 307, 308, 310, 314, 315
Proglumidă 425, 430
Proguanil 592
Prolactină 188, 218, 291, 302, 303, 321, 426
Prometazină 267, 445
Propafenonă 44, 351, 633
Propantelină 98, 443, 449
Propilenglicol 616, 619
Propiltiouracil 292, 293
Propofol 158
Propoxifen 44, 245
Propranolol 64, 146, 147, 148, 169, 213, 214, 250, 272, 290, 292, 294, 298, 351, 352, 361, 411, 423, 426, 631, 632
Protamină sulfat 482
Protamină 58, 475, 481, 482
Protionamidă 562, 568
Protirelină 291
Protoxid de azot 153, 159, 160
Protriptilina 204
Pulberea de opiu 240
Pulberea de retrohipofiză 400
Quinapril 377
Radioiod 292, 293, 294, 295
Ramipril 377
Ranitidină 44, 424, 425, 426, 434
Reviparină 476
Rezerpină 126, 128, 137, 189, 202, 215, 311, 368, 369, 376, 377, 378, 624
Ribavirina 585
Ribostamicină 548
Rifabutină 44, 566, 568
Rifampicină, 44, 289, 306, 497, 498, 562, 565, 566, 568, 569, 632, 633, 635
Rimantadină 578, 581, 582
Risedronatul sodic 327
Risperidonă 194
Ritodrin 492
Ritonavir 44, 584
Rocurium 111
Rofecoxib 197, 501, 510
Rolitetraciclină 552
Romparkin 219
Ropivacainã 167
Roxitromicină 557, 559
Rubarba 453
Salbutamol 133, 404, 406, 407, 492
Salicilamidă 633
Salicilat de sodiu 633
Salmeterol 44, 404, 407
Sanfetrinem 548
Saponarină 417
Saquinavir 44, 584
Sargramostim 469
Săruri de aur 512, 632, 633
Sărurile de bismut 432, 434
Scopolamină 96, 97, 147, 195, 442, 446, 623
Secalciferol 322, 323

Secobarbital 176, 178, 256
Secondizol 593
Selegilina 206, 216, 218
Semințele de in 452
Semințele de Payllium 452
Senega 417
Senna 453
Sertindolă 44
Sertralină 44
Sevofluran 152
Sildenafil 44, 493, 494
Simvastatină 44, 486
Sisomicină 548
Somatostatină 291, 302, 420, 431
Somatotropină 302
Sotalol 352, 353
Sparfloxacină 575
Spectinomicină 548
Spironolactonă 387, 396, 397, 433, 632
Stanozololul 318
Stavudina 584
Streptokinază 480
Streptomicină 150, 524, 525, 527, 531, 548, 551, 562, 567, 631, 633, 639
Strofantină 330, 332, 334
Subcitratul de bismut coloidal 432
Subsalicilatul de bismut 432, 450
Succinilcolină 111
Sucralfat 432, 433, 575
Sufentanil 44, 160, 256
Sulbactam 544
Sulf precipitat 618
Sulfacetamidă sodică 626
Sulfacetamidă 571, 631
Sulfadiazina argentică 571
Sulfadiazină 570, 592, 631
Sulfadoxina 570, 592
Sulfafenazol 299, 570
Sulfafurazol 570
Sulfametizol 570
Sulfametoxazol 536, 570, 572, 573, 631
Sulfametoxidiazină 571
Sulfapiridină 455, 515, 631
Sulfasalazină 455, 456, 512, 515
Sulfatiazol 571, 631
Sulfatul de cupru 617
Sulfatul de magneziu 491, 492
Sulfatul de sodiu 452
Sulfatul de zinc 617, 627
Sulfinpirazonă 44 518, 519
Sulfizoxazol 626
Sulfura de seleniu 619
Sulindac 503, 632
Sulpirida 194
Sulprostonă 489
Sultamicilină 544
Sultiam 633
Sumatriptan 269
Suprofen 629
Suxametoniu 40, 59, 109, 110, 111, 112, 150, 168, 229
Tacrina 116, 196
Tacrolimus 44, 613, 614
Tadalafil 493, 494
Tamoxifen 44, 314, 612
Tazobactam 536, 544
Teicoplanină 560, 561
Telenzepina 429
Telmisartan 379
Temocilină 543
Tenipozidă 608
Tenoxicam 503, 509
Teobromină 184
Teofilină 44, 184, 336, 386, 409, 410, 411, 426, 433, 559, 631, 632
Terbinafină 590, 617
Terbutalină 133, 404, 406, 407, 492
Terfenadină 44, 267, 559, 589, 629
Teriparatidă 321
Testosteron 44, 304, 310, 311, 312, 313, 315, 316, 317, 318, 589, 620
Testosteronul enantat 312
Testosteronul fenilpropionat 312, 612
Testosteronul propionat 312
Testosteronul undecilat 312
Tetracaină 163, 164, 165, 168
Tetracanabinoid 247
Tetraciclină 298, 423, 432, 434, 498, 528, 552, 553, 554, 617, 626, 633, 638, 639, 635, 637
Tetracosactid 286, 287
Tetraiodotironină 289
Tetrazolină 630
Tiabendazol 596
Tiagabină 44
Tiamazol 292, 293
Tiamfenicol 555, 557
Tiapridă 181
Ticarcilină 543
Ticlopidină 471, 472
Tienam 547
Tietilperazină 445
Tiloxapol 418
Timolol 139, 624
Timoptic Xgel 624
Tinctura Davila 239, 240
Tinctura de opiu 240, 449
Tinidazol 434, 593

Tinzaparină 476
Tioguanină 609
Tiomersal 627
Tiopental sodic 155
Tioridazină 193
Tirofiban 472
Tiroida pulbere 291
Tirotrofină 289, 291
Tobramicină 548, 551, 626
Tocainidă 351
Tolazolină 137, 138, 380, 624
Tolbutamidă 299, 631
Tolciclat 617
Tolrestat 301
Torsemid 393
Tranilcipromină 205, 206
Trastuzumab 611
Trazodona 204
Tretinoin 44
Triamcinolonă acetonid 285, 413, 619, 628
Triamcinolonă 282, 285
Triamcinolonă diacetat 285
Triamcinolonă hexaacetonid 285
Triamteren 387, 396, 397
Triazolam 44, 173, 174, 258, 559
Trifluoperazină 193
Trifluridină 626, 627
Trihexifenidil 99, 190, 192, 219, 248
Triiodotironină 289, 291, 292
Trimetafan 105, 107, 367
Trimetobenzamidă 445
Trimetoprim 524, 536, 569, 570, 572, 573, 591, 631
Trimipramină 204
Tripsină 36, 418, 483
Triptorelină 317
Trisilicatul de magneziu 424
Troleandomicină 44, 411
Trombină 262, 474, 475, 476, 481
Tropicamidă 99, 623
Tropisetron 447
Tubocurarină 109, 111, 150, 264
Urapidil 370
Uree 152, 174, 398, 551, 576, 619, 625
Urofolitropină 316
Urokinază 480
Valaciclovir 583
Valproat de sodiu 633
Valsartan 272, 379
Vancomicină 521, 530, 549, 560, 561, 638
Vardenafil 493, 494
Vasopresină 33, 37, 271, 381, 383, 386, 399, 400, 401
Veracurium 111
Verapamil 44, 353, 354, 362, 375
Vidarabină 626, 627
Vigabatrină 221, 227
Vinblastină 44, 598, 610, 613
Vincristină 44, 278, 610, 613
Violet de gențiană 632
Vitamina D 223, 321, 322, 323, 324
Vitamina D2 322, 323, 324
Vitamina D3 322, 323, 324
Vitamina B12 459, 461, 462, 609
Voriconazol 589
Warfarină 44, 426, 428, 634, 479
Xantinol nicotinat 381
Yohimbină 44
Zafirlukast 44, 262, 414
Zafirlukast sodic 502
Zalcitabină 584
Zanamivir 578, 580, 581, 582
Zidovudină 466, 584
Zileuton 44, 262, 414
Zinc pirition 619
Ziprasidonă 194
Zolpidem 172, 213, 178
Zopiclonă 178

Bibliografie selectivă

1. Alecu M., Alecu S.: Reacţii alergice la medicamente, Editura Medicală, Bucureşti, 2002.
2. Baer C.L., Williams B.R.: Clinical pharmacology and nursing, 3rd edition, Springhouse Corporation, Springhouse, Pennsylvania, 1996.
3. Braunwald E.: Heart Disease, 6th edition, W.B. Saunders Company, 2001.
4. Cernea P.: Tratat de oftalmologie, Editura Medicală, Bucureşti, 1997.
5. Clems J.E.: Pharmakologie für zahn-mediziner, Schattauer, Stuttgart, New York, 1993.
6. Colegiul Medicilor Bucureşti (CMR): Ghiduri de practică medicală, vol I, Editura Infomedica, Bucureşti, 1999.
7. Coman O.A.: Interacţiuni medicamentoase, Editura Medicală, Bucureşti, 1998.
8. Corciovei Constantinescu Iosefina şi col.: Farmacologie pentru studenţii Facultăţii de Stomatologie, Ed. Infomedica, 2002.
9. Diaconu J.D., Coman O.A., Benea V.: Tratat de terapeutică dermato-venerologică, Editura Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002.
10. Fox M.J., Blake D.R.: Patient care, a dental surgeon's guide, 12th edition, Latimer Trande and Comp., Plymouth, 1989.
11. Fulga I.G.: Antibioză, antibiotice, antibioterapie, Editura Medicală, Bucureşti, 1989.
12. Fulga I.G.: Progrese în domeniul medicamentului, Editura Medicală, Bucureşti, 2003.
13. Gherasim L. (sub red.): Medicină internă, vol. 2, ed. I, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
14. Goodman and Gillman's: The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed., Mc Graw Hill, New York, 2002.
15. Harrison's: Principiile medicinei interne, Ed. Teora, 2003.
16. Hellenbrecht D.: Pharmakologie fur zahn-mediziner, Schwer, 1998.
17. Holroyd S.V., Wynn R.L.: Clinical pharmacology in dental practice, 4th edition, The C.V. Mosby Company, 1988.
18. Kanski J.J.: Clinical ophthalmology, 2th edition, Butterworth-Heinemann, 1989.
19. Katzung B.G.: Basic and clinical pharmacology, 8th edition, Lange Medical Books, McGraw Hill, 2001.
20. Lüllman H., Mohr K.: Color atlas of pharmacology, 2nd edition, Thieme Stuttgart, New York, 2000.

21. Mosby's Dental Drug Reference, 5th ed, 2001, Ed. Mobz. Inc. (A Harcourt Health Sciences Company).
22. Mycek M., Harvey R.: Lippincot: Farmacologie ilustrată, ed. a II-a, Editura Medicală Callisto, Bucureşti, 2000.
23. Nicolescu Elena: Fiziologia glandelor endocrine, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 1995.
24. Opie L.H.: Angiotensin converting enzyme inhibitors, Author's Publishing House, 1999.
25. Opie L.H.: Myocardial protection by calcium antagonists, Author's Publishing House, 1994.
26. Perrine D.M.: The chemistry of mind-altering drugs, American Chemical Society, 1996.
27. Stone T.W.: Neuropharmacology, W.H. Freeman and Co. Ltd., Oxford, 1995.
28. Stroescu V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a V-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1997.
29. Theoharidies T.C.: Essentials of Pharmacology, 2nd edition, Little, Brown and Company, 1996.
30. xxx Agenda Medicală, Editura Medicală, Bucureşti, 2003.
31. xxx The IUPHAR compendium of receptor characterisation and classification, The Burlington Press, Cambridge, 1998.
32. xxx The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th edition, Merck&Co., Inc., 1999.

Tipărit la S.C. UNIVERSUL S.A.
Tel. 3.15.17.01. Fax 314.68.42
Str. Brezoianu 23-25, Bucureşti