

# I. FARMACOLOGIA SNC

## Secțiunea

---

### 1. BAZE FIZIO-PATOLOGICE ȘI FARMACODINAMICE

#### 1.1. BAZE FIZIO-PATOLOGICE

DOMENIILE COLINERGIC, ADRENERGIC, DOPAMINERGIC, SEROTONINERGIC, GABA-ERGIC, GLUTAMATERGIC, OPIOIDERGIC

(A se vedea la grupele farmacodinamice și la nota bibliografică A.N. Cristea, 1998, cap 6).

#### 1.2. BAZE FARMACODINAMICE

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR CU ACȚIUNE LA NIVELUL SNC

**a) În funcție de sensul acțiunii:**

- Inhibitoare SNC;
- Stimulatoare SNC;
- Modulatoare SNC.

**b) În funcție de specificitatea acțiunii asupra unei anumite funcții fiziologice a SNC:**

- nespecifice;
- specifice.

**c) În funcție de sens, specificitate și acțiunea farmacoterapeutică:**

*Nespecifice:*

- în sens inhibitor: anestezice generale; hipnotice și sedative;
- în sens stimulator: excitante SNC (corticale, bulbare, medulare).

Excitantele SNC corticale, numite și psihostimulante, se încadrează (în sens larg) în clasa psihoanaleptice, alături de antidepresive.

*Specifice:*

- asupra proceselor psihice, tonusului neuro-psihic și stării timice (=PSIHOTROPE): tranchilizante, neuroleptice, antidepresive;
- asupra proceselor psihice și memoriei: medicația bolii Alzheimer;
- asupra funcției motorii: miorelaxante centrale, anticonvulsivante, antiparkinsoniene, medicația în coreea Huntington, medicația sclerozei laterale amiotrofice;
- asupra proceselor durerii și sensibilității dureroase: analgezice morfinomimetice și analgezice- antipiretice;
- asupra metabolismului neuronal, în sens reglator (neurotonice).

**Clasificarea psihotropelor:**

*Funcție de sens:*

- psiholeptice (tranchilizante, neuroleptice);
- psihoanaleptice (antidepresive);
- psihodisleptice (psihotomimetice, ca de ex. LSD).

Psihodislepticele nu sunt medicamente (ele produc experimental psihoze).

*Funcție de extinderea noțiunii, medicamentele psihotrope se clasifică în:*

- Psihotrope propriu-zise (tranchilizante, neuroleptice, antidepressive);
- Psihotrope în sens larg (psihotropene propriu-zise, hipnotice și sedative, psihostimulante).

**d) În funcție de sistemul transmisional sinaptic la nivelul căruia acționează:**

- **DOMENIUL COLINERGIC:**
  - Colinergicele centrale (I: boala Alzheimer);
  - Anticolinesterazice centrale (I: coreea Huntington, boala Alzheimer);
  - Anticolinergicele centrale (antiparkinsoniene, I: boala Parkinson);
- **DOMENIUL ADRENERGIC:**
  - Stimulatoare ale eliberării ADR și inhibitoare ale recăptării dopaminei (psihostimulante corticale și anorexigene, tip amfetamină);
  - Inhibitoare ale recăptării ADR (antidepressive timoleptice energizante, I: depresie);
  - IMAO și IMAO-A selective (antidepressive timeretice, clasice și selective moderne, I: depresie);
- **DOMENIUL SEROTONINERGIC:**
  - Inhibitoare ale recăptării 5-HT (antidepressive selective moderne, I: depresie);
  - Agoniști presinaptici 5-HT<sub>1A</sub> = stimulatoare ale recăptării 5-HT (anxiolitice, I: sindrom anxios);
  - Antagoniști 5-HT<sub>2A</sub> / antagoniști D<sub>2</sub> în raportul ideal > 10:1 (neuroleptice moderne, I: schizofrenie cu simptome negative);
  - Agoniști și antagoniști 5-HT<sub>2C</sub> (anorexigene și respectiv orexigene, nestupefiant);
  - Antagoniști 5-HT<sub>3</sub>, centrali și periferici (antivomitiv potente moderne);
- **DOMENIUL DOPAMINERGIC:**
  - Dopaminergice (antiparkinsoniene, I: boala Parkinson);
  - IMAO-B selectivi (antiparkinsoniene selective moderne, I: boala Parkinson);
  - Antagoniști D<sub>2</sub> / antagoniști 5-HT<sub>2</sub> în raportul > 1:1 (neuroleptice clasice, I: schizofrenie cu simptome pozitive "floride", boala Huntington).
- **DOMENIUL GABA-ERGIC:**
  - Agoniști postsinaptici GABA-A
    - tranchilizante benzodiazepinice (I: nevroză);
    - hipnotice: benzodiazepine, barbiturice, ciclopirolone și imidazopiridine (I: insomnie);
    - anticonvulsivante: benzodiazepine și barbiturice (I: epilepsie);
    - anestezice generale: barbiturice și benzodiazepine;
  - Agoniști hetero-sinaptici GABA-B (miorelaxante, I: miotonie);
  - Inhibitori GABA-T (anticonvulsivante, tip valproat);
- **DOMENIUL GLUTAMAT-ERGIC:**
  - Glutamat-ergice (neurotonice);
  - Antiglutamat-ergice (I: scleroza laterală amiotrofică).
- **DOMENIUL GLICIN- ERGIC:**
  - Antagoniști ai receptorilor glicinei (excitante medulare, tip stricnină);
- **DOMENIUL PURINERGIC:**
  - Antagoniști P1 - A1 (excitante corticale, tip cafeină);
- **DOMENIUL OPIOID-ERGIC:**
  - Agoniști  $\mu$  și / sau  $\kappa$  (analgezice morfinomimetice).
  - Antagoniști  $\mu$  (antidoturi, I: intoxicația acută cu morfinomimetice).

## 2. ANESTEZICE GENERALE

### 2.1. BAZE FARMACOLOGICE

#### 2.1.1. Definiție

Anestezie - etimologie: grec. an = fără, aisthesis = senzație.

Anestezicele generale sunt inhibitoare SNC nespecifice, care, la dozele terapeutice, produc:

- deprimarea descendentă progresivă a segmentelor SNC, în ordinea inversă apariției filogenetice (scoarța emisferelor cerebrale, centrul subcortical, măduva spinării),
- cu suprimarea progresivă a următoarelor funcții ale SNC (sensibilitate, cunoștință, motilitate voluntară și reflexă), temporară și reversibilă în ordine inversă.

*La doze toxice și letale, deprimarea avansează la bulb, cu inhibarea centrilor vitali bulbari (respirator și vasomotor) și moarte prin oprirea respirației.*

**Proprietățile unui anestezic general ideal sunt:**

- maniabilitatea;
- siguranța utilizării (referitor la proprietățile fizico - chimice și la toxicitatea metaboliților);
- inducția anesteziei și trezirea din anestezie, rapide;
- durata anesteziei, în funcție de intervenția chirurgicală;
- relaxarea musculară;
- absența interacțiunilor nefaste, cu medicamentele asociate în tehnica anesteziei;
- trezirea rapidă și fără sechele;
- absența toxicității pe termen lung.

Deoarece nu există un anestezic general ideal, se asociază adjuvanți ai anestezicelor, în cadrul tehnicilor de anestezie (punctul 2.1.4.).

#### 2.1.2. Clasificare

**În funcție de calea de administrare, proprietăți fizico-chimice și structură chimică:**

a) Anestezice generale administrate prin *inhalatie*:

- Gazoase: protoxid de azot; ciclopropan (hidrocarbură ciclică);
- Lichide volatile:

- eteri (eter dietilic);
- hidrocarburi halogenate (halotan)
- eteri halogenați (enfluran, isofluran, desfluran, metoxifluran, sevofluran);

b) Anestezice generale administrate *i.v.*:

- Barbiturice: tiopental, tiobutabarbitol, tiamilal, hexobarbitol, metohexital (utilizate ca săruri de sodiu);
- Benzodiazepine (derivați 1,2-inelați - 1,4-benzodiazepine: midazolam);
- Alte structuri: ketamina, propanidid, propofol, etomidat.

*Structurile chimice sunt foarte diferite, dar toate au o proprietate fizică comună: lipofilie înaltă (coeficient de partiție lipide / apă, foarte mare).*

**Medicație adjuvantă anestezicelor generale:**

- Medicație preanestezică: anticolinergice (previn hipersecreția salivară și bronșică, antagonizează efectele nedorite cardiovasculare ale anestezicelor), antiemetice (previn greața și vomă postchirurgicală), barbiturice (inducția rapidă a anesteziei), benzodiazepine (profilaxia anxietății), opioide (reduc sensibilitatea dureroasă și potențează acțiunea analgezică a anestezicului general);
- Miorelaxante sau curarizante (relaxarea mușchilor striati pe parcursul actului chirurgical, în cazul în care anestezicul utilizat nu induce o miorelaxare suficientă).

## 2.1.3. Farmacodinamie

### 2.1.3.1. Mecanism de acțiune

Segmentele SNC importante pentru acțiunea anestezică generală sunt: cortexul cerebral și sistemul reticulat ascendent activator. S-a demonstrat că cele mai sensibile regiuni sunt: nucleii talamici de releu senzorial și regiunile corticale de proiecție a acestora (Angel A., 1993). Anestezicele generale acționează la nivelul membranei celulare, interacționând cu lipidele și proteinele membranare (teoriile anesteziei generale).

Mecanismul comun este mecanismul electrofiziologic: hiperpolarizare cu inhibiție neuronală. În acest mecanism, lipofilia înaltă a anestezicelor generale joacă un rol important.

**Mecanismele, la nivel celular - molecular**, pot fi:

- creșterea influxului membranar de ion  $Cl^-$ , prin favorizarea deschiderii canalelor de clor, consecință a activării transmisiei inhibitoare GABA, prin stimularea unor situsuri specifice de pe complexul receptor activat de GABA; ex. barbituricele, benzodiazepinele și alte anestezice generale i.v. (ca etomidat și propofol), precum și anestezice inhalatorii (ca halotan și isofluran);
- scăderea permeabilității canalelor de  $Na^+/K^+/Ca^{2+}$ , consecință a inhibării transmisiei excitatoare glutamat-ergice, prin antagonism pe receptorii NMDA activați de acidul glutamic; ex. ketamina.
- creșterea influxului membranar de ion  $Cl^-$ , prin favorizarea deschiderii canalelor de clor, consecință a activării transmisiei inhibitoare glicinerge, prin stimularea receptorilor inhibitori ai glicinei; ex. anestezicele inhalatorii (Mihic S. J. și colab., 1997) și unele anestezice generale intravenoase (Pistis M. și colab. 1997, Mascia M.P. și colab. 1996);
- deschiderea canalelor de  $K^+$ ; ex. anestezicele generale inhalatorii, care activează canalele de  $K^+$  de tip 4TM/2P, subtipurile TASK-1 (halotan, isofluran), TASK-2 (halotan, isofluran, enfluran, desfluran, cloroform), TASK-3 (halotan), TREK-1 (cloroform, halotan, isofluran), TREK-2 (cloroform, halotan, isofluran) (Alexander S.P.H. și colab., 2001).

*Canalele de  $K^+$  tip 4TM/2P subtip  $TASK_{1,3}$  sunt:*

- constitutiv active; neinactivabile;
- insensibile la voltaj;
- inhibate de  $H^+$  extracelular.

*Canalele de  $K^+$  tip 4TM/2P subtip  $TREK_{1,2}$  sunt:*

- activate prin  $H^+$  intracelular;
- activate prin acid arahidonic și alți acizi grași nesaturați extracelulari;
- inhibate de activatori ai PKA (Alexander S.P.H. și colab., 2001).

#### **Teoria lipidică**

Teoria lipidică evidențiază directă corelație între potența anestezică și solubilitatea în lipide a compușilor organici anestezici, foarte diverși ca structură chimică (corelația Overton - Meyer; cit. Rang H.P. și colab., 1999).

Solubilitatea în lipide este măsurată în *coeficientul de partiție lipide - apă sau lipide - gaz*, coeficient ce reflectă repartiția în lipidele membranare, în relație direct proporțională.

#### **Teoria proteică**

Teoria proteică subliniază faptul că anestezicele generale pot interacționa nu numai cu lipidele membranare ci și cu domeniile hidrofobe ale proteinele membranare funcționale, de la nivelul canalelor ionice membranare modulate de receptori (Franks N.P. și Lieb W. R., 1994). S-a demonstrat inhibiția receptorilor excitatori pentru glutamat, acetilcolină, serotonină, precum și stimularea receptorilor inhibitori pentru GABA și glicină (Mihic S.J., Wick M.J. și colab., 1997).

## 2.1.3.2. Fazele anesteziei generale (narcozei)

### I. Perioada de inducție

#### I.1. Faza de analgezie

- inhibiția centrilor corticali de integrare ai durerii, din zona somestezică, lobul parietal;
- suprimarea percepției durerii;
- durează din momentul administrării, până la dispariția cunoștinței.

#### I.2. Faza de excitație

- consecință a inhibiției centrilor corticali și eliberarea de sub control a centrilor motori subcorticali;
- se manifestă cu: midriază, mișcări automate și intense ale globilor oculari, miotonie; tahicardie, HTA, respirație neregulată (ritm și amplitudine);
- durează din momentul pierderii cunoștinței, până la instalarea respirației regulate automate și abolirea reflexelor palpebrale;
- este o fază nedorită, neplăcută pentru pacient și medic și în care se produc majoritatea accidentelor și deceselor prin anestezie generală.

### II. Perioada de anestezie generală propriu-zisă

#### II.1. Faza de somn superficial

- deprimarea cuprinde centrii subcorticali și se extinde spre măduva spinării;
- durează de la abolirea reflexelor palpebrale, până la încetarea mișcării automate de rotire a globilor oculari.

#### II.2. Faza de somn profund

- deprimarea cuprinde măduva spinării,
- cu abolirea unor reflexe (corneean, cutanat) și diminuarea altora (reflexul peritoneal);
- globii oculari ficși, midriază ușoară;
- TA și puls relativ normale;
- respirația regulată, dar de amplitudine mai scăzută;
- miorelaxare de intensitate variabilă, funcție de substanță.
- durează de la fixarea globilor oculari, până la apariția pulsului accelerat.

#### II.3. Faza de alarmă (pretoxică)

- diminuarea progresivă a respirației toracice, cu menținerea mișcărilor respiratorii abdominale; reflexe absente; pulsul accelerat; midriază; miorelaxare intensă.

### III. Perioada toxică

Are o singură fază (de supradozare):

- paralizie bulbară, cu inhibiția centrilor vitali bulbari (respirator și vasomotor); cu oprirea respirației, hTA și colaps;
- toate reflexele abolite; puls imperceptibil; midriază intensă; pielea palidă, rece și umedă;
- relaxarea sfincterelor, cu golirea vezicii urinare și rectului;
- automatismul inimii păstrat câteva minute după oprirea respirației;
- după oprirea respirației, la 1 - 5 minute, survine moartea.

În cazul opririi respirației automate, trebuie intervenit de urgență cu respirație artificială.

Fazele narcozei diferă ca durată și viteză de succesiune, funcție de următorii factori:

- anestezicul general (de exemplu, la eter, fazele sunt bine delimitate; la protoxidul de azot, faza de excitație este marcată de acces de râs);
- calea de administrare;
- pacient, cu excitabilitatea particulară;
- tehnica de anestezie (preanestezie, anestezie potențată).

**Revenirea din narcoză:**

- se produce după întreruperea administrării unei doze terapeutice;
- revenirea la starea funcțională normală a segmentelor SNC (refluxul) se produce în ordinea inversă avansării narcozei;
- viteza de revenire depinde de durata narcozei și de anestezic, astfel: după gaze, în câteva minute; după lichide volatile, funcție de volatilitatea acestora (ex. după eterul etilic, în cca 1/2h).

**2.1.4. Farmacoterapie****Indicații:**

- intervenții chirurgicale;
- endoscopie.

**Metode și tehnici de anestezie:**➤ *Inducția anesteziei*

Se face cu anestezice generale cu inducție rapidă:

- i.v.: barbiturice, benzodiazepine (midazolam, diazepam), ketamina;
- inhalator: eter, protoxid de azot.

➤ *Preanestezie*

Constă în administrarea înainte de anestezic general a unor medicamente "preanestezice", în scopul:

- scăderii excitabilității SNC și SNV, cu diminuarea dozei de anestezic general și riscului;
- scurtării perioadei de inducție și fazei de excitație (de ex. la eter și protoxidul de azot);
- antagonizării unor efecte nedorite ale anestezicelor generale (hipersecreția bronșică de iritație, la eter; spasmul laringian, la ciclopropan și barbiturice).

*Medicamentele utilizate în preanestezie:*

- deprimante SNC (hipnotice, tranchilizante);
- analgezice (morfinomimetice);
- antivomitiv (fenotiazine);
- parasimpatolitice (atropina, scopolamina).

Parasimpatoliticele (atropina, scopolamina) atenuează unele reacții adverse provocate de intubație și/sau anumite anestezice generale, cum sunt: hipersecreția bronșică și salivară (produsă de intubație, eter și ketamină), spasmul laringian și bronșic (declanșat de tiopental și ciclopropan), bradicardia și hipotensiunea intraoperatorie (favorizată de halotan, propofol).

➤ *Anestezie potențată*

Constă în administrarea unui amestec de litice SNV ("cocktail litic"), în scopul scăderii metabolismului bazal și reducerii astfel a dozelor de anestezic general, până la doza care singură produce numai pierderea sensibilității dureroase și a cunoștinței. Se asigură astfel o anestezie eficientă și sigură.

Medicamentele utilizate în "cocktail litic":

- curarizante;
- neuroleptice fenotiazine (clorpromazina), etc.

*Tehnicile de inducere, de preanestezie sau anestezie potențată permit ulterior intubarea traheală, pentru administrarea anestezicelor generale pe cale inhalatorie, în circuit închis sau semiînchis, în scopul menținerii anesteziei generale.*

➤ *Neuroleptanalgezie*

Este o tehnică de anestezie pe cale i.v., care realizează o "anestezie vigیلă", în care:

- starea de cunoștință este păstrată,
- dar cu pierderea sensibilității dureroase și reacției la durere,
- și cu o stare de indiferență ("mineralizare").

Constă în asocierea:

- analgezic morfinomimetic puternic (fentanil),
- cu un neuroleptic incisiv, cu structură de: butirofenone (droperidol); tioxantene (clorprotixen); azafenotiazine (protipendil).

Indicația neuroleptanalgeziei: în chirurgia modernă, la toate vârstele.

*Precauție:* la copii mici, astmatici, cezariană (impusă de deprimarea respiratorie indusă de analgezicul morfinomimetic).

## 2.1.5 Farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie

RA sunt de tip *efecte secundare*, datorate:

- altor acțiuni farmacodinamice ale anestezicelor generale;
- medicamentelor asociate în preanestezie sau anestezia potențată;
- farmacoterapiei anterioare anesteziei.

### Sindromul anticolinergic central:

Apare în faza postanestezică (cu o *frecvență de maxim 1 %*).

*Poate fi indus de medicamente cu acțiune anticolinergică:*

- anestezice generale (protoxid de azot, ketamina);
- medicamente din preanestezie sau anestezia potențată (atropina, neuroleptice fenotiazine și difenilbutilpiperidine, tranchilizante ca hidroxizina și antihistaminice H<sub>1</sub>).

*Se manifestă prin:*

- efecte centrale (dezorientare, halucinații, delir, incoordonare motorie, deprimarea respirației, hipertermie);
- efecte periferice (tahiaritmii, scăderea peristaltismului digestiv, retenție de urină, midriază).

*Tratament:* anticolinesterazice cu difuziune în SNC (fizostigmina, 2 mg i.v. lent).

### Farmacoterapia ce trebuie întreruptă înainte de anestezie:

Anumite grupe farmacodinamice și medicamente interacționează cu anestezele generale și pot provoca accidente. Ele trebuie cunoscute și întrerupte, la un anumit interval de timp, diferit, înainte de anestezie. Astfel:

- a) la hipertensivi, reserpina se întrerupe cu 2 - 3 săptămâni înainte;
- b) la diabetici, se întrerupe antidiabeticul oral; dacă este strict necesar, se înlocuiește cu insulina;
- c) anticoagulantele orale se înlocuiesc cu heparina (mai maniabilă și care are antidot de urgență: protamina);
- d) În profilaxia cu AB înainte de actul chirurgical, trebuie avut în vedere efectul blocant neuromuscular al unor AB (aminoglicozide, polimixina B, colistina), ce potențează efectul curarizantelor; dacă este obligatorie asocierea, se reduc dozele de curarizant.

## 2.1.6. Interacțiuni

### Sinergism:

- anestezele generale cu deprimantele SNC (potențarea deprimării SNC);
- anestezele generale cu salureticele (potențarea deprimării SNC, datorită hiponatremiei);
- anestezele generale cu antihipertensivele (tendența la hTA; se monitorizează TA);
- antibioticele blocante neuromusculare (aminozide) potențează efectul miorelaxant al curarizantelor și al unor anestezice generale (eter, halotan);
- unele anestezice generale (ciclopropan, halotan) cu S mim (ADR) (creșterea excitabilității miocardului, cu fibrilație ventriculară fatală);
- anestezice generale asociate cu AB profilactic și cu stresul chirurgical (potențarea acțiunii imunodepresive).

## 2.2. ANESTEZICE GENERALE INHALATORII

### 2.2.1. Baze farmacologice

#### Propr. fiz.-chim.:

Starea fizică: gaze sau lichide volatile. Unele sunt explozibile (ciclopropan, eterul etilic) și din acest considerent asociat și cu dezavantaje farmacologice, nu se mai utilizează.

Solubilitatea ridicată în lipide este o caracteristică comună pentru toate anestezicele inhalatorii, permițând o difuziune ridicată prin bariera hematoencefalică, cu o distribuție rapidă în creier. La extreme se situează: halotanul, cu lipofilia detașat cea mai înaltă și respectiv protoxidul de azot, cu cea mai mică. Această situație extremă, pe scara valorilor coeficienților de partaj lipide - apă (L/A) (tabelul I.1.), este în corelație cu capacitatea și durata de stocare în țesutul adipos și explică diferențele în privința revenirii din anestezie, justificând starea psihică reziduală prelungită după revenirea din anestezie, pentru halotan.

#### 2.2.1.1. Farmacocinetică

Calea de administrare este cea inhalatorie. Absorbția și eliminarea au loc la nivelul epiteliului alveolar, ce realizează o foarte mare suprafață schimb. Distribuția este bifazică: distribuție în creier într-o primă fază și redistribuire în celelalte țesuturi în a doua fază. Biotransformarea este o etapă de importanță mică pentru epurarea anestezicelor inhalatorii și respectiv pentru revenirea din anestezie, dar contribuie la toxicitatea anestezicelor generale, prin metabolizii toxici formați (punctul 2.2.1.3.).

**Biotransformarea** conduce la două tipuri de metabolizii, toxici:

- Toxici hepatici: compuși organici ce pot forma legături covalente cu proteine membranare hepatice (de ex.: prin biotransformarea oxidativă a halotanului apar: trifluoroetanol, acid trifluoroacetic și radicalul liber clorotrifluoretic format în condiții de hipoxie);
- Toxici renali: fluoruri toxice la nivelul tubilor renali, apărute prin biotransformarea anestezicelor fluorurate cum sunt halotanul și metoxifluranul.

**Cinetica** anestezicelor generale inhalatorii (vitezele de absorbție, distribuție și eliminare) determină vitezele de inducție a anesteziei și de revenire din anestezie și depinde de următorii factori:

- presiunea parțială sau concentrația relativă în aerul inspirat;
- proprietățile anestezicului: solubilitatea în sânge și solubilitatea în lipide;
- factori fiziologici: ventilația pulmonară, fluxul sanguin pulmonar, debitul sanguin la nivelul țesuturilor.

*Starea de echilibru* se realizează când presiunea parțială a anestezicului în fiecare compartiment al organismului atinge presiunea parțială a anestezicului în amestecul inhalat.

**Coeficientul de partiție sânge - gaz** este raportul între concentrația anestezicului în sânge și concentrația în amestecul gazos, la starea de echilibru și depinde direct de solubilitatea anestezicului în sânge. Acest coeficient este determinant atât pentru inducția anesteziei cât și pentru revenirea din anestezie, ambele fiind cu atât mai rapide cu cât coeficientul de partiție sânge - gaz este mai mic, respectiv solubilitatea în sânge a anestezicului este mai mică.

**Solubilitatea sanguină** crește în ordinea: protoxid de azot > izofluran > enfluran > halotan. Pentru protoxidul de azot, cantitatea ce se dizolvă în sânge fiind mică, presiunea parțială în sânge crește repede și atinge repede (în circa 20 minute) valoarea de 90% din presiunea parțială în amestecul de gaze inhalat. Astfel se explică inducția și revenirea din anestezie mai rapide pentru protoxidul de azot, comparativ cu halotanul care este mult mai solubil în sânge.

**Coeficientul de partiție ulei - gaz** exprimă solubilitatea anestezicului în lipide și influențează cinetica distribuției în organism, inducția și revenirea din anestezie.



Creierul are o perfuzie sanguină înaltă iar, datorită lipofiliei ridicate, permeabilitatea prin bariera hemato - encefalică este ridicată pentru anestezicele generale. De aceea, concentrația anestezicului în creier atinge rapid concentrația din sângele arterial.

Țesutul adipos este slab perfuzat și din acest motiv, cu toată lipofilia înaltă a anestezicelor, distribuirea în țesutul adipos este târzie și nu permite realizarea echilibrului cu sângele arterial, pe parcursul duratei obișnuite a anesteziei.

O solubilitate ridicată în lipide, exprimată printr-un coeficient înalt de partiție ulei - gaz, este corelată cu o revenire totală întârziată din anestezie. Astfel, halotanul, care are o solubilitate ridicată în lipide, se acumulează treptat în țesutul adipos și poate produce o stare de mahmureală, după utilizarea pentru o operație de lungă durată.

Corelația coeficienților de partiție sânge - gaz și ulei - gaz cu inducția și revenirea din anestezie este prezentată în tabelul I.1.

TABELUL I.1.

Proprietățile fizice și farmacocinetice ale unor anestezice generale inhalatorii  
(după Goodman-Gilman's, 2001; Stroescu 2001; modificat)

Anestezicul general	Coeficient de partiție (la 37° C)			Presiunea de vapori (mmHg la 20° C)	Concentrația de vapori maximă (%), la 20° C	MAC* % (la 1 atm)
	sânge/ gaz	creier/ sânge	lipide/ sânge			
Halotan	2,3	2,9	51	243	32	0,75
Izofluran	1,4	2,6	45	250	33	1,2
Enfluran	1,8	1,4	36	175	23	1,6
Sevofluran	0,65	1,7	48	160	21	2,0
Desfluran	0,45	1,3	27	664	87	6,0
Protoxid de azot	0,47	1,1	2,3	gaz	gaz	105**

\* MAC = concentrația alveolară minimă

\*\* O valoare a MAC % peste 100% indică necesitatea unor condiții hiperbare pentru a atinge un MAC de 1

### 2.2.1.2. Farmacodinamie

**Potența anestezicelor generale inhalatorii** este măsurată în unități MAC. **MAC** este concentrația alveolară minimă de gaz, ce previne motilitatea ca reacție la o incizie chirurgicală standard, pentru 50 % dintre pacienți. MAC este exprimată procentual (procentul de gaz dintr-un amestec).

Potența variază invers proporțional cu MAC. Astfel: anestezicele potente, cum este halotanul, au MAC mic, comparativ cu un anestezic mai puțin potent, ca protoxidul de azot, care are MAC foarte mare (tabelul I.1.).

Alți parametri ce pot exprima potența anestezică sunt:

- **MAC awake** (supresia răspunsului la comanda verbală) este concentrația alveolară minimă, la care se pierde capacitatea de a răspunde la comanda verbală, la 50 % din pacienți.
- **CE 50** (supresia memoriei) este concentrația alveolară la care este suprimată capacitatea de memorare, la 50 % din pacienți.

MAC > MAC awake > CE 50 (memorie)

**Doza anestezică relativă** este apreciată ținând seama de produsul:

MAC x coeficientul de partiție sânge - gaz

Potența (în raport invers cu MAC) este:

- înaltă, la metoxifluran, halotan;
- medie, la eter, enfluran, isofluran;

- mică, la sevofluran, desfluran;
- extrem de mică, la protoxidul de azot.

Inducția și revenirea din anestezie sunt:

- rapide, la protoxid de azot, desfluran, sevofluran;
- medii, la halotan, enfluran, isofluran;
- lente, la eter.

### 2.2.1.3. Farmacotoxicologie

RA raportate pentru anestezicele generale inhalatorii sunt de tip:

- efecte secundare: cardiovasculare și respiratorii;
- efecte toxice: toxicitate renală (provocată de fluorurile rezultate din biotransformare);
- efecte idiosincrazice: hepatotoxicitate (provocată de metaboliți) și hipertermie malignă.

**RA cardiovasculare**, produse de anestezicele halogenate, constau în:

- deprimare cardiovasculară, cu reducerea debitului cardiac și hipotensiune arterială, consecință a unei acțiuni directe deprimantă miocardică și a acțiunii de tip anestezic general (marcată la halotan);
- disritmii cardiace (extrasistole ventriculare), prin sensibilizare la adrenalină (fenomen obișnuit la halotan).

În cazul unei hipersecreții crescute de adrenalină sau la asociere cu simpatomimetice, există riscul de precipitare a fibrilației ventriculare (risc major la halotan).

Excepție face protoxidul de azot, la care apare o tendință spre hipertensiune arterială, ca o consecință a stimulării simpatică (de durată scurtă, circa 10 minute).

**Deprimare respiratorie** (deprimarea reflexelor respiratorii) pronunțată, cu creșterea  $P_{CO_2}$  arterial, provoacă toate anestezicele inhalatorii halogenate. Isofluranul antrenează o stimulare inițială.

**Toxicitatea hepatică** este raportată la halotan (risc crescut) și enfluran (risc redus). Incidența este rară (0,1‰ la halotan), dar apare la câteva zile de la anestezie, sub forma unui sindrom grav ce se manifestă cu febră, greață, vomă, icter, necroză hepatică și mortalitate (în 30 - 60% din cazuri). Riscul este crescut la administrări repetate. Responsabili de hepatotoxicitate sunt metaboliții rezultați din biotransformarea oxidativă a halotanului (trifluoroetanol, acid trifluoroacetic, radicalul liber clorotrifluoretic format în condiții de hipoxie). Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, deoarece s-a pus în evidență o particularitate genetică a membranelor hepatocitare, care le face sensibile la metaboliții halotanului, cu precădere în condiții de hipoxie.

**Hipertermia malignă** poate fi provocată de către anestezicele halogenate (halotan, enfluran), la un grup foarte restrâns de indivizi (de ex. în 0,05 ‰ cazuri, la halotan), dar apare ca un sindrom grav ce se manifestă prin creșterea dramatică a temperaturii, acidoză și rigiditate musculară, cu evoluție posibilă spre letalitate. Hipertermia malignă poate fi provocată și de blocantele neuromusculare. Curarizantul suxametoniu favorizează fenomenul. Etiologia pare a fi de natură idiosincrazică, fiind transmisă ereditar și datorată unei mutații în gena (cunoscută ca receptorul ryanodin), care codifică canalele de calciu ce controlează eliberarea ionului calciu din reticulul sarcoplasmic. Tratamentul se face cu miorelaxantul dantrolen (ce blochează aceste canale de calciu), pe măsură ce halotanul este retras.

**Toxicitatea renală**, la nivelul tubilor renali, este provocată de metaboliții fluorură, rezultați prin biotransformarea anestezicelor fluorurate, ca halotan și metoxifluran. Manifestarea clinică constă în deficit de concentrare a urinei, cu poliurie, deshidratare, hipernatriemie, hipercreatinemie și creșterea ureei în sânge. Apare la doze mari sau utilizare prelungită. Factorii favorizanți sunt: insuficiența renală, vârsta înaintată, asocierea cu medicamente nefrotoxice (antibiotice aminoglicozide etc). Toxicitatea renală crescută a restrâns utilizarea metoxifluranului la intervențiile obstetricale.

### 2.2.1.4. Farmacoterapie, farmacografie

Anestezicele inhalatorii utilizate în prezent sunt: protoxid de azot, halotan, isofluran, enfluran, desfluran, sevofluran. Nu se mai utilizează: ciclopropanul (explozibil, potențial mare aritmogen prin sensibilizarea catecolaminergică a miocardului), eterul (exploziv, foarte iritant, complicații respiratorii și greață postoperatorie) și metoxifluranul (toxicitate crescută renală).

Protoxidul de azot are potență mică și de aceea este utilizat în combinație cu alte anestezice de inhalatie.

*De elecție:*

- în pediatrie: halotanul (deoarece nu prezintă hepatotoxicitate la copil și are miros plăcut);
- la astmatici: halotanul (deoarece relaxează mușchii netezi bronșici).

**Avantaje terapeutice (comparație):**

- inducție rapidă (protoxid de azot, desfluran, sevofluran);
- revenire rapidă (protoxid de azot, desfluran, sevofluran);
- analgezie bună (protoxid de azot, eter);
- miorelaxare bună (eter, isofluran);
- absența sensibilizării cordului la adrenalina (izofluran, desfluran, sevofluran);

**Dezavantaje terapeutice (comparație):**

- anestezie incompletă (protoxidul de azot se utilizează în combinație cu alt anestezic);
- absența miorelaxării (protoxid de azot);
- sensibilizarea miocardului la catecolamine, aritmii (halotan);
- hipotensiune arterială, scăderea fluxului sanguin hepatic și renal (halotan);
- hepatotoxicitate la utilizare repetată (halotan);
- risc de nefrotoxicitate (metoxifluran, sevofluran);
- hipertermie malignă (halotan, enfluran);
- potențial convulsivant, în perioadele de inducție și de revenire din anestezie (enfluran);
- exacerbarea ischemiei miocardice, la pacienții cu boală coronariană (isofluran);
- iritația tractului respirator, cu greață și vomă sau tuse și bronhospasm (eter și respectiv desfluran).

Administrarea anestezicelor, în amestec cu oxigenul, se face inhalator, pe mască deschisă sau prin tehnici semiînchise sau închise.

	Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
$\begin{array}{c} \text{N}_2\text{O} \\ \text{Protoxid de azot} \\ \text{hidrocarburi halogenate} \\ \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array} \\ \text{Halotan} \\ \text{eteri halogenati} \\ \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{R}_2 \\   \quad   \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{R}_3 \end{array} \end{array}$	<i>Desfluran</i>	F—	F—	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{CH}-\text{O}- \\   \\ \text{F} \end{array}$
	<i>Enfluran</i>	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{CH}-\text{O}- \\   \\ \text{F} \end{array}$	Cl—	F—
	<i>Isofluran</i>	F—	Cl—	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{CH}-\text{O}- \\   \\ \text{F} \end{array}$
	<i>Metoxifluran</i>	H <sub>3</sub> C—O—	Cl—	Cl—
	<i>Sevofluran</i>	F—	F <sub>3</sub> C—	F—CH <sub>2</sub> —O—

Fig. I.1. Structurile chimice ale principalelor anestezice generale inhalatorii: protoxid de azot, hidrocarburi halogenate și eteri halogenati

## 2.2.2. Gaze

### PROTOXID DE AZOT

**Sin.:** N<sub>2</sub>O, Gaz ilariant.

**Fdin. și Fter.:**

Analgezic mai potent decât anestezic general.

Inducție scurtă (2 - 4 min), dar cu o *fază de excitație* bine marcată (prin *crize de râs* și agitație motorie). Revenire rapidă (1 - 4 min.).

Indicat: în *inducția anesteziei generale*.

**Ftox.:** efect imunosupresiv (*deprimare medulară*) și anemie, la utilizare prelungită sau repetată.

## 2.2.3. Eteri nehalogenați

### ETERUL ETILIC

**Fdin. și Fter.:**

Perioada de *inducție lungă*, (*fază de excitație lungă*), în lipsa preanesteziei (15 - 20 min.).

Trezirea din narcoză, cca 30 min. (20 - 40 min.).

Efect analgezic, miorelaxant central și *curarizant antidepolarizant* (antagonizat de neostigmină).

*Indicație:* ca anestezic general, la cardiaci și hepatici (nu are efecte deprimante cardiace și toxice hepatice). Actualmente nu se mai utilizează decât în lipsa altor anestezice.

**Ftox și Fepid.:**

Efect *iritant pe mucoase* și provoacă hipersecreție în căile respiratorii, *greață și vomă* postoperatorie. Se combate prin *atropină*, în *preanestezie*.

CI: astmatici și boli pulmonare;

Risc de explozie.

## 2.2.4. Derivați halogenați

### HALOTAN

**Fcin.:**

Redistribuire masivă în țesutul adipos, datorită lipofiliei înalte, dar lentă, corespunzătoare perfuziei slabe a acestui țesut. Consecințe: *stocarea în țesutul adipos*, cu *efecte reziduale prelungite după revenirea din anestezie*.

Biotransformare semnificativă (cca. 30%), la nivel hepatic, prin oxidare, cu formare de bromură, clorură și *metaboliți organici hepatotoxici*: trifluoroetanol, acid trifluoroacetic și radicalul liber clorotrifluoretic format în condiții de hipoxie.

**Fdin. și Fter.:**

*Potență anestezică mare*, comparativ cu eterul și cu celelalte anestezice inhalatorii halogenate (conform valorilor MAC; tabelul I.1.).

*Perioada de inducție scurtă* (3-5 min.). Trezirea din narcoză, relativ rapidă (5-10 min.), dar cu efecte reziduale prelungite (*stare de "mahmureală"*).

Efect *miorelaxant bun*.

*Relaxează mușchii netezi bronșici*, fiind util la astmatici.

Utilizare curentă. *De elecție în pediatrie*, deoarece. nu prezintă hepatotoxicitate la copil și are miros plăcut.

#### **Ftox. și Fepid.**

*Deprimă respirația* (reflexele respiratorii).

*Deprimă inima* cu bradicardie, scăderea debitului cardiac, hTA și reducerea debitului sanguin hepatic și renal.

Crește excitabilitatea cardiacă, cu tendință la *aritmii*. Există riscul de precipitare a fibrilației ventriculare, în cazul unei hipersecreții crescute de adrenalină sau la asociere cu simpatomimetice.

Prezintă risc crescut de *hepatotoxicitate*, la utilizare repetată (prin metaboliții organici); cazuri rare (0,1 %), dar cu evoluție gravă și mortalitate în 30-50 % din cazuri.

*Hipertermie malignă*, cu rigiditate musculară, în cazuri rare (0,05 %), dar cu evoluție dramatică spre letalitate. Tratament cu dantrolen.

## ENFLURAN

**Profil farmacologic** similar halotanului. Are utilizare largă.

#### **Avantaje:**

- inducție și revenire, mai rapide (acumulare mai redusă în țesutul adipos);
- relaxare musculară mai bună;
- risc mai scăzut de aritmii și sensibilizare la catecolamine mai redusă;
- biotransformare mai redusă, cu risc mai mic de hepatotoxicitate.

#### **Dezavantaje:**

- biotransformare (2%) la fluorură, excretată renal; *CI: în insuficiența renală;*
- *risc slab de convulsii*, deoarece provoacă excitație SNC, la o doză de două ori mai mare decât MAC și chiar la doze mai mici, dacă hiperventilația reduce presiunea arterială a CO<sub>2</sub>; *CI: antecedente convulsive.*

## ISOFLURAN

**Profil farmacologic** similar enfluranului. Are utilizare largă.

#### **Avantaje:**

- moleculă extrem de stabilă, cu metabolizare redusă ---> toxicitate hepatică și renală scăzută;
- absente potențialul aritmogen și sensibilizarea miocardului la catecolamine;
- absența potențialului epileptogen caracteristic enfluranului.

#### **Dezavantaje:**

- risc de precipitare a *ischemiei miocardice*, la pacienți cu boală coronariană.

## DESFLURAN

**Profil farmacologic** similar isofluranului. Util în chirurgia ambulatorie, datorită inducției și revenirii rapide (comparabile cu protoxidul de azot).

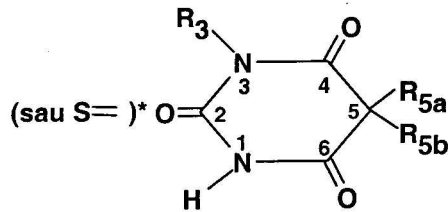
**Dezavantaj:** iritarea tractului respirator, cu tuse și bronhospasm.

## 2.3. ANESTEZICE GENERALE I.V.

Anestezicele generale intravenoase sunt utilizate pentru inducerea rapidă a anesteziei, care este ulterior menținută cu un anestezic general inhalator. Injectarea trebuie făcută lent.

Potența anestezică este măsurată pentru anestezicele i.v., în concentrația plasmatică a formei libere, care produce pierderea reacției la incizia chirurgicală, pentru 50% dintre pacienți.

### 2.3.1. Barbiturice



nucleul barbituric

Denumirea	R <sub>3</sub>	R <sub>5a</sub>	R <sub>5b</sub>
<i>Tiopental</i> *	- H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	- CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{cases}$
<i>Hexobarbital</i>	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	
<i>Methohexital</i>	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>3</sub>	- CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_3 \end{cases}$

Fig. I.2. Structurile chimice ale unor anestezice generale intravenoase: barbiturice N<sub>3</sub>-metilate (hexobarbital și metohexital) și tiobarbiturice (tiopental)

### TIOPIENTAL

**Str. chim.:** derivat al acidului tiobarbituric; utilizat ca tiopental sodic.

**Propr. fiz.-chim.:** liposolubilitate mare, cu repercusiune semnificativă asupra latenței și duratei de acțiune.

**Fcin.:** distribuție bifazică (distribuție ultrarapidă în SNC, urmată de redistribuire ultrarapidă în țesutul adipos).

**Fdin.:**

Mecanism de acțiune: agonist GABA-A, cu creșterea conductanței ionului Cl<sup>-</sup> și hiperpolarizare neuronală.

*Inducție și durată ultracurte (1/2 min. și respectiv 4 -7 min.).*

**Ftox.:** *deprimă respirația; provoacă laringospasm.*

**Fter. și Fgraf.:**

**Indicații:** *inducția anesteziei; intervenții scurte.* Are utilizare largă.

Pulberea se dizolvă extemporaneu, 2,5% în apă distilată, ser fiziologic sau soluție glucozată izotonă. Dozele sunt variabile în funcție de: indicație, sex și vârstă. Bărbații și tinerii necesită doze mai mari.

## 2.3.2. Benzodiazepine

### MIDAZOLAM

**Str. chim.:** derivat 1,2-imidazol - 1,4-benzodiazepină.

**Fdin.:**

- Mecanism de acțiune: agonist GABA-A.
- *Efectele benzodiazepinelor:* anxiolitic, miorelaxant, anticonvulsivant, hipnoinductor, inductor al narcozei;
- Anestezic general cu inducție scurtă (aprox. 2 min) și durată relativ scurtă (cca. 45 min).

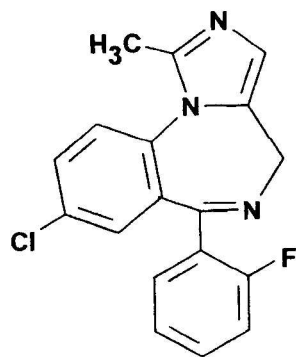
**Fter. și Fgraf.:**

**Indicații:**

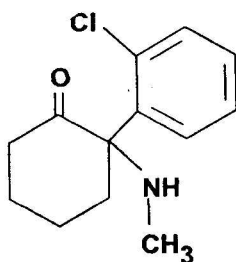
- *inducția anesteziei generale;* preanestezie; procedee endoscopice;
- hipnotic.

**Posologie:**

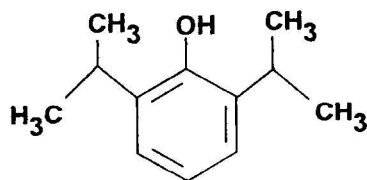
- Inducția anesteziei după 2 min., la doza de 0,3 mg/kg, i.v. lent.
- Pentru procedee endoscopice, doze de 1-2 mg, i.v. lent.
- În preanestezie, doze de 5-15 mg, i.m., cu cca 25 min. înainte.
- Ca hipnotic, 5-15 mg, oral.



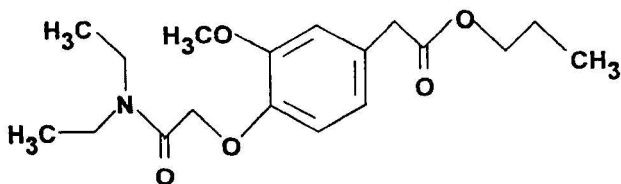
*Midazolam*



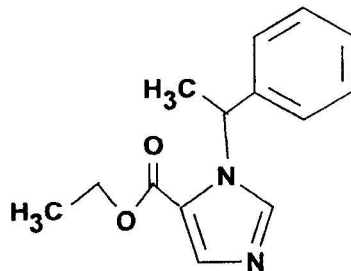
*Ketamina*



*Propofol*



*Propanidid*



*Etomidat*

Fig. I.3. Anestezice generale intravenoase cu diverse structuri chimice:  
1,2- imidazol-1,4-benzodiazepine (midazolam) și alte structuri

### 2.3.3. Alte structuri

#### KETAMINA

**Str. chim.:** *asemănătoare cu drogul fenciclidina; ketamina induce euforie mai redusă.*

**Fdin. și Fter.:**

Mecanism de acțiune: *antagonist al receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat), cu antagonizarea efectului acidului glutamic, neuromediatorul aminoacid excitator cerebral ce stimulează receptorii NMDA (situsul glutamic).*

Induce *anestezie disociativă*, pacientul fiind conștient, dar amnezic, imobil și insensibil la durere.

Stimulează descărcările simpatiche centrale cu *stimulare cardiacă, creșterea debitului cardiac și HTA;*

*Inducție scurtă (2-5 min.) și durată scurtă (5-10 min.).*

Indicație: *limitat, în intervenții de scurtă durată;* asociată cu diazepam, induce o anestezie generală satisfăcătoare pentru intervenții diverse.

Utilă la pacienți cu deprimare cardiovasculară.

**Ftox. și Fepid.:**

- *deprimă respirația;*
- *crește fluxul sanguin cerebral;*
- *produce halucinații postoperator (coșmaruri), mai puțin marcate la copil; de aceea nu are utilizare largă, dar este utilizată în pediatrie pentru intervenții minore.;*

**CI:** HTA, accident vascular cerebral.

## 3. HIPNOTICE ȘI SEDATIVE

### 3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

#### 3.1.1. Baze fiziopatologice

##### 3.1.1.1. Somnul fiziologic

*Somnul reprezintă o stare de repaus a organismului, care alternează periodic cu starea de veghe, constituind bioritmul veghe - somn, nictemeral (circadian).*

Se manifestă prin unele modificări de ordin cantitativ ale funcțiilor psihice, motorii și vegetative, comparativ cu starea de veghe.

Nivelele stării de vigilitate și de somn sunt în corelație cu activitatea sistemului reticulat ascendent activator (SAA), în special porțiunea rostrală (mezencefal și punte).

Somnul este necesar la toate vârstele, pentru contribuția sa în:

- menținerea echilibrului psiho - fiziologic și sănătății;
- procesul de creștere la copii;
- activitatea normală din starea de veghe.

**Modificările funcțiilor fiziologice în timpul somnului fiziologic:**

- toate funcțiile fiziologice se află la nivel bazal;
- starea de conștiență este suprimată; subconștientul naște vise;
- motilitatea voluntară este abolită;
- motilitatea reflexă este diminuată; pragul reflexelor este crescut; excitațiile externe nu pot fi recepționate sub o anumită intensitate;



- mușchii striati sunt ușor relaxați;
- scade tonusul centrului termoregulator, cu hipotermie ușoară;
- scade excitabilitatea centrului respirator; bradipnee cu acumularea de CO<sub>2</sub> în sânge și instalarea acidozei;
- creșterea tonusului vegetativ PS (trofotrop), cu bradicardie și creșterea timpului de repaus cardiac (diastolă);
- metabolismul bazal este diminuat.

Revenirea la starea de vigilitate se face:

- fie spontan, la comanda fiziologică;
- fie forțat, la intervenția unor stimuli de intensitate relativ mare, interni (coșmaruri, dureri interne) sau externi (zgomote, ceas deșteptător).

#### **Tipurile de somn:**

Somnul este constituit din două tipuri de somn, care în mod normal se succed periodic, având un caracter ciclic:

- somnul lent (NREM = non rapid eye movement));
- somnul rapid, paradoxal (REM).

#### ➤ *Somnul lent (NREM)*

Reprezintă un proces reparator celular și are următoarele caracteristici:

- are unde EEG lente și ample;
- ocupă cca 75 % (70 - 80 %) din timpul total de somn (adică aprox. 6h, din totalul de 8 h, la adultul normal);
- este divizat în 4 - 6 cicluri, de câte aprox. 90 minute;
- durata și profunzimea sunt mai mari, în prima jumătate a nopții, când profunzimea somnului este de stadiile profunde III și IV;

#### ➤ *Somnul rapid paradoxal (REM)*

Este un proces nervos reechilibrator psihic și are următoarele caracteristici:

- are unde EEG rapide (8 - 12 / sec.) și de amplitudine mică;
- ocupă restul de cca 25 % (20 - 30 %), din totalul de somn;
- apare în 3 - 5 episoade, de câte aprox. 10 - 30 min., intercalate între ciclurile de somn lent;
- predomină în a doua jumătate a nopții, când somnul este mai superficial (stadiile I și II);
- mișcări oculare rapide, frecvente; vise;

Este somnul reechilibrator și stabilizator psihic, contribuind la:

- mărirea autocontrolului;
- scăderea reacțiilor impulsive și agresivității;
- diminuarea sensibilității la stres.

### 3.1.1.2. Hiposomniile

Tulburările somnului pot fi în două sensuri:

- hipersomnie;
- hiposomnie.

Insomnia adevărată este extrem de rară.

Hiposomnia poate antrena tulburări de insuficiență recuperatorie: indispoziție, oboseală, ineficacitate în activitate (randament scăzut și erori repetate).

Hiposomnia poate să apară:

- rar și pentru scurtă durată, la oameni sănătoși, datorită unor factori externi, temporari;
- frecvent, în boli psihiatrice (schizofrenie, stări depresive) și medicale (însoțite de durere, etc).

**Clasificarea hiposomniilor:**

- a) Funcție de momentul manifestării:
- hiposomnie inițială, cu dificultate de adormire (în excitații emoționale sau anxietate);
  - hiposomnie intermitentă, cu somn discontinuu (în stări depresive);
  - hiposomnie terminală, cu trezire precoce (la vârstnici);
  - hiposomnii de noapte, cu inversarea ritmului normal veghe - somn, zi - noapte.
- b) Funcție de etiologie:
- psihogenă (în emoții mari prelungite sau anxietate nevrotică);
  - psihotică (în psihoze);
  - neurologică (în traumatisme sau tumori cerebrale);
  - simptomatică (în boli însoțite de simptome ca durere, tuse, diaree, poliurie);
  - toxică (în exces de excitante SNC, ca amfetaminice, cafeina).
- c) Funcție de durată:
- pasageră, ocazională la oameni normali (de cauze externe, ca zgomot, serviciu în schimburi);
  - de durată scurtă, de câteva săptămâni (în suferințe diverse, tensiune psihică temporară);
  - cronică, extinsă pe luni sau ani (în durere cronică, nevroză cronică, stări depresive, toleranță și dependență de hipnotice).

**3.1.1.3. Terapia hiposomniilor**

Constă în:

- tratamentul cauzelor (anxietate, depresie, durere, etc);
- măsuri igienico - dietetice de viață;
- psihoterapie;
- sedative;
- hipnotice, numai în insuccesul celorlalte măsuri terapeutice.

Indicațiile sedativelor:

- diminuarea sau înlăturarea hiperexcitabilității, în stare de veghe (în nevroze, climacterium, distonii neuro - vegetative);
- inducerea somnului (în insomniile psihogene).

**3.1.2. Definiție**

**Hipnoticele (somniferele)** sunt deprimante neselective ale SNC, care, la doze terapeutice hipnotice, forțează sau favorizează instalarea unui somn asemănător celui fiziologic.

În somnul produs de hipnotice, ca și în somnul fiziologic, se produce temporar:

- pierderea cunoștinței;
- scăderea funcțiilor fiziologice centrale și periferice, spre nivelul bazal.

**Sedativele** sunt deprimante neselective SNC, care, la dozele terapeutice sedative, produc o stare de liniște, prin diminuarea hiperexcitabilității senzitive și psihomotorii.

Efectele hipnotic, sedativ și tranchilizant nu se manifestă tranșant, ci se intrică, la diferitele medicamente și funcție de doze.

Fiecare medicament are unul dintre aceste efecte predominant, de multe ori, raportat la anumite doze. Astfel:

- hipnoticele, la doze mici, au efect sedativ;
- sedativele au și efect anxiolitic;
- tranchilizantele au efect hipnoinductor, în nevroze.

De aceea, în farmacologia modernă, hipnoticele, sedativele și tranchilizantele sunt adesea tratate împreună, în același capitol.

### 3.1.3. Clasificare

a) În funcție de criteriile farmacodinamic și farmacoterapeutic, hipnoticele se împart în două mari grupe:

- hipnocoercitive (care forțează somnul);
- hipnoinductoare sau hipnogene (care favorizează somnul);

- **Hipnocoercitivele:**

- sunt deprimante SNC *neselective*, care inhibă difuz diferitele segmente ale SNC (scoarța cerebrală, formația reticulată, talamus, hipotalamus, etc);
- efectele deprimante sunt de intensitate gradată, doză - dependente:  
*sedare - somn hipnotic - somn narcotic - comă - moarte (fig. 1.4);*

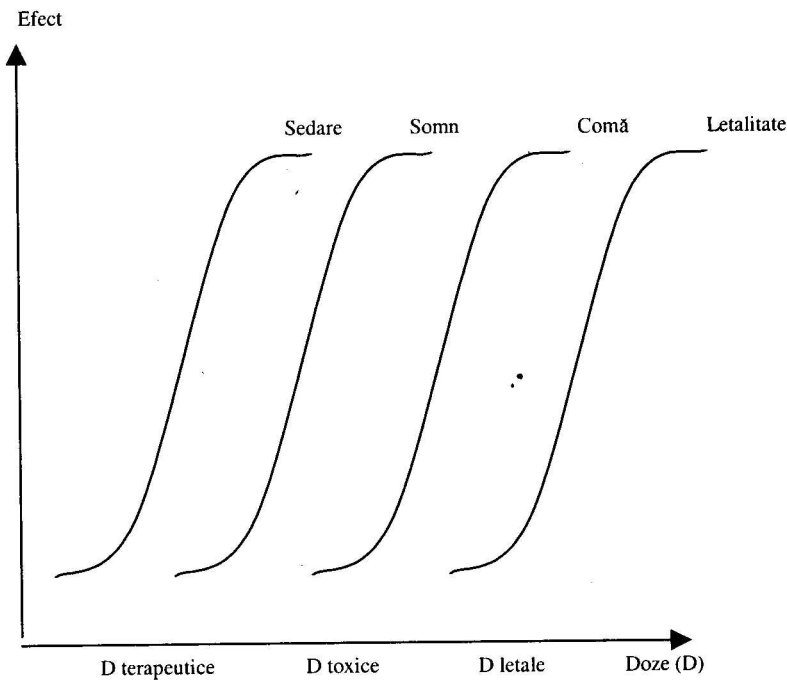


Fig. 1.4. Efectele deprimante SNC gradate, doză-dependente, ale hipnocoercitivelor (grafic semilogaritmic)

- au efecte deprimante asupra respirației, aparatului cardiovascular și temperaturii, de asemenea doză - dependente;
- forțează somnul și la indivizii normali care nu suferă de insomnie;
- intrarea în somnul hipnotic forțat de hipnocoercitive este precedată de somnolență, iar trezirea se face cu dificultate și este urmată de somnolență reziduală;
- modifică EEG nocturnă;
- *reduc durata somnului paradoxal REM* și o cresc pe cea a somnului lent NREM;
- produc o "datorie de somn paradoxal", la administrare repetată, cu consecințe negative asupra echilibrului psihic;
- produc *obișnuință*, cu tendință la mărirea dozelor;

- produc dependență fizică, cu *sindrom de abstinență*, manifestat prin simptome de excitație SNC, până la convulsii;
- la oprirea bruscă a tratamentului, se declanșează efectul "*rebound*" cu vise neplăcute;
- provoacă inducție enzimatică încrucișată, consecința fiind instalarea obișnuinței și obișnuinței încrucișate;
- supradozarea poate fi folosită în scop de sinucidere.

Intensitatea cea mai mare a tuturor acestor efecte nedorite se remarcă la hipnocoercitivele barbiturice.

#### • Hipnoinductoarele:

- deprimarea SNC nu este gradată doză - dependentă; nu produc somn narcotic nici la doze mari;
- acționează selectiv asupra unor receptori specifici (*situsuri specifice din complexul receptor GABA-ergic*);
- efectul hipnogen este mai evident în hiposomnii ;
- intrarea și ieșirea din somn sunt însoțite de somnolență incipientă și respectiv reziduală de intensitate redusă;
- trezirea din somn este ușoară;
- *nu reduc durata de somn REM*, cu vise, și nu produc rebound cu vise neplăcute;
- efectele asupra SNV, circulației și respirației sunt reduse sau absente;
- inducția enzimatică este redusă sau absentă;
- dezvoltă slab sau nu dezvoltă obișnuință și farmacodependență;
- supradozarea nu poate fi utilizată în scop suicid.

#### b) În funcție de structura chimică, hipnocoercitivele se împart în:

- barbiturice hipnotice (fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital) (punctul 3.2);
- ureide aciclice (bromizoval, carbromal);
- piperidindione (glutetimida, metilprilona);
- aldehide (cloralhidrat, paraldehida); alcoolii (triclofos);
- alkinoli (etclorvinol, metilpentinol);
- chinazolone (metaqualona).

#### c) În funcție de structura chimică, hipnoinductoarele sunt:

- benzodiazepine: 7-nitro-1,4-benzodiazepine (nitrazepam, flunitrazepam) și alte grupe (flurazepam, triazolam, midazolam, cinolazepam);
- imidazopiridine (zolpidem);
- ciclopirolone (zopiclon).

#### d) În funcție de mecanismul de acțiune:

- *nespecifice*, cu acțiune pe întreaga membrană neuronală, producând hiperpolarizare (probabil prin influențarea unor canale ionice membranare); sunt hipnocoercitive;
- *specifice*, agoniști ai unor situsuri de pe complexul receptor GABA-A postsinaptic, crescând frecvența sau durata deschiderii canalelor de clor; sunt hipnoinductoare (benzodiazepine, imidazopiridine, ciclopirolone și barbituricele la dozele sedative).

#### e) Sedativele sunt:

- barbiturice hipnotice, la doze mici sedative;
- bromuri (bromura de calciu i.v.);
- sedative vegetale (Valeriana, Passiflora, Crataegus).

## 3.2. HIPNOTICE BARBITURICE

### 3.2.1. Relații structură-acțiune

Barbituricele sunt:

- Derivați ai acidului barbituric (2,4,6 tricetohexahidropirimidina):
  - substituiți la C5 (barbiturice hipnotice);
  - N-alchilați (barbiturice narcotice);
  - Derivați ai acidului tiobarbituric (barbiturice narcotice).

Forme:

- cationică;
- enolică, cu caracter slab acid.

Cu hidroxizii alcalini, formează săruri solubile.

Liposolubilitatea este foarte ridicată la barbituricele narcotice, care difuzează rapid prin bariera hemato - encefalică, au distribuire bifazică, cu latența și durata de acțiune narcotică ultrascurte.

*Barbituricele hipnotice* au doi substituenți la C5:

- identici, la compușii simetrici; ex. barbital;
- diferiți, la compușii asimetrici (majoritatea);

Acțiunea hipnotică este crescută în intensitate, de:

- substituenții asimetrici;
- grupări hipnofore (substituenți ramificați; dublă și triplă legatură; halogeni).

Durata acțiunii hipnotice este scăzută prin biotransformarea înaltă, la compușii cu:

- substituenți ramificați, duble și triple legături .

### 3.2.2. Farmacocinetică

*Absorbție* bună, pe toate căile; absorbție prin mucoasa gastrică, pentru acidul nedisociat;

*Transport în sânge*, în forma legată de albuminele plasmatic, prin legături ionice; procente diferite, între 0 - 65 %.

*Difuziune* bună în țesuturi, prin bariera hemato - encefalică și placentă.

*Metabolizare:*

- hidroxilare alifatică sau aromatică, la radicalii de la C5 (SOMH dependente de citocromul P 450);
- glucuronoconjugarea metaboliților hidroxilați (enzimele microzomale hepatice);
- hidroliza inelului barbituric.

*Inducție enzimatică, consecința constând în toleranță proprie și încrucișată cu diminuarea eficacității.*

*Eliminare* renală, ca metaboliți și formă netransformată.

Forma netransformată este filtrată glomerular și se reabsoarbe tubular pasiv.

**Durata de acțiune depinde de următoarele procese farmacocinetice:**

- Difuziunea în SNC și redistribuirea, funcție de mărimea coeficientului de partaj lipide-apa; barbituricele narcotice (tiobarbiturice și N-derivații) au liposolubilitate înaltă și ca urmare, latența și durata ultrascurte;
- Biotransformarea, funcție de radicalii greșaiți la C5; compușii cu radicali ramificați și nesaturați (ex. amobarbital, pentobarbital, ciclobarbital) sunt biotransformați în procent ridicat și au durata acțiunii hipnotice, medie și scurtă;

- Eliminarea, pentru barbituricele care nu sunt biotransformate în procent mare (ex. barbital și fenobarbital); eliminarea completă durează: câteva zile la fenobarbital și peste 10 zile la barbital, datorită reabsorbției urinare; se poate produce cumulare.

În intoxicații cu barbital sau fenobarbital, se grăbește eliminarea renală, diminuând reabsorbția tubulară, prin alcalinizarea urinei.

### 3.2.3. Farmacodinamie

#### Mecanism de acțiune:

- *nespecific* (la dozele hipnotice și la doze mari): deprimarea formației reticulate ascendente activatoare (SAA); deschiderea canalelor de clor;
- *specific* (la dozele hipnotice și sedative): potențarea neurotransmisiei inhibitoare mediată de GABA (prin: activarea unui *situs specific de pe complexul receptor GABA-A* postsinaptic efector, cu creșterea timpului de deschidere a canalelor de Cl<sup>-</sup>, hiperpolarizare și inhibiție neuronală; precum și favorizarea eliberării de GABA).

#### Acțiuni în metabolismul neuronal (cu deosebire la nivel bulbar și hipotalamic):

- deprimarea respirației celulare, prin blocarea enzimelor flavoproteice din lanțul citocromilor;
- inhibă oxidarea glucozei;
- blochează sinteza de ATP;
- scad consumul de oxigen și de glucoză, al creierului.

#### Acțiuni farmacodinamice:

##### La dozele terapeutice:

- deprimare SNC, de intensitate gradată doză - dependentă (*sedare - somn hipnotic*), funcție de substanță și de doze;
- acțiune *hipnocoercitivă*;
- *acțiune anticonvulsivantă*, utilă în tratamentul epilepsiei, la barbiturice cu un radical fenil în C5 (ex. fenobarbital).

##### La doze mari:

- deprimare SNC intensă (comă);
- deprimarea ganglionilor vegetativi, simpatici și parasimpatici;
- deprimarea peristaltismului tubului digestiv, relaxarea ureterelor, vasodilatație (consecințe ale efectelor deprimante la nivel SNC și ganglionar);
- deprimarea centrului termoregulator, cu hipotermie;
- scăderea metabolismului bazal;
- diminuarea formării glicogenului în ficat, cu hiperglicemie tranzitorie;
- abolirea reflexului ocular la lumină, în starea de comă;
- deprimarea centrilor vitali bulbari, respirator și vasomotor, cu colaps și oprirea respirației (comă și moarte); scăderea sensibilității centrului respirator la CO<sub>2</sub>.

### 3.2.4. Clasificarea barbituricelor

#### a) Funcție de utilitatea terapeutică, corelată cu intensitatea efectului deprimant SNC:

- barbiturice narcotice, cu coeficient ridicat de liposolubilitate (N-derivații și tiobarbituricele);
- barbiturice hipnotice și sedative (derivații acidului barbituric substituiți numai la C5).

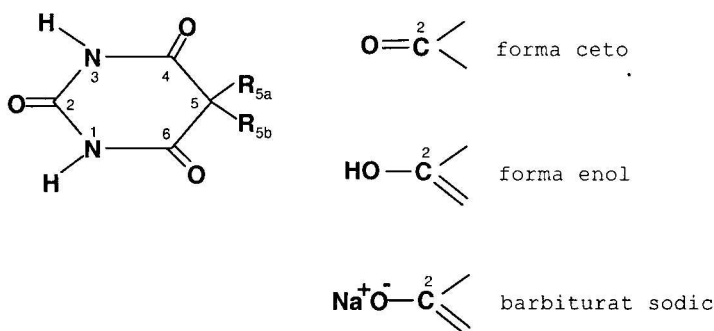
#### b) Funcție de durata acțiunii terapeutice, în corelație cu profilul farmacocinetic:

- cu durată ultrascurtă (10 - 20 min.) și latență ultrascurtă (< 1 min.), barbituricele narcotice (tiopental, hexobarbital, tiobutabarbital, metohexital);

- cu durată scurtă, cca 3 h (2 - 4 h) și latență scurtă, cca 15 min. (15 - 20 min.), barbituricele hipnotice biotransformate în procent ridicat (ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital);
- cu durată medie, cca 6 h (5 - 7 h) și latență medie, până în 30 min. (20 - 30 min.), barbiturice hipnotice biotransformate în procent mediu (amobarbital);
- cu durată lungă, cca 9 h (8 - 10 h) și latență lungă, cca 1h (1 h), barbiturice hipnotice biotransformate puțin și reabsorbite tubular în proporție ridicată (fenobarbital, barbital).

Barbituricele cu durată lungă nu se mai utilizează ca hipnotice, datorită duratei lungi de somn provocat și somnolenței reziduale (posthipnotice).

Fenobarbitalul este utilizat ca: sedativ (la doze mici subhipnotice) și antiepileptic (a se vedea cap.: Anticonvulsivante).



Denumirea	R <sub>5a</sub>	R <sub>5b</sub>
<i>Amobarbital</i>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
<i>Barbital</i>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
<i>Ciclobarbital</i>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	
<i>Fenobarbital</i>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	
<i>Pentobarbital</i>	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$
<i>Secobarbital</i>	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$

Fig. I.5. Structurile chimice ale unor barbiturice hipnotice

## 3.2.5. Farmacotoxicologie

### 3.2.5.1. Reacții adverse

RA de tip:

- efecte secundare;
- sensibilizare (erupții cutanate);
- toleranță dobândită (obișnuință) pentru acțiunea hipnotică, la administrare regulată de peste o săptămână (10 -20 zile), cu tendința la creșterea dozelor și apariția efectelor secundare; toleranță încrucișată cu alte medicamente;
- dependența fizică, cu sindrom de abstenență, la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat.

**Mecanismele obișnuinței:**

- instalarea inducției enzimactice;
- desensibilizarea situsurilor receptoare ale barbituricelor (reglare "down").

**Mecanismele sindromului de abstenență (de sevraj):**

- sensibilizarea (hetero-reglare "up") unor receptori din transmisii activatoare, modulate de transmisia inhibitoare GABA unde acționează barbituricele (ex. receptorii glutamatergici).

**Simpptomatologia sindromului de abstenență** (manifestat la 24 - 48 h):

- forma ușoară și medie: stare de excitație SNC (agitație, tremor, insomnie, febră, halucinații, delir);
- forma gravă: crize convulsivante de mare rău epileptic.

Profilaxia sindromului de abstenență: scăderea treptată a dozelor.

### 3.2.5.2. Intoxicația acută

Supradozare voluntară, în scop de sinucidere.

Dozele toxice sunt de cca 5x dozele hipnotice. Dozele letale de cca 10 x dozele hipnotice.

*Simpptomele* sunt de inhibiție SNC, ganglionară și metabolică:

- delir, deprimarea respirației, hipotermie;
- mioza, hTA până la colaps, anurie;
- cianoza tegumentelor;
- stare de șoc, apoi comă și moarte (prin oprirea respirației).

**Tratamentul intoxicației acute:**

- perfuzie cu  $\text{NaHCO}_3$ , pentru alcalinizarea urinei și reducerea reabsorbției tubulare (scade de la 80 % la 65 %);
- diureza osmotică, cu soluție de manitol 5 %, pentru diminuarea reabsorbției apei din urina primară;
- susținerea respirației și tensiunii arteriale cu analeptice respiratorii și cardiovasculare sau chiar ventilație respiratorie cu administrare de oxigen.

## 3.2.6. Farmacoterapie

Indicații:

- în *insomni* de hiperexcitabilitate nervoasă, pe termen scurt, barbiturice hipnotice de durată scurtă (în insomnia incipientă) sau medie (în insomnia intermitentă);



- ca *sedative*, barbiturice hipnotice, la doze mici (aprox. 1/5 din doza hipnotică), asociate medicației fiziopatologice indicată în boala respectivă (HTA, tireotxicoza, etc.);
- în *epilepsie*, forma de mare rău epileptic, fenobarbitalul;
- în *preanestezie*, barbiturice cu durată medie.
- în anestezia generală, barbituricele narcotice, i.v. (tiopental, metohexital).

### 3.2.7 Farmacoepidemiologie

#### CI:

- conducători auto;
- insuficiențe grave hepatică și renală;

*Prudență:* la bătrâni (accidente în faza de somnolență incipientă sau terminală).

### 3.2.8. Interacțiuni

#### Sinergism:

- cu alte deprimante SNC, inclusiv alcool;
- prin mecanism farmacocinetic, datorat inhibiției enzimaticice produse de unele medicamente (ex. cloramfenicol, cimetidina, paracetamol, etc.), având consecință apariția efectelor de supradozare a barbituricelor.

#### Antagonism:

- prin mecanism farmacocinetic, datorat altor medicamente sau chimicale inductoare enzimaticice (ex. rifampicina, insecticide clorurate, etc.) și toleranței încrucișate, având consecință scăderea efectului barbituricelor;
- prin mecanism farmacocinetic, datorat inducției enzimaticice produsă de barbiturice și toleranței încrucișate, având consecință scăderea efectelor altor medicamente biotransformate de SOMH (ex. digitoxina, beta-adrenolitice, teofilina, anticoagulante cumarinice, hormoni steroizi, contraceptive orale, etc); *Atenție! la administrarea de anticoagulante cumarinice, după un tratament cu barbiturice, eficacitatea poate fi redusă la dozele obișnuite terapeutice; trebuie monitorizată atent posologia anticoagulantelor.*

### 3.2.9. Influențarea testelor de laborator

- crește PCO<sub>2</sub>;

#### CICLOBARBITAL

**Fdin., Fter. și Fgraf.:** barbituric hipnocoercitiv, cu latență și durată scurte (15 minute și respectiv 3-5 ore), prin urmare indicat în insomniile incipiente datorate hiperexcitabilității nervoase.

**Posologie** p.o.: 100-200 mg, cu 15 minute înainte de culcare.

**Precauții:** administrare pe termen scurt (pentru prevenirea apariției obișnuinței și dependenței fizice).

#### AMOBARBITAL

**Fdin., Fter. și Fgraf.:** barbituric *hipnocoercitiv* cu latență și durată *medii* (30 minute și respectiv 5-7 ore); este indicat în insomniile intermitente.

**Posologie** p.o.: 100-200 mg, cu 30 minute înainte de culcare.

**Ftox. și Fepid.:** produce *somnolență* după trezire; prudență la vârstnici.

**Precauții:** administrare pe termen scurt, pentru prevenirea apariției obișnuinței și dependenței fizice.

## FENOBARBITAL

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Fenobarbitalul are următoarele acțiuni și indicații:

Barbituric *hipnocoercitiv* cu latență și durată *lungă* (cca 45 minute și respectiv 8-12 ore); este indicat *rar ca hipnotic*, deoarece produce somnolență după trezire și sedare reziduală marcată;

**Posologie p.o.:**

- Barbituric hipnotic 100 mg, cu 45 minute înainte de culcare;
- Barbituric *sedativ*, la doze subhipnotice de 15 mg x 2-3 ori/zi, per os; este indicat în hiperexcitabilitate, nevroze, sindrom psihovegetativ;
- Barbituric *anticonvulsivant*, indicat în epilepsie (a se vedea cap. 9)
- Ca inductor enzimatic stimulează activitatea glucuronil transferazei hepatice, favorizând metabolizarea bilirubinei, prin glucuronoconjugare. Astfel poate fi util: în tratamentul pe termen lung al icterului congenital cronic cu bilirubină neconjugată (în doză de 160-180 mg/zi), precum și în tratamentul icterului neonatal (în doză de 10 mg/kg/zi, până la decolorare).

**Ftox. și Fepid.:**

Este *puternic inductor enzimatic* și poate genera *interacțiuni*, la asocierea cu numeroase medicamente. *CI: porfirie hepatică.*

## 3.3. HIPNOTICE BENZODIAZEPINE

**Str. chim.:** derivații de 7-nitro-1,4-benzodiazepină (nitrazepam, flunitrazepam).

**Fcin.:** Biotransformare în ficat, prin reducerea grupării nitro la amine aromatice, care sunt acetilate; metaboliții sunt inactivi.

**Fdin. și Fter.:** Sunt hipnotice moderne, preferate hipnoticelor clasice hipnocoercitive.

*Avantaj!* Nu modifică structura somnului, nu reduc durata somnului de tip REM.

*Mecanism de acțiune:* potențarea transmisiei inhibitoare *GABA-ergice*, cu creșterea frecvenței de deschidere a canalelor de  $Cl^-$ .

## NITRAZEPAM

**Fcin.:**

*Absorbție digestivă* bună, peste 50%, dar cu *variabilitate interindividuală mare* (53 - 94 %)

----> *Atenție! doze individualizate.*

- biotransformare practic completă în ficat; *efectul primului pasaj ridicat*; clearance-ul hepatic dependent de fluxul sanguin hepatic;
- eliminare renală (netransformat 5 %) și biliară, cu circuit entero - hepatic;
- procent ridicat de legare de proteinele plasmatice (~ 87 %);
- *T<sub>1/2</sub> relativ lung*, peste 20 h (21 - 28 h).

**Fdin., Fter. și Fgraf.:** hipnotic modern; induce somn de 6-8 ore, cu latență de 30 - 60 minute, foarte apropiat de somnul fiziologic; anticonvulsivant.

**Indicații:** insomnii, preanestezie, epilepsie.

**Doze hipnotice,** p.o. seara la culcare: adult, 5-10 mg; vârstnic, 2,5-5 mg; copil între 0-15 ani, 0,5-5mg.

**Ftox. și Fepid.:** În administrări repetate induce o sedare posthipnotică.

*Atenție!* Prudență în administrarea ambulatorie, la indivizi cu profesii care necesită vigilență crescută.

## FLUNITRAZEPAM

**Proprietăți farmacologice:** benzodiazepină cu profil asemănător nitrazepamului, dar cu potență mai mare.

**Fter. și Fgraf.**

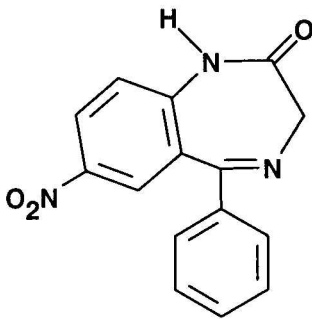
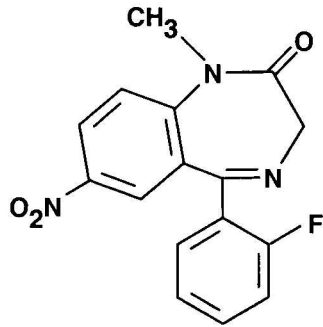
- Ca hipnotic, p.o., doze de 1-2 mg, seara la culcare; la vârstnici 0,5 mg; la copii, rar;
  - În preanestezie (i.m.);
  - Inducerea anesteziei sau narcoanalgeziei, i.v. (în asociere cu un analgezic opioid).
- În supradozare, se poate folosi antidotul pentru benzodiazepine: *flumazenil*.

## MIDAZOLAM

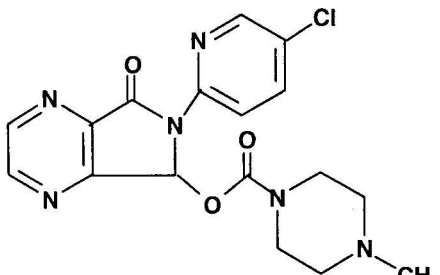
**Fter. și Fgraf.**

- Ca hipnotic, p.o., doze de 7,5-15 mg;
- În preanestezie sau inducția anesteziei, injectabil (i.m. sau respectiv i.v.) (punctul I.2.).

## 7-nitro-1,4-benzodiazepine

*Nitrazepam**Flunitrazepam*

## ciclopirolone

*Zopiclon*

## imidazopiridine

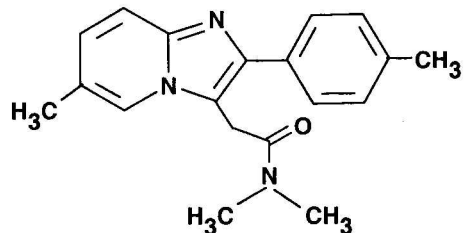
*Zolpidem*

Fig. I.6. Structurile chimice ale unor hipnotice benzodiazepine (nitrazepam, flunitrazepam), ciclopirolone (zopiclon) și imidazopiridine (zolpidem)

### 3.4. HIPNOTICE MODERNE CU PROFIL SIMILAR BENZODIAZEPINELOR

**Mecanism de acțiune:** similar benzodiazepinelor.

Sunt agoniști specifici ai complexului receptor GABA- OMEGA (BZD<sub>1</sub>- BZD<sub>2</sub>), legându-se pe situsurile benzodiazepinelor (situsuri BZD) și facilitând transmisia sinaptică inhibitoare GABA- ergică..

**Reprezentanți:**

- ciclopirolone: zopiclon;
- imidazopiridine: zolpidem.

#### ZOPICLON

**Fcin. :**

Absorbție rapidă per os; biotransformare hepatică, rezultând doi metaboliți: un metabolit activ N- oxid și un metabolit inactiv N- metilat.

T<sub>1/2</sub> este relativ scurt (5 ore pentru zopiclon și 4,5 ore pentru metabolitul activ N- oxid).

**Fdin.:**

**Mecanism de acțiune:** se leagă pe ambele situsuri ale benzodiazepinelor, BZD<sub>1</sub> și BZD<sub>2</sub>.

Profil farmacodinamic asemănător benzodiazepinelor, cuprinzând toate acțiunile farmacodinamice ale benzodiazepinelor: *hipnotică, sedativă, anxiolitică, miorelaxantă și anticonvulsivantă*. Ca și benzodiazepinele, este hipnoinductor și nu afectează somnul paradoxal REM. Traseele EEG sunt diferite de cele ale benzodiazepinelor.

**Ftox. și Fepid.**

RA minore. Rar, cu precădere la vârstnici, au fost înregistrate efecte adverse psihice: iritabilitate, agresivitate, depresie, confuzie, amnezie, coșmaruri, halucinații.

*Atenție!* Provoacă *somnolență diurnă*, mai ales la vârstnici.

Induce *obșnuință și farmacodependență* manifestată prin *sindrom de sevraj sau fenomen rebound* cu stare de insomnie agravată, la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat.

Intoxicația acută nu provoacă o depresie respiratorie gravă. Dacă este cazul, se poate recurge la antidotul benzodiazepinelor: *flumazenil*.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: în insomniile tranzitorii sau cronice.

*Posologie p.o.:* 7,5 mg la culcare; pentru vârstnici și în insuficiență hepatică, 1/2 din doza adultului.

#### ZOLPIDEM

**Fcin.:** B<sub>d</sub> de circa 70%; biotransformare hepatică, la metaboliți inactivi; timpul de înjumătățire este scurt (cca 2,2 ore), fiind ușor crescut la vârstnici și în insuficiența hepatică.

**Fdin.:**

**Mecanism de acțiune:** zolpidem posedă o afinitate preferențială pentru subtipul receptor *OMEGA-1 (BZD-1)*; în consecință prezintă *selectiv acțiunea hipnotică-sedativă* și nu mai manifestă practic celelalte acțiuni ale benzodiazepinelor și anume: *anxiolitică, miorelaxantă, anticonvulsivantă*.

Ca și benzodiazepinele, este hipnoinductor și nu afectează somnul paradoxal cu vise REM. Traseele EEG sunt diferite de cele ale benzodiazepinelor.

**Ftox. și Fepid.:**

RA minore. Rar și la doze mari, poate provoca cu precădere la vârstnici: confuzie, amețeli, tulburări de echilibru. *Somnolența diurnă* este prezentă.

*Avantaj!* Nu dezvoltă *obișnuință și farmacodependență*, în tratament cronic, cu dozele terapeutice.

Indicele terapeutic este ridicat (nu s-a atins  $DL_1$  la doze până la 400 mg).

Dozele toxice de zolpidem deprimă respirația moderat, similar benzodiazepinelor.

În intoxicația acută este util antidotul pentru benzodiazepine, *flumazenil*.

**Atenție!** alcoolul și alte deprimante ale SNC cresc periculos deprimarea respiratorie. Este contraindicată asocierea.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: în insomniile tranzitorii sau cronice.

*Posologie p.o.*, 10 mg, la culcare; la vârstnici și în insuficiența hepatică, 1/2 din doza adultului.

### 3.5. ALTE HIPNOTICE ȘI SEDATIVE

#### BROMIZOVAL

**Fdin.:** ureidă aciclică cu acțiune sedativă și hipnotică redusă, de latență și durată scurte (cca 30 minute și respectiv 3- 5 ore);

**Ftox.:** la utilizare îndelungată pot să apară reacții adverse de sensibilizare, datorate bromurii eliberate din bromizoval, manifestate prin erupții cutanate.

**Fter. și Fgraf.:**

**Indicații:**

- hipnotic, per os 600 mg, cu 30 minute înainte de culcare;

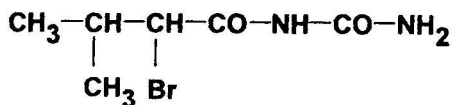
- sedativ, per os 150- 300 mg x 3 /zi; la copii între 3 luni - 15 ani, de la 75 mg până la 300 mg x 1-3 /zi.

#### TRICLOFOS

**Sin.:** triclorețanol fosfat.

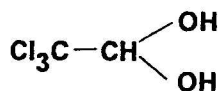
Triclorețanolul este metabolitul activ al cloralhidratului.

ureide aciclice



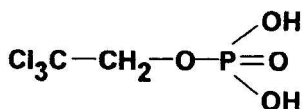
*Bromizoval*

aldehide



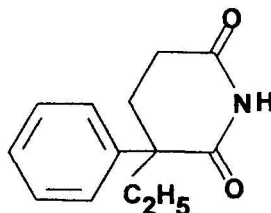
*Cloralhidrat*

alcooli



*Triclofos*

piperidindione



*Glutetimida*

Fig. I.7. Hipnotice cu diverse structuri chimice

## CLORALHIDRAT

**Str. chim.:** hidrat de tricloroacetaldehidă.

**Ftox.:**

- efect iritant pe mucoase;
- sindromul de sevraj este sever.

**Fgraf.:**

- administrare per os și intrarectal, în asocieri cu mucilag de gumă arabică.

## BROMURI

**Fcin.:**

- eliminare lentă (1g, până la o lună de zile), cu posibilă *cumulare* la administrare repetată;
- administrarea de NaCl (5 - 10 g / zi) grăbește eliminarea bromurilor.

**Mecanism acțiune:**

- înlocuiește ionul Cl<sup>-</sup> din lichidul extracelular.

**Ftox.:**

- efect iritant tisular;
- impotență sexuală (la tratament îndelungat);
- RA de sensibilizare (*erupții cutanate*);

**Fter. și Fgraf.:**

- Indicație: ca sedative, la doze de 1 - 3 g / zi p.o, în prescripții magistrale (avantaj: costul redus).
- Administrare *exclusiv i.v. și per os după mese* (efect iritant).

## 4. TRANCHILIZANTE (ANXIOLITICE)

## 4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

## 4.1.1. Baze fiziopatologice

4.1.1.1. Anxietatea (lat. *anxietas* = neliniște)

Anxietatea este o stare afectivă patologică, caracterizată prin:

- neliniște psiho - motorie,
- teamă nedeslușită, fără obiect real,
- teama legată de o presupusă posibilitate a unui pericol iminent sau insucces iminent;
- reacții vegetative multiple, însoțitoare.

Anxietatea se manifestă:

- rar și pentru scurt timp, la oamenii sănătoși;
- frecvent și de intensitate mare, în boli medicale și psihiatrice.

Anxietatea este un simptom inevitabil în multe boli medicale, precum și postoperator și reprezintă un simptom cardinal în multe tulburări psihiatrice.

Mecanismul producerii este complex, fiind declanșat de factori de mediu sau/și factori endogeni.

*Clasificarea anxietății care însoțește bolile psihice:*

- *anxietate nevrotică* (integrare înconștientă), în nevroze;
- *anxietate psihotică* (proces endogen), în psihoze (schizofrenie, boli maniaco-depresive).

Anxietatea este asociată în mod obișnuit cu depresie, fobii (agorafobia și altele) și multe tulburări de personalitate.

**Sindromul anxious**

Simptomele sindromului anxious sunt complexe (Poldinger, 1983; cit. Dobrescu D., 1989):

- psihopatologice (tensiune nervoasă, teama nedefinită, atacuri de panică, senzație de neputință, sentiment torturant de opresiune);

- psihomotorii (expresia feței particulare, agitație psihomotorie până la raptus sau inhibiție psihomotorie până la stupoare);
- neurovegetative (insomnie, anorexie, transpirații profuze, paloarea feței, hiposalivație, tahicardie, HTA, hiperglicemie).

Raptus = stare de agitație psiho-motorie, până la impulsuri agresive, contra propriei persoane (automutilare, sinucidere) sau celor din jur (crime altruiste).

Stupoare = stare de inhibiție psiho-motorie, până la încremenire, cu adinamie totală (poziție nemișcată, cu ochii deschiși) și indiferență față de ce se întâmplă în jur (percepere limitată a situațiilor).

### **Sindromul psiho - neurovegetativ**

Este descris (Delins și Fahrenberg, 1966) ca un complex de tulburări psihice, însoțite de manifestări somatice și vegetative, asemănătoare cu cele din sindromul anxios:

- tulburări psihice (anxietate, iritabilitate, hiperexcitabilitate, senzație de surmenaj, de oboseală, diminuarea capacității de concentrare);
- tulburări vegetative asociate, care pot afecta unul sau mai multe aparate: cardiovascular (tahicardie, palpitații, etc); respirator (senzație de presiune toracică, hiperventilație); digestiv (senzație de "nod în gât", colon iritabil, etc.); excretor (tulburări de micțiune); alte tulburări asociate (migrenă, dureri cu diferite localizări la nivelul aparatului locomotor).

## 4.1.1.2. Baze neurochimice

În fiziopatogenia anxietății sunt incriminate hiperfuncția sistemului adrenergic și dereglarea sistemului serotoninergic (Stein M. B. și Uhde T. W., 1998).

*Neuromediatorii implicați în anxietate:*

- catecolaminele (NA, ADR);
- serotoninina (5-HT);

*Receptorii cu rol în fenomenul anxios:*

- adrenergici  $\beta$ 1;
- serotoninergici 5-HT 1A.

Rol fiziologic antianxios – anxiolitic important deține transmisia principală inhibitorie din SNC, GABA-ergică.

### **Transmisia GABA-ergică**

Transmisie inhibitorie, larg răspândită în SNC.

Transmisia GABA-ergică conține în majoritate neuroni intercalari scurți.

**Neuromediator:** acidul  $\gamma$ -aminobutiric (GABA).

*Enzime ce intervin direct în metabolismul neuromediatorului GABA:*

- acid glutamic decarboxilaza (GAD) catalizează biosinteza din acid glutamic;
- GABA aminotransferaza (GABA-T) catalizează biodegradarea prin dezaminare.

**Tipurile de receptori și localizarea sinaptică:**

- GABA-A (autoreceptori postsinaptici, efectori GABA);
- GABA-B1 (heteroreceptori postsinaptici la nivelul heterosinapselor activatoare, modulatori ai PPSI);
- GABA-B2 (auto- și heteroreceptori presinaptici la nivelul autosinapselor GABA-ergice sau heterosinapselor activatoare, modulatori ai eliberării neuromediatorului GABA sau respectiv a neuromediatorului activator).

*Sistemele efectoare ale receptorilor GABA:*

- GABA-A: canale ionice de  $\text{Cl}^-$  (deschidere), cu hiperpolarizare postsinaptică;
- GABA-B1: canale ionice de  $\text{K}^+/\text{Go}$  (deschidere) și canale ionice de  $\text{Ca}^{2+}/\text{Go}$  (închidere);
- GABA-B2: AC/Gi (inhibiție), rezultând AMPc (scădere).

Receptorul GABA-A postsinaptic este un receptor tipic "ionotrop", constituit dintr-o proteină penta- sau tetramerică, ale cărei subunități ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) formează un por ionic central.

Receptorul GABA-A are multiple subtipuri, în funcție de localizare.

Siturile de legare pe receptorul GABA-A:

- situsul GABA, pe lanțul  $\beta$ ;

- situsul BZ (benzodiazepinelor) pe lanțul  $\alpha$ ;
- situri adiacente și alosterice pentru barbiturice, ciclopirolone și imidazopiridine.

#### **Agoniști medicamentoși selectivi ai receptorilor GABA:**

- GABA-A: benzodiazepine (tranchilizante, hipnotice, miorelaxante, anticonvulsivante, inductoare ale anesteziei), barbiturice (hipnotice, anticonvulsivante, anestezice generale), ciclopirolone și imidazopiridine (hipnotice).
- GABA-B: baclofen (miorelaxant).

**Antagoniști medicamentoși selectivi ai receptorilor GABA-A (situsul BZ):** flumazenil (antidot în intoxicația cu benzodiazepine).

### 4.1.2. Definiție

Tranchilizantele influențează predominant unele procese psihice și fac parte din clasa mare a medicamentelor psihotrope, grupa psiholeptice.

### 4.1.3. Farmacodinamie

Acțiunile tranchilizantelor sunt:

- acțiunea tranchilizantă;
- alte acțiuni;

#### **Acțiunea tranchilizantă:**

- diminuarea anxietății (acțiune anxiolitică);
- reducerea stării de tensiune psihică;
- calmarea excitației psiho- motorii;
- temperarea reacțiilor emoționale;
- echilibrarea comportamentului afectiv;
- absența influențării vigilității, facultăților intelectuale, funcțiilor senzoriale;
- potențează alte deprimante SNC, neselective sau selective (anestezice generale, hipnotice, anticonvulsivante, analgezice).

#### **Alte acțiuni ale tranchilizantelor:**

- *miorelaxantă* (ex. meprobamat, diazepam);
- *anticonvulsivantă* (ex. diazepam, clonazepam);
- *hipnoinductoare*, în insomnii psihogene (nevrotice) (diazepam, nitrazepam, flunitrazepam);
- *inductoare a anesteziei generale* (ex. midazolam);

### 4.1.4. Clasificarea tranchilizantelor

#### **a) Funcție de mecanismul de acțiune:**

- Stimulant al transmisiei inhibitoare GABA, prin mecanism *agonist* pe situri activatoare ale complexului receptor postsinaptic efector *GABA-A* (benzodiazepine);
- Inhibitor al transmisiei serotoninergice, prin mecanism *agonist* pe autoreceptorii serotoninergici *5-HT 1A presinaptici* (azaspirodecandione tip buspirona);
- Simpatolitic central: beta-adrenolitic (propranolol); agonist presinaptic alfa-2 (clonidina).

#### **b) Funcție de structura chimică:**

- propandioli dicarbamați (meprobamat, carizoprodol);
- difenilmetani (hidroxizina, benactizina, azaciclolonol);
- dibenzooctadiene (benzocetamina);
- benzodiazepine (diazepam, medazepam, bromazepam, flurazepam, clordiazepoxid, clorazepat, clobazam, triflubazam; oxazepam., lorazepam; alprazolam, triazolam; oxazolam; tofizopam) (punctul 4.2.).
- azaspirodecandione (buspirona);



### 4.1.5. Farmacotoxicologie

RA: comune și particulare claselor chimice.

Comune:

- somnolență;
- tulburări de coordonare motorie, datorate acțiunii miorelaxante (prin diminuarea reflexelor polisinaptice), periculoase la vârstnici;
- *obișnuința și dependența fizică, cu sindrom de abstenență redus.*

*Tratamentul sindromului de abstenență:* se reia administrarea și apoi se reduc treptat dozele.

**Tratamentul intoxicației acute:**

- spălătură gastrică, în primele 12 ore;
- diureză osmotică (manitol în perfuzie);
- vasoconstrictoare generale, în perfuzie;
- stimulante cardiace, în perfuzie;
- în comă, ventilație asistată.

### 4.1.6. Farmacoterapie

#### 4.1.6.1. Indicații

- ca *anxiolitice*, în sindromul anxios, sindromul psiho-neurovegetativ, sindromul nevrotic, tulburări psihosomatice;
- ca *anxiolitice*, asociate cu antidepresive, în depresia anxioasă;
- ca *hipnoinductoare*, în insomniile psihogene (nevrotice) (diazepam);
- ca *miorelaxante*, în stări spastice ale mușchilor striati (meprobamat, diazepam);
- ca *anticonvulsivante*, în starea de rău epileptic (diazepam, clonazepam, i.v.);
- ca *inductoare ale anesteziei generale* (midazolam);
- *adjuvante*, în boli somatice (HTA, etc.).

#### 4.1.6.2. Farmacoterapia anxietății

- În tulburări anxioase generalizate, cele mai utilizate și de elecție sunt benzodiazepinele.
- În anxietatea severă asociată cu atacuri de panică, sunt eficiente benzodiazepinele cu potență înaltă (alprazolam, lorazepam).
- În caz de insuficiență hepatică, precum și la vârstnici, sunt indicate benzodiazepinele din grupul 2, de tip oxazepam (oxazepam, lorazepam), care, fiind structuri deja 3-hidroxilate, nu necesită o primă etapă de biotransformare hepatică de către sistemele oxidazice microzomale și sunt biotransformate hepatic direct prin glucurononconjugare.
- Azaspironele (tip buspirona) sunt eficiente în anxietate generalizată de intensitate slabă sau moderată, având avantajul de a nu induce toleranță și sindrom de sevraj.
- Pentru reducerea simptomelor neurovegetative asociate sindromului anxios, pot fi utile simpatolitice din grupele: beta-adrenolitice (tip propranolol) și agoniști alfa-2 presinaptici (tip clonidină). Simpatoliticele nu sunt însă clinic active ca anxiolitice în anxietate generalizată și atacuri de panică.

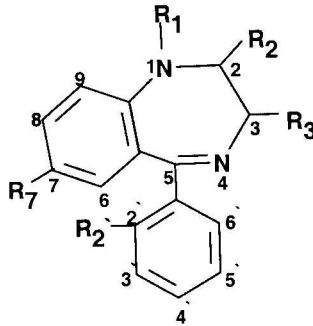
### 4.1.7. Farmacoepidemiologie

CI:

- conducători auto;
- miastenia gravis (tranchilizantele cu acțiune miorelaxantă marcantă, ca meprobamat și diazepam).

## 4.2. TRANCHILIZANTE BENZODIAZEPINE

**Str. chim.:** nucleu benzenic condensat cu un nucleu diazepinic (heterociclu cu 7 atomi, dintre care 2 de azot, în pozițiile: 1,4; 1,5; 2,3).



Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub> '
<b>1,4 - benzodiazepine</b>					
<i>Bromazepam</i>	—H	=O	—H	—Br	—H
<i>Clorazepat</i>	—H	=O	—COO <sup>-</sup>	—Cl	—H
<i>Clordiazepoxid<sup>a</sup></i>	-	—NHCH <sub>3</sub>	—H	—Cl	—H
<i>Diazepam</i>	—CH <sub>3</sub>	=O	—H	—Cl	—H
<i>Medazepam</i>	—CH <sub>3</sub>	—H	—H	—Cl	—H
<b>3 - hidroxi -1,4 - benzodiazepine</b>					
<i>Lorazepam</i>	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
<i>Oxazepam</i>	—H	=O	—OH	—Cl	—H
<b>1,2 - triazol - 1,4 - benzodiazepine</b>					
<i>Alprazolam<sup>b</sup></i>	inel triazolic		—H	—Cl	—H
<i>Triazolam<sup>b</sup></i>	inel triazolic		—H	—Cl	—Cl
<b>1,2 - imidazol - 1,4 - benzodiazepine</b>					
<i>Midazolam<sup>c</sup></i>	inel imidazolic		—H	—Cl	—F
<b>4,5 - oxazol - 1,4 - benzodiazepine</b>					
<i>Oxazolam<sup>d</sup></i>	—H	=O	—H	—Cl	—H

<sup>a</sup> Dublă legătură N<sup>1</sup>=C<sup>2</sup>; N oxid N<sup>4</sup> → O

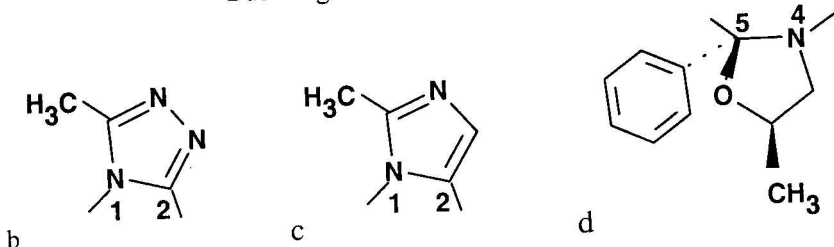


Fig. 1.8. Structurile chimice ale unor benzodiazepine tranchilizante, derivați de 1,4-benzodiazepină

## 4.2.1 Clasificarea benzodiazepinelor

### a) Clasificarea chimică:

#### A) 1,4-benzodiazepine:

- Grupul 1: *tip diazepam* (diazepam, medazepam, clordiazepoxid, clorazepat, bromazepam, flurazepam); cu T<sub>1/2</sub> lung;
- Grupul 2: derivați de 3-hidroxi-1,4-benzodiazepine, *tip oxazepam* (oxazepam, lorazepam); cu T<sub>1/2</sub> scurt și intermediar;
- Grupul 4: derivați 1,2-triazol - 1,4-benzodiazepine, *tip alprazolam* (alprazolam, triazolam, estazolam); cu T<sub>1/2</sub> scurt și intermediar;
- Grupul 5: derivați 4,5-oxazol - 1,4-benzodiazepine, *tip oxazolam* (oxazolam, ketazolam).

#### B) 1,5-benzodiazepine:

Grupul 7: *tip clobazam* (clobazam, triflubazam); T<sub>1/2</sub> lung;

#### C) 2,3-benzodiazepine

Grupul 8: *tip tofisopam* (tofisopam); T<sub>1/2</sub> scurt.

Precizare: Grupul 3, cu derivați de 7-nitro- 1,4-benzodiazepină, tip nitrazepam, reprezintă grupul de benzodiazepine hipnotice (a se vedea la cap.: Hipnotice).

Grupul 6, cu derivați 1,2-imidazol-1,4-benzodiazepine, tip midazolam, reprezintă benzodiazepine hipnotice și inductoare ale anesteziei (a se vedea la cap.: Anestezice generale).

### b) Clasificarea farmacocinetică, funcție de semiviața eliminării (incluzând medicamentul și metaboliții activi):

- lungă (30 – 90 ore): grupul 1 în majoritate (diazepam, medazepam, clordiazepoxid, flurazepam, clorazepat) și grupul 7 (clobazam);
- medie-intermediară (10 – 30 ore): grupul 2 (lorazepam), grupul 3 (nitrazepam, flunitrazepam) și grupul 4 (alprazolam, estazolam);
- scurtă (sub 10 ore): grupul 2 (oxazepam), grupul 4 (triazolam) și grupul 8 (tofisopam).
- ultracurtă (sub 5 ore): grupul 6 (midazolam).

Durata acțiunii este corelată cu semiviața eliminării (inclusiv a metaboliților activi).

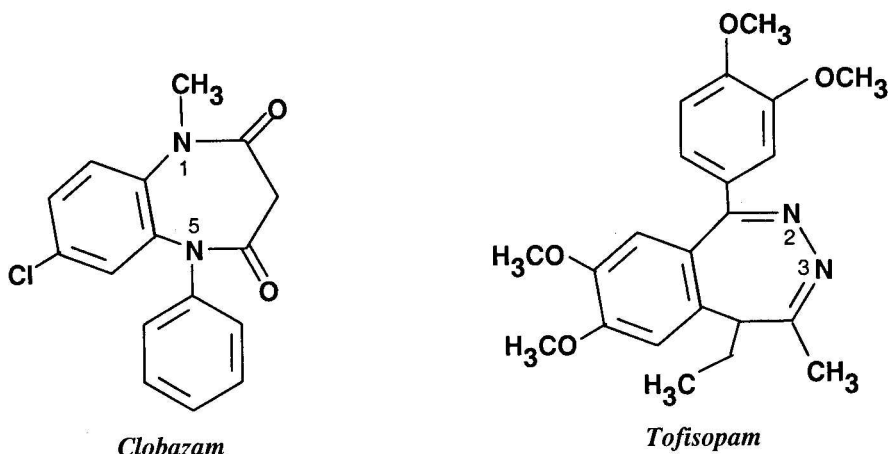


Fig. I.9. Structurile chimice ale unor benzodiazepine tranchilizante, derivați de: 1,5-benzodiazepină (clobazam) și 2,3-benzodiazepină (tofisopam)

## 4.2.2. Farmacocinetică

### 4.2.2.1. Profilul farmacocinetic al benzodiazepinelor

Toate benzodiazepinele în formă neionizată au un coeficient înalt de partiție L/A; gradul de lipofilie variază în corelație cu polaritatea și electronegativitatea diferiților radicali.

**Absorbția** per os este bună, cu viteze diferite, funcție de gradul de lipofilie; i.m. rata absorbției mai mică decât per os;

**Difuziunea** prin bariera hemato-encefalică, prin placentă și în laptele matern este bună; mai rapidă pentru benzodiazepinele mai lipofile (ex diazepam);

Difuziunea rapidă prin bariera hemato-encefalică în SNC este urmată de redistribuire în țesutul adipos; viteza distribuirii bifazice este corelată direct cu gradul de lipofilie; viteza de redistribuire influențează invers durata efectelor la nivelul SNC, mai mult decât viteza biotransformării;

**Legare de proteinele plasmatică** este în procent mare (70-90%), corelat cu gradul de lipofilie (de ex. 90% la diazepam);

**Biotransformarea** la nivelul sistemelor microzomale hepatice se desfășoară în 1-2 faze, funcție de subgrupul chimic, și anume:

a) o singură fază, de glucuronoconjugare la glucuronoconjugăți inactivi (grupul 2, cuprinzând 3-hidroxi-1,4-benzodiazepine, tip oxazepam);

b) două faze:

- *Faza I*, de hidroxilare:

- fie în poziția 3 a nucleului benzodiazepinic, rezultând 3-hidroxiderivați activi (grupul 1, cu 1,4-benzodiazepine, tip diazepam, și grupul 7, cu 1,5-benzodiazepine, tip clobazam),
- fie la gruparea metil de pe ciclul fuzionat cu nucleul diazepinic, rezultând alfa-hidroxiderivați activi (grupurile 4 și 6, cuprinzând derivații 1,2-triazolici tip alprazolam și respectiv 1,2-imidazolici, tip midazolam);

- *Faza a II-a*, de glucuronoconjugare a derivaților hidroxilați, la glucuronoconjugăți inactivi (toate grupurile cu benzodiazepine hidroxilate în faza I-a).

Unele benzodiazepine din grupul 1 și grupul 7 se deosebesc de celelalte prin prezența unui radical alchil în poziția 1 sau 2 a nucleului benzodiazepinic, radical ce poate suferi o reacție de dezalchilare. În consecință, aceste benzodiazepine sunt biotransformate la *faza I-a*, în două etape și anume:

- prima etapă de N-dezalchilare la derivați N-dezalchilați activi (de exemplu nordazepam), la grupul 1;
- a 2-a etapă de 3-hidroxilare lentă a metabolitului N-dezalchilat, la derivați 3-hidroxilați activi (de exemplu oxazepam de la nordazepam).

Reacțiile hepatice de hidroxilare sunt catalizate de SOMH dependente de familia citocromului P450 și anume de *CYP3A4* și *CYP2C19*. *CYP3A4* reprezintă izoforma care biotransformă aprox. 50% dintre medicamente. În consecință, benzodiazepinele prezintă interacțiuni la asocierea cu numeroase medicamente.

Medicamentele sau alimentele care sunt inhibitori enzimatici ai acestor tipuri de citocrom P450 pot diminua biotransformarea benzodiazepinelor, rezultând efecte de supradozare. De exemplu, inhibitorii de *CYP3A4* (eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefazodon, ca și sucul de grapefruit).

**Atenție!** Contraceptivele orale și cimetidina inhibă atât 3-hidroxilarea cât și N-dezalchilarea benzodiazepinelor.

Benzodiazepinele nu influențează semnificativ clinic biosinteza și activitatea enzimelor microzomale hepatice și, în consecință, tratamentul cronic cu benzodiazepine nu modifică în timp viteza de biotransformare a benzodiazepinelor sau a altor medicamente biotransformate de același sistem enzimatic.

**Eliminarea** glucuronoconjugăților se face pe căile biliară și renală. Eliminarea biliară este urmată de circuitul enterohepatic al metaboliților activi hidroxilați, cu prelungirea semivieții de eliminare.

Farmacocinetica benzodiazepinelor cu lipofilie înaltă (cum este diazepamul) se încadrează în modelele *bi-compartimental* și *tri-compartimental*. Primul compartiment în care distribuția este rapidă, este reprezentat de creier și celelalte organe cu perfuzie sanguină înaltă. Cel de-al doilea compartiment, în care redistribuirea se face mai lent, în corelație directă cu gradul de liposolubilitate, este reprezentat de țesutul lipidic și mușchi.

**Timpul de înjumătățire plasmatic (T<sub>1/2</sub>)** al metaboliților activi N-dezalchilați este lung (peste 40-50 ore). În unele cazuri, T<sub>1/2</sub> al metabolitului activ N-dezalchilat este mult mai lung, comparativ cu cel al benzodiazepinei administrate, având impact propriu asupra duratei de acțiune a benzodiazepinei respective (ex. flurazepam). În cazul flurazepamului, T<sub>1/2</sub> este scurt (2-3 ore), în timp ce T<sub>1/2</sub> al metabolitului activ N-dezalchil-flurazepam este lung (peste 50 ore).

T<sub>1/2</sub> al metaboliților activi hidroxilați poate fi intermediar în cazul derivaților 3-hidroxilați (T<sub>1/2</sub> = 6 – 12 ore) și foarte scurt în cazul derivaților alfa-hidroxilați (T<sub>1/2</sub> = 1 oră).

#### **Grupul 1 (tip diazepam):**

- Absorbție per os înaltă (corelată direct cu lipofilia înaltă) (ex. diazepam); variabilitate mare interindividuală, privind viteza absorbției.
- Biotransformare în procente mari, pe două căi oxidative:
  - dealkilare oxidativă; metabolit activ comun: *nordazepam* (N-desmetildiazepam), cu durata mai lungă;
  - 3-hidroxilare, urmată de glucuronoconjugare; metabolit activ comun: *oxazepam* (3-hidroxi-diazepam);
- Semiviața eliminării lungă; unii metaboliți activi au semiviața eliminării mai mare ca a benzodiazepinelor administrate;
- Acumulare, cu realizarea stării de echilibru ("steady state"), după aprox. o săptămână.

Medazepamul este biotransformat la diazepam.

Clorazepatul, având un radical carboxil (-COO<sup>-</sup>) în poziția 2 a nucleului diazepinic, suferă efectul primului pasaj gastro-intestinal, fiind rapid decarboxilat în stomac, la nordazepam, metabolit activ care se absoarbe complet.

#### **Grupul 2 (tip oxazepam):**

- biotransformat: direct prin *glucuronocojugare*, în procent ridicat (80 %), la metaboliți inactivi;
- semiviața eliminării scurtă, față de grupul 1;

#### **Grupul 7 (tip clobazam):**

- asemănări cu grupul 1;
- semiviața eliminării lungă;
- metabolitul principal activ, N-desmetilclobazam, se acumulează, în concentrații de cca 8 x conc. de clobazam.

### 4.2.3. Farmacodinamie

#### Mecanism de acțiune:

- Potențarea neurotransmisiei inhibitoare mediată de GABA, prin activarea unui situs de pe subunitatea alfa a complexului receptor postsinaptic GABA-A, cu creșterea frecvenței de deschidere a canalelor de Cl<sup>-</sup>, cu hiperpolarizare și inhibiție neuronală;
- *Inhibarea recaptării adenozinei* (neuromediator al neurotransmisiei modulare purinergice) în neuroni.

Siturile benzodiazepinelor, pe complexul receptor GABA-A, sunt de două tipuri:

- tipul 2, implicat în acțiunea anxiolitică, miorelaxantă;
- tipul 1, implicat în sedare, amnezie, anticonvulsie.

Localizarea situsului de legare al benzodiazepinelor: pe subunitatea alfa a complexului glicoproteic receptor GABA-A.

Localizarea situsului receptor al neuromediatorului GABA: pe subunitatea beta.

#### Acțiuni farmacodinamice (tabelul I.2.):

- *anxiolitică* (selectivă la: clordiazepoxid, medazepam);
- *sedativ - hipnoinductoare* (intensă la: diazepam);
- *miorelaxantă*: diminuează reflexele polisinaptice (intensă la diazepam);
- *anticonvulsivantă* (intensă la diazepam, clonazepam);

TABELUL I. 2.

Profilul farmacoterapeutic al unor benzodiazepine  
(după Anseau M., Med. Hyg., 1986, 44, 2090, cit. Stroescu V, 2001; modificat)

Benzodiazepina	Efect*				Indicații terapeutice	Doza uzuală (mg/o dată)
	tranchilizant (T)	sedativ, hipnotic (H)	miorelaxant (M)	antiepileptic (AE)		
Alprazolam	3	2	1	2	T	0,25-0,5
Bromazepam	5	3	3	3	T	1,5-3
Clobazam	3	1	1	3	T	10-20
Clonazepam	2	4	2	5	AE	1-2
Clorazepat	3	2	2	3	T	5-10
Diazepam	5	3	5	4	T, M, AE	5-10
Flunitrazepam	3	5	2	3	H	1-2
Lorazepam	4	3	2	2	T	1-2
Medazepam	2	1	1	1	T	10
Nitrazepam	3	4	2	3	H	2,5-5
Oxazepam	4	3	2	2	T	10-20

\* Intensitatea efectelor prezentată în grade de la 1 (efect foarte slab) la 5 (efect foarte puternic) rezultă dintr-un studiu clinic de tip încrucișat.

### 4.2.4. Farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie

*Avantaj:* IT mare.

**RA proprii benzodiazepinelor** administrate în primul trimestru de sarcină: *efecte teratogene* (fisuri labio-palatine).

**RA comune tranchilizantelor:** somnolență, ataxie, obișnuință, farmacodependență cu sindrom de sevraj.

*Somnolența* este cea mai frecventă reacție secundară a benzodiazepinelor, necesitând precauții în tratamentul ambulatoriu cu benzodiazepine. Este redusă la medazepam și clobazam.

*Ataxia* (datorată acțiunii miorelaxante) apare la doze mari, împiedicând coordonarea motorie fină și contraindică benzodiazepinele la șoferi. Este redusă la medazepam, alprazolam și tofisopam.

Afectarea funcției cognitive, cu *scăderea memoriei de lungă durată*, poate să se instaleze după tratamente de lungă durată, cu benzodiazepine.

*Obișnuința* se instalează după administrarea cronică, cu tendință la mărirea dozei. Se dezvoltă rapid la triazolam (benzodiazepina cu cea mai rapidă epurare), antrenând insomnie terminală, iar în cursul zilei, anxietate, confuzie, amnezie.

*Farmacodependența* este dezvoltată la administrarea de doze mari, timp îndelungat. Întreruperea bruscă declanșează sindromul de sevraj manifestat prin: insomnie, anxietate, agitație, stare confuzională. *Sindromul de sevraj* apare numai după câteva zile de la întreruperea administrării, în cazul benzodiazepinelor cu timpi de înjumătățire lungi (grupul I și 7), dar se declanșează brusc și este sever, în cazul benzodiazepinelor cu timpi de înjumătățire scurți (triazolam, alprazolam, tofisopam, oxazepam).

**Indicele terapeutic** (raportul DL/DE) al benzodiazepinelor este mare (IT ~ 1000), comparativ cu barbituricele, fenotiazinele neuroleptice și morfina, care au indici terapeutici mici (IT < 100). În consecință, rar, o supradoză a benzodiazepinelor are sfârșit letal. **Precauție la asocierea cu alcool sau alt deprimant SNC.**

#### **Antidot în intoxicație:**

*Flumazenil (Anexate®)*

- str. chim.: imidazolbenzodiazepină;

- mecanism: antagonist competitiv al benzodiazepinelor, pentru situsul benzodiazepinic

- Anexate® sol. inj. 0,1 mg / ml, i.v. bolus sau diluat în perfuzie..

Atenție! Flumazenil poate precipita:

- sindromul de sevraj la dependenți;

- convulsii în cazul unui tratament anticonvulsivant.

## FLUMAZENIL

**Str. chim.:** 1,2-imidazol- 1,4-benzodiazepină.

**Mecanism de acțiune:** antagonist competitiv al benzodiazepinelor, pentru situsul benzodiazepinic situat pe complexul receptor GABA.

**Fcin.:**

Epurare prin biotransformare hepatică la metaboliți inactivi.

*T1/2 foarte scurt* (T1/2 cca. 30-60 min.). Durata efectului, foarte scurtă (30-60 minute).

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Indicație: **antidot** în intoxicația acută cu benzodiazepine (doza totală: 3-5 mg, în 5-10 minute) și pentru antagonizarea sedării benzodiazepinice din anestezia generală (doza totală: 1 mg, în 1-3 minute). Calea de administrare este intravenoasă.

În *intoxicația acută* se administrează: 0,2 mg în 30 secunde, apoi 0,3 mg și se continuă, în funcție de situație, cu câte 0,5 mg la un minut, până la 3 mg sau dacă este nevoie până la 5 mg. **Atenție!** dacă apare o simptomatologie de excitație SNC, se contracarează cu midazolam sau diazepam, intravenos lent.

**Ftoxic și Fepid.:**

**Atenție!** Administrat la indivizi cu dependență la benzodiazepine hipnotice sau tranchilizante (în afara situației de intoxicație acută) flumazenil declanșează un sindrom de sevraj, cu simptomatologie de stimulare SNC până la convulsii.

## 4.2.5. Farmacoterapie

Indicațiile funcție de spectrul farmacodinamic și profilul farmacocinetic:

- în *sindromul anxios*, diazepine din grupul 1, tip diazepam, care sunt anxiolitice intense și cu eliminare lentă (clordiazepoxid, medazepam, etc.);
- în *hiposomnii psihogene, nevrotice*, diazepine din grupul 3, tip nitrazepam, care sunt sedativ - hipnogene intense, cu durata de acțiune intermediară;
- în *convulsii și epilepsie*, unele benzodiazepine din grupul 3 (clonazepam, nitrazepam) și din grupul 1 (diazepam);
- în stări spastice ale mușchilor striati, benzodiazepine miorelaxante (ca diazepam);
- *inducția anesteziei generale și preanestezie* (midazolam, diazepam);
- tratamentul alcoolismului, în curele de dezintoxicare (diazepam i.v. sau per os, în doze repetate).

## 4.2.6. Interacțiuni

### Sinergism:

- *Atenție!* Efectele benzodiazepinelor sunt potențate de inhibitoarele enzimatiche (ex. cimetidina, paracetamol, disulfiram), cu efecte de supradozare relativă; excepție grupul 2, tip oxazepam, care nu este biotransformat prin oxidare.

### Antagonism:

- *Atenție!* Asocierea benzodiazepinelor între ele trebuie evitată! Se produce competiție pentru situsurile de legare ale benzodiazepinelor, cu antagonizarea reciprocă a efectelor. Creșterea dozelor, ca urmare a necunoașterii acestui fenomen, provoacă intoxicații, cu efecte paradoxale (dezorientare, agitație).

## 4.2.7. Medicamente tranchilizante benzodiazepine

### 4.2.7.1. Benzodiazepine tip diazepam

**Str. chim.:** 1- 4 benzodiazepine.

**Reprezentanți:** diazepam, clordiazepoxid, medazepam, bromazepam, clorazepat, flurazepam.

**Profil farmacocinetic:** T<sub>1/2</sub> lung (15-60 ore); biotransformare la metaboliți activi (nordazepam, oxazepam), dintre care unii cu T<sub>1/2</sub> mai lung (nordazepam, T<sub>1/2</sub> = 30-90)), decât cel al substanței active. Durată de acțiune lungă.

### DIAZEPAM

#### Fcin.:

- *Lipofilie înaltă*, cu o absorbție per os rapidă și practic completă; *atenție!* viteza absorbției crescută la asociere cu alcool. Concentrația plasmatică maximă se atinge la cca 1 oră (0,5-1,5 ore) de la administrare; *steady state* la 7 zile;
- Zona concentrațiilor plasmaticice eficiente pentru efectul tranchilizant se situează între 300-400 ng/ ml, iar cea pentru efectul anticonvulsivant are pragul la 600 ng/ ml; zona concentrațiilor toxice atinge 900-1000 ng/ ml;
- Legarea de proteinele plasmaticice este foarte înaltă (98,7 %);



- Distribuirea rapidă în creier, prin bariera hemato-encefalică, este urmată de redistribuirea în țesutul adipos. *Atenție! la obezi, posologia se stabilește în funcție de greutatea reală, numai în tratament de scurtă durată; în tratament de lungă durată este posibilă cumulara în țesutul adipos, cu efecte de supradozare;*
- Biodisponibilitatea diazepamului este scăzută, per os, datorită biotransformării masive la primul pasaj hepatic. Totuși dozele utilizate per os nu trebuie să fie crescute corespunzător efectului primului pasaj asupra substanței active, deoarece metaboliții formați sunt activi;
- Biotransformarea pe căile SOMH, la doi metaboliți activi și anume: dealkilare oxidativă la nordazepam (N-desmetildiazepam), cu  $T_{1/2}$  mai lung (30-90 ore) decât cel al diazepamului (15-60 ore) și 3-hidroxilare la oxazepam (3-hidroxidiazepam). Oxazepamul activ este glucuroconjugat la un metabolit final inactiv;
- *Timpul de înjumătățire* al diazepamului este crescut (de 2-5 ori) în cazurile în care biotransformarea hepatică este diminuată: *nou-născuți, vârstnici, insuficiență hepatică, consum de alcool; timpul de înjumătățire este mai scurt la fumători;*
- Eliminarea pe cale renală, în formă de metabolit glucuroconjugat. O parte se elimină pe cale biliară și participă la circuitul entero-hepatic, consecința fiind apariția celui de al doilea pic al concentrației plasmatică a diazepamului, la 6-12 ore de la administrare;
- *Variabilitatea farmacocinetică* interindividuală este mare și în consecință, *dozele trebuie individualizate foarte atent.*

#### **Fdin., Fter. și Fgraf.:**

- Acțiunea *anxiolitică intensă* este utilă în terapia sindromului anxios, sindromului psiho-neurovegetativ, anxietății din nevroze și psihoze, anxietății însoțite de insomnie. Dozele per os sunt: 10-30 mg/zi, în 2-3 prize, dintre care o priză seara la culcare; 5-10 mg/zi, la vârstnici.
- Acțiunea *miorelaxantă intensă* poate fi utilizată pentru combaterea contracturilor și stărilor spastice musculare, în doze per os de 10-30 mg/zi.
- Acțiunea *anticonvulsivantă* este indicată în stări convulsive de diferite cauze (tetanos etc) și în starea de rău epileptic. Dozele i.m sau i.v. lent, în status epilepticus, sunt: 0,150-0,250 mg/kg, repetat la 30-60 minute; în tetanos, doze mari de peste 200 mg zi.
- Efectul *sedativ - hipnoinductor* este indicat în hiposomnia din nevroze sau psihoze. Doza per os, seara la culcare este: 5-20 mg.
- În preanestezie este util pe cale i.v., în doză de 0,5 mg/kg

#### **Ftox. și Fepid.:**

##### **RA secundare:**

- *somnolență* cu incidență de 5% la adult și 10% la vârstnic ---> CI ambulator, la conducătorii auto;
- *incoordonare motorie* ---> CI majoră în miastenia gravis;
- deprimare respiratorie marcată, la injectarea rapidă pe cale i.v. ---> CI în insuficiența respiratorie acută.

*CI la mame ce alăptează. Atenție! interzis consumul de alcool.*

**Farmacodependență fizică** cu sindrom de abinență redus.

**RA teratogene:** fisuri labio-palatine ---> CI la gravide, în primul trimestru..

**Intoxicația acută** este rară, deoarece doza letală este mare și anume de peste 700 mg. Simptomatologia este de comă vigală. Tratamentul este simptomatic. Antidotul flumazenil (antagonist al benzodiazepinelor, pe situsurile benzodiazepinelor) este injectat 0,1 mg/ml, i.v. în bolus sau diluat în perfuzie.

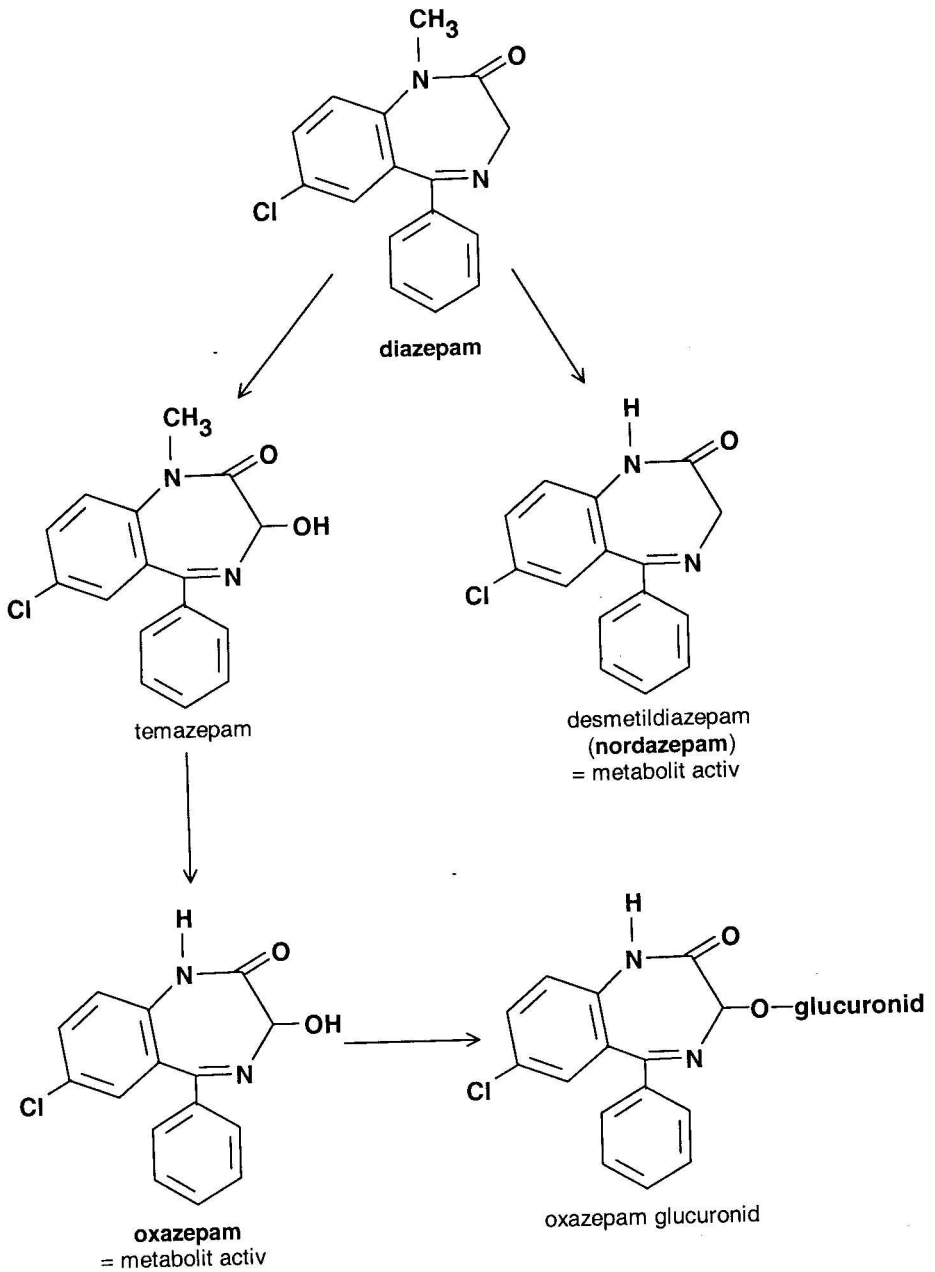


Fig. I.10. Căile de biotransformare și metaboliții activi ai diazepamului  
(după Mutschler E. și Derendorf H., 1995; modificat)

## CLORDIAZEPOXID

**Profil farmacologic** asemănător diazepamului, cu următoarele deosebiri:

- Absorbția per os mai lentă;
- Biotransformare la nordazepam (metabolit activ), prin intermediul demoxepamului (metabolit activ);
- $T_{1/2}$  este de 5-15 ore pentru substanța activă, iar pentru metaboliții activi este lung de 30-90 ore.
- RA au frecvență mai scăzută, somnolența având frecvența cea mai mare (3,9% la adult); la vârstnic, somnolența și miastenia sunt mai frecvente, comparativ cu adultul.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații ca:

- anxiolitic, per os, doze de 20-60 mg/ zi, repartizate în 2-4 prize; se poate crește până la 100 mg/zi; la vârstnic, doze mai scăzute (5-10 mg/zi); la copii (> 6 ani), doze de 5-10 mg/zi, crescute până la 20-30 mg/zi, în anxietatea severă; pe cale injectabilă, i.m sau i.v., 50-100 mg/1, maxim 600 mg zi;
- în preanestezie, se administrează cu o seară înainte, 50-100 mg per os și cu o oră înainte de anestezie, 100 mg i.m.

## MEDAZEPAM

**Profil farmacologic** asemănător diazepamului, cu următoarele deosebiri:

- Biotransformare la diazepam;
- $T_{1/2}$  este lung, atât pentru medazepam (25-55ore), cât și pentru metaboliții activi (30-90 ore);
- Anxiolitic de intensitate mai scăzută (gradul 2, în tabelul I.2)), comparativ cu diazepamul (gradul 5);
- *Efectele hipnotic- sedativ, miorelaxant și anticonvulsivant sunt foarte slabe* (gradul 1, în tabelul I.2.);
- RA au frecvență mai redusă; somnolența de intensitate redusă (*tranchilizant de zi*), este mai frecventă la vârstnici.

**Fter. și Fgraf.:** indicație ca anxiolitic, per os, 10 mg de 2-3 ori/zi.

## BROMAZEPAM

**Profilul farmacologic** asemănător diazepamului, *potența fiind mai mare.*

$T_{1/2}$  este mai mic, respectiv 10-20 ore pentru substanța activă și 20 ore pentru metabolitul activ.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație ca anxiolitic, sedativ- hipnotic și miorelaxant. Dozele anxiolitice sunt de 1,5-3 mg de 3 ori/zi. Dozele sedativ- hipnotice și miorelaxante sunt mai mari: 6-12 mg de 3 ori/zi.

## CLORAZEPAT

**Profilul farmacologic** asemănător diazepamului, cu următoarea deosebire:

este o *structură chimică inactivă*, ca atare; biotransformarea are loc în mediul acid gastric, prin decarboxilare la nordazepam activ, care se absoarbe rapid.

$T_{1/2}$  gastric al clorazepatului inactiv la nordazepam activ este de 2 ore, iar  $T_{1/2}$  al metabolitului activ nordazepam este de 30- 65 ore.

**Fter. și Fgraf.:** *clorazepat dipotasic*

Indicație ca anxiolitic și anticonvulsivant.

*Posologie:*

- Dozele anxiolitice la adult sunt de 10-30 mg/zi, administrate în câteva prize, per os și de 20-50 mg/zi, i.m și i.v. După 7 zile (când se atinge starea de echilibru), este suficientă o doză unică de întreținere, de 10 mg/zi. La copiii (peste 21/2 ani), numai în cazuri excepționale, 0,5 mg/kg/zi.

*Atenție!* durata tratamentului, max. 4-12 săptămâni.

- Ca anticonvulsivant, în tetanos, doze foarte mari, cu respirație asistată.

#### 4.2.7.2. Benzodiazepine tip oxazepam

**Str. chim.:** 3- hidroxi- 1,4- benzodiazepine.

**Reprezentanți:** oxazepam, lorazepam.

**Profil farmacocinetic:** biotransformare directă, la metaboliți glucuronizi inactivi; T1/2 scurt; durată de acțiune scurtă.

#### OXAZEPAM

**Fcin.:** biotransformare direct la metabolit glucuroconjugat, inactiv; viteza de biotransformare nu scade la vârstnici și în insuficiență renală.

T1/2 și durata de acțiune sunt scurte (T1/2 = 4-10 ore).

**Ftox. și Fepid.:** RA cea mai comună este somnolența.

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Indicații ca anxiolitic și sedativ- hipnotic. Dozele eficace sunt: 30-120 mg/zi, în 3- 4 prize.

#### LORAZEPAM

**Profil farmacologic:** similar oxazepamului, dar cu *avantajul unei potențe mai înalte*. T1/2 al substanței active este de 10-20 ore.

Doza habituală est de 30-120 mg/zi, administrată în 3-4 prize.

#### 4.2.7.3. Benzodiazepine tip alprazolam

**Structură chimică:** 1,2- triazol- 1,4- benzodiazepine.

**Reprezentanți:** alprazolam, triazolam.

**Profil farmacocinetic:** biotransformare la un metabolit activ alfa-hidroxilat. T1/2 și durata de acțiune scurte până la medii.

#### ALPRAZOLAM

**Fcin.:** absorbție per os, rapidă și completă; biotransformare hepatică, prin hidroxilare, la alfa- hidroxialprazolam, parțial activ.

T1/2 de 10- 15 ore, atât pentru substanța activă cât și pentru metabolitul parțial activ.

**Fdin.:**

Este anxiolitic, cu latență și durată de acțiune relativ scurte.

*Nu are efect sedativ-hipnotic.*

**Avantaj!** Are efect *antidepresiv*, echivalent aminelor tricyclice, dar cu răspuns clinic mai rapid.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: depresia anxioasă, atacul de panică.

*Potența este mare.* Dozele anxiolitice sunt de 0,25-0,50 mg de 3 ori/zi. Pot fi crescute treptat până la 3-4 mg/ zi. În atacul de panică și în depresie, se poate atinge doza de 10 mg/zi.

**Ftox. și Fepid.:**

**Atenție!** *sindrom de sevraj sever*, la întreruperea bruscă a unui tratament prelungit, datorită duratei scurte de acțiune.

#### 4.2.7.4. Benzodiazepine tip tofisopam

**Structură chimică:** 2,3- benzodiazepine.

**Reprezentanți:** tofisopam.

**Profil farmacocintic:** biotransformare la metaboliți inactivi.  $T_{1/2}$  și durata de acțiune scurte.

#### TOFISOPAM

**Fcin.:** absorbție per os, rapidă și completă; biotransformare hepatică, la metaboliți inactivi;  $T_{1/2}$  este de cca 8 ore.

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Este anxiolitic, cu latență și durată, scurte..

*Nu are efect hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant. De elecție în anxietate la miastenici și miopatici.*

Indicat ca anxiolitic, per os, în doze de 50 mg de 3 ori/zi.

**Ftox.:** induce uneori somnolență.

#### 4.3. TRANCHILIZANTE AGONIȘTI 5- HT<sub>1A</sub>

**Str. chim.:** azaspirodecandione.

**Reprezentanți:** buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona.,

**Mecanism de acțiune, indirect:** *agonist al receptorilor 5- HT<sub>1A</sub> pre-sinaptici*, cu diminuarea eliberării și favorizarea recaptării serotoninei.

**Profil farmacodinamic:** *selectiv anxiolitic* (imprimat de mecanismul de acțiune); absente acțiunile adiacente cunoscute la benzodiazepine și anume: sedativ- hipnotică, miorelaxantă și anticonvulsivantă.

*Efectul se instalează lent*, după un tratament de peste o săptămână (datorită mecanismului indirect de acțiune).

#### BUSPIRONA

**Str. chim.:** azaspirodecandionă.

**Mecanism de acțiune indirect:** agonist 5- HT<sub>1A</sub> presinaptic.

**Fcin.:**

- Bd per os, mică, datorită biotransformării la nivelul primului pasaj hepatic; un metabolit este activ;

- eliminare renală și digestivă.

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Anxiolitic util în *anxietatea cronică*, datorită instalării lente a efectului (zile- săptămâni). Este ineficace în atacurile de panică.

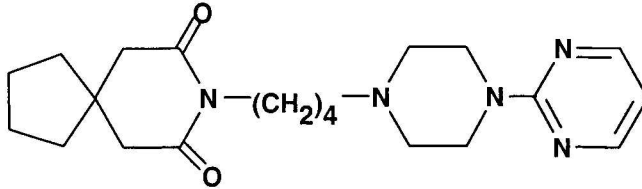
Tratamentul per os se începe cu doze mici, de 5 mg de 1-3 ori/zi, care sunt crescute treptat, la 2-3 zile, până la dozele uzuale de 20-30 mg/ zi, administrate în 2- 3 prize. **Doza maximă este de 60 mg/zi.**

**Ftox. și Fepid.:**

Sedarea este slabă; potențarea deprimării SNC la asociere cu alcool este mai puțin gravă, comparativ cu benzodiazepinele.

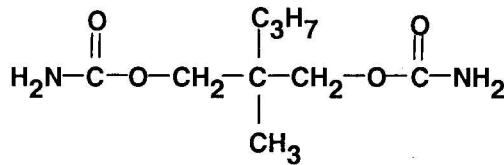
RA relativ frecvente sunt: amețeli, cefalee, stare de excitație, greață.

azaspirodecandione



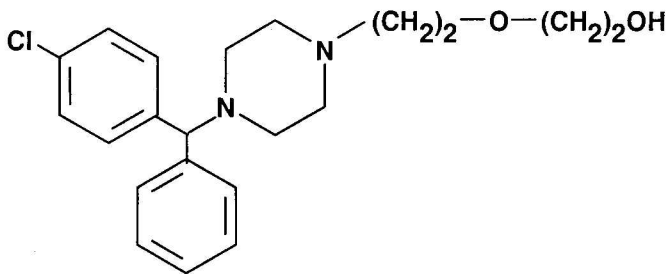
*Buspirona*

propandioli dicarbamați



*Meproamat*

difenilmetani



*Hidroxizina*

Fig. I.11. Tranchilizante cu diverse structuri chimice

## 4.4. ALTE TRANCHILIZANTE

### HIDROXIZIN

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

Acțiuni farmacodinamice proprii:

- antispastică (musculotropă și anticolinergică), utilă în manifestările psihosomatice cu localizare digestivă;
- antihistaminică H-1 și antiserotoninică, cu efect antiemetic.

*Posologie:* p.o., la adult, 25 mg de 1-3 ori / zi și la copil sub 8 ani, 12,5 – 25 mg /zi, în 1-3 prize.

## MEPROBAMAT

**Fdin. și Ftox.:***Atenție!*

- efect miorelaxant intens ----> efect secundar: miastenie; CI: miastenia gravis;
- potențarea deprimării SNC până la comă, produsă de alcool în cantitate mare; CI: asocierea;
- CI: copii sub 3 ani;
- Supradozarea poate provoca hTA severă, deprimare respiratorie și moarte.

**Fter. și Fgraf.:**

*Posologie:* p.o.: la adult, 400-1200 mg/zi; la copii de 3-15 ani, 100 – 400 mg /zi.

## 5. NEUROLEPTICE (ANTIPSIHOTICE)

### 5.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE SI FARMACOLOGICE

#### 5.1.1. Baze fiziopatologice

##### 5.1.1.1. Psihoze

**Psihozele** (schizofrenia, paranoia, mania) sunt tulburări de ordin calitativ ale proceselor psihice. Bolnavul nu este conștient de boala sa.

*Clasificarea psihozelor:*

- schizofrenii (forme: dezorganizată, catatonică, paranoidă, nediferențiată, reziduală);
- tulburări paranoide (iluzionale: simptomele predominante sunt iluziile de persecuție);
- tulburări schizofreniforme (similare cu schizofrenia simptomatologic, dar de durată mai scurtă);
- tulburări schizoafective;
- psihozele vârstelor înaintate (pe fond de anomalii cerebrale instalate la vârste de peste 60 de ani);
- psihoze atipice;
- tulburări psihotice reactive, de scurtă durată (durata mai puțin de o săptămână; consecință a stresului psihologic).

În etiologia psihozelor, respectiv a schizofreniei, sunt implicate:

- hiperactivitatea transmisiei dopaminergice, în special din sistemul frontal mezocortical și mezolimbic, mediată de creșterea densității receptorilor  $D_2$  și asociată cu simptomele pozitive ale schizofreniei (excitație psihomotorie, tulburări de gândire, halucinații, delir);
- hiperactivitatea transmisiei serotoninergice, în sistemul motor mezolimbic, mediată de receptorii  $5-HT_{2A}$  și asociată cu simptomele negative ale schizofreniei (apatie, izolare, lentoare în vorbire).

În etiologia psihozelor paranoice are implicație: hiperactivitatea dopaminergică.

##### 5.1.1.2. Baze neurochimice

În fiziopatogenia psihozelor sunt incriminate hiperfuncțiile: dopaminergică și serotoninergică.

**Transmisia dopaminergică:**

Neuromediatorul chimic: dopamina (DA);

Familiiile receptorilor dopaminergici se diferențiază funcție de sistemul efector:

- familia  $D_1$  cuplată la AC, pozitiv prin proteina Gs (receptori post-sinaptici:  $D_1$ ,  $D_5$ );
- familia  $D_2$  cuplată la AC, negativ prin proteina Gi (receptori post și pre-sinaptici:  $D_2$ ,  $D_3$  și  $D_4$ ).

*Familia  $D_1$*  stimulează adenilatciclaza (AC), crește concentrația intracelulară de AMPc,  $Ca^{2+}$ .

*Familia  $D_2$*  inhibă adenilatciclaza (AC), scade concentrația intracelulară de AMPc, diminuează curenții de  $Ca^{2+}$  dependenți de voltaj și amplifică curenții de  $K^+$ .

Afinitatea și respectiv potența dopaminei sunt mai mari pentru receptorii  $D_2$  (conc. nanomolare), decât pentru  $D_1$  (conc. micromolare).

*Distribuția receptorilor dopaminergici  $D_1$ -  $D_5$ , în creier:*

$D_1$ : neocortex, striatum;  $D_5$ : hippocampus, hipotalamus;  $D_2$ : striatum, SNpc (substanța nigra pars compacta), glanda pituitară;  $D_3$ : nucleul accumbens, tuberculul olfactiv, hipotalamus;  $D_4$ : cortexul frontal, medulla, creierul mijlociu.

*Agoniști medicamentoși selectivi pentru  $D_2$  sunt:*

- apomorfina (emetic);
- dopamina, bromocriptina (antiparkinsoniene).

*Antagoniștii medicamentoși selectivi pentru  $D_2$  sunt:*

- sulpirid (neuroleptic);
- metoclopramid (antiemetic și propulsiv gastric).

Unii agoniști nemedicamentoși produc halucinații: ex. LSD (dietilamida acidului lisergic) (agonist  $D_2$ );

**Transmisia serotoninergică:**

- Neuromediatorul chimic: serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT);
- Receptorii: 5-HT<sub>1-7</sub>.

*Receptorii 5-HT<sub>2A</sub> sunt implicați în tulburările psihomotorii.*

## 5.1.2. Clasificare

**a) În funcție de structura chimică:**

- fenotiazine (clorpromazina, trifluopromazina, levomepromazina, clorproetazina; tioridazina, pipotiazina, periciazina, perimetazina; proclorperazina, flufenazina, trifluoperazina, tioproperazina, perfenazina) (punctul 5.2);
- azafenotiazine (protipendil);
- tioxantene (clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol, tiotixen);
- butirofenone (haloperidol, benzperidol, trifluoperidol, droperidol);
- difenilbutilpiperidine (pimozid, fluspirilen, penfluridol);
- benzamide (sulpirid, tiaprid, amisulprid);
- dibenzazepine: dibenzodiazepine, dibenzoxazepine, dibenzotiazepina (clozapina; olanzapina, loxapina; clotiapina);
- benzizoxazoli (risperidon);
- indoli: oxipertina, molindona;
- alcaloizi din Rauwolfia: reserpina;

*Structuri depôt* (depozit, cu acțiune prelungită) sunt esteri ai neurolepticelor cu oxidril alcoolice în lanțul lateral:

- flufenazin decanoat (3 - 4 săptămâni); flufenazin oenantat (2 săptămâni);
- pipotiazin palmitat (4 săptămâni); pipotiazin undecilenat (2 săptămâni);



- flupentixol decanoat (3 - 4 săptămâni);
- haloperidol decanoat (4 săptămâni).

**b) În funcție de mecanismul de acțiune:**

- *depletirea depozitelor de catecolamine* (DA, NA, ADR): reserpina;
- *antagoniști predominant dopaminergici*  $D_2$ : neurolepticele clasice, tip: sulpirid (antagonist selectiv,  $D_2$ ); haloperidol; pimozid; flupentixol; clorpromazina;
- *antagoniști predominant serotoninergici* 5-HT 2A (*raport anti 5-HT 2 / D 2 > 10*): neurolepticele moderne (atipice); ex. riperidona (antagonist 5-HT 2 / D 2, în raportul antipsihotic optim 25:1) clozapina (antagonist 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>).

**c) În funcție de profilul farmacodinamic și utilitatea farmacoterapeutică:**

- *Neuroleptice sedative*: fenotiazinele aminoalchilice (ex. levomepromazina, clorpromazina) și piperidilalchilice (tioridazina), precum și tioxantenele aminoalchilice (clorpro-tixen):
  - au efect sedativ și anxiolitic intens; produc somnolență;
  - au acțiune antipsihotică (antihalucinantă și antimaniacală) mai slabă;
  - sunt indicate în stări de agitație psihomotorie acută.
- *Neuroleptice "incisive"*, dezinhibitorii: benzamide (ex. sulpirid); butirofenone (ex. haloperidol); difenilbutilpiperidine (pimozid); fenotiazine piperazinilalchilice (flufenazina); tioxantene piperazinilalchilice (tiotixen):
  - au efect sedativ slab;
  - au efect antipsihotic intens, asupra simptomelor pozitive "floride" ale schizofreniei (halucinații, delir) și în sindromul maniacal;
  - au efect și asupra simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, akinezie, indiferența afectivă, autism);
  - se încadrează în grupa neurolepticelor polivalente farmacoterapeutic (au efect atât asupra simptomelor pozitive, cât și asupra celor negative).

### 5.1.3. Definiție

Neurolepticele fac parte din grupa psiholeptice, alături de tranchilizante (sunt denumite și tranchilizante majore). Efectul neuroleptic se manifestă prin *trei tipuri de acțiuni*:

- acțiuni psiho-fiziologice (= acțiune tranchilizantă majoră);
- acțiuni clinice, antipsihotice;
- acțiuni neurologice.

Aceste trei tipuri de acțiuni diferă ca intensitate, funcție de structura chimică și mecanismul de acțiune. Acțiunile neurologice sunt practic absente la antipsihoticele moderne, cu mecanism antagonist predominant 5-HT<sub>2</sub>.

### 5.1.4. Farmacocinetică

**Profil farmacocinetic general:**

- per os, absorbție variabilă, cu o variabilitate mare a concentrațiilor plasmatice;
- se leagă de proteinele plasmatice;
- biotransformare la nivelul SOMH;
- volum de distribuție mare;
- difuziune ușoară în creier;
- relația dintre concentrația plasmatică și efectul clinic prezintă variabilitate înaltă.

### 5.1.5. Farmacodinamie

Acțiunile neurolepticelor sunt:

- acțiunea neuroleptică;
- alte acțiuni, proprii diferitelor structuri.

#### 5.1.5.1. Acțiunea neuroleptică

Este caracterizată prin trei tipuri de acțiuni:

a) **Acțiuni psiho-fiziologice** (utile în terapeutică):

- scad tonusul bazal al SNC;
- nu modifică facultățile intelectuale, dar încetinesc cursul gândirii;
- au *efect tranchilizant major* (scad tensiunea nervoasă, calmează hiperexcitabilitatea; suprimă anxietatea; produc neutralitate afectivă și emoțională);
- au efect hipnogen (hipnoinductor) și produc somnolență la dozele mari, dar ușor reversibilă; efectul hipnogen este intens la neurolepticele sedative; efectul hipnogen este de intensitate invers proporțională cu efectul antipsihotic;
- au efecte de echilibrare psiho-motorie (scad inițiativa motorie, agitația și agresivitatea);
- *acțiune anti-amfetaminică* (antagonizează efectul stimulator central al amfetaminei); *eficacitatea neuroleptică antipsihotică pare a fi corelată cu acțiunea anti-amfetaminică*.

Amfetamina favorizează eliberarea dopaminei în creier și poate induce la om un sindrom comportamental similar unui episod acut de schizofrenie.

b) **Acțiuni clinice antipsihotice** (utile în terapeutică):

- acțiune antipsihotică, în psihoze acute și cronice;
- acțiunea antipsihotică a diferitelor grupe de neuroleptice este în general selectivă asupra unor anumite "simptome psihice-țintă".

c) **Acțiuni neurologice** (nedorite în terapeutică):

- *sindrom neurologic extrapiramidal*, cu manifestare clinică de tip sindrom Parkinson; iar experimental la animale de experiență, cu stare cataleptică.
- *akatzie; diskinezie*.

Mecanismul acțiunilor neurologice extrapiramidale: antagonism  $D_2$  extins, în ganglionii bazali, substanța nigro-striatală.

#### 5.1.5.2. Mecanismele acțiunii neuroleptice

Sunt:

- *depletirea catecolaminelor* (dopamină, noradrenalină, adrenalină); ex. reserpina;
- *antagonism predominant dopaminergic*, pe receptorii  $D_2$  și  $D_1$ , într-un raport supraunitar sau cel puțin unitar; acțiunea antipsihotică este corelată cu blocajul  $D_2$ , la nivelul căilor dopaminergice mezocorticale și mezolimbice, în cazul neurolepticelor clasice (*tipice*) (tabelul I.3);
- *antagonism predominant serotoninergic*, pe receptorii 5-HT<sub>2</sub>; ex. Risperidon, clozapina; acțiunea antipsihotică este corelată cu blocajul 5-HT<sub>2</sub>, în cazul neurolepticelor noi (*atipice*) (tabelul I.3).

**Corelația mecanism - "simptome țintă":**

- *Antagoniștii predominant  $D_2$*  acționează predominant pe *simptomele pozitive "floride"* ale schizofreniei (halucinații, delir); ex. sulpirid (antagonist selectiv  $D_2$ ), butirofenone, fenotiazine piperazinilalchilice (neuroleptice antiprodutive);

- *Antagoniștii predominant 5-HT<sub>2A</sub>* acționează predominant pe *simptomele negative* ale schizofreniei (apatie, izolare, greutate în vorbire); ex. risperidon (5-HT 2 / D 2 = 25:1) (neuroleptice antideficitare).

Majoritatea neurolepticelor atât tipice (antagoniști predominant D2), cât și atipice (antagoniști predominant 5-HT<sub>2A</sub>) au afinitate și pentru alți receptori din cadrul familiei de receptori dopaminergici D2 și anume pentru receptorii D4 (tabelul I.3).

Ordinea descrescătoare a afinității și potenței majorității neurolepticelor tipice și atipice, pentru receptorii dopaminergici, este următoarea: D2 > D4 > D1. Excepție fac dibenzazepinele, care schimbă ordinea, și anume: olanzapina și loxapina (D4 > D2 > D1), iar clozapina (D4 > D1 > D2).

TABELUL I.3.

**Afinitatea și potența\* antagonistă a neurolepticelor tipice și atipice, la nivelul receptorilor implicați în efectul neuroleptic**  
(datele după Roth și colab., 1995, Seeger și colab., 1995, Schotte și colab., 1996, Richelson E., 1999, 2000; cit. Baldessarini R.J. și Tarazi F.L., 2001; modificat).

Neuroleptice	D2	D4	D1	5-HT <sub>2A</sub>	Raportul potențelor**		
					D2 / D1	D2 / D4	D2 / 5-HT <sub>2A</sub>
<b>TIPICE</b>							
Clorpromazina	19.0	12.30	56.0	1.40	2.94	0.64	0.07
Tioridazina	2.30	12.0	22	41.0	9.56	5.21	17.82
Flufenazina	0.80	9.30	15	19.0	18.75	11.62	23.75
Haloperidol	4.00	10.3	45.0	36.0	11.25	2.57	9.0
Pimozid	2.50	30.0	-	13.0	-	12.0	5.20
Sulpirid	7.40	52.0	≥ 1000	≥ 1000	135.13	7.02	135.13
<b>ATIPICE</b>							
Clozapina	180	9.60	38	1.60	0.21	0.05	0.008
Risperidon	3.30	16.6	750	0.16	227.2	5.03	0.04

\* Potența este exprimată în valorile Ki (nM) determinate prin competiția cu radioliganzii, pentru legarea de receptori. O valoare Ki mică exprimă o potență mare.

\*\* Raportul supraunitar evidențiază o afinitate și potență ridicată pentru receptorul D2 luat ca referință. Un raport subunitar evidențiază o afinitate și potență ridicată pentru receptorul luat pentru comparație.

### 5.1.5.3. Alte acțiuni ale neurolepticelor

Sunt acțiuni proprii diferitelor structuri (antiemetică, sedativă, vegetative, endocrine, etc.). Astfel:

- Acțiune antiemetică, prin blocarea receptorilor D2, din zona bulbară chemoreceptoare declanșatoare (ZCD), au toate neurolepticele clasice tipice (cu excepția tioridazinei); ex. proclorperazina.
- Acțiune sedativă; exemple: reserpina (depletirea catecolaminelor), levomepromazina clorpromazina, tioridazina, clorprotixen, clozapina (blocarea receptorilor alfa-1 din substanța reticulată activatoare bulbară);
- Acțiune asupra pragului convulsivant, în sens anticonvulsivant sau invers convulsivant;
- Acțiune alfa-1 adrenolitică centrală (bulb, hipotalamus) și periferică (arteriole periferice), cu hTA posturală și hipotermie; ex. clorpromazina, tioridazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidon;
- Acțiune antimuscarinică, cu hiposalivație, constipație, dificultăți în micțiune, tulburări de vedere; acțiunea antimuscarinică diminuează efectul nedorit extrapiramidal (datorat unei dominanțe funcționale colinergice, consecutive blocajului dopaminergic produs de neuroleptice); ex. tioridazina, clorpromazina, olanzapina, clozapina;

- f) - Acțiune antihistaminică H1; ex. prometazina, clorpromazina, clozapina, olanzapina;
- g) - Acțiune de creștere a eliberării prolactinei prin blocarea receptorilor D2 din hipofiză, cu hiperprolactinemie;
- h) - Acțiune hipotermizantă, prin alterarea mecanismelor termoreglatoare, în hipotalamus.

## 5.1.6. Farmacotoxicologie

R.A sunt de tip:

- obișnuință și dependență fizică;
- efecte secundare.

**Obișnuința** apare numai pentru efectul sedativ - hipnogen.

**Dependența fizică** se manifestă prin sindrom de abstenență (caracterizat prin insomnie și diskinezii de tip coreiform), numai după întreruperea unui tratament lung, cu doze mari de neuroleptice puternice.

**RA de tip efecte secundare** sunt de două categorii:

- *efecte neurologice*, de tip extrapiramidal (comune tuturor neurolepticelor clasice, predominant antagoniști dopaminergici); sunt numite "efecte penibile" (Predescu, 1976), deoarece apariția lor este relativ obligatorie pentru atingerea eficacității terapeutice antipsihotice, cu aceste neuroleptice clasice;
- *efecte psihice, vegetative, endocrine* și alte efecte secundare (specifice fiecărei grupe chimice).

### 5.1.6.1. Efectele neurologice

Sunt caracteristice neurolepticelor clasice, antagoniști predominant dopaminergici.

Mecanismul apariției constă în: dominanța funcțională la nivel nigro-striat, a neuronilor colinergici, deoarece aceștia nu mai sunt modulați de cei dopaminergici care sunt blocați intens de neurolepticele clasice.

#### a) **Sindromul parkinsonian**

Constă în: *hipertonie, hipokinezie și hiperkinezie (tremor)*.

Apare după administrare prelungită, mai ales a neurolepticelor clasice dezinhibitoare; ex. butirofenone, fenotiazine piperazinilalchilice (tioproperazina, flufenazina), reserpină.

Este corelat cu acțiunea antipsihotică a acestor neuroleptice clasice. În acest sens s-a emis noțiunea de "*prag neuroleptic*": "doza prag" a eficacității antipsihotice coincide cu doza la care apar primele tulburări motorii fine (deformarea scrisului).

Intensitatea sindromului parkinsonian depinde de selectivitatea pentru receptorii dopaminergici; crește cu creșterea intensității acțiunii antipsihotice și cu scăderea acțiunii sedative, fiind:

- frecvent și intens, la neurolepticele clasice dezinhibitoare (ex: fenotiazine piperazinilalchilice și butirofenone);
- mai slab și mai puțin frecvent, la neurolepticele clasice sedative (ex. fenotiazine aminoalchilice și piperidilalchilice);
- practic absent, la neurolepticele moderne (atipice) antagoniști predominant sau pronunțat 5-HT<sub>2</sub> (benzoxazoli ca risperidon și dibenzazepine ca olanzapina și clozapina).

#### b) **Akatizia** (gr. a + kathizein = a sta jos)

Apare în primele săptămâni.

Este o formă de tulburare extrapiramidală, manifestată prin *hiperkinezie*:

- bolnavul are o neliniște subiectivă, cu nevoie de mișcare și nu poate sta liniștit, în poziție așezat sau culcat;
- silit la aceste poziții, prezintă mișcări ale picioarelor, constante și necontrolabile conștient.

**c) Diskinezii (Dislepsi)**

Apar în primele zile de administrare.

Se manifestă sub formă de :

- contracturi musculare regionale (mai frecvente la fenotiazine halogenate sau piperazinil-alchilice)
- mișcări involuntare ale gurii, limbii, gâtului; crize oculogire; rigiditatea mușchilor trunchiului și extremităților (la butirofenone).

Diskinezii tardive pot să apară după ani de tratament și sunt ireversibile; la fel și "sindromul de iepure" (tremor perioral), care este o manifestare tardivă de sindrom parkinsonian.

**d) Sindromul neuroleptic malign**

Se manifestă la supradozare, prin:

- rigiditate musculară, catatonie, stare cataleptică;
- hipertermie, transpirație cu deshidratare;
- mortalitate ridicată (> 10%).

Impune: oprirea neurolepticului; tratament cu miorelaxante (dantrolen, etc) și agoniști dopaminergici (bromocriptină, etc)

**Farmacoterapia R.A. neurologice ale neurolepticelor**

(după Baldessarini R. J., Tarazi F. J., 2001)

a) Antiparkinsoniene anticolinergice, în caz de:

- sindrom parkinsonian (rigiditate, hipokinezie, tremor), cu risc maxim la 5-30 zile;
- distonii acute (spasme ale mușchilor limbii, feței, gâtului, spatelui), cu risc maxim la 1-5 zile;
- tremor peri-oral ("sindromul botului de iepure"), cu risc maxim după luni-ani.

b) Antiparkinsoniene anticolinergice sau benzodiazepine, beta-adrenolitice în caz de:

- acatizie (neliniște motorie), cu risc maxim la 5-60 zile.

c) Prevenție (!), deoarece farmacoterapia este nesatisfăcătoare, în caz de:

- diskinezie tardivă (diskinezie oro-facială, choreo-athetoză generalizată), cu risc maxim după luni-ani.

Atenție! Se agravează la oprirea tratamentului.

**Farmacoterapia sindromului neuroleptic malign**

Este un sindrom de supradozare (catatonie, stupoare, febră, TA instabilă, mioglobinemie), cu risc maxim la săptămâni și posibil letal.

Atenție! Poate persista un număr de zile după oprirea tratamentului.

Terapie:

- oprirea imediată a neurolepticului;
- dantrolen (ca miorelaxant);
- bromocriptină (agonist dopaminergic D2 ce reechilibrează hipofuncția dopaminergică instalată prin supradozarea blocajului receptorilor dopaminergici).

**5.1.6.2. Efecte psihice**

- stare de excitație trecătoare spontan, în primele două săptămâni ("*fază turbulentă*" sau "reacție paradoxală");
- stări delirante, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării; mai frecvente la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative (clorprotixen, tioridazină, clorpromazină);
- sindrom depresiv, cu tendință la sinucidere, la tratament cu reserpină și neuroleptice incisive.

### 5.1.6.3. Efecte vegetative

- *simpatolitice*: de tip alfa-1 adrenolitic (fenotiazine aminoalchilice și piperidilalchilice; butirofenone, dibenzodiazepine, benzisoxazoli) sau neurosimpatolitic (reserpina); manifestate prin somnolență, bradicardie, hTA;
- *antimuscarinice* vagolitice (fenotiazine aminoalchilice și piperidilalchilice, dibenzodiazepine); manifestate prin tahicardie, hiposalivație, constipație.

### 5.1.6.4. Efecte endocrine

Tulburări ale funcțiilor sexuale (consecință a hiperprolactinemiei):

- feminine: creșterea secreției de prolactină, cu modificarea ciclului menstrual, amenoree, galactoree, frigiditate;
- masculine: ginecomastie, scăderea libidoului.

### 5.1.6.5. Alte efecte adverse

- reacții alergice manifestate prin fotoalergii sau agranulocitoză, produse de către fenotiazine;
- efecte toxice hepatice, la fenotiazine (în special clorpromazină);
- reacții locale (infiltrat, tromboză, embolism), la administrare injectabilă, mai ales a levomepromazinei (se preferă calea per os).

Tabelul I. 4

Profilul farmacoterapeutic și farmacotoxicologic al neurolepticelor tipice  
(după Goodman-Gilman's, 2001; Stroescu V., 2001; modificat)

Grupa chimică	Neurolepticul	Efect antipsihotic *			Reacții adverse *		
		anti-halucinator	anti-maniacal	anti-autistic	Efect sedativ psihomotor	Tulburări motorii extra-piramidale	Efecte vegetativolitice
Fenotiazine	Clorpromazină	2	1	1	3	1	3
	Levomepromazină	1	2	0	5	1	4
	Tioridazină	1	1	0	3	1	3
	Pipotiazină	1	2	4	1	4	1
	Trifluoperazină	3	4	2	1	4	1
	Flufenazină	4	4	2	1	4	1
Butirofenone	Haloperidol	5	5	3	1	4	1
Difenilbutil-piperidine	Pimozid	4	3	3	1	3	1
Benzamide	Sulpirid	3	0	5	1	2	1

\* Intensitatea efectului este prezentată în grade de la 0 (efect nul) la 5 (efect foarte puternic).

### 5.1.7. Farmacoterapie și farmacografie

#### Indicații:

- ca neuroleptice, în *psihoze* (schizofrenie, paranoia, manie, stări maniaco-depresive);
- ca tranchilizante, la doze mici, în practica nepsihiatrică, pentru indicațiile tranchilizanțelor;

- asociate cu antidepresive, în stările maniaco-depresive;
- ca *antivomitive*, în grețuri și vomă intense (fenotiazine piperazinilalchilice);
- în anesteziologie: tehnica de anestezie potențată (fenotiazinele sedative); neurolept-analgezia (droperidol).

### Clasificarea farmacoterapeutică a neurolepticelor:

- *Sedative*;

- *Incisive, dezinhibitorii*.

### Criterii de alegere a neurolepticelor în psihoze:

- Neurolepticele sedative, în stări psihotice sau nepsihotice, manifestate acut cu excitație psihomotorie, tensiune emoțională și anxietate; preferabil, o singură doză seara;
- Neurolepticele incisive, dezinhibitorii, de elecție în tratamentul simptomelor pozitive ale schizofreniei (tulburări de gândire, halucinații, ideație delirantă) și în sindromul maniacal. Face excepție sulpirid, care nu este eficace ca antimaniacal, în schimb este foarte eficace ca antiautistic;
- Neurolepticele moderne, antagoniste 5-HT<sub>2</sub>, de elecție în tratamentul simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, apragmatism, autism).
- Neurolepticele depôt și retard, în psihozele cronice.

### Avantajele neurolepticelor depôt (esteri) și retard (forme farmaceutice):

- asigurarea continuității tratamentului, în ambulatoriu ;
- doza globală este redusă și sunt diminuate RA.

### Terapia de întreținere:

Se instituie la pacienții care au prezentat episoade acute de schizofrenie și anume:

- după un episod, terapie de întreținere timp de un an;
- după două sau mai multe episoade, terapie de întreținere timp de minim 5 ani sau cu durată nelimitată.

**Posologia** neurolepticelor este în corelație cu *potența*.

Corelația între potența clinică relativă (Po<sub>r</sub>) și posologia uzuală p.o. (mg/zi), luând ca referință clorpromazina cu potența = 1 și posologia între 100-800 mg/zi:

- Potență mică (1-5), cu posologie între limitele de 50 – 800 mg/zi (clorpromazina, tioridazina, clorprotixen, clozapina);
- Potență medie (5-10), cu posologie între limitele de 30 – 150 mg/zi (molindona, loxapina);
- Potență mare (10-50), cu posologie între limitele de 5 – 20 mg/zi (trifluoperazina, flufenazina, tiotixen, haloperidol, olanzapina).
- Potență foarte mare (100), cu posologie între limitele de 2 – 10 mg/zi (pimozid, risperidon)

## 5.1.8. Farmacoepidemiologie

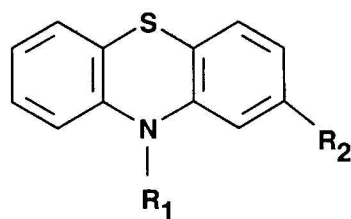
CI: Parkinsonism, epilepsie.

## 5.2. NEUROLEPTICE FENOTIAZINICE

### 5.2.1. Relații structură chimică- profil farmacologic

Neurolepticele fenotiazinice prezintă:

- nucleul de fenotiazină (dibenzo-1,4-tiazină);
- radicali în pozițiile 2 și 10;



Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>Derivați aminoalchilici</b>		
<i>Clorpromazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
<i>Triflupromazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CF}_3$
<i>Levomepromazina</i>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{OCH}_3$
<b>Derivați piperidilalchilici</b>		
<i>Tioridazina</i>	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{piperidine}$	$-\text{SCH}_3$
<i>Periciazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperidine}-\text{OH}$	$-\text{CN}$
<b>Derivați piperazinilalchilici</b>		
<i>Proclorperazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperazine}-\text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{Cl}$
<i>Trifluperazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperazine}-\text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$
<i>Tiopropoperazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperazine}-\text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<i>Flufenazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperazine}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CF}_3$
<i>Perfenazina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-\text{piperazine}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{Cl}$

Fig. I.12. Structurile chimice ale unor neuroleptice fenotiazine



**Radicalii din poziția 10:**

- au catena dreaptă (ex. clorpromazina) sau ramificată (ex. levomepromazina);
- au obligatoriu un atom de azot, la distanță de trei atomi de carbon, față de azotul din 10 (distanța de doi atomi de carbon este caracteristică pentru fenotiazinele antihistaminice);
- azotul poate fi terminal terțiar sau poate face parte dintr-un heterociclu (piperidinic, piperazinic).

**Radicalii din poziția 2:**

- sunt "farmacofori", influențând intensitatea acțiunii;
- pot fi Cl, Br, CF<sub>3</sub>, metoxi;
- radicalul trifluormetil (CF<sub>3</sub>) induce intensitatea cea mai mare de acțiune neuroleptică antipsihotică, dar și de efecte nedorite extrapiramidale.

**Clasificarea fenotiazinelor neuroleptice, funcție de radicalii din poziția 10:**

- aminoalchilice, cu lanț alifatic neramificat (ex. clorpromazina, clorproetazina, trifluorpromazina) și cu lanț alifatic ramificat (ex. levomepromazina);
- piperidilalchilice (ex. tioridazina, pipotiazina, periciazina, perimetazină);
- piperazinilalchilice (ex. proclorperazina, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, tioproperazina).

## 5.2.2. Farmacodinamie

Tipuri de acțiuni farmacodinamice:

- acțiune neuroleptică, cu componentă sedativă (derivații aminoalchilici și piperidilalchilici) sau dezinhibitoare (derivații piperazinilalchilici);
- acțiune antiemetică (prin deprimarea zonei receptoare din bulb);
- acțiune hipotermizantă (prin deprimarea centrului termoregulator);
- efecte nedorite neurologice (derivații piperazinilalchilici);
- acțiuni vegetative simpatoolitice și parasimpatoolitice;
- alte acțiuni proprii: anticonvulsivantă, analgezică, anestezică locală, antifibrilantă, antihistaminică.

Intensitatea acestor acțiuni diferă, funcție de subgrupa chimică.

## 5.2.3. Farmacoterapie

Indicații funcție de profilul farmacologic al fiecărei subgrupe chimice.

**A. Fenotiazine aminoalchilice** (tip: clorpromazină și levomepromazină)

**Profil farmacologic:**

- *efect sedativ*, hipnogen și deprimant psihomotor pronunțat (mai intens la levomepromazină);
- efect antipsihotic moderat;
- *efecte vegetative* evidente alfa-1 adrenolitice și antimuscarinice (mai intense la levomepromazină);
- sindrom extrapiramidal slab, numai la administrare prelungită.

**Indicații:**

- stări de excitație și agitație psihomotorie acută, psihotică sau nu;
- preanestezie și anestezie potențată.

**B. Fenotiazine piperidilalchilice** (*tip: tioridazină și pipotiazină*)**Profil farmacologic:**

- efect sedativ, hipnoinductor moderat (tioridazina) și slab (pipotiazina);
- efect antipsihotic modest; efect antiautistic intens, la pipotiazină;
- efect anticolinergic puternic (tioridazina) și slab (pipotiazina);
- sindrom extrapiramidal redus.

**Indicații:**

- agitație;
- depresie anxioasă; ca adjuvante ale antidepresivelor;
- autism (pipotiazina).

**C. Fenotiazine piperazinilalchilice** (*tip: proclorperazină și flufenazină*)**Profil farmacologic:**

- efect sedativ relativ slab;
- *efect intens antipsihotic (antihalucinator și antimaniacal);*
- *efect antiemetic;*
- efecte nedorite extrapiramidale intense, mai ales de tip *diskinezie* (contractii spastice ale mușchilor ochilor, limbii, gâtului), la doze incipiente mari;
- efecte vegetative reduse.

**Indicații:**

- schizofrenie; manie;
- grețuri, vomă (proclorperazina).

## 5.2.4. Interacțiuni

**Sinergism:**

- fenotiazinele sedative cu alcool și alte deprimante SNC;
- fenotiazinele parasimpatolitice, *cu alte anticolinergice* (antidepresive triciclice, antihistaminice fenotiazinice, antiparkinsoniene anticolinergice);

**Antagonism:**

- fenotiazinele neuroleptice cu antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa și agoniștii dopaminergici).

## 5.2.5. Influențarea testelor de laborator

In urină:

- pot scădea estrogenii (inhibarea ovulației), gonadotrofinele.

## 5.3. NEUROLEPTICE TIOXANTENE

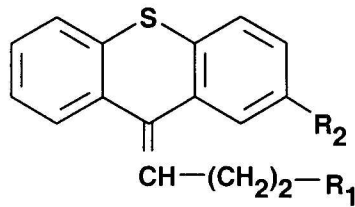
**Reprezentanți:** clorprotixen, clopentixol, flupentixol, zucloptentixol, tiotixen.

*Forme depôt i.m.: clopentixol decanoat și flupentixol decanoat*

**Str. chim.:**

Tioxantenu are structura asemănătoare cu fenotiazina, dar în loc de azot în poziția 10 se află un carbon.

Lanțul lateral este legat la carbonul 10, printr-o dublă legătură.



Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<i>Clorprotixen</i>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Cl
<i>Clopentixol</i>		-Cl
<i>Flupentixol</i>		-CF <sub>3</sub>
<i>Tiotixen</i>		-SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

#### Zucloptexol – izomerul cis (Z) al clopentixolului

Fig. I.13. Structurile chimice ale unor neuroleptice tioxantene

#### Profil farmacologic:

- efecte asemănătoare cu fenotiazinele;
- efectul antipsihotic, mai intens ca la fenotiazine;
- efecte adverse vegetative, mai slabe;
- sindrom extrapiramidal de intensitate corelată cu tipul lanțului lateral de la C10 (similar fenotiazinelor); intens la tiotixen.

Tioxantenele se clasifică în:

- *sedative* (derivați aminoalchilici cum este clorprotixen și unii derivați piperazinilalchilici cum este clopentixol);
- *dezinhbitoare "incisive"* (unii derivați piperazinilalchilici cum este tiotixenul).

## 5.4. NEUROLEPTICE BUTIROFENONE

**Reprezentanți:** haloperidol, benzperidol, trifluoperidol, droperidol.

#### Profil farmacologic:

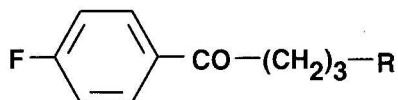
- efecte asemănătoare cu fenotiazinele piperazine;
- *acțiune neuroleptică dezinhbitoare incisivă, polyvalentă; efect antipsihotic antihalucinator și antimaniacal foarte intens, iar antiautistic moderat;*
- *tulburări extrapiramidale foarte intense;*
- efecte vegetative simpatolitice foarte slabe;
- efect sedativ slab;
- reactivarea crizelor epileptice.


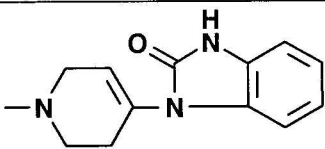
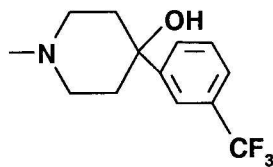
**Indicații:** psihoze (schizofrenie, manie) cu agresivitate și stări halucinatorii; delir acut.

## DROPERIDOL

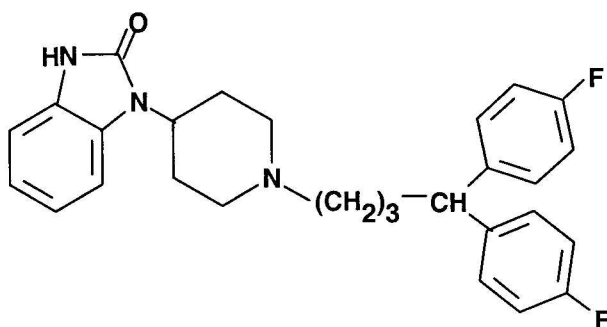
- Latență și durată scurte (2 -3 minute și respectiv 30 minute, la administrare i.v.);
- Indicații: urgențe psihiatrice; neuroleptanalgezie.

butirofenone



Denumirea	R
<i>Haloperidol</i>	
<i>Droperidol</i>	
<i>Trifluoperidol</i>	

difenilbutilpiperidine



*Pimozid*

Fig. I.14. Structurile chimice ale unor neuroleptice butirofenone și difenilbutilpiperidine

## 5.5. NEUROLEPTICE DIFENILBUTILPIPERIDINE

**Reprezentanți:** pimozid, fluspirilen, penfluridol.

**Profil farmacologic:**

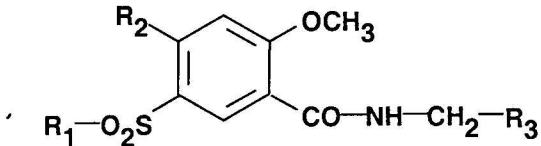
- neuroleptice apropiate chimic și farmacologic de butirofenone;
- *antipsihotice polivalente foarte potente și de durată lungă; efect antihalucinator intens, iar antimaniacal și antiautistic moderat;*

- efectele vegetative anticolinergice foarte slabe.
- tulburări extrapiramidale moderate;
- efect sedativ foarte slab.

## 5.6. NEUROLEPTICE BENZAMIDE

**Reprezentanți:** sulpirid, tiaprid, amisulprid

benzamide



Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<i>Amisulprid</i>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NH <sub>2</sub>	
<i>Sulpirid</i>	-NH <sub>2</sub>	-H	
<i>Tiaprid</i>	-CH <sub>3</sub>	-H	

Fig. 1.15. Structurile chimice ale unor neuroleptice benzamide

### Profil farmacologic:

- antagonist selectiv D<sub>2</sub> și D<sub>4</sub> (cu predominanță D<sub>2</sub>);
- neuroleptic dezinhibitor incisiv foarte puternic, cu efect antipsihotic antihalucinator moderat, fără efect antimaniacal, dar cu efect antiautistic foarte intens;
- antidepresiv.

**Avantaj:** sindrom extrapiramidal moderat; efecte vegetativolitice și sedative foarte slabe.

## 5.7. NEUROLEPTICE DIBENZAZEPINE

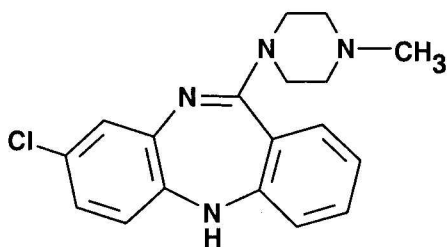
### Reprezentanți:

- dibenzodiazepine: clozapin,
- benzodiazepine: olanzapin;
- dibenzoxazepine: loxapin;
- dibenzotiazepine: clotiapin.

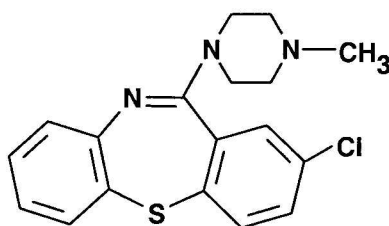
**Profil farmacologic:**

- *neuroleptice atipice* (blocați neselectivi ai receptorilor dopaminergici D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> și D<sub>4</sub>, fiind blocați și ai receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub>, precum și ai celor muscarinici, adrenergici alfa-2 și beta precum și histaminergici H<sub>1</sub>); clozapin are afinitate înaltă pentru receptorii 5-HT<sub>2A</sub> și D<sub>4</sub>; la olanzapin blocajul este predominant 5-HT<sub>2A</sub>;
- efecte antipsihotice, adrenolitice și anticolinergice;
- *avantaj: risc minim de tulburări motorii neurologice*;
- RA specifice grupei chimice sunt relativ frecvente și unele grave; de ex.: supresia măduvei hematoformatoare și *agranulocitoză* reversibilă, dar posibil fatală, provocată de clozapin, cu o frecvență de 1-2% (impune monitorizarea leucogramei); de aceea, clozapin este antipsihotic de rezervă pentru cazuri refractare;
- antipsihotice polivalente (active atât pe simptomele pozitive “floride” cât și pe cele negative), cu eficacitate antipsihotică mai ales pe simptomele negative ale schizofreniei.

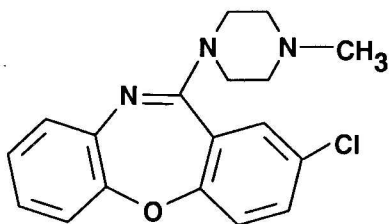
## dibenzodiazepine

*Clozapina*

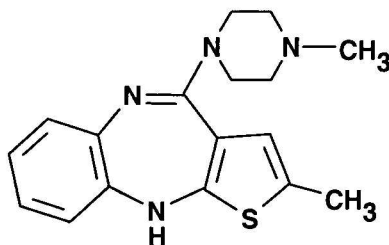
## dibenzotiazepine

*Clotiapina*

## dibenzoxazepine

*Loxapina*

## benzodiazepine

*Olanzapina*

## benzizoxazoli

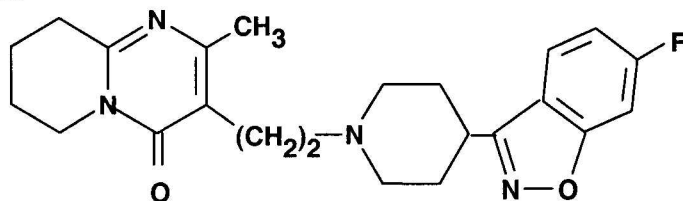
*Risperidona*

Fig. I.16. Neuroleptice atipice cu diverse structuri chimice

## 5.8. NEUROLEPTICE BENZIZOXAZOLI. ANTAGONIȘTI PREDOMINANT 5-HT<sub>2</sub>

**Tip:** risperidon (cap de serie)

**Profil farmacologic:**

- încadrare la *neurolepticele atipice*, deoarece afinitatea pentru receptorii dopaminergici D<sub>1</sub> este nulă, pentru D<sub>2</sub> este mai redusă și este mai ridicată pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub>;
- *mecanism antagonist, predominant pe receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub>*;
- *eficacitate predominantă asupra simptomelor negative (deficitare)* al psihozelor (pierderea inițiativei, indiferență afectivă, apatie, limbaj sărac, vorbire lentă, izolare, încetinirea activității psihomotorii cu akinezie).

### RISPERIDON

**Fcin.:**

- absorbție bună, per os;
- metabolitul hidroxilat (9- hidroxirisperidon) este activ;
- T<sub>1/2</sub> total (risperidon și 9- hidroxirisperidon) este peste mediu (T<sub>1/2</sub> aprox. 19,5 h).

**Fdin.:**

- *neuroleptic atipic* (cu afinitate mai redusă pentru receptorii D<sub>2</sub>, comparativ cu receptorii 5-HT<sub>2</sub>);
- *antagonist predominant 5-HT<sub>2</sub>* (raportul blocajului 5- HT<sub>2</sub>/ D = 25:1);
- *neuroleptic polivalent*, având eficacitate asupra simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei, *cu predominanță pe simptomele negative (manifestări autistice)*;
- efect sedativ, slab;
- **atenție! potență foarte mare** (în manifestări psihotice acute, potență mai mare de cca 50-100 ori, față de clorpromazină și de 1- 5 ori, față de haloperidol) (punctual 5.1.7.).

**Ftox. și Fepid.:**

Avantajul, față de neurolepticele tipice antagoniști predominant dopaminergici, este *absența practic a tulburărilor motorii extrapiramidale* (relativ rar, diskinezie tardivă sau sindrom malign la supradozare).

RA secundare, specifice, sunt: efecte de stimulare SNC (insomnie, agitație), disfuncții la nivelul centrului hipotalamic al sațietății (creștere ponderală), tulburări de natură vasculară (cefalee, rinită) și tulburări de vedere.

CI: deprimarea SNC indusă prin consumul de etanol sau medicamente deprimante SNC.

**Fter. și Fgraf.:**

Risperidon este *antipsihotic de primă linie*.

Indicația este în manifestările psihotice *acute*, tratament pe termen scurt.

Posologia, în administrare per os, începe cu doze mici de 1 mg de 2 ori/ zi și se continuă cu 4- 8 mg/ zi, în 1- 2 prize.

## 5.9. ALKALOIZI DIN RAUWOLFIA

**Reprezentanți:** reserpina

**Mecanism de acțiune:** depleția depozitelor de catecolamine (NA, ADR, DA).

**Fdin. și Fter.:**

- neurosimpatolitic antihipertensiv, indicat în HTA;
- neuroleptic, indicat în psihoze.

**Ftox.:**

RA secundare

- de tip neurosimpatolitic;
- la dozele neuroleptice: depresie cu tendință la sinucidere. (A se vedea și Secțiunea I: Neurosimpatolitice).

## 6. ANTIDEPRESIVE (Psihoanaleptice)

### 6.1. BAZE PSIHOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

#### 6.1.1. Baze psihopatologice

##### 6.1.1.1. Depresia

###### Clasificări ale depresiilor:

Criterii: simptomatic; etiologic; nosologic.

Clasificarea simptomatică este utilă pentru farmacoterapie.

a) *Clasificarea simptomatică*, funcție de simptomele cardinale, în special manifestările psihomotorii:

- depresia inhibată (corespunzătoare asteniei psihomotorii);
- depresia agitată (corespunzătoare agitației psihomotorii).

b) *Clasificarea etiologică* (Katzung, 2001):

- depresia secundară sau reactivă (ca reacție la stres, supărări, boli); reprezintă aprox. 60 % din cazurile de depresie;
- depresia endogenă (datorată unor tulburări biochimice genetice, cu incapacitate de a face față la stresul obișnuit); cca 25 % cazuri;
- depresia asociată cu tulburări afective bipolare, de tip maniaco-depresiv (= boala maniaco-depresivă); cca 15 % cazuri.

c) *Clasificarea nosologică*, funcție de originea simptomelor, în sfera psihogenă sau somatogenă (Kielholz, cit. Poldinger, 1983, cit. Dobrescu, 1989):

- depresii psihogene:
  - depresii reacționale;
  - depresii de epuizare;
  - depresii nevrotice;
- depresii endogene:
  - depresii ciclice;
  - depresii periodice;
  - depresii tardive;
  - depresii schizofrenice;
- depresii somatogene:
  - depresii simptomatice (consecința unor boli și suferințe somatice);
  - depresii organice (senilă, aterosclerotică, etc.).

d) *Clasificarea clinică* a tulburărilor depresive:

- episodul depresiv major (sau tulburarea unipolară endogenă, melancolia) include anhedonia (pierderea interesului și a plăcerii);
- distimia (tulburare depresivă cronică), cu simptome mai ușoare, dar de durată prelungită (câțiva ani), comparativ cu episodul depresiv major.

###### ➤ *Sindromul depresiv*

Se caracterizează prin:

- simptome cardinale;
- simptome asociate.

*Simptome cardinale*: scăderea tonusului neuro-psihic, cu

- stare depresivă (tristețe, melancolie, deprimare, sărăcie afectivă), însoțită uneori de anxietate, iritabilitate;
- inhibiția proceselor gândirii (gândire greoaie, lipsă de imaginație, scăderea concentrării și memoriei);
- idei obsesive (pesimiste, de suicid);



- tulburări cantitative psihomotorii, fie astenie (oboseală, mișcare lentă, adinamie; vorbire monotonă), fie agitație (neastâmpăr, cu atitudine plângărească și subiecte hipocondrice).

#### *Simptome asociate:*

- psihice (descurajare, insatisfacție, nihilism, sentiment de vinovăție), în special la vârstnici și în depresiile endogene;
- tulburări de somn (hiposomnie intermitentă și terminală);
- tulburări somatice:
  - dureri (cefalee, nevralgii, mialgii, dureri de tip reumatic, parestezii);
  - cardiace (palpitații, dureri anginoase);
  - respiratorii (dispnee, senzație de constricție toracică);
  - digestive (hiporexie, grețuri, etc.);
  - uro-genitale (deregări menstruale, diminuarea libidoului, etc.).

#### ➤ **Depresia mascată**

Se manifestă prin acuze de tulburări somatice.

#### ➤ **Depresia tardivă**

Apare după vârsta de 65 ani și are diferite manifestări:

- melancolie tardivă sau de involuție;
- depresie psihogenă;
- depresie simptomatică;
- depresii iatrogene.

#### ➤ **Depresia atipică**

Se manifestă prin: labilitate afectivă, respingerea unei atitudini sensibile, tulburări ale apetitului.

### 6.1.1.2. Baze neurochimice

Teoria monoaminică a depresiei (Schildkraut, 1965) subliniază faptul că în depresie sunt incriminate hipofuncțiile: adrenergică și serotoninergică.

#### **Neuromediatorii deficitari în depresii:**

- catecolaminele (NA, ADR);
- serotonina (5-HT).

*Enzima MAO-A* (monoaminoxidaza-subtipul A) este enzima mitocondrială implicată specific în degradarea NA și 5-HT.

DA și tiramina sunt degradate nespecific de către MAO (atât de subtipul A, cât și de subtipul B).

#### **Receptorii implicați în antidepresie:**

- beta-1;
- 5-HT 1A.

### 6.1.2. Definiția antidepresivelor

Antidepresivele sunt denumite și *timoanaleptice*. Ele influențează pozitiv starea timică (tonusul afectiv, dispoziția), ameliorând depresia.

Antidepresivele fac parte din grupa *psichoanaleptice*.

Psihoanalepticele (= stimulatoare ale tonusului psihic)

- în sens restrâns, cuprind: - exclusiv antidepresivele;
- în sens larg, cuprind grupele: antidepresive; psihostimulante (excitante SNC); neurotonice.

### 6.1.3. Clasificarea antidepresivelor

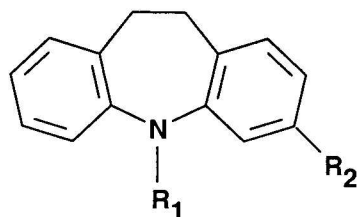
#### 6.1.3.1. Clasificarea antidepresivelor, funcție de criteriul farmacoterapeutic

- Timoleptice, cu efect de redresare a stării timice (dispoziției). Se clasifică în:
  - timoleptice clasice, tipice și
  - timoleptice noi, atipice.

- Timeretice, cu efect psihostimulant, dezinhibitor, energizant. Se clasifică în:
  - timeretice clasice, IMAO neselective și ireversibile, și
  - timeretice noi, IMAO-A selective și reversibile.

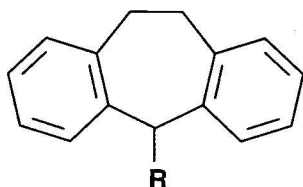
### Amine triciclice

dibenzazepine



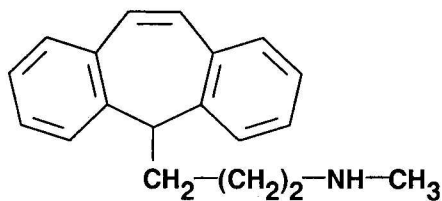
Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<i>Clomipramina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
<i>Desipramina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
<i>Imipramina</i>	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{H}$
<i>Trimipramina</i>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{H}$

dibenzocicloheptadiene



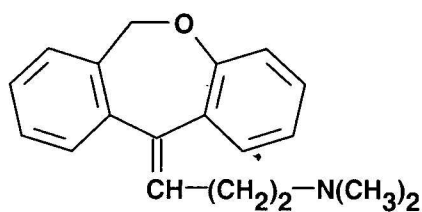
Denumirea	R
<i>Amitriptilina</i>	$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<i>Nortriptilina</i>	$=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$

dibenzocicloheptatriene



*Protriptilina*

dibenzoxepine



*Doxepina*

Fig. I.17. Structurile chimice ale unor timoleptice tipice, amine triciclice