

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR CE INFLUENTEAZĂ ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Medicamente cu acțiune în domeniul colinergic

Medicația sistemului nervos vegetativ parasimpatic cuprinde substanțe ce acționează la nivelul organelor și sistemelor producând efecte similare (parțial sau în totalitate) cu cele produse de stimularea parasimpatică asupra organelor și sistemelor respective și efecte similare activării sinapselor neuroefectoare colinergice muscarinice/nicotinice. Medicamentele sau substanțele care mimează acțiunea parasimpaticului sunt numite parasimpatomimetice, iar cele cu efecte antagoniste, sunt numite parasimpatolitice.

Mediația colinergică are ca mediator efector Acetilcolina (ACh), sintetizată în organism prin reacția dintre din colina și acetilcoenzima A sub acțiunea enzimei colinacetil-transferază.

Tipuri de sinapse caracteristice mediației de tip colinergic:

- sinapsele din fibrele preganglionare și neuronii postganglionari (din ganglionii simpatici și parasimpatici);
- sinapsele dintre fibrele preganglionare și celulele cromafine din medulosuprarenală ;
- sinapsele colinergice din sistemul nervos central ;
- sinapsele din axonii motoneuronilor și musculatura striată (placa motorie).

Mediația colinergică cuprinde următoarele etape funcționale:

Sinteza acetilcolinei: în butonul terminal al axonului ca rezultat al reacției dintre colina și acetil-coenzima A, catalizată de acetilcolinesterază (enzimă sintetizată în ribozomii din corpul neuronilor colinergici).

Depozitarea acetilcolinei: în vezicule sinaptice care care conțin fiecare (1000-50.000 molecule de ACh / veziculă = o cuantă); veziculele sunt sintetizate în corpul neuronal de unde, prin intermediul fluxului axonal, ajung în butonul terminal.

Eliberarea acetilcolinei: prin exocitoză fie eliberare spontană a unei cantități constante de o cuantă (insuficient pentru a dezvolta răspuns

efector), fie prin impuls nervos a 100 cuante Ach în prezența ionului de Ca (influx de Ca pe canalele voltaj dependente => cuplare excitație–eliberare).

Interacțiunea acetilcolinei cu receptorii colinergici: există 2 tipuri de receptori colinergici: muscarinici (notați cu M) și nicotinici (notați cu N).

Receptorii muscarinici: 5 subtipuri de receptori muscarinici notați M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 , situați în sinapsele neuroefectoare parasimpatice din mușchii netezi, miocard, glande exocrine și în sinapsele neuroefectoare simpatice din glandele sudoripare și în creier; sunt acționați specific de muscarină (substanță toxică extrasă din ciuperca Amanita muscaria).

Receptorii nicotinici: două subtipuri de receptori nicotinici: receptorii N_M (receptori de tip muscular / receptori de placă terminală) situați în sinapsele neuroefectoare somatice și receptorii N_N (receptori de tip neuronal / receptori de tip ganglionar) situați în sinapsele interneuronale din toți ganglionii vegetativi (parasimpatici, simpatici) și medulosuprarenală; sunt acționați specific de nicotină.

Bioinactivarea acetilcolinei și esterilor de colină: prin intervenția sistemului colinesterazic, care include aceticolinesteraza vera (prezentă în neuronii colinergici, sinapse colinergice și nervii noncolinergici) – acțiune hidrolizantă specifică pentru Ach sau pseudocolinesterazele (prezente în plasmă, ficat, intestin, piele, celule gliale) – acțiune hidrolizantă specifică pentru esterii colinei și secundară pentru Ach (reprezentant = butirilcolinesteraza/butirilcolina).

Efectele acetilcolinei :

A. Efecte muscarinice – prototip: Muscarina

1. *Efecte cardiovasculare:*

- la nivelul nodului sinoatrial: deschiderea canalelor de K^+ duce la încetinirea depolarizării diastolice, se întârzie declanșarea potențialului de acțiune, scăzând astfel frecvența cardiacă (efect cronotrop negativ);
- scade forța de contracție a miocardului(efect inotrop negativ);
- la nivelul nodului atrio-ventricular (NAV): scade viteza de propagare a stimulului și crește perioada refractară;
- supresia automatismului fibrelor Purkinje, odată cu creșterea pragului pentru declanșarea fibrilației ventriculare;
- inhibă acțiunea stimuloare a catecolaminelor asupra cordului;

- vasodilatație în toate teritoriile vasculare prin stimularea receptorilor M2/M3 de pe celulele endoteliului vascular(hipotensiune arteriala).

2. *Efecte gastro-intestinale:*

- crește activitatea secretorie gastrică și eliberarea de gastrină prin acțiune directă asupra celulelor secretorii- hipersecretie gastrica;
- stimulează activitatea motorie digestivă cu creșterea tonusului, amplitudinii contracțiilor și peristalticii tubului digestiv, cu relaxarea concomitentă a sfincterului- crește peristaltica;
- pot apare: grețuri, vărsături, colici intestinale, defecație;

3. *Efecte respiratorii:*

- crește tonusul musculaturii netede din bronhii și secreția traheo-bronșică;
- poate apare sindrom de obstrucție bronșică datorită bronhospasmului și hipersecreției bronșice;

4. *Efecte asupra tractului urinar:*

- stimulează peristaltismul ureteral;
- contractă detrusorul vezical cu scăderea capacității vezicii urinare;
- relaxarea zonei trigonului și sfincterului extern favorizând micțiunea;

5. *Efecte oculare:*

- contracția fibrelor circulare ale irisului => mioză;
- contracția mușchilor ciliari, creșterea convexității cristalinului și focalizare pentru vedere de aproape;
- scade presiunea intraoculara;

6. *Efecte asupra glandelor exocrine:*

- stimulează secreția glandelor salivare, sudoripare și lacrimale;

Muscarina: este un alcaloid extras din Amanita Muscaria și alte specii de ciuperci, fiind prototipul stimulării colinergice fără efecte nicotinic.

Intoxicația cu ciuperci din specia Amanita Muscaria prezintă o simptomatologie variată ce se instalează în 20 – 30 minute de la ingestie, și care constă în exagerarea efectelor de tip muscarinic:

- digestive: sialoree, grețuri, colici abdominale, vomă, diaree
- respiratorii : hipersecreție traheo-bronșică, bronhospasm
- cardio-vasculare: hipotensiune arterială, bradicardie
- oculare: mioză, tulburări de acomodare
- neuropsihice: agitație, iritabilitate, halucinații, delir.

Uneori decesul poate apare prin insuficiență respiratorie și cardiocirculatorie.

Tratamentul constă în administrarea de *atropină* și susținerea funcțiilor vitale.

B. Efecte nicotinic – prototip Nicotina

OBSERVAȚIE: Nicotina acționează în maniera bifazică, asupra ambelor sisteme vegetative, colinergic și adrenergic, releul colinergic este mai sensibil față de acțiunile nicotinei decât releul adrenergic !

1. *Sistemul nervos central:*

- **tremor și convulsii** datorate acțiunii la nivelul nucleilor subcorticali ai sistemului extrapiramidal;
- inițial stimulează centrii respiratori și cardiovasculari și apoi îi deprimă-stop cardiorespirator
- stimulează centrul văomei din bulb => **emeza**.
- Stimularea nucleului supraoptic din hipotalamus **reduce diureza** prin eliberarea excesivă a hormonului antidiuretic

1. *Cardiovascular*

- Inițial, reduce activitatea cardiacă prin creșterea tonusului parasimpatic dar la amplificarea dozei acționează prin stimularea ganglionilor simpatici și a medulosuprarenalei și stimulează chemoreceptorii aortici și carotidieni
- **stimulează funcțiile cardiace, vasoconstricția și creșterea tensiunii arteriale;**

2. *Gastrointestinal*

- crește activitatea motorie și secretorie în tubul digestiv – peristaltism accentuat, hipersecretie gastrică => greață, vărsături, colici, diaree.

Acetilcolina nu poate fi folosită ca medicament datorită mai multor factori:

- răspândirea largă a receptorilor colinergici în organism;
- acțiune prea intensă, neselectivă și de scurtă durată;
- este metabolizată rapid de către colinesterază

Clasificarea medicației cu acțiune pe sistemul parasimpatic

1. Medicamente acetilcolinomimetice (parasimpaticomimetice)

- Acetilcolinomimetice (parasimpaticomimetice) directe: acetilcolina și esterii colinei

- Acetilcolinomimetice (parasimpaticomimetice) cu acțiune indirectă (anticolinesterazice)

2. Medicamente acetilcolinolitice (parasimpaticolitice)

- Muscarinolitice -parasimpaticolitice naturale și parasimpaticolitice de sinteză (antagoniști muscarinici selectivi)

- Nicotincolinolitice

Acetilcolinomimetice (colinergice, agonisti colinergici, parasimpaticomimetice)

Parasimpaticomimeticele sunt substanțe care reproduc, parțial sau total, efectele acetilcolinei.

Acetilcolinomimetice (parasimpaticomimetice) directe: Acetilcolina și esterii colinei

Mecanism de acțiune. Acționează direct pe receptorii colinergici în sens agonist, îi activează și produc efecte caracteristice.

Acetilcolina (Ach) este prototipul clasei; valoarea sa terapeutică nu este foarte semnificativă deoarece nu are specificitate de acțiune, iar efectele ei sunt de scurtă durată, datorită bioinactivării sale rapide.

Acțiune farmacodinamică. Ach introdusă în organism produce 2 tipuri de efecte: muscarinice și nicotinic.

Efectele muscarinice sunt consecutive stimulării receptorilor colinergici de pe membrana postsinaptică a celulelor efectoare inervate de parasimpatic și se manifestă după doze mici. Sunt antagonizate de Atropină.

- La nivel cardiovascular, Ach scade forța de contracție a atriilor (efect inotrop negativ), induce bradicardie prin deprimarea nodului sinusal, diminuează conducerea prin deprimarea nodului atrio-ventricular și fasciculului Hiss. Pe vase se produce vasodilatație (scade tensiunea arterială) efect datorat eliberării de către endoteliul vascular a factorului endotelial relaxant: oxidul nitric.

- La nivelul aparatului respirator produce bronhoconstricție, hipersecreția glandelor bronșice și declanșarea crizei de dispnee expiratorie (la astmatici).

- La nivelul tractului gastro-intestinal stimulează musculatura netedă gastro-intestinală, crește secreția glandelor tubului digestiv, hipersecreție

gastrică acidă, relaxează sfincterele și stimulează căile biliare și vezica biliară.

- Contractă vezica urinară și relaxează sfincterul.
- Produce mioză activă (contractă mușchiul neted circular al irisului) și scade presiunea intraoculară (în aplicare locală).
- Stimulează sistemul nervos central și glandele exocrine, cu hipersecreție.

Efectele nicotinică sunt consecutive stimulării receptorilor nicotinică și implicit a ganglionilor vegetativi și plăcii terminale motorii. Sunt evidente numai după doze mari și în condiții experimentale.

Indicații terapeutice. Local, în oftalmologie, de exemplu pentru a preveni deplasarea anterioară a implantului de cristalin după implantarea sa intraoperatorie, irisul miotic acționând ca o barieră mecanică.

Esterii sintetici ai colinei.

Mecanism de acțiune. Este asemănător cu Ach

Farmacocinetică. Esterii colinei: Acetilcolina hidrolizează foarte rapid (în consecință puțin utilă ca medicament); mult mai lent: Metacolina. Nu hidrolizează în organism (Carbacolul, Betanecolul) care au în consecință efect mai persistent și acțiune mai lungă.

Indicații terapeutice. Carbacolul și metacolina sunt rezistente la colinesteraza și sunt utilizate ca agenți antiglaucomatoși respectiv stimulenți ai motilității gastrointestinale. Betanecolul este indicat în tratamentul distensiei vezicale postoperatorii și a refluxului esofagian.

Stimularea activității motorii a tractului gastrointestinal; tratamentul tahicardiei paroxistice atriale (TPA); scăderea tensiunii intraoculare în glaucom; stimularea funcției secretorii a glandelor salivare și sudoripare; tratamentul vasculopatiilor spastice și a sindromului Raynaud.

Contraindicații. Astm bronșic; hipertiroidie; insuficiență coronariană; boala ulceroasă.

Reacții adverse. Colici abdominale; eructații; transpirații; sialoree; dificultăți de acomodare vizuală; cefalee; senzație de micțiune.

◆ Carbacolul

Definiție: Parasimpatomimetic (cholinergic) deosebit de potentat, utilizat în tratamente oftalmice.

Acțiune farmacodinamică. Produce efecte muscarinice dar și nicotinică (la nivelul ganglionilor vegetativi). Predomină acțiunea pe tubul digestiv, vezica urinară și ochi (și este mai persistentă decât a Ach).

Indicații terapeutice. Se administrează limitat, ca miotic în tratamentul glaucomului (aplicat local instilații în sacul conjunctival), în atonie intestinală și atonie vezicală postoperatorie.

Mod de administrare: După extragerea fiolei sterile din blister, conținutul este trecut într-o seringă uscată, la care se montează o canula atraumatică, prin care soluția se poate iriga intraocular. O jumătate de mililitru de soluție este suficientă pentru a realiza o mioză convenabilă. Administrarea poate fi făcută înainte sau după sutură. Mioza este maximă în 2-5 minute după administrarea produsului. Dacă se produce supradoză de produs, se administrează parenteral atropină.

Efecte adverse. Hipersecreție gastrică puternică. Foarte rar iritație a tegumentelor, epigastralgie, crampe abdominale, cefalee. Keratopatie buloasă persistentă și iritație postoperator - după extragerea cristalinului cu utilizare intraoculară de carbacol. Ca și în cazul utilizării de miotice, la indivizii sensibili, poate apărea deslipire de retina.

◆ Metacolina

Are o durată de acțiune mai mare decât Ach, deoarece se hidrolizează mai lent.

Acțiune farmacodinamică. Are selectivitate mai pronunțată, interacționează predominant cu receptorii muscarinici, Predominând acțiunea pe aparatul cardiovascular.

Utilizări terapeutice. Tahicardie paroxistică; arterită; sindrom Raynaud.

◆ Betanecolul

Acțiune farmacodinamică. Efecte muscarinice, predominant la nivelul aparatului digestiv și urinar. Durata de acțiune este relativ prelungită (deoarece este rezistent la colinesterază).

Utilizări terapeutice. Atonie intestinală și vezicală.

Efecte adverse. Induce relativ frecvent colici abdominale, sudorație, dispnee și hipotensiune arterială.

Contraindicații. Nu se administrează intramuscular și intravenos, și nici în obstrucția mecanică a tractului digestiv sau a căilor urinare.

◆ **Pilocarpina**

Definiție. Este un alcaloid din frunze de *Pilocarpus jaborandi*.

A acțiune farmacodinamică. Efectele predominante de tip muscarinic: la nivelul ochiului produce mioză activă (contractă mușchiul circular al irisului și determină scăderea presiunii intraoculare; contractă mușchiul ciliar și favorizează vederea de aproape și spasmele de acomodatie); mioza și contractia mușchiului ciliar prin lărgirea spațiilor trabeculare favorizează creșterea drenării umorii apoase prin canalul Schlemm și scade presiunea intraoculară; stimulează musculatura netedă cu creșterea tonusului și motilității gastrointestinale, ureterelor, vezicii urinare, căilor biliare, spasm bronșic; stimulează secreția glandelor exocrine (salivare și sudoripare mai ales); poate traversa bariera hemato-encefalică, determinând efecte nervoase de tip stimulator.

Indicații terapeutice. În glaucom efectul durează 4 - 6 ore; irite și iridociclite pentru realizarea jocului pupilar care previne aderența de cauză inflamatorie dintre iris și cristalin.

În intoxicația cu Atropină, în administrare i.v., antagonizează numai efectele periferice. Se utilizează limitat pe cale sistemică deoarece are un indice terapeutic mic. Este sialogog în litiata glandelor salivare.

Antidotul în intoxicația cu Pilocarpină este Atropina.

Efecte adverse. Produce dureri în regiunea sprâncenelor, efect semnalat la începutul tratamentului în glaucom. Cu timpul poate dezvolta toleranță la efectele oculare.

Acetilcolinomimetice (parasimpaticomimetice) cu acțiune indirectă (anticolinesterazice)

Sunt compuși care prelungesc prezența la nivelul sinapsei a acetilcolinei eliberate din terminațiile nervoase colinergice, prin inhibarea acțiunii hidrolizante a colinesterazelor.

Sunt substanțe care intensifică transmisia colinergică prin blocarea colinesterazelor. Se utilizează de obicei ca agenți antiglaucomatoși și în tratamentul miasteniei gravis. Din acest grup mai fac parte insecticidele și gazele de luptă (gaze neurotoxice).

Agenții reversibili ezerina și neostigmina se leagă de colinesteraze care le hidrolizează foarte încet timp în care enzimele nu pot fixa acetilcolina. Ezerina (physostigmină) este și un antidot în intoxicația cu atropină. Un alt agent Piridostigmina (Miostin®) este utilizat electiv în terapia miasteniei gravis.

Derivații organofosforați cuprind agenți ce au utilizare medicală în glaucom (ecotiophat) cu numeroase efecte adverse); agenți utilizați ca insecticide (malation, paration) ce dau adesea la om intoxicații acute și cronice și gaze neurotoxice (tabun, sarin, soman) extrem de periculoase.

Clasificare în funcție de reversibilitatea acțiunii:

- reversibile: Neostigmina, Fizostigmina, Piridostimina, Edrofoniu;
- ireversibile: derivați organo-fosforici (Ecotiopat, Fluostigmina, Paraoxon).

Mecanism de acțiune. Anticolinesterazicele sunt substanțe care formează un complex cu acetilcolinesterază și astfel îi blochează activitatea de hidroliză a Ach. În consecință se acumulează Ach și apar efectele Ach mult mai puternice și mai prelungite.

Contraindicații. Obstrucții mecanice ale tubului digestiv sau căilor urinare și peritonită.

Se administrează sub strictă supraveghere la bolnavii cu bradicardie, hipotensiune arterială, aritmii, ulcer peptic, boala Addison, astm bronșic, epilepsie, hipertiroidie, deoarece pot declanșa fibrilație atrială.

A. Acetilcolinomimetice (parasimpatomimetice) indirecte reversibile

◆ Neostigmina

Este un compus cuaternar de amoniu.

Farmacocinetică. Traversează dificil membranele biologice (un penetrează bariera hemato-encefalică); absorbția intestinală este redusă și variabilă; din acest motiv doza orală este cu mult mai mare (de 15 ori) decât cea injectabilă pentru același efect.

Mecanism de acțiune. Este specific grupei căreia aparține și blochează moderat reversibil colinesterazele.

Acțiune farmacodinamică. Este asemănătoare cu Ach. Are efecte muscarinice: predomină acțiunea pe tubul digestiv și vezica urinară, unde stimulează motilitatea tractului digestiv și a vezicii urinare. Are efecte nicotinic: în doze mici contractă selectiv musculatura striată.

Indicații terapeutice. În atonie intestinală și retenție urinară (postoperatorie), miastenia gravă (diagnostic și tratament), ca antidot în intoxicația cu curarizante antidepolarizante (tip d-tubocurarina folosite ca miorelaxante în timpul intervențiilor chirurgicale) și în glaucom (rar, fiind incomodă pentru pacient). Utilizată pentru stimularea peristaltismului intestinal 0,25-1 mg i.m. sau i.v. În miastenia gravis: 10-30 mg pe zi p.o.

Efecte adverse (în caz de supradozaj). Greață, vărsături, hipersalivație, hipersecreție bronșică, sudorală, colici abdominale.

Contraindicații. Este de evitat în astm, boala Parkinson, în obstrucția mecanică a tractului digestiv sau căilor urinare și la gravide.

◆ Fizostigmina (Ezerina)

Mecanism de acțiune. Blochează moderat reversibil colinesterazele.

Acțiune farmacodinamică. Asemănătoare cu Ach însă cu predominanța efectelor muscarinice la nivelul ochiului cu mioză și scăderea presiunii intraoculare. Efectul se menține 24-48 ore. Are și efecte nicotinic stimulative somatice, contractă musculatura striată. Penetreză bariera hemato-encefalică, determinând efecte de tip excitator.

Indicații terapeutice. Este aplicată local în glaucom, ulcer cornean. De asemenea administrată intravenos lent este antidot în supradozarea

medicamentelor cu proprietăți anticolinergice (Atropina, fenotiazine, antidepressive triciclice).

Efecte adverse. Produce iritație locală după administrare în cură prelungită. Poate produce mioză, spasm ciliar, nistagmus, cefalee, hipersalivație, greață, vărsături, crampe abdominale, diaree, hipersecreție bronșică, bronhospasm, aritmii, crampe musculare, fasciculații, paralizie, efecte centrale (confuzie, ataxie, convulsii, agitație, anxietate, comă).

◆ Piridostigmina

Acțiune farmacodinamică Are acțiune asemănătoare cu Fizostigmina, dar mai intensă și mai prelungită.

Indicații terapeutice: În atonie intestinală postoperatorie și în miastenia gravis.

◆ Edrofoniul

Acțiune farmacodinamică. Este predominantă pe mușchii striati și de scurtă durată. Are acțiune preponderentă asupra jonctiunii neuro-musculare și efecte, muscarinice reduse. Are o durată de acțiune scurtă, care se instalează prompt. Acțiunea se instalează rapid, datorită unei mari afinități pentru AchE de la nivelul jonctiunii neuro-musculare și datorită unui efect direct pe receptorul nicotinic colinergic. La doze mici (10 mg) produce fasciculații musculare iar în doze mari, excesive, produce paralizie musculară și oprirea respirației.

Indicații terapeutice. În diagnosticul miasteniei gravis și ca antidot anticurarizant (tip d-tubocurarină). Datorită acțiunii rapide este primul medicament indicat în decurarizare.

B. Anticolinesterazice (parasimpaticomimetice) indirecte ireversibile (compuși organofosforici)

În funcție de compus au efecte muscarinice și nicotinică cu teritoriu de acțiune diferit.

Mecanism de acțiune. Compușii organofosforici penetrează bariera hemato-encefalică și se absorb ușor pe cale respiratorie, cutanată, digestivă;

se fixează ireversibil prin legături covalente greu dissociabile pe centrul esterazic al colinesterazelor și le blochează (fosforilează hidroxilul serinei din structura acestora); desprinderea din acest complex este foarte lentă, spontan ireversibilă. Eliberarea enzimei blocate se poate realiza folosind reactivatori ai colinesterazei (Obidoxima, Pralidoxima).

Când nivelul colinesterazelor libere scade sub 30% din valoarea normală apare intoxicația – criza colinergică, prin acumulare și exces de Ach în sistemului nervos central. Criza colinergică se manifestă prin: mioză; hipersecreție salivară și bronșică; grețuri, vărsături, diaree; bronhospasm cu tulburări respiratorii → asfixie; contracții fasciculare ale musculaturii striate, convulsii; bradicardie, hipertensiune apoi hipotensiune. *Dozele mari* prin deprimarea respirației pot provoca decesul (se instalează în minute-ore prin insuficiență respiratorie, edem pulmonar acut, paralizia mușchilor intercostali și diafragmului, insuficiență cardio-circulatorie).

Tratamentul intoxicației cu compuși organofosforici.

Măsuri generale: decontaminarea, menținerea permeabilității căilor respiratorii, administrarea de oxigen, susținerea mecanică a respirației, combaterea convulsiilor (administrare de Diazepam 5-10 mg i.v.), combaterea șocului. Intoxicatia cu derivati organo-fosforati manifestata prin reactii muscarinice exagerate la care se adauga simptome nervoase (cefalee, tremor, convulsii, confuzie, ataxie, deprimare cardio-circulatorie) si efecte nicotinic (fasciculatii musculare, tahicardie) se combate prin administrari i.v. de atropina (2 mg la fiecare 15 minute cu controlul pupilei, la care se adauga reactivatori de colinesteraza (pralidoxima - Toxogonin®) care desprind (destul de lent) toxicul de pe enzima inhibata, injectare de colinesteraza pura si terapie simptomatice.

◆ OBIDOXIMA

Actiune farmacodinamica: reactivator de colinesteraze,

Indicatii terapeutice: antidot in intoxicatia cu anticolinesterazice, organofosforice - insecticide de felul parationului

Mod de administrare:

1. După administrarea primelor doze de atropină se va trece la tratamentul cu antidot specific, utilizând o fiolă de Obidoxima.

2. Acest preparat se administrează de regulă intravenos lent, o fiolă (3 - 6 mg/kg corp), se poate repeta la 3 ore, o dată cel mult de 2 ori (se asociază obligatoriu cu atropina intravenos 2,5 mg, sau mai mult); la copii 4-8 mg/kg corp (asociat cu atropina 1 - 3 mg).

3. Acest medicament este administrat prin perfuzarea continuă a unei doze de 750 mg timp de 24 ore și la copii a unei doze de 10 mg/kgc zilnic, atât timp cât reactivarea acetilcolinesterazei este posibilă.

4. Oricând este posibil, se recomandă ca prima doză de Obidoxima să fie administrată în primele 6 ore de la expunerea la toxic (spre deosebire de atropină, ce trebuie administrată imediat!). Chiar și în cazul inițierii întârziate a terapiei, în decurs de o săptămână după otrăvire, reactivarea acetilcolinesterazei poate fi încă posibilă.

5. Obidoxima poate fi administrate și intramuscular.

Reacții adverse: vertij, somnolență, tulburări de vedere, cefalee, greață, tahicardie, hipertensiune, hiperventilație, parezii, slăbiciune musculară; la injectarea prea rapidă poate apărea laringospasm și rigiditate musculară.

Contraindicații: Intoxicație cu carbamati (ezerina, neostigmina etc.); prudență în miastenia gravă (poate precipita criza).

Acetilcolinolitice (parasimpaticolitice)

Parasimpaticoliticele sunt substanțe care antagonizează efectele muscarinice ale Ach și se opun efectelor excitării parasimpaticului.

Muscarinolitice (parasimpaticolitice) naturale

Substanțele din această clasă sunt de origine vegetală (atropina și scopolamina) sau obținute prin sinteză. Atropina și scopolamina sunt printre cele mai vechi droguri utilizate în medicină. Ele se extrag din plantele *Atropa belladonna*, *Datura Stramonium*, *Hyoscyamus niger* (mătraguna, ciufăcița, maselarița). Compușii extrași din aceste plante sunt numiți generic alcaloizi din belladonna cei mai cunoscuți fiind de-hyoscyamina (atropina) și l-hyoscyamina (scopolamina). Chimic ei sunt esteri ai acidului

tropic cu baze organice complexe. Izolată atropina se prezintă sub forma unor ace incolore fără miros, cu gust amar, solubile în apă. Se utilizează în practică sub formă de sulfat de atropină cristalizat cu o moleculă de apă.

- au afinitate față de receptorii muscarinici (RM), dar sunt lipsiți de activitate intrinsecă;

- acționează prin blocarea interacțiunii acetilcolină-receptori muscarinici (Ach-RM) și anularea efectelor specifice la nivelul tuturor structurilor colinergice ce **prezintă receptori muscarinici**.

◆ **Atropina**

Definiție Este un alcaloid extras din frunzele și rădăcina de *Atropa belladonna* și alte solanacee.

Mecanism de acțiune. Atropina este un antagonist competitiv al efectelor muscarinice ale Ach. Se fixează pe receptorii colinergici muscarinici, îi blochează și împiedică formarea complexului R-Ach, în consecință se opune apariției efectelor caracteristice ale substanțelor cu acțiune de tip parasimpaticomimetic.

Acțiune farmacodinamică.

- *cardiovascular*, în doză mică (0,5-1 mg) și când tonusul vagal este normal produce bradicardie și hipotensiune arterială slabă. În doză uzuală produce *tahicardie*. În condiții de tonus vagal crescut produce tahicardie și hipertensiune arterială.

- *glandular*, diminuează secreția salivară (acțiunea cea mai intensă), scade secreția lacrimală

- *gastrointestinal* determină hiposecreție gastrică slabă și relaxează musculatura netedă gastro-intestinală. Este un antispastic moderat la nivelul aparatului biliar.

- *renourinar*, scade tonusul și amplitudinea contracțiilor fibrelor netede ureterale și vezicale având efect antispastic moderat.

- *traheobronsic*, diminuează secrețiile bronșice, are un efect bronhodilatator, relaxează musculatura bronșică și reduce bronhospasmul. Stimulează respirația prin stimularea centrului respirator bulbar.

- *ocular*, aplicată local în sacul conjunctival Atropina are efecte puternice și produce midriază pasivă prin paralizia fibrelor circulare ale

irisului; cicloplegie cu paralizia acomodării pentru vederea de aproape, prin relaxarea mușchiului corpului ciliar; crește tensiunea intraoculară;

- *SNC*, la doze mari, stimulează sistemul nervos central (stare de agitație, halucinații, delir, paralizie bulbară și deces). În doze toxice acționează bifazic, producând mai întâi efecte stimulatorii, iar apoi deprimante (insuficiență respiratorie, circulatorie). În doze uzuale, Atropina prin blocarea receptorilor colinergici ai sistemului nigro-striat poate restabili un echilibru între Dopamină și Ach (efect favorabil în boala Parkinson).

Farmacocinetică Atropina și scopolamina se absorb bine după administrare per os (scopolamina și după administrare dermică). Difuzează bine în țesuturi, sunt hidrolizate parțial la nivel hepatic rezultând produși inactivi care împreună cu un procent de substanță nemetabolizată se elimină urinar. Aplicată conjunctival la copiii mici, atropina poate trece prin canalul lacrimonazal în faringe apoi în stomac, absorbția determinând intoxicație sistemică. La unele rozatoare (iepure) a fost pusă în evidență o atropinesterază care metabolizează foarte rapid alcaloidul. Se absoarbe rapid după administrare injectabil sau oral; difuzează bine în toate organele și țesuturile; se metabolizează hepatic în metaboliți inactivi. Eliminarea se realizează pe cale urinară (în proporție de 60% nemetabolizată).

Indicatii terapeutice.

- tulburări funcționale gastro-intestinale: colicile intestinale, spasmul piloric, eructațiile și diareea răspund favorabil la tratamentul cu atropinice; colicile biliare și renale pot fi tratate cu aceste substanțe, dar este necesar și asocierea unui analgezic narcotic;

- în oftalmologie în tratamentul iritelor și iridociclitelor și mai puțin în scop diagnostic deoarece s-au realizat substanțe cu calități superioare;

- ca antidot în intoxicația cu derivați organofosforați (a se vedea capitolul anticolinesterazice); Se va administra atropină cât mai repede posibil. Doza recomandată este de 2-5 mg administrată i.v. Doza se va repeta la interval de 5-15 minute, până când efectul atropinei devine evident (se va verifica uscăciunea mucoasei bucale sau în cazul pacienților intubați, prezența secreției bronșice). Toleranța la atropină este foarte mare în cazul intoxicației cu compuși organofosforici. La copii, doza unică va fi de 1-3 mg. Tratamentul sistematic cu atropină se va iniția înaintea transportării bolnavului la spital. Astfel, se previne apariția stopului cardiac iminent în

bradicardie. Atropina se va administra până la apariția semnelor de supradozaj (tegumente calde și uscate, uscăciunea mucoaselor, apariția unei ușoare tahicardii).

- în preanestezie - în vederea reducerii secrețiilor bronșice;

- în boala Parkinson efectul este relativ, atropina reducând rigiditatea și hipersalivația fără a influența tremorul, care este însă suprimat într-un grad mai mare de scopolamină;

- în răul de mișcare - scopolamina este superioară atropinei și se administrează transdermal;

- în scop diagnostic pentru precizarea unor tulburări de conducere atrio-ventriculară (ex. sindromul Wolf-Parkinson-White).

Contraindicații. Glaucom cu unghi închis, adenom de prostată, stenoza pilorică

Efecte adverse. Tratamentul atropinic produce efecte secundare neplăcute: uscăciunea gurii, tulburări de deglutiție, constipație, tahicardie, palpitații, aritmii, midriază cu cicloplegie, fotofobie și retenție urinară.

Intoxicația acută cu Atropină prezintă ca simptomatologie: midriază, fotofobie, tahicardie, disfagie, constipație, retenție urinară (efecte periferice) și agitație, hipertermie, halucinații, convulsii, comă (efecte centrale). Tratamentul specific al intoxicației se realizează prin administrarea de Fizostigmină i.v., iar cel simptomatic cu benzodiazepine în faza de excitație.

◆ Scopolamina

Definiție Este un alcaloid extras din *Datura stramonium*.

Acțiune farmacodinamică. Are efecte parasimpaticolitice asemănătoare Atropinei, dar de 2 ori mai intense și de durată mai scurtă; predomină acțiunea pe glandele exocrine și ochi; Are efecte centrale: inhibă SNC, ca urmare a penetrării barierei hemato-encefalice, deprimă cortexul cerebral, producând somnolență și confuzie; la doze mici este sedativ psihomotor.

Utilizări terapeutice. În preanestezie (în asocieră cu Hidromorfon, Morfina), în răul de mișcare și în boala Parkinson (mai intensă ca Atropina pe tremor). Pentru tratamentul colicilor biliare sau renale în farmacii se

gaseste un amestec de butilscolamina si noraminofenazona conditionat sub forma de fiole de 5 ml, care se injecteaza i.v. lent (Scobutil compus®).

Doze și mod de administrare: Adulți: doza uzuală este de 1 - 2 comprimate Scobutil 10 mg (10-20 mg bromură de N-butilscopolamoniu), administrate oral de 3 - 5 ori pe zi

Reacții adverse: Pot să apară reacțiile adverse comune parasimpatoliticelor: uscăciunea gurii, constipație, tahicardie, creșterea presiunii intraoculare, retenție urinară, tulburări de acomodare vizuală; aceste reacții adverse sunt, în general, ușoare și tranzitorii. De asemenea, a fost raportată confuzie mentală, în special la vârstnici. Foarte rar au fost raportate reacții de hipersensibilitate, în special reacții cutanate; excepțional dispnee.

Parasimpaticolitice de sinteză (antagonisti muscarinici selectivi)

Clasificare in functie de structura chimica si particularitatile farmacocinetice :

1. **derivati de azot cuaternar-** fara penetrarea barierei hematoencefalice: Propantelina, Metantelina, Metilscolamina, Butilscolamina, Ipratropium , Oxitropium

2. **derivati de tip amina terciara-** cu penetrarea barierei hematoencefalice: Homatropina, Eucatropina, Tropicamida, Ciclopentolatul, Adifenina, Benzotropina, Trihehifenidilul

A. Antisecretoare gastrice

Utilizarea parasimpaticoliticelor în tratamentul bolii ulceroase are ca scop diminuarea influențelor excitosecretorii vagale.

◆ Propantelina

Actiune farmacodinamica Are acțiune asociată antimuscarinică și ganglioplegică (la nivelul plexurilor intramurale) dintre care efectele inhibitoare ale secreției gastrice și motilității intestinale sunt mai selective. Propantelina este un compus de sinteza cu structura cuaternala de amoniu.

Indicatii terapeutice. Gastrită hiperacidă; ulcer gastric (se asociază cu antiacide), hiperclorhidrie, gastrite, colita ulceroasă, diaree funcțională, hiperhidroză, diskinezii spastice biliare, colita renală și ureterală, enurezis

Efecte adverse. Sunt de tip atropinic, dar mai reduse.

◆ **Pirenzepina**

Are acțiune antisecretorie gastrică intensă. Selectivitatea pentru secreția gastrică acidă se datorează probabil blocării receptorilor muscarinici M₁, situați la nivel ganglionar. Eficacitatea terapeutică în ulcer este apropiată de a Cimetidinei.

Indicatii terapeutice. Ulcer gastro-duodenal; esofagita de reflux; sindrom Zollinger-Ellison (doze mari). Efectele nedorite atropinice sunt mai rare față de alte anticolinergice. Pirenzepina este eficientă și în dispepsiile neulceroase. De asemenea poate fi utilă pentru profilaxia tulburărilor sângeroase gastrice induse de stres la bolnavii din unitățile de terapie intensivă. La beneficiile realizate în aceste indicații, pe lângă efectul antisecretor intervine și un efect citoprotector, atribuit creșterii fluxului sanguin în mucoasă.

◆ **Telenzepina**

Parasimpaticolitic cu potență antisecretorie gastrică de 4 - 10 ori mai mare decât Pirenzepina.

◆ **Oxifenciclina**

Acțiune antisecretorie de tip atropinic cu efect durabil de 6 - 8 ore, relativ bine suportată. Efectul este relativ durabil, menținându-se cca 8 ore. Are și un oarecare efect sedativ. Mod de administrare: Se administrează oral, 10 mg dimineața și seara la culcare.

B. Anticolinergice midriatice

Sunt substanțe anticolinergice cu acțiune predominant midriatică.

Acțiune farmacodinamică. Produc midriază și cicloplegie mai scurtă decât Atropina.

Utilizări terapeutice. Se administrează în oftalmologie pentru examenul fundului de ochi și preoperator pentru catarctă.

◆ **Homatropina**, colir 1%

Midriaza și cicloplegia sunt rapide și durează 1 - 3 zile.

◆ **Ciclopentolatul**, colir 1%

Midriaza și cicloplegia durază 24 h.

◆ **Tropicamida**

Midriaza și cicloplegia se mențin aproximativ 6 ore.

C. Anticolinergice antiparkinsoniene

Sunt substanțe care au acces în sistemul nervos central și antagonizează efectele extrapiramidale de aceea se pot utiliza ca antiparkinsoniene

◆ **Benzotropina**

Este un agent blocant colinergic, agent antiparkinsonian cu proprietăți anestezice locale

Indicații terapeutice. Se utilizează ca adjuvant în tratamentul parkinsonismului pentru reducerea severității efectelor extrapiramidale în terapia cu fenotiazina sau alte antipsihotice (nu are efect în dischinezia tardivă)

◆ **Trihexifenidilul**

Trihexifenidilul este un colinoblocant sintetic, care reduce simptomele caracteristice parkinsonismului: tremorul, rigiditatea musculară și bradichinezia. Trihexifenidilul este un blocant puternic al receptorilor muscarinici și cu proprietăți slabe de blocare a receptorilor nicotinicilor.

Indicații terapeutice Boala Parkinson. Tulburări extrapiramidale, cauzate de medicamentele neuroleptice și analogii acestora.

Nicotincolitice

Antagoniști ai efectelor acetilcolinei la nivelul structurilor dotate cu receptori nicotiniци (ganglionii vegetativi, joncțiunea neuromusculară) prin blocarea sintezei și eliberării acetilcolinei, blocarea receptorilor nicotiniци, depolarizare prelungită a membranei postsinaptice.

Clasificare:

1. Blocantele ganglionare (ganglioblocantele)
2. Blocantele neuromusculare (curarizantele)

1. Ganglioblocante

Sunt structuri cu acțiune antidepolarizantă, care interacționează cu receptorii nicotiniци postsinaptici de la nivelul ganglionilor vegetativi și care antagonizează medicația colinergică.

Acțiune farmacodinamică. Acțiunea acestor preparate este conditionata de tonusul vegetativ dominant anterior administrării lor.

- *Sectorul vascular* este în general sub influența simpatică de aceea ganglioblocantele pe vase, acționează brutal asupra vaselor determinând prăbușirea tensiunii arteriale, fenomen mai evident în ortostatism. Acești agenți au fost utilizați în trecut pentru monitorizarea crizelor de HTA până când au fost realizați compuși cu calități superioare. Pot determina hipotensiune ortostatică, colaps sau lipotimie de aceea se recomandă menținerea bolnavului în clinostatism la administrarea medicamentului. Ganglioblocantele scad TA prin scăderea rezistenței vasculare sistemice; vasodilatație și creșterea temperaturii tegumentare; scad debitul sângelui splanhnic și cresc rezistența vasculară renală cu scăderea ratei de filtrare glomerulară.

- *Pe cord*, componenta vagală este dominată astfel ca în general acestea cresc moderat frecvența cardiacă. Dacă pacientul prezintă o frecvență cardiacă crescută, produc scăderea acesteia;

- *Digestiv*, determină scăderea secreției digestive, scad motilitatea gastrointestinală;

- *Renourinar*, cresc capacitatea vezicii urinare (prin relaxarea detrusorului vezical), cu dificultăți de micțiune și micțiune incompletă;

- *Ocular* produc midriază și dificultate de acomodare pentru vederea de aproape;
- *Glandular* deprimă secreția sudorală
- Potențează acțiunea hipoglicemiantă a antidiabeticelor, adrenalinei , noradrenalinei și histaminei.

◆ **Trimetafanul**

Este o substanță cu efecte ganglioplegice și acțiune vasodilatatoare musculotropă slabă.

Indicații terapeutice. HTA la bolnavii cu anevrism disecant de aortă; în neurochirurgie, chirurgie vasculară pot determina hipotensiuni controlate; edem pulmonar acut. Trimetafanul se utilizează în neurochirurgie pentru "hipotensiunea controlată" (metoda cu care se evită sângerări în regiunea cefalică) precum și în urgențele hipertensive (exemplu în anevrismul disecant de aortă).

Efecte adverse. Hipotensiune arterială, constipație, retenție urinară, tulburări de vedere, uscăciunea gurii, colaps, lipotimie. Tulburări vizuale, uscăciunea gurii, disurie, constipație, disconfort abdominal, eructații, hipotensiune posturală, sincopă, ileus paralytic, retenție de urină. La utilizarea repetată a acestor agenți se poate instala toleranță. La ora actuală aceste substanțe, cu excepția Trimetafanului, manifestă mai mult un interes experimental.

2. Blocante neuromusculare

Interacționează cu receptorii nicotiniци de la nivelul postsinaptic la nivelul plăcii motorii, interferând medicația colinergică și producând paralizia musculaturii striate. Din acest grup fac parte substanțe care acționează la nivelul joncțiunii neuromusculare unde inhibă transmisia influxului nervos producând relaxarea sau paralizia musculaturii striate cu păstrarea excitabilității directe a mușchilor. În funcție de modul de acțiune deosebim:

a) **blocante neuromusculare antidepolarizante (curare)-**
(nedeepolarizante sau pahicurare) - ex. d-tubocurarina, galamina, pancuronium.

b) **blocante neuromusculare cu depolarizare prelungită**- (depolarizante sau leptocurare) - ex. decametoniul, succinilcolina.

a) Blocante neuromusculare antidepolarizante (curare)

Acțiune farmacodinamică. Acționează prin antagonism competitiv cu acetilcolina, efectul lor fiind reversat prin creșterea concentrației de acetilcolină la nivelul plăcii motorii. După injecția i.v. de tubocurarina sau droguri analoge paralizia musculară începe în mai puțin de două minute și atinge maximum de efect în cinci minute. Această paralizie se instalează în următoarea ordine: mușchii feței și ai mimicii, musculatura extrinsecă a ochiului, limbii, gâtului, cefii, membrilor superioare, membrilor inferioare și trunchiului, mușchii intercostali și, în final, diafragma. Dacă nu se face respirație asistată urmează asfixia și moartea. Conștiința este păstrată în tot acest timp. Tubocurarina mai produce descărcare de histamină, spasm bronșic, scăderea diurezei. Produc succesiv hipotonie, atonie și, în final, paralizia musculaturii striate. Sunt interesate: musculatura oculară, musculatura capului și gâtului, musculatura extremităților superioare și inferioare, mușchii abdominali și toracali, diafragma. Recuperarea funcțiilor respectă ordinea inversă: bronho-spasm, hipersecreție bronșică și salivară; hipotensiune arterială, tahicardie; blochează suplimentar ganglionii vegetativi și medulosuprarenală; previn aritmiile cardiace produse de adrenalină în cursul anesteziei generale.

Notiuni de farmacocinetica : în general aceste substanțe se absorb foarte slab digestiv , de aceea se administrează în maniera parenterală , intravenos. Nu penetrează bariera hematoencefalică și nu generează efecte centrale. Calea intramusculară are eficiența scăzută . Aproximativ 60% din dextro-tubocurarina este eliminată hepatic , 30% nemetabolizată.

Indicații terapeutice

- pentru relaxare musculară în timpul anesteziei;
- pentru anihilarea convulsiilor în electroșocurile utilizate în tratamentul unor boli psihice;
- pentru atenuarea contracturilor din tetanos.

Contraindicații: insuficiență renală și afecțiunile respiratorii.

Interacțiuni: Unele droguri posedă și un grad de acțiune de blocare neuromusculară astfel ca utilizate concomitent cu agenții blocanți trebuie

modificate dozele astfel: - cand se utilizeaza ca anesteziac eterul, se va reduce doza de curara cu 65%; - cand se utilizează ca anesteziac halotanul, reducerea va fi de 20%; - efectul curarei este intensificat de utilizarea concomitentă a antibioticelor de tipul aminoglicozidelor , kanamicinei, gentamicinei, dar si tetraciclinelor sau polimixinei B, colistinei; Antiaritmice de tipul chinidina , fenitoina și xilina pot determina reapariția curarizarii dacă se aplică postoperator în mod neadecvat. Blocantele de calciu potenteaza actiunea curarelor . Acidoza sau miastenia gravis sunt conditii in care effectual curarelor este amplificat.In acelasi sens , afectul curarizarii este diminuat de catecolamine, acetilcolinomimetice indirect si de ionul de calciu.

Reacții adverse:

- hipotensiune arteriala severa, tahicardie reflexa , chiar la doze uzuale prin capacitatea acestor preparate de a bloca suplimentar si ganglionii vegetativi si medulosuprarenala
- tubocurarrina induce eliberarea de histamina cu aparitia bronhospasmului, hipersecretie brinsica si salivara, reactii alergice
- prelungirea apneei în perioada postoperatorie; pentru combaterea apneei date de curară și galamină se administrează neostigmina asociată cu calciu și se face respirație asistată.

◆ Pancuroniu

Blocant ganglionar utilizat frecvent in cadrul protocoalelor anesteziace

Indicatii: Adjuvant in anestezia generala pentru relaxarea musculaturii striate si facilitarea intubatiei traheale in tratamentul unor stari patologice, cum sunt starea de rau astmatic refractara la tratament si tetanosul, in cadrul terapiei intensive.

Principii de administrare:

1. Acest preparat se administreaza prin injectie intravenoasa lenta.
2. Doza este stabilita individualizat deoarece exista o mare varietate interindividuala de raspunsuri la curarizante. La stabilirea dozei trebuie luate in considerare metoda de realizare a anesteziei, durata asteptata a interventiei chirurgicale, interactiunile potentiale cu alte medicamente care

sunt administrate înainte sau în timpul anesteziei și starea clinică a pacientului.

3. Se recomandă utilizarea unui stimulant al nervilor periferici pentru monitorizarea blocului neuromuscular și a dispariției acestuia.

4. Doza inițială este de 50 - 80 ig/kg în injecție intravenoasă lentă (condiții optime pentru efectuarea intubației în 120 - 150 secunde după administrarea bromurii de pancuroniu) sau de 80 - 100 ig/kg în injecție intravenoasă lentă (condiții optime pentru efectuarea intubației în 90 -120 secunde după administrarea bromurii de pancuroniu). Doza de întreținere este de 10 - 20 ig/kg în injecție intravenoasă lentă.

5. Blocul neuromuscular indus de pancuroniu poate fi înlăturat de un inhibitor de colinesterază (de exemplu neostigmina) administrat în doză adecvată în asocieră cu atropină, ca anticolinergic.

Efecte adverse

- după administrarea unui blocant neuromuscular pot să apară reacții anafilactice întotdeauna trebuie să fie disponibile mijloacele terapeutice pentru tratarea unor asemenea reacții.

- frecvent, tahicardie, creșterea debitului cardiac, creșterea ușoară-moderată a tensiunii arteriale,

- hipersecretie salivară

- durere sau reacții cutanate;

- bronhospasm;

- mioza și scăderea presiunii intraoculare

În supradozaj pot să apară apnee prelungită, deprimare respiratorie și/sau slăbiciune musculară. Decesul poate surveni în urma insuficienței respiratorii acute.

Contraindicații: la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții cu afecțiuni hepatice sau ale tractului biliar, pancuroniu poate determina întârzierea debutului acțiunii, creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare, a duratei acțiunii, întârzierea recuperării și creșterea dozei totale necesare, de aceea aceștia vor necesita o monitorizare aparte.

utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni pulmonare, hepatice sau renale în antecedente și cu deosebită precauție la pacienții cu distrofie musculară, miastenia gravis sau sindrom miastenic (Eaton Lambert) utilizat cu deosebită prudență la nou-născuți, la pacienții cu casexie, cu afecțiuni

hepatice sau icter obstructiv (rezistentă la efectele medicamentului), în caz de modificări ale nivelului proteinelor plasmatică, de scădere a fluxului renal sau de afecțiuni renale.

Interacțiuni farmacologice:

- Utilizarea suxametonului anterior (pentru intubație traheală) pancuronului crește efectul blocant neuromuscular al pancuronului și durata sa de acțiune.

- Cu anestezice: Urmatoarele anestezice pot potența efectul blocant neuromuscular al pancuronului: halotan, eter, enfluran, izofluran, metoxifluran, ciclopropan, tiopentona, metohexitona, ketamina, fentanil, gamahidroxibutirat, etomidat.

- Potentarea blocului indus de pancuroniu de către: alte curarizante antidepolarizante, administrarea anterioară a suxametonului, polipeptide, aminoglicozide, diazepam, propranolol, tiamina (doză mare), inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO), chinidina, sulfat de magneziu, protamina, nitroglicerina, analgezice opioide, diuretice, fenitoina, blocante alfa- și beta-adrenergice, imidazoli, metronidazol.

- Scăderea intensității blocului indus de pancuroniu de către: neostigmina, glucocorticoizi (doză mare), clorura de potasiu, clorura de calciu, clorura de sodiu, heparina (reducere temporară), azatioprina, teofilina, piridostigmina.

- curarizantele depolarizante administrate după pancuroniu pot produce potențarea sau reducerea efectului blocant neuromuscular.

- Pancuroniu contracarează unele dintre efectele colinergice ale derivaților morfinici.

◆ Atracurium

Atracurium este un blocant neuromuscular nedepolarizant (competitiv), înalt selectiv.

Indicații terapeutice: se utilizează în realizarea intubației endotraheale și la relaxarea musculaturii striate în timpul intervențiilor chirurgicale și a ventilației asistate, sub anestezie generală.

Principii de administrare:

1. Atracurium se administrează prin injecții intravenoase.

2. Doza recomandata pentru adulti variaza intre 0,3-0,6 mg/kg corp in functie de durata necesara a blocului complet si produce o relaxare corespunzatoare de aproximativ 15-35 minute. Intubatia endotraheala poate fi realizata de obicei in 90 secunde de la injectarea intravenoasa a 0,5-0,6 mg/kg corp.

3. Blocul complet poate fi prelungit la nevoie cu doze suplimentare de 0,1-0,2 mg/kg corp.

4. Revenirea spontana din blocul neuromuscular apare la aproximativ 35 minute

5. Blocul neuromuscular produs poate fi rapid inlaturat prin administrarea de doze standard de agenti anticolinesterazici, precum neostigmina sau edrophoniu, insotiti sau precedati de atropina, fara semne de recurarizare.

Reactii adverse:

- eruptii tegumentare, hipotensiune usoara tranzitorie sau bronhospasm, atribuite eliberarii de histamina.

- rar s-au inregistrat reactii anafilactoide severe la pacientii la care s-a administrat in asociere cu unul sau mai multi agenti anestezici.

- miopatie, reducerea fortei musculare, fatigabilitate accentuata

Contraindicatii:

- la pacienti cunoscuti cu hipersensibilitate la medicament.

- la pacientii ce prezinta antecedente sugestive de sensibilitate crescuta la efectele histaminei.

- la pacientii care pot fi extrem de sensibili la scaderi ale presiunii arteriale, de exemplu pacienti hipovolemici.

Interactiuni medicamentoase:

Blocul neuromuscular produs de Atracurium poate fi accentuat cand se administreaza concomitent alte anestezice inhalante precum halotan, izofluran si enfluran antibiotice precum: aminoglicozide, polimixine, spectinomycină, tetraciline, lincomicina si clindamicina; Antiaritmice: propranolol, blocanti ai canalelor de calciu, lignocaina, procainamida si chinidina; Diuretice: furosemid, si posibil manitol, diuretice tiazidice si acetazolamida; Sulfat de Magneziu; Ketamina; Saruri de Litiu; Blocanti ganglionari: trimetafan, hexametoniu. La pacientii in tratament cronic cu anticonvulsivante, instalarea blocului neuromuscular prin nedepolarizante

poate fi mai lenta si durata blocului mai scurta. Administrarea de blocanti neuromusculari nedepolarizanti in asociere poate produce un bloc neuromuscular in exces, fata de cel realizat prin administrarea unei doze totale echipotente de Atracurium. Efectele sinergice pot varia in functie de medicamentele asociate. La administrarea de Suxametoniu pentru a prelungi blocul neuromuscular produs de agentii blocanti nedepolarizanti precum atracurium, poate rezulta un blocaj prelungit si complex foarte dificil de inlaturat cu agenti anticolinesterazici.

b) Blocante neuromusculare cu depolarizare prelungită

Mecanism de actiune . Sunt agonisti nicotinici, ca si acetilcolina, care interactioneaza cu receptorii nicotinici de la nivelul plăcii motorii si induc depolarizarea membranei postsinaptice;

Actiune farmacodinamică. Aceste blocante persista la nivelul plăcii motorii si intretin depolarizarea declansata in faza initiala, determinand blocarea transmisiei neuro-musculare si instalarea paraliziei flacide. Dupa injectarea agentilor depolarizanti se observa mai intai contractii necoordonate ale muschilor sub forma unor fasciculatii ale grupurilor de fibre musculare. Din aceasta cauza pot apare dureri postoperatorii in ceafa, spate sau faringe.

Indicatii terapeutice

- pentru relaxare musculara in timpul anesteziei; intubatia endotraheala, bronhoscopie, laringoscopie , esofagoscopie, manevre ortopedice

- pentru anihilarea convulsiilor in electroșocurile utilizate in tratamentul unor boli psihice;

- pentru atenuarea contracturilor din intoxicatii, electrosoc , tetanos.

Efecte adverse. Favorizeaza efluxul de K intracelular producand hiperpotasemie secundara; hipertermie maligna; cresterea presiunii intragastrice cu riscul aspiratiei bronșice; genereaza durere musculara postoperatorie, prelungirea apneei in perioada postoperatorie, cresterea presiunii intraoculare, bradicardie, scaderea tensiunii arteriale

Interactiuni medicamentoase. Reactiile adverse cardiovasculare sunt potentate de narcotice halogenate (halotan) si sunt diminuate de tiopental si atropina. Actiunea blocanta neuromusculara este intensificata de

antibiotic aminoglicozide sau polipeptidice, amfotericină B, ciclopropan, propanidid, chinidină, thiotepa, parasimpatomimetice inclusiv inhibitori de colinesterază, ajmalină, blocante ale canalelor de calciu, ciclofosfamidă, oxitocină, cimetidină, metoclopramidă, perfenazină, fenotiazină, litiu și contraceptive orale.

◆ Suxametoniu

Blocant neuromuscular cu depolarizare prelungită provoacă o paralizie flasca a mușchilor scheletici prin blocarea transmiterii impulsului la nivelul plăcii neuromusculare.

Indicații terapeutice Relaxarea mușchilor scheletici în timpul intervențiilor chirurgicale, reducerii fracturilor și dislocațiilor articulare, diminuarea contractiilor în timpul terapiei prin electrosoc și tetanos.

Principii de administrare:

1. Spre deosebire de miorelaxantele cu acțiune lungă de tipul curarei, acțiunea produsă de suxametoniu începe imediat după administrare - mai puțin de un minut; este activă o perioadă scurtă - aproximativ 2 minute, și dispare complet în aproximativ 8 până la 10 minute. Aceasta permite un mare grad de flexibilitate, fără a provoca o paralizie excesivă pe termen lung.

2. Blocul muscular indus de Suxametoniu se instalează în ordinea următoare: mușchii pleoapelor, mușchii masticatori, mușchii extremităților, mușchii abdominali, mușchii glutei și, în final, diafragma.

3. Acest agent ca și alții din aceeași clasă provoacă blocul flaccid precedat de contractii inițiale frecvente, vizibile ca fasciculații musculare.

4. Blocul de depolarizare nu poate fi neutralizat cu inhibitori de colinesterază, de exemplu cu neostigmina.

5. Administrare acestui agent este de regulă intravenoasă (de asemenea ca perfuzie), iar, în cazul în care este necesar, administrare intramusculară.

6. Dozarea depinde de gradul de miorelaxare dorit, de greutatea corporală și de răspunsul individual al pacientului. O doză intravenoasă mică, de 0,05 mg/kg corp, se recomandă pentru a determina răspunsul individual la începutul intervenției chirurgicale. Menținerea se face cu doze de aproximativ 0,1 mg/kg corp care conduc în general la o relaxare a

muschilor scheletici fara a prezenta o actiune semnificativa asupra functiei respiratorii. Doze de 0,2 pana la 1,0 mg/kg corp conduc la relaxarea totala a peretelui abdominal si a muschilor scheletici si la reducerea sau incetarea completa a respiratiei spontane.

Contraindicatii:

- disfunctii hepatice severe;
- edem pulmonar;
- hipertermie maligna (hiperpirexie),
- deficit de colinesteraza,
- hiperkalemie;
- boli neuromusculare si tulburari neurologice, rigiditate musculara;
- la pacientii cu leziuni grave sau arsuri grave,

Reactii adverse: tahicardie sau bradicardie, aritmie, fibrilatie ventriculara, cresterea sau scaderea tensiunii arteriale, cresterea tensiunii intraoculare, spasme bronsice sau laringiene, sialoree, mioglobinurie; rigiditate musculara (risc de hipertermie maligna), dureri musculare dupa interventia chirurgicala.

Interactiuni medicamentoase:

Suxametoniul intensifica actiunea relaxantelor non-depolarizante. Administrarea prealabila a relaxantelor non-depolarizante diminueaza sau previne efectele secundare date de Suxametoniul. Actiunea blocanta neuromusculara a Suxametoniului este intensificata de aminoglicozide sau antibiotice polipeptidice, amfotericina B, ciclopropan, propanidid, chinidina si tiotepa. Actiunea digitalicelor este intensificata de clorura de suxametoniul (risc de aritmii).