

**Kristina Mladenovska**

**Anita Dinevska-Gegovska**

# **KIMIA FARMACEUTIKE**

**Drejtimi shëndetësorë  
Teknika farmaceutike laboratorike  
viti i IV**

**Shkup, 2012**

**Recensentë:**

- Dr. pr. Ljubica Shuturakova, profesor i rregullt i Fakultetit Farmaceutik – Shkup
- Sonja Trajanovska, profesor në SHMMQSH „Dr. Pançe Karagjozov” – Shkup
- Silvana Bukleska, profesor në SHMMQSH „Dr. Pançe Karagjozov” – Shkup

**Lektor:** Violeta Jovanovska

**Përpunim kompjuterik, dizajn dhe kopertinë:** Kiro Mavroski

**Përkthyes:** Neshe Salih

**Redaktor profesional:** prof. dr. Burhanxhait Nebiu

**Lektor:** Murtez Sejdiu

**Botuesi:** Ministria e arsimit dhe shkencës e Republikës së Maqedonisë

**Shtypi:** Graficki centar dooel, Shkup

Me vendim nga Ministri i Ministrisë së arsimit dhe shkencës të Republikës së Maqedonisë nr. 22-4669/1 prej vitit 27.08.2010 ky libër është i lejuar për përdorim në shkollat e mesme profesionale.

CIP - Katalogizacija vo publikacija

Национална и универзитетска библиотека "Св.Климент Охридски", Скопје  
615.011 (075.3)

МЛАДЕНОВСКА, Кристина

Учебник по фармацевтска хемија: редовен предмет за IV година средно стручно образование: профил фармацевтски лабораториски техничар /  
Кристина Младеновска, Анита Диневска-Геовска. - Скопје: Министерство за образование и наука на Република Македонија, 2010, - 387 стр.: илустр.; 25 см  
Библиографија: стр. 386-387

ISBN 978-608-226-169-0

1. Диневска-Геовска, Анита [автор]

COBISS.MK-ID 85412874

# PËRMBAJTJA

---

<b>PARATHËNIE .....</b>	<b>7</b>
<b>BARËRAT ANTIINFEKTIVE .....</b>	<b>10</b>
Shqyrtim historik i terapisë antiinfektive .....	10
Klasifikimi i komponimeve antiinfektive .....	11
Antibiotikët antibakterial .....	13
Antibiotikët $\beta$ -laktamik .....	17
<i>Penicilinët</i> .....	18
<i>Inhibitorët e <math>\beta</math>-laktamazave</i> .....	24
<i>Cefalosporinët</i> .....	26
<i>Monobaktame</i> .....	29
Aminoglikozide .....	30
Tetracikline .....	33
Makrolidet .....	36
linkomicinet .....	38
Polipeptidet .....	39
Antibiotikët e joklasifikuar .....	41
<i>Kloramfenikol</i> .....	41
<i>Acidi fuzidinik</i> .....	41
<i>Linezolid</i> .....	42
Barëra sintetike antibakteriale .....	43
<i>Kinolone</i> .....	43
<i>Nitrofurane</i> .....	45
<i>Metenamin</i> .....	45
Sulfonamide antibakteriale .....	46
Sulfonet .....	50
Komponimet antituberkulare .....	50
Komponimet antiprotozoike .....	53
Antihelmintikët .....	56
Skabacidet dhe pedikulocitet .....	59
Komponimet antifungale .....	60
<i>Mjete lokale për dermatofitoza</i> .....	61
<i>Mjete për mikoza sistematike</i> .....	61
Komponimet antiviruse .....	65
Pyetje .....	75
<b>BARËRAT PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE .....</b>	<b>82</b>
Shqyrtimi historik i terapisë kardiovaskulare .....	82
Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare .....	83
Barërat antiangoze dhe vazodilatatorët .....	84
<i>Nitrovazodilatatorët</i> .....	86
<i>Bllikatorët e kanaleve kaliumike; antagonistët kaliumike</i> .....	89
Barërat antikoagulante dhe antitrobike .....	91
<i>Barërat antikoagulante</i> .....	92
<i>Barërat antitrombotike (antiagregate)</i> .....	94
Antiaritmikët .....	96
Barërat të cilët e zvogëlojnë shtypjen e gjakut (barërat antihipertenzive) ....	100

<i>Inhibitorët e sistemit renin- angiotenzin</i> .....	101
<i>Antagonistët e angiotenzinës</i> .....	102
<i>Antagonistët selektiv <math>\alpha</math>-adrenergjik</i> .....	103
<i>Barërat adrenergjike me ndikim qendrorë</i> .....	104
<i>Blokatorët beta adrenergjik</i> .....	104
<i>Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë vazodilatatore në muskujt e lëmueme</i> .....	106
Barërat inotrope pozitive (kardiotonikët).....	107
Barërat antihyperlipidemike .....	109
<i>Inhibitorët e HMG-CoA</i> .....	111
Diuretikët .....	112
<i>Inhibitorët e anhidrazës karbonike</i> .....	114
<i>Diuretikët tiazidine dhe diuretikët e ngjajshëm me diuretikët tiazidne</i> .....	115
<i>Diuretikët e nyjes së Henleovit</i> .....	116
<i>Diuretikët të cilat e kursejnë kaliumin (antikaliuretikët)</i> .....	118
<i>Diuretikët të tjerë</i> .....	119
Pyetje: .....	122
Kuiz: .....	123

## **ANALGETIKËT, ANALGOANTIPIRETIKËT, ANTIREUMATIKËT ..... 128**

Shqyrtim historik i terapisë analgoantipiretike dhe antiinflamatore .....	128
Hyrje .....	130
Analgjetikët .....	130
Morfina dhe komponimet e ngjashme .....	130
Antagonistët narkotike .....	136
Analgjetikët antinflamatorë .....	137
Derivatet e acidit salicilik .....	139
Acidet N-aril antranile .....	142
Derivatet e acidit arilacetik .....	142
Derivatet e anilinës dhe p-aminofenolit .....	146
Derivatet e pirazdonit the pirazolidinon .....	147
Pyetje: .....	150
Kuiz: .....	151

## **BARËRAT TË CILAT PËRDOREN PËR TRAJTIMIN E SISTEMIT**

### **NERVOR QENDROR ..... 154**

Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë depresive në sistemin nervor qendror .....	154
Anksiolitikët, sedativët dhe komponimet hiprotike .....	155
<i>Benzodiazepine</i> .....	155
<i>Anksiolitikët, obenzodiazepine dhe hipnozitikët</i> .....	158
<i>Barbituratet</i> .....	159
<i>Sedatinët tjerë hipnotik</i> .....	161
Anestetikët të përgjithshëm .....	163
Barërat antikonvulzive ose antilepileptike .....	165
<i>Barërat tjera antikonvulzive</i> .....	167
Antipsikotikët .....	170
<i>Derivatet fenotiazineve</i> .....	171
<i>Tioksantetnet, bibenzoksazepine dhe dibenzodiazepine</i> .....	173



<i>Fluorobutirofenone</i> .....	174
<i>B-Aminoketone</i> .....	175
<i>Benzoacide</i> .....	175
<i>Barërat antimonike (psikostabilizatorët)</i> .....	177
Barërat që ndikojnë në mënyrë stimulative në sistemin nervor qendror .....	178
Analeptikët .....	178
Metilksantinët .....	178
<i>Stimulanset Psikomotore</i> .....	180
Antidepresantët .....	182
<i>Inhibitorët e MAO</i> .....	182
<i>Antidepresivët triciklik</i> .....	184
<i>Inhibitorët selektiv të marries së noradrenalinës</i> .....	189
<i>Inhibitorët selektiv të sertioninës dhe 5-HT<sub>2A</sub> antagonistëve</i> <i>(barërat me ndikim të dyfishtë)</i> .....	189
<i>Antagonistët dhe antagonistët parcial të 5-HT<sub>1A</sub> receptorëve</i> .....	190
<i>Antidepresivët tjerë</i> .....	190
Komponimet tjera të cilat ndikojnë në SNQ .....	191
Anestetikët lokal .....	194
Pyetje .....	200
Kuiz .....	202



## PARATHËNIE

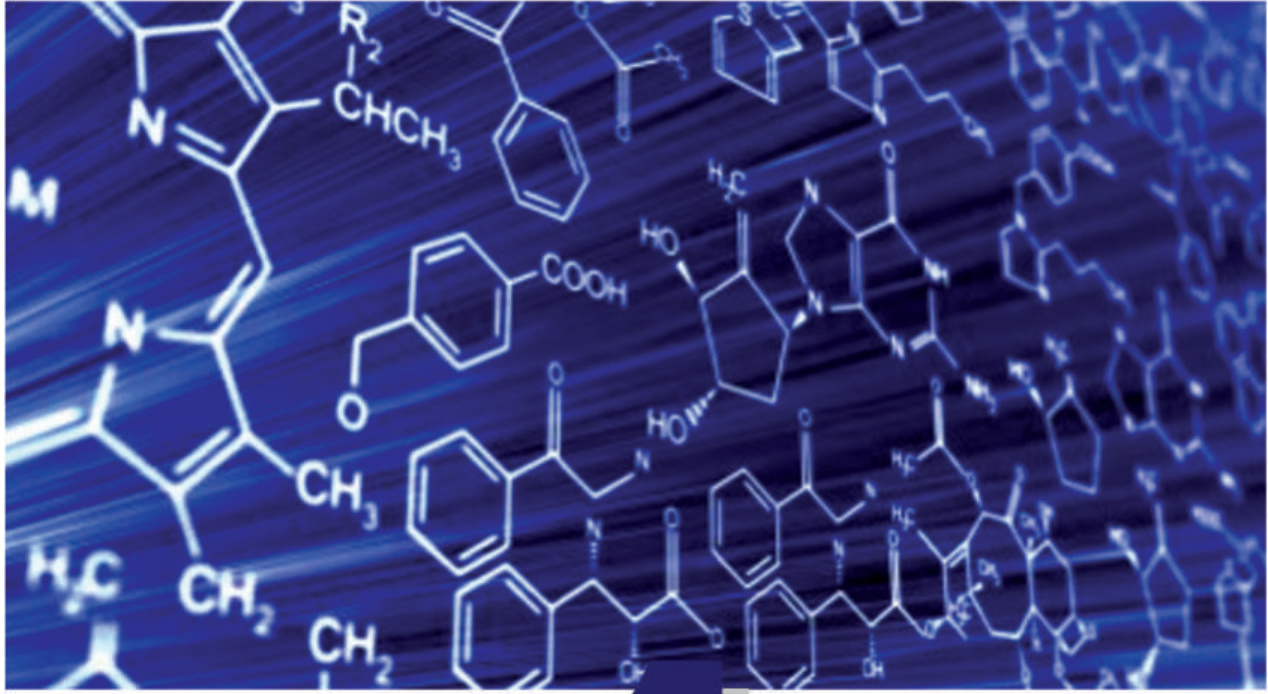
Libri i kimisë farmaceutike është i përbërë prej dy pjesëve. Pjesa e parë i është kushtuar lëndës kimi farmaceutike që në mënyrë të detyrueshme mësohet në vitin e katërt. Kjo pjesë përfshin katër kapituj. Kapitulli i parë i përfshin barërat anti infektive dhe atë antibiotikët antibakterial, komponimet antituberkuloze, komponimet antiprotozoike, antihelmintikët, skabicidet pedikulocidet, komponimet antifungale dhe antiviruse. Kapitulli i dytë i përfshin barërat të cilat përdoren për trajtimin sëmundjeve kardiovaskulare dhe atë barërat antianginoze dhe vazodilatatorët, antikoagulantët dhe barërat antitrombotike, anti aritmikët, barërat të cilët e zvogëlojnë shtypjen e gjakut, barërat me ndikim pozitiv inotrop, barërat anti hiperlipidemike dhe diuretikët. Kapitulli i tretë i kushtohet terapisë analgoantipiretik dhe antiinflamatore. Në kapitullin e fundit të katërtin, janë përpunuar barërat të cilat ndikojnë në mënyrë depresive në SNQ dhe atë, anksiolitikët, sedativët dhe komponimet hipnotike, anestetikët të përgjithshëm dhe lokal, barërat antikonvulzive, antipsihotikët dhe barërat të cilët ndikojnë në mënyrë simuluese në SNQ.

Pjesa e dytë, e cila përfshin shtatë kapituj, i është kushtuar lëndës kimisë farmaceutike, lëndë zgjedhore e cila mësohet në vitin e katërt. Në përputhje me programin arsimorë dhe me plan programin disa nga temat përputhen në pjesën e parë, por autorët janë këmbëngulës që përmbajtjet e tyre të plotësohen dhe t'i nxisin nxënësit që të mendojnë edhe në punë hulumtuese individuale edhe në atë grupe. Termat janë me përmbajtje të pasur që u jep mundësi mësimdhënësve të bëjnë zgjidhje nga përmbajtjet e ofruara të cilët do ti përpunojnë në suazat e orëve të planifikuara. Pjesa e dytë kryesisht i përfshin këto tema: vetitë e barërave, barëra për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare, terapi të analgoantipiretikëve dhe antiinflamatorëve, barëra kundër infeksioneve, mjete kontraste dhe radiofarmaceutikë në diagnostikë dhe terapi, serume dhe vaksina dhe interaksione të barërave.

Libri i është përshtatur për nxënësit e viteve të katërta, drejtimi shëndetësorë, profili teknik farmaceut laboratorik. Në përpunimin e tij janë marrë parasysh dijenitë e arrira dhe baza e cila duhet të merret që të munden në ardhmëri ta rindërtojnë dijeninë e tyre nga fusha e kimisë së barërave. Dijenitë dhe të dhënat janë ilustruar me një numër të madh të formulave, fotografive me qëllim që tu shërbejnë absorbim të dijenisë sa më lehtë dhe më interesant. Në çdo kapitull janë të paraqitura pikëpamjet kyçe dhe me kujdes janë të parashtruara pyetjet e zgjedhura.

**Si autorë këmbëngulim që ti paraqesim njohuritë themelore të kimisë farmaceutike duke e pasuruar me të dhënat më të gjera dhe bashkëkohore duke mos u larguar nga përmbajtjet dhe plan programin. Të vetëdijshëm për përparimin në fushën e dizajnit dhe zhvillimit të barërave u ballafaquam me kureshtjen që t'i paraqesim shumicën e grupeve, përkatësisht barëra vendi i të cilëve në farmakoterapinë bashkëkohore fiton rëndësi të veçantë dhe të pazëvendësueshme. Prej këtu, në kapitujt përkatëse, përveç të dhënave themelore për mekanizmat e ndikimit, indikacionet për përdorim, vetitë farmakokimike dhe biofarmaceutike dhe raporti strukturë-aktivitet i grupeve të barërave, të paraqitura janë edhe formulat strukturale dhe karakteristikat kyçe të shumicës së barërave prezentë në farmakoterpinë bashkëkohore dhe atë para se gjithash barërat aktual të regjistruar në Republikën e Maqedonisë. Zgjidhja, në kuptimin cilat barëra gjenerike (preparate të regjistruara) do të fitojnë kujdes sa më të madh gjatë mësimit këtë ia lëmë arsimitarit të lëndës. Në fund, kemi dëshirë të cekim se strukturat kimike dhe karakteristikat themelore të barërave të veçanta nuk janë të paraqitura me qëllim që të mos jetë ngarkim i nxënësve dhe reproduktimi i thjeshtë, por për më lehtë ta kuptojnë raportin strukturë-aktivitet.**

Nga Autorët



# 1

## BARÄRAT ANTIINFEKTIVE

## BARËRAT ANTIINFEKTIVE

### Shqyrtim historik i terapisë anti infektive

Në shek.19, Xhozef Lister ka filluar ta përdorë **fenolin** në kirurgji për larjen e duarve, dezinfektim të lëkurës, me çka ka qenë në mënyrë dramatike e zvogëluar shpeshtësia e infektimeve pas kirurgjike.



Në fillimin e shek. 20, Pol Erik, një nga pionierët në hulumtimin e terapisë anti infektive, në eksperimentet e tija ka studiuar interaksionet e substancave të ndryshme me protozoet dhe bakteret infektive. Terapia që ai e ka promovuar për trajtimin e sëmundjeve infektive edhe sot është e njohur si hemoterapi, ndërsa zbulimi i **salvarsanit** (komponimi 606), komponim relativisht jo toksik antiinfekti, e ka parashtruar qëllimin themelorë të toksicitetit selektiv të kahëzuar kah mikroorganizmi-shkaktar i infeksionit. Termi „plumbi magjik“, i theksuar nga Pol Erik edhe sot përdoret që të paraqesë qëllim kah e vërteta pa rëndësi se „prej ku ka plasur/kaluar plumbi/bara“.

Deri në vitet 1920-ta, mjetet më të suksesshme anti infektive janë bazuar në elementet e grupit IIB, **zhiva**, dhe VA, **arseni dhe antimoni**, por toksiciteti i tyre dukshëm e ka kufizuar përdorimin e tyre. Në vitet e hershme 30-ta të shek. 20, Gerhard Domagk e ka zbuluar substancën të ashtuquajtur **rontozil**, e cila është treguar si efikase për trajtimin e infeksioneve bakteriale *in vivo*. Diçka më vonë është zbuluar se prontosili është probarë e cila me hidrolizë metabolizohet deri në metabolitin efikas **sulfanilamid**. Sulfonamidi i parë sintetik ka qenë i përdorur në terapi në vitin 1936.

Në vitin 1929, Aleksandër Flemingu ka synuar se myku i penicilinës e inhibon rritjen e baktereve *in vitro*. Hulumtuesi Australian Flori, i pari e ka përdorur **penicilinën** në terapinë humane në vitin 1940. Madje vijon zbulimi i **streptomycinës** (viti 1944), antibiotiku aminoglikozid i parë, **kloramfenikoli** (1947), komponimi i parë antiinfektiv me spektër të gjerë, **klortetracikloni** (1948), antibiotikët **cefalosporine** (1960).



Me paraqitjen e acidit **nalidiksik** për trajtim të infeksioneve veshkore ka filluar era e komponimeve antiinfektive hinolonike. Kontribut të madh ka dhënë Xhorxh Leshër dhe bashkëpunëtorët e tij. Mandej vijon sintezë e rreth 10 000 analogëve të rij, por deri te gjenerata e tretë **antibiotikët hinolonik** ka treguar ndikim të gjerë antibakterial kundër Gram baktereve pozitive dhe negative. Këto antibiotikë janë bërë një nga mjetet më të fuqishme për terapinë e infektiveve të traktit urinar dhe respiratorë, lëkurës dhe eshtrave.

## Klasifikimi i komponimeve antiinfektive

Komponimet antiinfektive mund të klasifikohen sipas: strukturës kimike, vetive biologjike dhe ndikimit terapeutik. Tabela e komponimeve antiinfektive është shprehur në tabelën 1.1. Klasifikimi i antibiotikëve në bazë të strukturës kimike është e paraqitur në tabelën 1.2.

**Tabela 1.1. Klasifikimi i komponimeve antiinfekti**

Lloji i komponimit	Definicion
Antiseptikët dhe dezinficientët - komponime të cilat ndikojnë në mënyrë lokale (alkoolet, fenolët, komponime oksiduese, komponime të cilat përmbajnë halogjen, materie aktive sipërfaqësore kationike, komponimet e zhivës)	Substancat që e shkatërrojnë (-cidet) ose e ndalojnë rritjen, zhvillimin dhe shumimin (-statikët) e mikroorganizmave kur përdoren në inde të gjalla ose kur vendosen në lëndët.

<b>Lloji komponentit</b>	<b>Definicion</b>
Konzervanset	Substanca natyrore ose sintetike të cilat i shtohen produktit (ushqim, barë etj.) që të ndalohet degradimi ose ndryshimet kimike të padëshiruara të komponimeve aktive të cilat ndodhin për shkak të prezencës së mikroorganizmave.
Antibiotikët antibakterial	Substancat të cilat formohen nga mikroorganizmat ose sipas metodës sintetike, me kapacitet që ta inhibojnë rritjen, shumimin ose zhvillimin e mikroorganizmave tjera ose ti shkatërrojnë.
Barërat sintetike antibakteriale	Komponentet organike të cilat fitohen me sintezë kimike në bazë të model komponentit dhe përdoren për infeksione lokale, sistematike dhe /ose urinare.
Komponentet antituberkuloze	Komponentet të cilat përdoren për trajtimin e tuberkulozes.
Komponentet antiprotozoike	Substancat të cilat përdoren për trajtimin e sëmundjeve të shkaktuara nga protozoet (sh. malaria, amebijaza, pneumoni e shkaktuar nga Pneumocystis carinii dhe të tjera).
Antihelmintikët	Barëra të cilat kanë aftësi të mënjanojnë ose ti shkatërrojnë skrajat parazitore nga organizmi.
Skabicidet dhe pedikulocidet	Skabicidet janë komponime të cilët përdoren për kontrollin e shkaktuesit të skabies (zgjebe), parazitit Sarcoptes scabiei. Pedikulocidet janë komponime të cilat përdoren për mënjanimin e morrave nga trupi.
Komponentet antifungale	Komponime të cilat përdoren për trajtimin e mikozeve sistematike, infeksionet oportuniste mikocite (të cilat paraqiten si pasojë e funksionit të shkatërruar të sistemit imunologjik), infeksione mikocite të lëkurës dhe nënlëkurës.
Komponime antiviruse	Komponime të cilat përdoren për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara nga viruset.
Antibiotikët antineoplastike	Antibiotikët të cilët përdoren për trajtimin e kancerit.



## Antibiotikët antibakterial

Antibiotikët janë substanca kimike të cilat munden plotësisht të shkatërrojnë mikroorganizmat patogjene ose që ta ndalojnë rritjen dhe shumimin e tyre, pa shkaktuar dëmtime të dukshme të organizmit të individit. Përveç në terapinë e sëmundjeve infektive humane, antibiotikët me sukses përdoren dhe në shumë fusha tjera të një gjeneze siç është mjekësia veterinare, sëmundjet bakteriale dhe mikotike tek bimët, në industrinë e ushqimit etj. Përparimi i arritur në kiminë farmaceutike në kahen e përgatitjes së antibiotikëve natyrorë dhe të analogëve sintetikë ka kërkuar kyçjen e derivateve gjysmë sintetike dhe sintetike në definicionin për antibiotikët antibakterial. Nga kjo del se:

### **MBANI MEND!**

Substanca klasifikohet si antibiotik përderisa:

- fitohet si produkt i metabolizmit të mikroorganizmave të caktuara;
- fitohet sipas metodës sintetike si analog struktural i antibiotikut natyrorë;
- e antagonizon rritjen ose mbijetesën e një ose më shumë lloje të mikroorganizmave;
- është efikase në përqendrimet të ulëta.

Antibiotiku i caktuar që të përdoret në farmakoterapi duhet:

- të tregojë toksicitet selektiv, dhe me këtë edhe efikasitet ndaj mikroorganizmave të caktuara patogjene ose inde neoplastike (të cilat karakterizohen me rritje anormale) pa shkaktuar toksicitet të rëndësishëm tek individ;
- tregon stabilitet kimik të mjaftueshëm që të jetë i izoluar, i përpunuar dhe i inkorporuar në formë përkatëse të dozimit;
- ruhet një periudhë relativisht e gjatë kohore pa e shkatërruar aktivitetin e tij;
- biotransformohet dhe eliminohet nga organizmi me shpejtësi e cila njëkohësisht do të sigurojë regjim të saktë të dozimit dhe eliminim të shpejtë dhe complete nga trupi shpejtë pasi bari do të shmanget nga terapia.

Aktiviteti klinik i antibiotikëve e kahëzuar kah mikroorganizmat specifik quhet *spektër i ndikimit*. Në varshmëri nga lloji i mikroorganizmave patogjene mbi të cilët ndikojnë, antibiotikët klasifikohen në antibiotikë me *spektër të ngushtë dhe të gjerë të ndikimit antimikrob*. Antibiotikët mund të ndikojnë në mënyrë baktericide ose bakteriostatike në nivel të murit qelizorë ose membranës, ose duke u lidhur për ribozomet dhe acidet nukleike. Dizajnimi i antibiotikëve me strukturë kimike të ndryshme është me rëndësi të madhe, duke e pasur parasysh se qelizat patogjene zhvillojnë rezistencë ndaj antibiotikëve.

Sipas strukturës kimike, antibiotikët antibakterial klasifikohen në këto grupe (tabela 1.2):

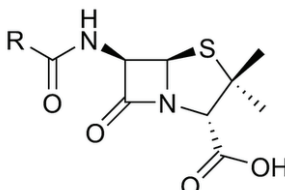
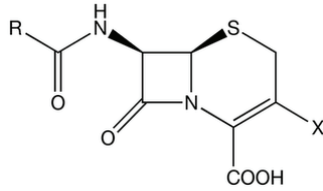
- **Antibiotikët  $\beta$ -Laktame** (penicilina, cefalosporina, monobaktame);
- **Antibiotikët aminoglikozide** (streptomycin, neomicin, paromomicin, kanamicin, amikacin, gentamicin, tobramicin, netilmicin dhe të tjera);
- **Antibiotikët tetraciklike** (tetraciklin, politetraciklin, oksitetraciklin, klortetraciklin, metaciklin, doksiciklin etj.);
- **Antibiotikët makrolidin** (eritromicin, klaritromicin, azitromicin, telitromicin, roksitromicin, midekamycin);
- **Linkomicinët** (linkomicin, klindamicin);
- **Antibiotikët polipeptid** (vankomicin, teikoplanin, bacitracin, polimiksin B, kolistin, gramycin).
- **Antibiotikët e paklasifikuar** (kloramfenikol, novobiocin, linezolid, acidi fuzidinik etj.).
- Jashtë nga ky grup, por me ndikim antimikrob janë barërat sintetike antibakteriale, **kinolinët**, dhe **asulfonamidet antibakterijale**.

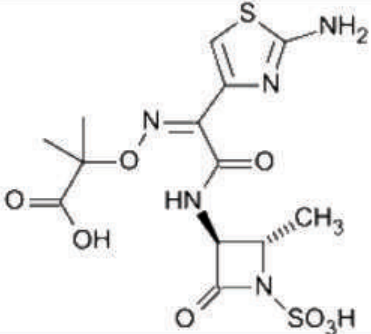
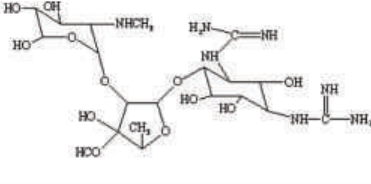
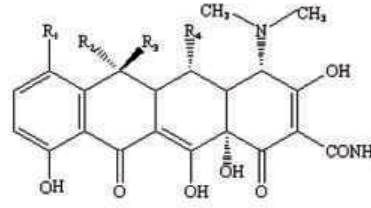
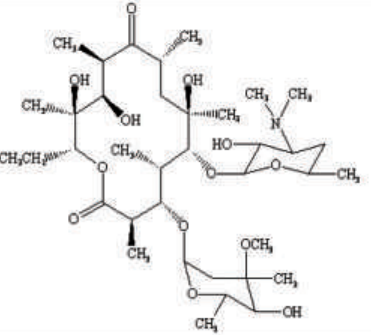
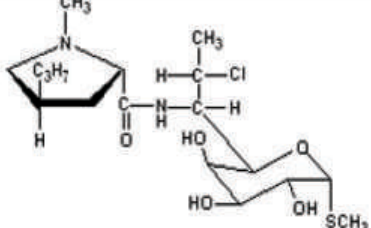
Proceset normale biologjike të mikrobeve janë të ndryshëm dhe komplekse. Prandaj ka shumë mekanizma me të cilat rritja e tyre, zhvillimi dhe shumimi mund të jenë të ndaluara. Në shumicën e rasteve, mekanizmi preciz i ndikimit të antibiotikëve nuk është plotësisht i njohur. Komponimet e suksesshme antiinfektive janë komponime të cilat marrin pjesë në sistemin e metabolizmit të mikroorganizmave, si për shembull komponimet të cilat e shkatërrojnë sintezën e komponentëve të murit qelizorë, sintezën e proteinave dhe/ose e shkatërrojnë integritetin dhe funksionin e membranës qelizore. Kështu që, antibiotikët mund të ndikojnë në mënyrë baktericide ose

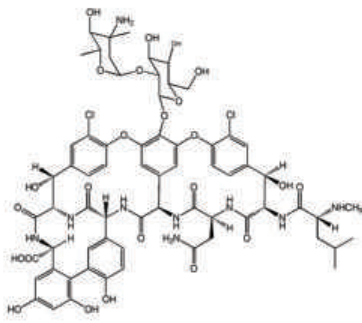
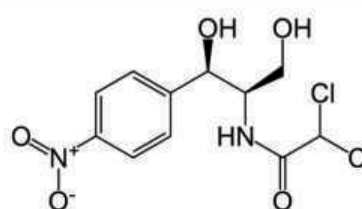
bakteriostatike në nivel të murit qelizorë ose membranës, ose duke u lidhur për ribozomet dhe acidet nukleike.

Dizajnimi i antibiotikëve me strukturë të ndryshme kimike është me rëndësi të madhe, duke e pasur parasysh se qelizat patogjene bëhen rezistente ndaj antibiotikët. Pikërisht, siç patogjeni formon rezistencë, antibiotiku tjetër mund të përzihet në proces tjetër metabolik dhe të jetë efikas, por është dhe mënyra më e shtrenjtë që të pengohet zhvillimi i rezistencës së mikroorganizmave. Mundësia që të pengohet (inhibohet) ndikimi i disa enzimave, të shkaktuara nga mikroorganizmat, të cilat i bëjnë antibiotikët joaktivë (për shembull,  $\beta$ -lakamaza i inaktivon penicilinat dhe cefalosporinët) e ka kushtëzuar zhvillimin e analogëve gjysmë sintetikë rezistentë në biotransformacion në ndikimin e mikroorganizmave ose terapisë së njëkohësishme me komponimet që e inhibojnë ndikimin e enzimave (për shembull, acidi klavulonik e ihibon ndikimin e  $\beta$ -laktamazave). Ndërkaq, edhe më tutje mënyra më efikase dhe më e lirë që të pengohet zhvillimi i rezistencës është antibiotikët në mënyrë racionale të përdoren kur në të vërtetë ka indikacione për përdorimin e tyre.

**Tabela 1.2. Klasifikimi i antibiotikëve sipas strukturës kimike**

Grup antibiotikësh	Struktura themelore kimike	Përfaqësuesit (emri gjenerik)
<b>Antibiotikët <math>\beta</math>-laktamik</b>		
Penicilina (acidet 6-acilamino-2,2-dimetilpenam-3-karboksilik; derivate të acidit penicilink)		Penicilinë G, penicilinë V, meticilin, oksacilin, kloksacilin, ampicilin, amoksisilin, karbenicilin, tikarcilin, piperacilin
Cefalosporinët (3-cefemi ose $\Delta$ 3-cefemi)		<i>Orale:</i> cefaleksin, cefradin, cefadroksil, cefaklor, cefuroksim acetil dhe të tjera. <i>Parenterale:</i> cefalotin, cefazolin, cefamandol, cefiroksim, cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim dhe të tjera.

Monobaktrimet		Aztreonam, tigemonam.
<b>Aminoglikozidet</b>		
		Streptomycin, neomicin, paromomicin, kanamicin, amikacin, gentamicin, tobramicin, netilmicin dhe të tjera.
<b>Tetraciklinet</b>		
Derivate të okta-hidronaftacenit		Tetraciklinet, politetraciklin, oksitetraciklin, klortetraciklin, metaciklin, doksiviklin dhe të tjera.
<b>Makrolidet</b>		
		Eritromicin, klaritromicin, azitromicin, telitromicin, roksitromicin, midekamicin.
<b>Linkomicin</b>		
		Linkomicin, klindamicin

Polipeptidet		
Monobaktrimet		Aztreonam, tigemonam.
Antibiotikët e paklasifikuar		
	 <p>Kloramfenikol</p>	Kloramfenikol, novobiocin, linezolid, acidi fuzididik etj.

## Antibiotikët $\beta$ -laktamik

Antibiotikët  $\beta$ -laktamik të cilat përmbajnë amid katër anëtarësh ciklik janë grup dominues i antibiotikëve. Këtë grup e përbëjnë penicilinat dhe cefalosporinët. Përfaqësuesit e këtij grupi karakterizohen me spektër të gjerë të ndikimit, aktiv dhe ndikim të shpejtë të efektit baktericid në fazë të rritjes së baktereve dhe shpesh të ulët të reaksioneve toksike dhe të padashuria të individit. Mekanizmi i ndikimit përfshin inhibim të biosintezës së dipeptidoglikanit, komponim e cila i jep fortësi murit qelizorë (figura 1.1 a dhe b).

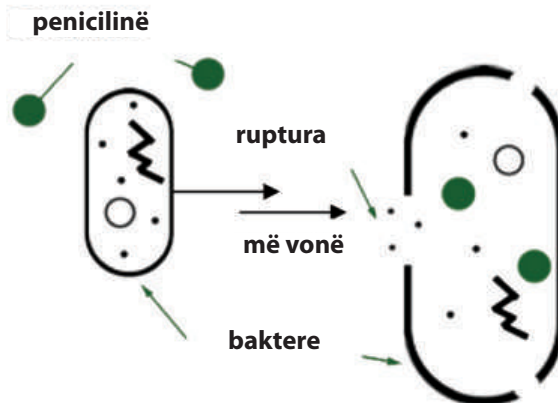


Figura 1.1a. Ndikimi i antibiotikëve  $\beta$ -laktamik

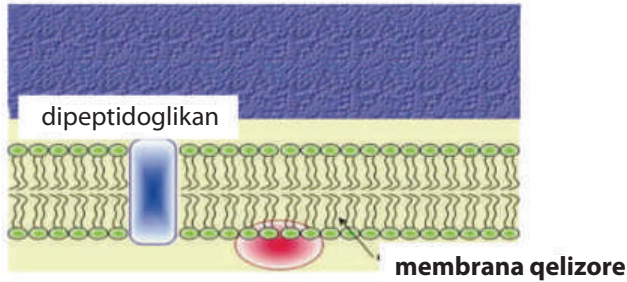


Figura 1.1b. Vendi i ndikimit të antibiotikëve  $\beta$ -laktamik

Penicilat dhe cefalosporinët karakterizohen me tri kërkesa strukturore themelore: komponimet me strukturë beta-laktamike (unazë e kaltër dhe të kuqe), grup i lirë karboksil (i kuq) dhe një ose më shumë vargje anësore të substituuara aminoacide (e zezë). Struktura laktamike mund të shihet edhe si pjesë të lidhura në mënyrë kovalente të dy aminoacideve, cistein(i kaltër) dhe valin (i kuq)(figura 1.2).

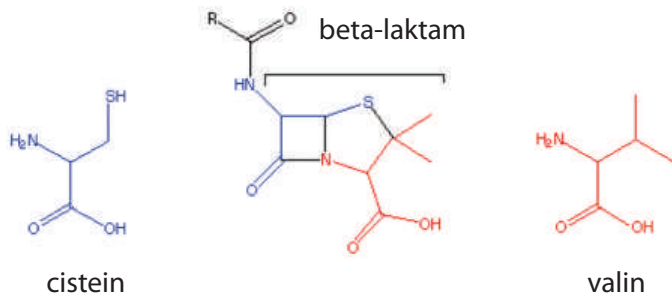


Figura 1.2. Struktura penicilinë-beta laktamike

## Penicilat

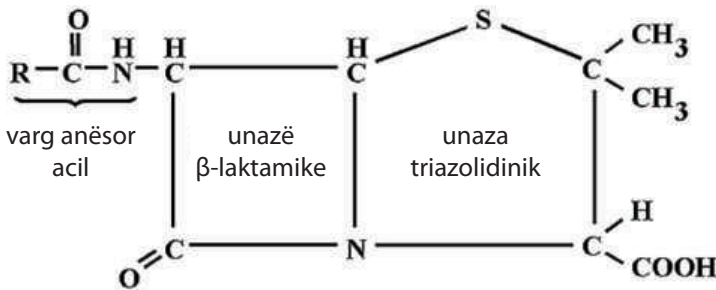


Figura 1.3. Strukturë e përgjithshme e penicilinave

Bërthama e përbashkët e të gjitha penicilinave përbëhet nga unaza  $\beta$ -laktamike dhe triazolidinike, të cilat bashkë e përbëjnë strukturën penam (figura 1.3). Bartës i aktivitetit antibakterial është

unaza  $\beta$ -laktamike. Penicilinat ndikojnë mbi murin qelizorë të qelizës bakteriale. Ato e përbëjnë sintezën e disa përbërësve të rëndësishëm të murit qelizorë.



Figura 1.4.  
*Penicillium*

Përfitimi: penicilinat fitohen me fermentimin e sojës *Penicillium notatum* dhe *Penicillium chrysogenum* (figura 1.4). Nga përzjerjet e fermentuara mund të izoloohen mbi 30 peniciline. Sot, shumica e penicilinave fitohen në mënyrë gjysmë sintetike.

**Nomenklatura:** penicilinat janë të paraqitura si acidet e 6-acilamino-2,2-dimetilpenam-3-karboksilike. Në literaturë shpesh takohen edhe si derivate të acidit penicilini

ose të acidit 6-karbonilaminopenicilini i cili njihet si penicilinë, e mandej komponimi emërtohet në bazë të grupit R të pjesës acile të molekulës (për shembull, penicilinë G (figura 1.5) shprehet si benzilpenicilin, penicilinë V është fenoksimetil penicilinë etj.).

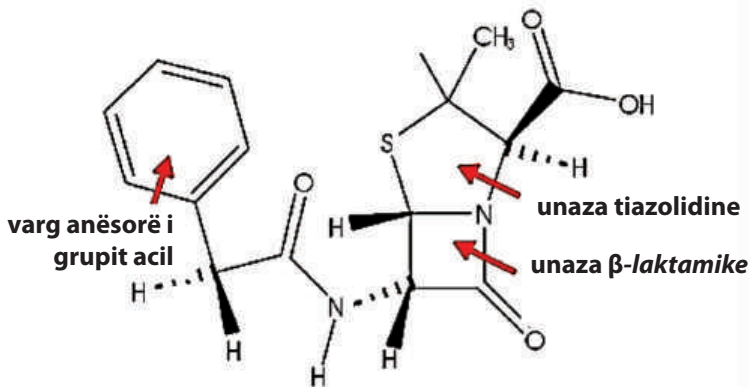


Figura 1.5. Penicilinë G

**Vetitë fiziko kimike:** Penicilinat janë kryesisht substanca të bardha kristalore, ku shumica e tyre kanë shije jo të këndshme. Tretshmëria dhe vetitë e tjera fiziko-kimike varen nga natyra e vargut anësorë acil dhe nga kationi i cili përdoret për formimin e kripërave të acidit. Shumica e penicilinave janë acide, por disa kanë edhe veti amfotere. Acidet e lira nuk janë të përshtatshme për përdorim oral dhe parenteral, për dallim nga kripërat e natriumit dhe kaliumit të penicilinave të cilët janë të tretshme në ujë dhe lehtë absorbohen pas përdorimit oral. Kripërat e penicilinave me baza organike, si ben-



zatin dhe prokain, kanë tretshmëri të kufizuar në ujë dhe si depo forma sigurojnë efekt të gjatë që i bën të dobishme gjatë infektiveve kronike. Disa nga kripërat kristalore të penicilinave janë higroskopike dhe duhet të ruhen në ambalazh mirë të paketuar. Tretjet ujore të penicilinave të tretshëm mund të ruhen deri në disa javë në frigorifer me mbajtjen e pH ndërmjet 6,0 dhe 6,8.

---

### **MËSO MË SHUMË!**

Shkaku kryesorë për degradimin e penicilinave është nënshtrimi i unazës laktamike në hidrolizë. Në mjedis acidik ( $\text{pH} < 3$ ), penicilinat i nënshtrohen varg reaksioneve komplekse të cilat mundësojnë fitimin e produkteve joaktive të ndryshme. Mendohet se një nga shkaqet për paraqitjen e alergjisë së penicilinave është formimi i proteinave peniciloil antigjenike gjatë reaksionit ndërmjet grupeve amine të proteinave specifike trupore me grupin karbonil  $\beta$ -laktamik. Degradimi acidik në lukth shkakton apsorpcion të dobët oral të penicilinave. Kjo veti e nxit në ri dizajnim të vazhdueshëm të molekulës në pjesën e grupit acil të penicilinave deri në fitimin e penicilinave me unazë  $\beta$ -laktamike më pak të ndjeshme në hidrolizën acidike, por me ndikim antibakterial të ruajtur. Substituimi i grupit elektron donorë në  $\alpha$ -pozitën e benzilpenicilinit dukshëm e stabilizon penicilinën gjatë hidrolizës acidike.

---

*Vetitë biologjike:* baktere të caktuara, veçanërisht shumica e bacileve Gram-negative janë në mënyrë natyrale rezistente ndaj ndikimit të penicilinave, ndërsa të tjerat mund të krijojnë rezistencë. Si shkaqe të mundshme deri tani janë paraqitur:

- formimi i enzimave bakteriale penicilinaza,  $\beta$ -laktamaza dhe acilaza, të cilat i de aktivojnë penicilinat ashtu që ndërmjetësojnë në hidrolizën e unazës  $\beta$ -laktamike ose të vargut anësorë acilamino deri në fitimin e komponimeve joaktive;
- permeabiliteti i zvogëluar i penicilinave në bakteret Gram-negative për shkak të kompleksitetit të murit qelizorë e cila paraqet barrierë fizike për antibiotikët (ekzistimi i membranës së jashtme e cila është e lidhur me murin qelizorë nëpërmjet të urave lipoproteinike);
- ndryshime në përbërjen e proteinave në murin qelizorë për të cilën lidhen penicilinat;
- ndryshime në numrin dhe natyrën e poreve të membranës qelizore të cilat janë të formuara nga proteine specifike të quajtura porine.



## MËSO MË SHUMË!

*Raporti struktura-aktivitet:* me fitimin e acidit 6-aminopenicilinike (6-APA) ka qenë e mundurë sinteza e një varg penicilinave gjysmë sintetike të cilat dallohen në vargun anësorë aminoacil.

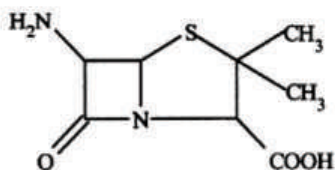


Figura 1.6. Acidi 6-aminopenicilinike

Kur atomi i karbonit  $\alpha$ -acil është bërë pjesë e unazës aromatike ose heteroaromatike janë fituar peniciline me rezistencë të madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave dhe aftësisë së lartë antibakteriale. Substituimi në pozitën orto të këtyre unazave edhe më shumë e ka zmadhuar rezistencën ndaj  $\beta$ -laktamazave që ka qenë e vërejtur gjatë sintezës së oksacilinit, kloroksacilinës, kloksacilin dhe dikloksacilin (tabela 1.3). Megjithatë, penicilat e këtillë janë shumë më pak efikase nga për shembull, penicilinë G ose penicilinë V (tabela 1.3), për bakteret të cilat nuk krijojnë  $\beta$ -laktamaza. Kjo ndodh për shkak të aftësisë lipofile më të madhe të penicilinave rezistentë në  $\beta$ -laktamazat dhe me këtë aftësi më e vogël e penetrimit në bakteret Gram-negative nëpërmjet të kanaleve poroze. Faktorët sterik të cilat mundësojnë rezistencë më të madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave nuk kontribuojnë për stabilitetin më të madh të penicilinave ndaj hidrolizës acidike. Sjellja e grupit jonizues ose polar në  $\alpha$ -pozitën e atomit të karbonit benzil anësorë të penicilinës G, për shembull  $\alpha$ -amino grupi si tek ampicilina dhe amoksicilina (tabela 1.3), e zmadhon aktivitetin ndaj bacileve Gram-negative dhe tregon aktivitet ndaj bakterieve Gram-pozitive. Kyçja e substituentit acidik në atomin e karbonit  $\alpha$ -benzil të penicilinës G e zgjeron spektrin e ndikimit të mikroorganizmave të cilat janë rezistente ndaj ampicilinut. Nga kjo,  $\alpha$ -karboksibenzilpenicilina (karbenicilin) është aktiv ndaj mikroorganizmave Gram-negative nga gjinia *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, por ai është më pak aktiv ndaj baktereve Gram-pozitive, sigurisht për shkak të penetrimit më të vogël. Ky antibiotik ndikon edhe në mikroorganizmat të cilat formojnë edhe të atyre që nuk formojnë  $\beta$ -laktamaza, por jo dhe i të gjithave. B-Laktamazat të cilat i formon *Pseudomonas* lehtë e hidrolizojnë.

Shumë peniciline  $\alpha$ -acilureido-të substituuara, të paraqitura për shembull, piperacilina dhe azlocilina, tregojnë aktivitet më të madh ndaj bakteret të caktuara Gram-negative (*Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*) në raport të karbenicilinës, që i kushtohet fuqisë më të madhe të penetrimit, e jo të rezistencës më të madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave. Edhe këto antibiotikë nuk janë rezistente në hidrolizë acidike, dhe përkatësisht, nuk janë të përshtatshme për përdorim oral.

Natyra e vargut anësor acilamino e përcakton edhe lëvizjen e antibiotikëve nëpër organizëm, si dhe sasinë dhe shpejtësinë me të cilën ato do të eliminohen nga organizmi.

*Efekte të padëshiruara:* nga të gjithë antibiotikët penicilinat posedojnë ndikim më të fortë antigjen. Më i shprehur, me efekt më të dëmshëm jetësorë është reaksioni alergjik në penicilinat e cila manifestohet me fryrje të lëkurës (figura 1.7) dhe mukozave membranore deri në ethe dhe shok anafilaktik. Reaksionet alergjike shpesh vërehen me përdorimin e ampicilinës dhe penicilinë G.



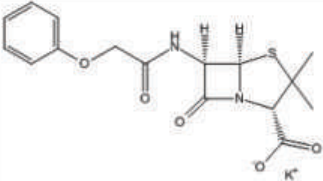
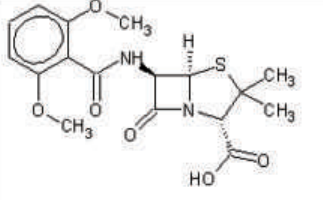
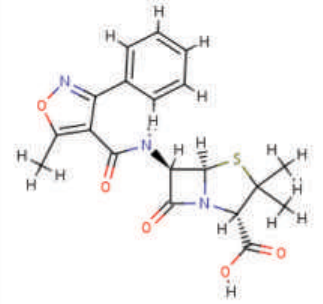
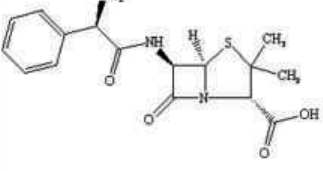
Figura 1.7. Reaksion alergjik në penicillin

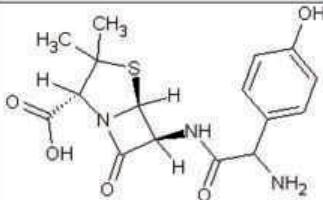
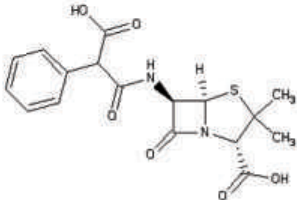
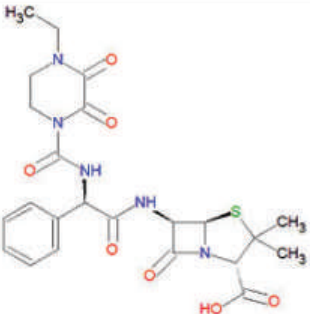
*Klasifikimi:* penicilinat klasifikohen në bazë të:

- burimit nga të cilët fitohen: biosintetike, gjysmë sintetike, sintetike;
- vetitë kimike: rezistente ose labile në acide
- vetitë farmakokinetike: orale dhe/ose aktive parenterale
- koha e ndikimit: e shkurtër dhe e zgjatur
- spektri antimikrob: spektër i ngushtë, i mesëm, i gjerë dhe i zgjeruar i ndikimit;
- rezistenca ndaj enzimave: rezistente dhe jorezistente
- ndryshim klinik: përdorim i gjerë dhe i kufizuar

**Tabela 1.3. Klasifikimi dhe karakteristikat e penicilinave**

Penicilinë	Struktura kimike	Cilësitë
Penicilinë G, benzilpenicilinë		<p>Antibiotik sipas zgjedhjes për trajtimin e llojeve të ndryshme të infeksioneve. Dobët i tretshëm dhe nuk apsorbohet në GIT. Kripërat e tretshme në ujë të natriumit, kaliumit dhe kalciumit inaktivohen në prani të acidit të lukthit dhe përdoren në mënyrë orale kur është i mbrojtur kalimi i tyre nëpër lukthin. (me antacide, puferë ose</p>
Prokainë penicilinë G		
Benzatin penicilinë G		

Penicilinë	Struktura kimike	Cilësitë
	<p>formë e dozuar gastrorezistente). Për shkak se zërthehet nën ndikimin e acidit të lukthit përdoret në mënyrë parenterale. Për shkak të mënjanimi të shpejtë nga organizmi duhet të jipet 3-4 herë në ditë dhe prandaj sot përdoren format e tyre me ndikim të vazhdueshëm. Në formë të prokainës penicilin G (prokain benzilpenicilin) (kristacilin) tregon tretshmëri më të vogël në ujë dhe me këtë efekt është në vazhdim. Në formë të benzatin penicilin G (benzatin benzilpenicilin) tregon tretshmëri më të vogël në ujë, stabilitet më të madh në mjedisin e likthit dhe efekt të vazhdueshëm. Për këtë shkak mund të jipet në mënyrë perorale.</p>	
Penicilinë V fenoksimetil- penicilinë		Rezistente në hidrolizë acidike dhe përkatëse për përdorim oral. Në mënyrë parenterale përdoret në formë të kripës së kaliumit.
Meticilinë		Veçanërisht labil në mjedis acidik dhe nuk mund të përdoret në mënyrë orale. Tregon rezistencë të madhe ndaj $\beta$ -laktamazave dhe përdoret për trajtimin e infeksioneve stafillokoke të shkaktuara nga llojet rezistente në penicilinave tjera.
Oksacilinë Kloksacilinë Dikloksacilinë Flukloksacilinë		Dukshëm rezistentë në penicilinazë dhe hidrolizë acidike që mundëson përdorim të saj oral me efekt të mirë. Analogët struktural të cilët janë derivate të halogjenizuarra: kloksacilinë (me klor në pozitën orto të unazës fenile deri në unazën izoksazole), dikloroksacilinë (me dy atome të klorit) dhe fluorkloksacilinë (me fluor) tregon veti të ngjashme. Përdorimi i tyre është i kufizuar në infeksione stafillokoke të shkaktuara nga llojet rezistente ndaj penicilinës G.
Ampicilinë		Efikas ndaj mikroorganizmave Gram-pozitive të njëjta si edhe penicilinat tjera, ndërsa më aktiv ndaj mikroorganizmave Gram-negative dhe enterokoke. Nuk është rezistent në penicilnazë. Ai është i tretshëm në ujë dhe stabil në mjedis acidik. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.

Penicilinë	Struktura kimike	Cilësitë
Amoksisilinë		Spektër i ngjashëm antibakterijal dhe veti si dhe ampiciлина. Posedon përparësi në raport të apsorpcionit, complete në TGI, dhe më pak ndikime të padëshiruara.
Karbenicinë		Posedon spektër të gjerë antimikrob duke iu falnderuar grupit COOH. Nuk është stabil në mjedis acidik dhe në penicilinazë. Përdoret në mënyrë intravenoze.
Piperacilinë		Antibiotiku më i përdorshëm i grupit të acilureido-penicilinave. Shpejtë degradohet në mjedis acidik dhe është aktiv vetëm me përdorim intravenoz.

## Inhibitorët e $\beta$ -laktamazave

Jo stabiliteti i molekulës të penicilinës është e kushtëzuar nga unaza  $\beta$ -laktamike, e cila hidrolizon nën ndikimin e  $\beta$ -laktamazave. Zbulimi i acidit klavulonik i cili shkakton inaktivim të  $\beta$ -laktamazave e ka nxitur interesin për kombinimin e penicilinave me inhibitorë të këtyre enzimave. Ato ndikojnë ashtu që, falë strukturës së ngjashme me penicilinën, lidhen për  $\beta$ -laktamazat dhe bëhen substrate të tyre, në atë mënyrë duke e pamundësuar që ti degradon penicilinën. Për këtë shkak quhen edhe si „substrate vetëvrasëse“. Në këtë grup marrin pjesë inhibitorët e grupit të I, acidi klavulonik dhe sulbaktam, dhe nga grupi i II, karbapenemet (tienamicinë dhe imipenem-cilastatinë).

## Karbapeneme

Karbapenemet (figura 1.8) nga aspekti struktural janë shumë të ngjashme me penicilinën, por atomi i sulfurit në pozitën 1 në strukturën është i zëvendësuar me atomin e karbonit dhe nga kjo, vjen edhe emri i grupit karbapeneme. Këto mjete kanë spektër të

gjerë antibakterijal në krahasim me grupet tjera beta laktamike, kryesisht janë rezistenete në beta-laktamazat të baktereve tipike. Ndikojnë në bakteret dhe anaerobet Gram-pozitive dhe negative, me përjashtim të baktereve intraqelizore, atipike siç është Chlamydiae.

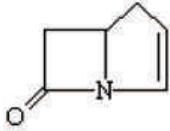


Figura 1.8. Struktura themelore e karbapenemeve

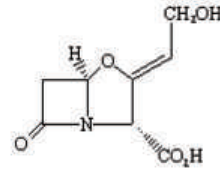
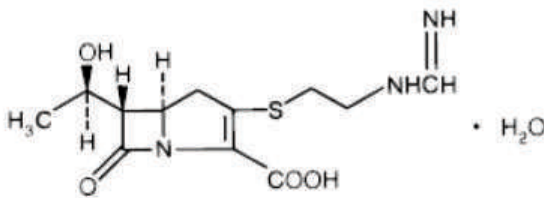


Figura 1.9. Acidi Klavulonik

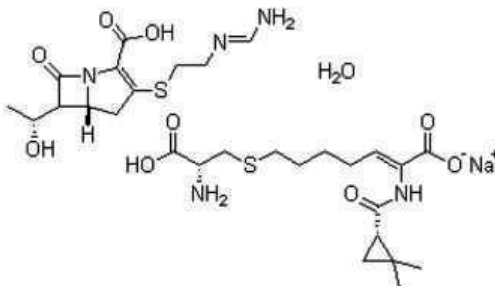
Në dispozicion janë kombinacionet e amoksisilinës dhe kripës së kaliumit të **acidit klavulonik** (figura 1.9) në varg forma të dozuar për trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe respiratore dhe infeksione të traktit urinar të shkaktuara nga mikroorganizmat të cilat formojnë  $\beta$ -laktamaza. Acidi klavulonik është stabile në mjedis acidik dhe nuk i nënshtrohet hidrolizës deri në acid penicilinik sepse nuk ka varg anësorë amid.

### MËSO MË SHUMË!

**Imipenemi** është i indikuar për trajtimin e varg infeksioneve bakteriale të lëkurës, trakti i poshtëm respirator, eshtrat dhe nyjet, trakti gjenitourinar, si dhe gjatë septikemisë dhe endokarditis të shkaktuara nga mikroorganizmat të cilat formojnë  $\beta$ -laktamaza. Kombinimi me **cilastatinë** rezulton me formë stabile kimike dhe enzimatiske, për shkak të formës cilastatike stabile dhe dehidropeptidazave. Ky kombinim përdoret si infuzion intravenoz.



Imipenem



Imipenem-cilastatinë

## Cefalosporinët

Bërthama e përbashkët e të gjithë cefalosporinëve përbëhet nga unaza  $\beta$ -laktamike dhe dihidrotiazike (figura 1.10). Bartës i aktivitetit antibakterial është unaza  $\beta$ -laktamike.

*Përfitimi:* cefalosporinët izolohen nga *Cephalosporium spp.* ose fitohen në mënyrë gjysmë sintetike.

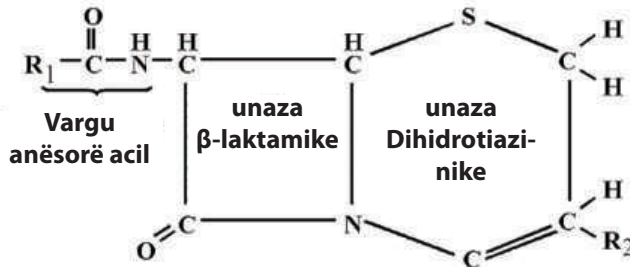


Figura 1.10. Struktura themelore e cefalosporinëve

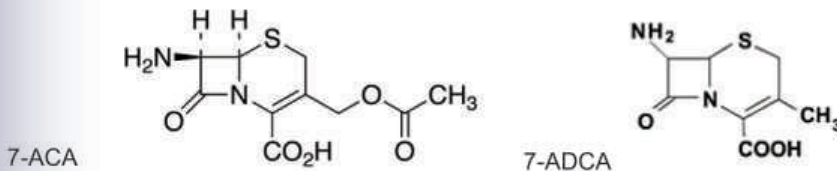


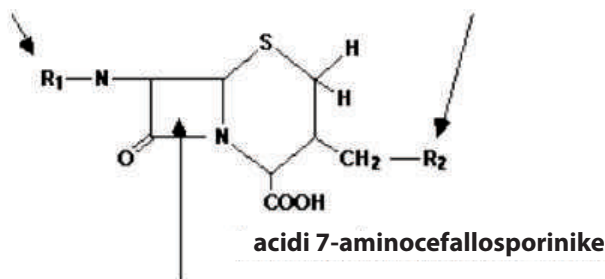
Figura 1.11.

*Nomenklatura (Emërtimi):* unaza e ngopur biciklike me oksigjen karbonil laktamik quhet cefam dhe sipas kësaj të gjitha cefalosporinët quhen 3-cefeme  $\Delta^3$ -cefeme që të shprehet pozita e lidhjes dyfishe. Shumica e cefalosporinëve janë derivate të acidit 7-aminocefalosporik (7-ACA) dhe të acidit 7-aminodezacetilcefalosporik (7-ADCA) (figura 1.11).

*Vetitë fiziko kimike:* kryesisht substanca kristalore me tretshmëri të ndryshme në ujë, gjegjësisht lipide dhe stabilitet në mjedis acidik e cila ndryshon nga jo stabile mbi mesatarisht stabile deri në stabile në varshmëri nga substituentët në pozitën 7 dhe 3. Cefalosporinët të caktuar i nënshtrohen hidrolizës në mjedis acidik në mënyrë kimike ose enzimatisht dhe transformim të mëtejshëm deri në laktone joaktive.

*Vetitë biologjike:* cefalosporinët janë antibiotikë me spektër të gjerë antimikrob. Ajo çka e ndryshon nga penicilinat është rezistenca më e madhe ndaj  $\beta$ -laktamazat të cilat formojnë baktere Gram pozitive, që i përket unazës biciklike cefeme.

**Cefalosporinët gjysmë sintetikë janë të dizajnuar me lidhjen e grupeve kimike në R1 dhe R2**



**Vendi shpërbërjes nën ndikimin e baktereve penicilinaze dhe acideve**

### **MËSO MË SHUMË!**

*Raport strukturë-aktivitet:* Prania e grupit alil acetonik në pozitën 3 paraqet vend i modifikimit i cili mundëson fitim të derivateve të ndryshme aktive të acidit 7-acilaminocefalosporanik dhe të 7-ACA. Reduktimi i 3-acetometik deri në substituentin 3-metil rezulton fitimin e 7-ADCA. Stabiliteti në mjedis acidik zmadhohet me praninë e grupit  $\text{NH}_2$  në 7-acilamino, gjegjësisht komponenti 7-amino i molekulës që molekulës i jep karakter cviter jonik dhe mundësi për absorpcion më të mirë. Prej këtu, derivatet e acidit 7-acilaminocefalosporanik, të 7-ACA dhe të 7-ADCA janë aktive edhe pas përdorimit oral. Në raport të natyraleve, këto cefalosporine gjysmë sintetike kanë spektër më të gjerë antibakterial, stabilitet më të madh në mjedis acidik, veti më të mira farmakokinetike veçanërisht absorpcion më të mirë oral, aktivitet të zmadhuar ndaj mikroorganizmat rezistente, alergogjeniteti i zvogëluar dhe më mirë tolerohen pas përdorimit parenteral. Kundrejt kësaj, derivatet e acidit cefalosporinik dobët absorbohen par përdorimit oral, sigurisht për shkak të hidrolizës së grupit 3-acetoksi (lidhje esterike) në mjedis acidik.

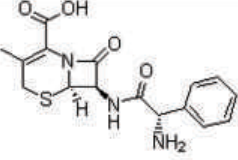
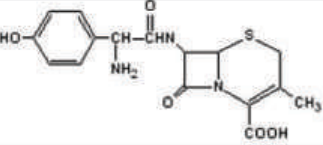
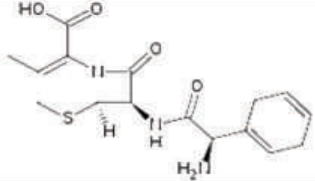
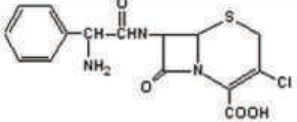
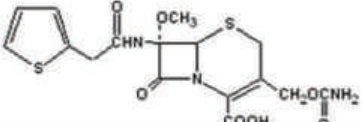
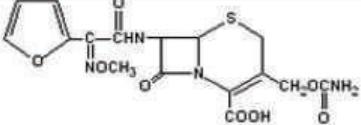
*Efekte të padëshiruara:* Kryesisht cefalosporinët nuk janë toksike dhe tregojnë toksicitet selektiv ndaj baktereve. Efekte të padëshiruara më të shpeshta janë reaksionet alergjike dhe hipersenzitive që ndryshojnë nga fryrja e dobët e deri në rrezik jetësorë të shokut anafilaktik. Ekziston mundësi për reaksion kryqëzorë – pacientët të cilët kanë manifestuar reaksion alergjik në penicilinë të manifestojnë edhe në cefalosporinë. Shpeshtësia e paraqitjes së kësaj dukurie tani për tani është e vogël, 3-7%. Përveç këtij reaksioni, cefalosporinet të caktuara mund ta zvogëlon përqendrimin e protrombinës që mund të shkaktojë gjakderdhje tek pacientët të caktuar me predispozicion.

*Klasifikimi:* cefalosporinët klasifikohen në bazë të kohës kur kanë qenë të zbuluara, të cefalosporineve nga gjenerata e

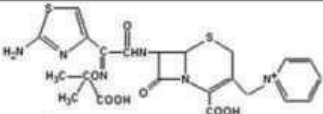
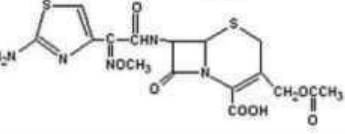
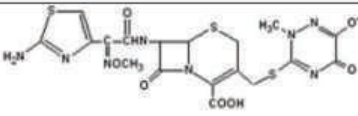
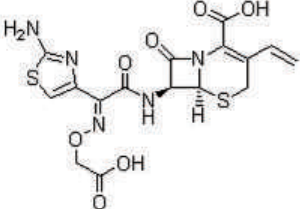
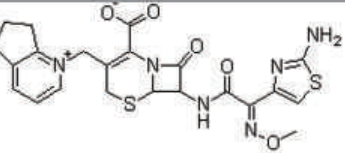


parë,dytë,tretë dhe të katërt (tabela 1.4). Zhvillimi ka lëvizur në kahe të zgjerimit të spektrit antibakterial të baktereve Gram-negative, zvogëlimi i aktivitetit për disa mikroorganizma Gram-pozitive dhe zmadhimi i rezistencës ndaj  $\beta$ -laktamazave. Hulumtimet aktuale në fushën e cefalosporinëve janë kahëzuar kah dy veti: përmirësimi i permeabilitetit në bacilet Gram-negative, para së gjithash *Enterobacteriaceae* dhe *Pseudomonas aeruginosa*, dhe afiniteti i zmadhuar ndaj membranave qelizore të proteinave përgjegjëse për lidhjen e cefalosporineve për qelizë bakteriale.

**Tabela 1.4** *Klasifikimi dhe karakteristikat e cefalosporineve*

Cefalosporin	Struktura kimike	Cilësitë
<b>Gjenerata e parë</b>		
Cefaleksil		Cefalosporin gjysmë sintetik. Uneaza $\beta$ -laktamike është jo stabil në hidrolizë acidike. Rekomandohet për trajtimin e infeksioneve urinare dhe infeksione respiratore. Përdoret në mënyrë orale.
Cefadroksil		Cefalosporin gjysmë sintetik. Tregon efekt të vazhdueshëm që mundëson dozim një herë në ditë. Përdoret në mënyrë orale.
Cefradinë		I vetmi cefalosporin i cili është i përshtatshëm edhe si preparat oral edhe parenteral. Rekomandohet për trajtimin e infeksioneve urinare dhe respiratore.
<b>Gjenerata e dytë</b>		
Cefaklor		Cefalosporin oral gjysmë sintetik me atom të Cl në pozitën 3. Mesatarisht stabil në mjedis acidik. Rekomandohet për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara nga H. influenzae.
Cefoksitin		I qëndrueshëm ndaj hidrolizës nën ndikimin e $\beta$ -laktamazave falënderim të substituentit 7 $\alpha$ -metoksi. Përdoret në mënyrë parenterale.
Cefuroksimë		Stabiliteti i $\beta$ -laktamazave i përket substituentit alkoksii-mino. Cefuroksimi përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.



Cefalosporin	Struktura kimike	Cilësitë
<b>Te gjenerata e tretë</b>		
Ceftazidimë		I qëndrueshëm në $\beta$ -laktamaza dhe i njohur sipas aktivitetit ndaj <i>P. aeruginosa</i> . Përdoret në mënyrë parenterale.
Cefotaksimë		Spektër i gjerë antimikrob i cili i përfshin bakteret Gram-negative dhe pozitive. I qëndrueshëm është në shumë $\beta$ -laktamaza. Përdoret në mënyrë parenterale.
Ceftriakson		Tregon veprim të vazhdueshëm për shkak të sistemit heterociklik të grupit 3-tiometil. Ka spektër të gjerë antimikrob dhe qëndrueshmëri ndaj shumë $\beta$ -laktamazave. Përdoret në mënyrë parenterale.
Cefiksimë		Posedon spektër të gjerë antimikrob, qëndrueshmëri ndaj shumë $\beta$ -laktamazave dhe apsorpcion të mirë oral. Përdoret për trajtimin e infeksioneve respiratore, infeksione urinare të pa komplikuar, gonorea.
<b>Gjenerata e katërt</b>		
Cefpirom		Cefalosporin parenteral, i qëndrueshëm në $\beta$ -laktamaza me grup amonium kuaternar në pozitën 3 të bërthamës cefemike. I pari nga gjenerata e katërt. Posedon spektër të gjerë të ndikimit i cili i kyç stafillokoke metiline të ndjeshme, pneumokoket të qëndrueshme në penicilin.

## Monobaktame

Siç dhe vetë emri tregon, ato janë komponime të cilat unaza  $\beta$ -laktamike nuk është e lidhur me unazë tjetër. Përfaqësues i këtij grupi është aztreonam (figura 1.12) i cili është aktiv vetëm ndaj baktereve Gram-negative, e veçanërisht bacilet aerobe. Përdoret për trajtimin e infeksioneve urinare, infeksione të traktit të poshtëm respirator, infeksione abdominale dhe gjinekologjike dhe sepsa. Grupi metil në pozitën 4 e zmadhon stabilitetin ndaj  $\beta$ -laktamazave dhe aktivitetin ndaj bacileve Gram-negative.

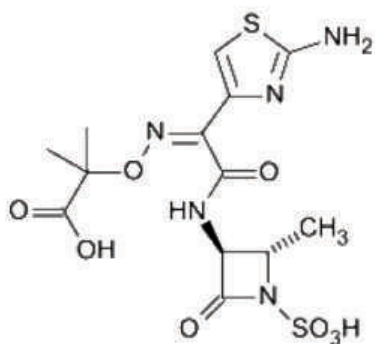


Figura 1.12. Aztreonam

## Aminoglikozide

*Fitimi:* aminoglikozidet izoloohen nga gjinia *Streptomyces* ose fitohen në mënyrë gjysmë sintetike.

*Nomenklatura:* Përbëhen nga amino sheqere të lidhura me lidhje glikozide. Të gjithë kanë më së paku një aminoheksozë, ndërsa disa kanë pentozë në të cilat mungon grupi amin. Gjithë aminoglikozidet kanë unazë qendrore të substituar 1,3-diaminocikloheksanik (figura 1.13).

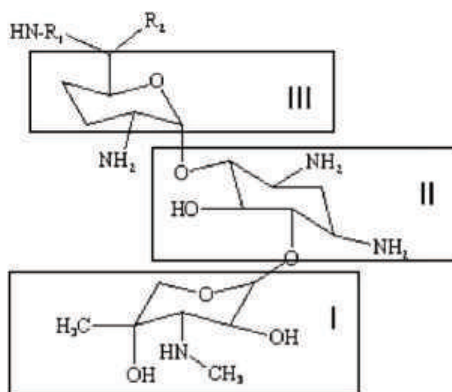


Figura 1.14. Struktura kimike e aminoglikozideve

### MËSO MË SHUMË!

*Raporti strukturë-aktivitet:* për ndikimin bakterial me rëndësi të veçantë është prania e unazës I dhe ai është qëllimi kryesor për sulmin e enzimave me të cilat bacilet zhvillojnë rezistencë të aminoglikozideve. Ndryshimet strukturale të grupeve funksionale të unazës I rezultojnë me zmadhim ose zvogëlim të aktivitetit të aminoglikozideve, përderisa ndryshimet strukturale të unazave II dhe III nuk ndikojnë mbi afinitetin e aminoglikozideve (figura 1.13).

*Vetitë fizikokimike:* substanca bazike të cilat në tretje fiziologjike të pH 7,4 janë në formë kationike. Kripërat e tyre inorganike janë shumë të tretshëm në ujë. Të gjithë janë të përshtatshme si sulfate.

*Vetitë biologjike:* kryesisht të gjitha antibiotikët aminoglikozide janë pikërisht të tretshme në ujë edhe pas përdorimit oral gati as që nuk absorbohen, por disa nga ato (kanamicin, neomicin, parmomicin), përdoren në mënyrë orale vetëm nëse trajtohet infeksioni në TIG (terapinë e infeksioneve geniturinare). Kur trajtohen infeksionet sistematike, ato përdoren në mënyrë parenterale.

Edhe pse llogariten për antibiotikë me spektër të gjerë, më së shumti përdoren për trajtimin e infeksioneve serioze sistematike të shkaktuara nga bacilet Gram-negative aerobe. Nga këto shkaqe, kur infeksioni është i shkaktuar nga bacilet aerobe dhe koke, kombinohen me antibiotikët  $\beta$ -laktamike, por jo në tretje të njëjtë sepse kimikisht janë jo kompatibile. Dëmtimet e murit qelizorë të shkaktuar nga antibiotikët  $\beta$ -laktamik e lehtësojnë kalimin e aminoglikozideve nëpër membranat qelizore.

Aminoglikozidet ndikojnë ashtu që e ihobojnë sintezën e proteinave pasi në mënyrë ireverzibile do të lidhen për 30S nën njësinë ribozomale (figura 1.14).

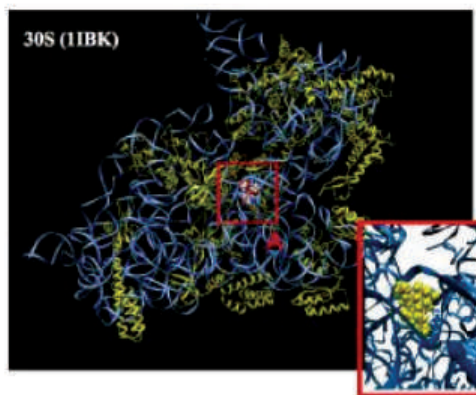


Figura 1.13. Model i 30S nën njësisë ribozomale (e kaltër) e cila paraqet vend i lidhjes së më shumë antibiotikëve. Antibiotiku është i paraqitur më ngjyrë të verdhë në formë të sferave ([www.bionano.icm.edu.pl](http://www.bionano.icm.edu.pl)).

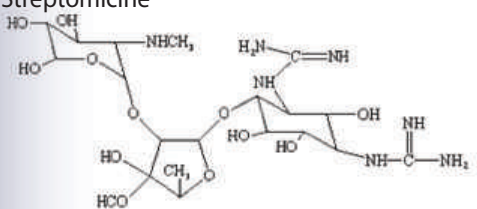
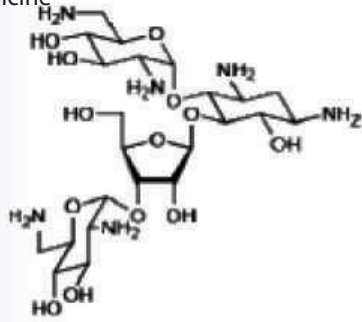
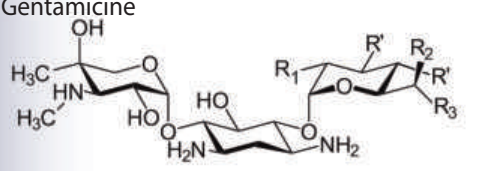
Të gjithë aminoglikozidet janë baktericide përveç streptomicina. Bakteret e caktuara tregojnë rezistencë ndaj aminoglikozideve.

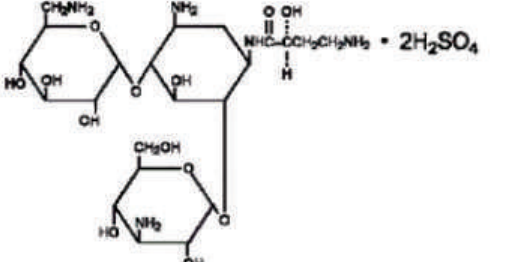
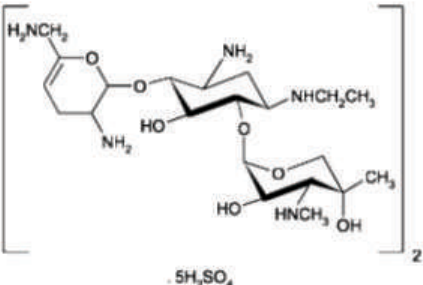
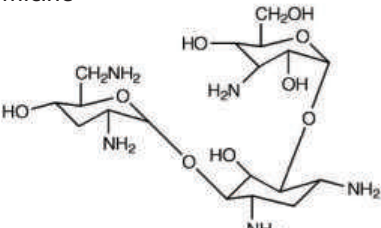
*Efekte të padëshiruara:* potenciali i toksicitetit të këtyre antibiotikëve është nxitje e vazhdueshme për dizajnimin e antibiotikëve aminoglikozide të reja, por hulumtimet e deritanishme janë pa sukses të rëndësishëm. Aminoglikozide shkaktojnë dëmtime të duk-

hme në aparatit e dëgjimit (ototoksicitet) dhe të veshkave (nefro-toksicitet).

Përfaqësuesit e aminoglikozideve janë të paraqitura në tabelë 1.5.

**Tabela 1.5** Antibiotikët aminoglikozid

Aminoglikozid /struktura kimike	Cilësitë																				
<p>Streptomisinë</p> 	<p>Në terapi përdoren kripërat e streptomisinës (sulfatet, kloruret, fosfatet). Kripërat janë higroskopike dhe jo stabile në ajër. Streptomisinë sulfati përdoret në mënyrë parenterale si antituberkulotik.</p>																				
<p>Neomicinë</p> 	<p>Në terapi përdoret neomicin B në formë të sulfatit. Kripa është kristalorë, higroskopike dhe fotosenzitive. Tretja është stabile. Përdoret në mënyrë perorale në terapinë e infeksioneve të TGI dhe lokale për mjekimin e infeksioneve të lëkurës (djegje, plagë, dermatozoe të infektuara). Përdoret edhe gjatë infektimit të syrit. Ka spektër të gjerë të ndikimit antibakterial.</p>																				
<p>Gentamicinë</p>  <table border="1" data-bbox="334 1313 553 1551"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> <th>R<sub>3</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>1</sub></td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C<sub>1a</sub></td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C<sub>2</sub></td> <td>H</td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C<sub>2a</sub></td> <td>H</td> <td>H</td> <td>CH<sub>3</sub></td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>1a</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2a</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	<p>Ka spektër të gjerë antibakteriale, e veçanërisht ka ndikim të rëndësishëm mbi <i>P. aeruginosa</i>. Në terapinë përdoren kripërat klorure dhe sulfate të cilat janë mirë të tretshme në ujë. Përdoren në mënyrë lokale dhe parenterale. Efikas është në trajtimin e infeksioneve të lëkurës dhe djegje të infektuara. Në mënyrë parenterale përdoret në terapinë e infeksioneve genitourinare (Antibiotikët strukturalë të ngjashme të paraqitura si C1, C2 dhe C1a, A dhe B të cilat dallohen në stereokimi të sheqereve specifike.)</p>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>																		
C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H																		
C <sub>1a</sub>	H	H	H																		
C <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H																		
C <sub>2a</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>																		
<p>Amikacinë</p>	<p>Ka spektër më të gjerë antimikrob, është efikas për bakteret të cilat janë rezistente në aminoglikozidet tjera. Tregon ototoksicitet më të</p>																				

Aminoglikozid /struktura kimike	Cilësitë
	<p>vogël nga gentamicini. Përdoret në mënyrë arenterale si sulfat.</p>
<p>Netilmicinë</p> 	<p>Aktiv është për shumë baktere rezistente në gentamicinë.</p>
<p>Tobromicinë</p> 	<p>Më i rëndësishëm është ndikimi mbi <i>P. aeruginosa</i> e cila 2-4 herë më aktive nga ajo e gentamicinit. Për shkak të aktivitetit të lartë dhe toksicitetit të vogël paraqet barrë të zgjedhur nga ky grup. Përdoret në mënyrë lokale gjatë infeksioneve të syrit, në formë të pikave dhe undyrë.</p>

## Tetracikline

*Përfitim:* tetraciklinet fitohen me fermentimin e gjinisë *Streptomyces* ose me transformim kimik të produkteve natyrore.

*Nomenklatura:* derivatet e oktahidronaftacenit, sistem hidrokarrbur i përbërë prej 4 unaza gjashtë anëtarëshe, me stereokimi komplekse (figura 1.15).

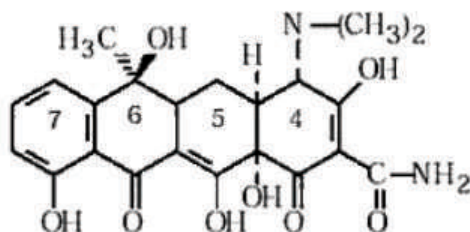


Figura 1.15. Struktura themelore e tetraciklineve

*Vetitë fizikokimike:* tetraciklinet janë komponime amfoterne të cilat formojnë kripëra edhe me baza edhe me acide. Kripërat acide janë substanca kristalore të tretshme në ujë. Në mënyrë orale, më së shpeshti përdoren kripërat hidrokloride në kapsula sepse kanë shije të hidhët. Kripërat bazike nuk janë stabile në tretje ujore. Me metallet dy- dhe shumëvalente- (kalcium, magnezium, hekur, aluminium) formojnë kripëra të patretshme në ujë gj.gj helate komplekse stabile, gjegjësisht zvogëlohet apsorpcioni i tetraciklineve. Për shkak se ndërtojnë komplekse stabile me jonet e kalciumit, duhet të tejkalohet marrja e njëkohësishme e qumështit dhe tetraciklinet. Antacidet po ashtu e zvogëlojnë apsorpcionin e tetraciklineve.

*Vetitë biologjike:* ndikimi antibakterial varet nga atësia që ti lidhin metallet të cilat janë me rëndësi për mbijetesën e baktereve. Duke u lidhur për 30 S nën njësi ribozomale, tetraciklinet e ndalojnë sintezën e proteinave.

Bakteret formojnë rezistencë ndaj tetraciklineve ashtu që i kundërshtojnë ndërhyrjes së qelizën bakteriale dhe nëpërmjet të formimit të enzimave të cilat i oksidojnë tetraciklinet.

Tetraciklinet ndikojnë në mënyrë bakteriostatike dhe kanë spektër të gjerë antibakterial e cila përfshin bakteret Gram-pozitive dhe negative, spiroheta, mikoplazma, rikeci dhe klamide. Për shkak se kanë ndikim bakteriostatik e jo baktericid nuk përdoren për infeksionet që e rrezikojnë jetën e njeriut.

---

### **MËSO MË SHUMË!**

*Raporti strukturë-aktivitet:* kryesisht për aktivitetin antimikrob është prezencja e strukturës dikarbonile keto-enole C1-C3, grup amid në pozitën C2, stereokimia në pozitën C4, C4a, C5a, C12, substituentët në pozitën C1, C2, C3, C4, C10, C11, C12 dhe C12a. Ciklet duhet të jenë të lidhura në pozitën *cis*.

---

*Efekte të padëshirueshme:* Helatimi i kalciumit shkakton precipitim e këtyre antibiotikëve në dhëmbë dhe eshtra gjatë periudhës së rritjes. Dhëmbët nxihen (figura 1.16). Tetraciklinet ndërhyjnë edhe në qumështin e nënës. Për këtë shkak, tetraciklinet nuk duhet tu jepen fëmijëve më të vegjël se 12 vjet dhe grave në periudhën e shtatzënisë dhe laktacionit. Për shkak se nuk absorbohen plotësisht dhe ndikojnë në natyrën e florës bakteriale në zorrë mund të shkaktojnë superinfeksion nga *Candida*. Tetraciklinet për aplikim parenteral mund ta dëmtojnë mëlçinë e zezë.





Figura 1.16. Dhëmbët e errur për shkak të precipitimit të tetraciklineve

Përfaqësuesit e tetraciklineve janë të paraqitura në tabelën 1.6.

Tabela 1.6 Antibiotikët tetraciklik

Taetraciklinë	Struktura kimike	Cilësitë
Tetraciklina		Përdoret në mënyrë perorale dhe lokale në lëkurë dhe sy. Tretja e tetraciklinin përdoret për trajtimin e puçrave.
Doksiciklinë		Antibiotik me ndikim të gjatë, mirë absorbohet në TGI (takti gastro intestinal). Sepse tregon eliminim minimal nëpër veshkë, rekomandohet tek pacientet me veshkë të sëmura, por jo edhe tek pacientet me infeksion urinar. Këto veti paraqiten për shkak të mungesës së grupit 6-hidroksilik.
Oksitetraciklinë		Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale (intravenoze dhe intramuskulare) si bazë të lirë ose kripë e hidrokloridit.
Minociklinë		Vetitë dhe indikacionet janë të ngjashme me ato të deksiciklinin. Efikas është për stafillokoket rezistente në meticilinë dhe tetracikline tjera. Rekomandohet për trajtimin e infeksioneve të traktit respirator.

## Makrolidet

*Fitimi:* fitohen nga gjinia *Actinomycetes* dhe në mënyrë gjysmë sintetike.

*Nomenklatura:* kanë tre karakteristika strukturale kryesore: unazë makrociklike e pangopur laktonike (nga e cila rrjedh emri makrolid), grupi ketonik dhe amino sheqeri i cili është i lidhur me lidhje glikozide. Përveç amino sheqerit mund të kenë edhe sheqer natyrorë si tek eritromicina (figura 1.17).

*Vetitë fiziko-kimike:* ato janë baza të cilat formojnë kripëra. Bazat janë dobët të tretshëm në ujë, por në mjedis acidik ose bazik dhe në temperaturë të lartë ato inaktivohen. Si baza përdoren në mënyrë orale dhe lokale. Që të pengohet degradimi i lukthit dhe që të tejkalohet shija e hidhët, zakonisht përdoren si kapsula ose forma shëruese enterosolvente.

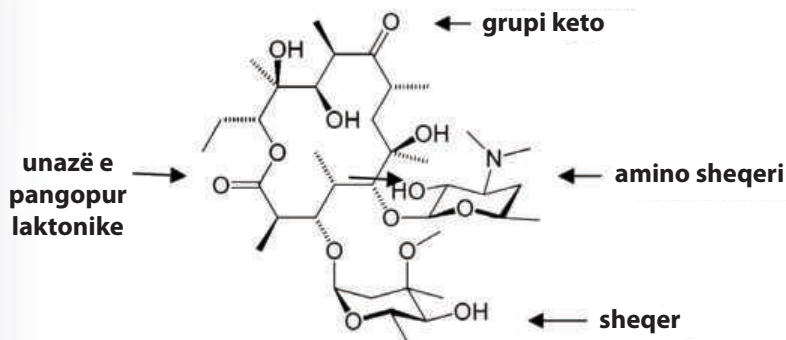


Figura 1.17. Eritromicina

*Vetitë biologjike:* efekti biologjik i përket lidhjes së 50S nën njësinë ribozomale me çka pengohet sinteza e proteinave në qelizën bakteriale. Rezistenca e cila paraqitet tek bacilet Gram-negative kah antibiotikët makrolide paraqitet për shkak të pengesës së antibiotikut të hyjë në qelizën bakteriale ose të formimit të enzimave të cilët e ndalojnë lidhjen e antibiotikut për nën njësinë ribozomale.

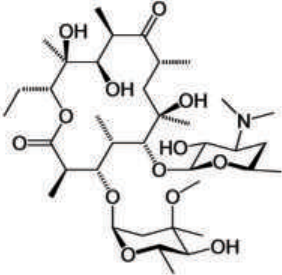
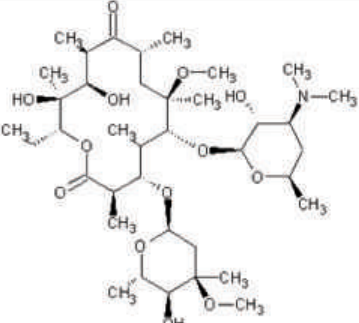
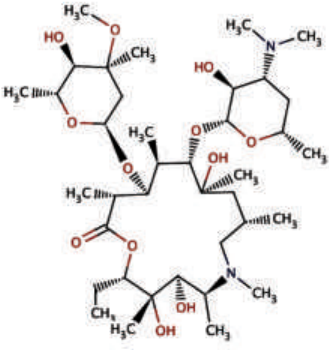
Makrolidet janë aktive për bakteret të cilat janë rezistente në penicilinat, ndërmjet të cilave shumica janë baktere Gram-pozitive, koke dhe bacile.

*Efekte të padëshiruara:* toksiciteti i makrolideve është relativisht i vogël dhe kryesisht manifestohet në nivel të TGI (përzjerje, vjellje, diare) dhe mëlçisë së zezë.

Përfaqësuesit e antibiotikëve makrolid janë të paraqitura në tabelën 1.7.



**Tabela 1.7 Antibiotikët makrolid**

Makrolid	Struktura kimike	Cilësitë
<p>Eritromicinë (stearat, etilsukcinat, estolat, laktobionat, gluceptat)</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Erythromycin, a 14-membered macrolide ring with a dimethylamino group and a hydroxyl group at the 14-position, and a 13-membered lactone ring fused to it. It has several hydroxyl groups and methyl groups attached to the rings.</p>	<p>Përdoret në formë të kripërave dhe etereve, të cilat më mirë absorbohen nga eritromicina e lirë dhe janë më rezistente në ndikimin e acidit të laktit. Kripërat janë të dizajnuara ashtu që tregojnë stabilitet më të madh në mjedis acidik dhe tretshmëri përkatëse që të jenë të inkorporuara në forma orale dhe parenterale. Përdoret për trajtimin e infeksioneve respiratore, infeksioneve të indeve të buta dhe gjatë sëmundjeve venetrike (gonorea dhe sifilis). Paraqet alternativë për pacientët që janë alergjik në penicilinë.</p>
<p>Klaritromicinë (6-metil eter i eritromicinës)</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Clarithromycin, which is similar to Erythromycin but has a methoxy group at the 6-position of the 14-membered ring and a methyl group at the 11-position of the lactone ring.</p>	<p>Në raport me eritromicinën, metilimi e zmadhon stabilitetin në mjedis acidik, e përmirëson absorpcionin dhe i zvogëlon efektet e padëshirueshme në TGI. Tregon dhe aktivitet më të madh për disa mikroorganizma.</p>
<p>Azitromicinë</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Azithromycin, a 15-membered macrolide ring with a dimethylamino group and a hydroxyl group at the 15-position, and a 13-membered lactone ring fused to it. It has several methyl groups and hydroxyl groups attached to the rings.</p>	<p>Azitromicina është më stabil në mjedis acidik dhe më mirë absorbohet. Ka spektër të ngjashëm antibakterial me makrolidet tjera, por është më aktiv ndaj bakteve Gram-negative, e më pak aktiv ndaj atyre Gram-pozitive. Karakterizohet me kohë të vazhdueshme të eliminimit dhe merret më së shumti 5 ditë.</p>

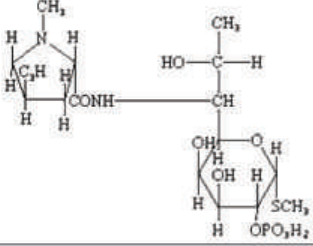
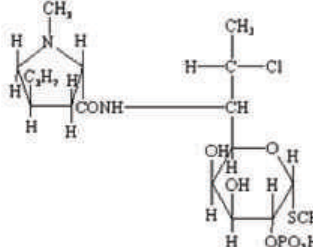
## linkomicinet

*Fitimi:* fitohet nga gjinia *Streptomyces lincolnensis* dhe në mënyrë gjysmë sintetike.

*Nomenklatura:* antibiotikët të cilët përmbajnë sulfur. Linkomicina përmban grup funksional bazik, azot piroolidik, i cili mundëson formim të kripërave hidrosollubile. Klindamicina (tabela 1.8) është derivat gjysmë sintetik, 7(S)-kloro-7-deoksilinkomicin.

*Vetitë fiziko-kimike:* linkomicina dhe klindamicina paraqiten në formë të kripërave hidroklorure, substanca kristalore të trets-hme në ujë. Hidrokloruri i linkomicinit degjenerohet ngadalë në mjedis acidik, por absorbohet mirë nga TGI. Klindamicina është i përshtatshëm edhe si palmitaten (në forma orale të dozuara) dhe ester fosfat (në forma parenterale të dozuara). Të gjitha format janë stabile në tretje ujore.

**Tabela 1.8** Linkomicinet

Linkomicina	Struktura kimike	Cilësitë
Linkomicinë (hidrokloruri)		Përdoret për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara nga organizmat Gram-negative, stafillokoket, streptokoket β-hemolitike dhe pneumokoke. Efikas është edhe për trajtimin e infeksioneve të eshtrave. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.
Klindamicina (palmitat hidroklorur, fosfat)		Esteret hidrolizojnë në plazmë deri në klindamicin. Esteri palmitat përdoret në mënyrë orale, përderisa fosfati përdoret në mënyrë parenterale (intramuskulare dhe intravenoze). Rekomandohet për trajtimin e një varg infeksionesh të traktit respirator, eshtrave, nyjeve dhe lëkurës. Është i rezervuar për trajtimin e infeksioneve indore stafillokoke, pacientët alergjik në penicilinë dhe infeksione anaerobe jashtë nga SNQ.

*Vetitë biologjike:* Nga të dyja antibiotikët, klindamicini ka fuqi më të madhe antibakteriale dhe veti më të mira farmakokinetike (apsorpcion, distribuim, eliminim). Spektri antibakterial dhe mekanizmi i ndikimit janë të ngjashme me ato të makrolideve, i ngjashëm është edhe mekanizmi me të cilat bakteret formojnë rezistencë në

linkomicinet. Ato kryesisht janë aktive ndaj baktereve Gram-pozitive, veçanërisht koket, por po ashtu edhe ndaj bakteret anaerobe të cilat formojnë spore, aktinomicete, mikroplazma dhe disa lloje të *Plasmodium*. Karakterizohen me ndikim bakteriostatik dhe baktericid në varshmëri nga shumë faktorë, pikërisht edhe doza në të cilën përdoren.

*Efektet e padëshiruara*: llogariten relativisht të sigurta me shpeshtësi të vogël të reaksionit alergjik (fryrje), vështirësi gastrointestinale. Si efekte serioze të padëshiruara paraqiten dijare dhe kolitis, që mund të jetë me efekt të dëmshëm jetësorë tek pacientët të caktuar. Përfaqësuesit e linkomicinëve janë të paraqitura në tabelën 1.8.

## Polipeptidet

*Fitimi*: si burim përdoren *Bacillus spp.*, *Streptomyces spp.* dhe *Actinomyces orientalis* (për vankomicin).

*Nomenklatura*: posedojnë karakteristika të veçanta. Shumica janë ciklike, me përjashtim të gramacidiket. Shpesh përmbajnë acide të D-amino ose amino acide të cilat nuk ndodhen në bimët dhe shtazët më të larta. Shumica e tyre përmbajnë heterocikle, acide yndyrore, sheqere etj. Vankomicina (tabela 1.9) paraqet glikopeptid i cili përmbajnë dy sheqere të lidhura në mënyrë glikozide, glukozë dhe vinkozamin, dhe peptid ciklik kompleks aglikon që përmban mbetje aromatike.

*Vetitë fizikokimike*: antibiotikët polipeptid janë acide, baza, cviter jon ose neutrale (gramicidin) në varshmëri nga numri i grupeve të lira karboksile, grupet amino dhe guanidine në strukturën e tyre. Në formë të kripërave ato janë të tretshme në ujë dhe stabile në mjedis acidik. Në këtë grup marrin pjesë vankomicinet, teikoplaninet, bacitracin, gramicidin dhe polimiksinine (prolimiksin B dhe kolistin).

*Vetitë biologjike*: ndryshojnë për nga mekanizmi i ndikimit dhe vetive antimikrobiale. Bacitracina dhe vankomicina e shkatërrojnë sintezën murit qelizorë dhe janë efikase ndaj baktereve Gram-pozitive. Gramicidinet; të parat janë efikas parimisht për bakteret Gram-pozitive, përderisa polimiksinet dhe polimiksinet ndikojnë në funksionin e membranës qelizore për llojet Gram-negative.

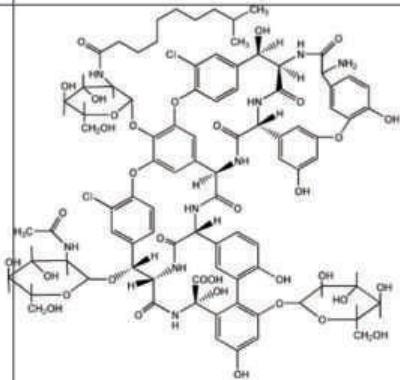
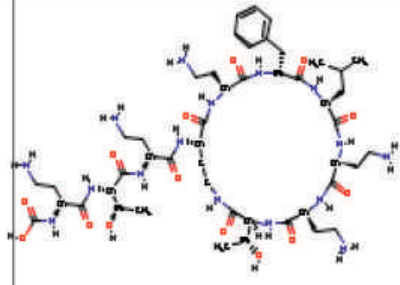
Bacitracina përdoret në mënyrë lokale në formë të tretjes ose yndyrë gjatë infeksioneve të lëkurës, syrit dhe veshit, në kombinacion me neomicin. Mund të merret në mënyrë orale gjatë infeksioneve të zorrëve, sepse nuk absorbohet në sistemin digjestiv. Përveç llojeve të rralla, bakteret nuk formojnë rezistencë në këto antibiotikë.

Teikoplanina është shumë i ngjashëm me vankomicinën, por ka ndikim të dukshëm më të gjatë që mundëson aplikimin e tij një herë

në ditë. Nuk merret në mënyrë orale dhe për dallim nga vankomicina mund të përdoret në mënyrë intramuskulare. Bacitracina është antibiotik baktericid, aktiv ndaj shumë bakterieve Gram-pozitive, dhe shumë pak ndaj organizmave Gram-negative. Përdoret në mënyrë parenterale për infeksione lokale dhe sistematike dhe në mënyrë orale në TGI.

*Efekte të padëshiruara:* Efektet e padëshmuara janë specifike për çdo antibiotik të këtij grupi. Vankomicina mund të shkaktojë dëmtim renal, fryrje, pengesë të dëgjimit. Teikomicina dhe (tabela 1.9) janë më pak toksike. Përfaqësuesit e polipeptideve janë të paraqitura në tabelën 1.9.

**Tabela 1.9 Polipeptide**

<b>Polipeptid</b>	<b>Struktura kimike</b>	<b>Cilësitë</b>
Vankomicin (hidroklorur)		<p>Rekomandohet për trajtimin e infeksioneve kur antibiotik tjerë nuk arrijnë efektin. Veçanërisht është efikas për trajtimin e endokarditit të shkakuar nga bakteret Gram-pozitive. Çdo herë përdoret në mënyrë intravenoze (jo intramuskulare), me infuzion, për trajtimin e infeksioneve sistematike. Në mënyrë orale, përdoret vetëm kur trajtohet infeksioni në TGI për shkak se nuk absorbohet.</p>
Polimiksin B (sulfat)		<p>Përdoret gjatë infeksioneve të shkaktuara nga organizmat Gram-negative. Kryesisht, për përdorim lokal gjatë infeksioneve të plagëve dhe të djegieve. Zëvendësimi i D-leucinës polimiksin B me D-fenilalanin në pjesën ciklike nga molekula rezulton me fitimin e një antibiotiku tjetër polipeptid kolistin (polimiksin E). Kolistina, në formë të sulfatit, përdoret si suspenzion oral, ndërsa në formë të metan-sulfonatit si injeksioni intramuskular. Rekomandohet për infeksione urinare.</p>

## Antibiotikët e paklasifikuar

### Kloramfenikol

Kloramfenikoli (figura 1.18) është i pari nga antibiotikët me spektër të gjerë. Izolohet nga disa lloje dhe fitohet në mënyrë sintetike. Kloramfenikoli është pluhur i bardhë kristalorë, shumë stabil, shumë i tretshëm në tretës apolar, por dobët i tretshëm në ujë. Ka shije shumë të hidhët. Në tretje hidrolizon ngadalë, ku shpejtësia varet nga pH, temperatura dhe ndikimin e dritës.

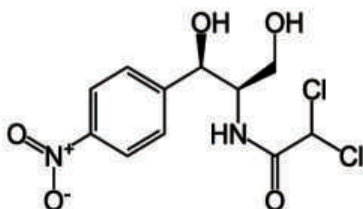


Figura 1.18. Kloramfenikol

Ndikimi bakteriostatik i kloramfenikolit e manifeston nëpërmjet të infibimit të fortë të sintezës së proteinave në qelizën bakteriale. Për ndikim me rëndësi kyçe është struktura specifike e vargut anësorë dhe grupit alkoolik i C1. Përdorimi i tyre gjatë infeksioneve sistematike është i kufizuar për shkak të efekteve të padëshiruara të cilat manifestohen si anemi aplastike, dëmtim në brendinë e eshtrave, „sindromë i bebes së përhimët“ sindromë të fëmijët e porsalindur e cila paraqitet për shkak të precipitimit të metabolitëve toksik të kloramfenikolit dhe reaksioneve tjera toksike.

Rekomandohet kur antibiotikët tjerë nuk kanë efekt, gjatë infeksioneve serioze të shkaktuara nga bakteret Gram-pozitive dhe Gram-negative të cilat kanë krijuar rezistencë në penicilinë. Ai është veçanërisht alternativë e rëndësishme për terapinë e meningitisit. Përdoret në mënyrë lokale gjatë infeksioneve të lëkurës, mukozës, syrit dhe veshit në formë të yndyrës dhe pikave.

Për shkak të shijes së hidhët në mënyrë orale përdoret në formë të kapsulave ose si ester (palmitat) që hidrolizon deri në antibiotik aktiv në TGI. Përdoret edhe në mënyrë parenterale, në formë të esterit natrium sukcinat.

### Acidi fuzidinik

Acidi fuzidinik (figura 1.19) dhe kripërat e tija janë antibiotikë me spektër të ngushtë të ndikimit. Indikacioni i vetëm janë infeksionet

të shkaktuara nga stafillokoket rezistente në penicilinë, e veçanërisht infeksionet e eshtrave, sepse ky antibiotik mirë koncentrohet në eshtra. Është i indikuar edhe gjatë endokarditisit stafillokok.

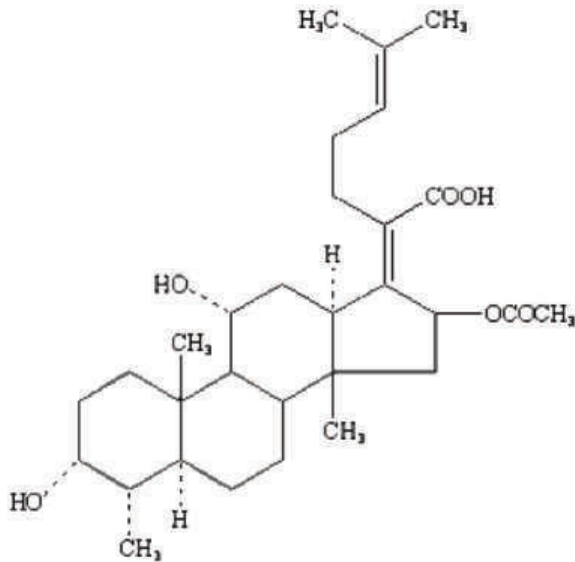


Figura 1.19. Acidi fuzidinik

## Linezulid

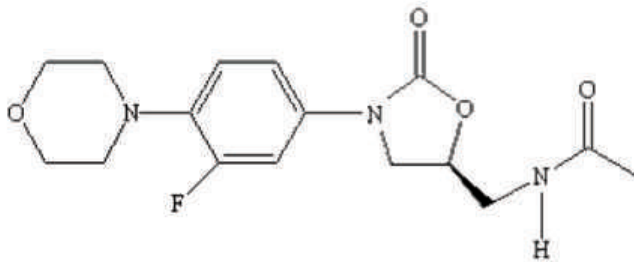


Figura 1.20. Linezulid

Linezulidi (figura 1.20) e inhibon sintezën e proteinave duke u lidhur për 30 S dhe 70 S nën njësitë ribozomale. Ai është antibiotik sintetik më i ri me spektër të gjerë të ndikimit i cili përmban mikroorganizma Gram-pozitive, meticilin-rezistent *Staphylococcus aureus*, penicilina-rezistente në pneumokoke dhe mikroorganizma rezistente në vankomicin. Tregon edhe efekt bakteriostatik dhe baktericid.

# Barëra sintetike antibakteriale

## Kinolone

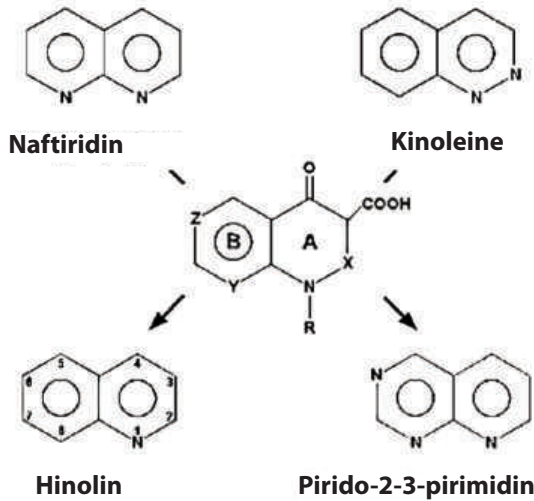


Figura 1.21.

*Nomenklatura:* Model komponim për sintezën e hinoloneve është acidi nalidiksik (figura 1.22), derivat i naftiridin (figura 1.21), e cila së pari është e përdorur për trajtimin e infeksioneve urinare. Kyçe për ndikimin antibakterial është acidi 1,4-dihidro-4-okso-3-piridinkarboksilike i lidhur me unazë aromatike dhe alkil substituentin në pozitën 1. Substitucioni i unazës në pozitën 1,5,7 dhe 8, si dhe substitucioni me atom të F në pozitën 6 rezulton me komponime me efekt të mirë (figura 1.23).

Grupin e parë të hinoloneve e përbëjnë hinolonet të cilat kanë vetëm grup 3-karboksilik – acid nalidiksik, ndërsa grupi i dytë, floro-hinolone me spektër të gjerë – norfloksacin, enoksacin, ciprofloksacin, floksacin, levofloksacin, perfloksacin (figura 1.24).

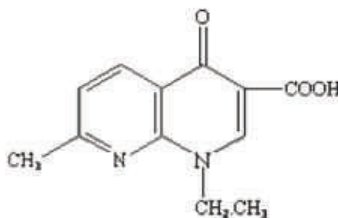


Figura 1.22. Acidi Nalidiksik (1-etil-7-metil -4-okso -[1,8] naftiridin -3-acid karboksi



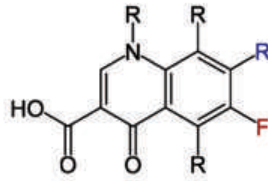


Figura 1.23. Struktura e përgjithshme kimike e kinolo

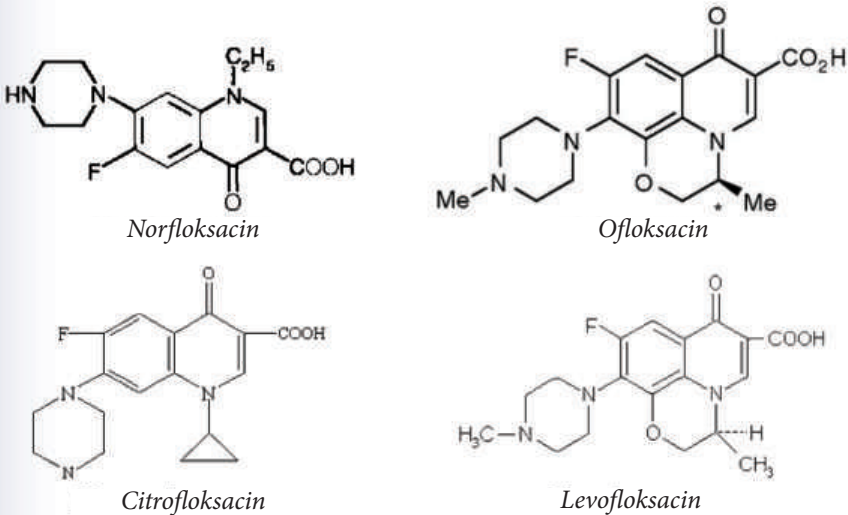


Figura 1.24.

**Vetitë biologjike:** spektri antimikrob i hinoloneve i përfshin bakteret Gram-negative, pikërisht patogjenët urinar, ndërsa antibiotikët me atom të fluorit janë efikase edhe për patogjenët plotësues Gram-negative (*P. aeruginosa*, *H. influenza*, *N. gonorrhoeae*), kokë Gram-pozitive (*S. aureus*) dhe disa streptokoke për të cilat hinolonet tjera nuk janë efikase. Ato nuk janë efikase për shumicën e baktereve anaerobe. Bakteret të cilat tregojnë rezistencë në peniciline dhe aminoglikozidet zakonisht janë të ndjeshme në hinolone.

Efkti baktericid paraqitet për shkak të inhibicionit të repikacionit të ADN. Bakteret mund të formojnë rezistencë nëpërmjet ndonjë nga mekanizmat e lartpërmendura.

Fluorokinolonet me spektër të gjerë janë të indikuar për trajtimin e gastroenteritit bakterial, infeksionet në traktin respirator, lëkurës, indet e buta, eshtrat dhe nyjet, infeksionet urinare dhe për kontroll të sëmundjeve venerike.

**Efekte të padëshiruara:** Ndërmjet efekteve të padëshiruara të hinoloneve përmenden efektet në SNQ (ndjeshmëri, çrregullime në fjetje, frikë, marrje mend), fototoksiciteti (ndjeshmëri ndaj



dritës, e veçanërisht me atom të F). Fluorohinolone të caktuara mund të shkaktojnë formim të kristaleve në rrugët urinare për shkak të tretshmërisë më të vogël në mjedis alkal. Kinolonet mund të formojnë helate me metale prandaj tejkalohe përdorimi i njëkohësishëm me antacidet të cilat përmbajnë aluminium ose minerale.

## Nitrofurane

Ato janë komponimet e para azotike heterociklike të cilat kanë qenë të përdorura në terapi. Grupin e përbëjnë nitrofurazon, nitrofuranoïn (për trajtimin e infeksioneve bakteriale) dhe metronidazol (për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara nga bakteret anaerobe, ameba dhe trihomonas, të paraqitur më poshtë).

Nitrofurantoini është derivatë të 5-nitro-2-furaldehid. Efekti antimikrob është prezent vetëm kur grupi nitro është në pozitën 5. Mekanizmi i efektit antimikrob nuk është i njohur. Nën kushte të caktuara, këto barëra tregojnë efekte mutante dhe kancerogjenë.

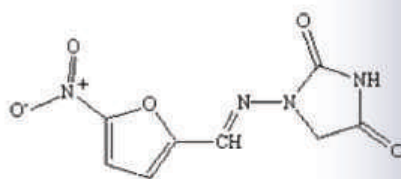


Figura 1.25. Nitrofurantoin

Nitrofurantoini (figura 1.25) është përkatëse për përdorim oral dhe rekomandohet për trajtimin e infeksioneve urinare. Përveç dëmtimit në TGI, nitrofurantoini mund të shkaktojë reaksione hipersenzitive.

## Metenamin

Metenamina (urotropin) (figura 1.26) e manifeston efektin pasi në mjedis acidik të urinës do të lirohet formaldehid nga molekula e saj. Përdoret si antiseptik urinar. Që të ndalohet lirimi i formaldehidit në TIG përdoret formë të dozuar enterosolvente, ndërsa lirimi në kanalet urinare nxitet me shtimin e komponimeve të cilët e thartësojnë urinën. Bakteret të cilët sintetizojnë ureazë tregojnë rezistencë ndaj metenamin.

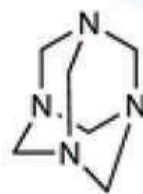


Figura 1.26. Metenamin

## Sulfonamide antibakteriale

Barërat sulfonamide antibakteriale kanë qenë homoterapeutikët e parë të cilët janë përdorur kundër infeksioneve bakteriale tek njerëzit që ka mundur zvogëlimin e dukshëm të vdekjeve nga sëmundjet infektive. Përdorimi i tyre është zvogëluar për shkak të zhvillimit të shpejtë të rezistencës pas përdorimit të tyre në terapinë me spektër të gjerë. Sot përdoren disa sulfonamide, kryesisht në kombinacione me trimetoprim, në qëllime terapeutike për trajtimin e infeksioneve urinare dhe infeksioneve me *Pneumocystis carinii*, dhe gjatë qëllimeve profilaktike, për pengimin e infeksioneve me *P. carinii* te pacientët e sëmurë nga SIDA.

Sipas vetive biofarmaceutike mund të grupohen në tri grupe:

- sulfonamide të cilët absorbohen në mënyrë orale (*sulfametaksazol* për efekte sistematike);
- sulfonamide të cilat absorbohen në mënyrë orale (*sulfasalazin* për efekt në klonë dhe gjatë sëmundjeve infektive të zorrëve);
- sulfonamide lokale (*sulfacetamid* ku përdoret në sy, *mafenid acetat* dhe *argjend sulfadiazin* për infeksionet gjatë dëgjëve dhe të syrit).

Sipas gjysmë periudhës së eliminimit<sup>1</sup>, gjegjësisht kohëzgjatjes së ndikimit ndahen në sulfonamide me:

- gjysmë periudhë të shkurtër (6-9 orë) - sulfisoksazol dhe sulfametizol;
- gjysmë periudhë e mesme (10-17 orë) – sulfadiazin dhe sulfametoksazol;
- gjysmë periudhë e gjatë (7-9 ditë) – sulfadoksin.

Trimetoprimi tregon gjysmë periudhë të mesme të eliminimit (11 orë).

*Nomenklatura:* sulfonamid është term gjenerik që paraqet tre raste të ndryshme:

- sulfonamide të substituara aniline (sulfanilamide) (figura 1.27);
- probarëra të cilat lirojnë sulfanilamide aktive, për shembull, sulfasalazin (i) i cili liron sulfapiridinën (iii) (figura 1.28);
- sulfonamide jo anilinike (mafenid acetat) (1.29).

---

<sup>1</sup> Gjysmë periudhë e eliminimit është koha në të cilën eliminohet gjysma e sasisë së përgjithshme të barrës prezente në organizmin.

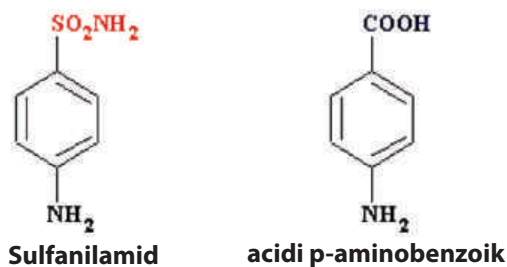


Figura 1.27.

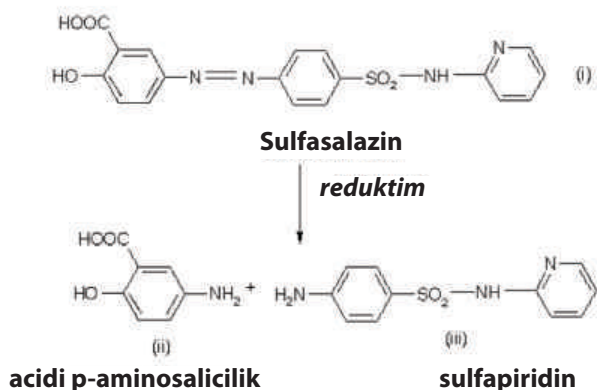


Figura 1.28.

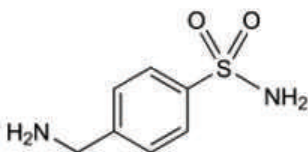


Figura 1.29. Mafenid

*Vetitë biologjike:* sulfonamidet janë analogë struktural të acidit p-aminobenzoik (PABA) e cila është e kyçur në biosintezën e koenzimeve folate të cilat janë të domosdoshme për rritjen, zhvillimin dhe shumimin e baktereve. Aktiviteti antibakterial i sulfonamideve rrjedh nga antaonizmi me PABA, i cili është pjesa përbërëse e acidit folik. Acidi Para-aminobenzoik është e domosdoshme për sintezën e acidit folik e cila është e rëndësishme për rritjen e baktereve. Acidi folik ka rol të rëndësishëm në formimin e acidit deoksiribonukleik, e cila është e domosdoshme për ndarjen e bërthamës qelizore.

Koenzimet folate biosintetizohen nga acidi folik i cili konsumohet me ushqim. Përdorimi i sulfonamideve e çrregullon sintezën e këtyre koenzimeve me çka inhibohet rritja bakteriale.

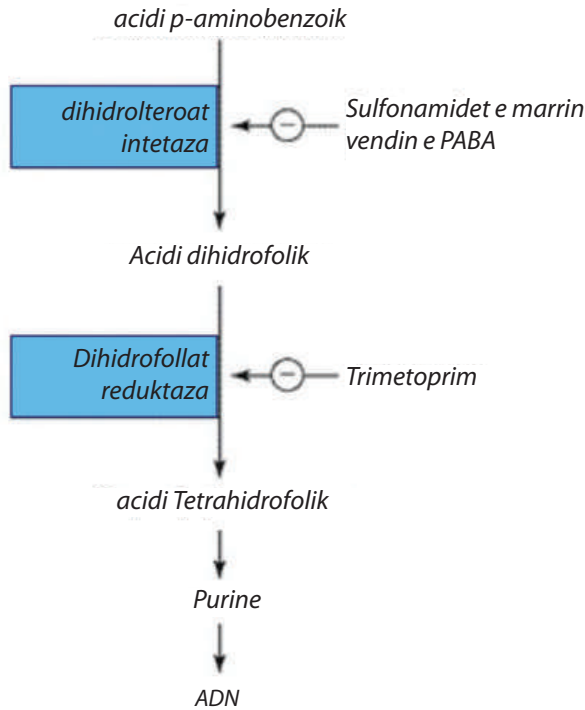


Figura 1.30. Sinteza e purineve me acid p-aminobenzoik si prekursor

Trimetoprimi është inhibitor i enzimit dihidrofolat reduktaza i cili është i domosdoshëm për transformacionin e acidit dihidrofolik në acid tetrahidrofolik te bakteret. Këto acide bashkë me atë folike janë prekursorë në sintezën e koenzimeve folate.

Spektri i ndikimit të sulfonamideve i përfshin bakteret Gram-negative dhe pozitive, protozoet, infeksionet e shkaktuara nga *P. carinii*, toksoplazmoza dhe infeksione tjera bakteriale. Si rregull, nëse mikrobi është rezistent ndaj një sulfonamidi, ai është rezistent në të gjitha. Dukuria e rezistencës kryesisht paraqitet për shkak të zmadhimit të sintezës së acidit p-aminobenzoik nga ana e baktereve rezistente (figura 1.30).

**Raporti strukturë-aktivitet:** për ndikim antibakterial me rëndësi të veçantë është grupi amino. Aktiviteti maksimal vërehet kur sulfonamidet kanë pKa ndërmjet 6,6 dhe 7,4.

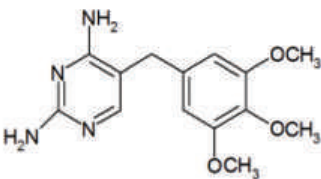
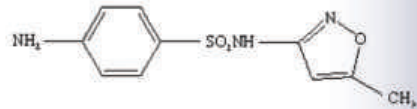
**Efektet e padëshiruara:** janë vërejtur varg reaksione serioze toksike dhe hipersenzitive: ethe, fryrje, erupstione të lëkurës, fotosenzitivitet, miokardit alergjik dhe sindromi i Stiven-Xhonsonit, çrregull-

mi në TGI dhe kristalirgji. Nga efektet e padëshiruara në gjak është vërejtur anemia hemolitike tek pacientët të cilët kanë mungesë të enzimës glukozë -6-fosfat dehidrogjenaza, agranulitioza dhe anemi aplastike. Pacientët këshillohen që me sulfonamide të marrin shumë lëngje, derisa edhe kur merren sulfonamidet më të reja, me qëllim që të zmadhohet tretshmëria e tyre në urinë dhe të zvogëlohet potenciali i formimit të kristaleve në kanalet urinare. Kur përdoren më shumë sulfonamide njëkohësisht, ndikimi antibakterial është shumë e aktivitetit të të gjithë sulfonamideve, por tretshmëria është e pavarur nga prezenca e komponimeve të ngjashme. Prej këtujve, me kombinimin e më shumë sulfonamideve me doza më të vogla mund të sigurohet efekti i përshtatshëm me potencial më të vogël për paraqitjen e kristalurisë. Kombinimet të cilat më së shpeshti përdoren janë sulfamerazin + sulfametazin (suspension oral), sulfadiazin + sulfamerazin + sulfametazin (tablete).

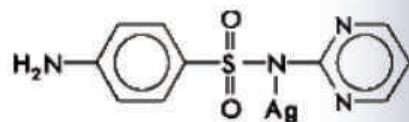
### MËSO MË SHUMË!

Kristaluria është efekt i shpeshtë i padashur, veçanërisht kur përdoren sulfonamidet me tretshmëri të vogël në urinë, gjegjësisht sulfonamide me pKa më të lartë. Sulfonamidet e reja gjysmë sintetike posedojnë pKa më të ulët (shkallë aciditeti), për shkak se te ato në pozitën N<sup>1</sup> janë vendosur unazat heterociklike të cilat japin stabilitet më të madh molekulës dhe aftësi më të vogël për mënjanimin e protonit amid (për shembull, sulfisoksazol).

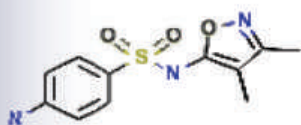
**Sulfametoksazol** [N<sup>1</sup>-(5-metil-3-izoksazolil) sulfanilamid] është pluhur i bardhë kristalorë, pa erë dhe shije. Pas përdorimit oral absorbohet ngadalë dhe në mënyrë jo complete. Përdoret në kombinim me trimetoprim, gjatë infeksioneve të zorrës. **Trimetoprim** [2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoksibenzil) pirimidin] ka strukturë të ngjashme me disa komponime antimalarike, por vetë ai nuk ka efekt të mirë antimalarik, por ka efekt të mirë antibakterial. Është i përshtatshëm si vetë ashtu edhe në kombinim me sulfametoksazolin. Kur përdoret vetë bakteret më shpejtë krijojnë rezistencë. Kripa e agjentë e



sulfadiazinit shtohet në pomada dhe përdoret për ndikim lokal veçanërisht të *Pseudomonas spp.* Veçanërisht është i përdorshëm për terapinë e infeksioneve gjatë djegieve. Kripa është pak e tretshme dhe nuk penetron



në murin qelizorë por ndikon në strukturën e jashtme qelizore.



**Sulfafurazoli** është sulfonamid, i cili gjatë aplikacionit peroral absorbohet mirë. Përdoret gjatë infeksioneve të rrugëve urinare. Përdoret gjatë infeksioneve të syrit në formë të pikave për syrit.

Në kombinacion me streptomycinin paraqet antidiarok të shkëlqyeshëm.

## Sulfonet

Kryesisht përdoren në terapinë e infeksioneve malarike dhe infeksionet e shkaktuara nga rikecia. Mekanizmi i ndikimit është i ngjashëm me sulfonamidet, por me aktivitet më të vogël. Në përdorimin klinik është dapsoni që përdoret për trajtimin e gërbulës.

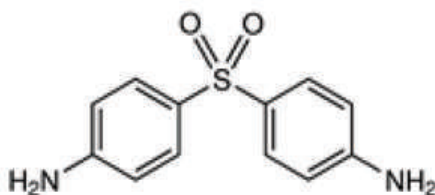


Figura 1.31. Dapson

Dapson (*p,p'*-diaminodifenilsulfon) (figura 1.31) është pluhur i bardhë kristalorë, pak i tretshëm në ujë. Paraqet barrë e zgjedhur (me primetamin) për trajtimin e malaries dhe infeksioneve me *P. carinii* (me trimetoprim). Tregon efekte të padëshiruara të ngjashme me sulfonamidet.

## Komponimet antituberkulare

Shkaktar më i shpeshtë i tuberkulozes është *Mycobacterium tuberculosis* – mikobakterie tipike, përderisa tek pacientët me imunitet të zvogëluar (për shembull, pacientët të sëmurë nga SIDA), tuberkulozë mund të shkaktojnë edhe mikobakteriet jo tipike. Tuberkuloza zakonisht i prek mushkëritë e bardha, por mundet të jenë të përfshira edhe pjesët tjera të trupit, si për shembull: trakti urogjenital, TGI, SNQ. Në fillim infeksioni është i fshehur, pa simptome, e mandej mund të përparojë deri në sëmundje aktive e cila manifestohet si kollitje kronike, me pështymë të përgjakur, ethe, natën me djersitje dhe humbje të peshës. Trajtimi është i vështirë dhe kërkon terapi të gjatë kohore me më shumë antibiotikë.

Zgjedhja e terapisë anti tuberkuloze varet nga disa faktorë: lokacioni i sëmundjes, ndjeshmëria/rezistenca ndaj barrës së caktuar, toksiciteti i barrës, gjendja fizike dhe mosha e pacientit. Sot, praktika standarde klinike është që të përdoren dy ose më shumë komponente anti tuberkuloze të cilat ndikojnë në faza të ndryshme të zhvillimit të bacilit me qëllim që të zmadhohet efikasiteti dhe ta zvogëlojë dukurinë e rezistencës. Rendin e parë të terapisë e përbëjnë rifampin, etambutol, izoniazid dhe pirazinamid, ndërsa i dyti, cikloserin, kanamicin, kapreomicin, etionamid dhe acidi *p*-aminosalicilik (PAS). Rifampina (rifampicin) në terapinë më shumë e zëvendëson antibiotikun më toksik aminoglikozid streptomycin. Hulumtimet klinike tregojnë se kur në regjimin e terapisë kyçet rifampicin, e veçanërisht në kombinacion me izoniazid dhe etambutol (ose pirazinamid), dukshëm shkurtohet perioda për terapi të suksesshme (prej 2 vjet në 9 muaj).

**Izoniazid** (figura 1.32) (hidrazid i acidit izonikotinic) është substancë e tejdukshme kristalore e tretshme në ujë. Ndikon në mënyrë baktericide në fazën e rritjes së bacilit tuberkuloz. Rezistencë paraqitet te 25-50% të izolateve dhe atë është mungesë më e madhe e cila tejkalohet me terapi të kombinuar. Shpeshtësia e efektit toksik është i vogël. Reaksionet toksike manifestohen si nefrit periferik, çrregullim të TGI (traktit gastro intestinal) dhe toksicitet të mëlçisë së zezë. Që të pengohet dukuria e neuritit periferik përdoret me piridoksal fosfat.

**Etambutol** (figura 1.32) është pluhur i bardhë kristalorë, i tretshëm në ujë. Është aktiv vetëm në fazë të ndarjes së bacilit. Shpejtë absorbohet pas përdorimit oral dhe rekomandohet vetëm në kombinim me tuberkulostatikë tjerë.

**Pirazinamidi** (figura 1.32) është pluhur i bardhë kristalorë, dobët i tretshëm në ujë. Mirë absorbohet pas përdorimit oral. Tregon ndikim tuberkulocid dhe toksicitet të shkurtër. Përdoret në kombinim sepse bacili shpejtë zhvillon rezistencë.

**Acidi p-aminosalicilik** (PAS) (figura 1.32) përdoret në mënyrë orale si kripë natriumi. Ndikon ashtu që hyn në metabolizmin e bacilit në vendin e acidit *p*-aminobenzoik e cila ka strukturë të ngjashme me PAS. Që të ndikojë, NH<sub>2</sub> dhe COOH duhet të jenë të lirë dhe në pozitën para njera në raport me tjetrën.

Rifamicinet (figura 1.32) janë grup i antibiotikëve kimike të një gjeneze të cilat përmbajnë unazë mikrociklike. Përveç në M. tuberculosis, ndikojnë edhe në baktere Gram-pozitive dhe negative

dhe viruse. Ndikojnë në mënyrë baktericide duke e ndaluar replikacionin e ADN.

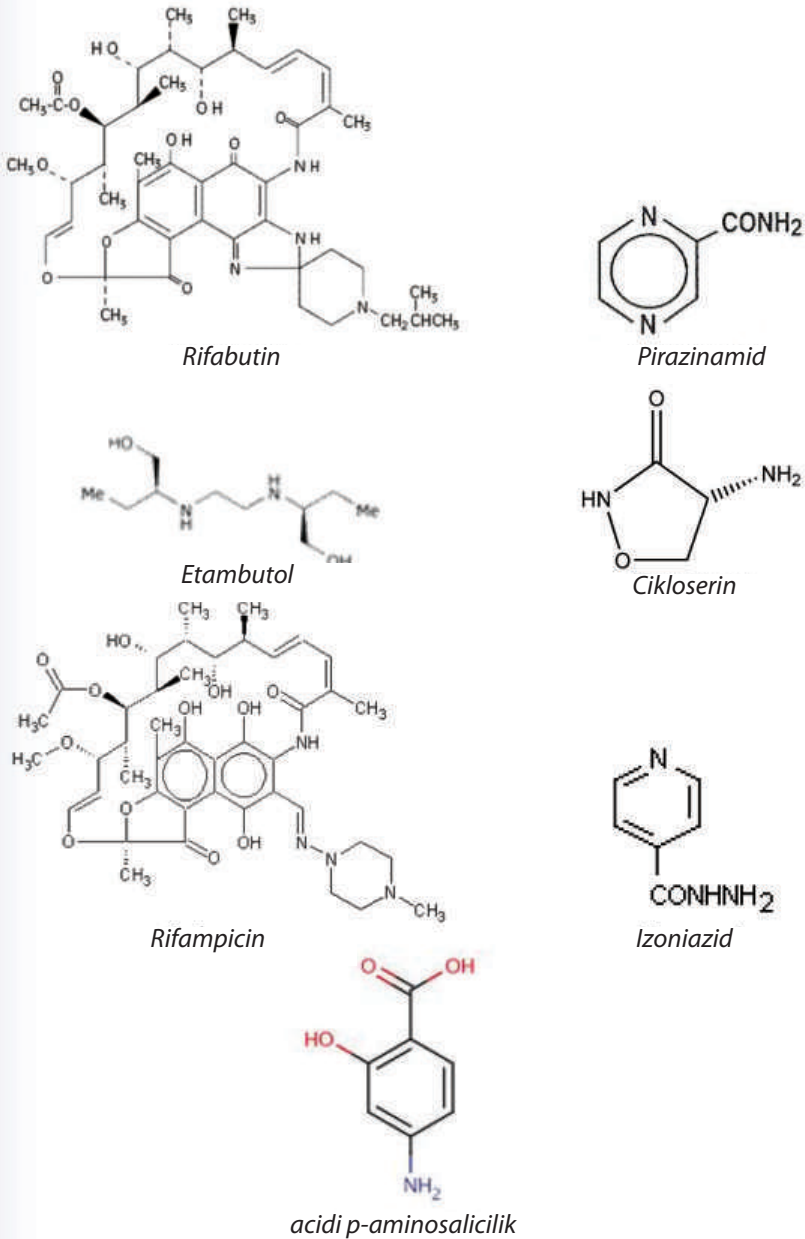


Figura 1.32

Rezistenca e rifamicineve paraqitet shpejtë dhe nga këto shkaqe përdoren vetëm në kombinacion. Nuk rekomandohen për infeksione tjera bakteriale nëse ekzistojnë antibiotikë alternativ. Efektet tok-



sike janë të rralla dhe manifestohen në mëlçinë e zezë si reaksione hipersenzitive.

- **Rifampicina** (figura 1.32) është pluhur me ngjyrë portokallnë të kafe, dobët i tretshëm në ujë. Mirë absorbohet pas përdorimit oral. Përdoret edhe në mënyrë parenterale, veçanërisht si terapi fillestare e rasteve të vështira dhe te pacientët të cilët nuk mundën të pranojnë terapi orale.
- **Rifabutini** (figura 1.32) është komponim shumë lipofil e cila tregon apsorpcion më të dobët nga rifampacini, që e bën më pak efikas për terapi kohëshkurtër, por dhe më pak toksik për mëlçinë e zezë.

**Cikloserina** (figura 1.32) është substancë e bardhë kristallore, shumë e tretshme në ujë. Ndikon ashtu që e ndalon sintezën e proteinave në murin qelizor. Afinitet të dobët relativ dhe reaksionet e shpeshta toksike e kufizojnë përdorimin e tyre në barë me zgjedhje të dytë. Përdoret në mënyrë orale.

## Komponimet antiprotozoike

Komponimet antiprotozoike (tabela 1.10) përdoren për trajtimin e sëmundjeve protozoike – malarje, amebiaza, gardiaza, trihomoniaza, toksoplazmoza, lajshmaniaza dhe si pasojë direkte e virusit SIDA, infeksione me *P. carinii*.

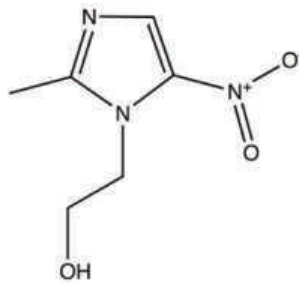
---

**Amebijaza** llogaritet si sëmundje tropike, por është me shpërndarje të gjerë. Shkaktar është *Entamoeba histolytica* e cila e sulmon murin e kolonit dhe pjesët tjera të trupit (mushkëri të zezë, lëkurën, mushkëritë e bardha). Amebicide ideale janë ato të cilat ndikojnë në të gjitha pjesët e trupit, por për fat të keq të tillat tregojnë edhe toksicitet më të madh. Shkaktar kryesorë i **gardiazës** është *Gardia lamblia* dhe manifestohet në TGI si enterit dhe diare. **Trihomonoza** është sëmundje venerike e cila shkakton *Trichomonas vaginalis*. **Pneumocistis carinii** është patogjen që mundet të shkakton kolonë në mushkëritë e bardha dhe të shkakton pneumoni. Veçanërisht janë të nënshtruar pacientët të sëmurë nga SIDA dhe fëmijët të lindur para kohe. **Toksoplazmoza** shkakton *Toxoplasma gondii*. Manifestohet si verbim te fëmijët të porsalindur. Mund të zgjerohet edhe në sistemin limfatik, muskulatura e skeletit, zemrës, trurit, syve dhe placentës. **Trihomoniaza** e formojnë patogjenët nga familja *Trypanosomidae*. Ndryshe quhet edhe si sëmundje „e fjetjes“. **Lajshmaniaza** e shkaktojnë patogjenët e ndryshëm nga familja *Leishmania*.

---

**Tabela 1.10** *Komponime antiprotozoike*

Sëmundje protozoike	Terapia
Amebiaza	Alkaloidet (emetin dhe dihidrometin), derivate të nitroimidazolit (metronidazol dhe hlorokvin), paromomicin, derivat i 8-hidrohinolinit (jo dokvinol) dhe komponimet e arsenit (karbazon).
Gardiaza	Metronidazol, mepakrin, jo dokvintol dhe kvinakrin
Trihomonaza	Metronidazol
Infektim me <i>P. carinii</i>	Trimetoprim + sulfametoksazol
Toksoplazmoza	Pirimetamin dhe sulfadiazin
Trihomoniazia dhe lajshmaniazia	Komponime të metaleve të rënda (natrium stiboglutarat), derivat i nitrofuranit (nifurtimoks).



*Figura 1.33. Metronidazol*

Metronidazoli (figura 1.33) është substancë e verdhë kristallore, dobët e tretshme në ujë. Përdoret në mënyrë parenterale si infuzion intervenoz në formë të bazës së lirë ose kripës hidroklorure. Ai është barra më e përdorur nga grupi i derivateve antiprotozoike të nitromidazolit. Ai është efikas edhe për bakteret anaerobe obligative (bakteret të cilat jetojnë vetëm në kushte anaerobe), veçanërisht anaerobët Gram-negativë dhe bacilet anaerobe Gram-pozitive. Për shkak të ndikimit baktericid, ai është barë i rëndësishëm në trajtimin e infeksioneve të rënda (septikimia, pneumoni, peritonitis, meningitis) të shkaktuara nga bakteret anaerobe. Për ndikimin përgjegjëse është grupi 5-nitro. Vetitë e ngjashme dhe inikacione ka edhe tinidazoli i cili është analog i metronidazolit.

Malarien e shkakton paraziti *Plasmodium*. Emri i saj rrjedh nga mala aria (ajër i keq). Ajo është endemike, sëmundje komplekse e cila përçohet me kafshimin e mushkonjës femërore *Anopheles*. Pas kafshi-

mit, sporozoet e mushkonjës hyjnë në gjak dhe e infektojnë mëlçinë e zezë ose eritrocitet, duke shkaktuar dëmtim të tyre.

Ka tre mënyra potenciale se si të kontrollohet malaria: të mënjanohet përçuesi-mushkonja, vaksinimi dhe farmakoterapija. Barërat të cilat përdoren tregojnë efikasitet, por edhe toksicitet, por edhe ndaj ato parazitit shkaktoren rezistencë me mekanizma të ndryshme. Tani për tani janë të njohur katër lloje të protozoeve të cilat shkaktajnë malaria, por nuk ekziston barë që ndikon në të gjitha.

Në terapi përdoren:

- alkaloidet e cinchonës (çifti enantiomer kinin dhe hinidin dhe analogët e tij desmetoksi, cinchonin dhe cinhodin)
- 4-aminohinoline (klorokin dhe klorokinofosfat, hidroksiklorokin, amodiakin, meflokin)
- 8-aminohinoline (primakin)
- kombinacione të fiksuara (silfadoksin plus pirimetamin, proguanil plus atovakvon)
- barërat antimalarike ciklike (doksiciklin, halofantrin)
- barërat e reja antimalarike (artemisinin, fosmidomicin)

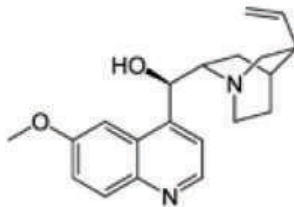


Figura 1.34. Kininë

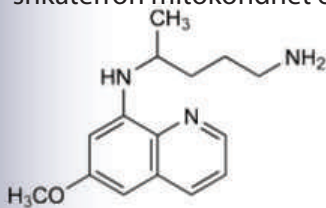
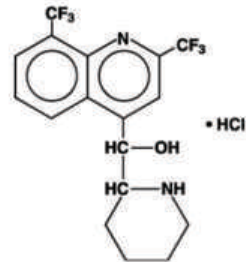
Kinina (figura 1.34) është i iniciuar për malarien rezistente në barëra tjera, duke e përfshirë edhe klorokinën. Mekanizmi i ndikimit është i njëjtë si dhe mekanizmi i klorokinës. Shumë shpesh përdoret në kombinacion me pirimetamin dhe sulfadoksin, doksiciklin ose meflokin, në varshmëri nga forma specifike e malaries dhe lokacionit gjeografik. Klorokinina dhe kripa e saj fosfatike përdoren në forma orale të dozuara, ndërsa kripa hidroklorure përdoret në mënyrë perorale. Përdoret edhe për qëllime profilaktike edhe për qëllime terapeutike. Vend kryesorë i ndikimit janë eritrocitet e infektuara. Efektet e padëshiruara përfshijnë: dëmtim të retinës, dobësim i muskujve, manifestim i psoriazës dhe funksion të shkatërruar të mëlçisë së zezë. Mund të paraqitet edhe sindromë toksik, kinhonzëm. Simptomat fillojnë me kokëdhimbje, përzierje dhe parje të shkatërruar dhe përderisa terapia

nuk ndërpritet në kohë, simptomat progresojnë deri në shkatërrim të TGI, SNQ, sistemi kardiovaskular dhe lëkura.

### MËSO MË SHUMË!

**Meflokini** është më i ri 4-aminokoline, me dy grupe trifluorometil dhe nuk ka substituentë elektronegativ në pozitën 6' dhe 7'. Ndikon para parazitit të ndërhyjë në eritrocitet. Ndikon teratogeno, mund të shkakton dëmtime mentale dhe psikiatrike.

**Primakini** është e vetmja 8-aminohinolin e cila përdoret në qëllime terapeutike. Ndikon ashtu që i shkatërron mitokondriet e parazitit.



Bazë e kombinacionit **progvanil + atovakvon** është mekanizëm i ndryshëm i ndikimit; atovakvoni është inhibitor selektiv i sistemit elektron bartës i mitokondrive, ndërsa inhibitori progvanil i reduksionit të acidit folik

deri në tetrahidrofolat aktiv. Ky reaksion është i domosdoshëm për rritjen dhe zhvillimin e parazitit. Ky kombinacion është i indikuar për trajtimin e malaries rezistente në klorokin, meflokin dhe amodiakin.

Kombinimi **sulfadoksin+primetamin** është në fakt kombinim i barës sulfonamid dhe pirimidindiamid i ngjashëm me trimetoprim. Mekanizmi i ndikimit është i ngjashëm me mekanizmin e progvanilit. Sulfonamidet tregojnë toksicitet selektiv të shkëlqyeshëm sepse njerëzit nuk e sintetizojnë acidin folik. Sidoqoftë, tregojnë disa ndikime të padëshiruara të rrezikshme jetësore si rezultat i reaksioneve hipersenzitive. Ky kombinacion përdoret për qëllime profilaktike dhe qëllime terapeutike për malarien rezistente në klorokin.

## Antihelmintikët

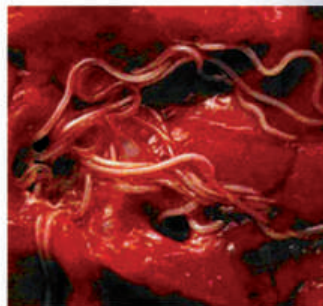
Antihelmintikët janë komponime të cilat kanë aftësi që t'i mënjanojnë ose ti shkatërrojnë llojet e ndryshme të skrrajave parazite nga organizmi. Përdoren në mjekësinë humane dhe veterinare. Të gjitha antihelmintikët i shkatërrojnë skrrajat ashtu që i urtësojnë deri në vdekje ose i paralizojnë me çka lehtësohet eliminimi i tyre. Për shkak se skrrajat nuk mundën të akumulojnë energji, që t'i kënaqin nevojat metabolike ato duhet vazhdimisht të marrin materie ushqyese. Çdo

çrregullim i të ushqyerit të tyre rezulton me vdekjen të shumicës së parazitëve të moshuar. Antihelmintikët përdoren në kombinacion me laksantet, gjegjësisht mjete purgative.

---

### MËSO MË SHUMË!

Infeksionet mund të jenë të shkaktuara nga format e ndryshme të parazitëve: skrrajat valjake, skraja të kuqe rrethore (askaris), skraja në formë të kukës, skraja pllakose (tenia, ekonokoki), skraja shistozome, parazitet e *Loa loa*, larva migrans kutana etj. Shumica e këtyre parazitëve mbijetojnë në pjesë të ndryshme të zorrëve, përderisa larva migrans kutana (larva kuke të qenve ose të maceve)



ndërhyn në lëkurë të njeriut (zakonisht në thembra) ku formon shirit të cilat kruhen dhe ngadalshëm zgjerohen. Zakonisht, përdorimi i helmintikët duhet të kombinohet me masa higjienike përkatëse që të ndalohet cikli i autoinfksionit. Cistet që i shkakton *Echinococcus granulosus* rriten ngadalë dhe kur nuk ka simptome nuk është i nevojshëm trajtimi. Në shumë situata, trajtimi kirurgjik është metodë e vetme e zgjedhjes.

---

Për trajtimin e parazitëve përdoren disa grupe të substancave: fenol dhe derivatet e fenolit, piperazin dhe komponime të ngjashme, komponime të cilat përdoren për trajtimin e malaries, komponime të ndryshme heterociklike.

---

### MËSO MË SHUMË!

Antihelmintikët bashkëkohorë janë derivate **benzimidazole** (albendazol, mebendazol). Këto antihelmintikë lidhen për komponentin ndërtues specifik të parazitëve, beta tubulin, dhe e ndalojnë rindërtimin e tyre në strukturat e caktuara qelizore të quajtura mikrotubule të cilat janë të domosdoshme për metabolizmin themelorë energjetik. Ato janë relativisht të sigurta dhe me spektër të gjerë të ndikimit.

**Agonistët nikotinikë** përbëjnë grupin e ardhshëm të antihelmintikëve. Ndërmjet tyre janë: **imidazotiolet dhe tetrahidropirimidinët** (pirantel pallomat, pirantel tartarat). Këto komponime e imitojnë ndikimin e acetilkolinës, neurotransmiter natyrorë e cila shkakton shtrëngim të muskujve. Këto komponime ndikojnë vetëm te skraja e moshuar dhe janë më toksike.

Si helmintikë përdoren edhe komponimet të cilët e përbëjnë grupin e **laktoneve makrolitik** (ivermektin). Ndikon ashtu që shkaktojnë paralizë


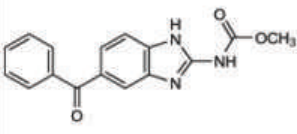
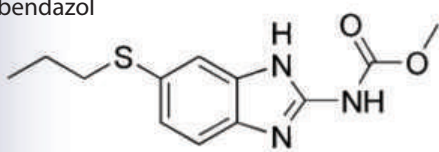
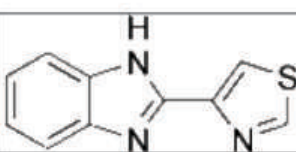
---

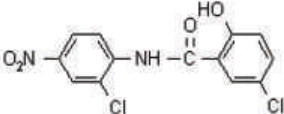
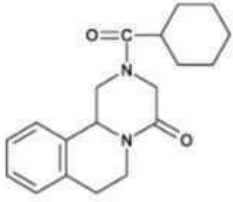
nëpërmjet të neurotransmitancës së paraqitur nga acidi gama-aminobutirik. Efikase janë në të gjitha fazat e zhvillimit të skrajave parazite, kanë aftësi relativisht të sigurta. Ndikojnë edhe në parazitët të jashtëm si plesht, këpushë, që u jep përparësi të caktuar.

Në vitin 2009 është sjellë edhe grup i ri i antihelmintikëve, **derivate të amino acetonitrile** dhe komponimi i parë i këtij grupi është quajtur monepantel.

Përfaqësues të antihelmintikëve janë paraqitur në tabelën 1.11.

**Tabela 1.11 Antihelmintikë**

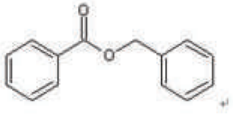
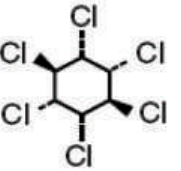
Antihelmintik	Struktura kimike	Cilësitë
Piperazin		Rekomandohet për shërimin e infeksioneve të shkaktuara nga parazitët e zorrëve në formë rrethore dhe cilindrike. Shkakton paralizë të parazitëve me çka e lehtëson mënjanimin e tyre. Është i përdorshëm në formë të kripërave të ndryshme, si shurup dhe tableta.
Mebendazol		Antihelmintik me spektër të gjerë të ndikimit. E çrregullon metabolizmin e sheqereve të parazitët. Rekomandohet për shërimin e infeksioneve të shkaktuara nga skrrajat rrethore, cilindrike dhe në formë kamxhiku.
Allbendazol		Antihelmintikët me spektër të gjerë. Rekomandohet për shërimin e infeksioneve të shkaktuara nga parazitët e zorrëve pllakore, rrethore dhe në formë të cilindrike. Përdoret në kombinimin me procedura kirurgjike që të zvogëlohet risku nga infeksioni i përsëritur me ekinokok ose si terapi primare tek pacientët të cilat nuk mundën të operohen. Bara është nga zgjedhja dhe gjatë infeksioneve me larva migrans.
Tiabendazol		Antihelmintikë me spektër të gjerë të ndikimit. Rekomandohet për shërimin e infeksioneve të shkaktuara nga skrrajat cilindrike (nematode).

Antihelmintik	Struktura kimike	Cilësitë
Niklozamid		Barë më shpesh e përdorur për infeksionet nga skrrajat pllakore.
Prazikvantel		Efikas është kundër gjithë gjshtëzomet human (skrrajat jetojnë në venat genitourinare, në venat e gjithë TGI dhe në sistemin peroral). Shkakton paralizë të parazitëve me çka e lehtëson mënjanimin e tyre.

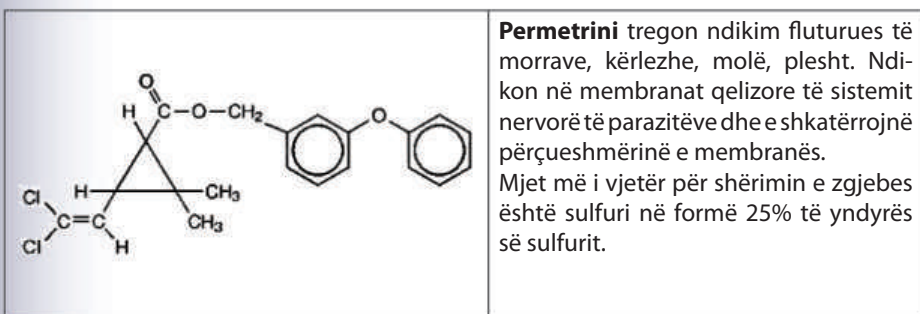
## Skabacidet dhe pedikulocitet

Skabacidet janë komponime të cilat përdoren për kontrollin e mikroorganizmit *Sarcoptes scabies* e cila zhvillohet gjatë higjienës së dobët personale. Te populli ky infeksion është i njohur si „zgjebe“. Pedikulocitet (komponimet antipedikulare) përdoren që t’i mënjanojnë morat nga koka dhe nga trupi. Skabacidet ideale dhe pedikulocidet duhet ti shkatërrojnë parazitet e vjetra dhe ti shkatërrojnë vezët e tyre.

Si skabicide dhe pedikulocite përdoren: benzil benzoat, lindan, krotamiton dhe permetrin. Të gjitha substancat janë të patretshme në ujë, ndërsa të tretshme në tretës organik. Përdoren në formë lokale si pomada, losione ose shampun.

	<b>Benzil benzoat</b> është ester natyrorë e cila përfitohet nga Peru balsami dhe përgatitet në mënyrë sintetike. Ai është skabacid efikas. Përdoret si 25% emulzion i benzil benzoatit në acid oleinik i cili lyhet nëpër gjithë trupin, përveç në fytyrë.
	<b>Lindani</b> është hidrokarbur i halogjenuar i cili përgatitet me klorimin e benzenit. Ndikon edhe si insekticid. Përdoret për trajtimin e zgjebes dhe morrave.





## Komponimet antifungale

### MËSO MË SHUMË!

Infeksionet mikotike klasifikohen në infeksione sipërfaqësore dhe mikoza thellë të vendosura. Më të shpeshta janë mikozat sipërfaqësore dhe shpesh i shkakton relativisht grup homogjen i mikozave – dermatofite (dermatofitoza). Efekte të ngjashme shkakton edhe *Candida albicans*. Infeksionet e pozicionuara në epidermisin e karatinazuar dhe në strukturat epideramale të karatinizuara, eshtrat dhe thonjtë. Peshja e infeksionit varet nga pozita e lezive dhe llojin e shkaktuesit. Trajtimi është pikërisht i vështirë sepse shumë struktura biokimike të mikociteve, e veçanërisht të membranave qelizore, janë gati të njëjta me ato të njeriut. Del se, barërat të cilat i zhdukin mikocitet kanë edhe efekte toksike në qelizat njerëzore edhe gjatë dozave normale. Dallimi i vetëm është që në qelizat humane në membranat qelizore ka kolesterol, ndërsa në mikocitet, ergosterol. Ky dallim është mundësi e vetme për zhvillimin e barërave selektive për trajtimin e infeksioneve fungiale. Mikoza subkutane paraqet grup i sëmundjeve mikotike të cilat paraqiten në lëkurë dhe indin nën lëkurorë, por jo edhe në organet e brendshme. Përgjigjja indore e personit varet nga shkaktuesi. Te dermatofitozat paraqitet skuqje, ndezje dhe shenja në lëkurë.

Mikozat thellë të pozicionuara kanë prejardhje heterogjene. Shkaktues janë saprofitet me aftësi që të adaptohen në individin. Sporet mikotike inhalohen në mushkëritë e bardha gjatë së cilës krijohen simptome të ngjashme me ftohjen. Në raste të caktuara infeksioni mund të përparojë deri në dëmtime serioze të indit dhe organeve si dhe deri në vdekje.

Aspergilloza, e shkaktuar nga *Aspergillus fumigates*, më së shpeshti i përfshin sistemin respirator, ndërsa te pacientët me imunitet të vogël mund të jenë të zëna edhe sinuset, zemra, truri dhe lëkura. Kandidiaza, e shkaktuar nga *Candida albicans* dhe forma të ngjashme, paraqitet sipërfaqësisht në vagjinën dhe në lëkurë, më tutje në hapësirën gojore dhe sistematikisht. Kriptokokoza, e shkaktuar nga *Cryptococcus neoformans*, dhe histoplazmoza, e shkaktuar nga *Histoplasma capsulatum*, paraqiten rrallë, por këto infeksione mund ta rrezikojnë jetën tek pacientët me imunitet të ulët; forma më



e shpeshtë e meningitisit mikotik është meningitisi kriptokok.  
Numri më i madh i llojeve të mikozeve me morfologji të ndryshme e bën trajtimin shumë kompleks.

## Mjete lokale për dermatofitoza

Për shkak se dermatofitozat janë lokale, trajtimi është i kahëzuar ndaj sipërfaqes së lëkurës. Shumica e barërave ndikojnë më mirë kur përdoren me mjete ndihmëse e cila e përmirëson ndërhyrjen në lëkurë. Për këtë qëllim përdoren mjete keratolitike si acid salicilik. Si fungicide përdoren: acidi propionik, propionat zinku, natrium kaprilat, zink kaprilat, triacetin, acid salicilik, rezorcinol, acid benzoik, fenol dhe derivate të fenolit.

## Mjete për mikoza sistematike

### *Komponimet antifungiale nukleozide*

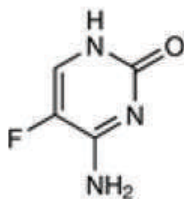


Figura 1.35. Flucitozin

5-fluoro citozina, flucitozin (figura 1.35), është komponim oral antifungal me spektër të ngushtë. Përdoret për trajtimin e infeksioneve sistematike serioze të shkaktuara nga *Candida* dhe *Cryptococcus spp.* Përdoret vetë ose në kombinacion me antibiotikun më të lehtë amfotericin B. Ndikon ashtu që e shkatërron sintezën e ADN dhe ARN. Shpesh paraqitet rezistencë.

### *Antibiotikët antifungal*

Paraqesin grup të rëndësishëm i barërave antifungiale të cilat janë të ndara në dy grupe: poliene dhe grizeofulvinë (përfaqësues i vetëm).

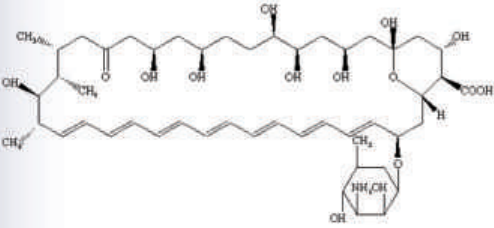
#### **Polienët**

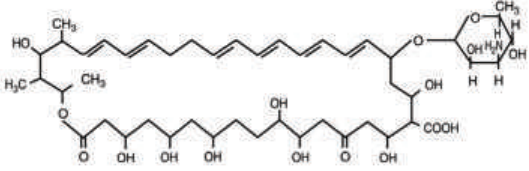
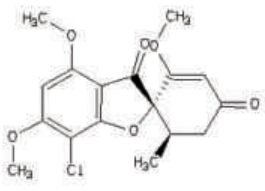
Paraqesin antibiotikë struktural kompleks të cilat izoloohen nga gjinia *Streptomyces*. Është e përbashkët që kanë sistem të lidhjeve dyfis-

he të konjuguara me unaza makrociklike laktonike. Polienët klinikisht të rëndësishëm ndahen në dy grupe: polienët me unazë të 26-anëtarësh (natamicinë) dhe me unazë 38-anëtarësh (amfotericin B dhe nistatin). Derisa edhe katakteristikat e përbashkëta në strukturën kimike janë disa grupe hidroksile të unazës dhe deoksiaminoheksoza e lidhur në mënyrë glikozide të quajtur si mikozaamin. Kanë spektër të gjerë antifungal. Përdorimi i tyre është i kufizuar nga toksiciteti, tretshmëria e vogël në ujë dhe stabilitet i dobët kimik. Amfotericina B është polien i vetëm që përdoret për trajtimin e infeksioneve sistematike më serioze, përderisa të tjerat përdoren për infeksione sipërfaqësore fungiale. Ndikojnë në nivel të membranës qelizore.

Përfaqësuesit e polienëve janë të paraqitura në Tabelën 1.12a.

**Tabela 1.12a Barërat antifungiale (polie)**

Barë antifungiale	Struktura kimike	Cilësitë
Piperazin		<p>Substancë amfoterne, nuk tretet në ujë, formon kripëra me baza dhe acide të cilat janë dobët të tretshme në ujë. Suspensio-ni oral është i përdorshëm për trajtimin e kandidiazës në gojë dhe fyt Pacientët duhet së pari ta shpëlajnë gojën, e mandej ta gëlltisnin suspensionin e cila ka shumë shije jo të mirë. Forma parenterale është disper-zion i puferizuar koloid me bartës lipid. Përdoret për traj-timin e infeksioneve të rreziks-hme jetësore. Përdoret edhe për infeksionet të pozicionua-ra në SNQ. Përdoret edhe si lo-kale për trajtimin e mikoza të lëkurës dhe mukoze të shkak-tuara nga <i>C. albicans</i> në formë të pomadave, yndyrave dhe lo-sioneve. Manifeston efekte se-riozë të padëshiruara: nefro-toksicitet, çrregullime në TGI, dobësim dhe dhimbje në mus-kuj dhe nyje.</p>
Nistatin		<p>Kur përdoret në mënyrë ora-le, nistatini nuk absorbohet. Në mënyrë parenterale nuk përdoret sepse është shumë toksik. Përdoret për trajtimin e</p>

Barë antifungiale	Struktura kimike	Cilësitë
		<p>infeksioneve lokale dhe gastrointestinale të shkaktuara nga <i>Candida</i> sp. Për trajtimin e lëkurës dhe kandidiazës mukoze është i përdorshëm në formë të pomadave, yndyrë dhe pluhur. Për kontrollin e kandidiazës vagjinale përdoren tableta vagjinale. Për infeksione orale përdoren në formë të tabletave dhe suspensionit.</p>
Grizeofulvin		<p>Komponimi është substancë e bardhë kristallore dobët e tretshme në ujë. Pas apsorpcionit sistematik distribuohet në lëkurë, thonj dhe fijet folikulare ku e ndalon infeksionin mikotik të sërishëm.</p>

### Alilamine

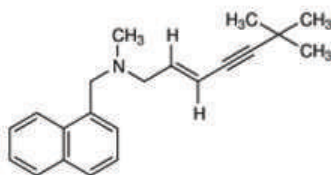


Figura 1.36. Terbinafin

Ky grup i barërave antifungiale tregon efikasitet pas përdorimit oral. Ndikon ashtu që e ndalojnë biosintezën e ergosterolit me çka e destabilizon membranën qelizore të mukozave. Në terapinë përdoren dy alilamine, terbinafin (figura 1.36) dhe naftifin, të cilat ndikojnë kundër dermatomikozat dhe onihomikozat (infeksionet mikotike të thonjeve).

### Komponimet antifungiale azole

Paraqet grup i komponimeve antifungiale sintetike me mekanizëm të vetëm të ndikimit. Përdoren për trajtimin e infeksioneve të cilat ndryshojnë nga dermatofitoza të thjeshta deri në infeksionet të thella sistematike fungiale me rrezik jetësorë. Tregojnë edhe ndikim fungistatik edhe fungicid. Kryesisht ndikojnë në nivel të membranave qelizore duke shkaktuar shkatërrim në sintezën e ergosterolit. Mikoizat

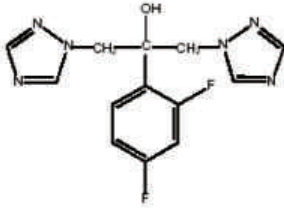
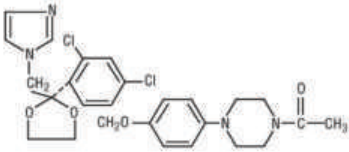
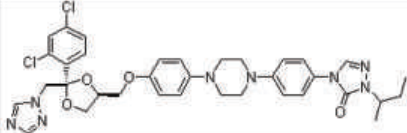
krijojnë rezistencë, por vërehet edhe rezistencë të kryqëzuar të gjithë azoleve.

### MËSO MË SHUMË!

Kërkesë themelore strukturale për manifestimin e ndikimit është unazë e dobët bazike e imidazolit (1,2,4-triazol) të lidhur me N-C lidhjen e strukturës së mbetur. Azolet me afinitet më të lartë posedojnë 2-3 unaza aromatike, më së paku në një ka substituent halogjen dhe struktura të tjera jo polare. Ato me afinitet më të lartë, si halogjen e përmbajnë F. Pjesa jo polare siguron lipofilitet të lartë dhe jep tretshmëri të vogël në ujë që është karakteristikë për shumicën e azoleve, përveç për fllkonazolin e cila posedon dy komponentë polare triazole dhe me këtë tretshmëri në ujë që mundëson përdorim të tij parenteral.

Përfaqësuesit e azoleve janë të paraqitura në Tabelën 1.12b.

**Tabela 1.12b Barërat antifungjiale (azole)**

Barë antifungjiale	Struktura kimike	Cilësitë
Flukonazol		Përdoret kundër kriptokokeve, kandidijazës dhe infeksionet të tjera mikotike: vagjinale, dermale dhe kandidijaza mukoze, dermatofitoza, ndalimi i paraqitjes së sërishme të menengitisit kriptokok. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale me infuzion intervenoz.
Ketokonazol		Indikacionet janë të ngjashme me fukonazolin, përveç se ketokonazoli përdoret në mënyrë orale (në formë të tabletave dhe tretjes) ose si lokale (në formë të yndyrës, pomadës dhe shamponit).
Itrakonazol		Ndikimi është i ngjashëm me ndikimin e flukonazolit.. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.

### MËSO MË SHUMË!

Përveç atyre që janë përmendur, në terapinë përdoren edhe azole tjera me indikacione të njëjta si flukonazoli dhe ketokonazoli, si për shembull, ekonazol, verikonazol, mikonazol, trikonazol dhe etj. Për trajtimin e aspergilozës e cila nuk reagon në amfotericin B ose në itrakonazol,

përdoret kaspofungin, komponim kompleks peptid, në formë të infuzionit intravenoz.

---

## Komponimet antiviruse

---

### Para njohuri e nevojshme:

Viruset më të thjeshtë përmbajnë sasi të vogla të ADN dhe ARN të rrethuara me mbështjellës të thjeshtë proteinik. Disa viruse më komplekse kanë membranë lipide dy shtresore e cila e rrethon acidin nukleik. Viruset duhet të shumohen në qeliza të gjalla dhe varen plotësisht nga qelizat e individit të cilat i sulmojnë dhe i përdorin për rritjen dhe zhvillimin e tyre. Virusi e shndërron sistemin biokimik të individit për qëllime personale. Infeksioni që rezulton me formimin e sa më shumë viruse quhet *infeksioni produktiv*, ndërsa numri i viruseve mund të jetë prej 10 deri më shumë se 10 000 në varshmëri nga lloji i qelizës së infektuar, natyra e virusit dhe faktorë të tjerë. Në bazë të një vargu të faktorëve (përmbajtja e acideve nukleike, morfologjia, vendi i replikimit në qelizë etj), viruset janë të klasifikuara në viruse ARN dhe viruse ADN.

Procesi i infeksionit viral mund të paraqitet në shtatë faza: lidhja e virusit me receptorë specifik nga sipërfaqja e qelizave të individit, hyrja në qelizë, lirimi i acidit nukleik viral nga mbështjellësi proteinik i virusit, formimi i thërmijës së re viruse mARN, sinteza e proteinave viruse, formimi i thërmijës së re viruale dhe lirimi i virusit të ri, me çka rrjedh përsëritja e gjithë procesit.

Shumica e infeksioneve viruale ndalohen me imunitet aktiv të arrirë artificial me vakcina dhe për këtë qëllim në dispozicion janë vaksinat efikase për pengesën e polio, rubeollës, fruthit, influenza, ethe të verdha, encefalit dhe hepatit B. (Më shumë për imunitetin aktiv të arrirë mund të lexoni në temën Vaksinat dhe serumet, e cila ndodhet në pjesën zgjedhore të këtij libri). Një nga qëllimet hulumtuese nxitëse është zbulimi i vaksinës kundër virusit SIDA. Vaksinat duhet ti plotësojnë këto kërkesa: të jenë mjaftë antigjene që të formojnë përgjigje efektive të antitropave, të mos shkaktojnë sëmundje në të cila duhet ta ndalojnë, të mos manifestojnë reaksione toksike dhe ideale, të sigurojnë imunizacion të gjatë me doza minimale dhe shpeshtësi të përdorimit.

---

Shumica e infeksioneve viruale kalojnë në mënyrë spontane tek pacientët me imunitet të mirë. Për pacientët me imunitet të zvogëluar janë të përshtatshëm një numër i madh i trajtimeve specifike farmakologjike. Zbulimi i terapisë antiviruale është detyrë e rëndë sepse viruset rriten vetëm në inde të gjalla dhe rritja dhe zhvillimi i tyre nuk mundet plotësisht të imitohet në kulturat sintetike.

Vështirësi paraqet fakti që kundër baktereve kanë morfologji dhe bi-  
okimi të thjeshtë dhe me këtë numër të madh i qëllimeve potenciale  
për sulm të hemoterapeutikëve.

Hemoterapeutikët janë të nevojshme për viruset të cilët  
shkaktojnë infeksione të vështira dhe kronike si herpes viruset (në  
lëkurë, membranat mukoze, gjenitalet, sytë), variçella zoster (fruth),  
virusi human imunodeficient (HIV), citomegallovirus (CMV), viruset e  
hepatit B, viruset e influencës së llojit A dhe B, në encefalit etj.

---

**MËSO MË SHUMË!**



Figura 1.37. Amantadin

*Hemoprofilaksa* është alternativë e imunizacionit aktiv për pengimin e  
infeksioneve viruse. *Mjetet hemoprofilaktike* ndikojnë në fazën e hershme të  
infeksioneve viruse. Sistemi imun nuk është i stimuluar nga bara, por nga  
ajo kërkohet të përgjigjet në infeksionin aktiv. Më të suksesshme janë ato  
barëra të cilat e ndalojnë hyrjen e virusit në qelizë të individit. Tani për tani  
si të suksesshme në profilaktikë dhe në qëllime terapeutike janë treguar  
amantadina (figura 1.37) dhe rimantadin. Këto barëra kyçen në dy faza nga  
replikacioni i virusit të influencës së tipit A: faza e lirim të acidit nukleik dhe  
faza e formimit të thërrmijës viruse.

Interferonet (IFN) acitokine të afta të cilat posedojnë efekt antivirus. Ato  
sintetizohen nga ana e qelizave të infektuara dhe nxisin formimin e a.sh.q  
qeliza-të vdekura natyrale të cilat i shkatërrojnë qelizat e infektuara. Ekzistojnë  
tri grupe të interferoneve humane me efekt antivirus të rëndësishëm:  
IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и IFN- $\gamma$ . Efekti antivirus është prezent gati në të gjitha fazat  
e replikacionit të virusit, dominues në fazën e sintezës së proteinave.  
Interferonet nuk mundën të absorbohen pas përdorimit oral, ato përdoren  
në mënyrë intramuskulare ose subkutane. Fitohen me metodat specifike  
bio teknologjike dhe tani për tani për përdorim janë të parapara INF- $\alpha$  dhe  
INF- $\beta$  për trajtimin e hepatit kronik C dhe B, Kaposhe sarkom te pacientët të  
infektuar me HIV etj.

---

**MËSO MË SHUMË!**

SIDA, sinfomi i deficitet të arrirë imunologjik për herë të parë ka qenë e përshkruar  
te meshkujt homoseksual të shëndetshëm të cilët kanë zhvilluar sëmundje të  
rralla dhe të rënda të përshkruara si deficit imunologjik, pneumoni të shkaktuar

---

nga *Pneumocystis carinii*, kandidijaza mukoze, citomegsllovirusi i disiminuar dhe Kaposhi sindromë. Në vitin 1983 për herë të parë ka qenë i përshkruar virusi human imunodeficient (HIV) lloji 1, ndërsa tre vjet më vonë edhe HIV-2. Sipas të dhënave më të reja, virusi infekton gati përafërsisht 16 000 njerëz në ditë. Të gjithë barërat klinike të lejuara anti-HIV interferojnë në ciklin jetësorë të virusit nëpërmjet të inhibimit të një ose dy enzime të cilat luajnë rol të rëndësishëm në procesin e replikimit të virusit. Për fat të keq, efikasiteti i barëve përdorshme është e ndryshme sepse derisa edhe për periudhë të shkurtër kohore të përdorimit klinik të barëve vjen deri te zhvillimi i rezistencës së virusit ndaj barës. Zhvillimi i rezistencës i përshkruhet evolucionit të vazhdueshëm të virusit nëpërmjet të formimit të HIV mutante. Ky problem i rezistencës së virusit të barëve është deridiku i zgjedhur nëpërmjet të përdorimit të terapisë së kombinuar. Terapia e kombinuar, e njohur si **terapi e lartë aktive antiretroviruse** përbëhet nga kombinacioni i agenseve antiretrovirale të cilat fuqishëm dhe një kohë të gjatë e supresojnë replikacionin e virusit, e vonojnë paraqitjen e sëmundjes, ndikojnë në mënyrë reverzibile në deficiencën imunologjike të lidhur me HIV infeksionin dhe dukshëm e zgjasin jetën e pacientëve. Terapia e kombinuar kërkon përdorim të më shumë se një barë, ngas të cilat më së paku një barë inhibitor i proteazës, dhe çdonjëra prej tyre ndikimin e saj e kryen me mekanizëm të ndryshëm. Edhe terapia e kombinuar ballafaqohet me probleme: zhvillimi i rezistencës dhe rezistencës kryqëzore të barëve ekzistuese, interaksione ndërmjetësuese të barëve anti-HIV, toksicitet i vetë barëve gjatë përdorimit të tyre të vazhdueshëm dhe akut dhe komplikime të tjera. Ende nuk ekziston vaksinë për këtë sëmundje dhe ende nuk ekzistojnë strategji me të cilat kjo sëmundje mund të shërohet.

---

### **Antimetabolitë nukleozid**

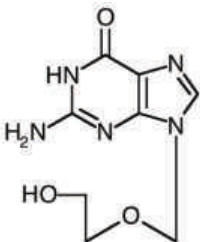
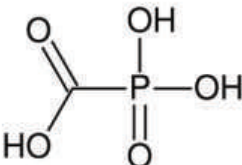
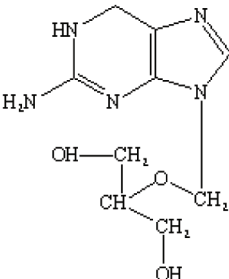
#### *Inhibitorët e ADN polimeraza*

*Këto barëra e inhibojnë replikacionin e ADN viruseve. Këto viruse formojnë grup heterogjen gjenomi i të cilit është i përbërë nga ADN. Ato përmbajnë ADN polimerazë, enzime e cila është i domosdoshme për replikacionin e virusit dhe paraqet qëllim për shumë barëra. Këto barëra bioaktivohen me fosforilim në organizëm dhe së pari si monofosfate vendosen në biosintezën e prekursorëve nukleotid të nevojshëm për sintezën e ADN, e dyta, si trifosfate në mënyrë kompetitive e inhibojnë ADN polimerazën, dhe e treta, trefosfatet inkorporohen në ADN që rezulton me ADN jofunksionale.*

Në këtë grup të barëve marrin pjesë: idoksuridin, trifluoridin, vidarabin, aciklovir, valaciklovir, ganaciclovir, famciclovir, penciclovir, foskanet etj. (tabela 1.13a). Të gjitha barërat janë Barërat në formë të probarëve (estere) posedojnë tretshmëri optimale në ujë, gjegjësisht lipide e cila u mundëson rrugë përkatëse të përdorimit.



**Tabela 1.13a Barërat antiviruse (inhibitorët e ADN polimerazës)**

Barëra Antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Aciklovir		Derivat i gvanozinës. Përdoret për trajtimin e herpes viruseve (herpes simpleks dhe varicella zoster). Përdoret në formë të tabletave, pomadave, infuzion intravenoz.
Famciklovir		Derivat i gvanozinës dhe probarë e penciklovirit. Përdoret për trajtimin e herpes zoster, herpes simpleks gjeneral akut. Përdoret në formë të tabletave.
Vallaciklovir		Ester dhe probarë i aciklovirit. Indikacione të ngjashme si edhe acikloviri. Përdoret në formë të tabletave.
Penciklovir		Derivat i gvanozinës, me efekte të ngjashme si acikloviri dhe famcikloviri. Përdoret në formë të pomadës.
Foskarnet		Komponim inorganik pirofosfatik e cila ndikon kundër infeksioneve citomegalloviruse dhe herpes simpleks mukokutan infeksione virusale te pacientët me imunitet të zvogëluar të cilat nuk reagojnë në aciklovir. Përdoret në formë të infuzionit intravenoz.
Ganciklovir		Acikloviri analog gvanozin. Përdoret kundër infeksioneve të rënda citomegalloviruse në formë të infuzioneve intravenoze.
Valaciklovir		Ester dhe probarë i aciklovirit me indikacione të njëjta. Është i përshtatshëm në formulacione orale (tableta).

### *Inhibitorët e transkriptazës reverse*

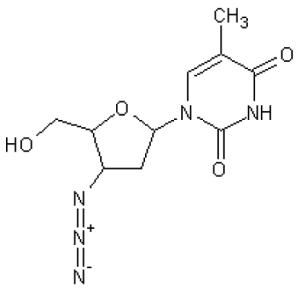
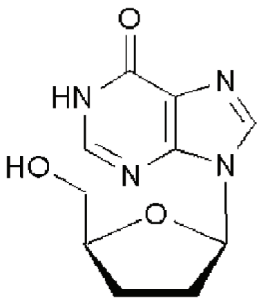
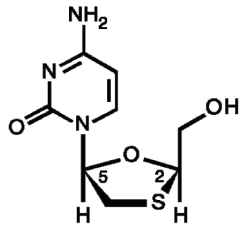
Në fazën e hershme të replikacionit të HIV, ARN nga virusi konvertohet nga ADN-ARN kompleksi, e mandej në ADN të dyfishuar e përgatitur të inkorporohet në kromozomin e individit. Enzima e cila i katalizon këto reaksione quhet transkriptaza reverse. Të gjitha barërat



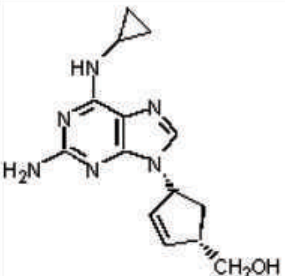
antiretroviruse<sup>2</sup> klasike janë analogë të 2',3'-dideoksinnukleozide. Mekanizmi i ndikimit të të gjithë barërave nga ky grup është i njëjtë, por ndryshojnë për nga vetitë farmakologjike dhe toksikologjike.

Në këtë grup marrin pjesë: zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, abakavir, tenofovir dizoproksil (tabela 1.13b).

**Tabela 1.13b Barërat antiviruse**  
(inhibitorët e trankriptazës reverse)

Barëra Antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Zidovudin		Derivat i timidinës. Përdoret në mënyrë orale dhe parentrale për trajtimin e infeksioneve me HIV bashkë me barëra tjera antiviruse.
Stavudin	Analog i timidinës. Indikacione, mënyra e përdorimit si didanozin dhe lamivudin.	
Didanozin		Analog sintetik i dezoksiadenozinës. Përdoret në mënyrë orale për trajtimin e infeksionit të përparuar me HIV bashkë me barëra tjera antiviruse kur zidovudini nuk ndikon.
Lamivudin		Analog i citozinës. Indikacione dhe mënyra e përdorimit si didanozin.
Zalcitabin	Analog i citozinës. Përdoret në mënyrë orale për trajtimin e infeksionit me HIV bashkë me barëra tjera antiviruse.	

<sup>2</sup> Retroviruset paraqesin grup special i viruseve të cilat posedojnë ARN-e varur ADN polimeraza e nevojshme për replikacionin e virusit.

Barëra Antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Abakavir		Analog i gvanozinës. Përdoret në mënyrë orale për trajtimin e infeksioneve me HIV bashkë me barëra tjera antiretroviruse.

### Antimetabolitë tjerë nukleozide

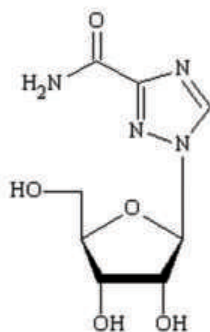


Figura 1.38. Ribavirin

Në këtë grup merr pjesë ribavirina (figura 1.38). Bara është nukleozid purin me bazë të modifikuar dhe D-riboza (anlog i gvanozinës). E inhibon replikacionin e vargut të ADN dhe ARN viruseve me mekanizma të ndryshme kryesisht të panjohura. Edhe ndaj spektrit të gjerë, bara është e lejuar për përdorim vetëm për trajtimin e infeksioneve të rënda respiratore të a.sh.q virusi respirator sincicial. Paraqet pluhur të bardhë kristalorë, i tretshëm në ujë dhe kimikisht stabil. Përdoret në formë të aerosolit te pacientë të zgjedhur të hospitalizuar në pediatri.

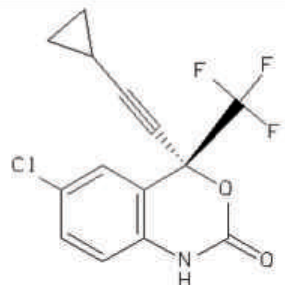
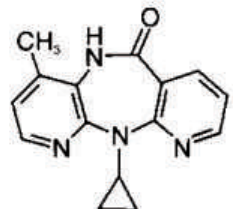
### Inhibitorë nukleozid i transkriptazës reverze

Për dallim nga antimetabolitët nukleozid këto barëra nuk duhet të bioaktivohen me estere fosfatike. Ato nuk inkorporohen në vargun e ADN. Ato në mënyrë jo kompetitive lidhen për transkriptazën reverse për vend që është i ndryshëm nga vendi për të cilën lidhet substrati, duke e ndaluar ta kryejë funksionin e saj. Ndikojnë vetëm në HIV-1. Virusi relativisht shpejtë krijon rezistencë, gjegjësisht rezistencë-të

kryqëzuar, që paraqet problem. Zakonisht kombinohen me inhibitorët nukleozid sepse ndikojnë në mënyrë sinergjetike me mekanizëm të ndryshëm.

Në këtë grup marrin pjesë: nevirapin, delaviridin, efavirenc (Tabela 1.13c).

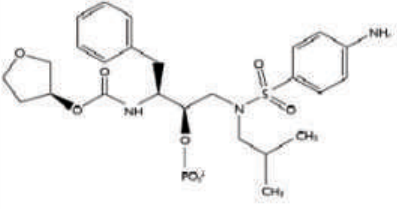
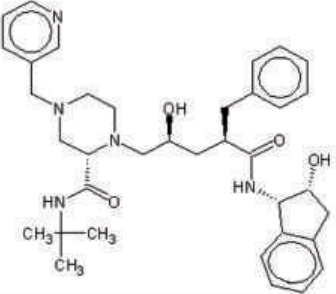
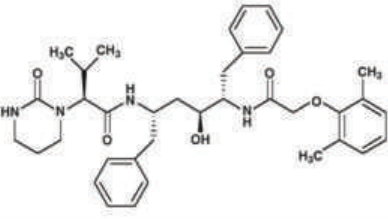
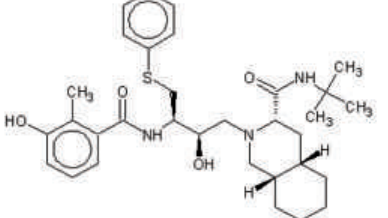
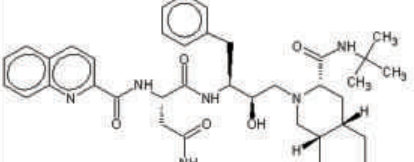
**Tabela 1.13c** Barërat antiviruse (inhibitorët jonukleozid të transkriptazës reverze)

Barërat antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Efavirenc		Derivat i benzoksacinit. Përdoret në mënyrë orale për trajtimin e infeksioneve me HIV bashkë me barëra tjera anti-retroviruse.
Nevirapin		Derivat i dipirodiazepin. Infeksionet dhe mënyra e përdorimit si efavirenc.

### **Inhibitorët e HIV proteazës**

HIV-proteaza është enzimë që ndikon në formimin e enzimave aktive të domosdoshme për zhvillimin dhe krijimin e viruseve të reja. Për shkak se këto barëra duhet ta pengojnë zgjerimin e virusit dhe krijimin e rezistencës, ato duhet mirë të absorbojnë pas përdorimit oral dhe të ndikojnë relativisht kohë më të gjatë. Shumica e inhibitorëve herët të zbuluar të proteazës janë struktura të larta molekulare të dy ose tripeptideve me tretshmëri të vogël dhe absorpcion të vogël në ujë. Barërat më të reja, sakvinavir, indinavir, ritonavir, amprenavir, nelfinavir (tabela 1.13d), tregojnë tretshmëri më të madhe në ujë dhe stabilitet metabolik dhe janë të lejuara për trajtimin e pacientëve të infektuar me HIV. Mungesë më e madhe është ajo që shkaktojnë zmadhim të përqendrimit të glukozës në gjak dhe çrregullime në metabolizmin e yndyrave të cilat mbushen në formë të bufallos, pamje të ndryshme të ftyrës dhe zmadhim të krahavorit.

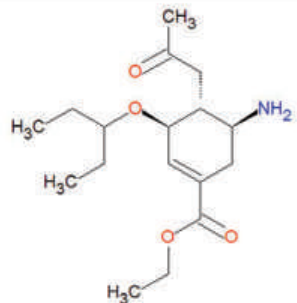
**Tabela 1.13d Barërat antiviruse (inhibitorët e HIV proteazës)**

Barërat antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Amprenavir	 <p>The chemical structure of Amprenavir features a central piperidine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, and a 2-oxo-1,3-dioxolane group. It also has a 2-oxo-1,3-dioxolane group and a 2-oxo-1,3-dioxolane group.</p>	<p>Derivat i karbamatit. Është i indikuar për infeksionet e HIV-it në kombinacion me barëra tjera antiretroviruse te pacientët të cilët më parë kanë qenë të shëruar nga inhibitorë tjerë të proteazës. Përdoret në mënyrë orale.</p>
Indinavir	 <p>The chemical structure of Indinavir consists of a piperazine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, and a 2-oxo-1,3-dioxolane group. It also has a 2-oxo-1,3-dioxolane group and a 2-oxo-1,3-dioxolane group.</p>	<p>Derivat i piperizin valeramid. Indikacionet dhe mënyra e përdorimit janë të ngjashme me amprenavirin.</p>
Lopinavir	<p>Lopinaviri ndikon në kombinacion me ritonavir kundër HIV viruseve. Kombinimi është i përshtatshëm në formë të tabletave dhe tretjes.</p>	
Ritonavir	 <p>The chemical structure of Ritonavir features a piperidine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, and a 2-oxo-1,3-dioxolane group. It also has a 2-oxo-1,3-dioxolane group and a 2-oxo-1,3-dioxolane group.</p>	<p>Derivat i karbaminoil valinamidit. Indikacionet janë të njëjta si edhe tek lopinaviri.</p>
Nelfinavir	 <p>The chemical structure of Nelfinavir consists of a piperidine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, and a 2-oxo-1,3-dioxolane group. It also has a 2-oxo-1,3-dioxolane group and a 2-oxo-1,3-dioxolane group.</p>	<p>Derivat i monometan sulfonitit. Ndikon kundër HIV viruseve. I përshtatshëm në formë të tabletave.</p>
Sakvinavir	 <p>The chemical structure of Sakvinavir features a piperidine ring substituted with a 2-oxo-1,3-dioxolane group, a 2-oxo-1,3-dioxolane group, and a 2-oxo-1,3-dioxolane group. It also has a 2-oxo-1,3-dioxolane group and a 2-oxo-1,3-dioxolane group.</p>	<p>Derivat i aspartamidit. Indikacionet janë HIV-infeksionet. Përdoret në mënyrë orale.</p>

## Inhibitorët e neuroamidazës

Këto barëra e inhibojnë neuroamidazën e cila është e nevojshme për replikimin e virusit. Në këtë grup marrin pjesë zanamavir dhe oseltamivir (tabela 1.13e).

Tabela 1.13e Barërat antiviruse (inhibitorët e neuroamidazës)

Barërat antiviruse	Struktura kimike	Cilësitë
Oseltamivir	 <p>The chemical structure of Oseltamivir is shown. It features a central cyclohexane ring with an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 4-position. At the 1-position, there is an ester linkage to a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). At the 2-position, there is an ester linkage to a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). At the 3-position, there is an ester linkage to a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). At the 5-position, there is an ester linkage to a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). At the 6-position, there is an ester linkage to a propyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>	Derivat i karboksilatit. Përdoret kundër viruseve të influencës A dhe B, profilaktikisht në periudhë prej 48 orë nga prezenca A ose B ose në mënyrë terapeutike në periudhën prej 48 orë nga paraqitja e simptomave.

### TË MBAHET MEND:

- Antibiotikët antibakterial janë substanca të cilat formohen nga mikroorganizmat ose me metoda sintetike, me kapacitet që ta inhibojnë rritjen, shumimin ose zhvillimin e mikroorganizmave tjera ose t'i zhdukin. Në grupin e antibiotikëve antibakterijal marrin pjesë këto grupe antibiotikë: antibiotikët beta-laktame (penicilinat, cefalosporinët, inhibitorët e beta-laktamazës, monobaktame), aminoglikozide, tetracikline, makrolide, linkomicine, polipeptide, antibiotikët e jo klasifikuar (kloramfenikol, acidi fuzidinik, linezulid), barërat sintetike antibakteriale (hinolone), sulfonamidet anti bakteriale, sulfonet.
- Komponimet antituberkuloze janë komponime të cilat përdoren për trajtimin e tuberkulozes. Komponimet antituberkuloze janë rifampin, etambutol, izoniazid dhe pirazinamid (i rendit të parë) dhe cikloserin, kanamicin, kapreomicin, etionamid, dhe acidi p-aminosalicilik (i rendit të dytë).
- Komponimet antiprotozoike janë substanca të cilat përdoren për terapi të sëmundjeve –malarike protozoike, amebijaza, gardijaza, trihomonaza, toksoplazmoza, pneumonia e shkaktuar nga *Pneumocystis carinii*. Komponimet antiprotozoike më shpesh të përdorura janë: alkaloidet, derivatet r imidazolit, metronidazol, trimetoprim + sulfometoksazol, pirimetamin, sulfadiazin, jodokvinol, kininë, meflokinë, primakinë etj.
- Antihelmintikët janë barëra të cilat kanë aftësi që ti mënjanojnë ose zhdukin skrrajat parazite nga organizmi. Antihelmintikët më shpesh të përdorur

---

janë piperazin, mebendazol, albendazol, niklozamid dhe prazikvantel.

- Skabicidet janë komponime të cilat përdoren për kontrollin e parazitit *Sarcoptes scabiei*.
  - Pedikulocitet janë komponime të cilat përdoren për mënjanimin e morrave nga trupi. Si skabicide dhe pedikulocite përdoren: benzil benzoat, lindan dhe permetrin.
  - Komponimet antifungiale janë komponime të cilat përdoren për trajtimin e mukozave sistematike, infeksionet mikotike oportunistike, infeksionet mikotike të lëkurës dhe të nënlëkurës. Komponimet antifungiale janë të klasifikuara në: komponime nukleozide antifungale, antibiotikët antifungial (polienët, grizeofulvin), alilamine dhe azole.
  - Komponimet antiviruse janë komponime të cilat përdoren për trajtimin e infeksioneve virusale. Komponimet antiviruse janë të ndarë në këto grupe: metabolitët nukleozid (inhibitorë të ADN polimerazës, inhibitorët e transkriptazës reverse, metabolitë të tjerë nukleozid), inhibitorët nukleozid të transkriptazës reverse, inhibitorët e HIV proteazës, inhibitorët e neuroamidazës.
-

## Pyetje

1. Substancë e caktuar mund të klasifikohet si antibiotik përderisa i posedon këto cilësi:
2. Antibiotik i caktuar mund të përdoret në terapi përderisa:
3. Grupi i antibiotikëve beta-laktamike përfshijnë:
4. Mekanizmi i ndikimit të antibiotikëve beta-laktamike përfshin:
5. Penicilinat dhe cefalosporinët karakterizohen me tre kërkesa themelore strukturale:
6. Shënoni shkaqet për paraqitjen e rezistencës së baktereve në peniciline dhe cefalosporine!
7. Penicilinat klasifikohen sipas:
8. Në raport të strukturës, penicilinat gjysmë sintetik dallohen për nga:
9. Ndikim më i shprehur i padashur i penicilinave është:
10. Tregoni për disa nga klasa e antibiotikëve të penicilinës!
11. Inhibitorët e beta-laktamazëve janë:
12. Shënoni disa nga përparësitë e cefalosporineve nga gjeneratat më të reja në raport të cefalosporineve të gjeneratës së parë!
13. Shënoni disa nga përfaqësuesit të grupit të antibiotikëve cefalosporine!
14. Aminoglikozidet përbëhen prej:
15. Në grupin e antibiotikëve aminoglikozide marrin pjesë:
16. Për ndikimin e antibiotikëve tetracikline duhet të jenë të plotësuara këto kërkesa strukturale:
17. Ndikime të padashura të antibiotikëve tetracikline janë:
18. Në grupin e antibiotikëve tetracikline marrin pjesë:
19. Cilësitë kryesore strukturale të antibiotikëve mikrolide janë:
20. Përfaqësuesit e grupit të antibiotikëve mikrolide janë:
21. Cilësitë e përbashkëta të antibiotikëve polipeptide janë:
22. Në grupin e antibiotikëve polipeptide marrin pjesë:
23. Në grupin e antibiotikëve të paklasifikuar marrin pjesë:
24. Shënoni dallimet strukturale ndërmjet grupit të parë dhe të dytë të barërave antibakteriale honolonike! Grupin e dytë e përbëjnë:
25. Bakteret të cilat sintetizojnë ureazën tregojnë rezistencë ndaj



- metenaminin sepse ureaza e hidrolizon ureën deri në amoniak  
Pse metenaminin nuk është aktiv?
26. Sipas vetive biofarmaceutike sulfonamidet mund të klasifikohen në këto grupe:
  27. Sipas gjysmë periudhës së eliminimit, sulfonamidet ndahen në:
  28. Sulfonamidi është term gjenerik që paraqet tri raste të ndryshme:
  29. Mekanizmi i ndikimit të sulfonamideve varet nga ngjashmëria strukturale me:
  30. Pse është e racionalë të kombinohen trimetoprim dhe komponimet sulfonamide?
  31. Efektet e padëshiruara të sulfonamideve mund të zvogëlohen/ të mënjanojnë me:
  32. Gjatë cilave infeksione përdoren sulfonamidet të cilat janë lehtë të tretshme?
  33. Pse është e racionalë të kombinohen komponimet antituberku-loze?
  34. Përfaqësuesit e komponimeve antituberku-loze janë:
  35. Komponimet antiprotozoike përdoren për trajtimin e:
  36. Në terapinë e malaries përdoren:
  37. Antihelmintikët ndikojnë ashtu që:
  38. Përfaqësuesit e komponimeve antihelmintike janë:
  39. Skabacidet dhe pedikulocitet janë komponimet:
  40. Shënoni grupet dhe përfaqësuesit në çdo grup të komponimeve antifungiale:
  41. Antimetabolitët nukleozid janë grup i barërave antiviruse të cilat i përbëjnë këto grupe:
  42. Inhibitorët nukleozid të transkriptazës reverse (shënoni përfaqësuesit!) zakonisht kombinohen me inhibitorët nukleozid sepse:
  43. Përfaqësuesit e inhibitorëve të HIV proteazës janë:
  44. Shënoni dallimet ndërmjet inhibitorëve nukleozid dhe të transkriptazës reverse!

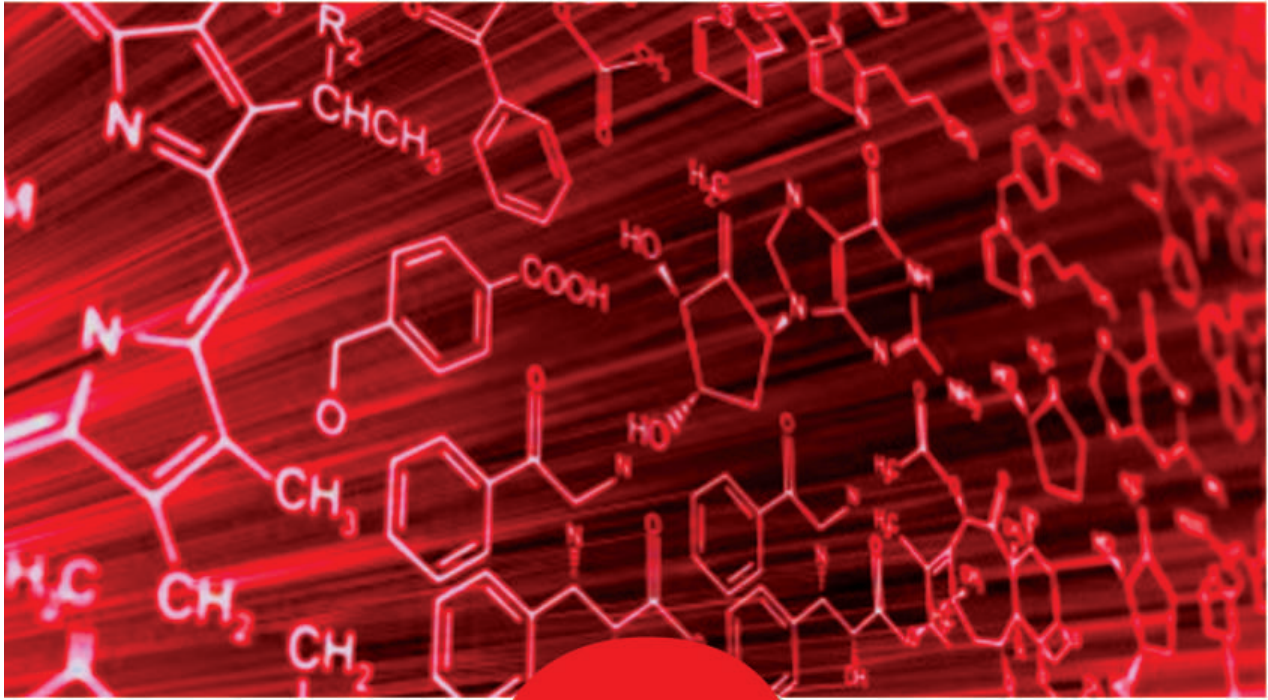
## Kuiz

1. Substancat të cilat krijohen si produkt i metabolizmit të mikro-organizmave të ndryshme dhe kanë aftësi ta ndalojnë rritjen ose zhdukjen e plotë të mikroorganizmave tjerë quhen
  - a. atstringensi
  - b. analgetikët
  - c. antibiotikët
  - d. analgetikët
2. Antihelmintikët, skabacidet dhe pedikulocitet me emër të përbashkët quhen barëra kundër
  - a. mikocite
  - b. viruse
  - c. parazitë
  - d. baktere
3. Efekti antibakterial i penicilinave varet nga:
  - a. rezistenca ndaj  $\beta$ -laktamazave
  - b. forca e penetrimit në qelizën bakteriale nëpër kanalet pornike
  - c. polariteti i molekulës
  - ç. shkalla e jonizimit në mjedis të dhënë të pH
  - d. lipofiliteti i molekulës
4. Vendosja e grupit  $\alpha$ -amino në amplicilin dhe amoksicilin vjen deri në:
  - a. zgjerimin e spektrit antibakterial të baktereve Gram-negative për shkak të forcës më të madhe për penetrim
  - b. zgjerimi i spektrit antibakterial të baktereve Gram-negative për shkak të rezistencës më të madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave
5. Aminoglikozidet janë kryesisht të tretshme në ujë, si edhe kripërat e tyre sulfate. Ato përdoren në mënyrë:
  - a. orale, kur ka infeksion sistematik
  - b. orale, kur ka infeksion në TGI
  - c. parenterale
6. Tetraciklinet më së miri do të absorbohen nëse përdoren me:
  - a. ujë
  - b. qumësht
  - c. antacide të cilat përmbajnë aluminium
  - d. karbonat kalciumi
7. Terapinë të rendit të parë për tuberkulozë e përbëjnë:
  - a. rifampicin
  - b. izoniazid
  - c. streptomycin
  - ç. acidi aminosalicilik
  - d. pirazinamid
  - e. etambutol
  - f. cikloserin
  - g. rifabutin

8. Cila nga këto sulfonamide përdoret gjatë infeksionit në sy?
  - a. sulfatiourea
  - b. sulfaguanidin
  - c. sulfafruazol
  - d. sulfapirin
9. Kundër skrajave pllakore përdoret
  - a. niklozamid
  - b. lindan
  - c. piracetam
  - d. tiabendzol
10. Cila nga sulfonamidet e paraqitura përdoret gjatë infektiveve të zorrës?
  - a. sulfatiourea
  - b. sulfaguanidin
  - c. sulfafurazol
  - d. sulfapirin
11. Eritromicin është antibiotik i grupit të
  - a. aminoglikozideve
  - b. tetracikline
  - c. linkozamine
  - d. makrolide
12. Cefaklori është antibiotik i grupit të
  - a. tetracikline
  - b. cefalosporine
  - c. linkozamine
  - d. aminoglikozide
13. Karbenilcilin është antibiotik i grupit të
  - a. tetraciklineve
  - b. linkozamineve
  - c. aminoglikozide
  - d. peniciline
14. Sulfametoksazoli është substancë shëruese me ndikim antiinfektiv, e cila sipas strukturës merr pjesë në grupin e
  - a. cefalosporine
  - b. sulfonamide
  - c. penicilinëve
  - d. tetraciklinëve
15. Acikloviri është:
  - a. Inhibitor i ADN polimerazës
  - b. inhibitor i transkriptazës reverse

- c. inhibitor i HIV proteazës
  - d. inhibitor i neuroamidazës
16. Cila unazë kimike ndodhet në strukturën themelore të molekulës peniciline?
- a. beta laktamike
  - b. tiazinike
  - c. pirimidine
  - d. benzenit
17. Azitromicin është antibiotik i grupit të
- a. aminoglikozideve
  - b. linkozamine
  - c. tetracikline
  - d. makrolide
18. Gentamicina është antibiotik i grupit të
- a. aminoglikozideve
  - b. makrolidet
  - c. penicilinat
  - d. tetraciklinet
19. Nga substancat e paraqitura aktive ndikim antihelmintik ka
- a. tiabenzoli
  - b. benzil benzoat
  - c. lindan
  - d. izonijazid
20. Bara izonijazid është preparat që përdoret gjatë infeksionit bakterial të
- a. fytit
  - b. veshit
  - c. mushkëritë e bardha
  - d. sistemi urinar
21. Cila unazë kimike ndodhet në strukturën themelore të molekulës cefalosporine?
- a. furane
  - b. pirimidine
  - c. beta laktame
  - d. pirane
22. Nga substancat aktive të paraqitura ndikim skabicid ka
- a. benzil benzoat
  - b. tiabenzol
  - c. gentamicin
  - d. cefotaksim

23. Cili nga antibiotikët penicilinik është rezistent në enzimën penicilinazë?
- a. aminobenzilpenicilin
  - b. oksacilin
  - c. fenoksimetilpenicilin
  - d. karbenicilin
24. Gjatë pranimit të recetës në të cilin shkruan Rp/ Ndikim Skabid, duhet të jepet preparati
- a. paracetamol
  - b. benzil benzoat
  - c. eritromicin
  - d. azitromicin
25. Komponimet antifungiale kanë strukturë të (rrethojeni përmendur e gabuar):
- a. polienë
  - b. alilamine
  - c. azole
  - d. heterozide
26. Në grupin e azoleve marr pjesë komponimi antifungal që vijon:
- a. nistatin
  - b. grizeofulvin
  - c. terbinafin
  - d. ketokonazol
27. Efavirenc është:
- a. inhibitor i ADN polimerazës
  - b. inhibitor i transkriptazës reverse
  - c. inhibitor i HIV proteazës
  - d. inhibitor i neuroamidazës
28. Indinavir është:
- a. inhibitor i ADN polimerazës
  - b. inhibitor i transkriptazës reverse
  - c. inhibitor i HIV proteazës
  - d. inhibitor i neuroamidazës
29. Neomicina është antibiotik i grupit të
- a. cefalosporin
  - b. aminoglikozide
  - c. peniciline
  - d. tetracikline



# 2

**BARËRAT PËR  
TRAJTIMIN E  
SËMUNDJEVE  
KARDIOVASKULARE**

## BARËRAT PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE

### Shqyrtimi historik i terapisë kardiovaskulare

Numri dhe llojllojshmëria në strukturën kimike të barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare nëmënyrë dramatike është zmadhuar në dekadat e fundit dhe çdo vit lejohen disa nga barërat e reja. Në vitet e 50-ta të shekullit të kaluar, në farmakoterapi kanë qenë të kyçura diuretikët të cilat dukshëm e ndryshuan trajtimin e insuficiencës së zemrës dhe rritjes së shtypjes së gjakut (hipertenzi). Nga mesi i viteve 60-ta, është zbuluar grupi i barërave të cilat quhen beta bllokatorë, me çka përsëri kanë qenë të kyçura protokolle të reja në terapinë e hipertenzisë dhe angina pectoris. Vitet e tetëdhjeta të bllokatorëve kalciumik dhe inhibitorët e enzimës konvertues angiotenzin (EKA), kur terapia e pacientëve me hipertenzi, zemra e dobët (insuficianca) dhe sëmundja koronare arteriale bëhet ende më efikase.

**Xhon Robert Vejn** (1927-2004), biokimisti anglez i cili në vi-



tin 1982 e ka fituar çmimin Nobël për fiziologji dhe mjekësi për izolim, identifikim dhe analizë të prostaglandineve. Në vitin 1971 e ka zbuluar mekanizmin e ndikimit të aspirinës gj.gj ndalimi i formimit të prostaglanidineve që janë të përgjegjshme për dhimbjen, zmadhimin e temperaturës trupore dhe ndezje. Ka vijuar zbulimi i efektit antikoagulativ të aspirinës dhe roli i tij preventiv dhe terapeutik gjatë sulmeve të

zemrës dhe trombozave. Në vitin 1976 e ka zbuluar prostaciklinën, komponim e cila i dilaton (liron) enët e gjakut dhe e ndalon koa-



gulimin e gjakut. Zbulimet e tija kanë mundësuar deri tek zbulimi i inhibitorëve EKA, barërat të cilët e zvogëlojnë shtypjen e gjakut.



*Ferid Murat*



*Xhejms Blek*

**Ferit Murat** (1936-), fitues i çmimit Nobël për fiziologji dhe mjekësi për zbulimin e oksidit të azotit si molekulë e sinjalizuar në sëmundjet kardiovaskulare. Ky zbulim ka rezultuar me zbulime të reja ndërmjet të cilat edhe zbulimi i nitroglicerinës të cilët e përdorin pacientët që të pengohet dukuria e infarktimit miokardik.

**Xhejms Blek** (1924-2010), fitues i çmimit Nobël për zbulimin e beta bllokatorëve.

## **Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare**

Barërat të cilat përdoren për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare janë barëra të cilat manifestojnë efekt mbi zemrën ose pjesët tjera të sistemit vaskular (enët e gjakut) me çka e zmadhojnë vëllimin e zemrës në një minutë ose distribuimi i gjakut në sistemin qarkullues. Këto barëra përdoren për trajtimin e anginës, aritmitë e zemrës, rritjen e shtypjes së gjakut dhe çrregullim në koagulimin e gjakut. Jashtë nga kjo, por lidhur me terapinë e sëmundjeve kardiovaskulare janë barërat për trajtimin e nivelit të zmadhuar të lipoideve (hiperlipidemi) dhe diuretikëve.

Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare sipas përdorimit terapeutik është e paraqitur në tabelën 2.1.

**Tabela 2.1. Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare**

<b>Grupi</b>	<b>Definicion</b>
Barërat antianginoze dhe vazodilatatore	Barërat të cilat e kufizojnë/zvogëlojnë nevojat për oksigjen në koordinim me sasinë e gjakut e cila arrin në zemër nëpërmjet të arterieve stenoze, me çka e zvogëlojnë ose e mënjanojnë dhimbjen anginoze. Vazodilatatorët janë barëra të cilat shkaktojnë dilatacion të enëve të gjakut, duke përfshirë edhe në enët e gjakut koronare.
Antiaritmikët	Barëra të cilat përdoren për preventivë dhe shërim të çrregullimit të ritmit të zemrës. Barërat të cilët e rregullojnë përçueshmërinë e zemrës.
Barërat antihipertenzive	Barëra të cilat e zvogëlojnë shtypjen e gjakut.
Barërat antihyperlipidemike	Barërat të cilat e zvogëlojnë sasinë e zmadhuar të lipideve.
Antikoagulanset	Barërat të cilët e vazhdojnë kohën e gjakderdhjes dhe e ndalojnë koagulimin e gjakut. Hjes dhe e ndalojnë koagulimin e gjakut.
Antitrombotike	Barërat të cilat e ndalojnë agregacionin e trombociteve.
Diuretikët	Barërat të cilët e zmadhojnë shpejtësinë në të cilën formohet urina dhe eliminacioni i elektroliteve të caktuar.
Barërat pozitivisht të inkuorporuar (kardiotonikë)	Barërat që e zmadhojnë forcën e kontraktionit të muskujve të lërueshëm me çka sigurojnë sasi të mjaftueshme të gjakut dhe oksigjen të zemrës.

## **Barërat antianginoze dhe vazodilatatorët**

### **Para njohuri e nevojshme:**

Qarkullimi koronar siguron gjak dhe oksigjen për muskulin e zemrës (miokard, e me këtë edhe kushte themelore për zhvillimin e metabolizmit të miokardit, ndërsa nga ana tjetër metabolizmi i miokardit dhe mbajtja e funksionit të zemrës. Nga njëra anë, qarkullimi koronar varet nga metabolizmi i miokardit,

---

ndërsa nga ana tjetër metabolizmi i miokardit, i cili është aerob, varet nga qarkullimi koronar dhe puna e zemrës. i cili është aerob, varet nga qarkullimi koronar dhe puna e zemrës.

Gjatë kohës së metabolizmit miokard vazhdimisht sintetizohen komponimet fosfate me energji të lartë (ATP, GTP) të nevojshme për një varg procese: kontraksioni i zemrës, i enëve të gjakut, këmbimi i joneve nëpërmjet të memembranës qelizore dhe procese të tjera. Si materie të rëndësishme për këtë sintezë përdoren acide të lira yndyrore, laktate, acetate, acetoacetate, glukozë, të cilat në mitokondriet e qelizave miokarde oksidojnë deri në ujë dhe CO<sub>2</sub> nëpërmjet të ciklit të Krepisit.

Në këtë proces ndërmjetësojnë koenzimet e caktuara si flavin dhe nikotinamid. Në zemrën ishemike, mungesa e oksigjenit shkakton precipitim të këtyre koenzimeve në formë të reduktuar që e kushtëzon nga njëra anë, acidet yndyrore të shëndrrohen në lipide në vend që të oksidohen, ndërsa nga ana tjetër, sinteza e komponimeve fosfate me energji të lartë të zvogëlohet.

Kjo mungesë e energjisë e kufizon kapacitetin funksional të zemrës në kushte të stresit (aktiviteti fizik, stres emocional) që shkakton shtrëngim në krahëror dhe gjendje jo të përshtatshme në pjesën e zemrës.

Simptomat mund të përparojnë deri në dhimbje të shkallës së vështirë (dhimbje anginoze), e cila zgjerohet nëpër krahun e majtë dhe nëpër gjithë dorën. Formimi i tepicës së lipideve mund të rezultojë me paraqitjen e arteriosklerozës, sëmundje e cila karakterizohet me ndryshime në murin e arterieve të mesme dhe të mëdha. Këto ndryshime përfshijnë formim të pllakave ateromatoze gj.gj akumulimi i lipideve, karbohidrate komplekse, gjak dhe produktet e gjakut, formimi i indit fibrilar dhe precipitimi i kalciumit në murin e enëve të gjakut.

Pllakëzat e zvogëlojnë vëllimin arterieve, elasticitetin e enëve të gjakut po ashtu zvogëlohet dhe formohen vende ku mund të vijë deri në formimin e trombëve dhe zënia e kanaleve të gjakut që sjell deri në paraqitjen e varg sëmundjeve koronare. (figura 2.1).

---

Përderisa janë të zmadhuar nevojat e zemrës, sistemi koronar ka kapacitet rezervë me të cilin reagon me lirim të enëve të gjakut (vazodilatacion) që të siguron sasi të mjaftueshme të gjakut, oksigjenit dhe materie tjera ushqyese të arrijnë në zemër dhe të eliminohen produktet metabolike. Arterioskleroza koronare, e cila përparon me vjetërsimin, e zvogëlon kapacitetin rezervë. Kur ky kapacitet rezervë më nuk është i mjaftueshëm, atëherë pacientit i nevojitet farmakoterapi.

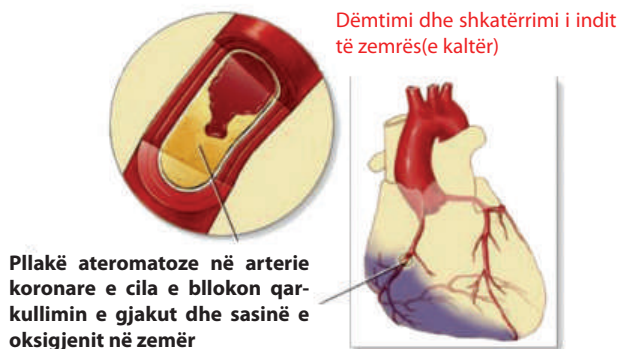


Figura 2.1.

Qëllimi kryesorë në ndalimin dhe terapinë e angina pektorisit është të kufizohen/të zvogëlohen nevojat për oksigjen që të ketë sasi të mjaftueshme të gjakut që arrin në zemër nëpërmjet të arterieve të ngushta (stenoze). Në qëllime profilaktike dhe terapeutike përdoren nitrovazodilatatorët, bllokatorët e kanaleve kaliumike, beta-bllokatorët, barëra antihiperlipidemike dhe barërat antitrombotike (antiagregate).

### Nitrovazodilatatorët

Nukleotidet ciklike, adenzin monofosfati ciklik (cAMP) dhe guanozin monofosfati ciklik (cGMP) luajnë rol të rëndësishëm në rregullimin e tonusit të muskulaturës së lëmuar gj.gj marrin pjesë në varg procesesh të cilat rezultojnë me relaksim të muskulaturës së lëmuar.

#### MËSO MË SHUMË!

cAMP i aktivon enzimat proteinë kinaza të cilat i fosforilojnë enzimat miozin kinaza. Me këtë këto enzime inaktivohen dhe ndalohet fosforilimi i miozinës, proteinë e cila hyn në përbërjen e muskulaturës së lëmuar dhe i cili në formë të fosfatit reagon me proteinën aktin duke shkaktuar kontraksion të muskulaturës së lëmuar.

Efekti i cGMP mbi relaksim të muskulaturës së lëmuar varet nga faktorët e jashtëm dhe të brendshëm. Pasi enzima guanilat ciklaza do të aktivohet nën ndikimin e këtyre faktorëve, vjen deri në zmadhim të cGMP dhe relaksim të muskulaturës.

Relaksimi i muskulaturës së lëmuar me ndihmën e cAMP dhe cGMP mund të arrihet me përdorimin e inhibitorëve të fosfodiesteraza<sup>3</sup> dhe nitrovazodilatatorët.

<sup>3</sup> Inhibitorët e fosfodiesterazës (papaverin, teofilin) e zmadhojnë nivelin qelizorë të cAMP dhe cGMP ashtu që e ndalojnë hidrolizën e tyre deri në AMP dhe GMP, përkatësisht. Zmadhimi i niveleve të cAMP dhe të cGMP sjell deri në relaksim muskulatorë, por ky efekt nuk është shkak për përdorimin e këtyre barërave në terapi.

Komponimet organike nitrate, nitrite, nitrozo dhe varg tjera të cilat përmbajnë azot, si nitroprusidi i natriumit, në mënyrë të caktuar janë substanca që e zëvendësojnë monoksid azotin(NO) që formohet në organizmin. Në këtë grup marrin pjesë komponimet: nitrit amili, nitroglicerinë, izosorbicid dinitrat, nitrit natriumi, eritritil tetranitrat dhe pentaeritritol tetranitrat (tabela 2.2). Këto barëra përdoren në mënyrë sublinguale (nën gjuhë), në mënyrë dermale (që të sigurojnë absorpcion sistematik si sistemet terapeutike transdermale ) dhe me mënyrën e inhalimit.

*Vetitë fiziko kimike:* nitratet organike dhe nitritet paraqesin estre alkoolike të acidit nitrik, gjegjësisht nititor. Nitritet organike kryesisht janë lëngje shumë avulluese, shumë pak të tretshme në ujë, të tretshme në alkool. Ashtu për shembull, nitrit amili është lëng i verdhë me erë eterike, e avullueshme në temperaturë të dhomës. Avujt formojnë përzierje eksplozive në ajër ose me oksigjenin. Gati është i patretshëm në ujë, por tretet në tretësit organik. Vetë të ngjashme tregojnë edhe nitroglicerina e cila paraqet substancë yndyrore e pangjyrë. Eritritil tetranitrati, pentaeritritoli dhe dinitrati i izosorbicidit janë substanca kristalore me tretshmëri të ngjashme si edhe nitrit amili dhe nitroglicerina.

---

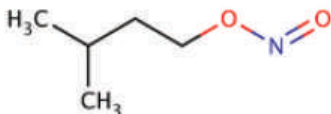
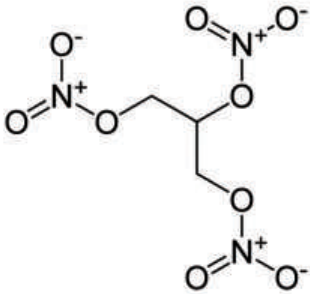
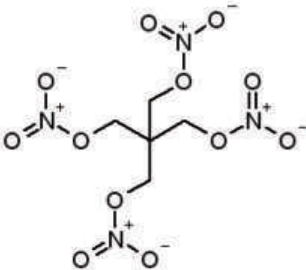
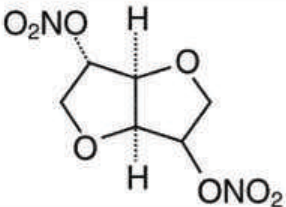
### **MËSO MË SHUMË!**

*Raporti strukturë-aktivitet:* me ndryshimin e strukturës kimike të nitrateve organike, komponimet e ndryshme tregojnë kohë të ndryshme të paraqitjes së ndikimit, afinitetit dhe kohëzgjatjes së ndikimit. Këto ndryshime lëvizin prej 0.25 deri 20 minuta në fillim të ndikimit, prej 0.5 deri 70 minuta për kohën e arritjes së efektit maksimal, dhe prej 1 deri 330 minuta për kohën e përgjithshme të ndikimit. Fillimi, efekti maksimal dhe kohëzgjatja ndikimit janë më të shkurtra për nitrat amilin, ndërsa më të gjata për pentaeritritol tetranitratin. Numri i grupeve esterike nitrate mund të ndryshojë prej 2 deri 6 ose më shumë, por kjo nuk ndikon mbi nivelin e aktivitetit. Për aftësinë e tyre të rëndësishme janë koeficienti i shpërndarjes vaj/ujë dhe orientimi i grupeve në molekulë. Sa është bari më lipofil, ndikimi është me kohëzgjatje më të gjatë.

*Ndikimi biologjik:* transformimi metabolik të nitrovazodilatatorëve në qeliza të muskujve të lëmuar të enëve të gjakut rezulton me fitimin e NO. NO e aktivizon guanilat ciklazën, me këtë e zmadhon përqendrimin e cGMP dhe nxit varg procesesh të cilët rezultojnë me relaksacion të muskulaturës së lëmuar. Nitratet e relaksojnë muskulaturën e lëmuar të enëve të gjakut dhe i dilatojnë arteriet koronare, por

nuk e përmirësojnë qarkullimin koronar. Përparësi të përdorimit të nitroglicerines është ajo se shkakton distribuim të sërishëm të qarkullimit koronar në zonat iskemike të zemrës dhe i zvogëlon nevojat e oksigjenit.

**Tabela 2.2 Nitrovazodilatatorët**

Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Nitrit amili		Përdoret me inhalim ose në mënyrë orale në formë të tretjes alkoolike. Rekomandohet edhe si antidot për trajtimin e helmimit me cianide.
Nitroglicerina (gliceriltrinitrat)		Përdoret në formë të tabletave nën gjuhë, aerosol dhe i impregnuar në flaster për apsorpcion transdermal. Ai është i vetmi i cili e stimulon formimin e qarkullimit koronar, kolateral. Ai avullon nga tabletat dhe reagon me materialin nga ambalazhi sepse tabletat nga paketimi i hapur përdoren në periudhë kohore të kufizuar.
Eritril tetranitrat		Përdoret kur është e nevojshme vazodilatim gradual, të vazhdimit gjatë qëllimeve profilaktike, pengimi i sulmeve nga angina pectoris, dhe që ta zvogëlon shtypjen e gjakut. C <b>pentae-ritritol tetranitrati</b> përdoret po ashtu për qëllime profilaktike që ta zvogëlojë peshën dhe shpeshtësinë e sulmeve anginale dhe zakonisht ndodhet në preparate me ndikim të vazhduar.
Dinitrati i izosorbicidit		Dinitrati i izosorbicidit si sublinguale ose tableta për të përtypur është efikas për trajtimin ose pengimin e sulmeve anginale akute.

## **Blokatorët e kanaleve kaliumike; antagonistët kaliumike**

### **Para njohuri e nevojshme:**

Kontraksioni i muskujve kardiale dhe muskujve tjerë vjen si rezultat i reaksionit ndërmjet proteinave aktin dhe miozin. Në këtë reaksion ndërmjetësojnë jonet e lira të kalciumit ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

Ndërhyrja e  $\text{Ca}^{2+}$  në qelizat miokarde dhe lirimi i  $\text{Ca}^{2+}$  nga vendet e akumulimit në qeliza është i rëndësishëm për fillimin e kontraksioneve të muskullit të zemrës. Në qelizat, shumica e joneve të  $\text{Ca}^{2+}$  janë të akumuluar në organelet ose fortë janë të lidhura për proteinat intraqelizore. Që të vijë deri në zmadhim të përqendrimit të  $\text{Ca}^{2+}$  në qelizat është e nevojshme që të aktivizohen të a.sh.q kanalet jonike<sup>1</sup> kaliumike të pozicionuara në membranat qelizore me rol që në mënyrë selektive t'i lëshojnë  $\text{Ca}^{2+}$  (figura 2.2).

Blokatorët e kanaleve kaliumike e zvogëlojnë ose e ndalojnë zmadhimin e përqendrimit të joneve<sup>4</sup> të lira të  $\text{Ca}^{2+}$  ashtu që e kontrollojnë transportin e  $\text{Ca}^{2+}$  nëpër kanalet e ngadalshme kaliumike. Në këtë mënyrë ato shkaktojnë vazodilatacion.

Antagonistët kaliumik (tabela 2.3) mund të ndahen sipas strukturës kimike të barërave – modele: (a) fenilalkilamine, model është bara **verapamil**; (b) 1,4-dihidropiridine, si model është **nifedipin** (përfaqësuesit: amlodipin, felodipin, izradipin, nikardipin etj); dhe (c) benzotiazepine, si model është **diltiazem**. Barërat-modele llogariten për gjeneratat e parë të bllokatorëve të kanaleve kalciumike.

---

<sup>4</sup> Kanalet jonike janë kanale në formë të poreve të cilat i formojnë proteinat e caktuara. Nëpërmjet të kanaleve jonike rregullohet lëvizja e joneve në/nga qelizat dhe me këtë, potenciali elektrik i membranës qelizore. Sipas llojit të joneve të cilat në mënyrë selektive kalojnë këto kanale, ato mund të jenë natriumike, kalciumike, kaliumike, klorure, ndërsa sipas shpejtësisë së transportit të joneve, të shpejta, të ngadalshme etj. Barërat lidhen për proteinat (vende receptorë) në këto kanale, e përcaktojnë transportin e joneve dhe në këtë mënyrë shkaktojnë efekt farmakologjik. Nëse barërat janë të polarizuar (në formë jonike) atëherë, kryesisht, hyjnë në kanalet kur ato janë të hapura dhe atë bashkë me ujin e cila i mbush këto kanale. Kur barërat janë të jo disocuar, e me këtë mëlipofle, mund të arrijnë deri tek receptorët dhe kur kanalet janë të mbyllur.



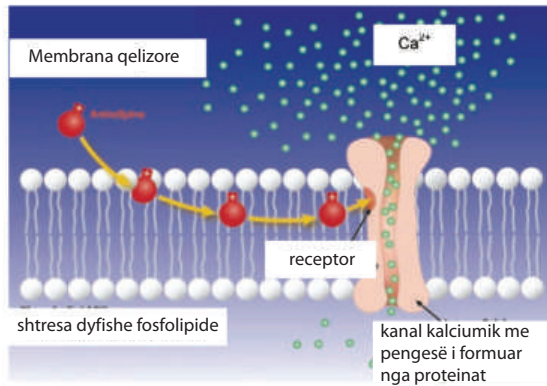


Figura 2.2 Paraqitje e kanalit jonik kalciumik

Këto barëra ndikojnë ashtu që lidhen për proteine specifike në proteine me pengesë (L) të kanaleve kalciumike gjatë së cilës ato nuk e mbyllin kanalën fizikisht, por sigurojnë kontrollin mbi hapjen e tij dhe mbylljen, a me këtë edhe mbi transportin e  $\text{Ca}^{2+}$ . Afiniteti i lidhjes për proteinat në kanalet varet nga ajo vallë kanali a është i hapur, në qetësi ose i mbyllur. Verapamili dhe diltiazemi lidhen vetëm kur kanali është i hapur sepse ato anë të jonizuar, të tretshme në ujë dhe arrijnë deri te receptori nëpërmjet të ujit i cili e mbush kanalën. Nifedipina është neutrale, molekulë më lipofile në pH fiziologjik dhe mund të lidhet për proteinën edhe kur kanali është i hapur ose kur është i mbyllur sepse si molekulë lipofile më lehtë e kalon membranën qelizore.

Edhe pse verapamili, nifedipina dhe diltiazemi mund të shkaktojnë vazodilatacion, ato nuk e bllokojnë kanalet kalciumike në mënyrë të barabartë në të gjitha indet. Verapamili dhe diltiazemi përveç efektit antiangioz kanë edhe efekt antiaritmik dhe antihipertenziv. Ato e ngadalësojnë përçueshmërinë e zemrës dhe e zvogëlojnë rezistencën e enëve të gjakut periferike me çka e normalizojnë ritmin e zemrës dhe e zvogëlojnë shtypjen e gjakut.

Duhet të kihet kujdes gjatë ndalimit të terapisë me bllokatorët të kanaleve kalciumike sepse ka të dhëna se ndalimi i menjëhershëm mund të shkaktojë keqësimin e anginës.

**Tabela 2.3 Antagonistët kalciumik**

Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Verapamil		Në formë të kripës hidroklorure përdoret për trajtimin e angina pektoris dhe aritmitë. E ngadalëson lëvizjen e Ca <sup>2+</sup> nëpër kanalet kalciumike të qelizave muskulore të lëmuara vaskulare, të qelizave të miokardit, si edhe të qelizave të sistemit përçues të zemrës. Klasifikohet edhe si barë antiaritmik të grupit të IV.
Nifedipin		Ai nuk është nitrat, por grupi i tij nitro është i rëndësishëm për efektin antiangioz. Ai e inhibon ndërhyrjen e Ca <sup>2+</sup> nëpër kanalet e muskulit të zemrës dhe të qelizave muskulore të lëmuara vaskulare. Për shkak të vetive më të shprehura vazodilatatore të arterioleve periferike, te pacientët specifik përdoret për zvogëlimin e shtypjes së lartë të gjakut. Nuk ndikon në përçueshmërinë.
Diltiazem		Bara e zmadhon furnizimin e zemrës me oksigjen dhe i zvogëlon nevojat e saja për oksigjen.

## Barërat antikoagulante dhe antitrombrike

### Para njohuri e nevojshme:

Procesi i koagulimit përbëhet prej varg hapash shkallore të cilat mbarojnë me formimin e koagulumit e cila përbëhet nga rrjeti i pasur fibrilar e cila përmban trombocite dhe qeliza të gjakut. Deri në koagulim vjen me aktivizimin sipas mënyrës së brendshme ose të jashtme. Të dyja mënyrat bashkohen në një rrugë të përbashkët e cila përfshin *konversionin e protrombinës në trombin dhe transformim gradual të fibrinogjenit në fibrin të patretshëm me ndihmën e joneve kalciumik*. Rruga e brendshme aktivizohet kur gjaku vjen në kontakt me murin e dëmtuar të enës së gjakut ose me substancë

---

të huaj kur aktivizohen varg faktorësh të koagulimit në gjak të cilat më parë kanë qarkulluar si proenzime joaktive. Rruga e jashtme aktivizohet me përdorimin e ekstrakteve indore, pas çdo formimit të trombinës në plazmë. Zbërthimi i koagulimit intravaskular paraqitet nëpërmjet të sistemit plazminogen-plazmin, e cila përbëhet nga plazminogjeni, plazminë, urokinazës, aktivatorë të plazminogjenit dhe komponime të tjera.

Biosinteza e protrombinës varet nga furnizimi përkatës me vitaminë K. Mungesa e vitaminës K rezulton me formimin e molekulës defekte protrombikë e cila nuk ka aftësi ta lidhë  $Ca^{2+}$  me çka nuk mund të formohet rrjeti fibrinik. Përdorimi i **antagonistëve të vitaminës K** e zvogëlon sintezën e protrombinës aktive biologjike dhe e zmadhon kohën e koagulimit të gjakut te njerëzit. Vitamina K është kyçe edhe për formimin e faktorëve të caktuar të koagulacionit.

Në formimin e trombineve, rol të rëndësishëm kanë edhe trombocidet. Ato kanë *funksion hemostatik* gj.gj. shkakton zënien e enëve të gjakut, dhe *funksion tromboplastik*, me çka konstituentët kimik të trombociteve marrin pjesë në agregacionin e trombociteve dhe me këtë në koagulimin e gjakut. Agregacioni i trombociteve e nxisin varg komponime energjetike - ADP, ATP, mandej, enzimat, fibrinogjeni dhe kalciumi, të cilat lirohen nga vetë trombocitet. Niveli i zmadhuar i cAMP e përçan agregacionin sepse i aktivizon enzimat kinaze të cilat e helojnë  $Ca^{2+}$  të domosdoshëm për agregacionin e trombociteve. Niveli i cAMP mund të zmadhohet ose nëpërmjet të aktivizimit të adenilat ciklazës ose me inhibimin e fosfodiesterazës.

Barërat të cilët e zmadhojnë nivelin e cAMP dhe kanë efekt inhibitor të agregacionit të trombociteve sipas njërës ose rrugës tjetër janë: teofilin, aminofilin, dipiridamol.

Barërat si aspirinë dhe indometacin e inhibojnë agregacionin e trombociteve duke e ndaluar lirimimin e faktorëve të agregacionit nga trombocitet.

---

## Barërat antikoagulante

Formimi patologjik i trombëve në sistemin qarkullues shkakton potencial për situata serioze klinike të cilat mundin të zgjidhen me përdorimin e antikoagulantëve. Antikoagulantët janë barëra që pengojnë formimin e trombëve ose rritjen e trombëve të fituara ose i zbërthejnë trombet ekzistuese. Ngadalësimi i koagulacionit është e nevojshme gjatë transfuzionit të gjakut, që të tejkalohet tromboza pas ndërhyrjes kirurgjike, që të pengohet koagulimi në arteriet koronare dhe në varg situata të tjera. Indikacioni kryesorë për përdorimin e këtyre barërave është ndalimi dhe mjekimi i trombozave të thella venoze të ekstremiteteve të poshtme. Më pak efikase në ndalimin e trombozave arteriale, por përdoren edhe për ndalimin e formimit të trombëve në valvulet e zemrës artificiale.

Ngadalësim mund të shkaktojnë mjetet të cilat e inaktivojnë trombinën, si për shembull heparina dhe derivatet e heparinës (certainarin, enoksaparin, nadroparin) ose substanca të cilët e pengojnë formimin e protrombinës në mëlçinë e zezë, si për shembull derivatet e kumarinës dhe të fenilindanedionit.

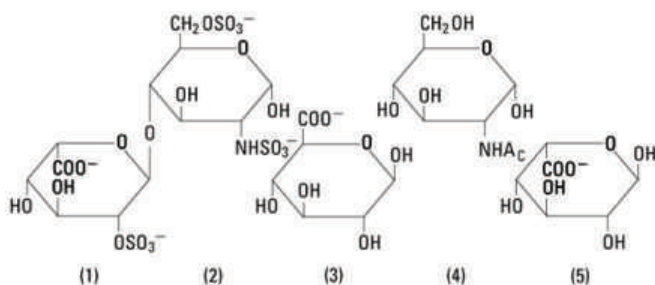


Figura 2.3. Heparina

**Heparina** (figura 2.3) është grup heterogjen i mukopolisaharideve të pade-gëzuar anionike të quajtura glikozaminoglikane me veti antikoagulative. Sheqernat në molekulën heparine janë të lidhura me lidhje glikozide dhe formojnë polimerë me madhësi të ndryshme. Heparina është komponim acidik për shkak të prezencës së grupeve sulfate dhe karboksile të lidhura në mënyrë kovalente. Në heparin natriumi, protonet acidike të grupeve sulfate pjesërisht janë të zëvendësuar me jonet e natriumit. Preparatet injektive përmbajnë tretje sterile të heparin natriumit. Përdoret me injeksion intra-venoz ose injeksion subkutan të thellë.

Edhe pse heparina është antikoagulant i vyeshtëm, përdorimi i tij është i kufizuar, veçanërisht pas zbulimit të dikumarolit dhe derivatet e tija. Këto komponime janë efikase kur përdoren në mënyrë orale, megjithatë është i nevojshëm periudhë të caktuar kohore, prej 18 deri 36 orë para se të paraqitet efekti antikoagulant. Efekti i heparinës është shumë i shpejtë dhe prandaj këto barëra kombinohen, njëri që ta shkaktojë efektin antikoagulant, ndërsa tjetri që ta ruajë.

Dikumaroli dhe derivatet e tija e çrregullojnë funksionin e vitaminës K në mëlçinë e zezë, me çka e çrregullojnë sintezën e faktorëve të koagulacionit, sidomos edhe të protrombinës. Në këtë mënyrë e vazhdojnë kohën e gjakderdhjes.

Dikumaroli (figura 2.4) është pluhur i bardhë kristalorë me erë të këndshme dhe me shije dobët të hidhët, praktikisht i patretshëm në ujë, dobët i tretshëm në tretës organik. Përdoret gjatë tromboflebitit pas operativ, zënie trombotike dhe embolike të arterieve periferi-

ke, emboli pulmonare dhe indikacione tjera. Bara përdoret në mënyrë orale në formë të kapsulave ose tabletave.

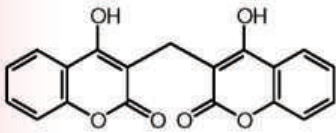


Figura 2.4. Dikumarol

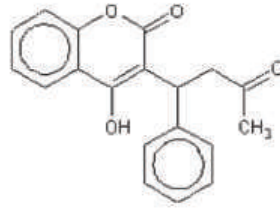


Figura 2.5. Varfarin

Varfarina, 4-hidroksikumarina, (figura 2.5) është pluhur i bardhë kristalor, pa erë, me shije dobët të hidhët, i tretshëm në ujë dhe dobët i tretshëm tretës organik. Përdoret në formë të kripës natriumike dhe kaliumike, në mënyrë orale dhe intravenoze.

Indikacione të njëjta për përdorim kanë edhe derivate të tjera të kumarinës, acenokumarolit dhe etilbiskumacetat.

Efekt të njëjtë tregojnë edhe të a.sh.q komponimet antivitamin K, derivate të fenilindanedionit. Shembull për barë të këtillë është anizindioni (figura 2.6), pluhur i bardhë kristalorë, dobët i tretshëm në ujë, që absorbohet mirë pas përdorimit oral.

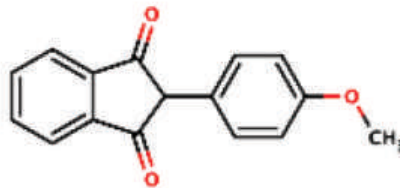


Figura 2.6. Anizindion

---

### MËSO MË SHUMË!

Barëra antikoagulante të reja janë më specifike dhe efikase në faza të caktuara të procesit të koagulimit. Kryesisht, bëhet fjalë për barëra-produkte të industrisë bio teknologjike: inhibitorë të VIIa, IXa, Xa, VIIIa ose Va faktorët e koagulacionit dhe inhibitorët e trombinës.

---

### Barërat antitrombotike (antiagregate)

Tromboza paraqet faktor i rrezikshëm për paraqitjen e angina pectorisit dhe infarktimit miokard. Përveç terapisë antikoagulative, shumë barëra të tjera me strukturë kimike të ndryshme mund të shkaktojnë efekt antiagregat, gjegjësisht efekt antitromboik. Ato ndikojnë me mekanizma të ndryshëm. Shumica e barërave më të reja

(tirofiban, abciksimab, eptifibatid) i antagonizojnë receptorët GPIIb/IIIa të pozicionuara në trombocitet me çka e ndalojnë agregacionin e tyre.

### MËSO MË SHUMË!

GPIIb/IIIa receptorët janë të pozicionuara në trombocitet, në anën në të cilën lidhet fibrinogjeni. Sekuanca e caktuar e fibrinogjenit është marrë si model për dizajnimin e barës-antagoniste jo peptide e cila e imiton sekuencën, por nuk shkakton agregacion të trombociteve pasi do të lidhet për receptorët. Me këtë mekanizëm ndikojnë barërat **eptifibatid**, **tirofiban (figura 2.7)** dhe **abciksimab**. E përbashkët është ajo se 16-18 atome e ndajnë grupin amin në aminoacid arginin nga oksigjeni karbonit të acidit aspartamik.

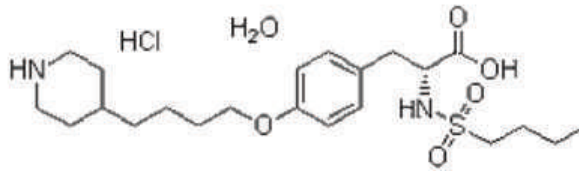


Figura 2.7. Tirofiban

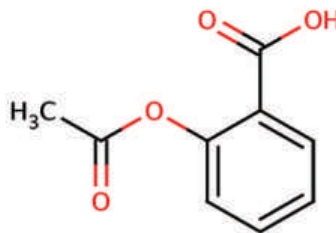


Figura 2.8. Aspirin

**Aspirina (figura 2.8)**, acidi acetilsalicilik, ndikon ashtu që në mënyrë ireverzibile e inhibon enzimën ciklooksakinaza të përfshirë në konversionin e arahidonatin në prostaglandin G2 ose tromboksan 2 të cilët janë nxitës të agregacionit të trombociteve. Përdoret si antitrombotik gjatë prezencës të sëmundjet kardiovaskulare më së shpeshti në doza prej 81 mg në ditë.

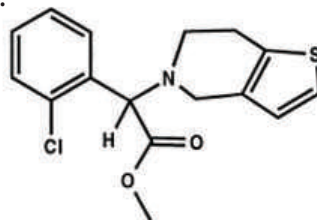


Figura 2.9. Klopdrogel

**Klopidrogeli (figura 2.9)**, derivat i trienopiridinës, përdoret në mënyrë profilaktike gjatë gjendjeve iskemike që të pengohet paraqitja e infarktimit miokardik, sulm dhe vdekje vaskulare. Si probarë, që të ndikohet duhet në mënyrë metabolike të transformohet në barë aktive. Ndikon ashtu që lidhet për receptorë specifik të trombociteve dhe e ndalon aktivizimin dhe agregacionin e tyre. Strukturë të ngjashme kimike dhe ndikim të mekanizmit të njëjtë tregojnë tiklopidinë, por me efekte të shprehura të padëshiruara (neutropenia).

---

### **MËSO MË SHUMË!**

**Streptokinaza, urokinaza dhe alteplaza** janë enzime të cilët e zërthejnë (hidrolizojnë) fibrinën. Të gjithë këto enzime përdoren gjatë infarktimit akut miokard, për larje lokale të enës së zënë të gjakut. Përdoret në mënyrë intravenoze, infra arteriale dhe intrakoronare.

---

## **Antiaritmikët**

Aritmitë e zemrës janë çrregullime të ritmit të zemrës. Paraqiten si rezultat i shkatërrimit të përçueshmërisë së impulseve nëpërmjet të indit miokard ose si rezultat i çrregullimeve gjatë formimit të impulseve ose si rezultat i kombinacionit të këtyre dy faktorëve. Anti aritmikët janë barëra të cilat përdoren për ndalimin dhe mjekimin e ritmit të shkatërruar të zemrës. Anti aritmikët e rregullojnë aritminë ashtu që e ndryshojnë shpejtësinë e përçueshmërisë së impulseve ose e vazhdojnë kohëzgjatjen e periudhës së qetësimit (periudha refraktore<sup>5</sup>) të indit miokardial. Përdoren që të ndalohet aritmia akute, ta ndalojnë përsëritjen e aritmisë dhe ti ndalojnë aritmitë të rrezikshme jetësore.

Për trajtimin e aritmive kardiale në dispozicion janë shumë mjete: oksigjeni, kaliumi, hidrogjenkarbonati i natriumit të cilat mënjanojnë shkaqet e caktuara për aritmitë e zemrës; digoksin, propranolol, fenilefrin, neostigmin të cilat ndikojnë mbi sistemin nervor autonom të zemrës ose mbi muskulin e zemrës; dhe barërat të cilat i ndryshojnë mekanizmat elektrofiziologjike të cilat shkaktojnë aritmi (barërat e grupit I-IV, tabela 2.4 dhe 2.5).

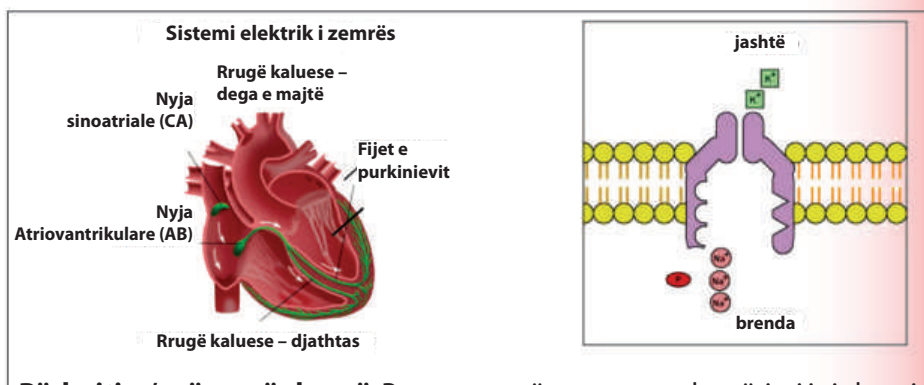
Barërat antiaritmike të grupit të-IV janë baza të dobëta të cilat në pH fiziologjik, në varshmëri nga pKa, qëndrojnë edhe si baza të lira dhe në formë kationike. Të dyja format janë aktive, por afiniteti ndaj receptorët varet nga raporti forma jo e disociuar/kationike, kur-

---

<sup>5</sup> Periudha refraktore është koha ndërmjet dy ekscitacione të membranës qelizore.



se me këtë edhe nga pH e mjedisit. Ndryshime të vogla të pH mund të rezultojnë me ndryshime të mëdha në afinitetin për receptorët.



**Përkujtim/ mëso më shumë:** Puna e zembrës varet nga shoqërimi i sinkronizuar i impulseve elektrike. Kur impulsi lirohet nga nyja Ca vjen deri tek excitimi i muskullit të zembrës dhe zgjerimit të impulsit nëpër fije speciale të automatizuara në para dhomëzat, nyja AB, rrjeti i fijeve, të quajtura si fije të Purkinjevit dhe në dhomëzat. Ky zgjerim i impulseve formon elektro fiziologji specifike të zembrës e cila karakterizohet me potencial elektrik përkatës të membranave qelizore të qelizave të zembrës gjegjësisht lëvizjes përkatëse të  $\text{Na}^+$  dhe  $\text{K}^+$  në dhe jashtë nga qelizat nëpër të a.sh.q pompa kalium-natriumike e vendosur në membrana qelizore. Pompa është përgjegjëse për përqendrimin e  $\text{K}^+$  në qeliza dhe mbajtjen e përqendrimeve më të larta të  $\text{Na}^+$  jashtë nga qelizat. Lëvizja këtyre joneve nëpër pompë e ndryshon potencialin elektrik dhe shkakton polarizimin dhe depolarizimin e membranave qelizore. Kjo mundëson funksionimin e indit miokard si pompë e cila nxjerr gjak në trup.

Aritmitë e zembrës paraqiten si rezultat i çrregullimit në përçueshmërinë e impulseve nëpërmjet të indit miokard ose si rezultat i çrregullimeve në formimin e impulseve (automatizëm i shkatërruar) ose si rezultat i kombinimit nga këto dy faktorë të cilat ndikojnë nga pozicionet e ndryshme të zembrës. Automatizmi mund të jetë i shkatërruar kur vjen derti në prishjen e qelizave miokarde për shkak të infarktut ose si rezultat i efektit toksik nga digitalis ose për shkak të lirimit të zmadhuar të kateholamine nga fije nervore simpatike që rezultojnë me paraqitjen e aritmive.

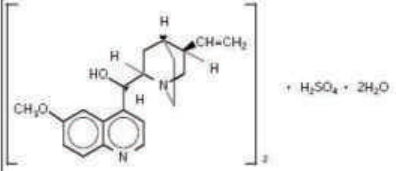
Ekzistojnë më shumë lloje të aritmive të cilat paraqiten për shkak të sulmeve të para dhomëzave dhe dhomëzave ektope<sup>1</sup> dhe çdonjëra kërkon trajtim të veçantë. Faktorët të cilët mund ta nxisin paraqitjen e tyre me rritjen e temperaturës trupore, helmim me alkool, sëmurja nga tiroidea, dobësimi i zembrës, ndezje të muskullit të zembrës, dobësimi respirator etj.

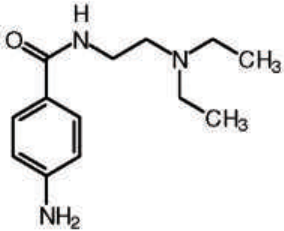
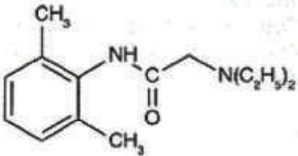
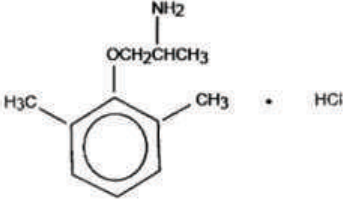
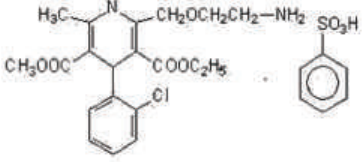
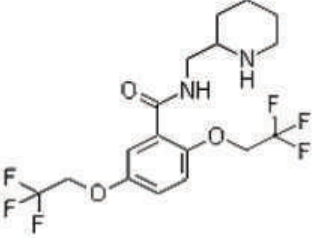
<sup>6</sup> Ekotopia kardiale tregon sinjale elektrike për ritmin e zembrës të cilat rrjedhin nga pjesa e gabuar e muskullit të zembrës.

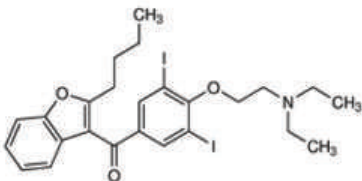
**Tabela 2.4 Klasifikimi i barërave antiaritmike**

Grupi	Barërat	Mekanizëm i ndikimit
I		E stabilizojnë membranën qelizore të qelizave mediatore ashtu që lidhen për receptorët të kanaleve natriumike dhe e ndalojnë lëvizjen e Na <sup>+</sup> . Nëngrupet dallohen sipas afinitetit ndaj receptorëve, gjegjësisht shpejtësia me të cilën disocojnë nga kompleksi me receptorët.
IA	Kinidin, prokainamid, dizopiramid	E vazhdojnë periudhën refraktore. Shpejtësia e disocimit të barërave nga kompleksi me receptorët është ndërmjet shpejtësive të grupit IB dhe IC.
IB	Lidokain, fenitoin, tokainid, meksiletin	E shkurtojnë kohëzgjatjen e ekscitimit. Shpejtë disocojnë nga kompleksi me receptorët (me afinitet më të vogël janë bllokatorët e Na <sup>+</sup> kanaleve).
IC	Enkainid, flekainid, lopkainid, propafenon	E ngadalësojnë përçueshmërinë. Më ngadashëm disocojnë nga kompleksi me receptorët (bllokatorët me afinitet më të lartë janë Na <sup>+</sup> kanalet).
II	Bllokatorët B-adrenergjike (sh. propranolol)	Automatikisht e ngadalësojnë përçueshmërinë e impulseve nga nyja AB (inhibimi i stimulimit adrenergjik të zemrës). E stabilizon membranën qelizore dhe kanë ndikim depresiv mbi indin mio-kardial.
III	Amiodaron, bretilium, sotalol	E vazhdon periudhën refraktore. Efektin e shkaktojnë me mekanizma të ndryshëm (bllokojnë transportin e K <sup>+</sup> nëpër kanalet jonike të kaliumit, të Na <sup>+</sup> nëpër kanalet natriumike etj.).
IV	Bllokatorë të kanaleve kalciumike (sh., verapamil, diltiazem)	E bllokojnë hyrjen e Ca <sup>2+</sup> në qeliza nëpërmjet të kanaleve penguese kalciumike dhe në këtë mënyrë e ngadalësojnë shpejtësinë e përçueshmërisë në AB nyjën dhe e vazhdojnë periudhën refraktore.

**Tabela 2.5 Antiaritmikët**

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Kinidin (sulfat, glukonat)		Sulfat i alkaloidit kinidin (grupi IA). Përdoret për trajtimin e aritmive ekotopike të para dhomëzave dhe dhomëzave, kryesisht përdoret në mënyrë orale dhe në disa situata edhe intramuskulare. Ndikon si anestetik lokal me atë që e bllokon kalimin e shpejtë të Na <sup>+</sup> në qelizat.

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Prokainamid (hidrokloru)		Anestetik lokal (grupi IA) që i posedon efektet e njëjta elektro fiziologjike si edhe kinidina. Mjekët e rekomandojnë përdorimin e prokainamidit për aritmitë hapsinore, veçanërisht pas infarktit miokardial, ndërsa të kinidionit për artimi para hapësinore. Përdoret në mënyrë parenterale.
Lidokain (hidrokloru)		Anestetik lokal (grupi IB) e cila përdoret në mënyrë intravenoze për qasjen e aritmi-ve hapësinore të cilat janë të lidhura me infarkt miokardial akut dhe operim të zemrës. Ndikon ashtu që e zvogëlon permeabilitetin e membranës qelizore me bllokimin e kanaleve të natriumit.
Meksiletin (hidrokloru)		Grupi IB. I bllokon kanalet bazike të Na <sup>+</sup> në qelizat kardiale. Përdoret gjatë aritmi-ve hapësinore, veçanërisht pas infarktit miokardial dhe kur janë të nxitur me përdorimin e digitalis. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.
Propafenon		Grupi IC. I bllokon kanalet e natriumit dhe kalciumit. E stabilizon membranën qelizore. Përdoret gjatë aritmitë hapësinore ku terapia standarde është joefikase ose me kontraindikacion.
Flekainid (acetat)		Grupi IC. Anestetik lokal. Ndikon ashtu që i bllokon kanalet natriumike dhe e zvogëlon shpejtësinë e përçueshmërisë si dhe e vazhdon periudhën refraktore. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale për suspension të sulmeve ektopike hapsinore.

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Amiodaron		<p>Grupi III. I bllokon kanalet e natriumit dhe kaliumit me çka e vazhdon periudhën efektive refraktore. Përdoret për numër më të madh të aritmive, por ndikimi i tij paraqitet shumë ngadalë. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.</p>

## Barërat të cilët e zvogëlojnë shtypjen e gjakut (barërat antihipertenzive)

**Para njohuri e nevojshme/Përkujtesë:** Shtypja e gjakut është pasqyrë e sasisë së gjakut që pompohet nga zemra në kombinim me rezistencën që enët e gjakut periferike e tregojnë gjatë rrjedhjes së gjakut. Rritja e shtypjes së gjakut paraqitet si pasojë e shumë sëmundjeve: sëmundje të sistemit nervor qendror dhe periferik, sëmundje endo krinologjike (abnormalitet në tajitjen e hormoneve), sëmundje të veshkave, procese malinje etj. Hipertenzioni klasifikohet sipas vlerës së shtypjes së gjakut të hipertenzisë të shkallës së lehtë (kur shtypja diastole është 90-104 mmHg), shkallës mesatare (shtypje diastole prej 105-114 mmHg) dhe të shkallës së vështirë (kur shtypja diastole është mbi 115 mmHg).

Forma më e shpeshtë e hiper tensionit është hiper tensioni primar, esencial, për të cilën ende nuk është e njohur shkaku i paraqitjes. Hiper tensioni renal paraqitet në shumë sëmundje të veshkave të cilët e kufizojnë qarkullimin e gjakut nëpër arterien renale.

Në terapinë e hiper tensionit përdoren këto grupe barërash:

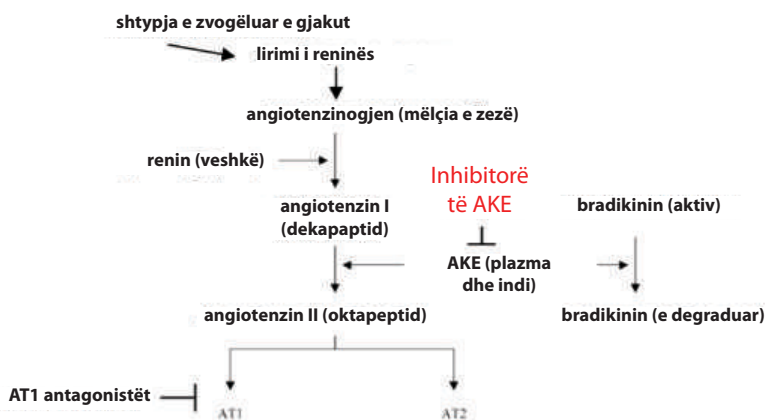
- bllokatorët  $\alpha$ -adrenergjike
- inhibitorë të sistemit renin-angiotenzin (inhibitorë të enzimave konvertues angiotenzin, AKE)
- barërat të cilët e zvogëlojnë rezistencën periferike të enëve të gjakut
  - bllokatorë të kanaleve kalciumike
  - vazodilatatorë
  - depresantë të sistemit nervor simpatik
- diuretikët të cilët e zvogëlojnë vëllimin e gjakut.

## Inhibitorët e sistemit renin- angiotenzin

### MËSO MË SHUMË!

Sistemi renin-angiotenzin është sistem hormonal që luan rol qendror në kontrollin e ekskrecionit të natriumit dhe vëllimit të lëngjeve trupore. AKE e aktivizon angiotenzinën dhe e inaktivon bradikininën me çka mundësohet baraspesha ndërmjet relaksimit (vazodilatacionit) dhe shtrëngimit (vazokonstriksionit) të enëve të gjakut. Sidoqoftë, dominon vazokonstriksionit. Inhibitorët e AKE e pamundësojnë ndikimin e tij, gjegjësisht transformacionit të angiotenzinës I në angiotenzin II që është vazokonstriktor me afinitet të lartë. Me këtë, inhibitorët e AKE e zvogëlojnë shtypjen e gjakut.

Përfaqësuesit e grupit të inhibitorëve të AKE janë barërat: kaptopril dhe lizinopril, dhe probarërat: enalapril, benazepril, kvinapril, fozinopril dhe ramipril (figura 2.10). Përdoren për terapinë e hipertenzionit të lehtë deri në atë mesatare esenciale si monoterapi ose me diuretik, në hipertenzion të shprehur kur trajtimi tjetër nuk jep efekt, gjatë dobësimit të zemrës dhe pas infarktimit miokard.



- **Vazokonstriksion- i lartë periferik rezistencë-shtypja e lartë e gjakut**
- **Sekrecioni i aldosteronit-mbajtëse e Na<sup>+</sup> dhe lëngjet-vëllim zemrës-shtypja e lartë e gjakut**

### MËSO MË SHUMË!

Grupet funksionale të kaptoprilit (COOH dhe SH) lidhen për aminoacidin arginin dhe Zn<sup>2+</sup> të cilat janë në përbërje të AKE dhe në këtë mënyrë e inhibojnë ndikimin e tyre. Lizinoprili është derivat i enalaprilit i që është barë aktive gjgj metabolit i probarës enalapril. Enalaprili (në formë të maleatit) është inhibitor i AKE me ndikim të gjatë. Ndikon pasi të hidrolizojë deri në enalaprilat që mandej ndikon në mënyrë inhibitore të AKE. Me formulimin e probarës tejkalohehet paraqitja e reaksioneve hipersenzitive të cilat paraqiten për shkak të prezencës së grupit tio si te kaptoprili. Barërat/metabolitë aktiv të probarëve

të përmendur inhibitorë të AKE janë benazeprilat, kvinaprilat, fozinoprilat dhe ramiprilat. Barërat aktive fitohen me hidrolizë të probarëve e cila zhvillohet në prezencën të enzimave të zorrëve dhe mëlçisë së zezë. Përveç zvogëlimit të efekteve të padëshiruara, formulimi i probarëve siguron fitimin e barëve me ndikim me kohëzgjatje të ndryshme.

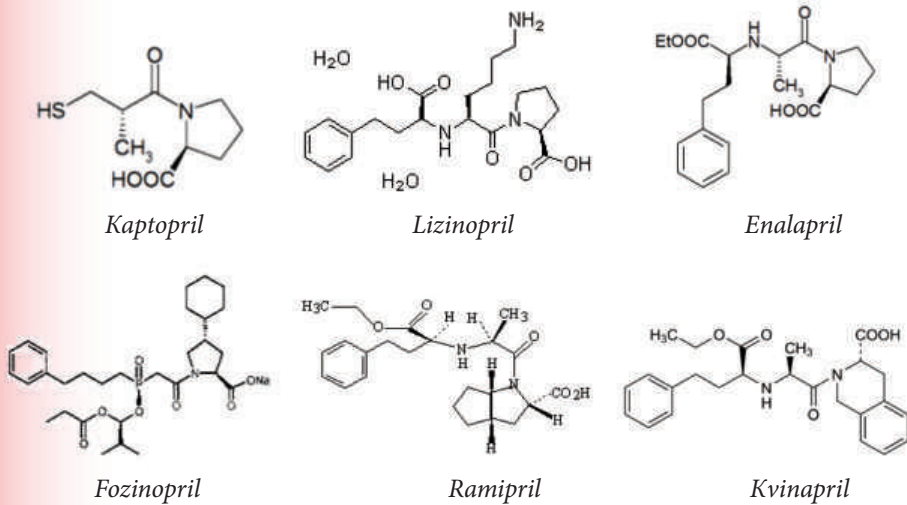


Figura 2.10

### Antagonistët e angiotenzinës

Përdorimi i antagonistëve kompetitiv të angiotenzinës mund ta inhibon ndikimin e angiotenzinës II dhe të shkaktojë efekt vazodilatatorë ashtu që do ti bllokojë AT1 receptorët specifik të angiotenzinës II të cilat janë përgjegjëse për kontraktionin muskolor.

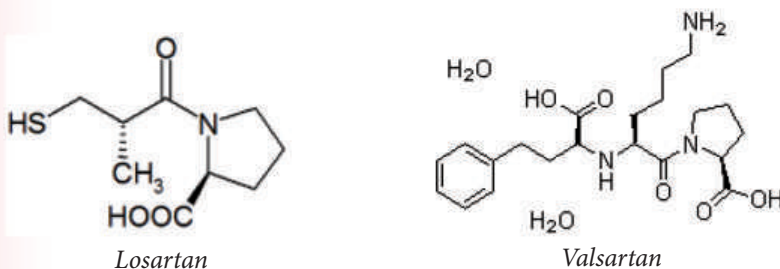


Figura 2.11.

Në fillim, si model barë është përdorur oktapeptidi (siç është edhe angiotenzina II), saralazin, e cila dallohet në dy aminoacide. Më vonë janë sintetizuar shumë derivate të acidit imidazol-5-acetik nga të cilat si më i suksesshëm llogaritet losartani (figura 2.11). Përfaqësues

të tjerë të këtij grupi janë: kandesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan dhe valsartan (figura 2.11). Përdoren gjatë hipertenzionit esencial dhe renal.

### ***Inhibitorët e sistemit adrenergjik (bllokatorë të nevroneve adrenergjike periferike)***

Këto barëra e zvogëlojnë shtypjen e gjakut ashtu që depërtojnë mbi aktivitetin e sistemit nervor simpatik. Efektin e arrijnë në disa mënyra:

- me zbrazjen e rezervave të neurotransmiterëve (kateholamine dhe serotonin),
- me zvogëlimin e numrit të impulseve të cilat kalojnë janë nervat simpatike,
- me antagonizmin e ndikimit të neurotransmiterëve mbi qelizat efektive dhe me ballafaqimin e lirimit të neurotransmiterëve.

Përfaqësues të këtij grupi janë: rezerpin dhe gvanetidini.



Figura 2.12. Rezerpin

Pluhuri i rrënjës së *Rauwolfia serpentina*, pluhur me ngjyrë kafeje, dobët i tretshëm në ujë, përmban alkaloidë prej të cilave 50% nga aktiviteti i rezerpinës bie (figura 2.12). Rezerpina është alkaloid i verdhë kristalorë, praktikisht i patretshëm në ujë. Përdoret në mënyrë orale dhe parenterale.

### **Antagonistët selektiv $\alpha$ -adrenergjik**

Antagonistët  $\alpha$ -adrenergjik përdoren për trajtimin e hipertenzisë e cila është e shkaktuar/e varur nga kateholaminet. Në këtë grup marrin pjesë barërat klasike, jo specifike të cilat i inhibojnë edhe  $\alpha_1$  edhe  $\alpha_2$  receptorët e membranës presinaptike të nevroneve adrenergjike, dhe antagonistët specifik të  $\alpha_1$  receptorëve të cilët e bllokojnë efektin vazokonstriktiv mbi muskulaturën e lëmuar dhe i aktivizon  $\alpha_2$  receptorët e nevroneve adrenergjike. Në grupin e antagonistëve kla-



sik  $\alpha$ -adrenergjik merr pjesë prazosina (figura 2.13), ndërsa në grupin e antagonistëve selektiv  $\alpha$ -adrenergjik marrin pjesë terazosin (figura 2.13), doksazosin dhe indoramin. Kryesisht, përdoren për trajtimin e hipertenzionit të lehtë deri në atë mesatare.

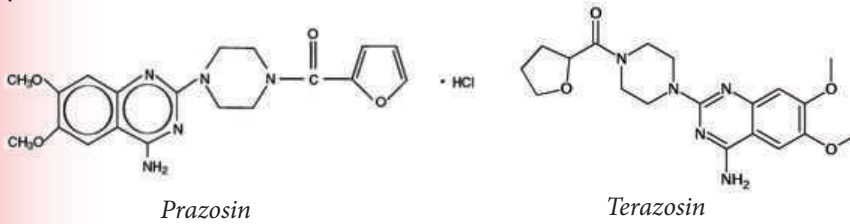


Figura 2.13.

### Barërat adrenergjike me ndikim qendrorë

Këto barëra direkt ndikojnë mbi komponentët periferike të sistemit nervor simpatik ose e modifikojnë ndikimin e sistemit nervor simpatik mbi sistemin kardiovaskular. Në këtë grup marrin pjesë metildopa, klonimin (figura 2.14) etj.

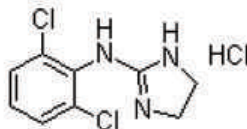


Figura 2.14. Klonidin

### Bllikatorët beta adrenergjik

**Përkujtesë/mëso më shumë:**  $\beta_1$ -receptorët janë pozicionuar kryesisht në zemrën dhe këtu ato ndërmjetësojnë në efekte pozitive të kateholamineve në zemër.  $\beta_2$ -receptorët të pozicionuar në veshkë janë të përfshira në zmadhimin e sekretimit të reninës.  $\beta_2$ -receptorët janë pozicionuar në muskujt e lëmuar të trupit dhe janë të kyçura në relaksim të muskulaturës së lëmuar (vazodilatacion, bronhodilatacion).

Me bllokimin e beta-receptorëve në zemër vjen deri në zvogëlimin e shtypjes së gjakut. Ekzistojnë dy lloje të bllikatorëve beta-adrenergjik: jo selektive, që ndikojnë edhe në  $\beta_1$  edhe në  $\beta_2$  receptorët (propranolol (figura 2.15), timolol, pindolol, nadolol, sotalol, labetalol, alprenalol, oksprenolol, karvedilol etj) dhe  $\beta$ -bllikatorët kardioselektiv që ndikojnë kryesisht në receptorët  $\beta_1$ -adrenergjik të pozicionuara kryesisht në zemër (metoprolol, atenolol, acebutanolol, bisoprolol, celiprolol) (figura 2.16).



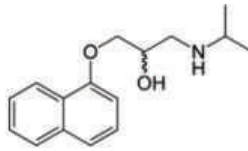


Figura 2.15. Propranolol

Bara më gjatë e përdorur dhe i përdorshëm të këtij grupi është **propranololi (figura 2.15)**. Përgjegjëse për vetitë antagonistë janë unazat aromatike dhe substituentët. Në mënyrë të barabartë i bllokoi edhe  $\beta_1$  dhe  $\beta_2$  receptorët të pozicionuar në zemër, enët periferike të gjakut, bronket, pankreasin dhe mëlçinë e zezë. Përdoret për trajtimin e hipertenzionit, aritmitë kardiale, angina pectoris, infarkt postmikrokardijal dhe shumë indikacione tjera.

### MËSO MË SHUMË!

$\beta$ -bllokatorët kardioselektivë kanë afinitet të madh ndaj  $\beta_1$  receptorëve të zemrës dhe varg përparësi në raport të  $\beta$ -bllokatorëve joselektiv: (1) nuk ka efekt antagonist të  $\beta_2$  receptorëve në bronkiet që do të shkaktonte bronkokonstrukcion dhe nxitje të simptomave të asmës te pacientët e para disponuar; dhe (2) nuk ka bllokim të  $\beta_2$  receptorëve vaskular të cilat ndërmjetësojnë në vazodilatacion. Kjo e zvogëlon ose eliminon zmadhimin e rezistencës të enëve periferike të gjakut e cila paraqitet kur përdoren  $\beta$ -antagonistët jo selektiv. Të gjitha barërat e këtij grupi përdoren për trajtimin e hipertenzionit, atenololo dhe metoprololi përdoren për trajtimin e angina pectoris dhe pas infarktimit miokardial. Acebutololi është i ndikuar edhe për trajtimin e aritmive të caktuara kardijale.

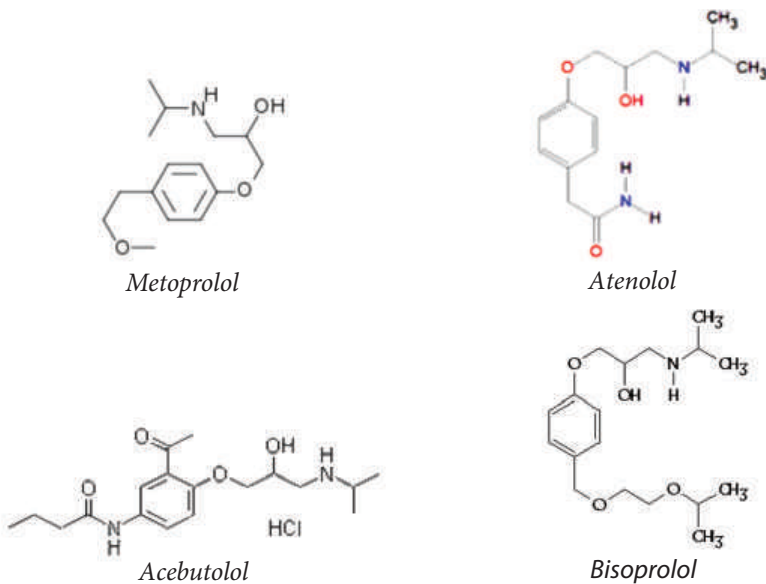


Figura 2.16.

## Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë vazodilatatore në muskujt e lëmuar

Barërat antihipertenzive të cilat shkaktojnë vazodilatacion të muskulaturës së lëmuar mund të ndahen në dy kategori: vazodilatatorë të cilat ndikojnë në mënyrë direkte dhe vazodilatatorët të cilët ndikojnë në mënyrë indirekte. Vazodilatatorët indirekt (rezerpin,  $\alpha$ -adrenergjike antagonistët-prazosin, inhibitorët e AKE, receptorët antagonistë angiotenzin II) ndikojnë jashtë nga muskujt e lëmuar duke i ndaluar impulset të cilat shkaktojnë vazokonstrukcion. Në grupin e vazodilatatorëve direkt marrin pjesë hidralazina, nitroprusid i natriumit, bllokatorët kalciumik dhe barërat të cilët i hapin kanalet kaliumike.

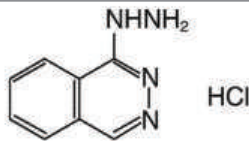


Figura 2.17. Hidralazin

Hidralazina (figura 2.17) përdoret në formë të hidroklorur për trajtimin e hipertenzionit mesatar deri në atë të vështirë, dobësim të zemrës, krizë hipertenzive, duke përfshirë edhe krizë hipertenzive gjatë shtatzënisë. Supozohet se ndikon ashtu që e aktivizon guanilat ciklazën dhe i zmadhon nivelet e cGMP ose ashtu që interferon me lëvizjen e  $\text{Ca}^{2+}$  nëpër kanalet kalciumike. Më së shpeshti përdoren në kombinacion me tjera, barëra më pak aktive antihipertenzive. Kombinacioni mundëson doza më të sigurta.

## Barërat që hapin kanalet kaliumike

Hapja e kanaleve kaliumike shkakton zvogëlim të përqendrimit të  $\text{Ca}^{2+}$  intraqelizorë me këtë zvogëlim të eksitacionit të muskulaturës së lëmuar, pas së cilës rrjedh vazodilatacioni. Në këtë grup marrin pjesë: diazoksid dhe minoksidil.

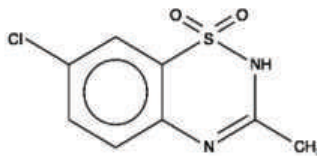


Figura 2.18. Diazoksid

Diazoksidi (figura 2.18) nga aspekti struktural është i ngjashëm me klordiazidin (të shikohet tema Diuretikët). Është dizajnuar me qëllim që të zmadhohet efekti antihipertenziv të tiazideve dhe të minimizohen efekti diuretik. Nga kjo, ky barë do ta shkatërrojë qarkullimin e gjakut renal. Përdoret në mënyrë orale dhe si injeksion intravenoz për zvogëlimin urgjent të shtypjes së gjakut tek pacientët e hospitalizuar me hipertenzion malinje.

## Barërat inotrope pozitive (kardiotonikët)

Këto barëra përdoren gjatë trajtimit të insuficiencës së zemrës kronike. Gjatë kësaj gjendjeje zemra nuk mund të sigurojë gjak dhe oksigjen të mjaftueshëm deri te të gjitha organet. Barërat e zmadhojnë forcën e kontraktionit të muskujve të lëmuar me çka sigurohet sasi e mjaftueshme e gjakut dhe oksigjenit. Ky efekt quhet efekt inotrop (kardiotonik) pozitiv. Efekt të këtillë tregojnë glikozidet e digitalis, përzierje të produkteve të cilat janë të izoluar nga *Digitalis spp.* Glikozidet kardiale (figura 2.19) përfshijnë dy grupe të komponimeve- kardenoloide dhe komponimet bufadienolide. Këto komponime dallohen në substituentët në pozitën C17, ku kardenolidet posedojnë unazë të pangopur butirolaktonike, përderisa bufadienolidet kanë unazë  $\alpha$ -pironike.

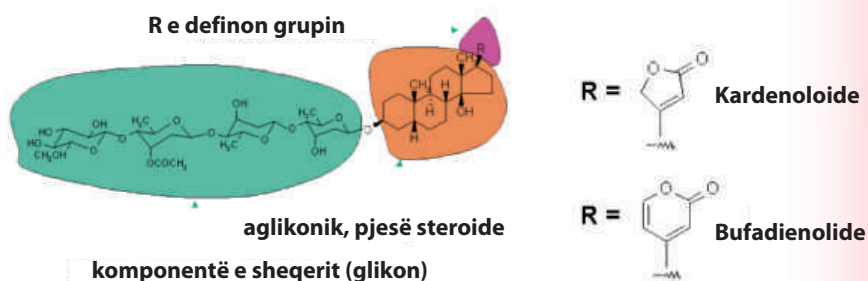


Figura 2.19. Glikozidet kardiale

### MËSO MË SHUMË!

Këto barëra edhe sot janë të veçanta dhe ajo çka i bën efikase është baraspesha ndërmjet komponentës lipofile gj.gj unaza stereoide dhe komponenti hidrophil gj.gj unazat glikozide dhe mundësia ajo që të ndryshojë ashtu që sigurohet absorpcion të mirë dhe distribuim të barërave deri tek receptorët.  $5\beta,14\beta$ -stereokimia u jep formë karakteristike molekulave për shkak të A/B cis dhe C/D trans pozicionimit të unazave e cila është e rëndësishme për aktivitetin e stereoideve kardiale. Në natyrë ndodhen në formë të  $3\beta$ -glikozideve. Për grupin  $3\beta$ -hidroksil mund të jenë të lidhur 1-4 sheqernat.

Për ndikimin të rëndësishme janë këto karakteristika: fleksibiliteti konformatik i C17 të grupit anësorë për unazën stereoide dhe dy lidhjet të cilat e lidhin C3 për sheqerin, vendpozita e O anësorë karbonil dhe nitril N në raport të A-B-C-D unazave. Në dukurinë dhe kohëzgjatjen e ndikimit ndikon numri i sheqernave dhe substituentë polarë (grupe hidroksile) të unazës stereoide. Si sheqerna hasen digitoksoza, glukoza, ramnoza dhe cimaroza.

Glikozidet kardiale ndikojnë nëpërmjet të inhibicionit të  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza. Inhibimi shkakton zmadhim të përqindjeve të  $\text{Na}^+$  dhe

Ca<sup>2+</sup> intraqelizore me çka aktivizohen proteinat kontraktile aktinë dhe miozinë dhe vjen deri tek kontraksioni i muskulaturës së lëmuar.

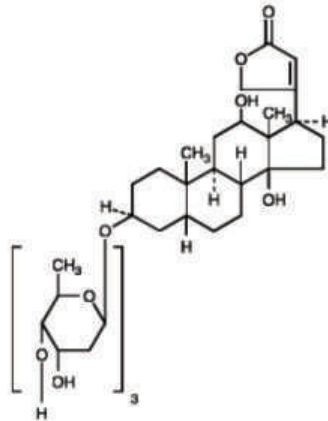


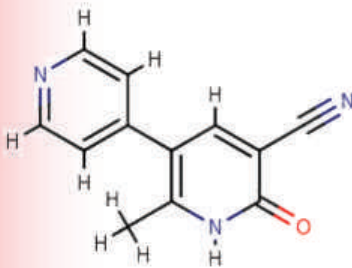
Figura 2.20. Digoksinë

Me këtë mekanizëm ndikojnë glikozidet kardiale digoksinë (figura 2.20), metildigoksinë dhe digitoksinë.

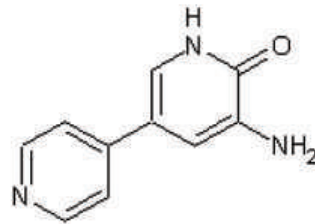
Gjatë dozimit të tepruar glikozidet kardiale shkaktojnë ndikim kardiotoxik, që kërkon dozim të kujdesshëm dhe ndjekje të rregullt të terapisë.

Në grupin e barërave pozitive inotrope marrin pjesë edhe barërat amrinon dhe milrinon (figura 2. 21).

Ndikojnë ashtu që e ndalojnë degradimin e cAMP dhe sigurojnë më shumë kalcium për kontraksion të muskulit të zemrës.



Milrinon



Amrinon

Figura 2.21.

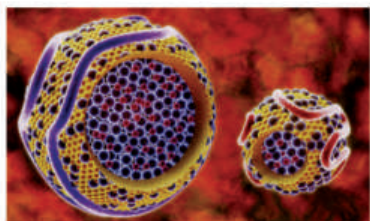
Ndikim pozitiv inotrop tregojnë edhe barëra dhe komponente të tjera: barërat që e zmadhojnë ndjeshmërinë e Ca<sup>2+</sup> ndaj proteine(sulmazol) kontraktile miokarde, stimulatorët direkt të adenilat ciklazës (forskolin), agonistët adrenergjik (dopamin, levodopa, dobutamin) dhe stimulatorët indirekt të adenilat ciklazës (glukagon, histamin).

## Barërat antihyperlipidemike

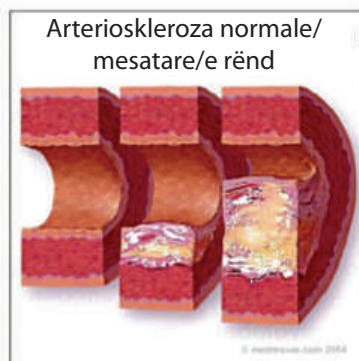
**Para njohuri e nevojshme:** Hiperlipidemi (zmadhimi i nivelit të lipideve në plazmë) është një nga parametrat më të rëndësishëm për sëmundjen aterosklerotike të zemrës. Lipidet në plazmë janë më së shpeshti në formë të lipoproteineve të cilat sigurojnë tretshmërinë e tyre në plazmë. Substancat lipide (kolesterol, trigliceride) janë të lidhura me lidhje jo kovalente me proteinat ose karbohidratet dhe formojnë thërmija sferike (figura 2.22). Bërthama e këtyre thërmijave është jo polare e rrethuar me një shtresë të fosfolipideve grupet polare të të cilave janë të orientuar kah faza lipide e plazmës. Në shtresën fosfolipide ka numër të vogël të molekulave të kolesterolit dhe proteinave të quajtura apolipoproteine të cilat mundin ti treshin lipidet për transport në plazmë.

Në plazmë mund të gjinden këto lipoproteine: hilomikrone (90% të përbëra nga trigliceridet), lipoproteine me dendësi shumë të vogël („very-low density lipoproteins, VLDL“), lipoproteinët me dendësi mesatare („intermediate-density lipoproteins, IDL“), lipoproteinët me dendësi të ulët („low-density lipoproteins“, LDL) dhe proteinat me dendësi të lartë („high-density lipoproteins“, HDL).

*Hiperlipidemija paraqitet si rezultat i metabolizmit të shkatërruar të lipoproteineve.* Mund të klasifikohet në 6 kategori: hilomikrokimia masive (Iloji I), niveli i zmadhuar i LDL dhe niveli normal i triglicerideve (Iloji IIa), niveli i zmadhuar i VLDL dhe LDL (Iloji IIb), niveli i zmadhuar i LDL (Iloji III), niveli i zmadhuar i VLDL, gjegjësisht trigliceridet (Iloji IV) dhe niveli i zmadhuar i VLDL dhe hilomikrone, gjegjësisht trigliceridet plazmatike (Iloji V).



**Thërmija lipoproteinike**



*Figura 2.22.*

Në terapi përdoren këto barëra: fibrate (klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, benza fibrat, ciprofibrat), dekstrotiroksin, holestiramin, kolesterol, acidi nikotinic,  $\beta$ -sitosterol, probukol dhe inhibitorët e enzimës 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaza.

**Klofibrati** (figura 2.23) është stabile, lëng pa ngjyrë deri në të verdhë me erë dhe shije karakteristike. Përdoret për trajtimin e hiperlipidemisë të llojit III, IIb dhe IV.

**Fenofibrati** (figura 2.23) posedon karakteristika strukturale të klofibratit, por edhe unazë e dytë aromatike e cila i siguron lipofilitet më të madh. Apsorpcion më të mirë dhe nga kjo, edhe efekt më të mirë me dozë më të vogël. Ndikojnë ashtu që e zvogëlojnë lipolizën në hepar, e zvogëlojnë ekstraktionin e acideve yndyrore të lira me çka zvogëlohet produktioni i triglicerideve, e inhibojnë transportuesin apoproteinik me çka zvogëlohet VLDL, zmadhohet HDL kolesteroli „i mirë“, zvogëlohet kolesteroli i përgjithshëm.

**Dektrotiroksina** (figura 2.23), në formë të hidroklorurit, paraqet pluhur të verdhë, pak i tretshëm në ujë, i patretshëm në tretës organik. E stimulon katabolizmin oksidativ të kolesterolit në mëlçi të zezë deri në acidet e tëmthit dhe zmadhon eliminimin e LDL nga plazma.

**Kolestiramina** (figura 2.23) është formë klorure e rrëshirës së shprehur bazike anion-ndryshuese. Ai është kopolimer i stirenit me benzen divinil me grupe funksionale kuaternare amoniumi. Pas përdorimit oral nuk absorbohet në TGI dhe bën këmbimin e joneve klorure për acidet tëmthore që si kripëra tëmthore eliminohen nëpërmjet të fecesit. Ky proces shkakton katabolizëm të zmadhuar të kolesterolit që të plotësohen acidet tëmthore të mënjanuara. Përdoret për trajtimin e hiperlipidemisë të llojit IIa.

Ngjashëm, **kolesteroli** (figura 2.23) është polimer i patretshëm dhe funksionon si rrëshirë anion-këmbyes. I zvogëlon nivelet e kolesterolit pa të ndikojë mbi nivelet e triglicerideve. Veçanërisht është efi-kase për hiperlipidemi të llojit II.

**Acidi nikotinik** (acidi 3-piridinkarboksilik) (figura 2.23) është efikas për trajtimin e të gjitha llojeve të hiperlipidemive, përveç llojit I. E zvogëlon sintezën e kolesterolit.

**B-sitosteroli** (figura 2.23) është sterol bimore me strukturë identike të kolesterolit, përveç grupit të substituar etil të C-24 të vargut anësorë. Llogaritet se e ballafaqon apsorpcionin e kolesterolit dietal të TGI.

**Probukoli** (figura 2.23) është komponim me lipofilitet të lartë e cila i zvogëlon nivelet e kolesterolit pa ndikuar në nivelet e triglicerideve.

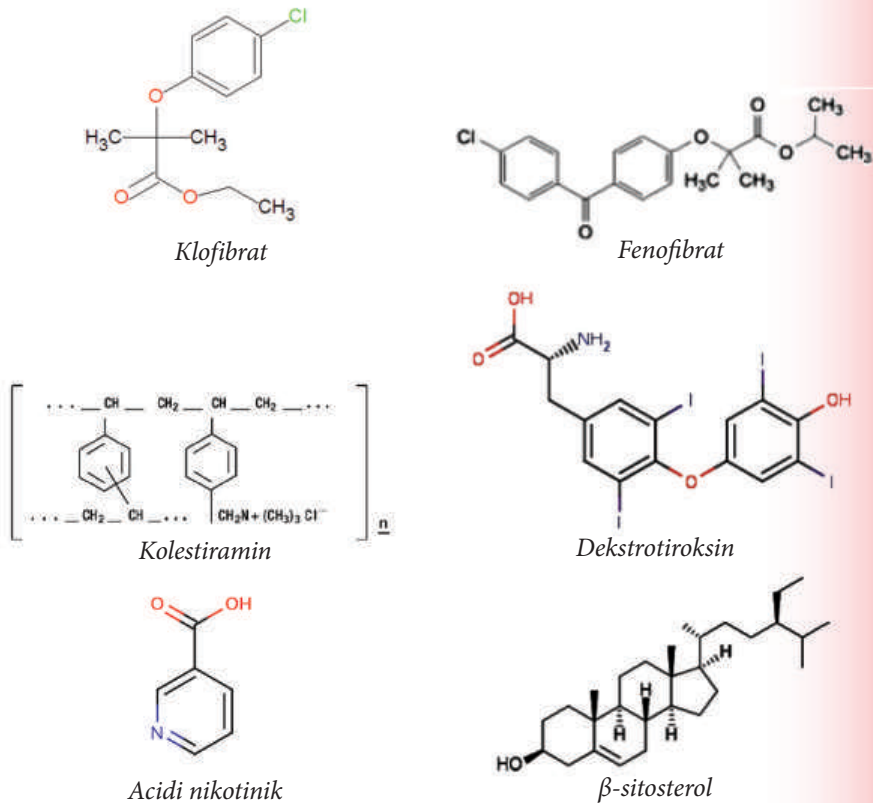


Figura 2.23

## Inhibitorët e HMG-CoA

Barërat e këtij grupi (figura 2.24) e inhibojnë enzimën HMG-CoA reduktaza që është përgjegjës për konversionin e HMG-CoA në mevalonat, ndërmjet produkt në sintezën e kolesterolit. Ky ndikim ka efekt të dyfishtë: zvogëlohet sinteza e kolesterolit të rij dhe zmadhohet numri i receptorëve të mëlçisë së zezë për LDL të cilat janë komponentë të rëndësishme në „pastrimin“ e plazmës nga kolesteroli. Si terapi përdoren barërat lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin dhe atorvastatin. Lovastatina, simvastatina dhe pravastatina kanë strukturë të ngjajshme me substratin (HMG-CoA) e enzimës HMG-CoA reduktaza. Lovastatina dhe simvastatina janë laktone dhe probarëra të cilat aktivohen me hidrolizë në mëlçinë e zezë deri në acide β-hidoksi. Ashtu për shembull, unaza laktonike e lovastatinës duhet të hidrolizojë deri në acid heptanik me unazë të hapur. Pravastatina përdoret si kripë e natriumit të acidit β-hidroksi e cila është më e tretshme nga forma



laktonike e dy barërave të mëparshme, që mundëson penetrim më të madh në SNQ dhe nga kjo, efekte më pak të shprehura në nivel të SNQ. Fluzvastatina dhe atorvastatina posedojnë acid heptanoik në vargun anësorë i cili është përgjegjëse për lidhjen me HMG-CoA reduktazën.

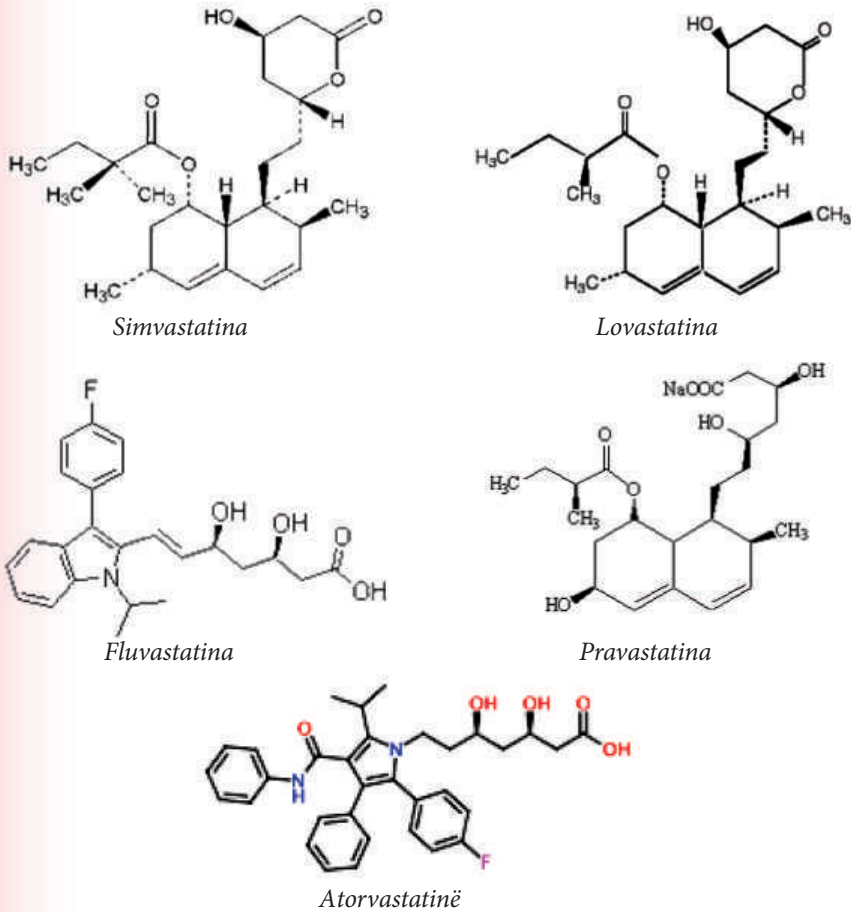


Figura 2.24

## Diuretikët

Diuretikët janë grup barërash të cilët e zmadhojnë shpejtësinë e formimit të urinës dhe eliminimin e elektrolitëve të caktuar. Varësisht nga ajo se eliminimi i kujt e nxit quhen natriuretikë, kloriuretikë, saliuretikë, kaliuretikë, bikarbonaturetikë, ose diuretikë kalciumuretikë.

**Paranjothuri/përkujtesë:** nefroni është njësi funksionale e veshkave. Nëpërmjet të rrjetit glomerular kapilar plazma e gjakut filtrohet në kapsulën e Bovmanit, ku filtrati glomerular rezultat kalon nëpër pjesët e dredhuar dhe të drejtuar të

*tibulave proksimale*, segmentit të poshtëm të njëjës së Henleovit, pjesët e holla dhe të trasha të segmentit të sipërm të njëjës së Henleovit, *tibulat distale dhe kanali mbledhës*. Pas filtrimit nëpër poret e kapilareve glomerulare, filtrati përmban proteina me masë molekulare më të vogël se 50 000 Da dhe komponentët jo proteinike:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , glukozja dhe aminoacide. Në pjesët e drejta dhe të dredhuara të tibulave proksimale reapsorbohen rreth 65% të  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  të filtruara dhe uji, 80-90% nga  $\text{HCO}_3^-$ , fosfatet dhe uratet dhe 100% nga glukozja, aminoacidet dhe proteinat. Në njëjën e Henleovit dhe tubulat distale vazhdon reapsorbimi i  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  dhe ujit, ndërsa në tubulat distale ekskretohen  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  dhe urea, gjatë së cilës përqendrimi final i elektrolitëve në urinë varet: (a) nivelet renale dhe plazmatike të mineralokortikoidet si aldosteron – sa është më i madh niveli, aq është më i madh apsorpcioni i  $\text{Na}^+$  dhe ekskrecioni i  $\text{K}^+$  dhe  $\text{H}^+$ ; (b) shpejtësia e rrjedhjes së lëngut në kanalet dhe përqendrimi i  $\text{Na}^+$  - sa janë më të mëdha, aq është më i madh këmbimi i joneve; dhe nga statusi acido-bazik i pacientit – acidoza e nxit këmbimin e  $\text{Na}^+$  dhe  $\text{H}^+$ , ndërsa alkalozja e  $\text{Na}^+$  dhe  $\text{K}^+$ . Përdorimi i diuretikëve kryesisht e ndalon reapsorbicionin e elektrolitëve dhe ujit me çka zmadhohet shpejtësia e formimit të urinës.

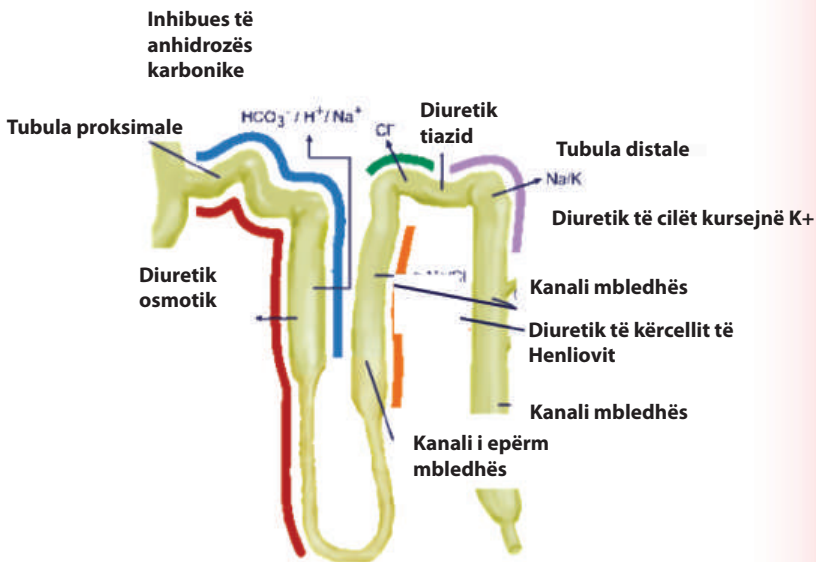


Figura 2.25. Vendi i ndikimit të diuretikëve

Mbi efikasitetin<sup>7</sup> e diuretikëve ndikojnë shumë faktorë: vendi anatomik i ndikimit (figura 2.25), kapaciteti i diuretikut për reapsorbicion të  $\text{Na}^+$ , përqendrimi i diuretikut në vendin ku e inhibon trans-

<sup>7</sup> Nën efikasitet të diuretikut nënkuptohet efekti maksimal që e arrin diuretiku i cili zakonisht matet me vëllim të urinës që tajohet në njësi të kohës ose humbje të  $\text{Na}^+$  ose  $\text{Cl}^-$  nëpërmjet të urinës në njësi të kohës.

portin e Na<sup>+</sup> dhe vëllimin plazmatik dhe statusin e funksionit renal të pacientit.

### Inhibitorët e anhidrazës karbonike

*Vetitë biologjike:* këto diuretikë ndikojnë në nivel të tubulave proksimale ku është e pozicionuar anhidroza karbonike. Ato janë natriuretike, bikarbonaturetike dhe mjete kaliuretike. Nga fundi i javës së parë zhvillohet rezistenca e terapisë me këto barëra. Për këtë shkak, më pak përdoren si diuretikë, e më shumë për trajtimin e glaukomit (për zvogëlimin e vëllimit të ujit të syt dhe me këtë të shtypjes intraokulare), si barëra ndihmëse në trajtimin e epilepsisë dhe për alkalizimin e urinës kur duhet të përshpejtohet eliminimi i substancave të tharta toksike.

*Ndikime të padëshiruara:* mund të vijë deri në zhvillim të acidozës metabolike për shkak të humbjes së HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, hipokalemisë për shkak të humbjes së K<sup>+</sup>, zvogëlimin e shpejtësisë së filtrimit dhe reaksioneve hipersenzitive (urtikaria, ethe, diskriazija e gjakut etj.).

---

### MËSO MË SHUMË!

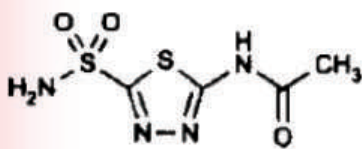
*Raporti struktura-aktivitet:* ndikimi terapeutik i rëndësishëm është grupi sulfamoil. Azoti sulfamoil duhet të jetë jo i substituar, ndërsa grupi sulfamoil është i lidhur me komponentin me karakter aromatik. Aktivitet më të madh kanë derivatet me koeficient më të madh të shpërndarjes ujore lipide dhe vlerë të pKa më të ulët.

---

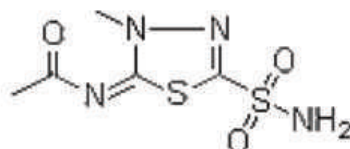
Në këtë grup të barërave marrin pjesë acetazolamid, metazolamid dhe diklorofenamid.

**Acetazolamid** (figura 2.26) ndikon ashtu që e zmadhon tajtjen e joneve natriumike, kaliumike dhe hidrogjenkarbonate. Kjo është e përcjellë me zmadhimin e aciditetit të urinës nga vlerat normale (5,5-6,5) deri në 9, ndërsa përkundër kësaj vjen deri tek paraqitja e acidozës së dobët të plazmës së gjakut. Përdoret gjatë shtypjes së lartë në sy (glaukom) dhe gjatë edemeve me prejardhje të ndryshme.

**Metazolamid** (figura 2.26) përdoret gjatë glaukomit.



Acetazolamid



Metazolamid

Figura 2.26.

## Diuretikët tiaزيدine dhe diuretikët e ngjashëm me diuretikët tiaزيدine

*Vetitë biologjike:* e bllokojnë reapsorpcionin e  $\text{Na}^+$  dhe  $\text{Cl}^-$  në tubulat distale. Për shkak se në kanalën mbledhës vijnë më shumë  $\text{Na}^+$ , më shumë  $\text{Na}^+$  ri absorbohet si zëvendësim për  $\text{K}^+$  që ekskretohet në kanalën mbledhës. Po ashtu, ato posedojnë ndikim të dobët inhibitorë të anhidrazës karbonike me çka deri në shkallë të caktuar e zmadhojnë ekskrecionin e  $\text{HCO}_3^-$ . Nga kjo, këto diuretikë janë natrijoretikë, kloriuretikët, saliuretikët, kalijuretikët dhe bikarbonaturetikët. Përdoren gjatë trajtimit të edemeve (te pacientët me insuficiencë të zemrës, cirozës së mëlçisë së zezë, sindromi nefrotik), hipertenzion, hiperkalcinim, diabetes insipidus.

*Ndikime të padëshiruara:* mund të vijë deri në paraqitjen e reaksioneve hipersenzitive për shkak të prezencës së grupit sulfamoil, hipokalemi, zvogëlimi i dobët i vëllimit plazmatik dhe shtypjes së gjakut, zmadhimi i përqendrimit të  $\text{Ca}^{2+}$  dhe uresë në plazmën e gjakut (hiperkalemi dhe hiperurikemi) për shkak të zvogëlimit të vëllimit plazmatik.

### MËSO MË SHUMË!

*Raporti strukturë-aktivitet* baza e aktivitetit të diuretikëve tiaزيدike është kloraminofenamidi (meta-disulfamoilbenzeni). Kur ky komponim reagon me reagensët acilike vinë deri te ciklizimi dhe fitimi i tiaزيدeve, ndërsa kur reagon me aldehidet ose ketonet, fitohen dihidrotiaزيدet. Substituenti në pozitën 3 e përcakton aktivitetin dhe kohëzgjatjen e ndikimit, substituentët më të mirë në pozitën 6 për mbajtjen e ndikimit diuretik janë:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2^-$  (grupe aktivatore), ndërsa pa grup sulfamoil nuk ka ndikim diuretik. Pozitat 4, 5 dhe 8 janë të pasubstituara, ndërsa në pozitën 1 si substituentë më së shpeshti janë grupe të vogla alkile.

Grupi i diuretikëve të ngjashëm me diaزيدinet dallohen sipas asaj se grupi sulfamoil në pozitën para në raport të grupit aktivizues (në pozitën 6) te kloraminofenamidit është marrë me disa grupe tjera elektronegative. Për shkak se mekanizmi dhe vendi i ndikimit, dhe ekskrecioni elektrolitik dhe efektet e padëshiruara janë të njëjta, këto diuretikë llogariten për diuretikë të ngjashëm me tiaزيدet. Përfaqësuesit e këtij grupi janë: klopamid, indapamid, metolazon, klortalidon etj.

Përfaqësuesit e diuretikëve tiaزيدine janë klortiaزيدe dhe benzitiaزيدe, të dihidrotiaزيدeve, hidrokloritiaزيد, hidroflumetazid, bendroflumetazid, triklorometazid, politiazid, ciklotiazid etj.

**Hidroklortiazidi** (figura 2.27) është diuretik biciklik sulfonamid. Pas përdorimit peroral diuretaza merr pjesë gjatë 2 orëve dhe zgjat 6-12 orë. Shpesh përdoret në kombinim me barërat antihipertenzive (AKE inhibitorë, beta bllokatorë).

**Indapamid** (figura 2.27) përveç ndikimit diurtik ka edhe ndikim vazodilatatorë. Për shkak të zvogëlimit të vëllimit të gjakut dhe zgjerimit të enëve të gjakut ka efekt të mirë antihipertenzi. Përdoret në mënyrë perorale në formë të drazheve dhe kapsulave.

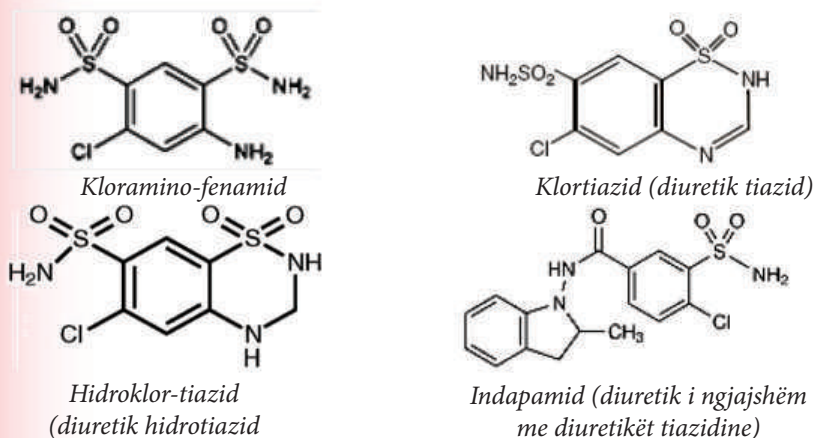


Figura 2.27

## Diuretikët e njës së Henleovit

Përfaqësuesit e këtij grupi kanë strukturë kimike të ndryshme. Komponentet organike të zhivës më nuk përdoren. Në terapi përdoren derivatet e acidit 5-sufamoil-2-aminobenzoik (furosemid), të acidit 5-sulfamoil-3-aminobenzoik (bumetanid), të 4-amino-3-piridin-sulfonilurea (torsemid) dhe acidet fenoksiacetate (acidi etakrinik) (tabela 2.6).

*Vetitë biologjike:* shkaktojnë diureaza ashtu që e bllokojnë ri absorbimin e Na<sup>+</sup> në nyjën e Henleovit, e zmadhojnë filtrimin glomerular dhe qarkullimin e përgjithshëm renal të gjakut. Ato janë natriuretikët, kloriuretikët, kaliuretikët, kalciuretikët. Përdoren për trajtimin e edemeve, veçanërisht edemi pulmonar i lidhur me insuficiencën e zemrës. Nuk ka diuretikë më efikas për këtë sëmundje, por duhet të kihet kujdes në dozën sepse mundet seriozisht ta keqësojnë funksionin e zemrës përderisa vjen deri në zvogëlimin e vëllimit të gjakut (hipovolemia). Torasemidi është i përdorshëm edhe për trajtimin e hipertenzisë së shkallës së lehtë deri në atë mesatare.

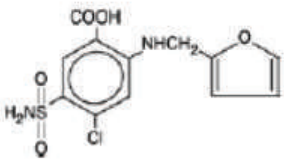
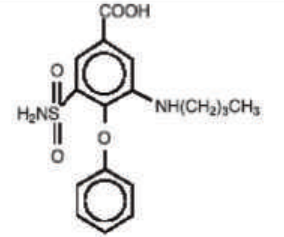
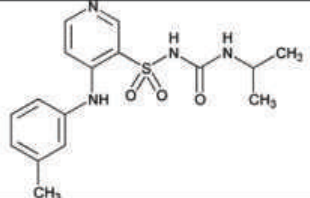
*Ndikime të padëshiruara:* mund të paraqitet hipokalemi alkalozë, humbje të lëngjeve dhe elektrolitë, hiperurikemi dhe simptome të gishtit. Diuretikët me grup sulfamoil mund të shkaktojnë edhe reaksione hipersenzitive.

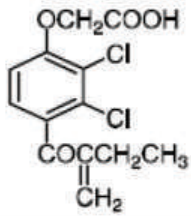
## MËSO MË SHUMË!

*Raporti strukturë-aktivitet:* kërkesat strukturale për ndikimin diuretik për derivatet e acidit 5-sulfamoil-2-aminobenzoik me substituent acidik (për shemb. grupi COOH) në pozitën 1, grupi sulfamoil në pozitën 5 dhe grupi aktivizues (për shembull, Cl<sup>-</sup> ose CF<sub>3</sub><sup>-</sup>, benzil, benzoil dhe grupe të tjera) në pozitën 4. Përfaqësuesit e këtij grupi janë furosemid dhe bumetanid.

Ndikim optimal diuretik tek derivatet e acidit fenoksiacetik arrihen kur acidi oksiacetik është e vendosur në pozitën 1 të unazës benzenike, komponenti reaktiv akriloil është i pozicionuar në pozitën para në raport të grupit acidik oksiacetik, grupeve aktive janë në pozitën 3 ose 2 dhe 3, kur substituentët alkile prej 2-4 atome të karbonit janë të vendosura në pozitën j a në raport të karbonilit të komponentës akrilonitrile dhe kur atomet e hidrogjenit e marrin pozitën terminale të lidhjes dyfishe karbon -karbon të komponentës akrilonitrile.

**Tabela 2.6.** Diuretikët e njës Henleovit

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Furosemid		Përdoret për mjekimin gjatë edemeve dhe gjatë shtypjes së lartë të gjakut. Përdoret në mënyrë perorale dhe parenterale. Për shkak se ka ndikim të fortë diuretik e cila ndikon shpejtë, përdoret në raste urgjente si për shembull gjatë insuficiencës së zendrës, në terapinë e hipertenzisë dhe gjatë edemeve të mushkërive të bardha.
Bumetanid		Diuretik i fortë me ndikim që ka efekt të shpejtë. Përdoret gjatë hipertenzisë dhe tepricës së lëngjeve trupore.
Torasemid		Përdoret gjatë hipertenzisë, endeme të krijuara për shkak të insuficiencës së zendrës, sëmundje të heparit dhe veshkave dhe gjatë edemeve të mushkërive të bardha.

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Acidi Etakrilik		

### Diuretikët të cilat e kursejnë kaliumin (antikaliuretikët)

Mungesa kryesore e të gjitha diuretikëve më parë të përmendur është ekskrecioni i zmadhuar i  $K^+$  dhe mundësia për paraqitjen e hipokalemisë. Diuretikët të cilët marrin pjesë në këtë grup e zmadhojnë ekskrecionin e  $Na^+$  dhe  $Cl^-$  dukshëm pa e zmadhuar ekskrecionin e  $K^+$ . Në këtë grup marrin pjesë spironolakton, triamteren dhe amilorid.

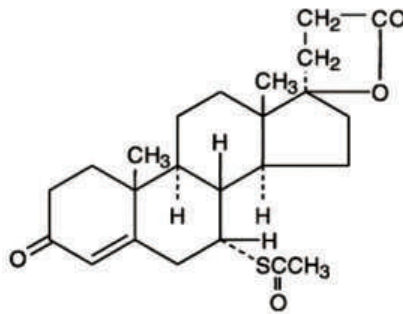


Figura 2.28. Spironolakton

**Spironolaktoni** (figura 2.28) është natriuretik, klaoriuretik, saluretik dhe antikaliuretik. Ndikon në nivel të tubulave mbledhëse. Që ta manifestojë ndikimin e nevojshëm është e nevojshme prezenca e aldosteronit endogjen. Përdoret për mënjanimin e edemeve tek pacientët me insuficiencën e zemrës, cirozë në mëlçinë e zezë, sëmundje veshkore ose si antihipertenziv. Shpesh përdoret në kombinacion me diuretikët të tjerë që të kursehet kaliumi. Si efekte të padëshiruara mund të paraqitet hiperkalemi dhe acidoza metabolike e dobët, veçanërisht tek pacientët me funksion të keqësuar renal.

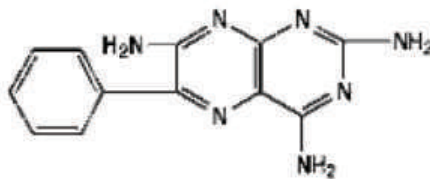


Figura 2.29. Triamteren



Mekanizmi dhe vendi i ndikimit, indikacionet për përdorim dhe ndikimet e padëshiruara të **triamterenit** (figura 2.29) janë të njëjta se edhe tek spironolaktoni, por ndikimi i tij nga aldosteroni.

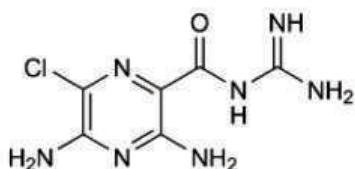


Figura 2.30. Amilorid

Ndikimi diuretik i **amiloridit** (figura 2.30) paraqitet për shkak të substitucionit me Cl- në pozitën 6, amino grupet e jo substituuara në pozitën 3 dhe 5 dhe atomet azotike guanidine të jo substituuara. Amiloridi është diuretiku më aktiv në këtë grup. Mekanizmi dhe vendi i ndikimit, indikacionet për përdorim dhe ndikimet e padëshiruara të amiloridi janë të njëjta si edhe te spironolaktoni dhe triamtereni.

### Diuretikë të tjerë

Përveç të përmendurave, ndikim diuretik tregojnë edhe komponime tjera si menitol dhe teofilina.

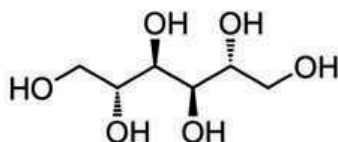


Figura 2.31. Manitol

**Manitol** (figura 2.31) është heksahidroksi-alkohol hidrosolubil. Përdoret në mënyrë intravenoze për zvogëlimin e vëllimit të lëngjeve cerebrospinale dhe shtypjes te pacientët me edem të trurit dhe te pacientët tek të cilat ekziston rrezik nga zhvillimi i insuficiencës renale akute. Përqendrimi i lartë i manitolit në tubulat renale shkakton mbajtjen e sasisë së madhe të ujit në tubula. Ky efekt osmotik e ndalon reapsorpcionin e përafërsisht 28% të ujit të filtruar dhe diureazës së zmadhuar.

**Teofilina** shkakton diureazë të dobët nëpërmjet stimulimit të funksionit të zemrës dhe nëpërmjet të ndikimit direkt të nefronit. Diureaza llogaritet për efekt të padashur kur teofilina përdoret si bronkodilatator.

---

## TË MBAHET MEND:

- Barërat antiangioze dhe vazodilatatorë janë barërat të cilat i kufizojnë/zvogëlojnë nevojat për oksigjen përkatës në sasinë e gjakut e cila arrin në zemër nëpërmjet të arterieve senzore, me çka e zvogëlojnë ose e mënjanojnë dhimbjen anginoze. Grupi i barërave antianginoze dhe vazodilatatore e përbëjnë nitrovazodilatatorët dhe bllokatorët e kanaleve kalciumike.
- Antikoagulanset janë barëra të cilat e vazhdojnë kohën e gjakderdhjes dhe e ndalojnë koagulimin e gjakut. Si barëra antikoagulante përdoren: heparin, derivatet e kumarinës, varfarin, komponimet e antivitaminës K.
- Barërat antitromboike janë barëra të cilat e ndalojnë agregacionin e trombociteve. Barërat antitrombotike (antiagregatike) janë: aspirina, klopidrogel, barërat të cilat lidhen për GPIIb/IIIa receptorët, streptokinaza, urokinaza, alteplaza.
- Antiaritmikët janë barëra të cilat e rregullojnë përçueshmërinë në zemër. Antiaritmikët janë të ndarë në 4 grupe sipas mekanizmit të ndikimit. Përfaqësuesit janë: kinidin, prokainamid, lidokain, meksiletin, propafenon, flekainid, amiodaron, bllokatorët e kanaleve kaliumike, bllokatorët beta-adrenergjike.
- Barërat antihipertenzive e zvogëlojnë shtypjen e gjakut. Ndikim antihipertenziv tregojnë: inhibitorët e sistemit renin-angiotenzin, antagonistët selektiv  $\alpha$ -adrenergjike, barërat adrenergjike me ndikim qendror, barërat që ndikojnë në mënyrë vazodilatatore, barërat të cilat i hapin kanalet kaliumike.
- Barërat inotrope pozitive janë barërat të cilët e zmadhojnë forcën kontraktionit të muskujve të lëmueme me çka sigurojnë sasi të mjaftueshme të gjakut dhe oksigjenit në zemër. Ndikim pozitiv inotrop tregojnë: glikozidet kardijale, amrinon, milrinon, barërat që e zmadhojnë ndjeshmërinë e  $Ca^{2+}$  ndaj proteinat kontraktile miokardijale, stimulatorë direkt të adenilat ciklazës, agonistët adrenergjik, stimulatorët indirekt të adenilat ciklazës.
- Barërat antihiperlipidemike e zvogëlojnë përqendrimin e

---

zmadhuar të lipideve. Ndikim antihiperlipidemik tregojnë: klofibrat, dektrotiroksin, kolestiramin, kolesterol, acidi nikotinic, beta-sitosterol, probukol, inhibitorët e HMG-CoA reduktazës.

- Diuretikët janë barëra të cilët e zmadhojnë shpejtësinë me të cilën formohet urina dhe eliminimi i elektrolitëve të caktuar. Ndikim direkt tregojnë: inhibitorët e anhidrazës karbonike, diuretikët tiazidine dhe diuretikë të ngjashëm me diuretikët tiazidine, diuretikët e njës së Henleovit, diuretikët të cilët e kursejnë kaliumin etj.
-

## Pyetje

1. Barërat antiangioze dhe vazodilatatorë janë:
2. Grupin e barërave antianginoze dhe vazodilatatorët e përbëjnë:
3. Në grupin e nitrovazodilatatorëve marrin pjesë:
4. Aktiviteti i nitrovazodilatatorëve i nënshtrohet këtyre karakteristikave strukturale:
5. Në grupin e bllokatoëve të kanaleve kalciumike marrin pjesë:
6. Bllokatorët e kanaleve kalciumike përdoren gjatë këtyre sëmundjeve kardiovaskulare:
7. Antikoagulanset janë:
8. Si barëra antikoagulante përdoren:
9. Shpjego racionalitetin në përdorimin e njëkohshëm të heparinës dh derivatit të kumarinës!
10. Barërat antitromboike janë:
11. Në grupin e barërave antitromboike (antiagregatike) marrin pjesë:
12. Antihelmintikët janë:
13. Antiaritmikët janë të ndarë në grupe.
14. Shpjego mekanizmin e ndikimit të çdonjërës prej grupeve antiaritmike dhe shënoni përfaqësuesit e çdo grupi!
15. Barërat antihipertenzive janë:
16. Beta bllokatorët selektiv dallohen nga ato jo selektive për nga:
17. Ndikim antihipertenziv kanë këto grupe barërash:
18. Inhibitorët e sistemit renin-angiotenzin janë:
19. Antagonistë selektivë  $\alpha$ -agdrenergjik janë:
20. Barërat adrenergjike me ndikim qendror janë:
21. Barërat që ndikojnë si vazodilatatorë janë:
22. Barërat të cilat i hapin kanalet kaliumike janë:
23. Ndikim pozitiv inotrop tregojnë:
24. Barërat antihiperlipidemike ndikojnë ashtu që:
25. Ndikim antihiperlipidemik tregojnë:
26. Grupi i inhibiotrëve të HMG-CoA reduktazës e përbëjnë :
27. Diurtikët ndikojnë ashtu që:
28. Në mënyrë direktive ndikojnë këto grupe barërash:
29. Inhibitorët e anhidrazës karbonike janë:
30. Raporti struktura-aktivitet i tiazidineve dhe diuretikëve të ngjashëm me tiazidinet përfshijnë:
31. Diuretikët e nyjës së Henleovit janë:
32. Diuretikët që e akumulojnë kaliumin janë:

## Kuiz:

1. Barërat të cilët e zvogëlojnë shtypjen e lartë të gjakut quhen
  - a. antihipertenzivë
  - b. antihipotonikë
  - c. antibiotikë
  - d. antidepresivë
2. Barërat të cilat përdoren për preventivë dhe mjekimin e çrregullimeve të ritmit të zemrës quhen
  - a. antibiotikë
  - b. antiaritmikë
  - c. antihelmintikët
  - d. antideptikët
3. Barërat të cilët e shkaktojnë dilatacionin e enëve të gjakut koronare quhen
  - a. vazodilatatorë
  - b. vazokonstruktorë
  - c. antistringense
  - d. antiseptikë
4. Barërat të cilat e ndihmojnë sekrecionin e tepricës së elektrolitëve nga organizmi
  - a. depresivët
  - b. diuretikët
  - c. laksansë
  - d. ekspektoranse
5. Ndikim të padashur që paraqitet gjatë përdorimit të diuretikëve është
  - a. hipokalemi
  - b. hiperkalemi
  - c. hipovitamibnoza
  - d. hipervit aminoza
6. Gjatë angina pectoris në mënyrë sublinguale duhet të aplikohet
  - a. nitrofenol
  - b. glicerol
  - c. nitroglicerol
  - d. glicerolsulfat

7. Cili nga barërat e shprehura është antagonist i angiotenzinës?
  - a. lizinopril
  - b. losartan
  - c. metildopa
  - d. kaptopril
  
8. Digoksina përdoret në terapinë e insuficiencës kardiale sepse (të rrethohet shprehja e gabuar):
  - a. ndikon si antiaritmik
  - b. tregon efekt negativ inotrop
  - c. tregon efekt pozitiv inotrop
  - d. ndikon në mënyrë diuretike
  
9. Klopidrojel është:
  - a. antihipertenziv
  - b. inhibitorë të agregacionit të trombociteve
  - c. diuretik
  - d. antihiperlipidemik
  
10. Nëse pacienti pranon barë me semvastatin si substancë aktive, atëherë kjo domethënë se ai pacient vuan nga
  - a. hiperlipidemia
  - b. anksoziteti
  - c. hipertenzioni
  - d. hipotermia
  
11. Furosemid përdoret si
  - a. atstringens
  - b. laksans
  - c. antacid
  - d. diuretik
  
12. Ndikimi i nitroglicerines është
  - a. antiaritmik
  - b. kardiotonike
  - c. vazodilatatore
  - d. diuretike
  
13. Sipas ndikimit prokanamid është
  - a. antiaritmik

- b. kardiotonik
- c. vazodilatator
- d. diuretik

14. Cila nga barërat nuk merr pjesë në grupin e nitrovazodilatatorëve:

- a. amil nitrit
- b. nitroglicerín
- c. amiodaron
- d. izosorbid dinitrat

15. Verapamili merr pjesë në grupin e:

- a. vazodilatatorëve
- b. beta-blokatorë
- c. bllokatorë kalciumik
- d. inhibitorët e sistemit angiotenzin

16. Acenokumaroli tregon

- a. efekt antiagregatik
- b. efekt antikoagulantë
- c. efekt vazodilatatorë
- d. ndikim antiaritmik

17. Kipidrogeli merr pjesë në grupin e:

- a. vazodilatatorëve
- b. beta-blokatorë
- c. bllokatorë kalciumik
- d. barëra antitromboike

18. Losartani ndikon/merr pjesë në grupin:

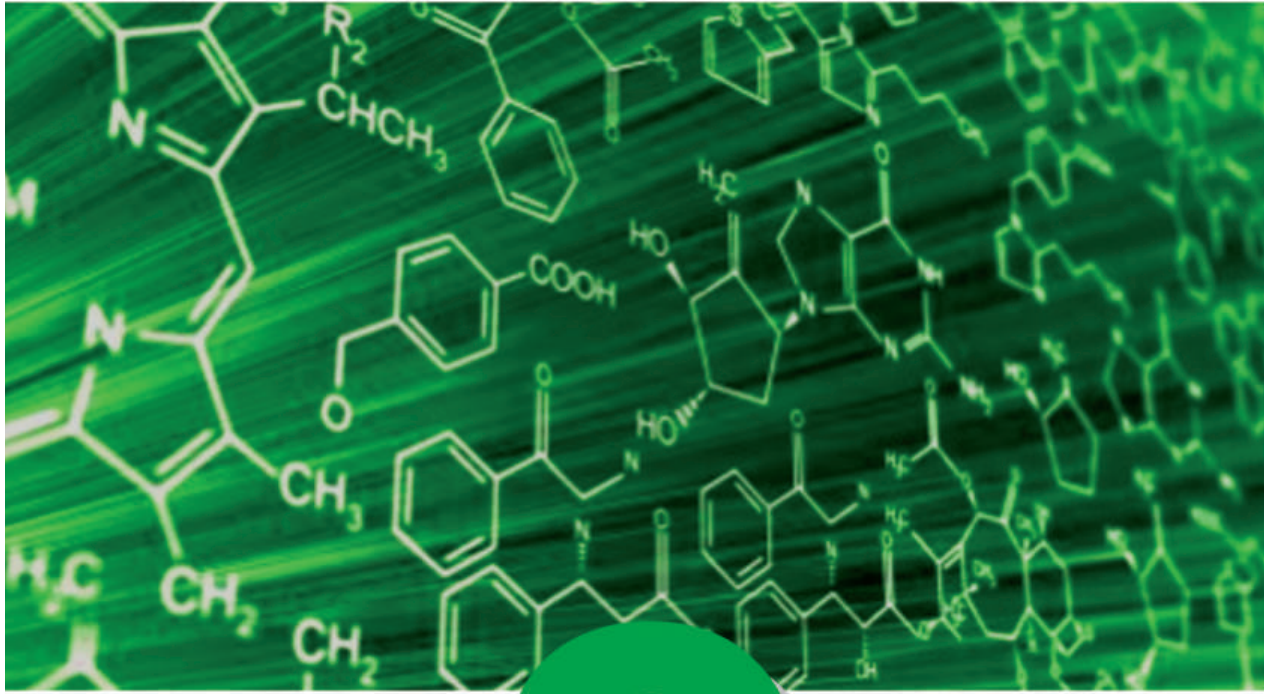
- a. antiaritmik/bllokatorë i kanaleve kalciumike
- b. antihipertenziv/antagonist i angiotenzinës
- c. vazodilatator/nitrovazodilatator
- d. diuretik/inhibitor i anhidrazës karbonike

19. Beta bllokatorë jo selektiv shkaktajnë:

- a. edacion
- b. bronkokonstrukcion
- c. zvogëlimi i përqendrimit të lipideve
- d. aritmi kardiale



20. Cila barë e inhibon HMG-CoA reduktazën?
- a. klofibrat
  - b. kolestiramin
  - c. acidi nikotinic
  - d. atorvastatin
21. Cila barë merr pjesë në inhibitorët e anhidrazës karbonike?
- a. acetazolamid
  - b. kloraminofnamid
  - c. furosemid
  - d. manitol
22. Ndikimi i acidit acetilsalicilik në dozë prej 100 mg është
- a. antitusike
  - b. antitromboike
  - c. analeptike
  - d. atiseptike
23. Cila barë merr pjesë në diuretikët tiazidine?
- a. acetazolamid
  - b. hidroklortiazid
  - c. furosemid
  - d. manitol



3

**ANALGETIKËT,  
ANALGOANTIPIRETIKËT,  
ANTIREUMATIKËT**

# ANALGETIKËT, ANALGOANTIPIRETIKËT, ANTIREUMATIKËT

## Shqyrtim historik i terapisë analgoantipiretike dhe anti infalamatore

Historia e zbulimit të terapisë analgoantipiretike dhe antiinfalamatore mund të zë vend në katër era: periudha e zbulimit dhe përdorimit të preparateve bimore, periudha e izolimit të substancave të pastra me prejardhje natyrale dhe identifikimi i tyre, era e zhvillimit të kimisë organike dhe sinteza e komponimit të parë sintetik analgjetik dhe era e zhvillimit të teknikave bashkëkohore farmakologjike të cilat mundësojnë dizajnim racional të barërave të reja.

Të dhënat e para për përdorimin e opiumit si analgjetik mund të gjenden në veprat e Teofrastit në shek. e 3-të p.e .s, edhe pse me siguri mund të thuhet se efekti analgjetik ka qenë më parë i njohur. Komponimi më aktiv morfina ka qenë i izoluar në vitin 1806 nga ana e Sertürner, ndërsa për herë të parë ka qenë i përdorur në terapi në vitin 1906.

**Friedrich Sertürner** (1783-1841) është shkencëtari i parë i suksesshëm në izolimin e kristaleve morfine nga fara e afionit. Analgjetikët e parë sintetik të domosdoshme kanë qenë salicilatet.



Aspirina ka qenë i pari i përgatitur nga ana e Gerhardt dhe i harruar derisa Felix Hoffman nuk e ka zbuluar efektin e tij farmakologjik në vitin 1899. Shumë nga të dhënat na udhëzojnë se salicilatet (salicilin dhe acidi salicilik) mund të gjenden edhe në shënimet e Hipokratit dhe Galenit. Efekti dramatik i salicilateve në zvogëlimin e ndezjeve gjatë etheve reumatike vetëm e ka zgjeruar përdorimin e tyre dhe ato edhe sot njihen si analgjetikë, antipiretikë dhe barëra antiinfalamatore.

**Felix Hoffman** (Feliks Hofman) (1868-1928). Sipas rekomandimit të profesorit Adolf von Baeyer punësohet në Friedr. Bayer & Co. në vitin 1894 të punojë si kimist. Në vitin 1899 e zbulon aspirinën.

Në vitin 1886, Nencki e sjell në terapi „parimin e salolit“. Në salol, dy substanca toksike, fenoli dhe acidi salicilik, kombinohen në eter i cili kur përdoret brendshëm ngadalë hidrolizon në zorrë deri në komponentë aktive. Ky parim më vonë ka qenë e përdorur që të kombinohet një substancë toksike me bartës që do ta bartë deri në vendin e ndikimit („parimi i salolit të pjesërishëm“).



Ideja që të dizajnohet antipiretik nga lloji kinolon ka qenë e realizuar në vitin 1884 nga ana e Ludwig Knorr, nxënësi i Emil Fischer (zbulues i fenobarbitolit), me zbulimin e 5-pirazolonit i njohur si antipirin. Ky zbulim ka nxitur që shumë prej tyre dhe të sintetizohen më shumë derivate të pirazonit dhe pirizolidinit, kryesisht produkte të industrisë farmaceutike në Gjermani të cilat kanë dominuar në këtë fushë të farmakoterapisë gati 40 vjetë.

Paraqitja e derivateve anilnike siç janë analgetikët bazohet në zbulimin e Cahn dhe Hepp (1886 vit.) të cilët kanë vërtetuar se anilina dhe acetanilidi kanë veti të forta antipiretike. Fryt i këtij zbulimi është dizajnimi i acetaminofenit (paracetamol), sot një nga analgjetikët dhe antipiretikët me përdorim të gjerë.

Janë bërë hulumtime të shumta ndërmjet viteve 1960 dhe 1980 të kahëzuara kah dizajnimi i inhibitorëve të enzimit ciklooksigenaza, COX. Në vitin 1991 ka qenë e zbuluar ekzistimi i dy enzimeve COX-1 dhe COX-2. I kanë ndjekur hulumtimet me qëllim që të zbulohen inhibitorë specifik të -2 të cilët do ti tejkalojnë mungesat e inhibitorëve jo selektiv. Në vitin 1991 ka qenë i zbuluar inhibitori i parë selektiv celekoksib, ndërsa madje edhe rofekoksib dhe valdekoksib të paraqitur në vitin 2001.

## Hyrje

Analgetiku definohet si barë që e mënjanon ndjenjën për dhimbje pa e humbur vetëdijen. Dhimbja është shkaku më i shpeshtë që pacientët kërkojnë trajtim.

Për fat të keq, të dhënat thuan se me dhimbje më së shpeshi nuk udhëhiqet në rregull. Si shkaqe paraqiten frika nga varshmëria e cila shpesh e kufizon përdorimin e rregullt të analgjetikëve narkotik ose opoide dhe përvoja e pamjaftueshme e profesionalëve përgjegjës për kujdes mjekësor dhe farmaceutik.

Dhimbja klasifikohet sipas llojeve që vijon: fiziologjike, inflamatore dhe neuropatike. E para i nënshtrohet lëndimit fizik, e dyta mund të jetë pasojë e infektiveve ose dëmtimi i indit, përderisa lloji i fundit është rezultat i dëmtimit të sistemit nervor qendror ose periferik. Nën kornizat e këtyre llojeve të dhimbjeve ka nivele të ndryshme të dhimbjes: akute, kronike, kanceroze, dhimbje e cila rrjedh nga organet e brendshme, dhimbje neuropatike etj. Kategori e veçantë është dhimbja të cilën e ndjejnë pacientët të sëmurë nga SIDA dhe e cila kërkon trajtim të veçantë.

Për trajtimin e dhimbjes përdoren tre grupe të barërave: analgetikë opoid, barërat jo steroide anti inflamatore dhe derivate të p-aminofenolit (acetaminofen). Ato janë të ndarë në dy grupe: grupi i morfinës dhe komponime të ngjashme dhe grupi i analgjetikëve dhe analgjetikët antiinflamatorë.

Efekti analgjetik mund të jetë direkt ose indirekt (për shembull, efekti analgjetik i sedativëve, relaksantët e muskujve etj). Në këtë kapitull janë paraqitur analgjetikët me efekt direkt analgjetik.

## Analgjetikët

### Morfina dhe komponime të ngjashme

Morfina fitohet nga opiumi, e cila fitohet nga bima *Papaver somniferum* (figura 3.1). Opiumi përmban varg alkaloidësh (si mekonate dhe sulfate) nga të cilat më të rëndësishme janë morfina (figura 3.2), kodeina, noskapina (narkotina) dhe papaverina (figura 3.2). Ndikimi i opiumit kryesisht varet nga përmbajtja e morfinës.



Figura 3.1. *Papaver somniferum*

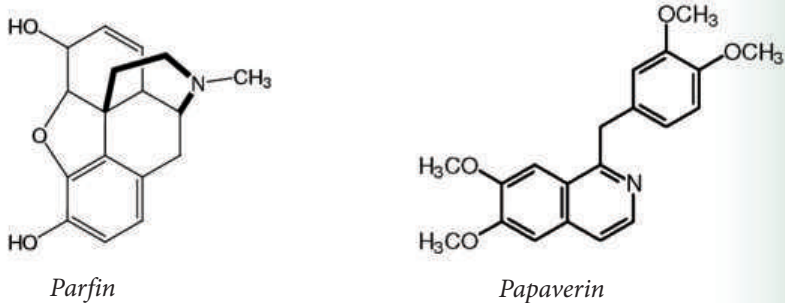


Figura 3.2.

Tek alkaloidët e opiumit ndodhen dy struktura themelore: fenantrenike (morfinë) dhe benzilizokinolinike (papaverinë). Alkaloidët nga grupi morfinë ndikojnë kryesisht nëpër SNQ si depresantë dhe stimulantë, përderisa alkaloidët nga grupi papaverinë kanë efekt të vogël mbi sistemin nervor, por efekt të rëndësishëm antispazmodik në muskujt e lëmuar (e mënjanojnë shtrëngimin, spazmën, e muskujve të lëmuar me çka e eliminojnë dhimbjen). Efekti depresiv i alkaloidëve nga grupi morfinë e zmadhon tolerancën ndaj dhimbjes, jep ndjenjë të fjetjes, ndjeshmëri më të vogël ndaj ngacmimeve të jashtme dhe ndjenjë euforie. Këto janë efekte pozitive të alkaloidëve nga grupi morfinë. Por, ajo çka e kufizon përdorimin e tyre është depresion në frymëmarrje.

### MËSO MË SHUMË!

Modifikacionet e para të molekulës së morfinës kanë qenë të thjeshta dhe kanë kyçur esterifikim të fenolëve dhe/ose grupet alkoolike hidroksile, esterifikimi i grupit hidroksil fenol dhe ndryshime të tjera të ngjashme. Fryt i modifikacionit të këtyllë janë disa komponime me efekt më të madh nga morfina, por edhe me toksicitet më të madh dhe potencial për formimin e varshmërisë. Të gjithë analgjetikët

me strukturë morfine posedojnë karakteristika të përbashkëta përgjegjëse për niki-min analgjetik:

- azot terciar me grup të azotit e cila është relativisht e vogël,
- atom i karbonit qendrorë i cili nuk është i lidhur me hidrogjen me asnjë lidhje kovalente
- grupi fenil ose grupi izostern (me karakteristika të ngjashme) me fenilin, e cila është e lidhur me atomin e karbonit qendrorë, dhe
- dy-karbonik nëpër cilën e ndan atomin e karbonit qendrorë nga azoti, i cili është i nevojshëm për aktivitetin maksimal.

Në raport të kësaj lidhshmërie strukturë-aktivitet ekzistojnë disa përjashtime. Për shembull, tek metadoni atomi i karbonit qendrorë është i zëvendësuar me azot terciar, tek normorfinës nuk ka grup të azotit terciar, ndërsa ai posedon efekt analgjetik shumë të afërt me atë të morfinës.

Studimet e shumta tregojnë se përveç karakteristikave strukturale, për efektin analgjetik është me rëndësi madhësia dhe forma e molekulës, përputhja stereospecifike me receptorët morfine, fleksibilitet konformatik i barrës dhe receptorët dhe dimensionit i receptorëve. Për përputhje optimale me receptorët, analgjetiku duhet të ketë:

- qendër bazike e cila mund të lidhet me vendin anionik të sipërfaqes së receptorit,
- strukturë aromatike të drejtë koplanare me qendër bazike e cila mundëson lidhje me forvat e Van der Waals-it si plotësim i lidhjeve jonike, dhe
- komponenta karbonike e vendosur përkatëse.

Tre karakteristika të fundit llogariten për themelore dhe grupet themelore të morfinës janë ato të cilët e modifikojnë aktivitetin në kuptimin fillim, efekt maksimal dhe kohëzgjatje e ndikimit. Sidoqoftë, ekzistojnë përjashtime edhe në raport të kësaj lidhshmërie ndërmjet strukturës dhe aktivitetit.

Sipas dëshmive ekzistojnë më shumë receptorë për të cilat lidhen analgjetikët opioid dhe receptorët për efekte specifike të morfinës të shënuara si  $\mu$  (mi) receptorë. Opiatet natyrore dhe opioidet sintetike kanë efekt dominant agonistik të këtyre receptorëve dhe ato tregojnë selektivitet të madh ndaj nënlojeve specifike të këtyre receptorëve, për dallim nga antagonistët të cilat tregojnë selektivitet më të vogël. Përveç këtyre, ekzistojnë edhe  $\kappa$  (kapa) receptorë (substancia me afinitet të madh për këto receptorë kanë efekt më të lartë analgjetik, por më së shpeshti nuk përdoren sepse japin efekt halucionues), madje  $\delta$  (delta) dhe  $\sigma$  (sigma) receptorë. Analgjetikët opioid shkaktojnë efekt qendror analgjetik nëpërmjet stimulimit të receptorëve nëpër trurin dhe boshtit kurrizorë, ndryshim të sjelljes, depresion të refleksit për kollitje, depresion të frymëmarrjes për shkak të stimulimit të nënlllojit të receptorëve, gërditje dhe vjellje, zbrazje të zvogëluar të lukthit dhe motilitet të zvogëluar të zorrëve, zgjerimi i bebëzës së syrit dhe mbajtje e urinës.

Në grupin e analgjetikëve morfine marrin pjesë: morfin, kodein, diacetilmorfin, hidromorfon, hidrokodon, îksimorfon, nalbufin, oksikodon, dihidrokodein, normorfin, tramadol, r̄pomorfin, meperidin, petidin, fentanil, r̄lfentanil, remifentanil, sufentanil, metadon, propoksifen, buprenorfin, pentazocin, fenazocin, meptazinol, tilidin etj (tabela 3.1).



Përdoren për trajtimin e dhimbjes mesatare (kodein, dihidrokodein) dhe dhimbjeve të forta (morfin, diamorfin dhe petidin). Përdoren edhe si shtesë në anestezion të përgjithshëm me qëllim që të zmadhohet analgezioni gjatë intervenimeve operative dhe ventilimit mekanik. Terapia e gjatë shkakton tolerancë dhe varshmëri. Ndërmjet opiateve të veçanta ekziston edhe varshmëri të kryqëzuar. Për shkak të varshmërisë që e shkaktojnë të gjithë barërat të këtij grupi dhe mundësia për keqpërdorim, përdorimi i tyre dhe kontrolli, që nënkupton evidencë të rreptë dhe specifike. Terapia e këtyre individëve krahasohet vetëm në institucione të specializuara.

Alkaloidi i lirë, morfin, duken si gjilpëra të bardha kristallore, pa erë me shije të hidhët. Gati është i patretshëm në ujë dhe kloroform. Për shkak të grupit hidrosil fenol lehtë tretet në tretje të hidroksideve të metaleve alkalinotokësore. Morfina është bazë monoacidike e cila lehtë formon kripëra me shumicën e acideve. Përdoret për trajtimin e dhimbjeve të forta, por për shkak se shpejtë shkakton varshmëri, është rezervuar edhe për dhimbje të cilat nuk reagojnë në analgjetikët të tjerë. Përdoret si sedativ para operues dhe për trajtimin e dhimbjes tek pacientët në fazën e fundit të jetës. Në organizëm merret në mënyrë orale, intravenoze ose nëpërmjet të lëkurës.

---

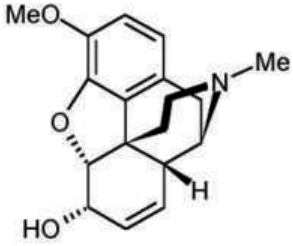
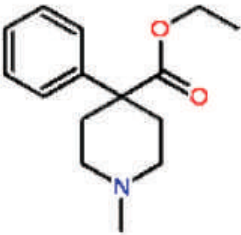
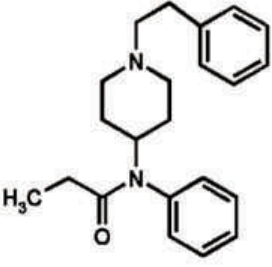
### **MËSO MË SHUMË!**

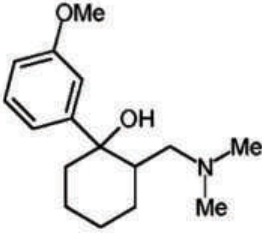
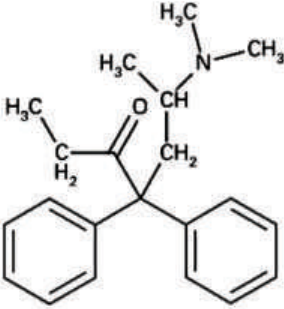
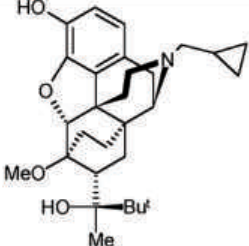
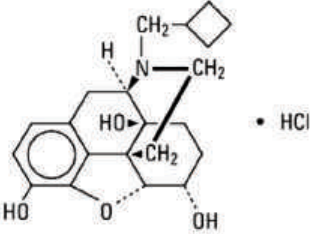
Morfina (emrin e ka marrë sipas perëndisë së ëndrrës) shumë shpejtë shkakton tolerancë, varshmëri fizike dhe psikike. Toleranca kërkon zmadhim të vazhdueshëm të dozës që të arrihet efekti i njëjtë. Varshmëria fizike paraqet adaptim të përgjithshëm të organizmit të prezencës së vazhdueshme të morfinës dhe ndryshimit të metabolizmit. Në raport të morfinës, varshmëria është e madhe tek heroina, përderisa metadoni dhe petidina shkaktojnë varshmëri më të vogël. Me kohë ven edhe deri në varg ndryshime organik, si për shembull, dëmtime pulmonale, nënshtrim në infeksione me hepatit viral, ndryshime imunologjike, shkatërrime neurologjike. Individët të varur nga opiatet, veçanërisht morfina dhe heroina, janë të mbyllur, të izoluar, të pabesueshëm, vazhdimisht në kërkim të drogës. Mungesa e morfinës në organizëm shkakton stres dhe dukuria e simptomave apstinenciale, që i bën shfrytëzuesit të varshëm nga morfina dhe derivatet e morfinës të cilat janë lëndë e keqpërdorimit dhe tregtisë së palejuar. Simptomat apstinenciale kyçin varg ngacmime fizike si: gërçe abdominale, diare, gërditje, vjellje, pagjumësi, ftohje, përlojtje, djersitje, spazme muskulore, valë të ftohta dhe të nxehta nëpër trup, dhimbje akute në stomak, kurrizi dhe këmbët, zmadhimi i shtypjes së gjakut, bebet e syrit të zgjeruara dhe temperatura e zmadhuar e trupit.

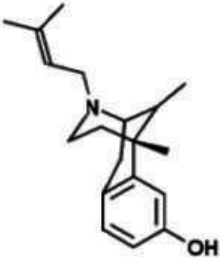
---



**Tabela 3.1 Analgjetikët opioid**

Analgjetik opioid	Struktura kimike	Cilësitë
<p>Kodein (fosfat, sulfat)</p>		<p>Metil morfin. Kristale fluorescente, pangjyrë ose pluhur kristalorë i bardhë, i ndjeshëm ndaj dritës, Dobët i tretshëm në ujë, ndërsa shumë lehtë në tretshëm organik. Bazë monoacidike e cila lehtë formon kripëra me acidet nga të cilat më të rëndësishme janë sulfati dhe fosfati. Ndikimi farmakologjik është e ngjashme me morfinën, por me afinitet më të vogël. Më efikas është kur përdoret në mënyrë parenterale. Përdoret edhe si antitusik sepse ndikon në mënyrë depresive në refleksin për kollitje. Merr pjesë në përbërjen e shumë preparateve për qetësimin e kollitjes.</p>
<p>Petidin, meperidin (hidroklorur)</p>		<p>Etil ester i acidit 1-metil -4- fenilpiperidin -4-karboksilike. Pluhur i bardhë kristalorë, shumë i tretshëm në ujë, i tretshëm në alkool, stabil në ajër në temperaturë të dhomës. Ndikon spazmolitiksht për shkak të efektit depresiv nëpër muskujt të lëmuar ngjashëm në ndikimin e papaverinës. Në doza terapeutike tregojnë efekt analgjetik ndërmjet atij të morfinës dhe kodeinës, por edhe tendencë të vogël për hipnozë. Veçanërisht është i përdorshëm kur dhimbja paraqitet për shkak të spazmës së zorrëve, bronkeve etj. Përdoret në formë të lëngut oral, tableta-ve dhe format parenterale për dhimbje mesatare deri në atë të fortë dhe analgezë paraoperative.</p>
<p>Fentanil (citrat)</p>		<p>Derivat i fenilpiperidinës. Pluhur kristalorë, i tretshëm në ujë dhe metanol, më pak i tretshëm në kloroform. Ky derivat anilid ka ndikim analgjetik 50 herë më të madhe nga ajo e morfinës. Ndikimi paraqitet shpejtë, pas 4 min. dhe zgjat shkurtër. Përdoret për dhimbje të padurueshme akute dhe kronike, e veçanërisht nga kanceri. Përdoret si shtesë e anestezionit, ndërsa i përshtatshëm është edhe në sistemin terapeutik transdermal për trajtimin e dhimbjes kronike.</p>

Analgjetik opioid	Struktura kimike	Cilësitë
Tramadol (hidroklorur)		<p>Derivat i piperidinës .përmban fragment nga struktura kodein/ike dhe përbëhet nga fenil dhe unaza cikloheksanike. Tregon efekte më pak të pa dashura nga morfina. Përdoret në formë të tabletave për dhimbje mesatare deri në ato të forta ose në kombinim me acetaminofen për trajtim të shkurtët për dhimbje akute.</p>
Metadon (hidroklorur)		<p>Derivat i difenilheptanit. Izomeri i majtë është 8-50 herë më afinitet më të lartë nga i djathti. Pluhur i bardhë me shije të hidhët, i tretshëm në ujë, alkool dhe kloroform. Toksiciteti është 3-10 herë më e madhe nga ajo e morfines dhe 10 herë më e madhe nga ajo e meperidinës. Analgjetik më efikas që mënjanon shumë lloje të dhimbjes. Përdoret si zëvendësim i morfines për mënjanimin e simptomave apstinenciale të individit të varur nga heroina. Jep sedacion dhe narkozë më të vogël nga morfina.</p>
Buprenofin (hidroklorur)		<p>Derivat i tebainës. Analgjetik me ndikim të shpejtë dhe qendrorë, 30 herë më aktiv nga morfina. Përdoret për trajtimin e dhimbjeve mesatare deri ato të forta, intramuskulare ose intravenoze. I përshtatshëm është për analgezë postoperative sepse ka efekt të vazhdueshëm analgjetik.</p>
Nalbufin (hidroklorur)		<p>Pluhur i bardhë kristalorë, i tretshëm në ujë dhe alkool. Ndikon shpejtë me kohëzgjatje prej 6 orë. Tregon afinitet më të vogël ndaj formimit të varshmërisë. Doza të zakonshme shkaktojnë depresion respirator të ngjashëm si morfina. Ka më pak efekte të pa dashura në zemër nga pentazocina. Efekti më i shpeshtë i pa dashur është sedacioni. Përdoret për para dhe pas analgezë post operative, terapi të dhimbjes kronike. Sipas afinitetit ndaj receptorëve ,ai është agonist dhe antagonist.</p>

Analgjetik opioid	Struktura kimike	Cilësitë
Pentazocin		<p>Derivat i benzomorfanit. Pluhur i bardhë kristalorë, i patretshëm në ujë, pak i tretshëm në alkool. Gjatë dozave më të ulëta mirë tolerohet edhe pse mund të jepet sedacion. Efektet tjera të pa dashura janë të ngjashme me ato të morfinës. Përdoren në mënyrë orale dhe parenterale. Sipas afinitetit ndaj receptorët, ai është agonist dhe antagonist.</p>

## Antagonistët narkotik

### MËSO MË SHUMË!

Zëvendësim i grupit N-metil në morfinën me grupe të mëdha alkile jo vetëm që e ka zvogëluar aktivitetin analgjetik, por ka dhënë veti antagonistike të morfinës. Ndikimi antagonistik zmadhohet duke shkuar nga etili kah propili, ku ndikimi maksimal vërehet nga ciklopropilmetil. N-alilnormorfina (nalorfin) ka qenë antagonist i parë, por me shumë efekte të pa dashura. Levalorfini, alil analog i levorfanolit, nalokson (N-alilnoroksimorfon) dhe naltreksoni (N-ciklopropil –noroksimorfon) janë tre antagonistë të cilët përdoren në terapi.

Naloksoni dhe naltreksoni (figura 3.3) janë antagonistë të pastër pa poseduar efekte të ngjashme me morfinën. Naloksoni përdoret për trajtimin e mbidozimit me narkotikë dhe te personat të varur pas periudhës së detoksifikimit.

Nuk posedon efekt analgjetik. Naltreksoni është analog i naloksonit me mekanizëm të njëjtë të ndikimit dhe indikacione. Antagonistët narkotik në mënyrë kompetitive lidhen për receptorët opioid me afinitet të më të madh sesa agonistët dhe i ndalojnë receptorët të përgjigjen në ndikimin e opiateve dhe endorfineve. Antagonistët të caktuar, në raste të caktuara janë faktikisht antagonistë të pjesërishëm të cilat shkaktojnë efekt me afinitet të lartë analgjetik opioid (për shembull, buprenorfin).

Kryesisht, efekti i nënshtrohet lidhjes së opoideve receptorë. Sintetizimi i tyre ka qenë e udhëhequr nga ideja që të zhvillohen antagonistët narkotik të cilët do ta trajtojnë varshmërinë nga heroina ashtu që me përdorim kontinuv do ti bllokojnë efektet euforike të shkaktuara nga heroina. Këto barëra kryesisht përdoren që ta pengojnë,

zvogëlojnë ose mënjanojnë shumë nga efektet ose efektet e pa dashura të analgjetikëve narkotik. Disa nga këto ndikime janë depresioni respirator, euforia, vjellja, analgjezia dhe hiperglikemija.

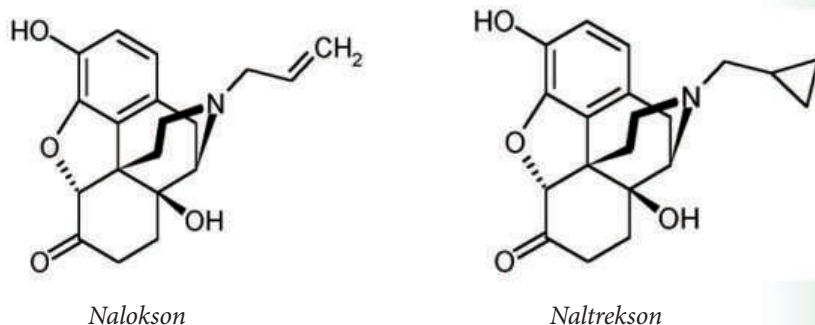


Figura 3.3

### MËSO MË SHUMË!

Kollitja është refleks i mbrojtur fiziologjik. Në shumë situata paraqitet nevoja nga përçarja e saj. Ndërmjet barërave të cilat përdoren për kontrollin e këtij simptomi janë ato të cilët ndikojnë në mënyrë depresive në qendrën për kollitje të a.sh.q supresorë të kollitjes ose antitusidikët me veprim qendrorë. Llogaritet se veprimi antitusidik tek antitusidikët të caktuar paraqitet edhe për shkak të veprimit bronkodilatatorë. Ndërmjet analgjetikëve narkotik të cilët ndikojnë edhe si antitusikë janë morfina, hidromorfina, kodeina, hidrokodoni, metadoni dhe levorfanoli. Antitusidikët narkotik janë noskapi, dekstrometorfan, benzonat dhe karbetapetan.

## Analgetikët anti inflamatorë

Barërat që marrin pjesë në këtë kategori sipas kimistëve të caktuar nuk duhet të quhen analgetikë sepse tregojnë ndikim shumë më të vogël analgetik nga analgetikët<sup>8</sup> narkotik. Këtë grup të barërave e karakterizojnë dy veti themelore: aktiviteti i ulët për dozën e dhënë e cila dukshëm nuk zmadhohet me zmadhimin e dozës, dhe mungesa e potencialit për formimin e varshmërisë.

Barërat të cilat marrin pjesë në këtë grup tregojnë efekte analgetike, antipiretike (e zmadhojnë temperaturën trupore) dhe efekt anti

<sup>8</sup> Fourneau e ka rekomanduar termin e analgetike që ta dallon këtë grup barërash nga grupi i narkotikëve ose të a.sh.q analgetikët të vërtetë.

inflatore përkatësisht i stimulojnë simptomat e etheve reumatike<sup>9</sup>, reumatik<sup>10</sup> dhe osteoartrit<sup>11</sup> (figura 3.4).



Shenjat për artritis reumatik



Osteoartrit i gjurit

Figura 3.4

### MËSO MË SHUMË!

Gjatë kohë tepria e këtyre sëmundjeve ka qenë e përbërë nga barërat kortikosteroidë të cilat tregojnë shumë efekte të pa dashura. Sot, barërat jo steroidë antiinflatore (НСАИЛи) janë ndër më të përdorurat, ndërsa nga ato aspirina. Nxitje e madhe në fushën e dizajnit të barërave për trajtimin e këtyre sëmundjeve kanë dhënë rezultate për rolin e prostaglandineve në procesin e ndezjeve. Shumica e barërave, për shembull, aspirina dhe indometacina, e ndalojnë sintezën e prostaglandineve dhe e inhibojnë konversionin e acidit arahidonik në prostaglandin E2 (PGE2). Për prostaglandinet dihet se shkaktojnë shtrëngim të enëve të gjakut dhe dhimbje.

Me formimin e prostaglandineve, rol të rëndësishëm kanë edhe enzimat ciklooksigenazt (COX), veçanërisht COX-1 dhe COX-2. Inhibimi i COX-1 e cila merr pjesë në formimin e prostaglandineve esenciale është shkak për paraqitjen e efekteve të pa dashura karakteristike për dhunë joselektive. COX-2 është kyçur në përgjigjen e disa përfundimeve proinflatore që mundëson deri në përgjigje infalamtore dhe dhimbje. Prandaj, është më mirë edhe barërat antiinflatore të cilat ndikojnë me këtë mekanizëm në mënyrë selektive ta bllokojnë enzimin COX-2.

<sup>9</sup> Sëmundja inflamator e cila paraqitet pas infeksionit me streptokoke. Manifestohet me zmadhim të temperaturës trupore, dhiumbje në nyje, sedimentacion i zmadhuar, humbje abdominale, gjakderdhje nga hunda.

<sup>10</sup> Artriti reumatik është sëmundje kronike ndezëse sistematike e cila mund të ndikojë në shumë inde dhe organe, por kryesisht qelizat sinoviale në nyje. Si pasojë e sëmundjes mund të vijë deri në paraqitjen e sëmundjeve tjera në shumë organe dhe inde (zemër dhe enë të gjakut, veshkë, mushkëri të bardha, mëlçi e zezë etj).

<sup>11</sup> Sëmundje degjenerative e cila kyç shkatërrim të nyjeve. Simptomat tregojnë dhimbje në nyje.

## Derivatet e acidit salicilik

Salicilatet e tregojnë efektin antipiretik ashtu që e zmadhojnë eliminimin e nxehtësisë nga trupi nëpërmjet të mobilizimit të ujit dhe hollimi gradual i gjakut. Kjo shkakton dilatacion të lëkurës dhe djer-sitje e cila paraqitet gjatë temperaturës normale të trupit. Llogaritet se salicilatet e arrijnë efektin nëpërmjet të mbajtjes së baraspeshës së ujit dhe zvogëlimit të ënjtjeve të cilat zakonisht paraqiten gjatë ndez-jeve në nyje. Roli i salicilateve, gjegjësisht aspirina si barë antitrom-botik është e paraqitur në kapitullin Barërat për terapi të sëmundjeve kardiovaskulare.

Nuk ka dyshim se aspirina dhe salicilate tjera mund të nxisin gjakderdhje gastrointestinale gjatë kontakteve direkte në mukozë, veçanërisht kur tek pacientet ka ulkus peptid.

### MËSO MË SHUMË!

Salicilatet lehtë absorbohen nga TGI, ku absorpcioni varet nga pH i mjedisit. Në mjedis acidik të pH sasia e absorpcionit është më i madh sepse absorbohen me di-fuzion pasiv molekulat e pajonizuar. Përdorimi i mjeteve të cilat e zmadhojnë pH e zvogëlon sasinë e absorpcionit, por e zmadhon shpejtësinë e absorpcionit sepse barra më shpejtë tretet në mjedis në të cilën disocon.

Derivatet e acidit salicilik kryesisht mund të ndahen në dy lloje:

- Lloji I salicilate të cilat fitohen me modifikimin e grupit COOH të acidit salicilik (estere, kripëra, amide)
- Lloji II salicilate të cilat fitohen me substituimin e grupit hidroksil të acidi salicilik.

Hidroliza e derivateve të Llojit I zhvillohet në zorrë, përderisa shumica nga Lloji II salicilate absorbohen të pandryshuara në qarkul-limin e gjakut.



Figura 3.5

*Salicilatet – Iloji I.* Alkil dhe aril esteret e acidit salicilik (figura 3.5) janë për përdorim të jashtëm. Shumica e tyre absorbohen mirë nëpërmjet të lëkurës. Efekti analgjetik është i rëndësishëm. Salicilatet inorganike kanë përdorim të brendshëm. Në këtë grup marrin pjesë: natrium salicilati (figura 3.5.), natrium tiosalicilate, magnezium salicilat, kolin salicilat etj. Shembuj për salole të pjesërrishme (kombinacion i komponentës toksike dhe jo toksike) janë etilsalicilati dhe metilsalicilati, përderisa fenilsalicilati është shembull për salol të vërtetë në të cilin edhe fenoli edhe acidi salicilik janë substanca toksike të kombinuara në ester që ngadalë hidrolizon në TGI dhe e liron komponentin aktiv. Në këtë mënyrë ndalohet veprimi koriziv mbi mukozën e lukthit.

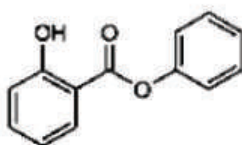


Figura 3.6. Salol

**Saloli** (Fenil salicilati) (figura 3.6) paraqet substancë e bardhë kristallore me erë dhe shije karakteristike. Nuk tretet në ujë, por tretet në tretës organik. Përdoret si antisptik gjatë infektiveve të traktit urinar dhe analgjetik. Si përdorim i jashtëm përdoret si filtër që të pengohen djegiet nga dielli.

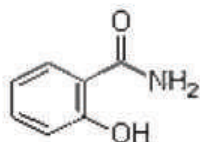


Figura 3.7. Salicilamidi

**Salicilamidi**, o-hidroksibenzamid, (figura 3.7) është pluhur i bardhë kristalorë, stabil në nxehtësi, dritë dhe lagështi. Dobët tretet në ujë, mirë edhe në ujë të nxehtë dhe tretës organik. Efekti i tij analgjetik dhe antipiretik është afër deri në atë të aspirinës. Për shkak se hidrolizon deri në acid salicilik, mund të përdoret si zëvendësim i salicilateve tek pacientët të cilët tregojnë ndjeshmëri ndaj salicilateve.

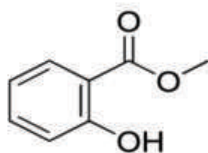


Figura 3.8. Metil salicilat



**Metil salicilati** (figura 3.8) është metil ester i acidit salicilik. Paraqet lëng i kthjellët, pa ngjyrë deri në ngjyrë të verdhë të zbehtë, me erë intenzive. I përdorur në lëkurë shkakton hiperemi (rrjedhja e zmadhuar e gjakut në lëkurë). Metilsalicilati ka ndikim iritues. Për shkak të ndikimit iritues përdoret për përdorim të jashtëm, lokale, si antineuralgjik, në formë të pomadave, xhel, tretje dhe spreje, për lyerje, masazh, lyerje e lëkurës në vendet e sëmura, gjatë sëmundjeve reumatike, malinje, lëndime traumatike muskulature dhe ngjashëm. Llogaritet se ndikimi kryesorë i metilsalicilatit është edhe iritimi dhe hiperemia e lëkurë në vendin e sëmurë, që shkakton ndjenjë të djegies, e mandej edhe zvogëlimi i dhimbjes.

*Salicilate - lloji II.* Aspirina (figura 3.5) është pluhur i bardhë kristalorë, dobët i tretshëm në ujë, i tretshëm në alkool, kloroform dhe eter. Stabil është në ajër të thatë, por në prani të lagështisë ngadalë hidrolizon deri në acid actik dhe salicilik. Aspirina nuk hidrolizon në kontakt me mjedis acidik të lukthit, hidrolizon diçka më shumë në intestumin e sipërm, por pjesa më e madhe absorbohet i pandryshuar. Për shkak se aspirina është jo stabil në medime ujore, në tretje ujore zbërthehet gati plotësisht në periudhë prej një jave. Përdoret në formë të tabletave, kapsulave ose pluhurave.

Aspirina përdoret si antipiretik, analgjetik dhe antireumatik. Kur përdoret në mënyrë lokale tregon ndikim të caktuar anestetik. Llogaritet se ndikimi analgjetik paraqitet për shkak të acidit acetilsalicilik të johidrolizuar. Doza prej 81 mg. Rekomandohet për individë me risk për paraqitjen e sëmundjeve kardiovaskulare. Dëshmitë tregojnë se kjo dozë e zvogëlon numrin e sulmeve të zemrës dhe sulmeve trombotike. Salicilatet tjera dhe Nsaili nuk tregojnë efekte të ngjashme. Nga efektet e pa dashura, përveç ndikimit ngacmues të mukozës, shpesh vërehen reaksione alergjike në formë të asmës dhe urtikaria edhe kur paraqiten ato janë dukshëm akute dhe vështirë mënjanohen.

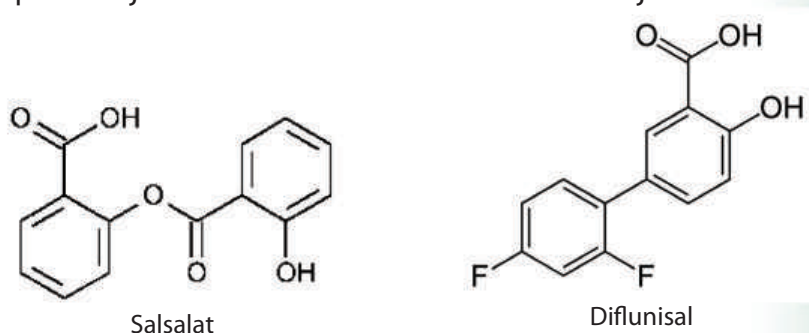


Figura 3.9.

Salicilateve të llojit II u takon edhe acidi salicilsalicilik, Salsalat (figura 3.9), lster i dy acideve salicilike deri ku hidrolizon pas apsorpcionit. Tani për tani dëshmitë thuan se posedon ndikim më të vogël ngacmues mbi lukthin sepse është relativisht i patretshëm në lukth dhe nuk absorbohet derisa nuk vjen në intestumin e sipërm. Bara diflunisal (figura 3.9), po ashtu, merr pjesë në këtë grup. Dëshmitë thuan se posedon dy herë afinitet më të lartë analgjetik dhe dy herë kohëzgjatje më të gjatë të ndikimit nga aspirina.

## Acidet N-arilantranile

Produkt i hulumtimeve pas analgjetikëve narkotik janë derivatet N-arilantranile. Këto barëra janë, para së gjithash, barëra antiinflamatore jo steroide, ndërsa disa nga ato posedojnë edhe veti analgjetike. Në këtë grup marrin pjesë acidi mefenaminik (figura 3.10) dhe meklofenamat.

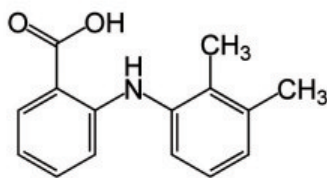


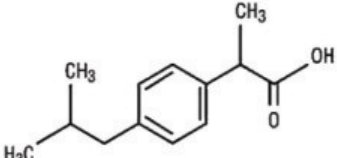
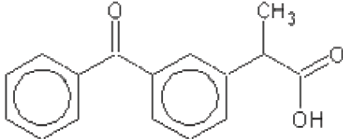
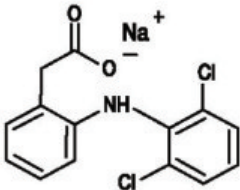
Figura 3.10. Acidi mefenaminik

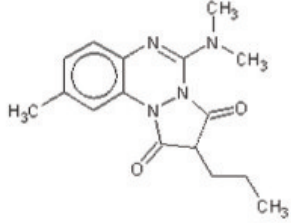
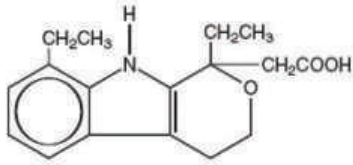
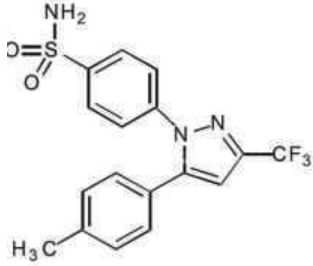
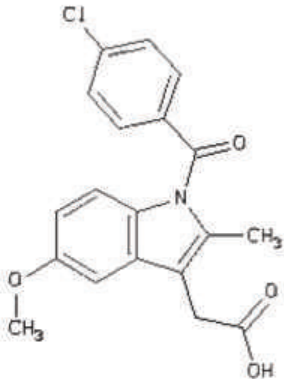
Acidi mefenaminik, acidi N-2,3-ksililantranile, paraqet pluhur i bardhë kristalorë, i patretshëm në ujë dhe pak i tretshëm në alkol. Ndikimi analgjetik lidhet me aftësinë që ta bllokon enzimën prostaglandin sintezën përgjegjëse për sintezën e prostaglandineve. Në doza përkatëse tregon efekt më të madh nga aspirina. Efekti ngacmues mbi mukozën është më pak e shprehur nga ajo e aspirinës. Për shkak të mundësisë të shkakton hollimit të gjakut nuk rekomandohet përdorimi më gjatë se 7 ditë.

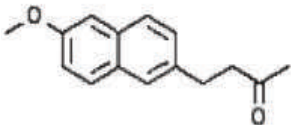
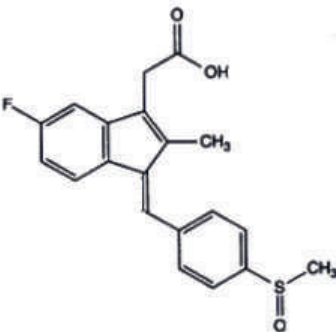
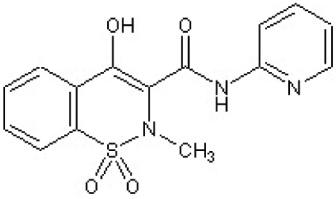
## Derivatet e acidit arilactik

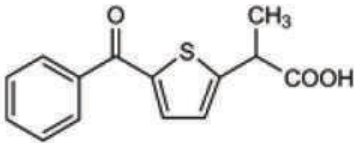
Ky grup barërash tregon ndikim antiinflamatorë, antipiretik dhe analgjetik. Si përfaqësues janë indometacina, sulindak, tolmetin, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, diklofenak, aceklofenak, acemetacin, nabumeton, ketorolak, etodolak, oksaprozin, piroksikam, meloksikam, celakoksib, rofekoksib dhe valdekoksib (tabela 3.2).

**Tabela 3.2** *Derivate të acidit arilacetik*

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Ibuprofen		<p>Derivat i acidit arilacetik. Bllikator jo selektiv i enzimës ciklooksigenaza (COX). Përdoret gjatë dhimbjeve dhe ndezjeve tek sëmundjet reumatike dhe sëmundjet tjera muskulo-skeletore, për trajtimin e dhimbjes së butë deri në atë mesatare, si analgezë postoperative, migrenë, temperatura e zmadhuar e trupit. Përdoret në mënyrë orale në formë të tretjes, drazhe dhe tableta.</p>
Ketoprofen		<p>Derivat i acidit arilacetik.. Pluhur i bardhë kristalorë, dobët i tretshëm në ujë, i tretshëm në alkool. Shpejtë absorbohet pas përdorimit oral dhe ka efekt të shkurtër të ndikimit. Ndikon si analgetik, antipiretik dhe antiinflamator. Llogaritet se është bllikator joselektiv i COX dhe bllikator i ndikimit të bradikininës. E inhibon lëvizjen e neutrofilëve dhe e stabilizon membranën lizosome me çka e zvogëlon intensitetin dhe zgjerimin e procesit inflamator. Tregon edhe efekt të fortë antiagregatik në trombocitet. Ka efekte më pak të pa dashura dhe prandaj në vendet e shumta jepet pa recetë. Përdoret në mënyrë orale, rekatale dhe parenterale. Ndikim të njëjtë, mekanizëm të ndikimit dhe indikacionet për përdorim posedojnë fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, naproksen.</p>
Diklofenak (natrium dhe kalium)		<p>Derivat i acidit aminofenil acetik. Bllikator joselektiv i COX. Përdoret për trajtim të shkurtër he të gjatë të artritit reumatid, osteoartrit. Kripa e kaliumit, e cila ndikon shpejtë, përdoret për trajtimin e dhimbjes akute. Përdoret edhe gjatë sulmit akut të gishtit, dhimbjeve postoperative dhe shkatërrime tjera muskuloskeletore.</p>

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Azopropazon		<p>Derivat i pirazolit. Bllikator joselektiv i COX i cili tregon ndikim analgetik dhe antiinflamatorë. Përdoret tek rastet me artrit reumatik kur NSAIL dhe të tjerat nuk tregojnë efekt.</p>
Etodolak		<p>Derivat i acidit piranon-dolacetik. Përdoret për trajtim të shkurtër dhe të gjatë të dhimbjeve dhe osteoartriti. Ndikojnë si analgetikë, antipiretikë dhe antiinflamatorë. Llogaritet se është inhibitor selektiv i COX-2.</p>
Celekoksib		<p>Ndikon si analgetik, antipiretik dhe antiinflamatorë. Inhibitor selektiv i COX-2. Përdoret gjatë dhimbjes dhe ndezjeve tek osteoartriti, artritis reumatik dhe sulmit në artritis gijit. Ndikim të njëjtë, mekanizëm të ndikimit dhe indikacione për përdorimin posedon etorikoksibi.</p>
Indometacin		<p>Derivat i acidit acetik. Paraqet pluhur i verdhë kristalorë i tretshëm në aceton dhe etnol, por i patretshëm në ujë. Jostabil është në tretje alkale dhe në dritë të diellit. Ndikon si analgetik, antipiretik dhe antiinflamatorë. Bllikator joselektiv i COX. Përdoret gjatë artritis reumatik dhe osteoartritis dhe në sasi të vogël gjatë gijit. Efekte më të shpeshtë të pa dashura janë kokë dhimbja dhe dëmtimi i lukthit, ulceracioni peptik, prishja e gjakut. Janë vërejtur edhe raste vdekjeprurëse. Efektet e pa dashura varen nga doza. Rekomandohet tek pacientët të cilët nuk mundën ta tolerojnë aspirinën. Ndikim të njëjtë, mekanizëm ndikimi dhe indikacione për përdorim posedon acetacina, ester i indometacinës dhe acidit glikolik.</p>

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Nabumeton		<p>Derivat i acidit acetik. Ndikimi dhe përdorimi si edhe përfaqësuesit të tjerë të këtij grupi. Bllikator selektiv dominant i COX-2.</p>
Sulindak		<p>Derivat i acidit acetik.. Ndikimi është i njëjtë si edhe përfaqësuesit të tjerë. Sundlak sulfidi ndikon si bllikator joselektiv i COX, përderisa forma sulfokside është probarë e cila me reduktim aktivizohet në barë aktive sulfure. Barra e modelon edhe bartjen e dhimbjes dhe receptorët e dhimbjes. Përdoret gjatë dhimbjes dhe ndezjeve të sëmundjet reumatike, tek dëmtimet tjera muskulo-skeletore dhe gjatë gihit akut. Ndikim të njëjtë, mekanizëm të ndikimit dhe indikacione për përdorim posedojnë tenoksikami.</p>
Piroksikam		<p>Derivat i acidit enolinik. Efekti analgjetik paraqitet për shkak të inhibimit të sintezës së prostaglandineve, por edhe në ndikimin mbi bartjen e dhimbjes dhe receptorëve të dhimbjes. Është bllikator joselektiv dominant i COX. Ndikon si antipiretik dhe antiinflamator. Përdoret për gjendje të njëjta dhe sëmundje si edhe përfaqësuesit të tjerë të këtij grupi. Ndikim të njëjtë, mekanizëm të ndikimit dhe indikacione për përdorim posedojnë lornoksikami.</p>

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Acidi Tiaprofenik		Blokkator i sintezës së prostaglandineve, antagonist i prostaglandineve (lidhet për vendet e tyre reeptore) dhe blokkator i ndikimit të bradikininës. Përdoret gjatë dhimbjes dhe ndezjeve të sëmundjet reumatike dhe dëmtimeve tjera muskuloskeletore.

## Derivatet e anilinës dhe *p*-aminofenol

Përdorimi i këtyre derivateve i nënshtrohet zbulimit se anilina dhe acetanilidi kanë veti të forta antipiretike. Derivatet analgjettike tregojnë ndikim antiinflamatorë shumë të vogël ose nuk tregojnë. Ndikojnë në qendrën termo rregulatore në hipotalamus ose në termoreceptorët periferik.

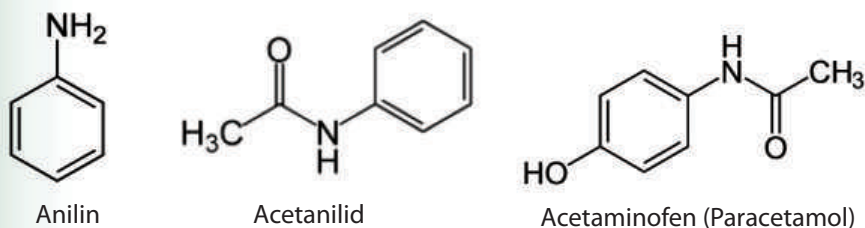


Figura 3.11.

Janë bërë varg modifikimesh me strukturë të anilinës (figura 3.11) ndërmjet të cilave edhe acilimi deri në acetanilid (figura 3.11) që të fitohen antipiretikë më të sigurt dhe/ose analgjettikë. Modifikimi i parë i suksesshëm ka qenë acilimi i amino grupit deri N-acetil-*p*-aminofenol (acetaminofen, paracetamol). Modifikacion tjetër ka qenë esterifikimi i grupit fenol dhe fitimi i anizidin dhe fenitidin, metil dhe etil etere, përkatëse. Përgjegjëse për ndikimin antipiretik tek këto komponime është grupi i lirë amin, e cila njëkohësisht është përgjegjëse për efektin e padashur, formimin e methemoglobinës e cila nuk e përçon oksigjenin në gjak, efekt i padashur e cila quhet methemoglobinia toksike. Ky efekt e ka kushtëzuar përgatitjen e alkil etereve të N-acetil-*p*-aminofenolit nga i cili etil eteri i njohur si fenacetin ka qenë më i miri. Nga të gjithë këto barëra sot në përdorim është acetaminofeni (paracetamoli).

Acetaminofeni (paracetamoli)(figura 3.11) është pluhur i bardhë kristalorë, me shije të dobët të idhët, pak tretet në ujë dhe eter, ndërsa më mirë në ujë të nxehtë, alkool dhe hidrosid natriumi. Posedojnë efek-

te analgjetike dhe antipiretike që i tregojnë nëpërmjet të inhibimit të COX. Ndikimi antipiretik realizohet nëpërmjet të ndikimit mbi qendrën për termorregullacion në hipotalamusin, që mundëson deri në vazodilatacion periferik, rrjedhje e zmadhuar e gjakut nëpër lëkurë, djersitje dhe zvogëlimi i temperaturës trupore. Përdoret në formë të tabletave, suspensioneve, supozitorieve. Shpesh përdoret gjatë temperaturës së zmadhuar trupore tek fëmijët. Gjatë përdorimit duhet të kihet kujdes që të mos tejkalohen dozat e rekomanduara sepse ekziston rrezik deri tek paraqitja e efekteve toksike në mëlçinë e zezë.

### Derivatet e pirazonit dhe pirazolidindion



Figura 3.12.

Ato janë komponime me dy atome azoti dhe tre atome karboni në unazë me atome fqinje azotike, strukturë e njohur si pirazol. Produktet reduktuese janë pirazolin dhe pirazolidin (figura 3.12). Shumica e barëve janë derivate të 5-pirazolon, ndërsa disa të 3,5-pirazolidindionit. Përfaqësues të këtij grupi janë antipirin, fenilbutazon, propifenazon dhe metamizol. Fenilbutazon përdoret për trajtimin e shumë formave të artritetit ku ndikon si analgjetik dhe antiinflamator. Përdoren me përbërje të preparateve të kombinuara me ndikim analgjetik.

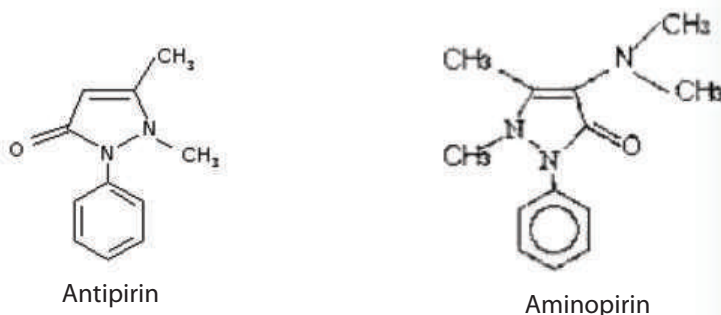


Figura 3.13.

**Antipirina** (Fenazoni) (figura 3.13) tregon ndikim paralizant mbi sensorët dhe nervat motorike që shkakton ndikim anestetik dhe vazokonstriktiv, por tregon edhe efekt antiseptik, çdo zmadhim të



temperaturës trupore shpejtë e zvogëlon sigurisht duke ndikuar në qendrën termo rregullatore në sistemin nervor. Tregon efekt antiinflamator më të madh nga aspirina, fenilbutazonit dhe indometacinës. E zvogëlon ndjenjën për dhimbje pa i ndryshuar funksionet qendrore dhe motorike që është e ndryshme nga efekti i morfinës. Po ashtu tregon edhe varg efekte të pa dashura simptomatike (cijanoza, ulja e temperaturës trupore, duar të ftohtë dhe thembra të nxehta, djersitje dhe shumë të tjera). Më së shpeshti përdoret për përdorim të jashtëm si komponentë përbërëse e preparateve me ndikim antineuralgjik.

**Aminopirina** (aminofenazon) (figura 3.13) është analgjetik me ndikim analgjetik dhe antiinflamatorë.

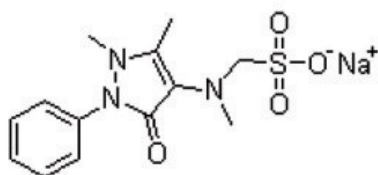


Figura 3.14. Metamizol

**Metamizoli** (figura 3.14) është aminopiran sulfonat. Poseidon ndikim dominant analgetik, antipiretik dhe ndikim të dobët antiinflamatorë. Përdoret gjatë dhimbjeve të lehta deri në mesatarisht të rënda, artrit reumatik, mijalgi dhe kokëdhimbje.

### MËSO MË SHUMË!

Në terapinë e sëmundjeve reumatike përdoren edhe varg barëra tjera ndërmjet cilave vijojnë:

- supresorë të proceseve reumatike (ari, penicilina, hidrosiklorokin dhe klorokin, sulfasalazin, metotreksat dhe azatioprin), të njohura edhe si barëra antireumatike të cilat e modifikojnë sëmundjen,
- imunosupresorë (azatioprin, ciklosporin, metotreksat), dhe
- kortikosteroide (deksametazon, betamtazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon, triamcinolon etj.) të cilat përdoren në mënyrë sistematike dhe lokale.

Barërat antiinflamatore të cilat e manifestojnë dhimbjen, të njohura si barëra të rendit të dytë, nuk shkaktojnë efekt terapeutik ndërmjetësues. Për manifestimin e plotë të efektit të tyre janë të nevojshme 4-6 muaj. Këto barëra mundin ti përmirësojnë simptomat dhe shenjat e ndezeve të nyjeve dhe ta anulojnë erozionin e nyjeve. Barërat imunosupresive për trajtimin e proceseve reumatike përdoren për shkak të vetive të tyre që ta zvogëlojnë nevojën nga terapia toksike kortikosteroide tek pacientët tek të cilët janë të nevojshëm doza të larta të kortikosteroideve për manifestimin e efektit antireumatik. Më së shpeshti krijojnë bllokimin e reaksioneve qelizore imune me çka e ndalojnë zhvillimin e proceseve inflamatore.

Mjekimi me kortikosteroide është rezervuar për indikacione specifike kur barërat tjera antiinflamatorë nuk janë të suksesshme. Këto barëra mund të shkaktojnë shumë efekte të pa dashura. Injeksionet lokale kortikosteroide sigurojnë efekt lokal antiinflamatorë. Te ndezjet e nyjeve përdoren direkt në nyje që të tejkalohet dhimbja, të zmadhohet lëvizshmëria e nyjës dhe të zvogëlohet mundësia për deformimin e një ose më shumë nyjeve. Efektet e pa dashura sistematike janë të shumta dhe janë metabolikisht/endokrine, kardiovaskulare, gastrointestinale, psikogjenë, efektet e pa dashura të lëkurës, muskujt dhe ekstremitetet. Ndërprerja e menjëhershme e terapisë kronike duhet të largohet.

---

### **TË MBAHET MEND!**

- Analgjetik është barë e cila e mënjanon ndjenjën e dhimbjes pa të jetë e humbur vetëdija. Për trajtimin e dhimbjes përdoren tre grupe theme-lore të barërave: analgjetikët opioid, barërat jo steroide antiinflamatorë dhe derivate të p-aminofenolit.
  - Analgjetikët opioid përdoren gjatë dhimbjeve mesatare deri në ato të rënda. Në këtë grup marrin pjesë: morfina dhe komponimet e ngjashme dhe antagonistët narkotik.
  - Analgjetikët antiinflamatorë janë barëra të cilat tregojnë efekt analgjetik, antipiretik dhe antiinflamatorë.
  - Grupin e analgjetikëve antiinflamatorë e përbëjnë: derivatet e acidit salicilik (lloji I dhe II), derivatet e acidit N-arilantranil, derivat i acidit arilacetik, derivate të anilinës dhe p-aminofenol, derivat i pirazonit dhe pirazolidinedionit.
  - Salicilatet e llojit I fitohen me modifikimin e grupit COOH të acidit salicilik.
  - Salicilatet e llojit II fitohen me substituimin e grupit hidroksil nga acidi salicilik.
  - Aspirina është salicilat i llojit II e cila përdoret si antipiretik, analgjetik dhe antireumatik.
  - Grupi i derivate të acideve N-arilantranile e përbëjnë acidi mefenaminik dhe meklofenamat.
  - Derivatet e acidit arilacetik janë indometacina, sundilak, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, diklofenak, nabumeton, ketorolak, etodolak, piroksikam, celakoksib, rofekoksib etj.
  - Acetaminofeni (paracetamol) është derivat i anilinës dhe p-aminofenolit.
  - Grupi derivateve të pirazonit dhe pirazolidinedionit e përbëjnë antipirin, fenilbutazon, metamizol.
-

## Pyetje

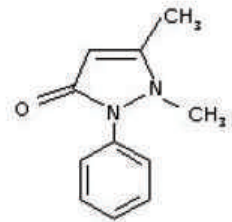
1. Analgjetik është:
2. Dhimbja klasifikohet në lloje që vijnë:
3. Për trajtimin e dhimbjeve përdoren këto grupe të barërave:
4. Të gjithë analgjetikët me strukturë morfine posedojnë karakteristika të përbashkëta përgjegjëse për ndikim analgjetik:
5. Për përputhjen optimale me receptorët analgjetiku opioid duhet të ketë:
6. Receptorët për efekte specifike të morfinës janë:
7. Grupin e analgjetikëve opioid e përbëjnë:
8. Efekti analgjetik i antagonistëve narkotik i nënshtrohet:
9. Në grupin e antagonistëve narkotik marrin pjesë:
10. Analgjetikët antiinflamatorë tregojnë:
11. Grupi i analgjetikëve antiinflamatorë e përbëjnë:
12. Derivatet e grupit salicilik të llojit I i posedojnë këto karakteristika strukturale:
13. Derivatet e grupit salicilik të llojit II i posedojnë këto karakteristika strukturale:
14. Shëno karakteristikat themelore të aspirinës!
15. Salsali është:
16. Grupi i derivateve të acidit N-arilantranile e përbëjnë:
17. Derivatet e acidit arilacetik janë:
18. Shënoni karakteristikat themelore të acetaminofenit!
19. Grupi i derivateve të pirazolonit dhe pirazolidinedionit e përbëjnë:

## Kuiz:

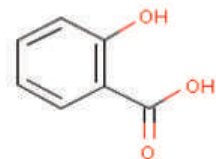
1. Cila nga substancave shëruese është analgetik opioid?
  - a. klorur morfina
  - b. klorur amoniumi
  - c. sulfat atropinë
  - ç. klorur prokaini
2. Gjatë zmadhimit të temperaturës trupore do ta rekomandojmë
  - a. prokainamidi
  - b. paracetamoli
  - c. propranolol
3. Që të tejkalohen simptomat apstinenciale tek të varurit nga heroina përdoret
  - a. metilsalicilat
  - b. metadon
  - c. metanol
  - ç. mentol
4. Paracetamoli është derivat i
  - a. pirazon
  - b. paraaminofenol
  - c. acidi salicilik
  - ç. fenazon
5. Kodein fosfati përdoret si
  - a. antiaritmik
  - b. antituit
  - c. vazodilatator
  - ç. anestetik lokal
6. Rp/Tabl. Paracetamolium  
Duhet të jepet:
  - a. metamizol
  - b. ibuprofen
  - c. aspirinë
  - ç. acetaminofen
7. Sipas ndikimit, fenilsalicilati është
  - a. antiaritmik
  - b. kardiotonik
  - c. vazodilatatorë
  - ç. analgjetik

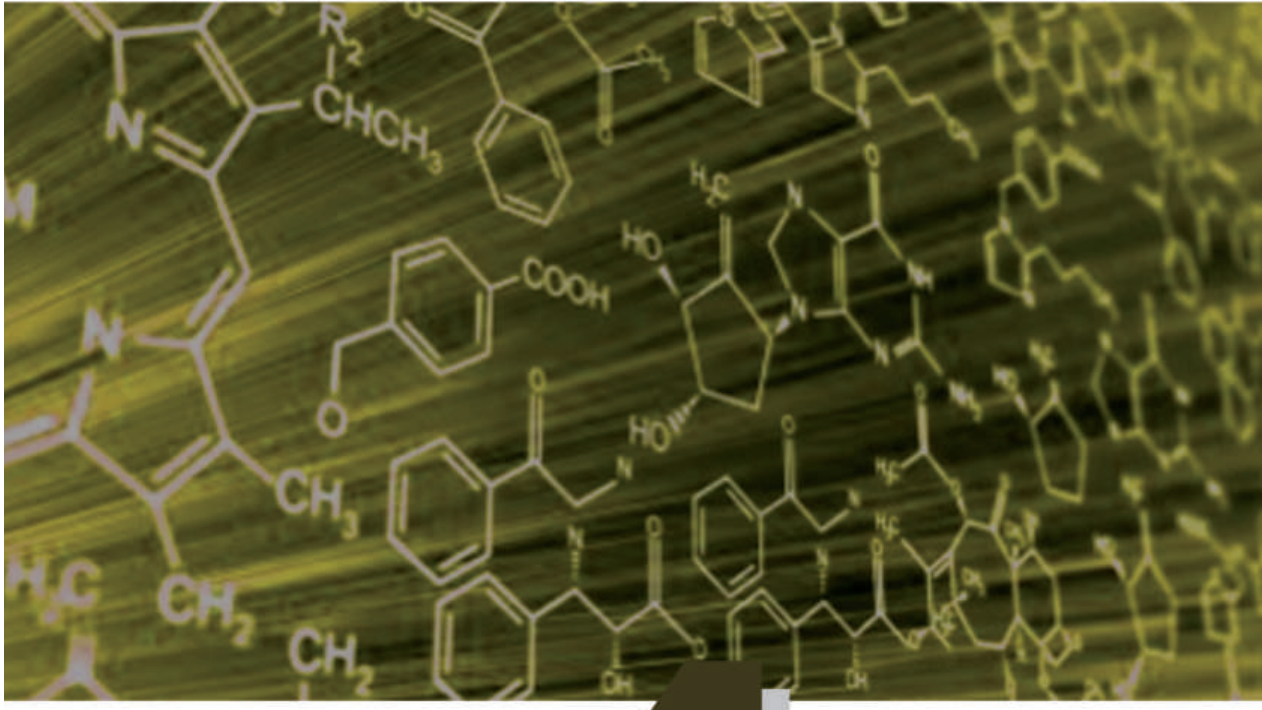
8. Antipirina më së shpeshti përdoret në mënyrë
  - a. orale
  - b. parenterale
  - c. përdorim të jashtëm
  
9. Acidi acetilsalicilik është
  - a. antiaritmik
  - b. antipiretik
  - c. antitusik
  - ç. anestetik lokal
  
10. Ibuprofeni përdoret si
  - a. antireumatik
  - b. antiasmatik
  - c. antitusik
  - ç. diuretik
  
11. Në përbërjen e ndonjë preparati që përdoret në formë të pomadës merr pjesë metilsalicilati. Sipas përbërjes ndikimi i preparatit është
  - a. antineuralgjik
  - b. antacid
  - c. antibakterijal
  - ç. antipiretike

12. Me formulën që vijon është e paraqitur struktura e
  - a. ibuprofenit
  - b. acidi acetilsalicilik
  - c. antipirin
  - ç. aminopirin



13. Me formulën që vijon është e paraqitur struktura e
  - a. sulindak
  - b. acidit acetilsalicilik
  - c. anilin
  - ç. aminopirin





# 4

**BARËRAT TË CILAT  
PËRDOREN PËR  
TRAJTIMIN E SISTEMIT  
NERVORË QENDRORË**

## BARËRAT TË CILAT PËRDOREN PËR TRAJTIMIN E SISTEMIT NERVOR QENDRORË

### Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë depressive në sistemin nervor qendrorë

Depresioni i aktivitetit neuronik të sistemit nervor qendror (SNQ), në tru dhe në boshtin kurrizorë, është karakteristikë e përbashkët e këtyre grupe të barërave: anksiolitikët, hipnotikët sedativ, anestetikët të përgjithshëm, antikonvulzivët dhe antipsikotikët (tabela 4.1).

*Tabela 4.1. Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë depressive në SNQ*

Anksiolitikët	Barërat të cilat përdoren për trajtimin e dëmtimeve të cilat manifestohen me frikë të tepërt dhe jo përkatës (gjendje stresuese pas traumës, frikë të përgjithshme, gjendje panik, fobi sociale, gjendje mentale të ndryshme me simptome të frikës, neurozës).
Hipnotikët sedativ	Substancat psikotrope të cilat e zvogëlojnë vetëdijen dhe shkaktojnë gjumë. Përdoren për lloje të ndryshme të pagjumësive.
Anestetikët të përgjithshëm	Barërat të cilat përdoren për humbjen e vetëdijes dhe ndjenjës për dhimbje gjatë intervenimeve kirurgjike.
Antikonvulzivët	Barërat të cilat përdoren që të pengohen ose zvogëlohen aktiviteti elektrik i lartë në neuronet e trurit, që është karakteristikë e epilepsisë.
Antipsikotikët	Barërat të cilat përdoren për trajtimin e dëmtimeve të mendimeve, si për shembull skizofrenisë.



## Anksilotikët, komponimet sedative dhe hipnotike

Këto barëra përdoren gjatë llojeve të ndryshme të frikës, pagjumësisë, si anestezion, gjatë shtangimit muskolorë ose forma të ndryshme të konvulzioneve<sup>12</sup> dhe për mjekimin e alkoolizmit dhe varshmërisë. Në këtë kapitull do të jenë të paraqitura derivatet e benzodiazepineve dhe disa komponime të tjera. Përveç këtyre komponimeve, anksiolitike, sedative ose ndikim hipnotik tregojnë edhe barëra të tjera të cilat marrin pjesë në grupe të tjera farmakologjike, si për shembull -antihistaminikët, antiadrenergjikët, barërat antipsikotike dhe antikonvulzive.

### Benzodiazepine

*Mekanizëm i ndikimit:* këto barëra lidhen për vende lidhëse specifike të receptorëve të acidit<sup>13</sup> gama-aminobuterike (GABA<sub>A</sub>) dhe kryesisht janë modulatorë pozitiv përkatësisht i nxisin veprimet e tyre pozitive. Këto receptorë paraqesin kanale klorure jonike të cilat hapen ose mbyllen për bartjen selektive të joneve klorure pas lidhjes së barrës specifike për vendin receptorë. Tani për tani janë zbuluar 16 receptorë të ndryshëm GABA<sub>A</sub>, gjatë së cilës përbërja e tyre polipeptide është në shkallë të madhe përgjegjëse për veprimin e benzodiazepineve dhe barëra tjera të cilat lidhen për këto receptorë.

---

### MËSO MË SHUMË!

GABA<sub>A</sub> receptorët janë të përbëra nga 5 subnjësi polipeptide dhe çdonjëra njësi polipeptide posedon pjesë ekstracelulare N- dhe C-terminale. Vendi receptorë i lidhjes së benzodiazepineve është pjesa N-terminale ekstracelulare e a subnjësive të GABA<sub>A</sub> receptorëve. Kur benzodiazepinet lidhen për α1 subnjësitë, paraqitet efekt sedativ dhe hipnotik dhe në sasi më të vogël efekt antikonvulziv. Lidhja për α2 subnjësitë rezulton me efekt anksiolitik, përderisa lidhja për α3 dhe α5 subnjësive rezulton me efekte tjera. Shumë komponime me strukturë të ngjashme me benzodiazepinët (flavonoide neuroaktive, imidazopiridine dhe pirazolopirimidine) ndikojnë ngjashëm

---

<sup>12</sup> Konvulzion është gjendje mjeksore ku muskujt shtrëngohen dhe lëshohen papandehur, gjatë së cilës kjo përsëritet, që rezulton me dridhjen e trupit.

<sup>13</sup> GABA është njëri nga inhibituësit kryesor neurotransmiter në CNS i cili e rregullon eksctabilitetin të neuroneve dhe tonusit muskolor e inibon ekscitimin tejmasë) duke u lidur për receptorët specifik në membranën plazmode. Interaksioni me receptorët (GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>) shkakton hapjen të kanaleve jonike, hyrjen e Cl në qelizat dhe të daljes së K<sup>+</sup> nga qelizat.

me benzodiazepinet duke u lidhur për subnjësitë specifike të  $GABA_A$  receptorëve. Shumica e benzodiazepineve më të vjetra janë modulatorë pozitivë dhe barëra joselektive (lidhen për më shumë se një lloj i subnjësive të  $GABA_A$  receptorëve). Benzodiazepinet më të reja janë selektive dhe posedojnë pjesë nga spektri i ndikimeve të benzodiazepineve.

Raporti strukturë-aktivitet: struktura themelore e benzodiazepineve është bërthama benzodiazepine (unaza aromatike e benzenit i bashkuar me unazë azepine) (figura 4.1). Për veprim janë të domosdoshme janë: substituenti elektronegativ në pozitën 7 (për shembull, Cl), pozitën 6, 8 dhe 9 nuk duhet të jenë të substitiuara, përderisa grupi fenil në pozitën 5 e përmirëson aktivitetin. Prezenca (për shembull, tek oksazepam) ose mungesa e grupit hidrosil në pozitën 3 e përcakton kohëzgjatjen e veprimit të barrës. Komponimi pa grupin 3-OH zakonisht kanë kohëzgjatje më të gjatë të ndikimit. Komponimet të cilat kanë unazë të kondensuar triazole (triazolam, alpazolam, midazolam) i posedojnë efektet e njëjta, ku veprimi i tyre nuk është i kushtëzuar nga substituenti elektronegativ në pozitën 7.

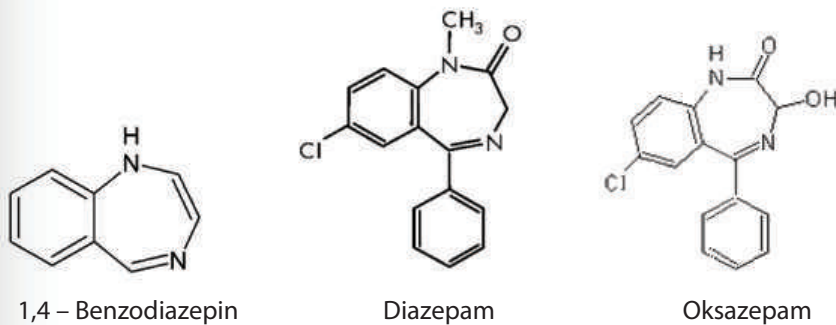


Figura 4.1.

Veti biofarmaceutike: mirë absorbohen nga TGI, ku ato me grup 3-OH, më polare, absorbojnë më ngadalë. Zakonisht lidhen në përqindje të lartë për proteine plazmatike dhe me efikasitet distribuohet në tru. Komponimet më jo polare lidhen dhe distribuohen në përqindje më të madhe. Sipas gjysmë periudhës së eliminimit benzodiazepinet janë të ndarë në tre grupe: me gjysmë periudhë të gjatë (më e gjatë se 24 orë), me gjysmë periudhë (prej 5-24 orësh) dhe me ndikim ultra të shkurtër (veprim më të shkurtër se 5 orë). Shumica e benzodiazepineve metabolizohen deri në metabolitë<sup>14</sup> aktivë.

<sup>14</sup> Metabolit aktiv është metabolit që l posedon vetitë e njëjta si dhe barën e tij „prind“.

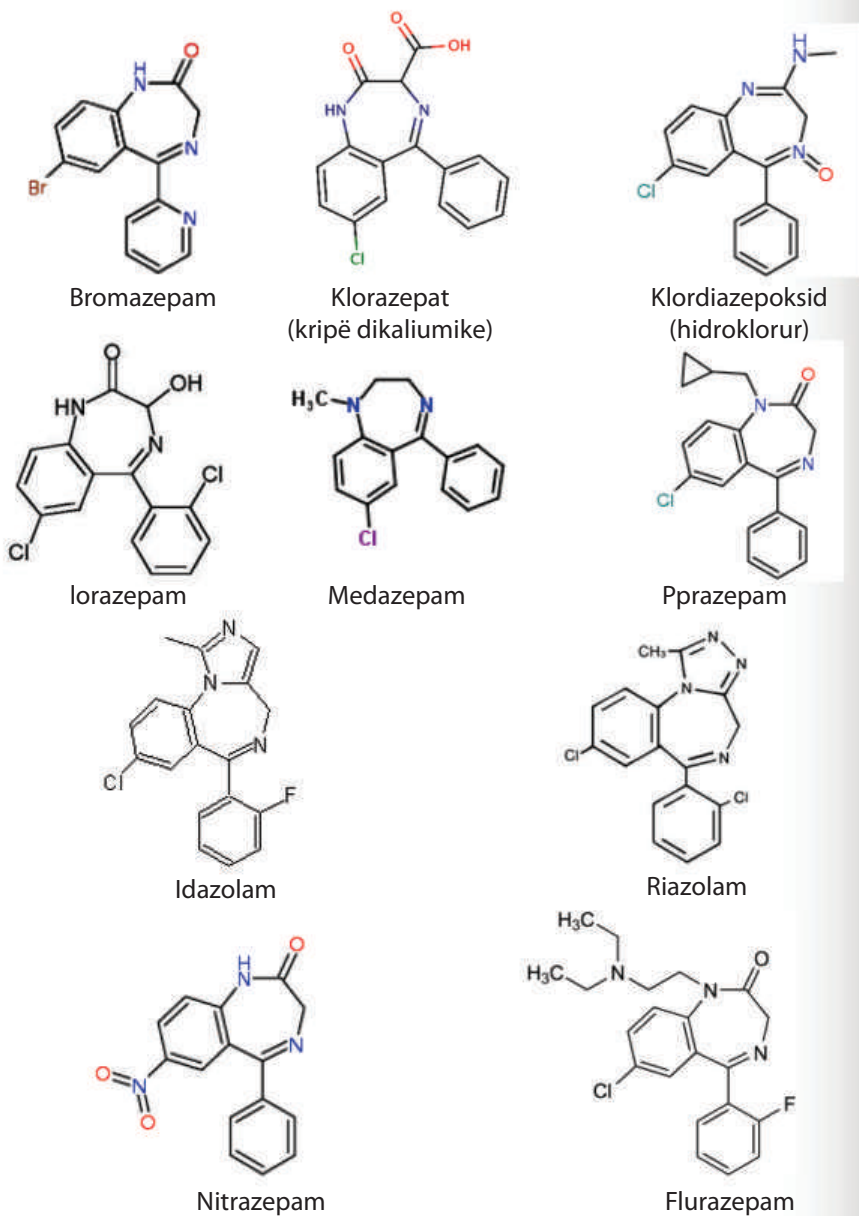


Figura 4.2

Ndikimi: të gjithë benzodiazepine posedojnë ndikim anksiolitike, sedative ose hipnotike, i relaksojnë muskujt (veprim miorelaksant), veprim antikonvulziv dhe shkaktojnë mungesë të shkurtër të kujtesës. Përdorimi i gjatë i benzodiazepieneve shkaktojnë varshmëri fizike dhe tolerancë. Pas ndërprerjes ose zvogëlimit të dozës para-

qiten simptome apstinenciale dhe sindromë i ndërprerjes së menjëhershme (pas ndërprerjes së menjëhershme të terapisë më të gjatë) të cilat karakterizohen me kthim të sërishëm të gjithë simptomave psikike që pacienti i ka ndërprerë para se të fillon me terapinë. Për shkak të tolerancës dhe varshmërisë nuk rekomandohet të përdoren më shumë se 4 muaj. Përdoren në mënyrë orale, parenterale (rrallë intramuskulare, ndërsa intravenoze kur trajtohet statusi epileptik). Doza jepet sipas moshës, poltit, gjendja fizike dhe psikike e pacientit, terapia tjetër që ai /ajo e pranon, vetitë farmakologjike të barrës, fotografia klinike dhe qëllimi terapeutik.

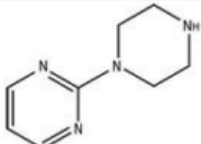
Ndikime të pa dashura: relativisht mirë pranohet, por në doza të larta mund të shkaktojnë gjumë një kohë më të gjatë, zgjerim ose zvogëlim i bebes së syrit, zvogëlimi i temperaturës, hutuarrit, zvogëlim i refleksëve, rënia e shtypjes së gjakut, insuficienca respiratore. Efekt më të rëndë i pa dashur është ndalja e zemrës dhe koma. Doza është mjaftë e lartë dhe risku deri në vdekje është shumë i vogël. Këto barëra nuk guxojnë ti përdorin pacientët kur vozisin automjete.

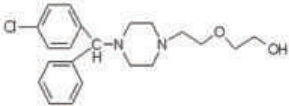
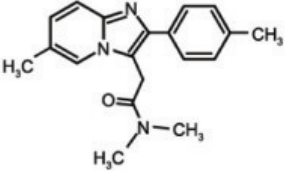
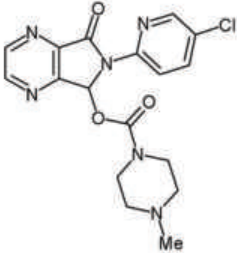
Në këtë grup marrin pjesë këto barëra: klordiazepoksid, diazepam, oksazepam, medazepam, nitrazepam, klorazepam, prazepam, lorazepam, halazepam, temazepam, flurazepam, bromazepam, alprazolam, midazolam, triazolam (figura 4.1 dhe 4.2).

## Anksiolitikët dhe hipnotikët jobenzodiazepine

Edhe nga nga aspekti historik dhe klinik, anksiolitikët dhe hipnotikët jo benzodiazepine ndahen në klasike dhe nga gjenerata e re. Nga anksiolitikët sot përdoren vetëm buspironi, hidroksizin dhe meproamat (të shihet më poshtë!). Hipnotikët e gjeneratës së re u konkurrojnë benzodiazepineve në raport të asaj që nuk shkaktojnë varshmëri. Ndërmjet hipnotikëve më të reja janë derivatet e ciklopirloni (zoplikon) dh të imidazopiridinet (zolpidem) (tabela 4.2).

**Tabela 4.2** *Komponimet jo benodiazepine me ndikim anksiolitik dhe hipnotik*

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Buspiron		Anksiolitik. Derivat i azapironit. Ndikon ashtu që i inhibon receptorët serotoninik 5-HT1A (të shikohet tema Antipsikotikët!), por nuk ndikon në GABA <sub>A</sub> receptorët. Përdoret gjatë gjendje

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
		ve shksioze nga prejdardhja e ndryshme, veçanërisht tek personat të cilët tregojnë varshmëri nga benzodiazepinet.
Hidroksazin		<b>Anksiolitik.</b> Përfaqësues i hidrazineve. Përdoret për trajtimin e gjendjeve anksioze nga prejdardhja e ndryshme, si sedativ në paramedikacionin para anestezisë së përgjithshme. Supozohet se kryen suspenzion të aktivitetit të rajoneve të caktuara subkortikale në SNQ. Posedon veti adrenolitike, antihistamikedhe kinolitike. Veçanërisht është i përdorshëm për pacientët të cilët kanë varshmëri në benzodiazepine ose po janë alergjike në to.
Zolpidem		<b>Hipnotik.</b> Derivat i imidazopiridin. Ndikim hipnotik paraqitet për shkak të lidhjes selektive për vendin lidhës benzodiazepine. Ndikon shpejtë dhe nuk shkakton metabolitë aktiv. Përdoret për rregullimin e gjumit të çrregulluar dhe gjatë vështirësive gjatë fjetjes.
Zolpidem		<b>Hipnotik.</b> Derivat i ciklopirilone. Ndikon në mënyrë selektive agonistike në receptorët benzodiazepinike. Ndikon mbi shkurtimin e kohës së fjetjes, e zvogëlon zgjimin gjatë natës, e zmadhon kohën e gjumit. Nuk ndikon në kualitetin e gjumit.

## Barbiturate

*Mekanizëm i ndikimit:* barbituratet e manifestojnë veprimin e tij nëpërmjet të GABA, ashtu që e nxisin lidhjen e saj për GABA<sub>A</sub> receptorët, ose nëpërmjet të imitimit të ndikimit të GABA, ashtu që lidhen për vendet receptorë barbiturate të GABA<sub>A</sub> (GABA efekt mimetik).

*Raporti strukturë - aktivitet dhe vetitë biofarmaceutike:* barbituratet janë acide barbiturate të 5,5-disubstituara (figura 4.3). Substituentët më së shpeshti janë grupet alkile. Acidet e lira janë dobët të tretshme në ujë dhe mirë të tretshme në lipide; tretshmëria në lipide është më e

madhe në lipide kur në pozitën 5 ka substituent dy karbonik edhe tek 2-tiobarbituratet për shkak të prezencës së sulfurit. Kripërat natriumike janë të tretshme në ujë; tretjet kanë pH alkale.

Emri i barbiturateve mbaron me „al“ që paraqet komponimaldehid, por te barbituratet ky sufiks e paraqet ndikimin terapeutik (për shkak se hipnotiku i parë ka qenë kloral hidrati), e jo struktura kimike e barbiturateve.

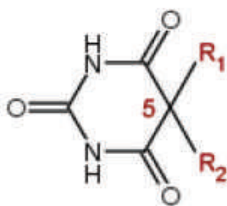


Figura 4.3. Acidi barbutik I 5,5 – Disubstituar

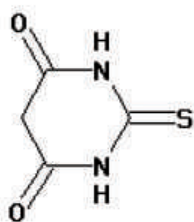


Figura 4.4. Acidi 2-tiobarbutik

Për ndikimin me rëndësi të madhe janë: substituentët në pozitën 5 (dy atomet e hidrogjenit në pozitën 5 duhet të jenë të zëvendësuar). Sa është më e vogël masa e grupeve alkile, koha e paraqitjes së ndikimit zmadhohet, ndërsa kohëzgjatja e ndikimit zvogëlohet. Ekziston varshmëri me raport të kundërt ndërmjet numrit të përgjithshëm të atomeve të karbonit të substituuara në pozitën 5 dhe kohëzgjatja e ndikimit. Në karakteristikat farmakokinetike ndikojnë edhe polariteti i substituentëve, degëzimi i vargjeve alkile, prezenca e lidhjes së izoluar dyfishe ose trefishe. Këto grupe mund të ndikojnë në metabolizmin e barbituratit dhe aftësinë që të penetrojë në trurin. Sa është polariteti më i vogël, lipofiliteti është më i madh, a me këtë edhe nënshtrimin e metabolizëm dhe aftësia për distribuimin në tru. Barbituratet me lipofilitet të lartë ekstreme (për shembull, tiopental) janë më pak të nënshtruara në metabolizëm sepse është deponuar në indet yndyrore dhe nuk janë të përshtatshme për transformim metabolik. 2-Tiobarbituratet kanë kohëzgjatje të shkurtër të

ndikimit sepse lipofiliteti është i lartë në ekstrem, a me këtë edhe depozitim në indet muskulore (figura 4.4).

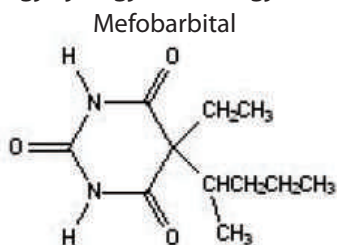
Barbituratet mirë absorbohen nga TGI.

*Ndikim:* përdoren si sedativë, hipnotikë, për anestezion dhe si antikonvulzivë. Barbituratet janë të ndarë sipas kohëzgjatjes së ndikimit të barbiturateve me kohëzgjatje të gjatë, mesatare dhe të shkurtër të ndikimit (tabela 4.3).

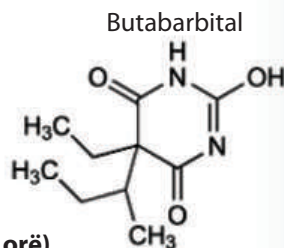
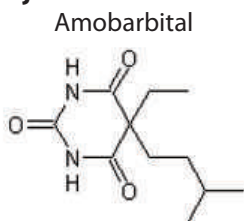
*Efekte të pa dashura:* kryesisht, letargji, depresion mental, ataksion dhe reaksione alergjike të lëkurës, lodhjes, konfuzitetit etj.

**Tabela 4.3. Barbituratet me ndikim sedativ-hipnotik**

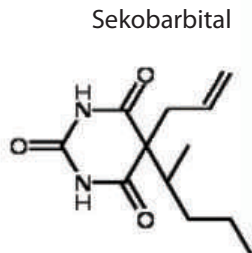
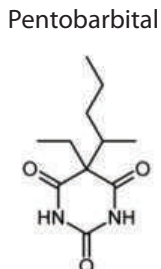
**Kohëzgjatje e gjatë (më e gjatë se 6 orë)**



**Kohëzgjatje mesatare e ndikimit (3 deri 6 orë)**



**Kohëzgjatje e shkurtër e ndikimit (më pak se 3 orë)**



**Hipnotikët tjerë sedativ**

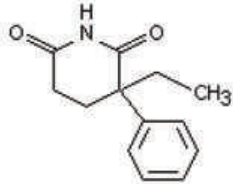
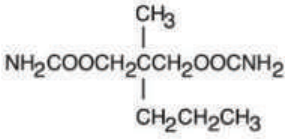
Sedacioni dhe hipnoza mund të shkakton edhe varg komponime tjera me strukturë të imidit, amidit ose alkoolit. Edhe përveç strukturës së ndryshme këto komponime posedojnë struktura të ngjashme dhe karakteristika kimike: pjesa hidrofobe dhe pjesa



gjysmë polare e cila mund të ndërton lidhje hidrogjenore me vend receptorë. Mekanizmi i ndikimit është i ngjashëm me mekanizmin e barbiturateve dhe të alkoolit. Në këtë grup janë këto komponime (tabela 4.4):

- amide dhe imide - glutetimid;
- alkoolet dhe karbamatet e tyre – etklorvinol, meprobamat, klorfenezin karbamat, metokarbamoil etj;
- aldehidet dhe derivatet e tyre – kloralhidrat, paraldehid etj.

**Tabela 4.4 Hipnotikët sedativ**

Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Glutetimid		Komponim shumë hidrofob me bi-odisponim të ndryshueshëm. Intenzivisht metabolizohet. Pose- don ngjashmëri strukturale dhe mekanizëm të ndikimit të ngjashëm me barbituratet. Efektet e pa dashu- ra janë më të shprehura në raport të barbiturateve.
Meprobamat		Derivat i karbamatit. Mekanizmi i veprimit nuk është i njohur. Përdoret për trajtimin e deliriumit alkoolik, shprehisë nga alkooli, frika para ope- rative, spazme muskulore, sindromi paramenstrual, tike dhe kokë dhemb- je vasculare.
Kloralhidrat	$\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$	Një nga hipnotikët më të vjetër. Gjatë përdorimit oral e iriton mukozën e lukthit, dhe për këtë shkak jepet në mënyrë rektale. Ndikon si spaz- molitik, si sedativ, hipnotik dhe an- tikonvulziv. Në sasi më të mëdha mundëson dëmtimin e heparit, zemrës dhe veshkave. Është josta- bil në tretje alkale, me etanol formon hemiacetal. Etanoli e nxit reduksionin e klorhidratit deri në trikloroetano- lit, dhe metabolit më aktiv me vep- rim sedativ.



## Anestetikët të përgjithshëm

Anestetikët të përgjithshëm ndikojnë ashtu që e nxisin lidhjen e GABA për receptorët me çka e lehtësojnë transportin e joneve klorure nëpër  $GABA_A$  receptorët e kanaleve jonike klorure. Gjatë përqendrimeve anestetike, anestetikët të caktuar ndikojnë ashtu që kryejnë depresion në funksionin e glutamateve<sup>15</sup> jonotrope ekscitatore të receptorëve.

Anestetikët e përgjithshëm mund të ndahen sipas mënyrës së përdorimit në:

- inhalatorë
  - lëngshëm, avulluese: halotan, metoksifuran, enfluran,
  - izofluran, desfluran, sevofluran;
- të gasta: azot monoksid, ciklopropan, etilen; anestetikët intravnoz – barbiturate (metoheksital, tiamilal, tiopental, të gjithë në formë të kripërave të natriumit), benzodiazepin, etomodot, propofol, ketamin etj.

Përdoren për marrjen dhe mbajtjen e anestezionit, për vazhdimin e anestezionit dhe për mbushjen e anestezionit regional.

*Anestetikët e gastë inhalatorë.* Anestetikët e gastë kërkojnë përgatitje të veçantë të ruajtjes (ciindrat metalik) dhe përdorimi. **Monooksidi i diazotit ( $N_2O$ )** është gaz pangjyrë me erë të këndshme. Ruhet në boca të veçanta metalike nën shtypje të caktuar që kushtëzon pjesa më e madhe e gazit të jetë në gjendje të lëngtë. Përdoret në përzierje me oksigjenin në raport 33:66 vol%. Në këtë përqendrim, azot monoksidi shkakton eufori dhe kënaqësi tek pacienti. Po ashtu paraqet edhe veti të mira analgetike, por për ndikimin analgetik janë të nevojshme përqendrime më të larta. Nga këto shkaqe dhe për shkak të faktit që azoti lehtë difundon nëpër hapësirat e lira në organizmin përdoret në kombinim me anestetikët tjerë. Ndikon ashtu që e suprimon bartjen sinaptike të dhimbjes.

*Anestetikët avullues të lëngtë inhalatorë.* **Halotani,  $C_2HClBrF_3$** , merr pjesë në grupin e hidrokarbureve halogjenë. Paraqet lëng pangjyrë, me erë specifike, avullues, nuk është ndezës dhe eksploziv, nuk reagon me metal dhe gomë, ka efekt të vogël toksik. Bara ka afinitet të lartë, ndikon shpejtë dhe përmirësimi nga anestezi i është relativisht i shpejtë. Si efekte kryesore të pa dashura llogariten paraqitja e narkozës në mëlçinë e zezë dhe depresioni respiratorë, që sot e kufizon përdorimin e halota-

<sup>15</sup> Glutamati është një nga neurotransmiterët më të përfshirë në sistemin nervor. Ai çdoherë është eksitatorë, zakonisht për shkak të receptorëve thjeshtë të cilët e zmadhojnë fluencën e joneve pozitive nëpërmjet të hapjes së kanaleve jonike.

nit. **Enflurani**,  $\text{HF}_2\text{COCF}_2\text{CHFCl}$ , **izoflurani**,  $\text{F}_3\text{CC(H)ClOCF}_3$ , **desflurani**,  $\text{FC(H}_2\text{)-O-C(H)F-C(H)F}_2$  dhe **sevoflurani**,  $\text{FC(H)}_2\text{-O-CH(CF}_3\text{)}_2$ , janë hidrokarbure të halogjenizuara avulluese me mekanizëm të njëjtë të ndikimit, por veti farmakokinetike të ndryshme, gjegjësisht kohë e fillimit dhe kohëzgjatja e ndikimit. Efektet e pa dashura të cilat i shkaktojnë (hepatotoksicitet, aritmitë) janë më pak të shprehura nga efektet e pa dashura të halotanit.

*Anestetikët intravenoz.* Kripërat natriumike të barbiturateve me ndikim ultra të shkurtër mund të përdoren në mënyrë intravenoze në tretje ujore për vendosjen e anestezionit. Ato nuk përdoren për mbajtjen e anestezionit për shkak efektit depresiv gjatë frymëmarrjes. Efekti paraqitet pas disa sekondave dhe zgjat 30 minuta. Efekti i këllë paraqitet kryesisht për shkak të lipofilitet i lartë, karakteristike për shembull për tiobarbituratet (për shembull, tiamilal, tiopental) (figura 4.5).

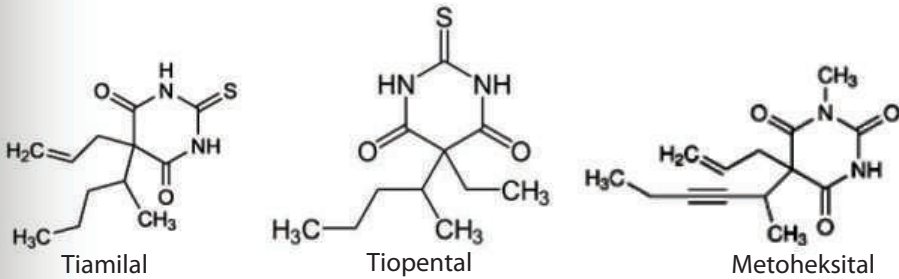


Figura 4.5.

Metoheksitali (figura 4.5) nuk është tiobarbiturat, por struktura e tij siguron veti të cilat shkaktojnë efekte ultra-të shkurtra.

Benzodiazepinet vetë nuk mundën të shkaktojnë anestezion kirurgjik, por disa përdoren në mënyrën intravenoze që të shkaktojnë anestezion (për shembull, **diazepam**, **midazolam**). Për shkak të lipofilitetit të lartë, vetia të deponohet në indet yndyrore dhe me këtë të ndikojë më gjatë, diazepamit nuk përdoret kur merret anestezion për procedurat e shkurtra kirurgjike. Lipofiliteti më i ulët i midazolamit dhe efektet e tyre mbi kujtesën (efekte amnestike) mundësojnë përdorim më të shpeshtë të tij për marrjen e anestezionit.

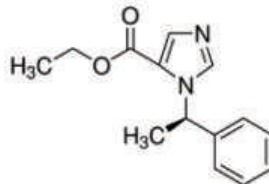


Figura 4.6. Etomidat

Etomidati (figura 4.6) është esterifikisht i substituar (me acidin 4-karboksilik) komponim imidazol që e nxit lidhjen e GABA për receptorët. Si kripë e tretshme mund të përdoret si intravenoz.

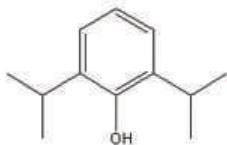


Figura 4.7. Propofol

Propofoli (figura 4.7) është fenol i thjeshtë që përdoret në formë të emulsionit për marrjen dhe mbajtjen e anestezionit. Ky efekt e mundëson koeficientin e lartë të shpërndarjes.

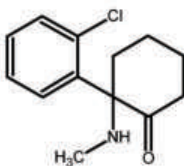


Figura 4.8. Kezamin

Ketamin (hidroklorur) (figura 4.8) është specifik për nga ajo që i bllokton receptorët specifik N-metil-D-aspartat (NMDA) të acidit glutaminik. Bara përdoret vetëm si anestezion sepse shkakton të a.sh.q anestezion kataleptik (e përcjellë me halucinacione dhe ekscitacione).

## Barërat antikonvulzive ose antiepileptike

Antikonvulzivët janë barëra të cilët i bllokojnë eksperimentalisht sulmet e shkaktuara tek shtazët laboratorike, përderisa barërat antiepileptike janë barëra të cilat përdoren në farmakoterapi për kontrollin e epilepsisë tek popullacioni human. Zgjedhja e terapisë antiepileptike bëhet në bazë të llojit të sulmit epileptik e cila mund të klasifikohet në disa kategori.

---

### MËSO MË SHUMË!

Llojet e sulmeve epileptike klasifikohen në: sulme të gjeneralizuara të cilët e kyçin gjithë trurin dhe paraqiten nëpër gjithë trupin; sulme njianëshe (unilaterale) të cilat paraqiten në një rëndë anë të trupit; sulme parciale (fokale) të cilat fillojnë nga një vend i caktuar; sulme specifike për të posa lindurit; sulme të jo klasifikuara (sulme të rënda të përcjella me vdekje të cilat paraqiten aq shpejtë që nuk mund të jenë të klasifikuara). Më tutje, sulmet e gjeneralizuara mund të jenë: sulme tonike-klonike dhe sulme jo konvulzive ose absens sulme (petit i vogël). Sulmet tipike të gjeneralizua-

ra toniko-klonike manifestohen me seri të gurçeve muskulore nga të dyja anët të trupit të përcjella me humbjen e vetëdijes dhe seri të kontraksioneve dhe relaksionet të muskujve. Sulmet tipike apsense manifestohen si të pa pandehura dhe humbje e shkurtër e vetëdijes, ndonjëherë pa aktivitet motorik. Llojet kryesore të epilepsisë fokale janë sulme të thjeshta fokale dhe komplekse. Gjatë llojit të fundit së pari paraqitet aura në fushën pamëse, e mandej sjellje konvulzive e cila zgjat 2-3 minuta me humbjen e memories së pacientit. Ky lloj i epilepsisë është më i vështirë për trajtim. Të gjitha llojet e epilepsisë karakterizohen me elektroencefalom abnormal (EEG) që tregon aktivitet të lartë elektrik në tru. Barërat antiepileptike përdoren që ta ndalojnë, ndërpresin ose ta zvogëlojnë këtë aktivitet. Supozohet se shkakua për këtë aktivitet të lartë janë nevronet e dëmtuara ose abnormale në tru. Lokacioni dhe forma e këtyre neuroneve anormale e përcaktojnë llojin e sulmit epileptik.

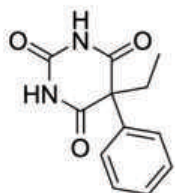
*Mekanizëm i ndikimit:* antikonvulzivët ndikojnë në nivel të GABA<sub>A</sub> preceptorëve dhe kanaleve jonike natriumike dhe kaliumike. Bllokimi direkt i receptorëve glutamate jonotrope tani për tani është lëndë e hulumtimit, por barëra të caktuara të cilat ndikojnë me mekanizmat më parë të përmendura ndikojnë dhe ashtu që e bllokojnë lirin e glutmatit.

## MËSO MË SHUMË!

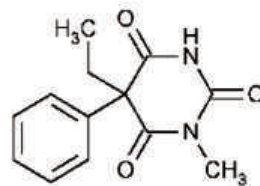
*Raporti strukturë-aktivitet:* të gjithë këto grupe përmbajnë dy radikale hidrokarbure të skeletit themelorë. Nëse këto radikale janë grupe më të vogla alkile, antiepileptikët ndikojnë në apsens sulmet dhe nuk janë efikase për sulmet e gjeneralizuara tonike-klonike ose sulme parciale. Nëse një nga dy substituentët hidrokarbur është grupi aril, ndikimi është i kahëzuar kah sulmet e gjeneralizuara toniko-klonike dhe parciale, e jo kah sulmet apsens.

Grupet kryesore të antiepileptikëve janë barbiturate, kidantoine, oksazolidindione dhe sukcinimide.

Në grupin e barbiturateve, si antiepileptikë përdoren fenobarbitali dhe mefobarbitali (figura 4.9).



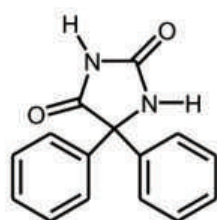
Fenobarbital



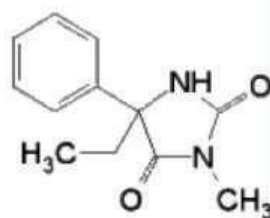
Mefobarbital

Figura 4.9.

Në grupin e hidantoineve janë komponime të ngjashme strukturale të barbiturateve tek të cilat mungon 6-oksogrupi. Për këtë shkak ato janë acide organike më të dobëta dhe tretjet ujore të kripërave të tyre natriumike, si për shembull, të natrium fenantoinit japin tretje alkale të shprehura. Në këtë grup marrin pjesë fenantoina dhe mefenitoini (figura 4.10). Ndikojnë ashtu që i bllokojnë kanalet natriumike me çka e zvogëlojnë lirimimin presinaptik të acidit glutaminik dhe pengojnë dëmtimin iskemik të nevroneve të shkaktuara nga glutamati. Për shkak të tretshmërisë në ujë në mënyrë jo complete absorbohen.



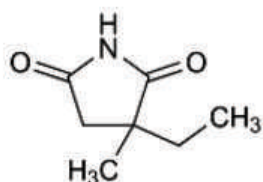
Fenitoin



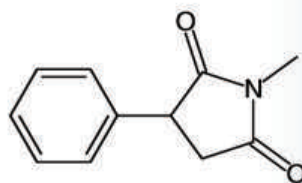
Mefenitoin

Figura 4.10.

Në grupin e barërave sukcinimide marrin pjesë: fensukcimid, metsukcimid dhe etosuksimid (figura 4.11). Këto barëra ndikojnë në sulmet apsense, ndërsa barërat të cilat kanë fenilsubstituent (metsukcimid dhe fensuksimid) tregojnë edhe aktivitet të sulmeve të gjeneralizuara toniko-klonike dhe sulme parciale. Të gjithë përfaqësuesit intensivisht metabolizohen ku metabolitët e tyre tregojnë ndikime toksike të cilat në mënyrë primare paraqiten në lëkurë dhe në gjak. Ndikojnë ashtu që e bllokojnë kanalet kalciumike.



Etosuksimid



Fensuksimid

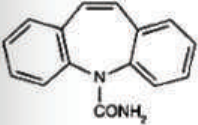
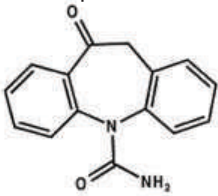
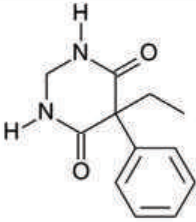
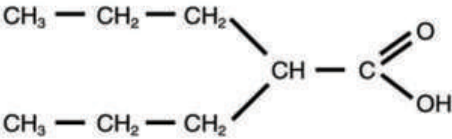
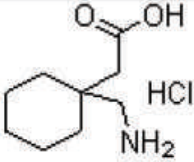
Figura 4.11.

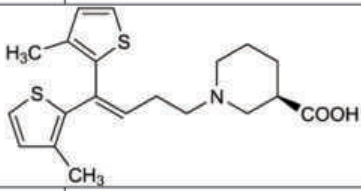
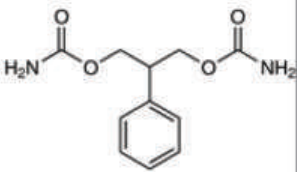
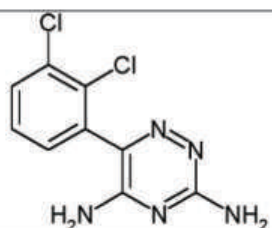
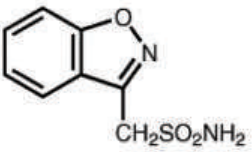
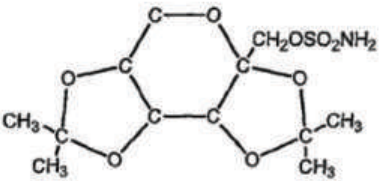
### Barërat tjera antikonvulzive

Në përjashtim të grupeve të përmendura në framakoterapi kryesisht përdoren këto konvulzivë, gjegjësisht barëra antiepileptike: karbamazepin, okskarbazepin, primidon, acidi valproik, gabapentin, tiagabin, felbamaf, lamotrigin, zonisamid, topiramaf (tabela 4.5).

Në terpinë përdoren edhe benzodiazepine të caktuara, kryesisht për trajtimin e sulmeve toniko-klonike dhe parciale si dhe sulmet apsen- se. Nga benzodiazepinet përdoren klonazepam, klorazepat dhe diaze- pam (në formë të supozitorieve).

**Tabela 4.5 Antiepileptikët**

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
<p>Karbamazepin</p> 	<p>Okskarbazepin</p> 	<p>Të dyja substituentët fenile të urea azotit mundësojnë ndikim të sulmeve të gjeneralizuara toniko-klonike dhe sulmet parciale. Barërat i bllokojnë kanalet natriumike. Karbamazepina përdoret me kujdes sepse tregon toksicitet hematologjik e cila paraqitet për shkak të formimit të metabolitit toksik. Me sjelljen e ketogrupit në oksikarbazepinës ky efekt i padashur është i tejkaluar.</p>
<p>Primidon</p>		<p>Përdoret për të gjitha llojet e sulmeve përveç sulmeve apsen- se. Efektet toksike paraqiten rrallë.</p>
<p>Acidi Valproik</p> 		<p>Acidi 2-pentanoik. Barë me afinitet të lartë e cila përdoret për terapinë e sulmeve apsen- se tipike dhe atipike dhe sulmet apsen- se me sulme të gjeneralizuara toniko-klonike. I bllokoi kanalet natriumike, i zmadhon nivelet e GABA. Një nga faktet më serioze të pa dashura është dukuria e hepatitisit.</p>
<p>Gabapentin</p>		<p>Mekanizmi i ndikimit nuk është mjaftë i njohur. Përdoret për trajtimin e sulmeve parciale dhe sulmeve të gjeneralizuara toniko-klonike.</p>
<p>Tiagabin</p>		<p>Ndikim antikonvulziv paraqitet për shkak të bllokimit të marrjes së GABA me çka nxiten efektet pozitive të GABA.</p>

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
		Përdoret për trajtimin e sulmeve parciale.
Felbamat		Bara është bllokator i Na+ kanaleve, a mund të ndikojnë në nivel të receptorëve glutamate. Përdoret me kujdes të madh për shkak të riskut për paraqitjen e anemisë aplastike dhe atë për trajtimin e sulmeve të gjeneralizuara tonike-klonike dhe sulmet parcijale komplekse.
Lamotrigin		Ndikon ashtu që i bllokoi Na+ kanalet dhe e ndalon lirimin e glutamatit. Përdoret gjatë sulmet parciale.
Zonisamid		Këto barëra kanë grupe sulfonamide dhe sulfatamido polare që u japin hidrofobitet të madh të molekulave. Të dyja barërat bllokohen në Na+ kanalet, zonisamidi i bllokoi edhe kanalet kalciumike, ndërsa topiramati e zmadhonte efektin e GABA dhe i antagonizoi receptorët glutamate. Përdoret për trajtimin e sulmeve parcijale.
Topiramati		

Gjatë trajtimit të epilepsisë, terapia me një antiepileptik (monoterapi) ofron siguri më të madhe dhe mundësi për kontrollin e dozës sepse barërat tregojnë efekte të pa dashura dhe marrin pjesë në interaksionet të cilat e pamundësojnë dozimin e saktë të tyre. Si plotësim, shumica e antiepileptikëve kanë gjerësi të vogël terapeutike, gjegjësisht e vogël është dallimi ndërmjet dozës që jep efekt dhe dozës që shkakton toksicitet. Terapia me më shumë se një antiepileptik (politerapi) përdoret kur monoterapia nuk arrin efekte.



## Antihipnotikët

Antipsikotikët janë barëra të cilat e zvogëlojnë çrregullimet mentale të cilat janë karakterisike për psikoza pa e shkatërruar vetëdijen dhe rrezikun e individit që i pranon. Psikozat dallohen nga çrregullimet mesatare të sjelljes siç është frika në të cilën individët mendojnë jo logjikisht, nuk janë të organizuar, kanë mendime bizare. Pacientët kanë vështirësi që ta kuptojnë realitetin dhe gjenden e individuale. Shpesh paraqiten halucinacione, pacientët dëgjojnë zëra jo ekzistuese dhe shohin fytyra dhe mjete jo ekzistuese. Te skizofrenia si plotësim i simptomave pozitive ekzistojnë të ashtuquajtura simptome negative të cilat manifestohen si apati, tjetërsim social dhe mungesë e aftësisë të njihet realiteti. Psikozat mund të jenë organike dhe të jenë të lidhura me hemikale specifike toksike dhe idiopatike (të paraqiten spontanisht pa shkak). Të fundit mund të jenë akute ose kronike. Skizofrenia është grup i shkatërrimeve psikike idiopatike kronike. Sepse antipsikotikët kanë edhe efekt qetësues tek pacientët të shqetësuar psikikisht, ato quhen edhe trunkvilizerë të mëdhenj (major). Për shkak se e zvogëlojnë reaksionin e shkaktuar me stimul emotiv ato quhen nevroleptikë.

Këto barëra përdoren për shkatërrime<sup>16</sup> manike dhe për trajtimin e shizfrenive.

*Mekanizëm i ndikimit:* te shkatërrimet manike barërat e bllokojnë dopaminën<sup>17</sup> e receptorëve limbotik  $D_2$  dhe  $D_3$  me çka e zvogëlojnë euforinë dhe hiperaktivitetin. Te shizofrenitë, duke i bllokuar receptorët  $D_2$  dhe  $D_3$  dhe antipsikotikët tipik dhe jo tipik ndikojnë në simptomat pozitive. Ndikimi mbi simptomat negative të antipsikotikët atipik shpjegohet me llokumin e dopaminës së  $D_2$  receptorëve dhe sigurisht në receptorët serotoniniket<sup>18</sup> -  $2A$  ( $5-HT_{2A}$ ).

*Ndikim:* përdoren gjatë psikoza akute dhe kronike, skizofreni, depresione psikike, episode maiake, tike dhe indikacione tjera.

---

<sup>16</sup>Gjendja e disponimit anormal ose iritues (marri, tërbim).

<sup>17</sup>Dopamina është neurohormon kateholaminik dhe neurotransmiter e cila formohet në disa pjesë të trurit. Lidhshmëria e dopaminës për receptorët specifik të dopaminës manifestohet me inhibimin e tajitjen e prolaktinës, zmadhimin e punës së zemrës dhe shtypjen e gjakut.

<sup>18</sup>Serotonina është monoamino transmetet në të cilin SNQ e rregullon disponimin, apetitin, kontraksionit muskolor, kujtesën dhe mësimin.



*Efekte të pa dashura:* konvencionale, antipsikotikët tipik karakterizohen me manifestimin e simptomve<sup>19</sup> ekstrapiramidale të ngjashëm me simptomat e sëmundjes<sup>20</sup> së Parkinsonit. Këto simptome janë reverzibile pas ndërprerjes së terapisë ose zvogëlimit të dozës dhe janë të lidhur me bllokimin e dopaminës. Antipsikotikët atipik karakterizohen me manifestim shumë të vogël të simptomave ekstrapiramidale.

Sipas strukturës kimike, antipsikotikët ndahen në:

- derivate të fenotiazinit;
- analogë unazorë të fenotiazine-tioksantenin, dibenzoksazepin dhe dibenzodiazepine;
- fluorobutirofenon;
- β-aminoketone;
- benzamide; dhe
- barëra antimanike (psikostabilizator) -kripërat e litiumit

## Derivatet e fenotiazinës

*Raporti strukturë-aktivitet:* fenotiazina është sistem triciklik (figura 4.12a) e cila si e tillë nuk ndikon në CNS. Sistemi triciklik nuk është planar, por pozita N10 ndodhet në grupin γ-dialkilaminopropil (figura 4.12b) në të cilin azoti ka veti të shprehura bazike për dallim nga azoti i fenotiazina (N10). Përveç aminin tercial alifatik, në radikal në të cilin është i lidhur në pozitën N10 mund të jenë prezentë edhe heterociklet të ngopura (piperidin (figura 4.12c) ose piperazin ose (figura 4.12r)). Derivatet e piperazinës janë N4 të substituara.

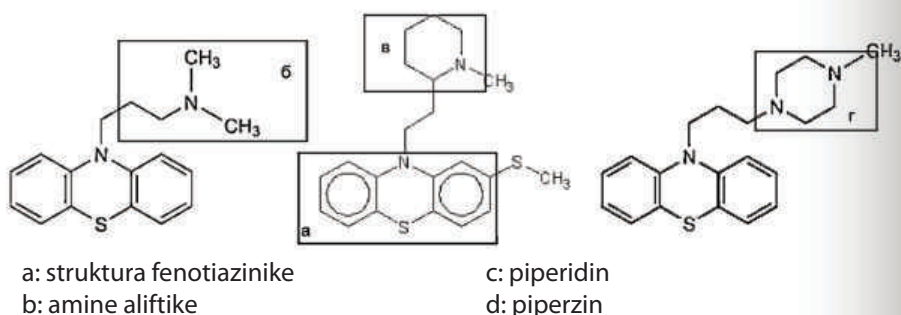


Figura 4.12. struktura themelore e derivateve të fenotiazinës

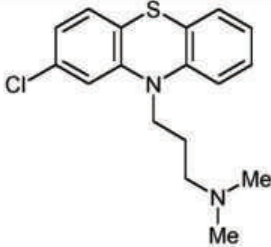

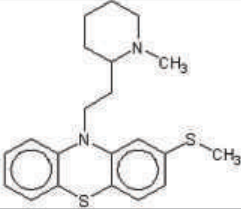
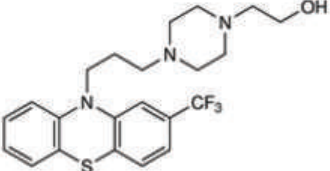
<sup>19</sup>Simptomet ekstrapiramidale zakonisht fortësia, tremor, kontraksioni i muskujve, lëvizje të padashura muskulore, lëvizje e syve të pakontrolluara, shtangia e zemrës.

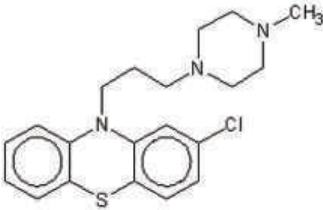
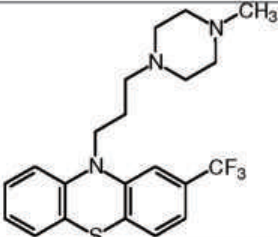
<sup>20</sup>Sëmundja e parkinsonit është sëmundje degjenerative e SNQ në të cilën vjen deri te shkatërimi i funksioneve motorike, foljes dhe funksioneve tjera.

Në raport të strukturës kimike të radikaleve në pozitën N10, derivatet e fenotiazinës mund të ndahen në: derivate të amineve alifatike, derivate të piperidinë dhe derivate të piperazinës. Reaksionet e substituitit elektrofil mund të zhvillohen në pozitën C3 dhe C7, C1 dhe C9. Subituimi në pozitën C3 mund ta përmirësojë ndikimin, por jo dukshëm siç është me substitueimin në pozitën C2 me të cilën dukshëm përmirësohet aktiviteti.

Derivatet e amineve alifatike janë: promazin, klorpromazin, levopromazin, triflupromazin. Fenotiazinet piperidine janë: pericijazin, tioridazin. Fenotiazine piperazinike janë: perazin, proklorperazin, trifluoperazin, mezoridazin, perfenazin, flufenazin (tabela 4.6).

**Tabela 4.6 Antipsikotikët fenotiazinike**

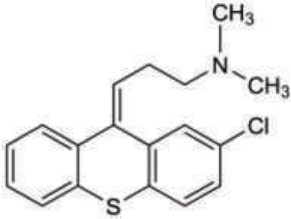
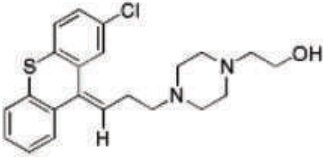
Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Klorpromazin (hidroklorur)		Preparati i parë fenotiazinike i sjellë në terapi. Përdoret si edhe fenotiazinet tjera. Aktiviteti i derivateve fenotiazinike krahasohet në raport të kësaj bare. Posedon mjete të rëndësishme e ditëve dhe hipnotike.
Levopromazin		Ndikimi është identik si edhe tek fenotiazinet tjera. Me afinitet më të lartë është nga klorpromazina për një të tretën. Posedon efekt të shprehur sedativ, ndërsa si neuroleptik bazik është indikuar edhe për mjekimin e depreionet e ngarkuara agituese dhe vetëvrasëse, ku përdoret me antidepresiv.
Tioridazin (hidroklorur)		Ndikimet janë të ngjashme si edhe tek fenotiazinet tjera.
Flufenazin (hidroklorur)		Ndikimi është i njëjtë si edhe tek fenotiazinet tjera. Sot përdoret për zvogëlimin e simptomave skizofrenike pozitive, ndërsa në doza të vogla ndikon edhe në simptomat negative.

Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Proklorperazin		Ndikimi është i ngjashëm si edhe tek fotiazinet tjera. Ka 5 herë efekte më të forta nevroleptike nga klorpromazina. Përdoret për psikoza akute dhe kronike të cilat janë të shoqëruara me shqetësim të shprehur psikomotor dhe ekscitacion.
Trifluoperazin		Ndikimi është i ngjashëm si edhe tek fenotiazinet tjera. Merr pjesë në grupin e nevroleptikëve më të fortë të cilat përdoren për zvogëlimin e simptomave pozitive shizofrenike.

### Tioksantenet, dibenzoksazepinet dhe dibenzodiazepinet

Struktura e përbashkët kimike e derivateve tioksantene është bërthama triciklike si edhe tek fenotiazinet. Nga ato dallohen sipas substituimit të atomit të azotit në N10 me atom të karbonit dhe me lidhje dyfishe ndërmjet tij dhe vargut anësorë. Lidhja e këtillë dyfishe është përgjegjëse për efektet specifike farmakologjike të tioksantineve. Në këtë grup marrin pjesë: klorprotiksen, kloptentiksol, flupentiksol, zukloptentiksol (tabela 4.7).

Tabela 4.7 Tioksantene

Barë	Struktura kimike	Cilësitë
Klorprotiksen		Më shumë i ngjan klorpromazinës së (trankvilizer dhe sedativ më shumë sesa antipsikotik). Përdoret për trajtimin e gjendjeve mentale të përcjella me shqetësime të lehta psikomotore, frikë, pagjumësi. Përdoret edhe te fëmijët të retarduar agresiv.
Zukloptentiksol		Është i indikuar për mjekimin e gjendjeve mentale kronike dhe akute nga rrethi skizofrenik dhe gjendje manike.

Derivat dibenzodiazepinë i cili është në përdorim është klozapina (figura 4.13). Është efikas edhe për simptomat pozitive edhe për negative të skizofrenisë dhe ka tendencë të vogël për manifestimin e simptomave ekstrapiramidale. Përdorimi i tij është i kufizuar për shkak të shpeshtësisë së madhe të paraqitjes së agranulozitozës.

Derivati dibenzooksazepinike është në përdorim si sukcinat loksapine (figura 4.13) e cila është antihipnotik efikas.

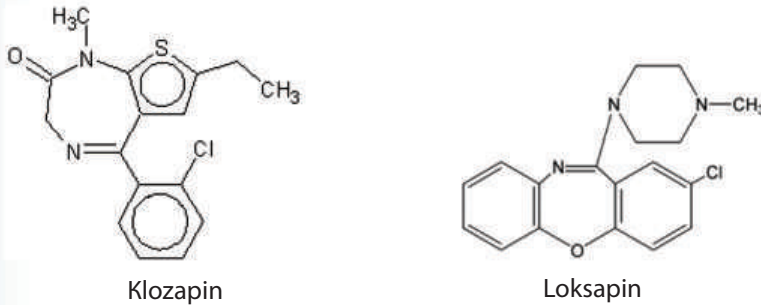


Figura 4.13.

### Fluorobutirofenon

Disa përfaqësues të këtij grupi janë antipsikotikë me afinitet të lartë të shprehur dhe receptorë dopamin antagonistë. Përfaqësuesit e caktuar manifestojnë efekte të shprehura ekstrapiramidale. Në këtë grup marrin pjesë: haloperidoli, droperidoli, risperidoni.

---

#### MËSO MË SHUMË!

Raporti strukturë-aktivitet: aktiviteti optimal vërehet kur në strukturën ka sistem aromatik me fluor si substituent në p-pozitën. Për ndikimin është i nevojshëm azoti amino alifatik, ku aktiviteti maksimal fitohet kur është në formë ciklike. Në pozitën 4 të formës ciklike duhet të jetë i lidhur edhe një unazë aromatike, direkt ose i ndarë me një atom. N-alkil substituenti ndikon mbi lidhjen për receptorët dopamine.

---

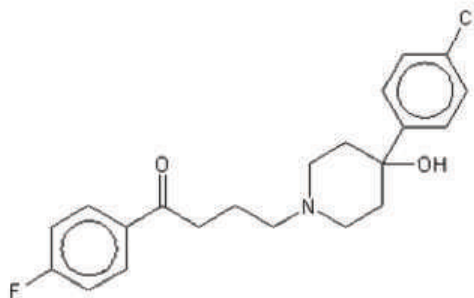


Figura 4.14. Haloperidol

Haloperidoli (figura 4.14) është antipsikotik me afinitet të lartë që përdoret për trajtimin e skizofrenisë dhe psikoza të lidhura me dëmtimin e trurit. Një nga antipsikotikët më të përdorur në botë. Shpesh përdoret për ndërprerjen e manisë dhe tiqeve, gjendjeve psikotike të lidhura me shqetësim psikomotorë dhe agresion.

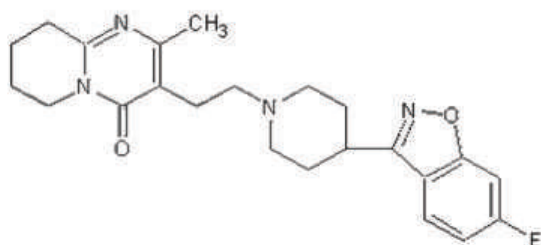


Figura 4.15. Risperidon

Risperidoni (figura 4.15), derivat i benzisoksazolit, ka karakteristika strukturale të molekulës hibride ndërmjet butirofenonit dhe trazodonit (antidepresiv; të shikohet më poshtë!). Përdoret tek pacientët psikotik me parkinsonizëm. Ndihejmon për zvogëlimin e frikës dhe simptomave të depresionit, i zvogëlon simptomat negativ dhe pozitive. I posedon përparësitë e antipsikotikëve atipikë, simptome më pak të shprehura ekstrapiramidale. Llogaritet se ndikimi i tij paraqitet në vendosjen e baraspeshës ndërmjet antagonizmit të receptorëve dopaminik dhe serotoninik. Antagonizmi kah adrenergjikët dhe H1 receptorët histaminikë është përgjegjës për efektet tjera të pa dashura terapeutike. Efektet e pa dashura më së shpeshti manifestohen kur bara përdoret kohë më të gjatë dhe në doza më të larta. Efektet më të shpeshta të pa dashura janë: simptome ekstrapiramidale, hipotenzion, marrjemendsh, tahikardi, frikë, sekrcion të zmadhuar të prolaktinës, agresivitet, kokë dhembje, sulme epileptike.

### **B-Aminoketonet**

Përfaqësues i këtij grupi është molindoni. Ndikimet e tyre dhe efektet e pa dashura janë të ngjashme me ato të fenotiazineve.

### **Benzamide**

Efkti antipsikotik paraqitet për shkak të lidhjes hidrogjenore e cila formohet ndërmjet hidrogjenit të grupit amino dhe elektronet e lira të grupit metoksi e cila siguron strukturën përkatëse për lidhjen

me receptorët dopaminike. Ky raport strukturë-aktivitet është i ruajtur tek remoksidri (roksikam), sultoprid dhe sulprid.

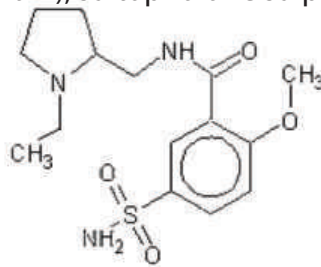


Figura 4.16. Sulprid

Sulpridi (figura 4.16) merr pjesë në grupin e të a.sh.q anti-psikotikët dezinhibitorë. Përdoret për trajtimin e gjendjeve neurotike (sëmundje psikosomatike), gjendje psikike me simptome depresive të pacaktuara, psikoza kronike. Shumë shpesh shkakton tajim të zmadhuar të prolaktin dhe qumështit, çrregullime në funksionet seksuale, zmadhimin e peshës trupore etj.

Remoksidri (figura 4.17) është efikas si edhe haloperidoli, por me më pak efekte të pa dashura. Ndikon mbi simptomat negative të skizofrenisë. Merr pjesë në grupin e antipsikotikëve atipikë. Antipsikotikët atipik të cilat marrin pjesë në këtë grup janë edhe olanzapini (figura 4.17) dhe kvetiapini. Struktura kimike dhe ndikimi janë të ngjashme me klopazinën, por të ndryshme nga antipsikotikët konvencional. Olanzapina është me afinitet të lartë antagonist të receptorëve serotoninikë 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> dhe 5-HT<sub>6</sub> receptorët, e receptorëve dopaminik, të muskarinike, adrenergjike dhe receptorët histaminik H<sub>1</sub>. Afiniteti më i dobët ndaj receptorët D<sub>2</sub> mundëson efekte më të vogla të pa dashura ekstra piramidale. Antipsikotik klinik me afinitet të lartë i cili i zvogëlon edhe simptomat negative edhe poutitive të skizofrenisë. Efikas është edhe gjatë trajtimit të epizodeve manike në gjendjet bipolare. Mekanizmi i ndikimit dhe indikacionet për përdorimin janë të njëjtë dhe për kvetiapinin.

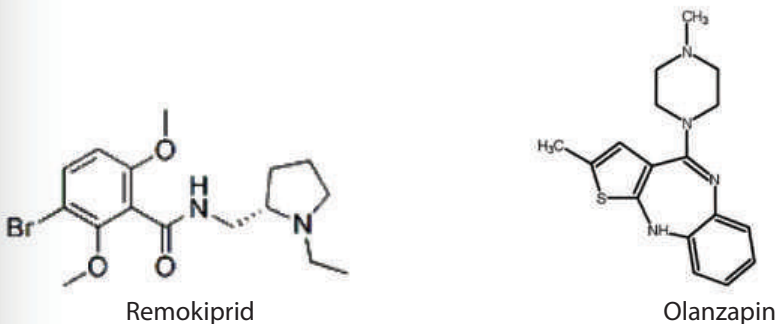


Figura 4.17.

---

## **MËSO MË SHUMË!**

Antipsikotikët jo tipik dallohen nga antipsikotikët tipik për nga ajo se kanë spektër të gjerë dhe slektiv farmakodinamik mbi receptorët dhe mbi sistemet neurotransmituese të trurit. Ato tregojnë efikasitet të barabartë edhe mbi simptomat psikotike pozitive dhe negative dhe veçanërisht kur ka mungesë të aftësisë të njihet realiteti. Tregojnë tendencë të dobët për shkaktimin e plagëve ekstrapiramidale dhe efekte të vonuara dhe nuk e zmadhojnë tajitjen e prolaktinës. Ato shkaktojnë efekte të pakta të pa dashura, ndërsa ndërmjet tyre efekte më të shpeshta janë zvogëlimi i shtypjes së gjakut, tharja e gojës, tajitja e qumështit dhe simptomave ekstrapiramidale kur jepen në doza më të larta. Grupin e antipsikotikëve jo tipik e përbëjnë: amisulpirid, klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, zotepin.

---

## **Barërat antimanike (psihostabilizatorë)**

Paraqesin grup heterogjen të barërave të cilat e rigjenerojnë, kthejnë dhe mbajnë baraspeshën e humbur të disponimit dhe sjelljes. Ndërmjet substancave kimike të cilat më shpesh përdoren janë kripërat litumike, antiepileptikët (karbamazepin, valproat), të gjithë antipsikotikët dhe antidepressivët.

Pas përdorimit, litiumi shpejtë hyn në qelizat nervore dhe si antagonist interferon me lajmëruesit sekondar në rrugët të ndryshme neurotransmituese. Në këtë mënyrë e ndalon lirimin e dopaminës që është karakteristike e gjendjes manike. Përdoret gjatë manisë akute (bashkë me antipsikotik ose benzodiazepin për arritjen e shpejtë të kontrollit sepse ndikimi i litiumit arrin pas një kohe më të gjatë) dhe në qëllime profilaktike që të ndalohet paraqitja e manisë të sëmundja bipolare manike-depresive. Ai e zvogëlon numrin dhe intensitetin e episodeve manike, gjegjësisht depressive, e paraqet intervalin ndërmjet tyre, ndërsa tek pacientë të caktuar mundëson edhe deri në tërheqjen complete të simptomave.  $\text{Li}^+$  kyçet në shumë procese fiziologjike në të cilat janë kyçur edhe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , që është shkak për shumë efekte të pa dashura dhe interaksione me barëra të tjera. Efekte më të shprehura të pa dashura janë: tremor, përgjumësi, lodhje, reflekse të zvogëluara, hipotoni muskulore, marrjemendsh dhe kokëdhimbje të përkohshme, vështirësi në TGI, çrregullime në punën e zemrës etj. Në terapi më së shpeshti përdoret në formë të karbonatit të litiumit.



## Barërat të cilat ndikojnë si stimulues të sistemit nervor qendrorë

### Analeptikët

Analeptikët janë grup i stimulantëve të aftë dhe relativ jo-selektiv të SNQ. Përfaqësuesit e këtij grupi janë modifikuar dhe doksapram të cilat përdoren si simulantë respiratorë dhe te pacientët me narkolepsi<sup>21</sup>.

Modafinili (figura 4.18) është stimulatorë jo tipik i receptorëve  $\alpha_1$ -noradrenalinike<sup>22</sup> dhe përdoret për zvogëlimin/mënjanimin e nevojës për fjetje ditore tek pacientët narkoleptike. Si efekte të pa dashura, më së shpeshti gjatë dozimit të lartë, mund të paraqesin nervozë, frikë dhe pagjumësi. Doksapram (hidroklorur) (figura 4.18) e stimulon respiracionin. Përdoret si simulant respiratorë pas anestezionit, pas dozimit të tepërt me deprsantë të SNQ, tek sëmundjet kronike plmonare opstruktive he gjatë vështirësive gjatë frymëmarrjes.

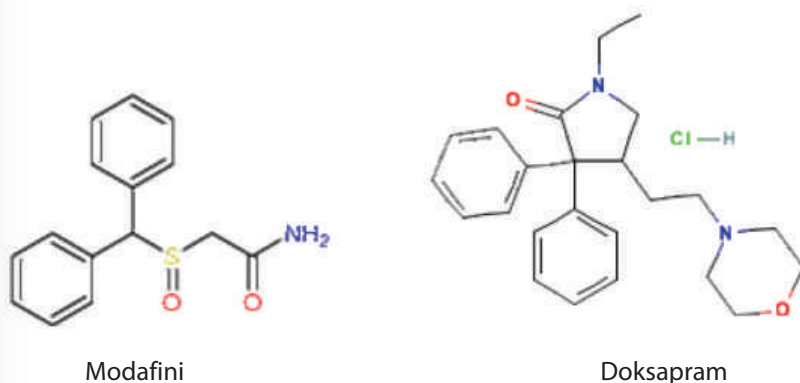


Figura 4.18.

### Metilksantine

Metilksantinët të cilët ndodhen në natyrë janë kofeina, teofilin dhe teobromin (figura 4.19). Kofeina përdoret më së paku si simulant i SNQ, teofilina ka përdorim mjekësor, përderisa teobromina ka ndikim të dobët në SNQ, sigurisht për shkak të distribuimit të vogël në SNQ. Kofeina

<sup>21</sup> Narkolepsia është shkatërrim kronik i fjetjes e cila karakterizohet me nevojë të pamasë të fjetjes gjatë ditës, ku personi ndjen lodhje të madhe dhe flen në kohë të papërshtatshme.

<sup>22</sup> Noradrenalina është hormon kateholaminik dhe neurotransmiter në SNQ dhe sistemin nervor simpatik. Sintetizohet nga dopamina dhe ka rol të shumtë: zmadhimi i ritmit të zemrës, zmadhimi i shtypjes ë gjakut, lirimi i glukozës nga vendet për akumulim, zmadhimi i qarkullimit gjakut në muskulaturën skeletore etj.

ndodhet në kafe, çaji dhe kola pijet. Si stimulans ndikon në doza prej 85-250 mg ashtu që e lehtëson mendimin, e zmadhon aftësinë për koncentrim të detyrave të parashtruara, e zvogëlojnë lodhjen dhe ndihmon që të jeni të zgjuar. Gjatë dozave të larta si rezultat i stimulacionit të lartë paraqiten efekte të pa dashura të cilat manifestohen si frikë, nervozë, lodhje. Gjatë dozave më të larta mund të paraqiten edhe konvulziona, por kjo dukuri është më karakteristike për teofilinën sesa për kofeinën. Kofeina po ashtu ndikon si bronkodilatatorë të asma, por për këtë qëllim terapeutik në mjekësi përdoret teofilina. Kofeina përdoret edhe për trajtimin e migrenës dhe kokë dhimbje për shkak të efekteve qendrore vazokonstriktive.

*Mekanizëm i ndikimit:* ndikimi paraqitet për shkak të aftësisë që ti antagonizon receptorët<sup>23</sup>.

*Vetitë fizikokimike:* kofeina dhe teofilina janë baza të dobëta, pKa e kofeinës është 0,6-0,8, e teofilinës 0,7. Baziciteti paraqitet për shkak të imino azotit në pozitën 9. Si acide, kofeina ka pKa mbi 14, teofilina 8,8. Të dyja komponimet mirë treten në ujë të nxehët, por jo edhe në ujë në temperaturë të dhomës. Nga këto shkaqe dizajnohen në formë të përzierjeve ose komplekseve me të cilat zmadhohet tretshmëria e tyre (për shembull, teofilina dhe etilendiamina e ndërtojnë komponimin aminofilin).

*Ndikimi:* përderisa afiniteti relativ i metilksantinëve e kualifikojmë në shkallë prej 1 deri 3, ndikim stimulativ i kofeinës mbi diureazën, zemra dhe efekti mbi dilatacionin koronar notohet me 3, teobromina tregon afinitet të lartë stimulativ mbi SNQ, respiracioni dhe sistemit lokomotorë, përderisa afiniteti i teofilinës ndodhet në mesin ndërmjet këto dy komponimeve, me tregues ndërmjet 1 dhe 2.



Figura 4.19

<sup>23</sup> Receptorët adenozinë janë të vendosura në zemër dhe tru. Lidhja e metilksantineve shkakton efekt të kundërt nga adenoizina, efekt stimulues dhe punë të përshpejtuar të zemrës.

## Stimulansë psikomotorë

Këto komponime ndikojnë si stimulues në SNQ dhe përveç efekteve të përmendura stimuluese posedojnë edhe efekte anoreksike. Bazë e këtyre efekteve është qendrore simptomatike (noradrenergjike), dopaminergjike dhe ndikim serotoninergjik. Te komponimet e caktuara efekti anoreksik<sup>24</sup> është më i shprehur (anoreksante). Në këtë grup marrin pjesë amfetamina dhe derivatet e amfetaminës (metamfetamin, fentrmin, dietilpropion, mefentermin etj.) (figura 4.20).

---

### MËSO MË SHUMË!

*Raporti strukturë-aktivitet:* amfetamina dhe metamfetamina janë derivate të fnilaminopropan. Për ndikimin është me rëndësi unaza aromatike. Me halogjenizimin e unazës aromatike zvogëlohet aktiviteti, por ndikimet tjera zmadhohen. Alkilimi i azotit ndikon mbi aktivitetin, gjatë së cilës grupi alkil anoreksant është më i madh nga grupi metil.

---

*Vetitë fiziko kimike dhe biofarmaceutike:* amftamina është amin i fortë bazik me pKa 9,77-9,94. Mirë absorbohet nga TGI. Metabolitët e tyre janë aktive dhe përgjegjëse për lirim të noradrenalinës dhe dopaminës. Amfetamina dhe derivatet e tyre përdoren si sulfate, fosfate dhe hidroklorure.

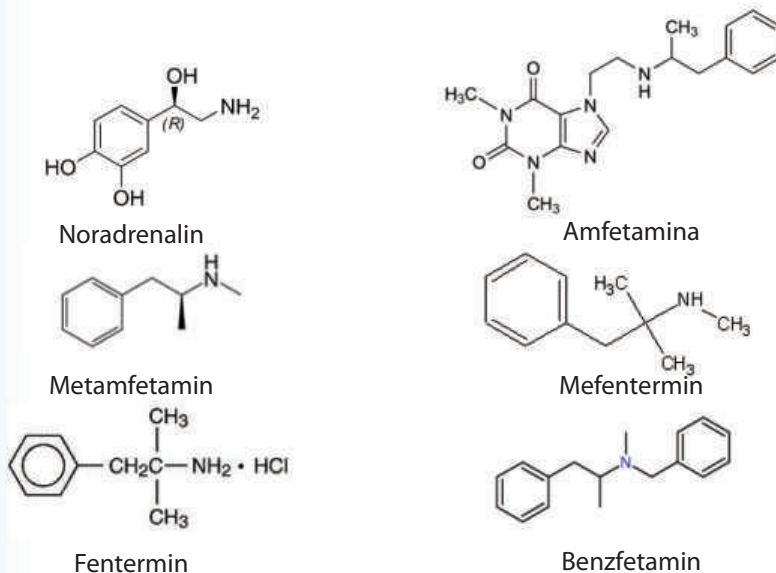


Figura 4.20.

<sup>24</sup> Anoreksija është nevoja e zvogëluar për ushqim, apetit i zvogëluar.

*Ndikimi:* sipas strukturës kimike këto amine janë të ngjashme me noradrenalinën dhe mund të marrin pjesë në procese të ndryshme nevrotike dhe postsinaptike ku është i kyçur noradrenalina, a e zvogëlojnë lirimimin e serotoninës. Ndikojnë në mënyrë stimulative ashtu që e zmadhojnë lirimimin e noradrenalinës për reaksion me receptorët postsinaptike dhe shkaktojnë efekte adrenergjike periferike. Ndikimi mbi SNQ shkakton pagjumësi, zmadhimi i aktivitetit psikomotorë dhe stimulimi i qendrave medulare. Efektet psikologjike manifestohen me zvogëlimin e ndjenjës për lodhje dhe përmirësimin e disponimit. Efektet periferike manifestohen me vazokonstrukcion, zmadhim të shtypjes së gjakut arteriale, zmadhimi i ritmit të zemrës dhe dilatacion i bronkeve. Përdoren gjatë narkolepsisë, sëmundja e Parkinsonit, shkatërrimi e cila karakterizohet me mungesë të kujdesit, gjegjësisht për zvogëlimin e apetitit. Si anoreksantë përdoren fentermine, benzfetamin.

---

Lloji amfetaminik i varshmërisë është lloj më i rrallë i varshmërisë dhe më pak i rrezikshëm nga të tjerat dhe karakterizohet me këto veti: varshmëri psikike të të sëmurëve për shkak të zgjimit të madhe, ndjenjës së „energjisë së madhe“ dhe kondicionit psikik dhe fizik. Toleranca zhvillohet gradualisht dhe mund të arrijë dozë dhe njëqind herë më e madhe nga doza mesatare terapeutike. Varshmëria fizike nuk paraqitet për shkak se nuk ka simptome të vërteta apstinencijale. Zhvillojnë efekte toksike, për shembull, individit gabimisht i mendon mjetet rreth tij, paraqiten halucinacione, paranoja, lodhje dhe pagjumësi, si dhe faza e prolonguar e depresionit kur mund të paraqiten edhe qëllime vetëvrasëse. Më së shpeshti keqpërdoret me përdorim oral, por individët mund të përdoren dhe në mënyrë intravenoze.

---

*Ndikime të pa dashura:* amfetamina shkakton shqetësim, halucinacione, qëllime vetëvrasëse dhe vrasëse, kokëdhimbje, hipertension, aritmi dhe dhimbje anginoze. Varshmëria nga amfetamina është emocionale për nga natyra dhe mund të jetë shumë e rrezikshme, për shkak se përdoret nën kontroll të rreptë. Metamfetamina ka potencial të lartë për formimin e varshmërisë dhe kripërat e tyre të përdorshme në mënyrë intravenoze janë të njohur nën termin „speed“. Në vitet e fundita numri i të varurit nga amfetamina arrin nivele katastrofale.

Si anoreksantë përdoren edhe derivatet e morfolinës: fenmetazin (hidroklorur) dhe fendimetrazin (tartarat).

## Antidepressantë

Depresioni është gjendje psikike e cila karakterizohet me dëshpërim të thellë, dhimbje, ndjenjë fajësie, pashpresë dhe mendime vetëvrasëse, apati, humbja e dëshirës për komunikacion me rrethin e drejtpërdrejtë. Pacienti ndjehet i lodhur, vuan nga pagjumësia, mund të ndjejë frikë. Llogaritet se për paraqitjen e depresionit, shkak është mungesa absolute ose relative të kateholaminës, veçanërisht noradrenalina, të receptorëve adrenergjik të rëndësishëm funksional në tru. Baza patologjike për zhvillimin e depresionit është zvogëlimi i transmittancës nevrionike të amineve biogjenike (dopamin, noradrenalin dhe serotonin). Terapia antidepressive ndikon në mënyrë stimulativë në SNQ ashtu që e bllokon transportin aktiv, marrjen ose metabolizimin e neurotransmiterëve të shprehur në sinapsa. Ndikimi antidepressiv mund të arrihet edhe me ndikim direkt stimulativ i receptorëve postsinaptike të amineve biogjene.

Barërat të cilat ndikojnë ashtu që e inhibojnë metabolizmin e neurotransmiterëve janë inhibitorët të monoamino oksidazës (MAO).

Barërat të cilat e bllokujnë transportin e transmittërëve të rij mund të ndahen në:

- inhibitorë jo selektiv të marrjes së dopamineve dhe noradrenalinës (antidepressivët triciklik),
- inhibitorë selektiv të marrjes së sërishme të sertioninës, dhe
- inhibitorë selektiv të transportit të noradrenalinës.

Pjesa më e madhe e antidepressivëve ka gjysmë jetesë biologjike të gjatë, shumica e tyre metabolizohen deri në metabolite aktive dhe që të arrijnë efekt, është i nevojshëm periudha prej disa javë. Edhe pse janë efikase, shumica e tyre shkaktojnë efekte të pa dashura.

### Inhibitorët e MAO

Këto barëra (figura 4.21) janë antidepressivë të vërtetë të cilat janë të sjellë në terapinë e sëmundjeve psikiatrike. Ndikojnë ashtu që e inhibojnë enzimin MAO. Me inhibimin e MAO zmadhohet niveli i noradrenalinës dhe serotoninës në sinapsat dhe vjen deri në timulim efikas i receptorëve postsinaptike që është efekt i përshtatshëm për disa gjendje depressive. Në bazë të shpejtësisë me të cilën kryhet inhibimi dhe shkalla e selektivitetit ndaj izoenzimeve të MAO (për shembull, MAO<sub>A</sub> dhe MAO<sub>B</sub>) dallohen disa nëngrupe:

- inhibitorë ireverzibil dhe jo selektiv të MAO – pargilin, fenelzin, tranilcipromin,
- inhibitorët ireverzibil dhe selektiv i MAO – selegilin,
- inhibitorët reverzibil dhe selektiv të MAO<sub>A</sub> – moklobemid.

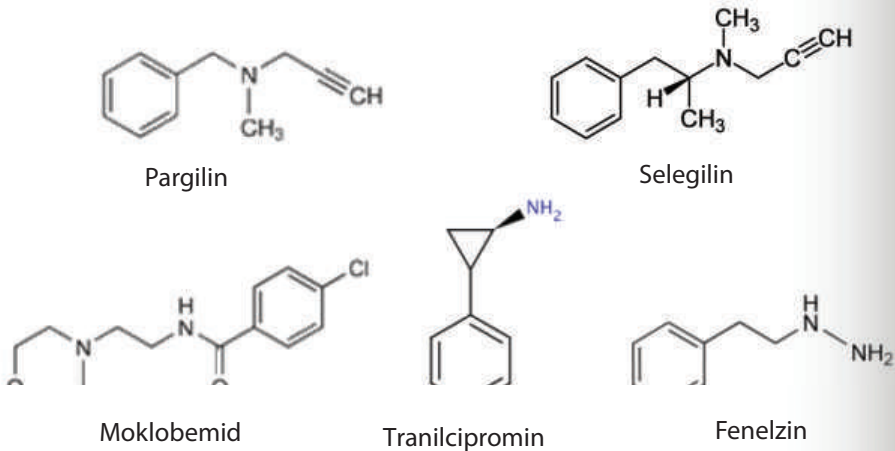


Figura 4.21.

*Inhibitorët ireverzibil dhe selektiv të MAO.* Këto komponime janë derivate të hidrazideve dhe hidrazineve (fenelzin), amine primare (tranilcipromin) dhe varg amine terciare të njohura nën emrin e përbashkët propargilamin (pargilin). Aminet primare dhe sekondare janë inhibitorë të MAO, përderisa aminet terciare duhet të biotransformohen në amine primare dhe sekondare – metabolitë. Kusht për ndikimin inhibitorë është prezenca e grupit amin primar ose sekondar dhe cikël aromatik hidrofob të largësisë së definuar nga qendra bazike (grupi amino). Në pH fiziologjik kryesisht janë të përfshirë në formë kationike. Këto inhibitorë të MAO kanë shumë efekte të pa dashura të shprehura, veçanërisht në mëlçinë e zezë dhe zemrën, të cilat veçanërisht janë të shprehura kur barërat prahohen bashkë me ushqim që përmban tiramin (djathi i fermentuar, birra, verë etj.). Paraqitet e a.sh.q sindromë i „verës dhe djathit“ e cila manifestohet me efekte të pa dashura kardiovaskulare të përcjella me kokëdhimbje dhe hipertension. Mund të vijë edhe deri në gjakderdhje të trurit.

*Inhibitorët ireverzibil dhe selektiv të MAO.* Selektiviteti më i madh ndaj MAO<sub>A</sub> është e arritur me paraqitjen e heteroatomit i cili është i lidhur për heterocikël aromatik në largësi përkatëse nga qendra bazike,

si dhe me paraqitjen e grupeve elektronakceptore (halogjene, metoksi) të heterociklit aromatik. Në këtë grup marrin pjesë selegilinet, inhibitor selektiv i MAO<sub>B</sub>.

Selegilina (figura 4.21), në mënyrë terapeutike përdoret si hidroklorur e cila mirë tretet në ujë. Mirë absorbohet nga TGI dhe distribuon në SNQ. Biotransformohet në një numër të madh të metabolitëve aktivë, ndërmjet cilave edhe amfitamin dhe metamfenamin. Nuk merr pjesë në interaksione të pa dashura me ushqim të pasur me tiramin, nuk tregon hepatotoksicitet, ndërsa paraqet efekt hipotenziv të shprehur.

*Inhibitorë reverzibil dhe selektiv të MAO<sub>A</sub>.* Përfaqësues i këtij grupi është moklobemid (figura 4.21) e cila në terapi përdoret si hidroklorur. Klorigjoni elektronegativ mund të jetë i zëvendësuar edhe me halogjen tjetër (për shembull, fluor) pa e humbur efektin. Bara metabolizohet deri në metabolitë aktiv.

### **Antidepresivë triciklik**

Antidepresivët triciklik mund të ndahen në:

- derivate të dibenzo(b,f) azepiës - opipramol, imipramin, trimipramin, klomipramin, lofepramin,
- derivate të dibenzociklohepten dhe dibenzocikloheptan - protriptilin, amitriptilin, maprotilin,
- erivatet triciklike me heteroatome tjera - doksepin, dotiepin,
- antidepresivët triciklike dhe tetraciklike me dy heteroatome - dibenzepin, amoksapin, mianserin.

---

### **MËSO MË SHUMË!**

*Raporti struktura-aktivitet:* në strukturën e tyre përmbajnë dy unaza aromatike të lidhur me unazë të tretë qendrore dhe varg tre ose dy karbonik e lidhur për grupin amin alifatik e cila është monometil ose dimeetil e substituar. Struktura triciklike mund të përbëhet nga tre gjashtë anëtarësh ose dy gjashtë anëtarësh dhe një unazë shtatë anëtarësh. Për ndikim antidepresiv dhe efektet e padashura me rëndësi është gjeometria e sistemit tetraciklik. Strukturat triciklike me grup elektronegativ (për shembull, klorigjoni) tregojnë efekt antipsikotik, por jo edhe efekt të shprehur antidepresiv. Me zëvendësimin e atomit të sulfurit tek fenotiazinet antipsikotike (figura 4.12) me grup etilenik potencohet efekti antidepresiv. Prezenca e atomit të azotit në unazën qendrore është e domosdoshme, por jo edhe e vetmja e domosdoshme për ndikim antidepresiv. Në molekulën e antidepresivët triciklike ndodhet edhe grupi amin alifatik në



formë të aminit terciar ose sekondar. Qendra bazike alifatike mund të jetë edhe në përbërjen të heterociklit të hidruar. Largësi optimale ndërmjet sistemit ciklik dhe grupit bazik paraqet 3 C atome. Aminet terciare janë më pak selektive, njëkohësisht e inhibojnë marrjen e serotoninëve dhe noradrenalinën, përderisa aminet sekondare janë më aktive dhe më selektive duke kryer inhibicion të bartjes së noradrenalinës.

*Derivatet të dibenzo (b,f) azepin dhe 10,11-dihidroderivate.* Dihidroderivatet kanë efekte të pa dashura më pak të shprehura. Imipramina në terapinë përdoret si hidroklorur. Imipramina N-oksidi (figura 4.22) është metabolit aktiv e cila fitohet me transformacionin oksidativ në organizëm. Me dimetilin oksidativ krijohet dezipramina e cila njëkohësisht është metabolit aktiv me ndikim antidepresiv, e cila njëkohësisht si i tillë përdoret në farmakoterapi në formë të hidroklorurit. Deri në këtë metabolit biotransformohet edhe lifepramid. Dezipramina (figura 4.22) është shumë i fortë dhe inhibitor selektiv i bartjes së noradrenalinës. Lofepramina (figura 4.22) merr pjesë në derivate më të reja të imipraminës me efekte më pak të shprehura të pa dashura. Në terapinë po ashtu përdoret si hidroklorur.



Figura 4.22.

*Derivate të dibenzociklohepten dhe dibenzocikloheptan.* Këto derivate fitohen me zëvendësimin e atomit të azotit me tomin e karbonit. Nga aspekti terapeutik i rëndësishëm është amitriptili (figura 4.23). Amitriptili ka selektivitet të vogël kah transportierët të noradrenalinës dhe serotoninës përderisa metaboliti i nortriptilinës është inhibitor selektiv i ndërmarrjes së sërishme të noradrenalinës. Në terapinë përdoret në formë të hidroklorurit. Metabolitët aktiv janë N-oksidi dhe N-demetilamitriptilin. Unaza qendrore mund të jetë ciklohepten ose cikloheptan. Me ndryshimin në vargjet anësore, gjegjësisht sjelljen e grupeve plotësuese në pozitat C9 dhe C10 të unazës qendrore gjashtë anëtarësh e fituar janë derivate të reja antidepresive, si për shembull maprotilin (figura 4.23) dhe melitracen (figura 4.23). Dy barërat e fundita mund të jenë të riklasifikuar në grupin e ri të të a.sh.q antiepresivët tetraciklik. Në terapinë përdoren si hidroklorure. Të gjithë

përfaqësuesit të këtij grupi posedojnë veti inhibitore, sedtiv dhe anksiolitike dhe prandaj rekomandohet për trajtimin e gjendjeve agituse, me ngarkesë vetëvrasëse dhe gjendje psikike anksioze depresive. Rekomandohet edhe për terapinë e depresionit postshizofrenik.



Figura 4.23.

*Derivatet triciklike me heteroatome tjera.* Me zëvendësimin në pozitën C10 të triciklin me oksigjen ose sulfur janë fituar antidepresivët me rëndësi terapeutike. Përfaqësuesit e këtij grupi janë doksepin (figura 4.24) te e cila në pozitën C10 është sjellë oksigjeni dhe dotiepin (figura 4.24) ku është vendosur sulfuri. Doksepina fuqishëm i inhibon sërish marrjen e noradrenalinës dhe më paktë serotoninës. Posedon edhe ndikim të fortë antihistaminik me çka paraqitet efekti sedativ dhe hipnotik. Shkakton vazodilatacion mesatar periferik për shkak se vjen deri në hipotenzion, veçanërisht gjatë dozave të larta. Se përdoret po ashtu si amitriptili.

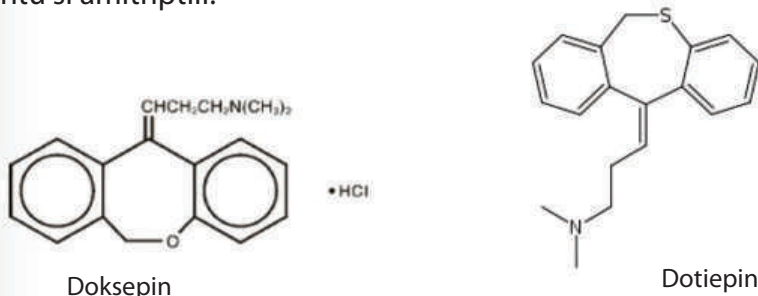


Figura 4.24.

*Antidepresivët triciklik dhe tetraciklik me dy heteroatome.* Përfaqësues të këtij grupi janë dibenzepin, amoksapin (përmban klor në sistem triciklik) dhe mianserin.

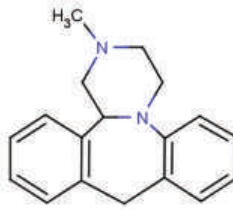


Figura 4.25. Mianserin

Mianserina (figura 4.25) është agonist i receptorëve serotoninik, ndërsa nëpërmjet të inhibimit të receptorët presinaptik adrenergjik mundëson deri në lirim dhe zmadhimin e sintezës së noradrenalinës. Merr pjesë në grupin e anti depresivëve jo selektiv. Në terapinë përdoret si hidroklorur. Mirë absorbohet nga TGI dhe metabolizohet deri në metabolite aktive. Profili i ndikimit është i ngjashëm me atë të amitriptilit. Ndikimin e paraqet pas tre të shtatat nga fillimi i përdorimit. Posedon veti sedative dhe anksiolitike dhe prej këtu, e përmirëson isonimin dhe e qetëson shqetësimin dhe frikën. Në doza mesatare tregon edhe efekte hipnotike për mjekimin e atyre depresioneve të cilat janë të përcjella me çrregullimin e gjumit.

### Inhibitorët selektivë të përdorimit të serontoinës

Këto antidepresivë kanë strukturë të arilalkilamineve dhe ari-loksialkilamineve. Tregojnë selektivitet më të madh ndaj inhibicionit të marrjes dhe transportit të serontoinës nga sinapsat nervore në SNQ. Tregojnë edhe efekt terapeutik të mirë antidpresiv, diçka më të fortë nga antidepreivët tjerë, nuk posedojnë efekte antiholinergjike, nuk tregojnë efekte kardiotoksike (oe ato janë shumë të vogla) dhe ndikojnë në mënyrë anksiolitike. Përdoren gjatë gjendjeve depresive nga prejardhjet të ndryshme, çrregullime anksoze, disfunkcionet seksuale, sindromi paramenstrual, disa çrregullime të individit lidhur me agresivitet dhe impulsivitet, gjatë keqpërdorimit të alkoolit, gjatë çrregullimit në ushqim. Nga efektet e lehta të padashura tregojnë kokëdhimbje, gërditje, dhimbje barku, hipotenzion, marrje mendsh, ndërsa nga konvulzionet e rënda dhe të ashtuquajtura sindromi serontoin<sup>25</sup>.

<sup>25</sup> Sindromi serotoninik është efekt i padashur i rrezikshëm jetësorë potencial e cila paraqitet gjatë aktivitetit të lartë serotonergjik të receptorëve periferik dhe serotoninik në SNQ. Disa nga simptomat janë: puna e shpejtë e zemrës, djersitje, zmadhim të shtypjes së gjakut, hipertermi, konfuzion mental, halucinacione, kokëdhimbje, komë dhe shumë të tjera.

## MËSO MË SHUMË!

Nga aspekti struktural dallohen nga antidepressivët triciklik për nga ajo se nga qendra është mënjeluar unaza. Kërkesat strukturale minimale për ndikim janë: prezna e unazës aromatike dhe azot alifitik të cilat janë të ndarë me „spacer“ në formë të vargut alifatik prej rreth 4C atome. Në strukturën ka atom ose atome të cilat mund të jenë polare përderisa radikali alkil në pozita të ndryshme të mbetjes fenile ka veti elektronegative.

Në këtë grup marrin pjesë: fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram (figura 4.26). Fluoksetina dallohet me absorpcion dhe metabolizëm të ngadalshëm të shprehur. Për paraqitjen e efektit terapeutik janë të nevojshme dy javë që shpjegohet me nevojën e 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorëve që lirohen nga serotonina pasi kanë qenë të ekspozuara kronikisht në nivele të larta të serotoninës. Në strukturën e paroksetinës, grupi amin *in vivo* mund të krijojë lidhje hidrogjenore që i bën me selektivitet të lartë për receptorët serotoninike. Kjo barë është antidepressiv efikas dhe anksiolitik. Në molekulën e selektivitetit sertralin është arritur me vendosjen e atomit të klorit. Citalopromi është po ashtu selektiv ku për ndikimin me rëndësi janë substituentët në unazën aromatike. Fluvoksamina është antidepressiv i parë i sintetizuar nga ky grup të cilat ka grup hidrofob plotësues e cila është alifatike.

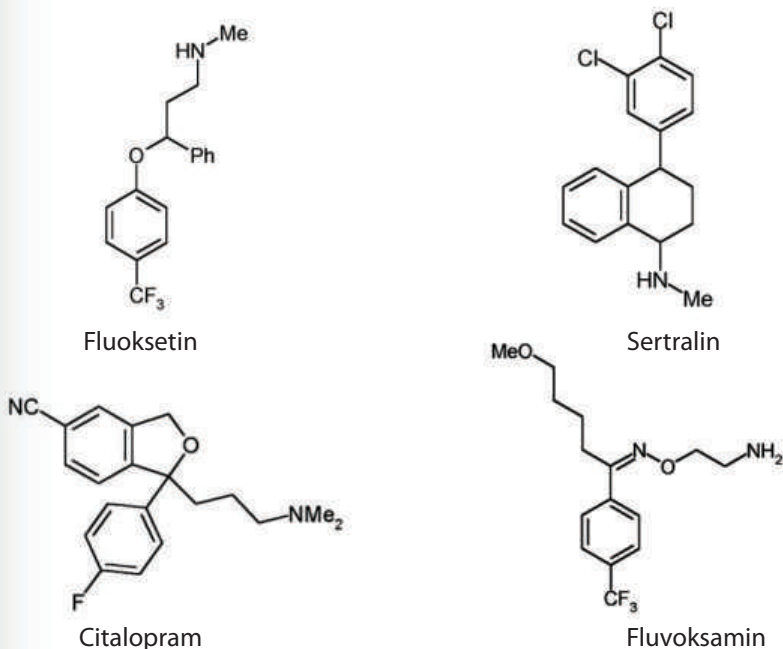


Figura 4.26.

## Inhibitorët selektiv gjatë përdorimit të noradrenalinës

Në këtë grup marrin pjesë antidepressivët të cilët ndikojnë ashtu që e inhibojnë marrjen e noradrenalinës së membranës presinaptike. Si edhe inhibitorët e marrjes së serotoninës ato mirë parashtrihen dhe nuk tregojnë disa efekte të pa dashura joserioze. Më së shpeshti paraqitet thatësi në jargat, opstipacion, djersitje e madhe dhe hipotenzion.

Përfaqësues i këtij grupi është riboksetin. Mirë dhe në mënyrë complete absorbohet nga TGI. Është paraqitur si efikas tek ato depresione të cilat manifestohen, me zvogëlimin e energjisë jetësore, humbjen e interesit, aftësi e zvogëluar për përjetimin e kënaqësisë, zvogëlimi i motivacionit dhe nxitjes, zvogëlim i përqendrimit dhe ndjenjës së pa dobishëm dhe pashpresës.

## Inhibitorët selektiv të serotoninës dhe 5-HT<sub>2A</sub> agonistëve (barërat me ndikim të dyfishtë)

Në këtë grup marrin pjesë barërat të cilat efektet e tyre antidepressive i realizojnë nëpërmjet të ndikimit të sistemit neurotransmuese noradrenergjike dhe serotonergjike. Në këtë grup marrin pjesë trazodoni dhe nefazodoni. Struktura e këtyre barërave është e ngjashme me antipsikotikët me strukturë fluorobutirofenonike. Për shkak se kanë strukturë arilaminike mund të lidhen për 5-HT<sub>2A</sub> receptorët dhe ta inhibojnë marrjen e serotoninës. Si antagonist i 5-HT<sub>2A</sub> receptorëve ndikojnë në mënyrë antidepressive dhe anksioitike.

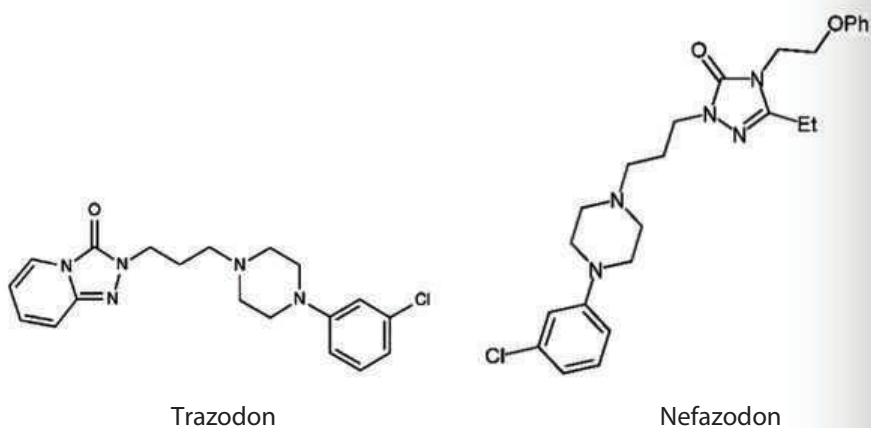


Figura 4.27.

## Agonistët dhe agonistët parcial të 5-HT1A receptorëve

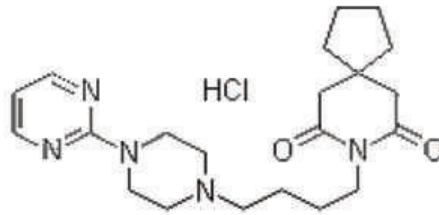


Figura 4.28. Bupiron

Në këtë grup marr pjesë bupironi (figura 4.28) e cila tregon ndikim anksiolitik dhe antidepresiv në mënyrë që e ndalon lirimin e serotoninës duke u lidhur për 5-HT1A receptorët. Për shkak se është agonist i pjesërishëm mund ti stimulojë receptorët postsinaptik kur nivelet janë të zvogëluar të serotoninës siç është rasti gjatë depresionit.

### $\alpha_2$ Antagonistët

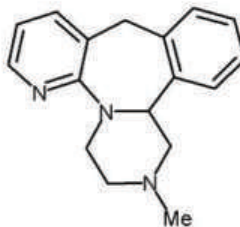


Figura 4.29. Mirtazapin

Në këtë grup marrin pjesë mirtazapina (figura 4.29). Të dhënat tregojnë se ndikon më shpejtë dhe më fortë nga inhibitorët e përdorimit të serotoninës. Ndikon ashtu që e zmadhon lirimin e noradrenalinës dhe serotoninës.

### Antidepresivë të tjerë

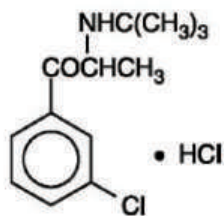


Figura 4.30. Bupropion

Këtu mund të përmendet bupropina (figura 4.30) mekanizmi i të cilit është kompleks dhe kyç bllokimin e ndërrmarjes së dopaminës

nëpërmjet të transportierit dopaminik, por ndikim antidepressiv në përgjithësi është noradrenergjike.

## Komponime tjera të cilat ndikojnë në SNQ

E përbashkët për të gjithë komponime poshtë të përmendura është se shkaktojnë varshmëri dhe janë lëndë e keqpërdorimit dhe tregtisë së palejuar. Nga aspekti kimik, numri i madh paraqesin 1 $\beta$ -arilamino halucionerë dhe atë:

- indoletilamine - dimtilriptamin, psilocibin, psilocin
- 2-feniletilamine – meskalin, dhe
- komponimet të cilt posedojnë komponentë indoletilaminike dhe feniletilaminike – dietilamid i (+)-acidi lizergjik (LSD).

Jashtë nga grupi i 1 $\beta$ -arilamino haluciojenët, këtu mund të përmenden edhe fenciklidina, stimulantët euforik- kokain dhe intoksikantët depresiv -  $\Delta^1$ -tetrahidrokanabinol (ose  $\Delta^9$ -THC).

Vetia e 1 $\beta$ -arilamino halucinogjeneve është që të shkakton ndryshim i perceptcionit (kuptimit, sjelljes) ndaj stimulimit të caktuar; realiteti është e devijuar, vjen deri në depersonalizimit (humbjen e individit), vërehen manifestime të psikozës (frika, paniku, halucinacionet). Përveç nga aspekti kimik, përfaqësuesit të nëngrupeve dallohen edhe sipas selektivitetit ndaj sistemeve noradrenalgjike, serotoninike dhe dopaminike.

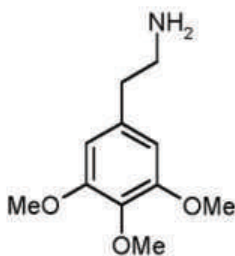


Figura 4.31. Meskalin

Meskalina (figura 4.31) tregon efekte komplekse mbi SNQ. Ndodhet në pejotl kaktusin. Efektet halucinogjenike paraqiten gjatë dozave të larta dhe sigurisht i nënshtrohen efekteve të MAO. Derivatet sintetike  $\alpha$ -metil-substituara posedojnë afinitet më të lartë. DOM, 1-(2,5-dimetoksi-4-metilfenil)-2-aminopropan, MDA, 3,4-metilendioksi-amfetamin, dhe MDMA (ekstaza) janë veçanërisht me afinitet të lartë, komponime të rrezikshme të cilat janë lëndë e keqpërdorimit.



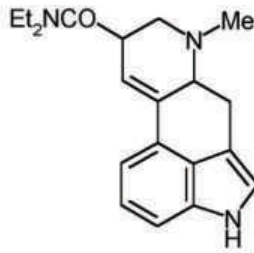


Figura 4.32. Dietilamidi i (+)-acidit lizergjik (LSD)

LSD posedon efekt të rëndësishme të neuroneve serotonini-ergjike dhe dopaminergjike. Në strukturën e tij mund të vërehet edhe grupi indoletilamino dhe grupi feniletilamino. Radhitja e këtyre grupeve në hapësirë (stereokimia) është e rëndësishme për ndikimin.

### MËSO MË SHUMË!

Varshmëria e llojit haluciojenik është lloji më i rrallë dhe relativisht më pak i rrezikshëm për pacientët. Karakterizohet me varshmëri të vogël psikike, tolerancë e cila shpejtë mënjanohet, ndërsa varshmëria fizike dhe simptome apstinenciale nuk ka. Varshmëria manifestohet me ekscitacion të SNQ, rrallë depresioni e shoqëruar me eufori dhe halucinacione në ngjyra dhe iluzione vizuale. Drogat merren në mënyrë parenterale. Ndonjëherë mund të vijë deri në çrregullime psikologjike, vlerësim të gabuar për shkak se është e nevojshme ndihma psikiatrike.

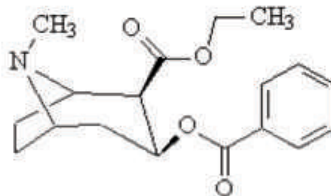


Figura 4.33. Kokain

Kokaina (figura 4.33) është stimulant efuforik dhe psikotomimetik. Gjatë dozave të vogla shkakton ndjenjë të mirë, zvogëlim të lodhjes dhe koncentracion të zmadhuar. Mund të shkaktojë ndjenjë për nevojë të vazhdueshme nga kokaina, ku mund të paraqiten psikoza toksike. Shumë nga këto efekte i nënshtrohen disponimit të zmadhuar të dopaminës për lidhjen e receptorëve D2 dhe D3 postsinaptikë.

### MËSO MË SHUMË!

Kokaina fitohet nga *Erythroxylon coca*, bimë e cila në mënyrë të palejuar prodhohet në disa shtete të Amerikës J.

Kokaina është inhibitor i fortë të ndërmarrjes së dopaminës. Bazë për ndikimin është komponentë fenetilaminike, interaksioni ndërmjet atomit të hidrogjenit të azotit të grupit të protonuar nga kokaina dhe oksigjenit të grupit esterik benzoil ose interaksioni ndërmjet çiftit elektronik të pa çiftëzuar të azotit dhe karbonili i grupit esterik benzoil.

Kokaina keqpërdoret me frymëmarrje nëpërmjet të hundës, intervenoze dhe me pirje të duhanit. Varshmëria karakterizohet me varshmëri psikike për shkak të ndjenjës së relaksionit, euforisë dhe halucinacionet e kënaqshme. Tolerancioni paraqitet, por jo rregullisht, ndërsa varshmëria fizike nuk ekziston. Ndikimi zgjat kohë të shkurtër dhe karakterizohet me hiperstimulacion, zgjim, eufori dhe ndjenjë e energjisë së madhe. Përderisa merren më shumë doza në interval kohor të shkurtër mund të paraqitet tahikardi, hipertenzion, zgjerim të bebes së syrit, pagjumësi, halucinacione vizuale, agresivitet dhe paranoja. Predozimi shkakton tremor, konvulzione, aritmi kardijale, kolaps kardiovaskular ose ndërprerje e frymëmarrjes. Për terapi të suksesshme është e nevojshme bashkëpunimi i afërt ndërmjet punonjësit mjekësorë, pacientit dhe familjes së tij.

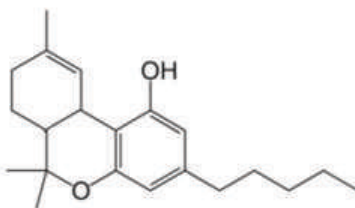


Figura 4.34.  $\Delta^1$ -Tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ -THC)

$\Delta^9$ -THC (figura 4.34) është depresiv me ngacmime stimuluese të cilat rrjedhin nga depresioni i qendrave më të larta. Shumë nga ndjenjat parciale arrihen gjatë dozave të ulëta. Gjatë dozave më të larta paraqiten ndikime psikotomimetike, duke përfshirë disfori, haucinacione dhe paranojë. Për ndikimin është me rëndësi prezenca e grupit OH fenol. Ndikon ashtu që lidhet për receptorë specifik të cilat janë prezentë në të gjitha sferat e trurit dhe indet imune dhe ndikojnë në sistemet ekscitatore dhe inhibitore.  $\Delta^9$ -THC është komponim aktiv në përbërje të lenit indian (*Cannabis sativa*) gjegjësisht në përbërjen e bimës së tharë (marihuana) ose rrëshirë e bimës (hashish).

### MËSO MË SHUMË!

Varshmëria e llojit marihuana karakterizohet me varshmëri psikike e cila zhvillohet me kohë, toleranca është e vogël, ndërsa varshmëria fizike dhe simptome apstinencial nuk ka. Varshmëria manifestohet si eufori,

mendime të pakontrolluara, perceptcionit kohorë i shkatërruar, hapësirë dhe dhimbje. Ekziston ndjenjë vetëkënaqësie, shqetësim dhe kënaqje e brendshme. Aftësitë komunikativ dhe motore janë të zvogëluar.

---

## Anestetikët lokal

Anestetikët lokal përdoren përkohësisht që ti bllokojnë nervat të cilat i përçojnë impulset nervore në zonat lokale të trupit. Në këtë mënyrë ato shkaktjnë jo ndjeshmëri lokale të pjesës së caktuar të trupit gjatë vetëdijes plotësisht të ruajtur. Ato nuk e bllokojnë preken ose lëvizjen dhe ndikimi i tyre është reverzibil. Përdoren që ta zvogëlojnë dhimbjen e shkaktuar prej varg situata në stomatologji, oftalmologji, gjatë intervenimeve kirurgjike, përdorimi intramuskular i barërave të cilat shkaktjnë dhimbje, gjatë dhimbjes së shkaktuar nga proceset malinje të caktuara (për shembull, tumor në boshtin kurrizorë), djegie, plagë sipërfaqësore. Barërat përdoren në mënyrë lokale në shpejtësi të zonës nervore, në membranat mukotike, në lëkurë ose nënlëkurën. Që të vazhdohet kohëzgjatja e ndikimit mund të kombinohen edhe me vazokonstrukcion, më së shpeshti adrenalinë, të cilat e pengojnë difuzionin e anestetikut lokal të injektuar nga indi në qarkullimin qendrorë.

*Mekanizëm i ndikimit:* ekzistojnë teori për mekanizmin me të cilin ndikojnë anestetikët lokal, por të gjitha dakordohen në atë se mekanizmi kryesorë është i lidhur me bllokimin e kanaleve natriumike. Besohet se bllokimi arrihet ashtu që molekula shkaktën bllok fizik në kanal in ose e deformon kanal in. Përderisa janë të bllokuar mjaftë kanale, nuk vjen deri në ndryshim në potencialin membranorë dhe nuk lirohen neurotransmiterët në presinapsat. Efikasiteti i ndikimit anestetik varet nga nënshtrimi i fijos nervore për anestezion, gjegjësisht nga madhësia e tij, lloji, lokacioni anatomik dhe shkal-la e përçueshmërisë, mandej nga pH të lëngu ekstraqelizorë dhe intraqelizorë, nga prezenca e vazokonstrukcionit, nga shpeshtësia dhe intensiteti i stimulacionit të mëparshëm të nevronit, lloji i indit e cila duhet të anesteziobet, metoda e përdorimit të anestetikut lokal dhe përqindja e formës së tretur të jo protonizuar të anestetikut gjatë pH fiziologjik.

*Fizikokimikisht, vetitë biofarmaceutike dhe raporti strukturë-aktivitet:* anestetikët lokal janë kryesisht baza të dobëta (pKa për-

afërsisht 8,5), dobët të tretshme në ujë. Prandaj përdoren në formë të kripërave. Në tretje ujore, baza e lirë është në baraspeshë me kripën. Të gjithë anestetikët lokal përmbajnë grupe amino terciare të cilat në pH fiziologjik kohezojnë në baraspeshë me acidin e konjuguar. Nuk është e mundshme të korelohet struktura kimike me aktivitetin e anestetikëve lokal sepse shumë pak dihet për strukturën e receptorëve. Bara kalon nëpër membranën qelizore në formë të bazës së lirë. Pasi të merr pjesë në neuronin përsëri vendoset baraspesha. Aktive janë edhe baza e lirë dhe forma e protonuar, por nuk është e njohur vallë a lidhen për vend të njëjtë receptorë.

Llogaritet se kryesisht ndikimi i nënshtrohet bazës së protonuar. Me përdorimin e anestetikët lokal me pKa të ulët dhe tretshmëri të lartë në lipide, ndikimi paraqitet më shpejtë për shkak të difuzionit më të shpejtë nga vendi i përdorimit deri në vendin e ndikimit. Kohëzgjatja e ndikimit varet nga tretshmëria në lipide; sa janë më të tretshme, aq vendi i ndikimit është më i gjatë. Anestetikët lokal amide tregojnë kohëzgjatje më të gjatë të ndikimit nga anestetikët esterik për shkak të biotransformimit më të ngadalshëm dhe lidhja më e fortë për vendet receptore.

*Efektet e padashura:* efektet sistematike të anestetikëve lokal paraqiten gjatë distribuimit të tyre dhe eliminimit nga vendi i përdorimit. Ato mund të ndikojnë në shumë organe dhe inde në të cilat vjen deri në bartjen e impulseve elektrike. Lloji, intensiteti dhe kohëzgjatja e ndikimit varen nga përqendrimi i barrës në qarkullimin, vendi i përdorimit dhe teknika e përdorur për aplikim. Efektet e pa dashura sistematike mund të manifestohen në nivel të sistemit kardiovaskular (me zvogëlimin e forcës së kontraksionit, ngacmimi elektrik dhe përçueshmëria në muskulin e zemrës), SNQ (kokëdhimbje e lehtë, frikë, konvulsione, ndikim stimulativ i përcjellë me depresion të frymëmarrjes dhe vdekjes), gjak (methemoglobikimia<sup>26</sup>), në formë të reaksioneve (dormatit alergjik, sulm asmatik, në raste ekstreme, shok anafilaktik dhe vdekje) hipersenzitive (alergjike). Zakonisht reaksionet alergjike paraqiten me anestetikët lokal esterik, përderisa amidet zakonisht nuk shkaktojnë reaksione alergjike, por japin reaksione tjera të pa dashura siç është zmadhim malign të temperaturës trupore tek pacientët gjenetikisht të predisponuar.

---

<sup>26</sup> Methemoglobina është hemoglobina e cila përmban Fe<sup>3+</sup> në vend të Fe<sup>2+</sup> dhe nuk mundet të përçojë oksigjen.

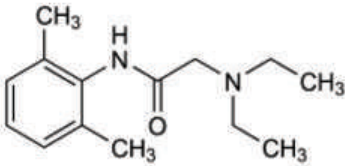
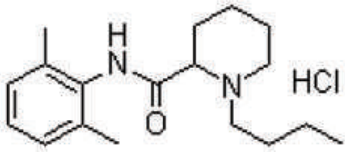
Sipas strukturës kimike anestetikët lokal janë grupuar në (tabela 4.8):

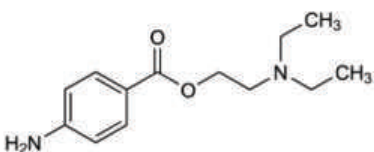
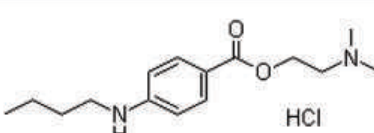
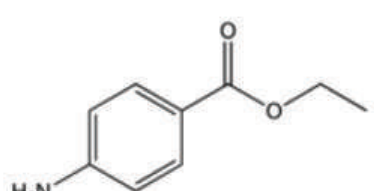
- anestetikë lokal të bazuar në strukturë esterike – tetrakain, prokain, benzokain, klorprokain, oksibuprokain, piperokain etj;
- anestetikët lokal të bazuar në strukturën amide – bupivakain, levobupivakain, cinhokain, etidokain, lidokain, mepivakain etj.

### MËSO MË SHUMË!

Jashtë nga ky klasifikim, ekzistojnë edhe disa grupe të tjera me ndikim lokal anestetik. Këto komponime janë zakonisht baza të dobëta me rajone të veçanta lipofile dhe hidrophile. Ndërmjet tyre janë: diperidon, euprocin, fomokain, fenakain etj. Përveç këtyre, ekzistojnë edhe komponime tjera me ndikim anestetik lokal: benzil alkool, fenil, disa antihistaminikë etj.

**Tabela 4.8. Anestetikët lokal**

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Anestetikët lokal të llojit amid <b>grup lipofil-amid-urë -grup hidrofil</b>		
Lidokain		Derivat i aminoetil-amid. Anestetik lokal efikas në koncentrimet prej 2-4%. Ka efekt të fortë analgetik dhe stabilizues të membranës qelizore. Efekti anestetik paraqitet shpejtë (1-2 min) dhe zgjat për afërsisht 90 min. Përdoret për të gjitha llojet e anesteziioneve lokale në kirurgji, anestezi dental, aritmitë. Përdoret në formë të sprejit, pomadës, në mënyrë perorale etj.
Bupivakain (hidroklorur)		Anestetik lokal me ndikim të gjatë. Ndikimi fillon pas 30 minuta. Është i përshtatshëm për anestezi lokal të kontinuar gjatë lindjes. Me afinitet më të lartë nga lidokaina, një nga anestetikët lokal më të fortë. Përdoret në përqendrime prej 0.125-0.75%.

Bara	Struktura kimike	Cilësitë
Anestetikë lokal nga lloji esterik <b>grup lipofil -ester -urë -grup hidrofil</b>		
Prokain		Ester i acidit p-aminobenzoik. Mekanizmi i ndikimit dhe indikacionet janë të njëjta si edhe tek anestetikët lokal të tjerë. Tretjet e prokainës përdoren në kombinim me adrenalinën.
Tetrakain (hidroklorur)		Esteriaciditp-aminobenzoik. Mekanizmi i ndikimit dhe indikacionet janë të njëjta si edhe tek anestetikët të tjerë lokal.
Benzokain (anestezin)		Ester i acidit p-aminobenzoik. Fitohet m esterifikimin e acidit para amino benzoik. Paraqet pluhur i bardhë kristalorë i cili shumë vështirë tretet në ujë. Përdoret si përdorim i jashtëm si anestetik lokal. Ai është komponentë aktive në pomada. Krema, spreje për trajtimin e dhimbjes gjatë djegieve, iritacione të lëkurës, djegie nga dielli, iritacione rektale dhe hemo-roide.

---

## TË MBAHET MEND!

- Anksiolitikët janë barëra të cilat përdoren për trajtimin e çrregullimeve të cilat manifestohen me frikë të madhe ose jo përkatëse.
- Hipnotikët sedativë janë substanca psikotrope të cilat e zvogëlojnë vetëdijen dhe shkaktojnë fjetje.
- Grup i anksiolitikëve, sedativë dhe komponime hipnotikë e përbëjnë: benzoizepinët, nebenzodiazepinët, anksiolitikët dhe hipnotikët, barbituratet dhe hipnotikët sedativ të tjerë.
- Barërat benzodiazepinike janë: klordiazepoksid, diazepam, oksazepam, medazepam, nitrazepam, klorazepat, prazepam, lorazepam. Halazepam, temazepam, flurazepam, bromazepam, alprazolam, midazolam, triazolam.
- Grupi i barërave nebenzoiazepine e përbëjnë buspironi, meproamat, zolpidem etj.
- Barbituratet janë acide barbiturate 5,5-të disubstituara të cilat sipas kohëzgjatjes së ndikimit janë të ndarë në barbiturate me kohëzgjatje të ndikimit të gjatë (fenobarbital), mesatare (amobarbital) dhe të shkurtër (pentobarbital).
- Anestetikë të përgjithshëm janë barërat të cilat përdoren për humbjen e vetëdijes dhe ndjenjës për dhimbje gjatë intervenimeve kirurgjike. Sipas rrugës së përdorimit, anestetikët të përgjithshëm ndahen në: inhalatore (të lëngtë avulluese dhe të gazta) dhe anestetikët intravenoz.
- Antikonvulzivët e ndalojnë ose e zvogëlojnë aktivitetin elektrik të madh dhe të papritur në neuronet e trurit. Ndikim antiepileptik tregojnë: derivatet e acidit barbiturat, hidantoine, oksazolidindion, sukcinimide, benzodiazepine dhe barëra tjera antikonvulzive (karbamazepin, oksakarbazepin, primidon, acidi valproik, gabapentin, tiagabin, felbamat, lamotrigin, zonisamid, topiramatin).
- Antipsikotikët janë barëra të cilat përdoren për trajtimin e çrregullimeve mentale, si për shembull skizofrenia. Sipas strukturës kimike, antipsikotikët ndahen në: derivate të fenotiazinës, analogë unazorë të fenotiazineve (tioksantene, dibenzoksazepin dhe benzodiazepin), fluorobutirofenone,  $\beta$ -aminoketone, benzamide dhe psikostabilizatorët.
- Analgetikët kanë aftësi të lartë dhe relativisht stimulantë joselektivë të SNQ.
- Metilksantinët (kofein, teofilin dhe teobromin) tregojnë efekt stimulant të SNQ, bronkodilatatore dhe ndikim analgetik.
- Stimulansët psikomotorik ndikojnë në mënyrë stimuluese në SNQ dhe posedojnë edhe efekte anoreksike. Në këtë grup marrin pjesë amfetamina dhe derivatet e amfetaminës (metamfetamina, fentermin, dietilpropion, mefentermin).



- Antidepresantët e bllokojnë transportin aktiv, ndërmarrja ose metabolizmi i amineve biogjene në sinapsa ose ndikojnë si stimulues direkt në receptorët postsinaptik të amineve biogjene.
  - Terapinë antidepresive e përbëjnë: inhibitorët e MAO, inhibitorët jo selektiv të ndërmarrjes së dopaminës dhe noradrenalinës (antidepresivë triciklik), inhibitorë selektiv të ndërmarrje së sërishme të serotoninës, dhe inhibitorët selektiv të transportit të noradrenalinës.
  - Indoletilaminet (psilocibin), 2-feniletilaminet (meskalin), komponimet të cilat posedojnë komponentë indoletilaminike dhe feniletilaminike (LSD), kokaina dhe tetrahidrokanabinoli posedojnë efekte halucionogjenike dhe shkaktojnë varshmëri.
  - Anestetikët lokal e përdorin kohën që ti bllokojnë nervat të cilat i përçojnë impulset nervore në zonat lokale të trupit. Sipas strukturës kimike anestetikët lokal grupohen në anestetikë lokal të bazuara në: strukturë esterike (tetrakain, prokain, benzokain), dhe të strukturës amide (bupivakain, lidokain).
-

## Pyetje

1. Antiksilotikët janë:
2. Hipnotikët sedativ janë:
3. Grupi i anksiolitikëve, komponimeve sedative dhe hipnotike e përbëjnë:
4. Ndikimi i barërave benzodiazepinike i nënshtrohet karakteristikeve strukturale që vijojnë:
5. Barërat benzodiazepinike janë:
6. Cila është përparësia grupit të barërave benzodiazepinike nga gjenerata e re në raport të barërave benzodiazepinike? Shëni përfaqësuesit e këtij grupi!
7. Çka janë barbituratet, si ndikojnë dhe pse përdoren?
8. Si janë të ndarë barbituratet sipas kohëzgjatjes së ndikimit?
9. Anestetikë të përgjithshëm janë:
10. Si ndikojnë dhe si anë të ndarë anestetikët të përgjithshëm sipas mënyrës së përdorimit?
11. Shëni karakteristikat kryesore të  $N_2O$ !
12. Shëni karakteristikat kryesore të anestetikëve avulluese të lëngshme!
13. Në grupin e anestetikëve intravenoze marrin pjesë:
14. si ndikojnë barërat antikonvulzive?
15. Shëni grupet e barërave me ndikim antiepileptik me përfaqësuesit e tyre tipike:
16. Antipsikotikët janë barëra të cilat përdoren për:
17. Si ndikojnë antipsikotikët?
18. Sipas strukturës kimike, antipsikotikët ndahen në:
19. Ndikimi i fenotiazineve i nënshtrohet strukturës specifike e cila i kyç:
20. Derivatet fenotiazine janë:
21. Struktura kimike e përbashkët e derivateve tioksantenike është:
22. Aktiviteti optimal tek grupi fluorobutirofenone vërehet kur struktura ka:
23. Përfaqësuesit e fluorobutirofenonit janë:
24. Efektet antipsikotike të benzamideve i nënshtrohet:
25. Si ndikojnë barërat antimanike (psihostabilizatorët)?
26. Psihostabilizatorët janë:
27. Cilat janë indikacionet kryesore për përdorimin e analeptikëve?
28. Si ndikojnë metilksantinët?
29. Si ndikojnë stimulanset psikomotore?

30. Cilat janë përfaqësuesit e grupit të stimulanseve psikomotore?
31. Si ndikojnë antidepressantët?
32. Cilat grupe të barërave e përbëjnë terapinë antidepressive?
33. Çka janë inhibitorët e MAO, si ndikojnë, si janë të ndarë në bazë të strukturës kimike dhe kur përdoren?
34. Si ndahen antidepressivët triciklik në sajë të strukturës kimike?
35. Cilat barëra marrin pjesë në grupin e inhibitorëve selektiv të ndërmarrjes së sërishme të serotoninës dhe si ndikojnë?
36. Në çfarë mënyre dhe cilat komponime shkaktojnë efekte halucinogjene dhe varshmëri?
37. Lidhni strukturën kimike, vetitë fizikokimike dhe biofarmaceutike të anestetikëve lokal me ndikimin e tyre!
38. Sipas strukturës kimike anestetikët lokal klasifikohen në:

## Kuiz:

1. Substancat mjekuese të cilat ndikojnë në mënyrë stimulative në SNQ quhen:

- a. antibiotikë
- b. analgetikë
- c. antiseptikë
- ç. antacide

2. Mjetet mjekuese të cilat tregojnë efekt pozitiv terapeutik gjatë psikozave quhen:

- a. antivitamine
- b. antiaritmikët
- c. antipsikotikët
- ç. antihistaminikët

3. Cila nga substancat mjekuese ka ndikim sedativ:

- a. diazepam
- b. dilakjor
- c. dilkoran
- ç. daleron

4. Pentobarbital është substancë mjekuese e cila ndikon në:

- a. sistemin urinar
- b. sistemin gastrointestinal
- c. sistemin nervor qendrorë
- ç. sistemi kardiovaskular

5. Kafeja ndikon si stimulator në SNQ sepse përmban:

- a. kofein
- b. kokain
- c. atropin
- ç. digoksin

6. Substancat mjekuese të cilat përdoren për mënjanimin/zvogëlimin e frikës së madhe dhe të papritur quhen:

- a. anksiolitikët
- b. hipnotikët sedativ
- c. stimulantë
- ç. antipsikotikë

7. Substanct mjekuese të cilat përdoren që ta pengojnë ose zvogëlojnë aktivitetin elektrik të madh në nevronet e trurit quhen:

- a. anksiolitikët
- b. antikonvulzivët
- c. stimulantë
- ç. antipsikotikët

8. Për ndikimin e barbiturateve është e domosdoshme:

- a. pozita 5 tek acidet barbiturate të jetë i disubstituar
- b. derivati të jetë e intenzivisht hidrofil
- c. pozita 5 në acidin barbiturik të jetë monosubstituar
- ç. në pozitën 2 të ketë sulfur

9. Kërkesat strukturale për ndikimin antipsikotik të fenotiazineve janë (rrethojeni thënien e gabuar):

- a. bërthama piperidine në pozitën N10
- b. bërthama piperizine në pozitën N10
- c. sistemi triciklik
- ç. amin aromatik

10. Për aktivitetin e fluorobutirofenonit është e nevojshme (rrethojeni thënien e gabuar):

- a. amino azoti aliftik
- b. sistem aromatik me F
- c. amino azot alifatik në formë ciklike
- ç. sistem aromatik me Br

11. Antidepresivët triciklikë në strukturën e tyre përmbajnë (rrethojeni thënien e gabuar):

- a. 4 unaza aromatike të lidhura me 1 unazë qendrore
- b. 2 unaza aromatike të lidhura me 1 unazë qendrore
- c. 3 unaza gjashtë anëtarëshe
- ç. 2 gjashtë anëtarëshe dhe 1 unazë shtatë anëtarëshe

12. Kërkesa minimale strukturale për ndikimin e inhibitorëve selektiv të ndërmarrjes së serotoninve janë:

- a. unaza aromatike
- b. grupi fenol
- c. „spacer” – varg alifatik prej 4 C atome
- ç. azot alifatik

13. Nji nga anestetikët lokal të poshtëshënuar nuk marrin pjesë në anestetikë të bazuar në strukturën esterike:

- a. prokain
- b. tetrakain
- c. benzokain
- ç. lidokain

14. E Nji nga anestetikët lokal të poshtëshënuar nuk marrin pjesë në anestetikë të bazuar në strukturë amide:

- a. mepivakain
- b. tetrakain
- c. bupivakain
- ç. lidokain

15. Roli i adrenalines në preparatet të cilat përmbajnë anestetikë lokal është:

- a. ta zmadhojë shtypjen e gjakut
- b. të ndikojë si anksiolitik
- c. ta vazhdojë kohëzgjatjen e ndikimit të anestetikut lokal
- ç. ta mënjanojë ndikimin depresiv të SNQ

16. Nëse pacienti duhet të marrë anestezi të këtë do ta bëjë me :

- a. teofilin
- b. tokoferol
- c. tiopental
- ç. teotard

17. Nëse duhet të merret anestezi i përgjithshëm nëpërmjet të inhalimit, do të përdoret:

- a. klori
- b. oksid magneziumi
- c. dioksid sulfuri
- ç. oksid azoti

18. Nëse duhet në mënyrë intarmuskulore të jepet barë që gjatë aplikimit shkakton dhimbje duhet të kombinohet me:

- a. sulfat amoniumi
- b. klorur amoniumi
- c. fluror lodikain
- ç. sulfat natriumi

**LIBRI I KIMISË FARMACEUTIKE**  
**LËNDË ZGJEDHORE PËR VITIN E IV PËR ARSIM TE MESËM**  
**PROFESIONAL**

**DREJTIMI TEKNIK FARMACEUT LABORATORIK**

**Autorët:**  
**Kristina Mlladenovska**  
**Anita Dinevska - Gegovska**





## PËRMBAJTJA

<b>VEITË E BARËRAVE .....</b>	<b>212</b>
Klasifikimi i barëve sipas ATC sistemit .....	212
Niveli i ATC klasifikimit të barëve .....	214
Parimet kryesore të klasifikimit të barëve sipas sistemit ATC .....	216
Grupet funksionale të substancave mjekuese .....	220
Derivatet e acideve karboksilike :.....	225
Esteret RCOOR .....	225
<b>BARËRAT PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE .....</b>	<b>232</b>
Klasifikimi i barëve për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare .....	232
Barëra antianginoze dhe vazodilatatorët .....	233
Nitrovazodilatatorët .....	233
Blokatorët e kanaleve kalciumike; antagonistët kalciumik .....	235
Barërat antikoagulante dhe antitrombotike .....	237
Barërat antikoagulante .....	237
Barërat antitrombotike .....	240
Trajtimi i infarktit miokardial .....	243
Antiaritmikët .....	243
Barërat të cilat e zvogëlojnë shtypjen e gjakut (barërat antihipertenzive).....	246
Inhibitorët e sistemit renin-angiotenzin .....	247
Antagonistët e angiotenzinës .....	249
Inhibitorët e sistemit adrenergjik (blokatorët e nevroneve periferike adrenergjike) .....	250
Antagonistët selektiv $\alpha$ -adrenergjik .....	251
Barërat adrenergjike me ndikim qendror .....	252
Blokatorët beta adrenergjik .....	253
Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë vazodilatatore në muskujt e lëmueme .....	255
Barërat pozitive inotrope .....	255
Barërat antihyperlipidemike .....	259
Diuretikët .....	262
Inhibitorët të anhidrazës karbonike .....	262
Diuretikët tiazidine dhe diuretikët të ngajshëm me diuretikët tiazidine .....	263
Diuretikët e anzës Henle .....	264
Diuretikët që e kursejnë kaliumin (antikaliuretikë).....	265
Diuretikët tjerë .....	266
<b>ANALGETIKËT, ANALGOANTIPIRETIKËT, ANTIREUMATIKËT .....</b>	<b>270</b>
Analgetikët, analgoantipiretikët dhe antireumatikët .....	270
Analgetikët.....	270
Morfina dhe komponimet të ngajshme .....	270
Antagonistët narkotik .....	273
Analgetikët antiinflamatorë .....	276
Derivate të acidit salicilik .....	277
Salicilate – lloji I.....	277
Salicilate – lloji II .....	278
Acide N-arilantranile .....	279
Derivate të acidit ariloacetik.....	280
Derivate të anilinës dhe p-aminofenolit .....	281
Pirazoloni dhe derivatet pirazolidinedion .....	282
<b>BARËRAT ANTIINFEKTIVE .....</b>	<b>286</b>
Klasifikimi i komponimeve antiinfektive .....	286

Antibiotikët antibakterijale .....	287
Antibiotikët $\beta$ -laktamik .....	288
<i>Penicilinët</i> .....	289
<i>Inhibitorët e <math>\beta</math>-laktamazave</i> .....	292
<i>Cefalosporinët</i> .....	294
<i>Monobaktame</i> .....	297
Aminoglikozidet .....	298
Tetracikline .....	301
Makrolidet .....	303
Linkomicine .....	305
Polipeptidet .....	307
Antibiotikët e joklasifikuar .....	310
<i>Kloramfenikol</i> .....	310
Barërat sintetike antibakteriale .....	312
Kinolone .....	312
Nitrofurane .....	315
Metenamina dhe kripërat e tyre .....	315
Sulfonamide antibakterijale .....	312
Sulfone .....	315
Komponimet antituberkulare .....	316
Komponimet antiprotozoike .....	319
Antihelmintikët.....	320
Skabacidet dhe pedikulocitet.....	321
Komponime antifungiale .....	323
Komponimet antiviruse .....	325

## **MJETE KONTRASTE DHE RADIOFARMACEUTIKËT NË TERAPINË**

### **DIJAGNOSTIKE ..... 338**

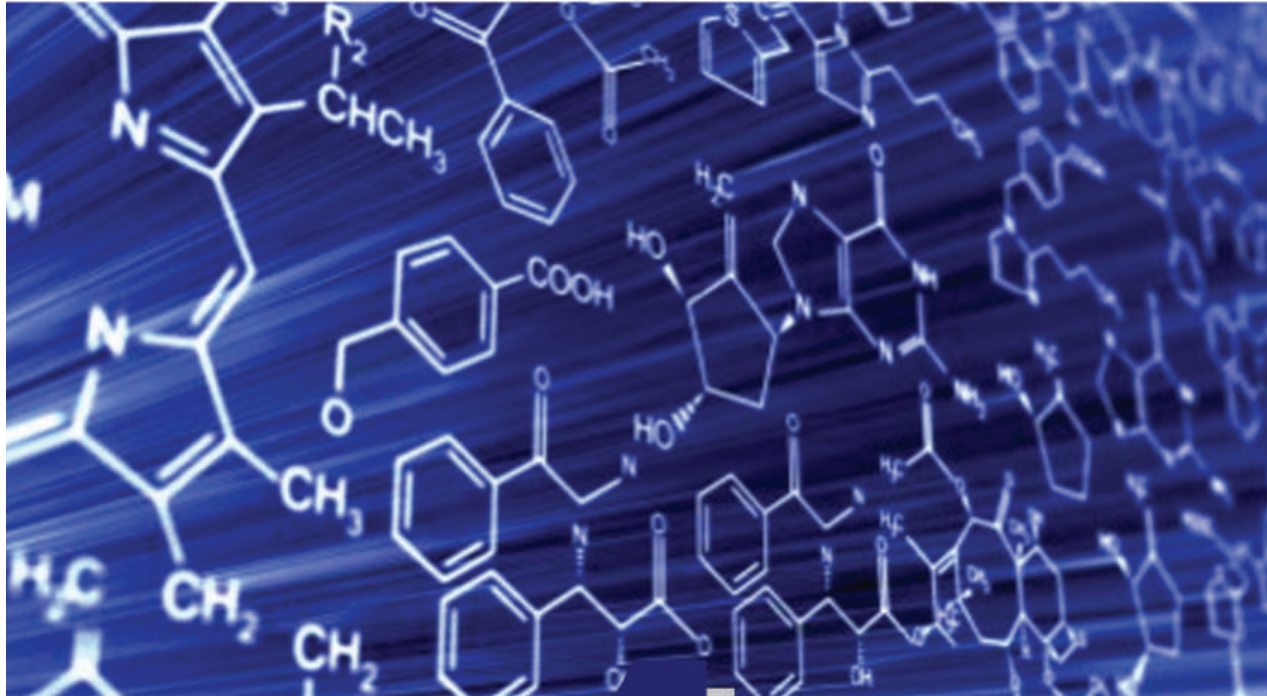
Mjetet kontraste .....	338
Veti fiziko-kimike të mjeteve kontraste.....	340
Sulfat bariumi (barit) - Bari sulfas BaSO <sub>4</sub> .....	341
Mjete radiokontraste të cilat përmbajnë jod .....	342
Derivate të acidit trijodobenzoat .....	342
<i>Natrium amidotrizoat</i> .....	342
<i>Acidi Jopanoik</i> .....	343
<i>Joheksol</i> .....	343
Radiofarmaceutikët .....	345
Shënimi radioaktiv i farmaceutikut .....	348
Identifikimi dhe hulumtimi i radiofarmaceutikëve .....	350
Shënimi i preparateve radiofarmaceutike .....	351
Përdorimi i radiofarmaceutikëve .....	351

### **VAKSINAT DHE SERUMET ..... 356**

Hyrje .....	356
Imunitet i lindur .....	357
Imuniteti i fituar .....	359
Struktura e antitropave dhe lidhja për antigjenin .....	361
Imunizimi aktiv (vaksinimi).....	363
Imunizimi pasiv .....	363
Vaksinat .....	364
Pikëpamjet farmaceutike e vaksinave/preparate imunobiologjike .....	367
Radhitja e munizimit .....	368
Orari i imunizimit .....	368

<b>INTERAKSIONET E BARËRAVE .....</b>	<b>372</b>
Hyrje .....	372
In vitro interaksione të padashura (inkompatibilitet) .....	373
Inkompatibiliteti fizik .....	373
Inkompatibilitet kimik .....	374
Inkompatibiliteti fiziko kimik .....	375
Inkompatibiliteti mikrobiologjik .....	376
Absorbçioni i ndryshëm astrointestinal (GI) .....	377
Interkasionë farmakokinetike .....	377
A. Absorbçioni i aplikueshëm astrointestinal (GI). .....	377
B. Interaksione në nivel të lidhjes për komponentet plazmatike (albume plazmatike) .....	380
C. Interkasionë në nivel të metabolizmit.....	380
Ç. Interaksione në nivel të eliminimit renal .....	382
Interaksione farkodinamike .....	383
 <b>Literatura e shfrytëzuar .....</b>	 <b>386</b>





# 1

**VETITË E  
BARËRAVE**

## VETITË E BARËRAVE

### Klasifikimi i barërave sipas ATC sistemit

Në shekullin e kaluar në terapinë janë kyçur një numër i madh i barërave efikase që ka mundësuar harxhime të madha të barërave. Që nga fillimi është pritur interes të madh për hulumtimet në zonën e përdorimit të barërave. Në simpoziumin për përdorimin e barërave, të mbajtur në Oslo në vitin 1969, ka qenë e verifikuar nevoja nga sistemi internacional i klasifikuar i pranuar për përdorimin e barërave. Në simpoziumin e njëjtë Grupi për hulumtimin e përdorimit të barërave (Drug Utilization Research Group, DURG) ka qenë e detyruar të zhvillojë metoda të përdorshme ndërkombëtare për hulumtimin e përdorimit të barërave. Nëpërmjet të modifikimit të sistemit të EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) shkencëtarët norvegjez kanë zhvilluar sistem të njohur si anatomike- terapeutike-kimike (Anatomical Therapeutic Chemical) ose shkurtimisht, *ATC klasifikimi i barërave*.

Që të mundësohet ndjekja dhe krahasimi i përdorimit të barërave, me rëndësi ka qenë që të përcaktohet e dhe njësia masë. Për këtë qëllim ka qenë e mundësuar teknika e njësisë masë të quajtur si Dozë Ditore e Definuar (Defined Daily Dose, DDD). Doza ditore e definuar (DDD) është doza ditore mesatare e barrës të të moshuarit kur përdoret për indikacionin kryesor. Kjo njësi është e sjellë me qëllim që të ndiqet dhe krahasohet harxhimi i barërave. Këshilli Nordik për barërat në bashkëpunim me shkencëtarët e jashtëm ka kontribuar për zhvillimin e mëtutjeshëm të ATC/DDD sistemit edhe në vitin 1976 për herë të parë e ka botuar Statistikën Nordike të barërave, e klasifikuar sipas këtij sistemi. Që atëherë është zmadhuar interesi për përdorimin e ATC/DDD sistemit gjatë hulumtimit për përdorimin e barërave.

Në vitin 1981, Zyra Regjionale e OSHB (Organizata shëndetësore botërore) e ka sugjeruar sistemin ATC/DDD për studimet internacionale në lidhje me përdorimin e barërave. Që të zgjerohet kjo metodologji

është paraqitur nevoja për formimin e trupit qendror të përgjegjshëm për koordinimin e përdorimit të tyre. Në vitin 1982, në përgjegjshmëri me vendimin në Oslo, është formuar qendra Kolaborative për metodologji statistike të barërave ndaj OSHB. Qendra është e pozicionuar në institutin Norvegjez për shëndetësi publike dhe është e themeluar nga qeveria norvegjeze. Në vitin 1996 OSHB e ka synuar nevojën e zgjerimit (zhvillimit) të nevojës së sistemit ATC/DDD si standard internacional për përpunimin e studimeve për përdorimin e barërave. Për këtë shkak Qendra në mënyrë direkte ka qenë e lidhur me seli të OSHB-së në Gjenevë. Kjo është treguar si gjest që të mundësohet integrimi i studimeve internacionale për përdorimin e barërave, veçanërisht në vendet e zhvilluara. Qëndrimi deri në informata të standardizuara dhe të sakta për përdorimin e barërave është e domosdoshme për pasqyrë dhe krahasim të modeleve të përdorimit të barërave, zbulimit të problemeve, stërvitje, intervencat dhe ndjekja e rezultateve. Mandej është formuar grupi punues Ndërkombëtar për metodologjinë statistike të barërave. Detyra kryesore e sistemit ATC/DDD është që të mundësohet paraqitja dhe krahasimi i përdorimit të barërave me qëllim që e njëjta të përmirësohet. Kjo është shkak themelorë për formimin e këtij sistemi. ATC/DDD sistemi përdoret nga vitet e hershme shtatëdhjeta të shekullit të kaluar në studimet për përdorimin e barërave dhe është treguar si i përshtatshëm për krahasimin e përdorimit të barërave, për ndjekjen e trendëve në përdorim të barërave në periudhë kohore të caktuar, që të ndikohet mbi ndodhitë të caktuara në përdorimin e barërave dhe të sigurohen të dhëna të rëndësishme për përdorim më të sigurt të barërave, në nivel nacional dhe internacional.

ATC sistemi klasifikues është sistemi ndërkombëtar i pranuar për klasifikimin e produkteve mjekësore, të shënuara nga OSHB. Në çdo emër të pambrojtur (gjenerik) të barrës së caktuar (INN) ose kombinimi i më shumë substancave mjekësore i përgjigjet shifrës së shtatë karaktereve alfanumerike të ndarë në pesë nivele të klasifikimit. Çdo kund ku është e mundshme, përdoren emrat e mbrojtur ndërkombëtar të barërave, e përderisa nuk ekziston emër i pambrojtur ndërkombëtar për ndonjë barë (për shembull, vaksinat dhe insulinë), përdoret emri i barrës e cila është e pranuar nga ShBA dhe Britania. Barërat të cilat përdoren në mjekësinë alternative nuk janë të kyçura në sistemin ATC. Shenja e të gjitha barërave të reja sipas sistemit ATC rishqyrtohet në çdo tri vjet, por mund të vijë deri në revizion të shifrës së barërave të cilat më gjatë kohë janë në përdorim, si për shembull, gjatë zgjerimit ose ndryshimit të indikacioneve terapeutike të barrës. Nëse ndonjë ila-



çi nuk i është caktuar shifra e caktuar, në vend të dy numrave të fundit përdoren dy pika (për shembull: H03CA.. - jodur kaliumi). Pro barërat dhe barërat përkatëse aktive zakonisht shënohen me shifër të njëjtë, si edhe kripërat, esteret, izomeret, përzierje të izomereve dhe derivate të ngjashme të substancës aktive.

## **Niveli i ATC klasifikimit të barërave**

Në ATC/DDD sistemit të klasifikimit, substancat aktive janë të ndarë në grupe të ndryshme, sipas organit dhe sistemit në të cilin ndikojnë, vetitë e tyre terapeutike, farmakologjike dhe kimike. Sipas këtij sistemi barërat janë të klasifikuar në grupe të pesë nivele të ndryshme :

- 1. Niveli I parë** është anatomike dhe shënohet me shkronjë të madhe latine. Barërat janë të ndarë në 14 grupe anatomike sipas sistemit në të cilin ndikojnë dhe atë në:
  - A** – trakti gastrointestinal dhe metabolizmi (barërat për mjekimin e sëmundjeve të sistemit digjetiv dhe metabolizmit)
  - B** – gjaku dhe organet qarkulluese (barërat për mjekimin e sëmundjeve të gjakut dhe organet qarkulluese)
  - C** – sistemi kardiovaskular (barërat të cilat ndikojnë në sistemin kardiovaskular)
  - D** – lëkura dhe indi nën lëkurorë (barërat dermatologjike – barërat për mjekimin e sëmundjeve të lëkurës dhe indit nën lëkurorë )
  - G** – sistemi genitourinare dhe organet gjinore (barërat për mjekimin e sistemit genitourinar dhe hormonet gjinore)
  - H** – preparatet hormonale për përdorim sistematik, me përjashtim të hormoneve gjinore
  - J** – barërat anti infektive për përdorim sistematik
  - L** – antineoplastikët dhe imunomodulatorët
  - M** – barërat të cilat ndikojnë në sistemin eshtër -muskulorë
  - N** – barërat të cilat ndikojnë në sistemin nervorë qendrorë (SNQ)
  - P** – produktet anti parazite, insekticide dhe mjete për mbrojtjen nga insektet
  - R** – sistemi respirator (barërat për mjekimin e sëmundjeve të sistemit respirator)
  - S** – organe senzore (barërat të cilat ndikojnë në sy dhe veshë )
  - V** – mbetja

2. **Niveli I dytë** përbëhet nga dy numra arabë dhe e paraqet grupin kryesorë terapeutik të ilaçit;
3. **Niveli I tretë** është e shënuar me shkronjë latine dhe e përcakton nëngrupin farmakologjik-terapeutik;
4. **Niveli I katërt** është e paraqitur me shkronjë latine dhe e përcakton nëngrupin farmakologjik-kimik;
5. **Niveli I pestë** përbëhet nga dy numra arabe dhe e paraqet substancën kimike.

Struktura e kodit të barërave sipas sistemit ATC mund të paraqitet nëpërmjet të dy shembujve që vijojnë:

- ATC shifra e ilaçit ibuprofen është M01AE01. Kjo shifër, e zgjeruar sipas istemit ATC, paraqet:
  1. **M** – ilaçi (bari) e cila përdoret gjatë sëmundjeve të sistemit muskul - eshtërorë
  2. **M01** – barë me ndikim anti inflamatorë dhe antireumatik.
  3. **M01A** – barë jo steroid antiinflamatorë dhe antireumatik
  4. **M01AE** – derivat i acidit propionik
  5. **M01AE01** – ibuprofen
  
- ATC shifra e ilaçit simvastatin është B04AB01. Kjo shifër, e zgjeruar sipas nivelit të sistemit ATC, paraqet:
  1. **B** – barë e cila përdoret gjatë sëmundjeve të gjakut dhe organet e qarkullimit
  2. **B04** – barë e cila l zvogëlon nivelet e lipideve në serum
  3. **B04A** – barë e cila l zvogëlon nivelet e kolesterolit dhe trigliceridet
  4. **B04AB** – inhibitorët e HMG-CoA reduktazës
  5. **B04AB01** – simvastatin
  
- ATC shifra e ilaçit hidrokloriazid është C03AA03. Kjo shifër, e zgjeruar sipas niveleve të sistemit ATC, paraqet:
  1. **C** – barë e cila përdoret gjatë sëmundjeve të sistemit kardiovaskular
  2. **C03** – diuretik
  3. **C03A** – diuretik l dobët, tiazid
  4. **C03AA** – tiazid
  5. **C03AA03** – hidrokloriazid

## Parimet kryesore të klasifikimit të barërave sipas sistemit ATC

Barërat, sipas ndikimeve të tyre kryesore terapeutike janë të klasifikuar me një kod ATC për çdo preparat farmaceutik. Një ilaç (barëra) i njëjtë mund të përdoret për dy indikacione të rëndësishme të barabarta dhe përdorimi themelorë terapeutik i ilaçit të njëjtë mund të ndryshojë në vende të ndryshme. Kjo çdo herë jep mundësi për klasifikim të ndryshëm. Këto barëra zakonisht kanë vetëm një shifër për indikacion kryesorë e cila është e përcaktuar në bazë të literaturës së duhur. Ekzistojnë raste kur një barë e njëjtë ka dy ose më shumë shifra ATC për shkak të ndikimit të ndryshëm dhe përdorimit në doza të ndryshme. I tillë është shembulli me hormonet gjinore të cilat në forca të caktuara të dozave me forcë të caktuar të ndikimit përdoren për trajtimin e kancerit dhe janë të klasifikuar me shifrën L02 – terapi endokrine. Format e dozave të mbetura janë të klasifikuara nën shifrën G03 – hormone gjinore dhe modulatorë të sistemit gjinor (gjinorë). Po ashtu, ai koloid është i përshtatshëm në dy forma të dozave. Në njërin formë përdoret si anti hipertenziv dhe e ka shifrën C02 – anti hipertenziv. Forma tjetër përdoret gjatë migrenës dhe e ka këtë shifër N02C – preparat antimigroz.

Në vazhdim është një shembull i dhënë për një barë me më shumë kode ATC (më shumë indikacione):

Metotreskat

- L01BA01 (L01 antineoplastik)
- L04AX03 (L04 imunopresiv)

Preparatet të cilat përmbajnë dy ose më shumë komponentë aktive, të njohura si **preparate të kombinuara**, klasifikohen sipas dy parimeve themelore.

1. Përderisa preparati përmban dy ose më shumë komponenta aktive të cilat nuk marrin pjesë në grupin e njëjtë terapeutik klasifikohet me përdorimin e serisë – 50. Për shembull:

N02BA01 – acidi acetilsalicilik

N02BA51 – preparate të kombinuara të acidit acetilsalicilik me përjashtim të psiholeptikëve. Preparatet e kombinuara me komponentë kryesore të njëjtë aktive zakonisht kanë kod të ATC së njëjtë. Sipas kësaj, kombinacionet të acidit acetilsalicilik me kofein dhe me kodein kanë shifër të njëjtë të ATC-së, N02BA51.

Preparatet e kombinuara të cilat përmbajnë barëra me ndikim psiholeptik, e nuk janë të klasifikuar si N05 – psiholeptikët dhe

N06 – psihoanaleptikët, klasifikohen me përdorimin e serisë – 70 në nivel të pestë. Ashtu për shembull, N02BA71 është ATC kodi për kombinimin e acidit acetilsalicilik me psiholeptikët.

2. Preparatet e kombinuara që përmbajnë dy ose më shumë komponenta aktive, të cilat marrin pjesë në grupin e njëjtë terapeutik, klasifikohen me përdorimin e serisë 20 ose 30 në nivelin e pestë të klasifikimit. Për shembull:

J01C A02 – pivampivilin

J01CA08 – pivmecilinam

J01CA20 – pivampicilin + pivmecilinam

**Tabela 1.1 Shembuj për ATC klasifikimin e disa barërave**

<b>A – barërat të cilat ndikojnë në traktin gastrointestinal dhe metabolizmin</b>		
<i>ATC kod</i>	<i>Emri gjenerik i barit</i>	<i>Grupi farmakoterapeutik</i>
A07AA02	Nistatin	Antimikotik për përdorim lokal
A06AB02	Bisakodil	Laksans
A02BA02	Ranitidin	Barë Antiulkusike (H2 - bllokator)
A02BA03	Famotidin	Barë Antiulkusike (H2 - bllokator)
A02BC02	Omeprazol	Barë Antiulkusike/inhibitor i pompës protonike lukthore
A11DA01	Tiaminë	Vitaminë
A11GA01	Acidi askorbik	Vitaminë
A11HA02	Piridoksin	Vitaminë
A11HA03	Tokoferol	Vitaminë
A11HA31	Kalcium pantotenat	Vitaminë
<b>B – barëra për mjekimin e sëmundjeve të gjakut dhe organeve ku qarkullon gjaku</b>		
B01AA07	Acenokumarol	Antikoagulans
B03BB01	Acidi folik	Vitaminë
<b>C – barëra të cilat ndikojnë në sistemin kardiovaskular</b>		
C01DA14	Izosorbid monohidrat	Antianalgjetik
C03AA03	Hidroklortiazid	Diuretik
C03BA11	Indapamid	Antihipertenziv/diurtik
C04AD03	Pentaksifilin	Barë që e zvogëlon viskozitetin e gjakut (hemoreologjik)
C05BA53	Heparin + alantoin + d-pantenol	Antikoagulans
C07AB03	Atenolol	Beta bllokator selektiv
C08CA05	Nifedipin	Antagonistë të kalciumit
C08DA01	Verapamil	Antagonistë të kalciumit/antiaritmik
C09AA02	Enalapril	Inhibitorët e AKE
<b>D – sëmundje dermatologjike –barërat për mjekimin e sëmundjeve të lëkurës dhe indit nën lëkurorë</b>		
D01AA01	Nistatin	Antimikotik për përdorim lokal
D01AC03	Ekonazol	Antimikotik

D07AC01	Betametazon	Kortikosteroid për përdorim
D08AG02	Povidon jod	Antiseptik
<b>G – barëra për mjekimin e sistemit geniturinar dhe hormone gjinore</b>		
G01AF05	Ekonazol	Antimiotik
<b>H – preparate hormonale për përdorim sistematik, me përjashtim të hormoneve gjinore</b>		
H02AB07	Prednizon	Kortikosteroid
H03BB02	Tiamazol (Metimazol)	Tireostatik
<b>J – barërat antiinfektive për përdorim sistematik</b>		
J01AA02	Doksicilin	Antibiotik /tetraciklin
J01CA01	Ampicilin	Antibiotik /betalaktamik
J01CA04	Amoksisilin	Antibiotik/betalaktamik
J01DA01	Cefaleksin	Antibiotik/cefalosporin
J01DA08	Cefaklor	Antibiotik/cefalosporin
J01MA01	Ofloksacin	Antibiotik/kinolon
J01MA02	Ciprofloksacin	Antibiotik/kinolon
<b>M – barërat të cilat ndikojnë në sistemin muskulo-eshtërorë</b>		
M01AB05	Diklodenak	Barë Nesteroide antiinflamatore (BNSAN)
M01AE01 M02AA13	Ibuprofen	BNSAN BNSAN për përdorim lokal
<b>N – barërat të cilat ndikojnë në SNQ</b>		
N06AB03	Fluoksetin	Antidepresiv
N05AL03	Sulprid	Antipsihotik
N02AX02	Tramadol	Analgetik opioidik
N02BA01	Acidi acetilsalicilik	Analgoantipiretik
N02BA02	Metamizol tamizol	Analgoantipiretik
N02BE01	Paracetamol	Analgoantipiretik
N02BE51	Paracetamol, propifenazon, kofein	Analgoantipiretik
N05BA01	Diazepam	Anksiolitik
N05BA08	Bromazepam	Anksiolitik
N05BA11	Prazepam	Anksiolitik
N07CA02	Cinarizin	Atagonistë të H1 receptorëve
<b>P – produktet antiparazite, insekticide dhe mjete për mbrojtjen nga insektet</b>		
P03AC01	Piretrin	Pedikulocid
P02CA01	Mebendazol	Antihelmintik
<b>R – barërat për mjekimin e sëmundjeve të sistemit respirator</b>		
R01AA05	Oksimetazolin	Vazokonstriktor/rinolitik
R05CB06	Ambroksol	Sekretolitik /ekspektorans
R05FB10	Glaucin	Antitusik

## DETYRË!

---

Çdo nxënës fiton numër të caktuar të substancave mjekuese të cilat duhet ti shënon me kod sipas klasifikimit ATC dhe të njëjtën ta sqarojë. Të dhënat vendosen në tabelë!

*Tabela 1.2 ATC klasifikimi i barërave*

<b>Emri gjenerik i barës</b>	<b>ATC kodi</b>	<b>Vendi i ndikimit</b>	<b>Grupi kimiko-framakologjik</b>	<b>Grupi farmakoterapeutik</b>

## Grupet funksionale të substancave mjekuese

Molekulat organike klasifikohen në bazë të reaktivitetit të tyre kimik. Molekulat të cilat përmbajnë grupe të caktuara të atomeve të quajtura grupe funksionale tregojnë reaktivitet të caktuar. Në këtë pikëpamje që për çdo grup të komponimeve organike është karakteristike grupi funksional i caktuar, çdo molekulë organike mund të paraqitet me formulë të përgjithshme:

### R – Fg

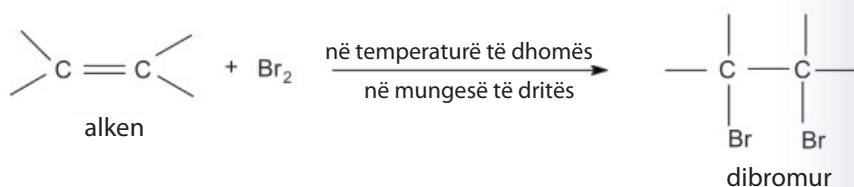
**R** - vargu themelorë hidrokarbur e cila është kimikisht inerte;

**Fg** – grupi funksional, grup nga i cili rrjedh reaktiviteti i molekulës organike përkatëse

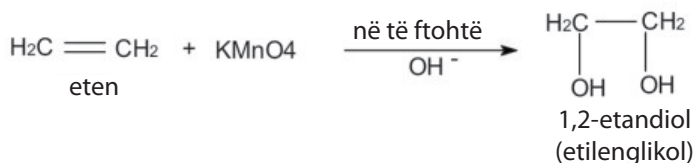
Nën termin **grup funksional** nënkuptohet atom ose grup atomesh të cilat çdo herë japin reaksione kimike të caktuara. Pjesa e molekulës organike e cila e përcakton reaktivitetin e tyre dhe përkatësinë ndaj grupit të caktuar të komponimeve quhet grup funksional. Nji numër i madh i molekulave organike përbëhen kryesisht nga atomet e karbonit ndërmjet veti të lidhur me lidhje njëfishe dhe atome të hidrogjenit të lidhura për to. Megjithatë, ato mund të përmbajnë edhe atome të karbonit ndërmjet veti të lidhur me lidhje dyfishe dhe trefishe, si edhe elemente të tjera, për shembull oksigjen, azot, sulfur, halogjenët etj. Këto atome ose grupe atome mund të jenë qendër të reaktivitetit kimik dhe quhen grupe funksionale të cilat kanë veti karakteristike dhe e përcaktojnë reaktivitetin e gjithë molekulës.

**Alkanet** nuk përmbajnë grupe funksionale dhe për këtë shkak janë relativisht jo polare dhe jo reaktive (gjegjësisht mund të halogjenohen dhe të digjen).

**Alkenet** përmbajnë atome të karbonit të lidhura me lidhje dyfishe ndërmjet veti e cila është jo stabile dhe mundëson reaktivitet kimik të dukshëm dhe njëkohësisht paraqet grup funksional të tyre. Gjegjësisht, lidhja dyfishe përbëhet nga dy lloje të ndryshme të lidhjeve dhe atë:  $\sigma$  - lidhja dhe  $\pi$  - lidhja.  $\pi$  - elektronet e lidhjes dyfishe janë më dobët të lidhura nga elektronet e lidhjes- $\sigma$ , që e bën lidhjen- $\pi$  relativisht të dobët dhe reaktiviteti i alkeneve rrjedh nga reaksionet e saja. Alkenet i nënshtrohen reaksioneve të adicionit dhe për këtë shkak për ato thuhet se janë komponime të pangopura. Reaksionet e adicionit rezultojnë me konversionit të njëjës lidhje-  $\pi$  dhe njëjës lidhje- $\sigma$  në dy lidhje-  $\sigma$ . Gjatë adicionit të halogjenëve fitohen dihalogjenure. Ash-tu për shembull, alkenet me brom reagojnë në mungesë të dritës dhe tretja e bromit e ndryshon ngjyrën nga e kuqja në të pangjyrë.



Me permanganat kaliumin, alkenet reagojnë dhe mandej tretja e permanganat kaliumit shndërrohet në tretje pangjyrë dhe zëvendësohet me precipitat të kaft të dyoksid manganit.



Këto reaksione përdoren për vërtetimin e alkeneve.

**Alkinet** përmbajnë atome të karbonit të lidhura me lidhje trefishe e cila është jo stabile dhe paraqet grup funksional të tyre. Gjegjesisht, lidhja trefishe përbëhet nga dy lloje të ndryshme të lidhjeve dhe atë njëra lidhja  $\sigma$  dhe dy lidhje- $\pi$ .  $\pi$  – elektronet nga lidha trefishe janë më dobët të lidhura nga elektronet e lidhjes  $\sigma$ , që i bën lidhjet-  $\pi$  relativisht të dobëta dhe reaktiviteti i alkineve rrjedh pikërisht nga ato.

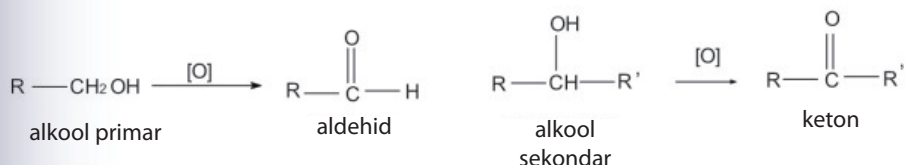
**Halogjenalkanet** R-X si grup funksional përmbajnë lidhje<sup>1</sup> polare ndërmjet atomit të karbonit dhe atomit të halogjenit. Në formulën e përgjithshme R-X, R e paraqet pjesën hidrokarbure, gjegjesisht grupin alkil, ndërsa X e paraqet element halogjen i çfarëdoshëm. Karakteri dipolar i C-X lidhjes tek halogjenalkanet e bën atomin e karbonit parciaisht pozitiv, e me këtë edhe elektrofil, për shkak se tenton të reagojë me anione.

**Alkoolet** (R-OH) përmbajnë varg themelorë hidrokarbur për të cilën është i lidhur substituenti - OH. Grupi hidroksil OH- është karakteristike për alkoolet. Me zëvendësimin e oksigjenit me sulfur fitohen tirole R-SH, të cilat paraqesin analogë sulfurik të alkooleve. -SH grupi quhet merkupto ose grup tiol. Lidhja S-H është më e dobët nga lidhja O-H dhe komponimet të cilat përmbajnë grupin -SH janë acide më të forta nga analogët e tyre oksigjenik. Molekulat e alkooleve ndërmjet veti mbahen duke formuar lidhje hidrogjenore dhe për këtë

<sup>1</sup> Lidhjet polare krijohen ndërmjet atomeve me elektronegativitet të ndryshëm (elektronegativiteti është aftësi e atomit të tërheq elektro). Nji numër i madh i grupeve funksionale përmbajnë lidhje polare. Mandej, edhe pse molekula është si tërësi neutrale, njëri skaj i tij mund të jetë parciaisht pozitivisht i elektrizuar, ndërsa tjetri parciaisht negativ i elektrizuar.

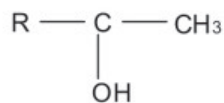
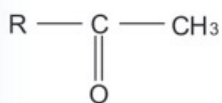


shkak kanë temperatura më të larta të vlimit nga eteret ose hidrokarbureve me masë molekulare përkatëse dhe tretshmëri më të madhe në ujë. Alkoolet janë amfotere. Atomi i oksigjenit te alkoolet e polarizon të dy lidhjet C-O. Vetitë e alkooleve varen nga radikali për të cilin është i lidhur grupi hidroksil. Alkoolet primare oksidohen deri në aldehide, sekondaret deri në ketone, ndërsa alkoolet terciare nuk oksidohen.



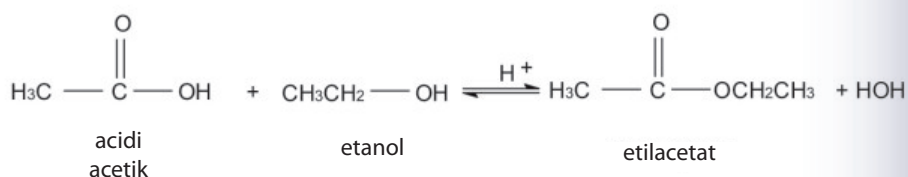
Reaksioni i oksidimit përdoret për ta bërë dallimin e alkooleve primare, sekondare dhe terciare. Për vërtetimin e alkooleve përdoret edhe reaksioni me dikromat kaliumin. Gjatë reaksionit me alkoolin  $\text{Cr}^{6+}$ , e cila ka ngjyrë të verdhë portokalli ku reduktohet deri në  $\text{Cr}^{3+}$  e cila ka ngjyrë të gjelbër.

Shpesh është e nevojshme të dallohen etanoli dhe metanoli. Metanoli është shumë toksik dhe hyrja e tij në organizëm mund të shkakton verbim. Toksiciteti i metanolit është e kushtëzuar nga oksidimi metabolik në formaldehid. Oksidimi i mëtutjeshëm i metanolit nga acidi formik shkakton acidozë (zvogëlimi i pH në gjak që shkakton gjendje të komës dhe vdekje, për shkak të bartjes së tërthortë të oksigjenit). Për dallim nga metanolit, produktet përfundimtare të metabolizmit të etanolit janë uji dhe dyoksid karboni. Dallimi i etanolit nga metanoli kryhet me reaksion jodoformik. Reaksionin jodoformik e tregojnë metilketonet (aceton) dhe alkoolet të cilat me oksidim japin acetaldehid dhe metilketone. Reaksionet jodoformike shërbejnë për identifikimin e këtyre strukturave:



Komponimet të cilat i përmbajnë këto grupe, me jod në mjedis bazik japin precipitat të verdhë nga jodoformi.

Alkoolet reagojnë me acidet karboksilike në prani të acidit mineral dhe gjatë kësaj fitohet ester dhe ujë, ndërsa procesi quhet esterifikim.



Grupi alkoksi ( -O-R ) është grup funksional karakteristik i **etereve** të cilat kanë formulë të përgjithshme ( R-O-R' ). Analogët sulfurik i etereve ose tioetereve quhen sulfure. Sulfuret oksidojnë deri në sulfone (Figura 1.1), ndërsa tiolet deri në disulfure (Figura 1.2) ose acide sulfonike (Figura 1.3).

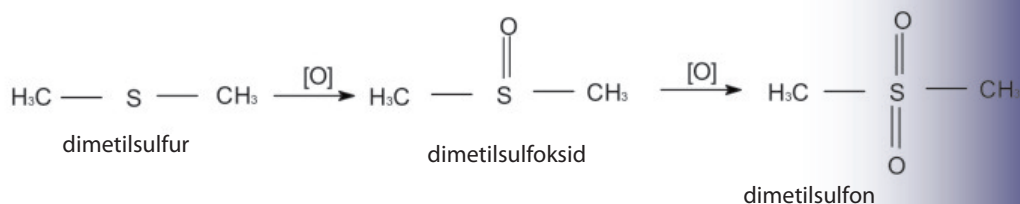


Figura 1.1

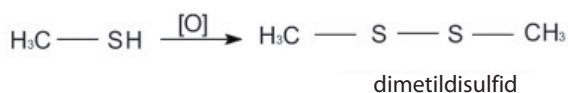


Figura 1.2

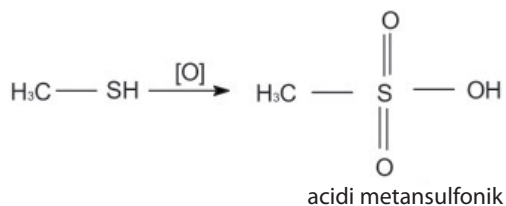


Figura 1.3

**Fenolët** (Ar-OH) përmbajnë grup hidroksil e cila direkt është e lidhur për unazën aromatike. Reakcion karakteristik për fenolët është formimi i komponimeve komplekse me Fe<sup>3+</sup> të cilat kanë ngjyrë të kaltërt.



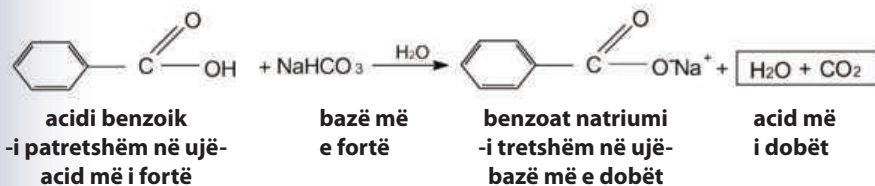
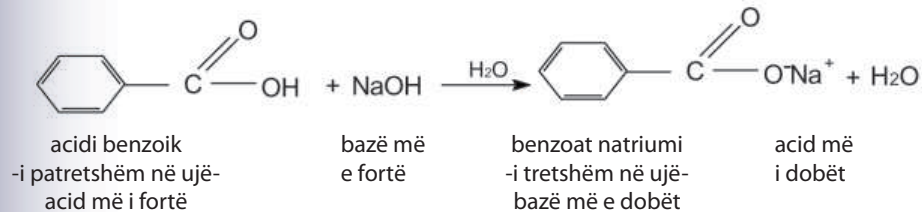
Ngjyra e komplekseve dhe intenziteti i tyre varen nga struktura kimike e komponimit, natyra e tretësit dhe përqëndrimi i reagenseve.

Grupi karbonil C=O ndodhet në strukturën e **aldehideve dhe ketoneve** dhe bashkë me grupin -OH tek **acidet karboksilike**. C=O grupi është e polarizuar, parçialisht negative të oksigjenit dhe parçialisht pozitive e karbonit. Reaktiviteti i grupit karbonil zmadhohet me zmadhimin e karakterit elektrofil të karbonit. Për këtë shkak, aldehidet janë më reaktive nga ketonet. Nëse për karbonin nga grupi karbonil është i lidhur grupi hidroksil, fitohet grupi karboksil (-COOH) i cili është grup funksional karakteristik për acidet karboksilike.

**Acidet karboksilike** kanë jashtëzakonisht temperatura të larta të shkrirjes dhe të vlimit. Grupi karboksilik është shumë polare, për shkak të prezencës së lidhjes dyfishe karbonile polarizuese dhe grupit hidroksil dhe formon lidhje hidrogjenore me molekula të tjera polare, siç është uji, alkooli dhe acide të tjera karbonike. Acidet karboksilike kanë karakter acidik sepse karboni i polarizuar karbonil i tërheq elektronet dhe sepse me deprotonizimin fitohen anione të stabilizuara me rezonancë. Acidet karboksilike janë acide relativisht të forta dhe ato lehtë disocojnë.



Aciditeti i lartë relativ i acideve karboksilike domethënë se nën ndikimin e bazave (hidroksid natriumi, karbonat natriumi, hidrogjenkarbonati i natriumit) fitohen kripërat karboksilate përkatëse. Kripërat emërtohen duke e zëvendësuar prapashtesën e acidit -ik me prapashtesën -at ose -at dhe mandej theksohet emri i metalit.



Sipas numrit të grupeve karboksilike, acidet karboksilike janë të ndarë në :

- Monokarboksilike (acidi metanik, etanik)
- Dikarboksilike (acidi oksalik, malonik, kilibarik)
- Polikarboksilike (acidi limonik)

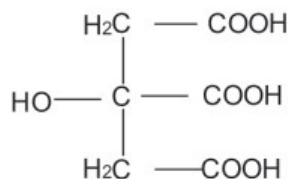
### **Acide alifatike:**

Acidi i verës



(acidi 2,3-dihidroksibutan-  
dikarboksilik)

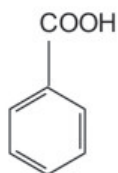
Acidi limonik



(acidi 2-hidroksipropan-1,2,3-  
trikarboksilik)

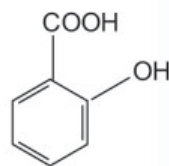
### **Acidet aromatike:**

Acidi benzoik



acidi benzenkarboksilik

Acidi salicilik

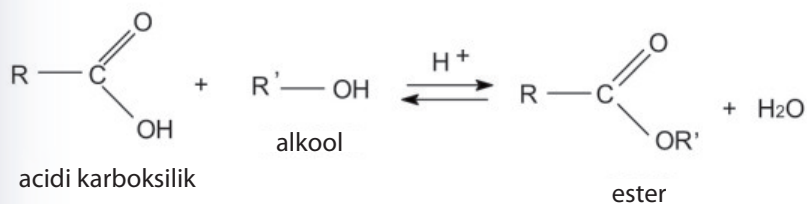


acidi 2-hidroksibenzoik

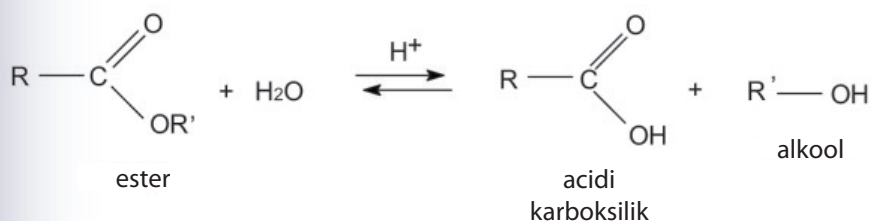
## **Derivatet e acideve karboksilike:**

### **Estere RCOOR**

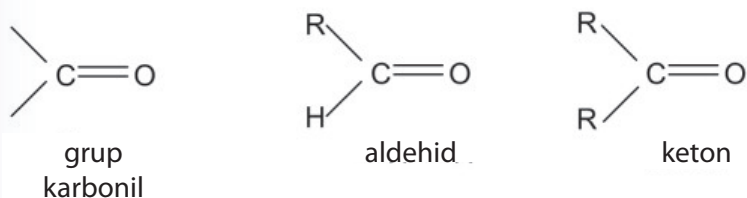
Esteret janë derivate më të rëndësishme të acideve karboksilike. Acidet karboksilike reagojnë me alkoole duke krijuar estere. Gjatë përzierjes së acideve karboksilike me alkoool, nuk vjen deri në reaksion, por me shtimin e sasisë së acidit mineralor katalitik, të dyja komponentët reagojnë dhe krijojnë ester dhe ujë.



Esterifikimi është acido-katalitik, reaksion adiconimit-eliminimit. Prezenca e katalizatorit acidik ndikon në mekanizmin e formimit të esterit: ai e aktivizon grupin karbonil për sulm nukleofil të alkoolit dhe e transformon grupin hidroksil në ujë. Degradimi hidrolitik i estereve është reaksion i kundërt i esterifikimit.



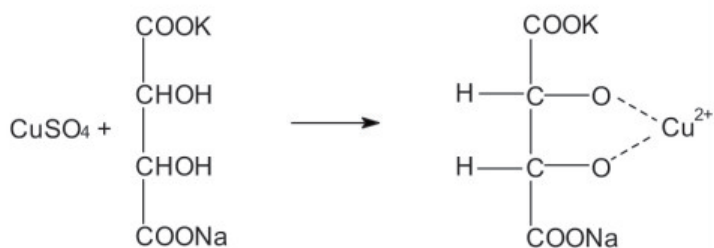
**Aldehidet dhe ketonet** janë grupe komponimesh të cilat karakterizohen me prezencën e grupit karbonil.



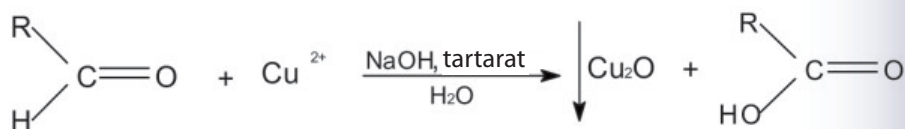
**Aldehidet** janë komponime të cilat atomi i karbonit nga grupi karbonil është i lidhur për më së paku një atom i hidrogjenit, ndërsa të ketonet për atomin e karbonit nga grupi karbonil janë të lidhur dy radikale. Aldehidet mund të oksidohen deri në acide, megjësisht shërbejnë si mjete reduktive. Aldehidet marrin pjesë në reaksione specifike, si për shembull:

a. *Reaksioni i aldehideve me bakër (II) acidi i verës (Reaksioni i Felhingut)*

Felhing I është tretje ujore e sulfatit bakrit (II), Felhing II është tretje alkale e kalium natrium tartaratit.



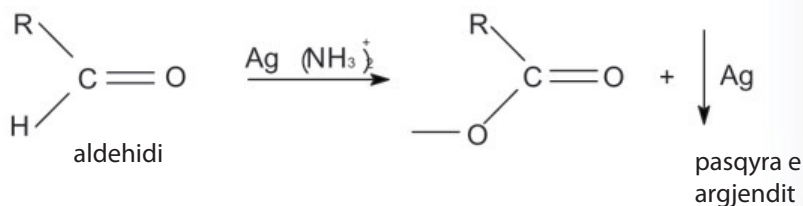
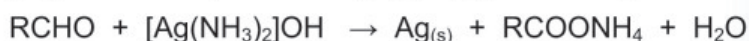
Jonet e  $\text{Cu}^{2+}$  redukohen deri në  $\text{Cu}^+$ , ndërsa aldehidi oksidon deri në acid karboksilik përkatës me numër të njëjtë të atomeve të C. Paraqitja e precipitatit të kuq është vërtetim se reaksioni është pozitiv.



aldehid

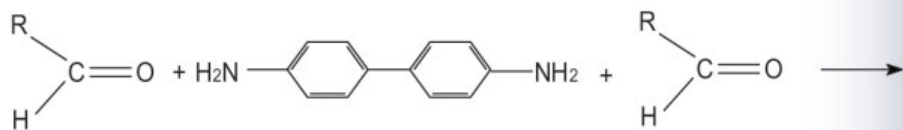
#### b. Reduksioni i reagensit të Tolensit:

Reagensi i Tolensit (tretja e amoniakut të nitrat argjendit) i oksidon aldehidet deri në anion karboksilat, ndërsa vetë reduktohet deri në argjend elementar. Për shkak se ky reaksion zhvillohet ngadalë, nëpër muret e epruvetës precipitohet argjendi (pasqyra e argjendit).



#### c. Reaksioni i aldehideve me amine aromatike primare:

Me kondensimin e aldehideve me amine aromatike primare, krijohen baza të Shifit, me ngjyrë të verdhë:



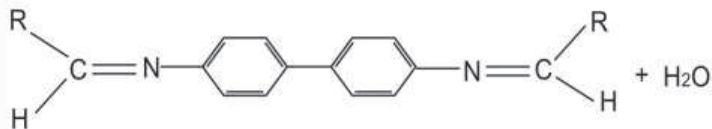


Tabela 1.3. Grupet funksionale

Grupi i komponimeve:	Formula e përgjithshme	Grupi funksional	Shembull:
Alkane	R — H		
Halogjenakane	R — X	— X	
Alkoole	R — OH	— OH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH propan-2-ol
Etere	R — O — R'	— O —	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) etilmetileter
Tiole	R — SH	— SH	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -SH etantiol
Alkene	$  \begin{array}{c}  \text{R} \\  \diagdown \\  \text{C} = \text{C} \\  \diagup \\  \text{R}  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \diagdown \\  \text{C} = \text{C} \\  \diagup  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{C} \\  \diagdown \\  \text{C} = \text{CH}_2 \\  \diagup \\  \text{H}_3\text{C}  \end{array}  $
Alkine	R — C ≡ C — R	— C ≡ C —	2-metilpropen but-2-in
Komponime aromatike	$  \begin{array}{c}  \text{R} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}    \\  \text{C}_6\text{H}_4  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $
Aldehyde	R — C(=O) — H	— C(=O) — H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> — C(=O) — H propanal
Ketone	R — C(=O) — R	— C(=O) —	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> — C(=O) — CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> pentan-3-on
Acide Karboksilike	R — C(=O) — OH	— C(=O) — OH	H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> — C(=O) — OH acidi propionik

## DETYRË!

---

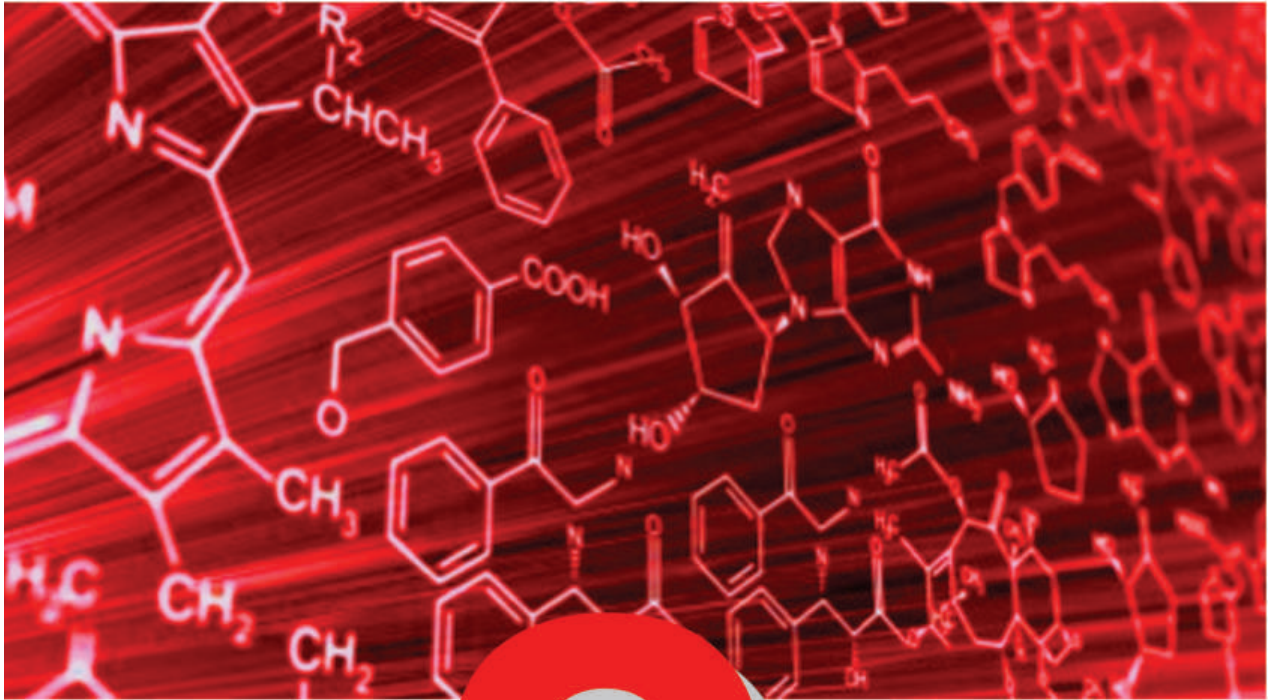
Çdo nxënës fiton numër të caktuar të substancave mjekuese në të cilat duhet ti shënojë grupet funksionale. Të dhënat vendosen në tabelë!

*Tabela 1.4*

<b>Emri gjenerik i barit</b>	<b>Struktura kimike</b>	<b>Grupi funksional</b>



<b>Emri gjenerik i barit</b>	<b>Struktura kimike</b>	<b>Grupi funksional</b>



# 2

**BARËRAT PËR  
TRAJTIMIN E  
SËMUNDJEVE  
KARDIOVASKULARE**

# BARËRAT PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE KARDIOVASKULARE

## Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare

Barërat të cilat përdoren për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare janë barëra që e manifestojnë efektin në zemër ose pjesët tjera të sistemit kardiovaskular me çka e zmadhon vëllimin minororë të zemrës ose distribuimin e gjakut në sistemin qarkullues. Këto barëra përdoren për trajtimin e angjinës, aritmitë e zemrës, dobësinë e zemrës, shtypjen të lartë të gjakut dhe çrregullime në koagulimin e gjakut. Jashtë nga kjo, por në kontekst të terapisë të sëmundjeve kardiovaskulare janë barërat për trajtimin e nivelit të zmadhuar të lipideve dhe diuretikëve.

*Tabela 2.1. Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare*

Grupi	Definicioni
Barërat antianginoze dhe vazodilatatorët	Barërat të cilat i kufizojnë/zvogëlojnë nevojat për oksigjen përkatësisht të sasisë së gjakut që arrin në zemër nëpërmjet të arterieve stenoze, me çka e zvogëlojnë ose mënjanojnë dhimbjen anginoze.
Antiaritmikët	Barërat të cilët e rregullojnë përçueshmërinë e zemrës.
Barërat antihipertenzive	Barëra të cilat e zvogëlojnë shtypjen e gjakut.
Barërat antihiperlipidemike	Barërat të cilat e zvogëlojnë sasinë e zmadhuar të lipideve.
Antikoagulanset	Barërat të cilët e vazhdojnë kohën e gjakderdhjes dhe e ndalojnë koagulimin e gjakut.
Antitrombotike	Barërat të cilat e ndalojnë agregacionin e trombociteve.
Diuretikët	Barërat të cilët e zmadhojnë shpejtësinë në të cilën formohet urina dhe eliminimi i elektroliteve të caktuar.
Barërat pozitivisht të inkorporuar	Barërat që e zmadhojnë forcën e kontraktionit të muskujve të lëmueshëm me çka sigurojnë sasi të mjaftueshme të gjakut dhe oksigjen të zemrës

Klasifikimi i barërave për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare sipas përdorimit terapeutik është e paraqitur në tabelën 2.1.

## Barëra antianginoze dhe vazodilatatorët

---

### Riujtesë:

Në zemrën iskemike, mungesa e oksigjenit shkakton formim të tepriçës së lipideve dhe mungesë të komponimeve fosfate me energji të lartë. Kjo mungesë e energjisë e kufizon kapacitetin funksional të zemrës në kushte të stresuara, përderisa formimi i tepriçës së lipideve mund të shkakton deri në paraqitjen e pllakave ateroskleroze dhe ndryshime degjenerative në muret e arterieve të mesme dhe të mëdha. Pllakat e zvogëlojnë vëllimin e arterieve, elasticitetin e enëve të gjakut e po ashtu zvogëlohet dhe formohen vende ku mund të vijë deri në formimin e trombëve dhe zënien e enëve të gjakut. Këto ndryshime mund të përparojnë deri në varg sëmundje dhe gjendje, duke filluar nga aretioskleroza, sëmundje iskemike të zemrës (angina pectoris) deri në dobësimin e zemrës, tromboza, infarkt miokardial, aritmi, hipertension etj.

---

Qëllimi kryesorë në ndalimin dhe terapinë e angjina pektorisit është të kufizohen/ zvogëlohen nevojat për oksigjen që të ketë sasi të mjaftueshme të gjakut që arrin në zemër nëpërmjet të arterieve stenoze.

Në qëllime profilaktike dhe terapeutike përdoren nitrovazodilatatorët, bllokatorët e kanaleve kalciumike, beta-bllokatorët, barëra antihiperlipidemike (statinet) dhe barërat antitromboike (anti-agregate).

### Nitrovazodilatatorët

Nukleotidet ciklike, adenozinë monofosfati ciklik (cAMP) dhe guanozin monofosfati ciklik (cGMP) ndërmjetësojnë në varg procesh të cilat rezultojnë me relaksim të muskulaturës së lëmuar. Niveli i cAMP dhe cGMP mund të zmadhohet me përdorimin e *inhibitorëve të fosfodiesterazës* e cila e nxit zberthimin e cAMP dhe cGMP dhe *nitrovazodilatatorët* që e zmadhojnë nivelin e cGMP ashtu që e nxisin guanilat ciklazën e cila ndërmjetëson në sintezën e cGMP. Nxitës i aktivitetit të guanilat ciklazës është monoksid azoti (NO) i cili lirohet nga nitritet dhe nitratet organike me transformim metabolik në qeliza të muskujve të lëmuar të enëve të gjakut. Nitratet dhe nitritet e relaksojnë muskulaturën e lëmuar të enëve të gjakut dhe i dilatatojnë arteriet koronare, por nuk e përmirësojnë qarkullimin koronar, përveç nitroglicerinës që shkakton distribuim të sërishëm të

qarkullimit koronar në zonat iskimike të zemrës dhe i zvogëlon nevojat për oksigjen.

Në grupin e nitrateve dhe vazodilatatorët nitrite marrin pjesë: amil nitrit, nitroglicerina, izosorbid dinitrat, natrium nitrit, eritritil tetranitrat dhe pentaeritritol tetranitrat. Këto janë estere të alkoolit dhe azotit, gjegjësisht acidit nitrik, lëngje shumë avulluese ose substanca kristallore, shumë pak të tretshme në ujë, të tretshme në alkool.

### **Detyrë: me përdorimin e literaturës adekuate, të rekomanduara nga arsimtari juaj, mundohuni të përgjigjeni në këto pyetje!**

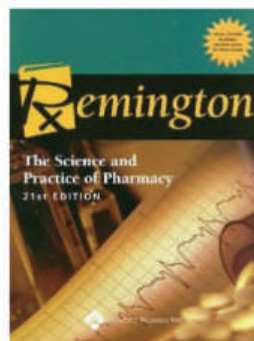
- Cilat janë komponentët kyç në strukturën e nitrovazodilatatorëve të cilat ndikojnë në fillimin, intenzitetin dhe kohëzgjatjen e ndikimit?
- Pse fillimi, efekti maksimal dhe kohëzgjatja e ndikimit janë më të shkurtra për amil nitratin, ndërsa më të gjata për pentaeritritol tetranitratit?
- Çka është kyç për afinitetin e nitrovazodilatatorëve?
- Cila barë vazodilatatore do ta kishit rekomanduar dhe sipas cilës mënyrë nëse në barnatoren ku ju punoni ndodh që pacienti të përjetojë infarkt miokardial?

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

### **Hulumtim :**

#### **Aktivitetet:**

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga ndonjë literaturë përkatëse në të cilin e udhëzon arsimtari, duhet të mbledh informacione për nitrovazodilatatorët, në formë të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e barës që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;



- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të nitrovazodilatatorëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën

**Tabela 2.2 Nitrovazodilatatorët**

Nitrovazodilatatorë	Përbërja	Ndikimi/Indikacionet	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Trinitrat glicerol					
Izosorbid dinitrat					
Izosorbid mononitrat					
Pentaeritrol tetranitrat					

### **Bllokatorët e kanaleve kalciumike; antagonistët kalciumik**

#### **Rikujtesë:**

Bllokatorët e kanaleve kalciumike e zvogëlojnë ose e ndalojnë zmadhimin e përqendrimit të joneve të lira të  $Ca^{2+}$  në qeliza ashtu që e kontrollojnë transportin e  $Ca^{2+}$  nëpër kanalet e ngadalshme kalciumike. Ato ndikojnë në qelizat miokarde, në qelizat e sistemit përçues dhe në qelizat të muskujve të lëmuar vaskular. Efektet nga ndikimi i tyre janë: zvogëlimi i forcës kontraktile të muskullit të zemrës, ngadalësimi i përçueshmërisë së impulseve elektrike në zemër, zvogëlimi i tonusit të enëve të gjakut koronare dhe sistematike. Edhe pse shkaktojnë vazodilatacion, të gjitha barërat nuk i bllokojnë kanalet kalciumike në mënyrë të barabartë në të gjitha inde për shkak të dallimeve në afinitetin e lidhjes për proteinat në kanale. Afiniteti i lidhjes për proteinat në kanalet nga njëra anë varet nga ajo se vallë kanali a është i hapur, në qetësi ose i mbyllur dhe nga ana tjetër vallë barëra është në formë jonizuese ose jo e jonizuar në mjedis të dhënë të pH. Kjo specifike i kushtëzon, bllokatorët e ndryshëm kalciumik të kenë efekte të ndryshme terapeutike.

Antagonistët kalciumik mund të ndahen sipas strukturës kimike të barërave – modele:

- enilalkilamine, model është barëra verapamil (figura 2.1);
- 1,4-dihidropiridine, si model është nifedipin (përfaqësuesit: amlodipin, felodipin, izradipin, nikardipin etj);
- benzotiazepine, si model është diltiazem (figura 2.1).

Barërat-modele llogariten për gjeneratat e para të bllokatorëve të kanaleve kalciumike.

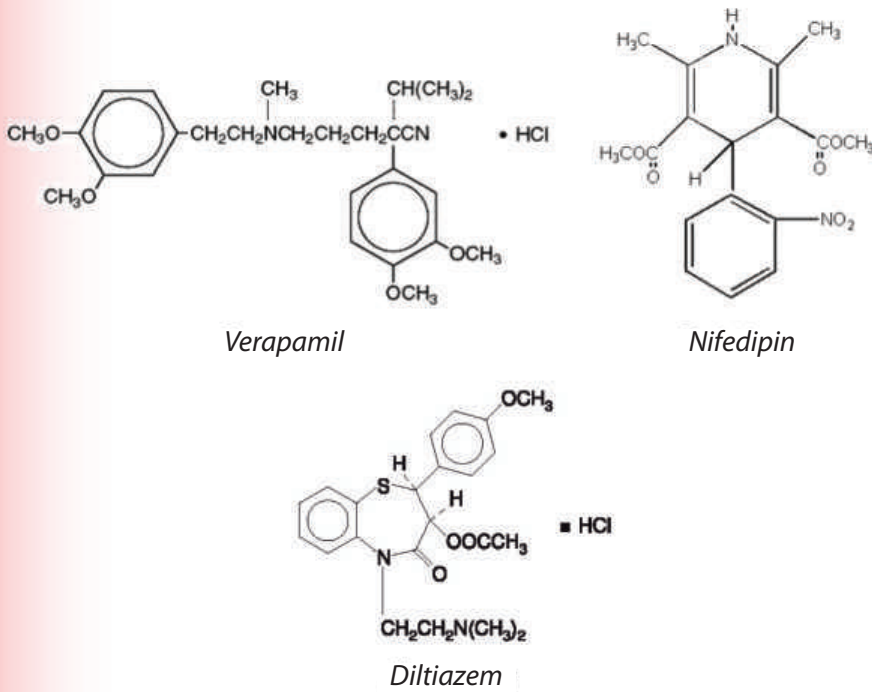


Figura 2.1

## Hulumtim :

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për bllokatorët e kanaleve kalciumike, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ti klasifikojë bllokatorin e kanaleve kalciumike në grup specifik: derivate të fenilalkilamineve, derivate të benzotiazepinës, derivate të dihidropiridinës;



- Nxënësi duhet ta paraqesë ndikimin specifik të bllokatorit të kanaleve kalciumike që është në përbërje të formave farmaceutike: vazodilatatore, antiaritmike, antihipertenzive;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të bllokatorëve të kanaleve kalciumike, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbaron hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.

**Tabela 2.3** *Bllikatorët e kanaleve kalciumike*

<b>Nitro-vazodilatatorët</b>	<b>Përbërje/Gtupi</b>	<b>Ndikim specifik/Indikacione</b>	<b>Ndikime të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Verapamil					
Diltiazem					
Amlodipin					
Felodipin					
Nikardipin					
Isradipin					
Nisoldipin					
Lacidipin					
Nimodipin					

## **Barërat antikoagulante dhe antitrombotike**

### **Barërat antikoagulante**

**Rikujtesë:** Procesi i koagulimit përbëhet prej varg hapash shkallore të cilat mbarojnë me formimin e koagulimit e cila përbëhet nga rrjeti i pasur fibrilar e cila përmban trombocite dhe qeliza të gjakut. Deri në koagulim vjen me aktivizimin sipas mënyrës së brendshme ose të jashtme. Të dyja mënyrat bashkohen në një rrugë të përbashkët e cila përfshin konversionin e protrombinës në trombin dhe transformim gradual të fibrinogjenit në fibrin të patretshëm me ndihmën e joneve të kalciumit.



Formimi patologjik i trombëve në sistemin qarkullues shkakton potencial për situata serioze klinike të cilat mundën të zgjidhen me përdorimin e antikoagulantëve. Antikoagulantët janë barëra që pengojnë formimin e trombëve ose rritjen e trombëve të fituara ose i zbërthejnë trombët ekzistuese. Ngadalësimi i koagulacionit është e nevojshme gjatë transfuzionit të gjakut, që të tejkalohet tromboza pas intervenimit kirurgjik, të pengohet koagulacioni në arteriet koronare dhe në varg situata të tjera. Indikacioni kryesorë për përdorimin e këtyre barërave është ndalimi dhe mjekimi i trombozave të thella venoze të ekstremiteteve të poshtme. Më pak efikase në ndalimin e trombozave arteriale, por përdoren edhe për ndalimin e formimit të trombeve në valvulet artificiale të zemrës.

Ngadalësim mund të shkaktojnë mjetet të cilët e inaktivojnë trombinën, si për shembull heparina dhe derivatet e heparinës ose substanca të cilët e pengojnë formimin e protrombinës në mëlçinë e zezë, si për shembull derivatet e kumarinës dhe të fenilindanedionit.

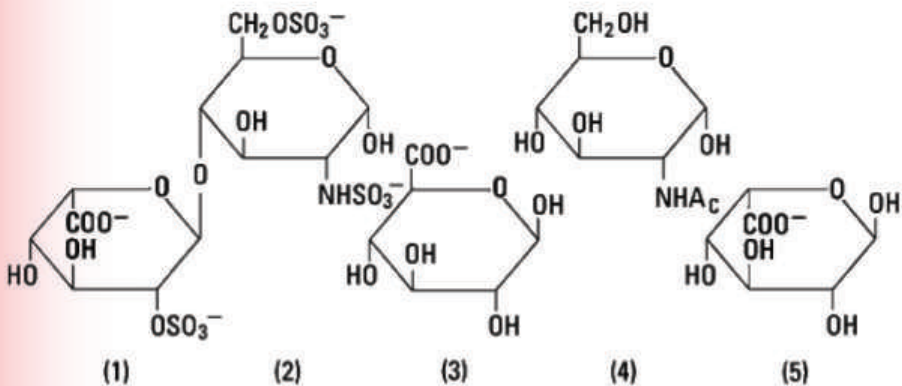


Figura 2.2. Heparin

Heparina (figura 2.2) përdoret për mjekimin e infarktimit miokardial, angina pectoris jostabil ose zënie arteriale periferike akute. Përdoret në mënyrë subkutane në doza të vogla për ndalimin e trombozës venoze të thellë pasoperative dhe embolizëm i mushkërive të bardha tek të sëmurit me risk të lartë tek të cilët kryhet intervenim operativ e cila kërkon imobilizim të vazhdueshëm. Për këto indikacione përdoret qeparin (makromolekular) standard jo i fraksionuar ose heparinë mikromolekulare.

## Detyrë:

---

- Duke u konsultuar me literaturë përkatëse ose person profesional, sipas rekomandimit të arsimtarit tuaj, shënoni dallimet, përparësitë dhe mungesat e heparineve me masë molekulare të ndryshme!
- Në terapinë përdoren certoparin, enoksaparin, nadroparin. Vallë ato a janë derivate të heparinës me masë molekulare të ulët ose të lartë?
- Terapia me heparin kërkon ndjekje të rregullt të efikasitetit dhe sigurisë. Çka përfshin ndjekja terapeutike?
- Cilat masa duhet të merren përderisa vjen deri në gjakderdhje gjatë terapisë me heparin?

---

## Rikujtesë:

Biosinteza e protrombinës varet nga furnizimi përkatës me vitaminë K. Mungesa e vitaminës K rezulton me formimin e molekulës protrombikë defekte e cila nuk aftësi ta lidhë kalciumin me çka nuk mundet të formojë rrjet firbrilar. Përdorimi i *antagonist i vitaminës K* e zvogëlon sintezën e protrombinës aktive biologjike dhe e zmadhon kohën e koagulimit të gjakut tek njerëzit. Vitamina K është kyçe edhe për formimin e faktorëve të caktuar të koagulimit.

---

Dikumaroli dhe derivatet e tija (sh. varfarin) (figura 2.3) e çrregullojnë funksionin e vitaminës K në mëlçinë e zezë, me çka e çrregullojnë sintezën e faktorëve të koagulacionit, sidomos edhe të protrombinës. Në këtë mënyrë e vazhdojnë kohën e gjakderdhjes. Përdoren në mënyrë orale. Efekti maksimal antikoagulant arrihet pas 48 deri 72 orëve. Përdoren gjatë trombozës së thellë venoze, tek pacientët me risk për paraqitjen e tromboembolisë, me valvule të zemrës me ndërtime mekanik për pengimin e tromboembolisë dhe për qëllime tjera terapeutike.

## Detyrë:

---

- Duke u konsultuar me literaturë përkatëse ose me person profesional, sipas rekomandimit të arsimtarit tuaj, mundojuni të përgjigjeni në këto pyetje:

- Pse gjatë indikacioneve të ndryshme, për shembull, trombozës së thellë venoze infarkt të miokardial, terapinë fillon me heparin, e më pas vazhdon me barë antikoagulative orale?
- Çka përfshin ndjekja terapeutike me barë antikoagulative orale?
- Si përcaktohet doza e barës antikoagulative orale?
- Varfarina dhe antikoagulantet tjera orale marrin pjesë në interaksione me shumë barëra. Ku ndodhin këto interaksione? Numëroni disa nga barërat të cilat marrin pjesë në interaksionet me antikoagulantet!<sup>21</sup>
- Shënoni dallimet në strukturën dhe vetitë fizikokimike ndërmjet varfarinës, acenokumarolit dhe etilbiskumacetatit!

*Vërejtje: informatat e nevojshme janë përmbledhur edhe në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

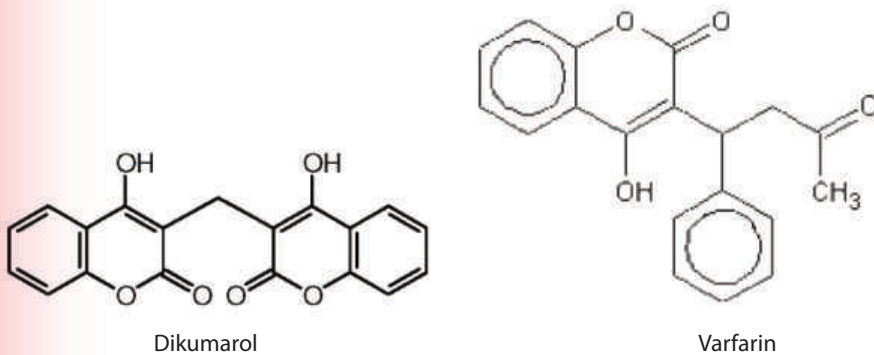


Figura 2.3.

## Barërat antitrombotike

### Rikujtesë:

trombocitet janë të kyçur në komplikimet trombotike të arteriosklerozës nëpërmjet të proceseve të atezionit, aktivacionit dhe agregacionit. Pas shpërthimit të pllakës lirohen faktorët të cilët shkaktojnë aktivacion primar dhe atezion të trombociteve, më pas rrjedh agregacioni dhe aktivacioni i receptorëve glikoproteinik të tyre dhe formimin e trombit.

<sup>2</sup> Shikoni kapitullin 7: Interaksione të barërave!

Barërat antiagregatike e zvogëlojnë agregacionin e trombociteve dhe mundet ta inhibojnë formimin e trombeve në qarkullimin arterik ku faktorët antikoagulant kanë efekt të vogël. Ekzistojnë më shumë barëra të cilat e inhibojnë funksionin e trombociteve. Ndikimin e barërave antiagregatike e realizojnë nëpërmjet të:

- inhibicionit të sintezës së prostaciklinës dhe tromboksanit të cilat shkaktojnë agregacion të trombociteve (aspirina (figura 2.4), dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel (figura 2.4);
- bllokimi i receptorëve GPIIb/IIIa glikoproteinik në anën në të cilin lidhet fibrinogjeni. Sekuenca e caktuar e fibrinogjenit është zëvendësuar si model për dizajnimin e barës-antagoniste jopeptide e cila e imiton sekuençën, por nuk shkakton agregacion të trombociteve pasi do të lidhet për receptorët. Me këtë mekanizëm ndikojnë barërat eptifibatid, tirofiban (figura 2.4) dhe abciksimab.

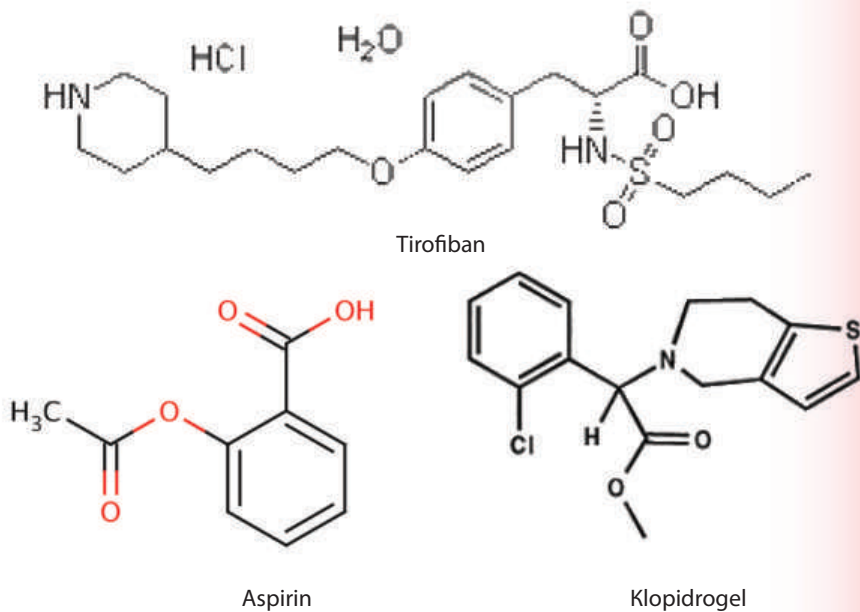


Figura 2.4.

## Hulumtim :

### Aktivitetet:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për barërat antiagregatike, në formë të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ti klasifikon barërat antiagregatike sipas mekanizmit të ndikimit;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të barërave antiagregatike, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të prepareteve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



**Tabela 2.4 Barërat antiagregatike**

Barë	Mekanizëm i ndikimit	Indikacione	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Aspirinë					
Klopidrogel					
Tiklopidin					
Iloprost					
Dipiridamol					
Abciximab					
Eptifabatid					
Tirofiban					

## Trajtimi i infarktit miokardial

Terapia e infarktit miokardial ka për qëllim ta eliminojë dhimbjen, të mundësojë revitalizim të muskullit të zemrës dhe ta zvogëlojë vdekshmërinë. Terapia përbëhet nga oksigjeni, analgetik opioid dhe nitratat si përmbajtje fillestare; intervenimi i enëve koronare ose tromboliza dhe aspirina të cilat sigurojnë rigjenerim të enëve koronare; përdorim të gjatë të aspirinës, beta-blokatorët, inhibitorët e AKE dhe barërat për hiperlipidemi, të cilat mundësojnë zvogëlim të vdekshmërisë.

Përdoren edhe barërat fibrinolitike të cilat ndikojnë si trombolitikë ashtu që e aktivizojnë plazminogjenit në plazmën, e cila e zbërthen fibrinën, e me këtë edhe trombet. Si barëra fibrinolitike përdoren streptokinaza, alteplaza, reteplaza. Përdoren gjatë trombozës së thellë pulmonare dhe indikacione tjera, me infuzion intravenik.

**Detyrë: duke u konsultuar me literaturë përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, mundohuni të përgjigjeni në pyetjet që vijojnë:**

---

- Për nga përbërja çka janë streptokinaza, alteplaza dhe reteplaza?
  - Cilat masa të kujdesit duhet të merren para përdorimit të tyre?
  - Kur nuk duhet të përdoren?
- 

## Antiaritmikët

**Rikujtesë:** aritmitë e zemrës Paraqiten si rezultat i shkatërrimit të përçueshmërisë së impulseve nëpërmjet të indit miokard ose si rezultat i çrregullimeve gjatë formimit të impulseve ose si rezultat i kombinacionit të këtyre dy faktorëve. Antiaritmikët e rregullojnë aritminë ashtu që e ndryshojnë shpejtësinë e përçueshmërisës së impulseve ose e vazhdojnë kohëzgjatjen e periudhës së qetësimit (periudha<sup>3</sup> refraktore) të indit miokardial. Përdoren që të ndalohet aritmija akute, ta ndalojnë përsëritjen e aritmisë dhe ti ndalojnë aritmitë të rrezikshme jetësore. Faktorët që mund ta nxisin paraqitjen e aritmive janë temperatura trupore e zmadhuar, helmim me alkool, sëmundja e tiroidesë, dobësim i zemrës, ndezja e muskullit të zemrës, dobësimi respirator etj.<sup>1</sup>

---

<sup>3</sup> Periudha refraktore është koha midis dy ekscitacioneve të membranës qelizore.

Për trajtimin e aritmive kardiale në dispozicion janë shumë mjete: oksigjeni, kaliumi, hidrogjenkarbonati i natriumit të cilat mënjanojnë shkaqe të caktuara për aritmitë e zemrës; digoksin, propranolol, fenilefrin, neostigmin të cilat ndikojnë mbi sistemin nervor autonom të zemrës ose mbi muskulin e zemrës; dhe barërat të cilat i ndryshojnë mekanizmat elektrofiziologjike të cilat shkaktojnë aritmi (barërat të grupit I-IV, tabela 2.5; figura 2.5).

Barërat antiaritmike të grupit të-IV janë baza të dobëta të cilat në pH fiziologjik, në varshmëri nga pKa, qëndrojnë edhe si baza të lira dhe në formë kationike. Të dyja format janë aktive, por afiniteti ndaj receptorët varet nga raporti forma jo e disociuar/kationike, a me këtë edhe nga pH e mjedisit. Ndryshime të vogla të pH mund të rezultojnë me ndryshime të mëdha në afinitetin për receptorët.

**Tabela 2.5 Klasifikimi i barërave antiaritmike**

Grupi	Barërat	Mekanizëm i ndikimit
I		E stabilizojnë membranën qelizore të qelizave mediatore ashtu që lidhen për receptorët të kanaleve natriumike dhe e ndalojnë lëvizjen e Na <sup>+</sup> . Nëngrupet dallohen sipas afinitetit ndaj receptorëve, gjegjësisht shpejtësia me të cilën disocojnë nga kompleksi me receptorët.
IA	Kinidin, prokainamid, dizopiramid	E vazhdojnë periudhën refraktore. Shpejtësia e disocimit të barërave nga kompleksi me receptorët është ndërmjet shpejtësive të grupit IB dhe IC.
IB	Lidokain, fenitoin, tokainid, meksiletin	E shkurtojnë kohëzgjatjen e ekscitimit. Shpejtë disocojnë nga kompleksi me receptorët (me afinitet më të vogël janë bllokatorët e Na <sup>+</sup> kanaleve).
IC	Enkainid, flekainid, lopkainid, propafenon	E ngadalësojnë përçueshmërinë. Më ngadalshëm disocojnë nga kompleksi me receptorët (bllokatorët me afinitet më të lartë janë Na <sup>+</sup> kanalet).
II	Bllokatorët B-adrenergjike (sh. propranolol)	Automatiksht e ngadalësojnë përçueshmërinë e impulseve nga nyja AB (inhibimi i stimulimit adrenergjik të zemrës). E stabilizon membranën qelizore dhe kanë ndikim depresiv mbi indin miokardial.
III	Amiodaron, bretilium, sotalol	E vazhdon periudhën refraktore. Efektin e shkaktojnë me mekanizma të ndryshëm (bllokojnë transportin e K <sup>+</sup> nëpër kanalet jonike të kaliumit, të Na <sup>+</sup> nëpër kanalet natriumike etj.).
IV	Bllokatorë të kanaleve kalciumike (sh., verapamil, diltiazem)	E bllokojnë hyrjen e Ca <sup>2+</sup> në qeliza nëpërmjet të kanaleve penguese kalciumike dhe në këtë mënyrë e ngadalësojnë shpejtësinë e përçueshmërisë në AB nyjën dhe e vazhdojnë periudhën refraktore.

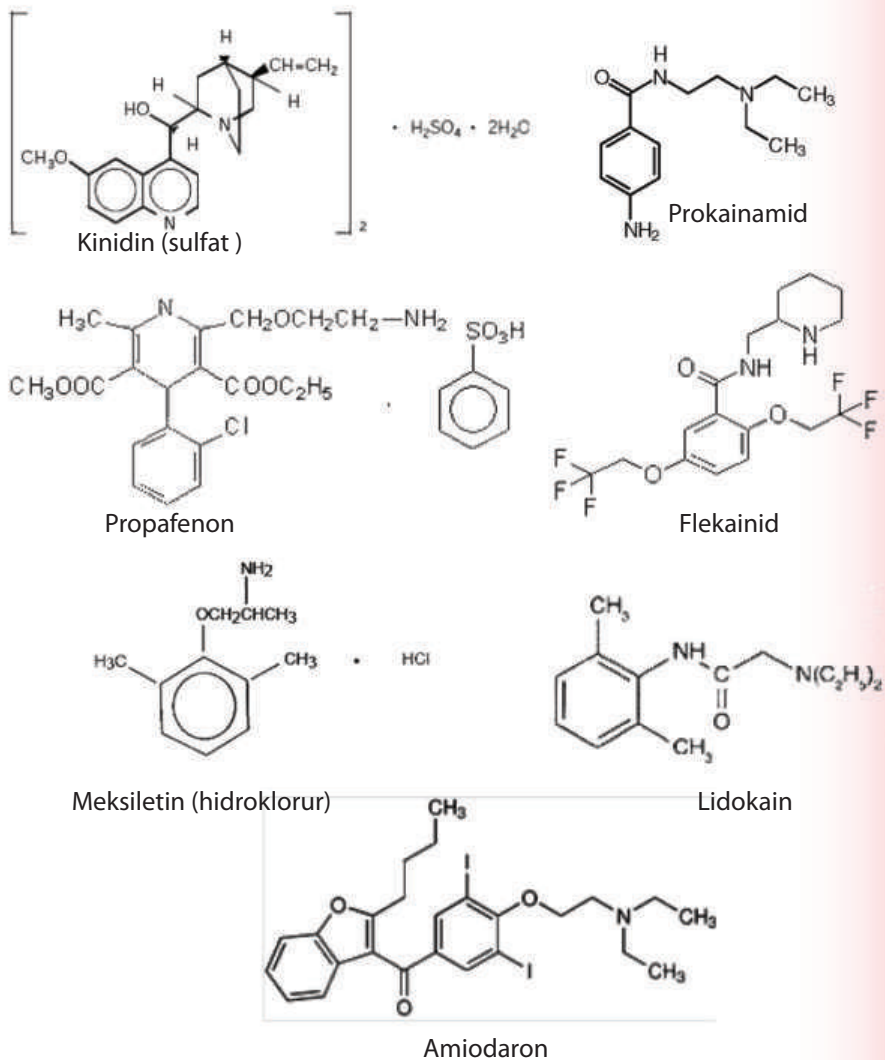


Figura 2.5

## Hulumtim :

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për barërat të cilët përdoren gjatë aritmive të zemrës, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ti klasifikojë antiaritmikët sipas mekanizmit të ndikimit;



- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antiaritmikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të Pasi të mbarojë hulumtimi nxënësi e mbush tabelën.

**Tabela 2.6** Barërat për trajtimin e aritmive të zemrës

Barë	Grupi/ Mekanizëm i ndikimit	Indikacione	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Adenozin					
Amiodaron					
Flekainid					
Propafenon					
Kinidin					
Dizopiramid					
Lidokain					
Meksiletin					

### **Barërat të cilat e zvogëlojnë shtypjen e gjakut (barërat antihipertenzive)**

**Rikujtesë:** shtypja e lartë e gjakut paraqitet si pasojë e shumë sëmundjeve të sistemit nervor qendror dhe periferik, sëmundjet endokrinologjike, sëmundjet e veshkave, procese malinje etj. Hipertenzioni klasifikohet sipas vlerës së shtypjes së gjakut të hipertenzionit nga shkalla e lehtë, në atë mesatare dhe e rëndë. Format më të shpeshta të hipertenzionit janë primare, esenciale dhe hipertenzioni renal.

Në terapinë e hipertenzionit përdoren këto grupe barërash:

- bllokatorët  $\alpha$ -adrenergjike
- inhibitorë të sistemit renin-angiotenzin (inhibitorë të enzimës konvertues angiotenzin, AKE)
- barërat të cilët e zvogëlojnë rezistencën periferike të enëve të gjakut, bllokatorë të kanaleve kalciumike, vazodilatatorë, depresantë të sistemit nervor simpatik
- diuretikët të cilët e zvogëlojnë vëllimin e gjakut.

### **Inhibitorët e sistemit renin-angiotenzin**

Sistemi renin -angiotenzin është sistem hormonal që luan rol qendror në kontrollin e ekskrecionit të  $\text{Na}^+$  dhe vëllimit të lëngjeve trupore. Inhibitorët e AKE e pamundësojnë ndikimin e enzimës konvertues angiotenzin (AKE), gjegjësisht transformimi i angiotenzines I në angiotenzin II i cili është vazokonstruktor me afinitet të lartë, me çka e zvogëlon shtypjen e gjakut. Përdoren për terapinë e hipertenzionit të lehtë deri në atë mesatare esenciale si monoterapi ose me diuretik, në hipertenzion të shprehur kur trajtimi tjetër nuk jep efekt, gjatë dobësimit të zemrës dhe pas infarktimit miokard.

Te gjitha barërat janë probarera përveç kaptoprilin dhe lizinoprilin. Probarerat të cilat marrin pjesë në këtë grup janë: enalapril, benazepril, kvinapril, fozinopril dhe ramipril (figura 2.6).

### **Pyetje :**

---

- Cilat janë perparësitë e formulimit të AKE në formë të probares?
- Cilat janë barërat/metabolitet aktiv të probarëve të përmendura?
- Si formohen barërat aktive në organizëm?

*Vërejtje: informatat e nevojshme përmbahen edhe në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitet e IV për arsim të mesëm profesional!*

---

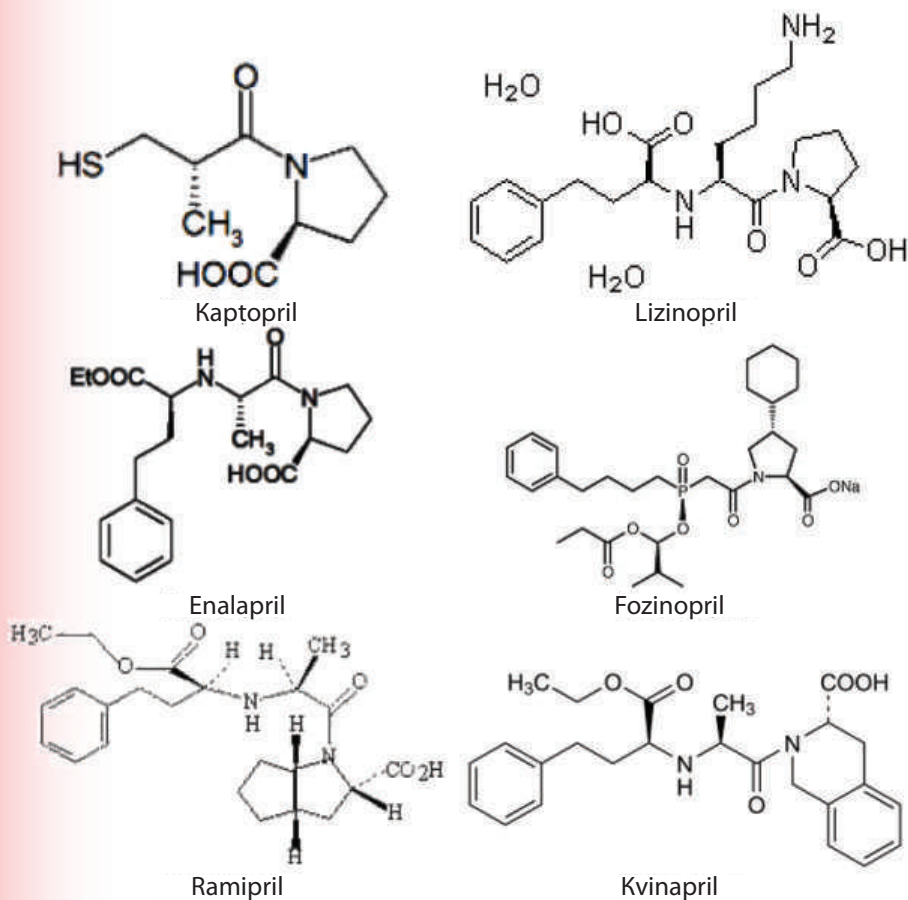


Figura 2.6.

## Hulumtim:

### Aktivtete:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për barërat inhibitorë të AKE, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antiaritmikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të preparateve.
- Pasi e mbaron hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.

**Tabela 2.7a Barërat per trajtimin e hipertenzionit (inhibitorët e AKE)**

Barëra	Struktura kimike	Indikacionet	Ndikime te pa dashura	Dozimi	Barëra te gatshme
Kaptopril					
Cilazapril					
Enalapril					
Fozinopril					
Imidapril					
Lizinopril					
Perindopril					
Ramipril					
Kvinapril					
Trandolapril					

### **Antagonistët e angiotenzinës**

Përdorimi i antagonistëve kompetitiv të angiotenzinës mund ta inhibon ndikimin e angiotenzinës II dhe të shkaktojë efekt vazodilatatorë ashtu që do ti bllokojë AT1 receptorët specifik të angiotenzinës II të cilat janë përgjegjëse për kontraktionin muskular. Përfaqësues të tjerë të këtij grupi janë: losartan (figura 2.7), kandesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan dhe valsartan (figura 2.7). Përdoren gjatë hipertenzionit esencijal dhe renal.

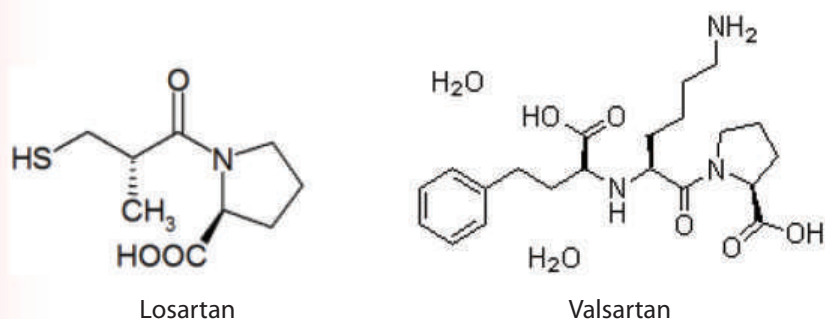


Figura 2.7.

Antagonistët angiotenzin II-receptorët janë alternativë për pacientët të cilët nuk i tolerojnë inhibitorët e AKE për shkak të kollitjes së thatë të vazhdueshme, por ato i kanë kontraindikacione të njëjta si edhe inhibitorët e AKE.

### Pyetje:

- Cila janë kontraindikacionet për përdorimin e inhibitorëve të AKE?
- Cilat janë ndikimet e pa dashura dhe kontraindikacionet për përdorimin e antagonistëve të angiotenzinës?
- Cila është struktura e tyre themelore kimike?

### Inhibitorët e sistemit adrenergjik (bllokatorët e nevroneve periferike adrenergjike)

Këto barëra e zvogëlojnë shtypjen e gjakut ashtu që depërtojnë mbi aktivitetin e sistemit nervor simpatik, gjegjësisht e bllokojnë lirin e noradrenalinës nga mbaresat nervore adrenergjike. Përdoren gjatë hipertenzionit të shprehur dhe krizës hipertenzive. Përfaqësuesit e këtij grupi janë: rezerpina (figura 2.8) dhe guanetidin.

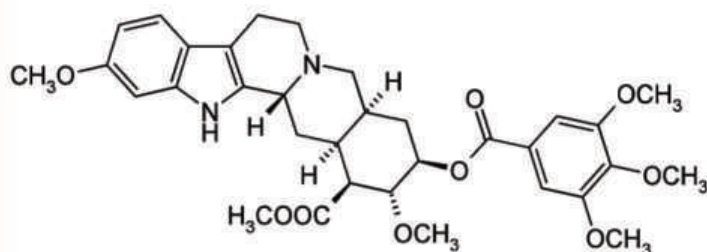


Figura 2.8. Rezerpin

Këto barëra rrallë përdoren për shkak të efekteve të pa dashura të tyre.

### Pyetje:

---

- Shënoni efektet e pa dashura!
- 

### Antagonistët selektiv $\alpha$ -adrenergjik

Antagonistët  $\alpha$ -adrenergjik përdoren për terapinë e hipertenzionit e cila është e shkaktuar/e varur nga kateholaminet. Në këtë grup marrin pjesë barërat klasike, jo specifike të cilat i inhibojnë edhe  $\alpha_1$  edhe  $\alpha_2$  preceptorët e membranës presinaptike të nevroneve adrenergjike, dhe antagonistët specifik të  $\alpha_1$  receptorëve të cilët e bllokojnë efektin vazokonstruktiv nëpër muskulaturën e lëmueme dhe nuk i aktivizojnë  $\alpha_2$  receptorët të nevroneve adrenergjike. Në grupin e antagonistëve klasik  $\alpha$ -adrenergjik merr pjesë prazosina (figura 2.9), ndërsa në grupin e antagonistëve selektiv  $\alpha$ -adrenergjik marrin pjesë terazosin (figura 2.9), doksazosin dhe indoramin. Kryesisht, përdoren për trajtimin e hipertenzionit të lehtë deri në atë mesatare.

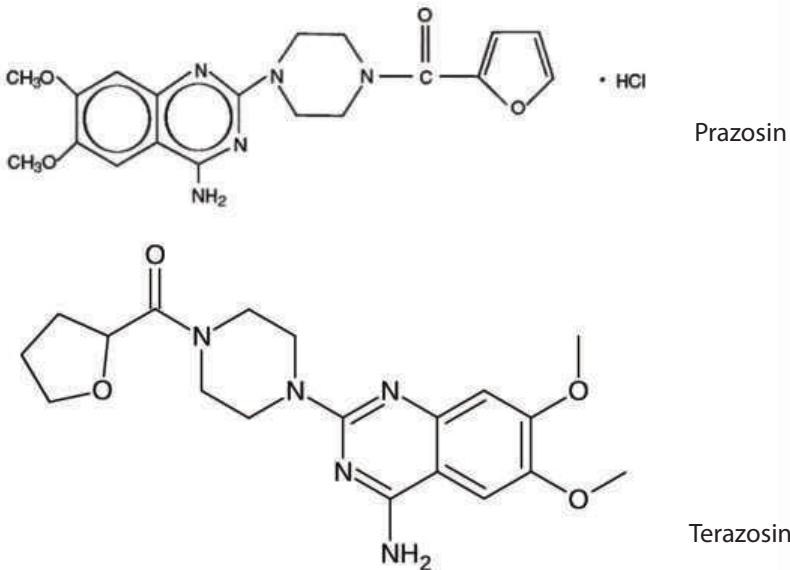


Figura 2.9.

## Barërat adrenergjike me ndikim qendror

Këto barëra direkt ndikojnë mbi komponentët periferike të sistemit nervor simpatik ose e modifikojnë ndikimin e sistemit nervor simpatik mbi sistemin kardiovaskular. Në këtë grup marrin pjesë metildopa, klonimin (figura 2.10) etj.

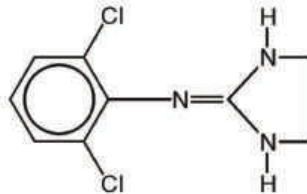
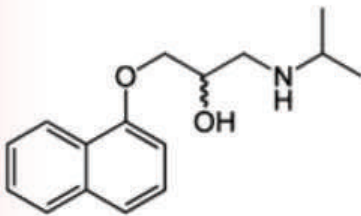
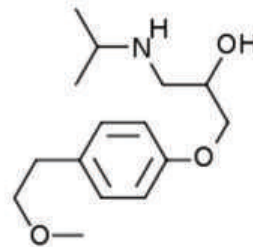


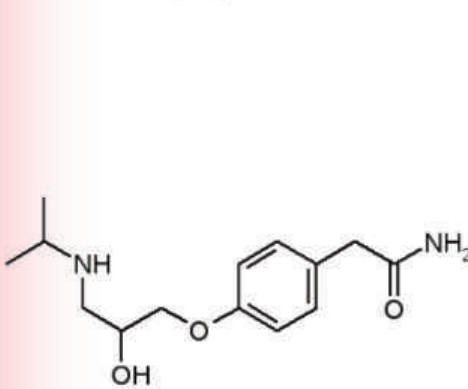
Figura 2.10. Klonidin



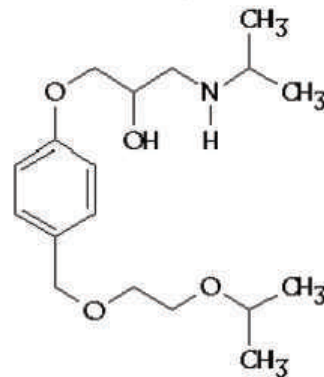
Propranolol



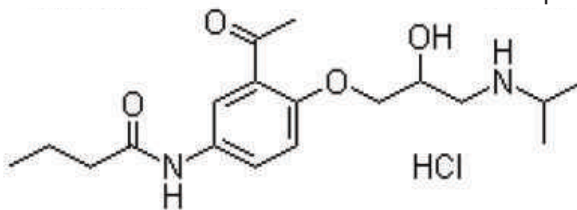
Metoprolol



Atenolol



Bisoprolol



Acebutolol

Figura 2.11.

## Blokatorët beta adrenergjik

**Rikujtesë:** Ekzistojnë dy lloje të bllokatorëve beta-adrenergjik: jo selektive, që ndikojnë edhe në  $\beta_1$  edhe në  $\beta_2$  receptorët (propranolol, timolol, pindolol, nadolol, sotalol, labetalol, alprenalol, oksprenolol, karvedilol etj) dhe  $\beta$ -bllokatorët kardioselektiv që ndikojnë kryesisht në receptorët  $\beta_1$ -adrenergjik të pozicionuara kryesisht në zemër (metoprolol, atenolol, acebutanolol, bisoprolol, celiprolol)(figura 2.11). Të gjitha barërat e këtij grupi përdoren për trajtimin e hipertenzionit, atenololi dhe metoprolol përdoren edhe për trajtimin e angina pektoriit dhe pas infarktit miokardial. Acebutololi është i indikuar edhe për trajtimin e aritmeve kardiale të caktuara.

$\beta$ -bllokatorët kardioselektivë kanë afinitet të madh ndaj  $\beta_1$  receptorëve të zemrës dhe varg përparësi në raport të  $\beta$ -bllokatorëve joselektiv

### Pyetje:

---

Cilat janë përparësitë e përdorimit të  $\beta$ -bllokatorëve selektiv?

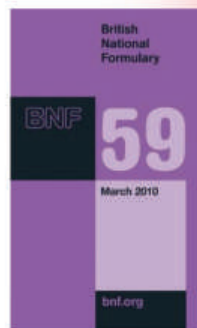
---

### Hulumtim:

---

#### Aktivitet:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për barërat për trajtimin e hipertenzionit, në formë të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta bëjë klasifikimin e tyre sipas mekanizmit të ndikimit të barërave antihipertenzive me ndikim qendror, bllokatorët e nevroneve adrenergjike periferike, bllokatorët beta-adrenergjik (selektiv dhe joselektiv);
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të barërave dhe indikacioneve specifike në varshmëri





nga struktura kimike, mekanizmi dhe vendi i ndikimit dhe forma farmaceutike;

- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim të ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi të mbarojë hulumtimi nxënësi e mbush tabelën.

**Tabela 2.76** Barërat për trajtimin e hipertenzionit (barërat antiadrenergjike)

Barë	Grupi/ ekanizëm i ndikimit	Indikacione specifike	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Metildopa					
Klonidin					
Gvanetidin					
Prazosin					
Doksazosin					
Indoramin					
Terazosin					
Propranolol					
Pindolol					
Nadolol					
Sotanolo					
Labetalol					
Oksprenolol					
Karvedilol					
Metoprolol					
Atenolol					
Bisoprolol					
Celiprolol					
Acebutolol					

## **Barërat të cilat ndikojnë në mënyrë vazodilatatore në muskujt e lëmuar**

Barërat antihipertenzive të cilat shkaktojnë vazodilatacion të muskulaturës së lëmueme mund të ndahen në dy kategori: vazodilatatorë të cilat ndikojnë në mënyrë direkte dhe vazodilatatorët të cilët ndikojnë në mënyrë indirekte. Vazodilatatorët indirekt ndikojnë jashtë nga muskujt e lëmuar duke i ndaluar impulset të cilat shkaktojnë vazokonstrukcion.

### ***Barërat të cilat i hapin kanalet kaliumike***

Hapja e kanaleve kaliumike shkakton zvogëlim të përqendrimit të  $\text{Ca}^{2+}$  intraqelizorë dhe me këtë zvogëlim të ekscitacionit të muskulaturës së lëmuar, pas së cilës paraqet vazodilatacion.

#### **Pyetje:**

---

- Cila barëra dhe grupe barërash marrin pjesë në grupin e vazodilatatorëve direkte, gjegjësisht indirekte?
  - Cilat barëra marrin pjesë në grupin e barërave të cilat i hapin kanalet kaliumike?
  - Paraqitni strukturat kimike të tyre!
  - Shënoni indikacionet specifike për përdorimin dhe ndikimet e pa dashura?
  - Cilat barëra të këtij grupi përdoren në farmakoterapi në vendin tonë?
- 

## **Barërat pozitive inotrope**

---

**Rikujtesë:** këto barëra përdoren gjatë trajtimit të insuficiencës kronike të zemrës, kur zemra nuk mundet të sigurojë gjak të mjaftueshëm dhe oksigjen nga të gjitha organet. Barërat e zmadhojnë forcën e kontraktionit të muskujve të lëmuar me çka sigurohet sasi e mjaftueshme e gjakut dhe oksigjenit (efekt pozitiv inotrop).

---

Barërat dhe komponimet të cilat kanë ndikim pozitiv inotrop janë:

- glikozidet e zemrës (kardenolidin dhe komponimet bufadienolidine (figura 2.12)
- inhibitorët e fosfodiesterazës (amrinon dhe milrinon)
- barërat të cilët e zmadhojnë ndjeshmërinë e  $\text{Ca}^{2+}$  ndaj

- proteinat kontraktile miokardiale (sulmazol)
- stimulatorë direkt të adenilat ciklazës (forskolin)
- agonistët adrenergjik (dopamin, levodopa, dobutamin)
- stimulatorë indirekt të adenilat ciklazës (glukagon, histamin)

Glikozidet kardiale dallohen në substituentët në pozitën C17, ku kardenolidet posedojnë unazë të pangopur butirolaktonike, përderisa bufadienolidet kanë unazë  $\alpha$ -pironike.

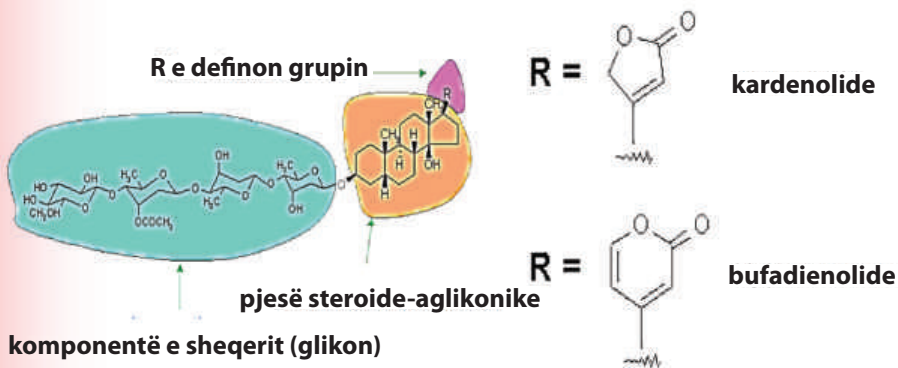


Figura 2.12.

Glikozidet kardiale ndikojnë nëpërmjet të inhibicionit të  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza. Inhibimi shkakton zmadhim të përqendrimit të  $\text{Na}^+$  dhe  $\text{Ca}^{2+}$  intraqelizore me çka aktivizohen proteinat kontraktile aktin dhe miozin dhe vjen deri tek kontraksioni i muskulaturës së lëmuar.

Këto barëra edhe sot janë të vetmet dhe ajo çka i bën efikase është baraspeshë ndërmjet komponentës lipofile përkatësisht unaza steroide dhe komponenta hidrofile përkatësisht unazat glikozide dhe mundësia që ajo të ndryshojë ashtu që sigurohet apsorpcioni i mirë dhe distribuimi i barërave deri tek receptoret.  $5\beta,14\beta$ -stereokimia u jep formë karakteristike molekulave për shkak të A/B cis dhe C/D trans pozicionimit të unazave e cila është e rëndësishme për aktivitetin e steroideve kardiale. Në natyrë ndodhen në formë të  $3\beta$ -glikozideve. Për grupin  $3\beta$ -hidroksil mund të jenë të lidhur 1-4 sheqerna. Dy glikozide më të shpeshta janë:  $\beta$ -D-digitoksozidet (digoksin, digitoksin dhe gitoksin) dhe  $\alpha$ -L-ramnozid (kvabain).

Për ndikim të rëndësishme janë këto karakteristika: fleksibiliteti konformatik të C17 të grupit anësorë për unazë steroide dhe dy lidh-

je që e lidhin C3 për sheqerin, vendpozitën e O karbonil anësorë ose N nitril në raport të A-B-C-D unazave. Sheqernat nuk janë të domosdoshme për lidhjen me receptorët, por ato kanë ndikim të rëndësishëm mbi apsorpcionit, distribucionit, metabolizmit dhe eliminimit të glikozideve përkatësisht mbi fillimin, kohën e arritjes së efektit maksimal dhe kohëzgjatjen e përgjithshme të ndikimit. Dallimet në polaritetin, gjegjësisht koeficienti i shpërndarjes lipide-ujore rrjedhin nga dallimet në numrin dhe llojin e sheqernave të C3 dhe prezencës së grupeve plotësuese hidroksile të glikozidit kardial.

Përdoren gjatë terapisë së dobësimit kongestiv të zemrës. Për shkak të toksicitetit, doza e çdo pacienti duhet individualisht të përcaktohet duke e pasur parasysh funksionin e veshkave. Duhet të kihet kujdes kur përdoren me barëra të cilët e zmadhojnë ekskrecionin e  $K^+$  ose e akumulojnë  $K^+$ , sepse edhe hipo edhe hiperkalemia mund të shkaktojnë aritmi të zemrës.

Përfaqësuesit e këtij grupi janë glikozidet kardiale digoksin, metildigoksin dhe digoksin.

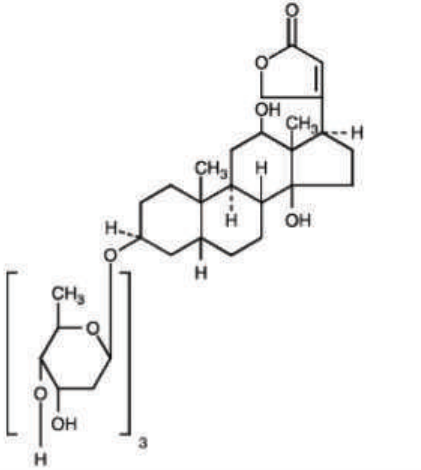
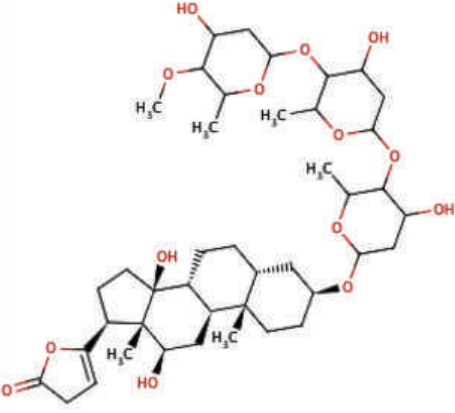
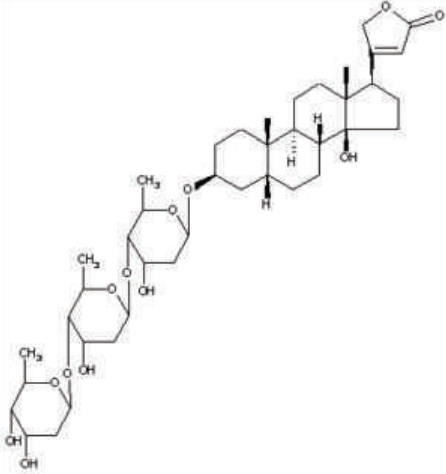
### **Pyetje:**

---

Duke i pasur parasysh të dhënat e lartpërmendura për raportin struktura-aktivitet të glikozideve kardiale dhe duke u konsultuar me literaturë përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, gjeni dallimet në vetitë fizikokimike dhe biofarmaceutike (apsorpcion, metabolizëm, eliminim) të glikozideve kardiale të cilat përdoren në terpinë e dobësimit të zemrës dhe lidheni me strukturën e tyre. Në cilin grup të glikozideve kardiale marrin pjesë barërat e poshtëpërmendura?

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtur edhe në librin e kimit të farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e VI për arsim të mesëm profesional!*

---

Glikozidet kardiale	Struktura kimike	Cilësitë
Digoksin	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a lactone ring at C-17 and a digitoxose sugar chain at C-3. The digitoxose chain consists of three pyranose rings linked by alpha-1,6 glycosidic bonds. The terminal ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The middle ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The first ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The steroid nucleus has methyl groups at C-10 and C-13, and hydroxyl groups at C-14 and C-14a.</p>	
Metildigoksin	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a lactone ring at C-17 and a digitoxose sugar chain at C-3. The digitoxose chain consists of three pyranose rings linked by alpha-1,6 glycosidic bonds. The terminal ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The middle ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The first ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The steroid nucleus has methyl groups at C-10 and C-13, and hydroxyl groups at C-14 and C-14a.</p>	
Digitoksin	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a lactone ring at C-17 and a digitoxose sugar chain at C-3. The digitoxose chain consists of three pyranose rings linked by alpha-1,6 glycosidic bonds. The terminal ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The middle ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The first ring has a methyl group at C-2 and a hydroxyl group at C-3. The steroid nucleus has methyl groups at C-10 and C-13, and hydroxyl groups at C-14 and C-14a.</p>	

## Barërat antihyperlipidemike

**Përkujtesë:** Në plazmë mund të gjinden këto lipoproteine: hilomikrone (90% të përbëra nga trigliceridet), lipoproteine me dendësi shumë të vogël („very-low density lipoproteins, VLDL“), lipoproteinët me dendësi mesatare („intermediate-density lipoproteins, IDL“), lipoproteinët me dendësi të ulët („low-density lipoproteins“, LDL) dhe proteinat me dendësi të lartë („high-density lipoproteins“, HDL). Hiperlipidemija paraqitet si rezultat i metabolizmit të shkatërruar të lipoproteineve. Mund të klasifikohet në 6 kategori: hilomikromikemia masive (lloji I), niveli i zmadhuar i LDL dhe niveli normal i triglicerideve (lloji IIa), niveli i zmadhuar i VLDL dhe LDL (lloji IIb), niveli i zmadhuar i LDL (lloji III), niveli i zmadhuar i VLDL, gjegjësisht trigliceridet (lloji IV) dhe niveli i zmadhuar i VLDL dhe hilomikrone, gjegjësisht trigliceridet plazmatike (lloji V).

Në terapi përdoren këto barëra: fibrate (klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, ciprofibrat), dekstrotiroksin, holestiramin, koleterol, acidi nikotinic,  $\beta$ -sitosterol, probukol (figura 2.13) dhe inhibitorët e enzimave 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaza (figura 2.14).

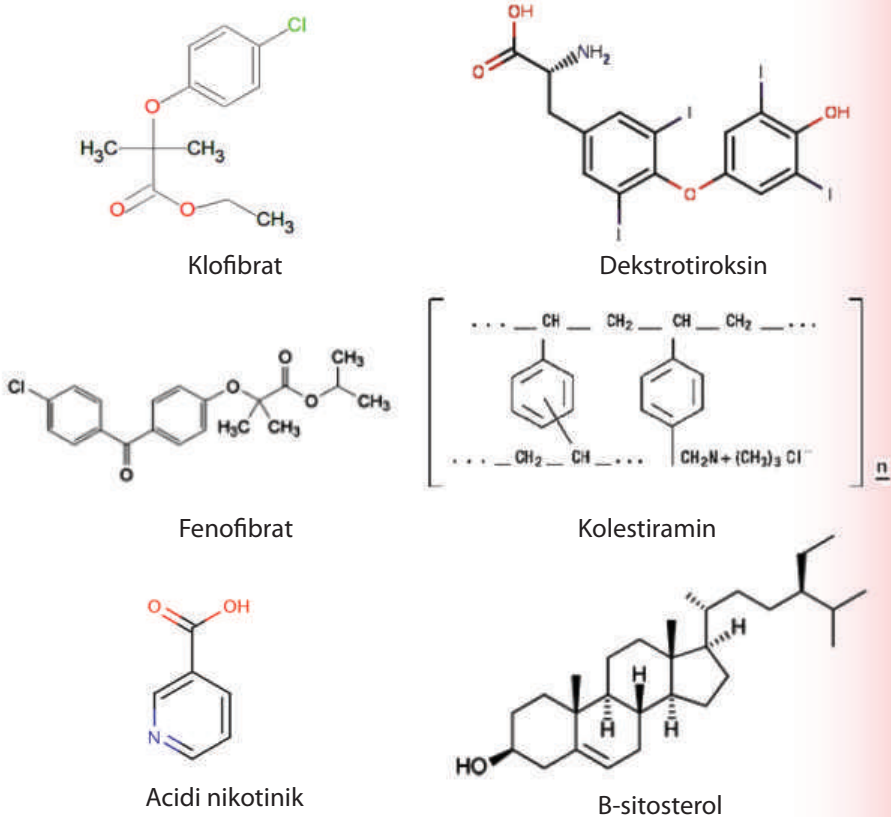
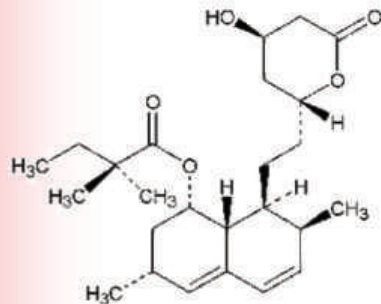
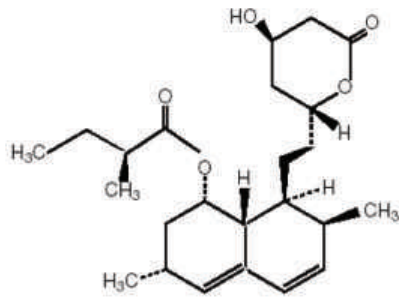


Figura 2.13.

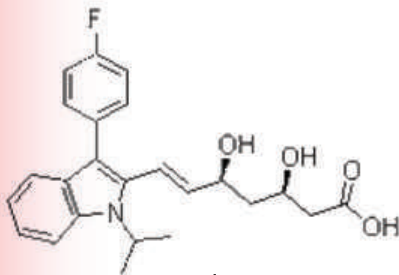
Inhibitorët e HMG-CoA e inhibojnë enzimën HMG-CoA reduktaza që është përgjegjës për konversionin e HMG-CoA në mevalonat, ndërmjet produkt në sintezën e kolesterolit. Ky ndikim ka efekt të dyfishtë: zvogëlohet sinteza e kolesterolit të rij dhe zmadhohet numri i receptorëve të mëlçisë së zeze për LDL të cilat janë komponentë të rëndësishme në „pastrimin“ e plazmës nga kolesterolit. Si terapi përdoren barërat lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin dhe atorvastatin (figura 2.14).



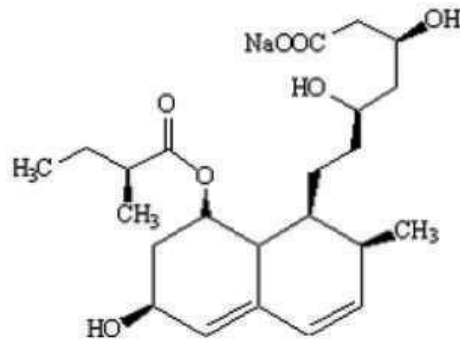
Simvastatin



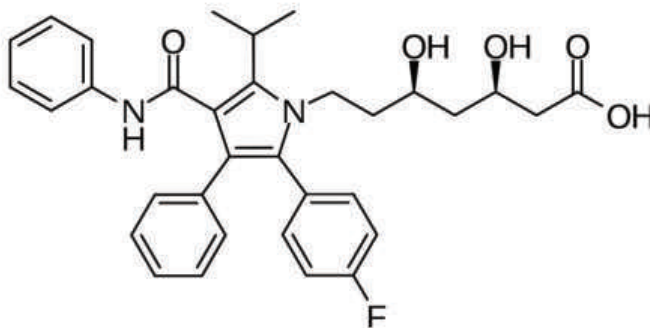
Lovastatin



Fluvastatin



Pravastatin



Atorvastatin

Figura 2.14.

## Hulumtim:

---

### **Aktivite:**

- Çdo nxënës, gjatë vizitës në barnatore ose nga literatura përkatëse me të cilin udhëheq arsimtari, duhet të mbledhë informata për mjetet antilipidemike;
- Nxënësi duhet ta bëjë klasifikimin e tyre sipas strukturës kimike dhe mekanizmit të ndikimit;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim të indikacioneve dhe ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarosh hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



**Tabela 2.8** Barërat për trajtimin e hiperlipidemisë

Barëra	Grupi/ ekanizëm i ndikimit	Indikacione specifike	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Atorvastatin					
Lovastatin					
Simvastatin					
Pravastatin					
Rosuvastatin					
Kolestipol					
Niacin					
Bezafirat					
Ciprofibrat					
Klofibrat					
Fenofibrat					
Gemfibrozil					



## Diuretikët

---

**Përkujtesë:** Diuretikët janë grup barërash të cilët e zmadhojnë shpejtësinë e formimit të urinës dhe eliminimin e elektroliteve të caktuar. Në varshmëri nga ajo se eliminimi i kujt e nxit quhen natriuretike, kloriuretike, saliuretike, kaliuretike, bikarbonaturetike, ose diuretike kalciumuretike. Mbi efikasitetin e diuretikëve ndikojnë shumë faktorë: vendi anatomik i ndikimit, kapaciteti i diuretikut për reapsorpcion të  $\text{Na}^+$ , përqendrimi i diuretikut në vendin ku e inhibon transportin e  $\text{Na}^+$  dhe vëllimin plazmatik si dhe statusin e funksionit renal të pacientit.

---

Përdoren për trajtimin e dobësimin e zemrës akute dhe kronike dhe hipertenzion arterik si indikacione primare dhe si indikacione sekondare, për trajtimin e të anjurit të shkaktuara nga cirroza e mëlçisë së zezë, sëmundja e veshkave, për mjekimin e hiperkalemisë, glaukom etj. Ekzistojnë disa grupe të diuretikëve: tiazide dhe barëra të ngjashme, diuretikët e njës së Henleovit, diuretikët të cilët e akumulojnë kaliumin, diuretikët osmotik, inhibitorët e anhidrazës karbonike.

Terapia e kombinuar diuretike mund të jetë efektive te pacientët të ënjtur të cilët nuk reagojnë në terapinë tjetër diuretike. Diureaza e shumtë mund të sjellë deri në rënie akute të shtypjes së gjakut. Ekziston rreziku për paraqitjen e hipokalemisë që varet nga kohëzgjatja e trajtimit dhe mekanizmit/vendit të ndikimit të diuretikut. Rrezik më të madh për paraqitjen e hipokalemisë ekziston te pacientët të cilët trajtohen me glikozide të zemrës.

### Inhibitorë të anhidrazës karbonike

---

**Përkujtesë:** këto diuretike janë së pari natriuretike, bikarbonatriuretike dhe kalijuretike. Ndikojnë në nivel të tubulave proksimale ku e inhibojnë enzimën e anhidrazës karbonike me çka e zvogëlojnë nivelin e  $\text{H}^+$  përkatëse i cili normalisht ekskretohet në tubula proksimale në zëvendësim për  $\text{Na}^+$ . Me këtë e zvogëlojnë reapsorpcionin e  $\text{Na}^+$  dhe e zmadhojnë diureazën. Më pak përdoren si diuretike, e më shumë për trajtimin e glaukomit, si barëra ndihmëse në trajtimin e epilepsisë dhe për alkalizimin e urinës kur duhet të përshpejtohet eliminimi i substancave toksike acidike.

---

Kyçe për ndikimin terapeutik është grupi sulfamoil. Azoti sulfamoil duhet të jetë jo i substituar, ndërsa grupi sulfamoil e lidhur me komponentin me karakter aromatik. Aktivitet më të madh kanë derivatet me koeficient më të lartë të shpërndarjes ujore lipide dhe vlera e më e ulët e pKa.

Në këtë grup të barërave marrin pjesë acetazolamidi, metazolamidi dhe diklorfenamid (figura 2.15).

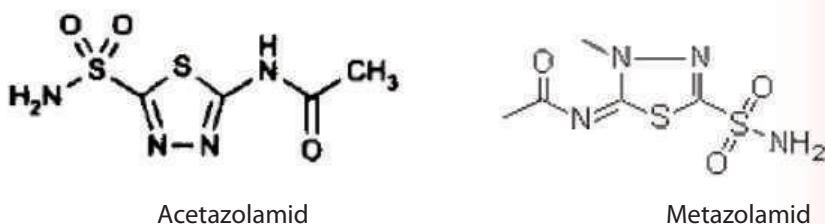


Figura 2.15.

## Diuretikët tiaizidine dhe diuretikët të ngjashëm me diuretikët tiaizidine

**Përkujtesë** (të shikohet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt i viteve të IV për arsim të mesëm profesional): këto diuretikë janë natrijoretikë, klouriuretikë, saliuretikë, kalijuretikë dhe bikarbonaturetikë. Themel i aktivitetit të diuretikëve tiaizidine është kloraminofenamidi (meta-disulfamoilbenzen). Reakcioni i këtij komponimi me reagensë acilike rezulton me fitimin e tiazi-deve, ndërsa kur kjo reagon me aldehide ose ketone, fitohen dihidrotiazi-de. Substituenti në pozitën 3 të kloraminofenamidit e përcakton afinitetin dhe kohëzgjatjen e ndikimit. Substituentë më të mirë në pozitën 6 për mbajtjen e ndikimit diuretik janë: Cl, Br,  $CF_3$ ,  $NO_2$  (grupe aktivizuese), ndërsa pa grupin sulfamoil nuk ka ndikim diuretik. Pozitat 4, 5 dhe 8 janë jo të substituuara, ndërsa në pozitën 1 si substituentë më së shpeshti janë grupe të vogla alkale.

Grupi i diuretikëve të ngjashëm me diazidinet dallohen sipas asaj se grupi sulfamoil në pozitën para në raport të grupit aktivizues në pozitën 6 tek kloraminofenamidit (figura 2.16) është e marrë me disa grupe tjera elektronegative.

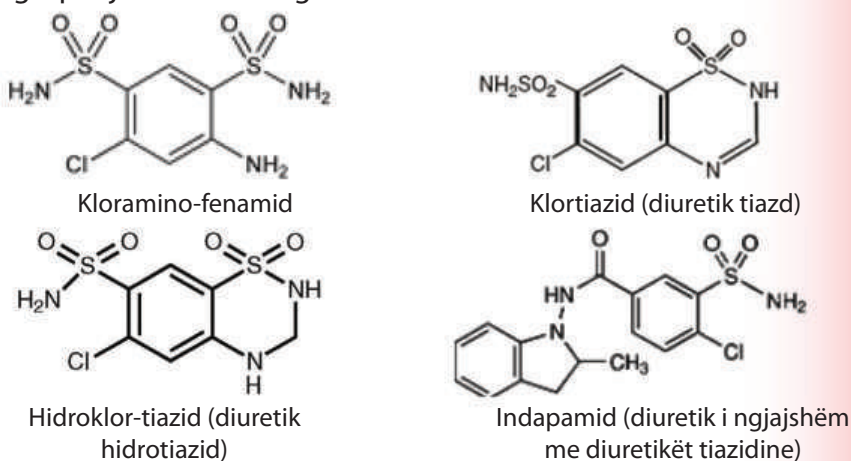


Figura 2.16.

Përfaqësuesit e diuretikëve tiazidine janë klortiazide (figura 2.16) dhe benzotiazide, të dihidrotiazideve, hidroklortiazid (figura 2.16), hidroflumetazid, bendroflumetazid, triklormetazid, politiazid, ciklotiazid etj. Përfaqësuesit të ngjashëm me diuretikët të tiazidineve janë: kloпамid, indapamid (figura 2.16), metolazon, klortalidon etj.

## Diuretikët e nyjës së Henleovit

---

**Përkujtesë** (të shikohet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt i viteve të VI për arsim të mesëm profesional): këto diuretikë shkaktojnë diureazë ashtu që e bllokojnë reapsorpcionin e  $\text{Na}^+$  në nyjën e Henleovit, e zmadhojnë filtrimin glomerular dhe qarkullimin renal të përgjithshëm. Ato janë natriuretikët, kloriuretikët, kaliuretikët, kalciuretikët.

---

Kërkesa strukturale për ndikim diuretik për derivatet e acidit 5-sulfamoil-2-aminobenzoik janë substituenti acidik në pozitën 1, grupi sulfamoil në pozitën 5 dhe grupi aktivizues në pozitën 4.

Përfaqësuesit e këtij grupi janë furosemid dhe bumetanid (figura 2.17).

## Pyetje:

---

- Cila grupe aktivizuese të pozitës 4 e sigurojnë ndikimin diuretik?
- Cili grup funksional është përgjegjëse për paraqitjen e reaksioneve hipersenzitive?

*Vërejtje: informacione të nevojshme përmbahen në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitet e VI për arsim të mesëm profesional!*

---

Ndikim optimal diuretik te derivatet e acidit fenoksiacetik arrihen kur acidi oksiacetik është e vendosur në pozitën 1 të unazës benzenike, komponenta reaktive akriloile është e pozicionuar në pozitën para në raport të grupit acidik oksiacetik, grupeve aktive janë në pozitën 3 ose 2 dhe 3, kur substituentët alkile prej 2-4 atome të karbonit janë të vendosura në pozitën  $\alpha$  në raport të karbonilit të komponentës akrilonitrile dhe kur atomet e hidrogjenit e marrin pozitën terminale të lidhjes dyfishe karbon-karbon të

komponentës akrilonitrile. Përfaqësues i këtij grupi është acidi etakri-  
nik (figura 2.17).

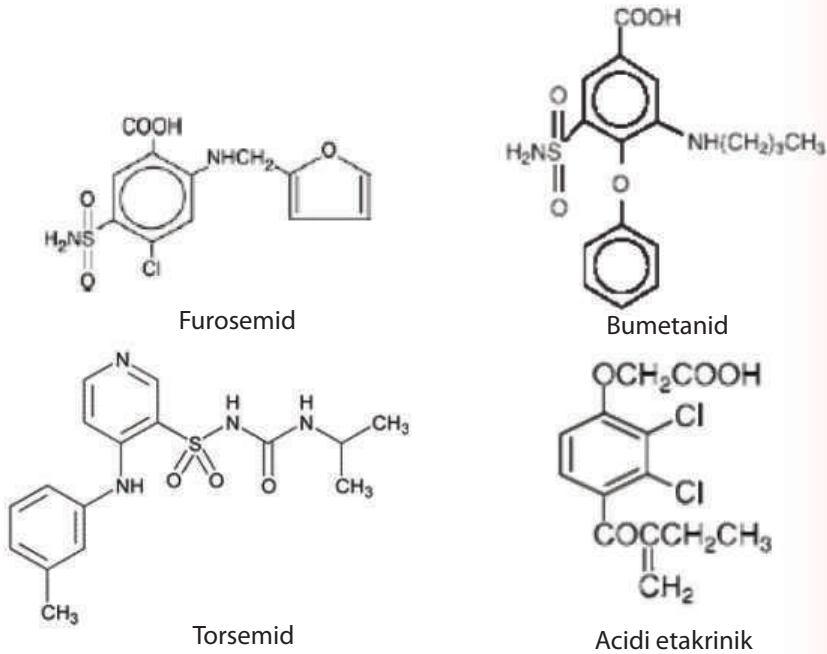


Figura 2.17.

### Diuretikët që e kursejnë kaliumin (antikalijuretikë)

**Përkujtesë:** Diuretikët të cilët marrin pjesë në këtë grup ndikojnë në nivel të tubulave të mbledhura dhe e zmadhojnë ekskrecionin e Na<sup>+</sup> dhe Cl<sup>-</sup> dukshëm pa e zmadhuar ekskrecionin e K<sup>+</sup>. Në këtë grup marrin pjesë spironolakton, triamteren dhe amilorid (figura 2.18).

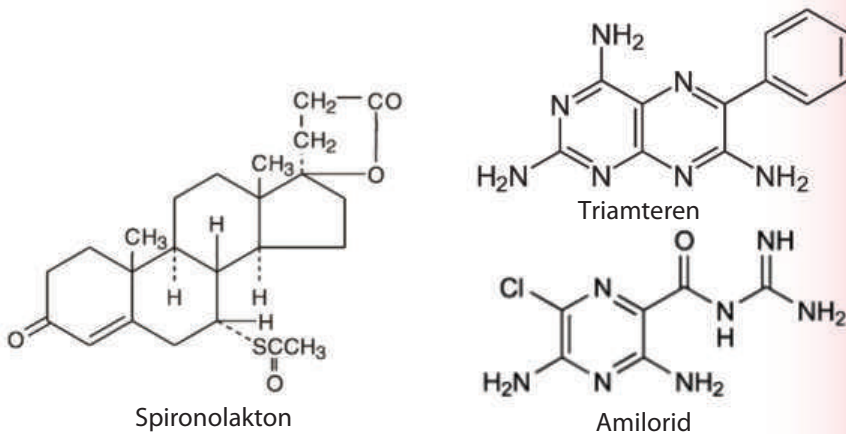


Figura 2.18.

## Diuretikë tjerë

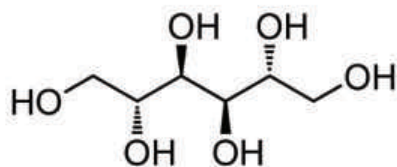


Figura 2.19. Manitol

Manitoli (figura 2.19) është heksahidroksialkool hidrosolubil i cili tregon efekt diuretik sipas mënyrës osmotike. Përdoret në mënyrë intravenoze për zvogëlimin e vëllimit të lëngjeve cerebrospinale dhe shtypjes të pacientët me edem të trurit dhe të pacientët të cilat ekziston rrezik nga zhvillimi i insuficiencës renale akute.

### Hulumtim:

---

#### Aktivitete:

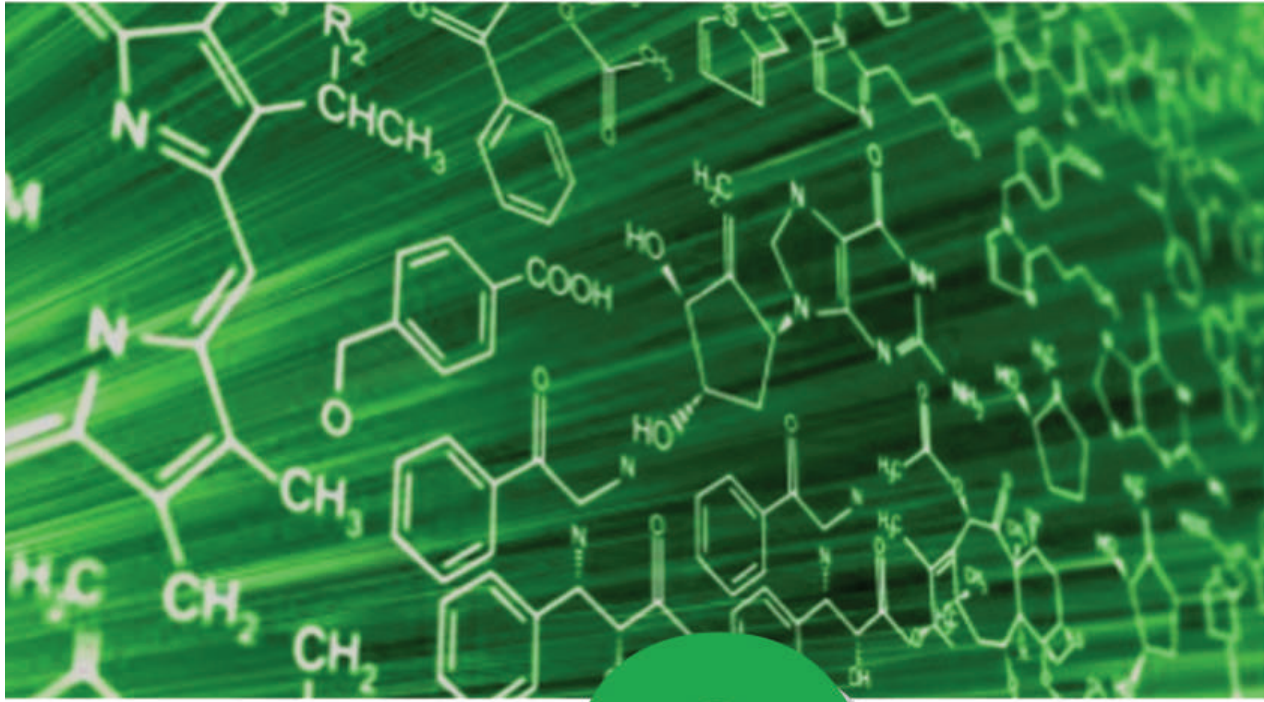
- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse që e ka rekomanduar arsimtari, duhet të informohet për diuretikët, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet të bëjë klasifikimin e tyre sipas strukturës kimike dhe vendit si dhe mekanizmit të ndikimit;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim të indikacioneve dhe ndikimeve të pa dashura të prepareteve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



**Tabela 2.9 Diuretikët**

<b>Barë</b>	<b>Grup/ ekanizëm i ndikimit</b>	<b>Indikacione specifike</b>	<b>Ndikime të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Hidroklortiazid					
Indapamid					
Furosemid					
Bumetanid					
Torasemid					
Amilorid					
Triamteren					
Spironolakton					
Manitol					





3

**ANALGETIKËT,  
ANALGOANTIPIRETIKËT,  
ANTIREUMATIKËT**



# ANALGETIKËT, ANALGOANTIPIRETIKËT, ANTIREUMATIKËT

## Analgetikët, analgoantipiretikët dhe antireumatikët

**Përkujtesë:** analgetiku definohet si barë i cili e mënjanon ndjenjën e dhimbjes pa e humbur vetëdijen. Dhimbja klasifikohet në këto lloje: fiziologjike, pazmatuese dhe neuropatike. E para i nënshtrohet dëmtimit fizik, e dyta mund të jetë si pasojë e infeksionit ose dëmtimit të indit, ndërsa lloji i tretë është rezultat i lëndimit të sistemit nervor qendror dhe periferik. Nën kornizat e këtyre llojeve të dhimbjeve ka nivele të ndryshme të dhimbjes: akute, kronike, kanceroze, dhimbje që rrjedh nga organet e brendshme, dhimbje nevropatike etj.

Për trajtimin e dhimbjes përdoren tre grupe të mëdha barërash:

- Analgetikët opoide,
- Barërat antiinflamatorë josteroidë,
- Derivate të *p*-aminofenolit (acetaminofen / paracetamol).

Grupet janë të ndara në dy grupe:

- Morfina dhe komponime të ngjashme, dhe
- Antipiretikët dhe analgetikët antiinflamatorë.

## Analgetikët

### Morfina dhe komponimet të ngjashme

Morfina fitohet nga opiumi, i cili po fitohet nga bima *Papaver somniferum*. Opiumi përmban një numër të madh alkaloidesh (si mekonate dhe sulfate) nga të cilat më të rëndësishme janë morfi-

na (figura 3.1), kodeina, noskapina (narkotina) dhe papaverina (figura 3.1). Ndikimi i opiumit kryesisht varet nga përmbajtja e morfinës.

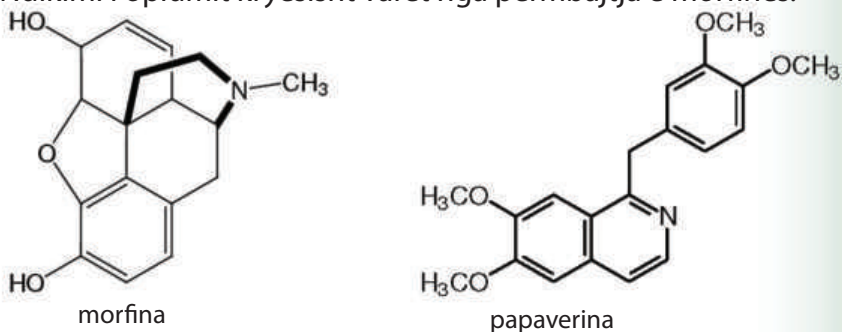


Figura 3.1.

Të alkaloidët e opiumit dallohen dy struktura themelore: fenantrenike (morfine), unazë pesë anëtarëshe, dhe unaza katër anëtarëshe benzilizokinolinike (papaverine). Alkaloidet e grupit morfine ndikojnë kryesisht në SNQ si depresantë dhe stimulantë, ndërsa alkaloidët nga grupi papaverine kanë efekt të vogël në sistemin nervor, por efekt të rëndësishëm antispazmotik në muskujt e lëmueme. Efekti depresiv i alkaloidëve nga grupi morfina e zmadhim tolerancën ndaj dhimbjes, jep ndjenjë të përgjumshmërisë, ndjeshmëri më të vogël të ngacmimit të jashtëm dhe ndjenjë të mirë.

Modifikimet e para të molekulës së morfinës kanë qenë të thjeshta dhe kanë përfshirë esterifikimin e fenoleve dhe/ose grupet hidroksile alkoole, esterifikimi i grupit hidroksil fenol dhe ndryshime të ngjashme. Fryt i modifikimit të këtyllë janë disa komponime me efekt më të madh nga morfina, por edhe me toksicitet më të madh dhe potencial të formimit të varshmërisë. Këto modifikime të vogla, e veçanërisht në grupet periferike, kanë qenë të bëra në bazë të supozimit se struktura fenantrenike dhe benzil izokinolinike janë të domosdoshme për aktivitetin. Zëvendësim i grupit N-metil në morfinën janë grupe të mëdha alkile jo vetëm që e ka zvogëluar aktivitetin analgetik, por ka dhënë veti antagonistë të morfinës. Përkundër kësaj, N-feniletiletil derivati ka treguar 14 herë aktivitet analgetik më të madh nga morfina. Disa nga antagonistët të morfinës, si nalorfina, janë po ashtu analgetikë të fortë.

Të gjithë analgetikët me strukturë morfina posedojnë karakteristika të përbashkëta përgjegjëse për ndikim analgetik: azoti terciar me grup të azotit e cila është relativisht e vogël, atomi i karbonit qendror i cili nuk është i lidhur me hidrogjen me asnjë lidhje valente, grupi fenil ose grupi izostern (me karakteristika të ngjashme) me atë fenile, e

cila është e lidhur me atomin e karbonit qendror dhe dy-karbonëshe nëpër cilën e ndan atomin e karbonit qendror nga azoti, i cili është i nevojshëm për aktivitetin maksimal. Në bazë të kësaj lidhshmërie strukturë-aktivitet ekzistojnë disa përjashtime. Disa studime tregojnë se përveç karakteristikave strukturale, për efektin analgetik është me rëndësi madhësia dhe forma e molekulës, përputhja stereospesifikë me receptorët morfinike, fleksibiliteti konformatik i barit dhe receptorët si dhe dimensionet e receptorëve. Vërtetimet tregojnë se ekzistojnë më shumë receptorë për të cilat lidhen analgetikët opoide,  $\mu$  (mi) receptorët,  $\kappa$  (kapa) receptorë,  $\delta$  (delta) dhe  $\sigma$  (sigma) receptorë. Analgetikët opoidid shkaktojnë efekt qendror analgetik, ndryshim në sjelljen, depresion të refleksit për kollitje, depresion në frymëmarrje, gërditje dhe vjellje, zbrazja e zvogëluar e lukthit, dhe motiliteti i zvogëluar i zorrëve, zgjerimi i bebes së syrit dhe mbajtje të urinës.

Në grupin e analgetikëve morfina marrin pjesë: morfina, kodeina, diacetilmorfina, hidromorfina, hidrokodon, oksimorfon, oksikodon, dihidrokodein, normorfin, tramadol, apomorfin, meperidin, petidin, fentanil, alfentanil, ramifentanil, sufentanil, metadon, propoksifen, pentazocin, fenazocin, meptazinol, tilidin etj.

Përdoren për trajtimin e dhimbjes mesatare (kodein, dihidrokodein) dhe dhimbjeve të forta (morfin, diamorfin dhe petidin). Përdoren edhe si shtesë të anesteziës së përgjithshme me qëllim që të zmadhohet analgezioni gjatë intervenimeve operative dhe ventilimi mekanik. Terapia e gjatë me analgetikë opoid shkakton tolerancë dhe varshmëri.

### **Pyetje:**

---

- Çka nënkuptoni nën tolerancën e analgetikëve opoide?
- Çka nënkuptoni nën varshmërinë nga analgetikët opoid?
- Çka nënkuptoni nën sindromin apstinencijal të analgetikut opoid?

*Përmendje: Nga literatura përkatëse, të rekomanduara nga arsimtari juaj, lexoni dhe diskutoni për varshmërinë e llojit opijat!*

*Vërejtje: informatat e nevojshme janë të përmbajtura edhe në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për shkollën të mesme profesionale!*

---

## Antagonistët narkotik

**Përkujtesë:** zëvendësimi i grupit N-metil në morfinën me grupe të mëdha alkile jo vetëm që e zvogëlon aktivitetin analgetik, por e jep veti antagoniste të morfinës. Ndikimi antagonistik zmadhohet kur substituenti lëviz nga etili kah propili, gjatë së cilës ndikimi maksimal vërehet me ciklopropilmetil.

N-alilnormorfina (nalorfin) (figura 3.2) ka qenë antagonist i parë, por me shumë efekte të shprehura dhe të pa dashura. Levalorfanin, analog alil i levorfanolit (figura 3.2), naloksoni (N-alilnoroksimorfon) (figura 3.2) dhe naltreksoni (N-ciklopropilnoroksimorfon) (figura 3.2) janë tre antagonistë të cilët përdoren në terapinë. Naloksoni dhe naltreksoni janë antagonistë të pastër pa të posedojnë efekte të ngjashme me morfinën ose nalorfinën.

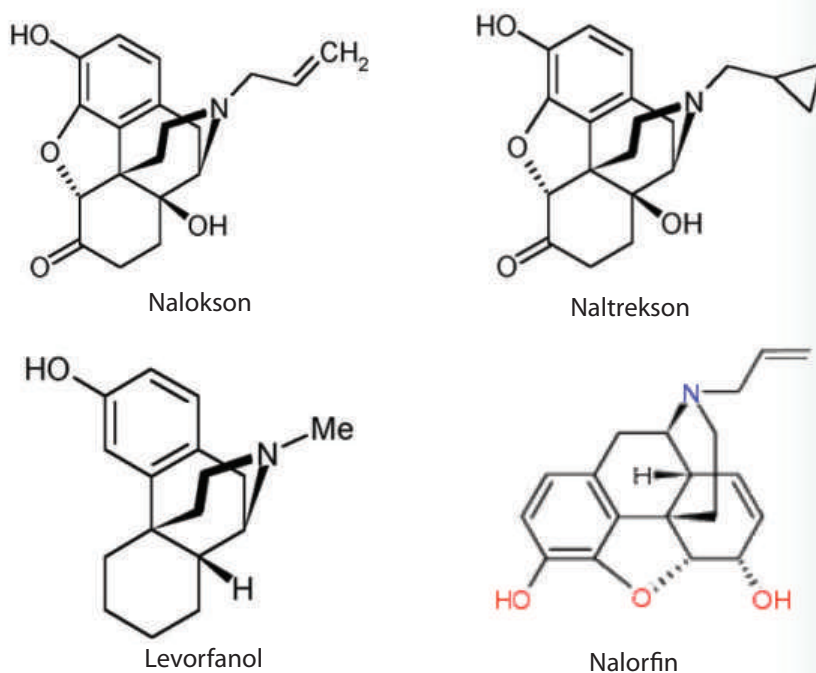


Figura 3.2.

Antagonistët narkotik në mënyrë kompetitive lidhen për receptorët opioid me afinitet më të lartë sesa agonistët dhe i pengojnë receptorët të përgjigjen në ndikimin e opijateve. Antagonistët të caktuar janë faktikisht antagonistë të pjesërishëm të cilët, në raste të caktuara, shkaktojnë efekt analgetik opioid me afinitet të lartë (për shembull, buprenorfin, butorfanol, dekstrometorfan, nalorfin). Kryesisht, efekti i nënshtrohet lidhjes së K receptorëve opioid.

Këto barëra kryesisht përdoren që ta ndalojnë, zvogëlojnë ose mënjanojnë shumë nga efektet ose ndikimeve të pa dashura të analgetikëve narkotik. Disa nga këto ndikime janë depresioni respirator, euforia, gërditja, vjellja, analgezia dhe hiperglikemia.

### Pyetje:

---

- Duke u konsultuar me literaturë përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, ndërmjet analgetikët opoide gjëni barërat të cilat tregojnë edhe ndikim agonik dhe antagonist të receptorëve opoide dhe opoidet me ndikim antagonist të shprehur! Diskutoni për mekanizmin e ndikimit, indikacionet dhe efektet e pa dashura. Krahasoni dhe lidhni strukturën e tyre me ndikimin e tyre!

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në kiminë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për shkollë të mesme profesionale!*

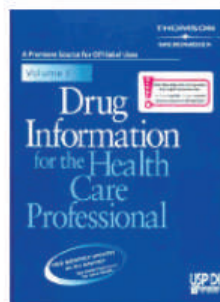
---

### Hulumtim:

---

#### Aktivitete:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse që e ka rekomanduar arsimtari, duhet të informohet për analgetikët opoid, në forma të ndryshme farmaceutike;
  - Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e barës që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike;
  - Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasimi ndërmjet ndikimit të analgetikëve opoid, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
  - Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të preparateve;
  - Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.
- 



**Tabela 3.1 Analgetikët opioid**

<b>Analgetik</b>	<b>Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ Indikacionet</b>	<b>Ndikime të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Moprfin					
Kodein					
Petidin, meperidin					
Fentanil					
Tramadol					
Metadon					
Buprenorfin					
Nalbufin					
Pentazocin					
Fenazocin					
Meptazinol					
Tilidin					

## Analgetikët antiinflamatorë

---

**Përkujtesë:** prostaglandinet janë ndërmjetësues të fortë në proces e ndezjeve. Hapi i parë në formimin e prostaglandineve është oksidimi i dyfishtë të acidit arahidonik deri në prostaglandinet PGG<sub>2</sub>. Pas këtij reaksioni rrjedh reduktimi deri në PGH<sub>2</sub>. Që të dyja reaksionet janë të katalizuara në ndërmjetësim të enzimit ciklooksigenaza (COX), e njohur edhe si sinteza PGH. Ciklooksigenaza mund të jetë e inhibuar nga grupi i barërave të njohura si barëra jo steroide antiinflamatore (NSAIL dhe). Te qeniet e gjalla ekzistojnë dy izoforme të COX: COX-1 dhe COX-2. COX-1 është enzimë konstitutiv i cili është përgjegjës për formimin e prostaglandineve të cilët e mbrojnë lukthin dhe veshkat nga dëmtimet. Formimi i COX-2 është e nxitur nga stimulet antiinflamatorë në qelizat me ndezje dhe ai ndërmjetëson në formimin e prostaglandineve të cilët shkaktojnë paraqitjen e dhimbjes dhe ënjtjes. Prej këtu, inhibitorët e COX duhet të jenë antiinflamatorë pa efekte anësore në veshkat dhe lukthin përkatësisht të jenë inhibitorë selektiv të COX-2. Nënkuptohe, inhibitorët selektiv të COX-2 tregojnë efekte tjera të pa dashura, por çka është edhe më interesante vërehet edhe kanë efekte tjera të dobishme jashtë nga analgoantiinflamatorët dhe antipiretikët. Ashtu për shembull, roli mbrojtës i aspirinës gjatë rakut në kolonë llogaritet se paraqitet për shkak të ndikimit mbi COX-2, NSAIL dhe e ndalojnë përparimin e sëmundjes së Alcajmerit etj.

---

Këtë grup të barërave e karakterizojnë dy veti themelore:

- aktiviteti i ulët për dozën e dhënë e cila dukshëm nuk zmadhohet me zmadhimin e dozës, dhe
- mungesa e potencialit për formimin e varshmërisë

Barërat të cilat marrin pjesë në këtë grup tregojnë efekte analgetike, antipiretike dhe antiinflamatorë. Ato i mënjanojnë simptomat e etheve reumatike, artiritit reumatik, osteoartrit dhe sëmundje tjera muskuloskeletore.

Në këtë grup të barërave marrin pjesë:

- Derivate të acidit salicilik
- Acidet N-arilantranile
- Derivate të acidit ariloacetik
- Derivate të anilinës dhe p-aminofenolit
- Derivate të pirazonit dhe pirazolidinedion

## Derivate të acidit salicilik

Derivatet e acidit salicilik (figura 3.3) kryesisht mund të ndahen në dy lloje:

- lloji I salicilate të cilat fitohen me modifikimin e grupit COOH (estere, kripëra, amide) nga acidi salicilik,
- lloji II salicilate të cilat fitohen me substituimin e grupit hidroksil nga acidi salicilik.

Hidroliza e derivateve të llojit I zhvillohet në zorrë, përderisa shumica nga lloji II salicilate absorbohen të pandryshuara në qarkullimin e gjakut.

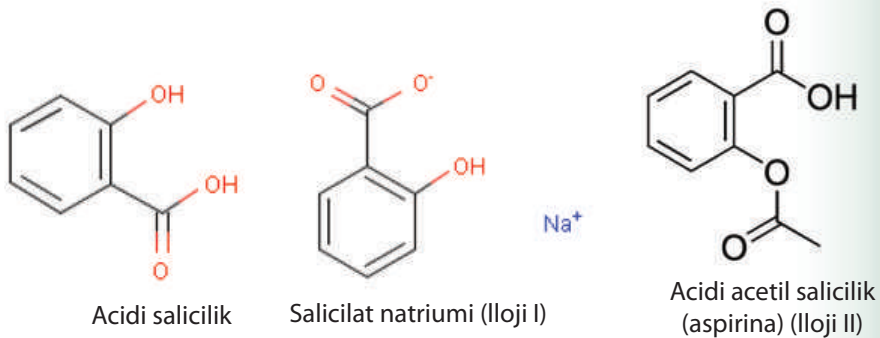


Figura 3.3.

### Salicilate – lloji I

Të gjithë përfaqësuesit e këtij grupi rekomandohen për trajtimin e ethes reumatike, gihit dhe dhimbjeve muskulore.

Në këtë grup marrin pjesë alkil dhe aril estere të acidit salicilik dhe salicilate inorganike. Përfaqësues janë natrium salicilati (figura 3.3.), natrium tiosalicilate, magenzium salicilat, kolin salicilat etj. Këto barëra janë të tretshme në ujë, treten shumë më shpejtë nga aspirina në TGI dhe për kohë më të shkurtër i arrijnë efektin terapeutik. Të gjithë përfaqësuesit më pak e ngacmojnë mukozën e lukthit.



Figura 3.4.



Në vitin 1886, Nencki e ka paraqitur terapinë „parimi i salolit“. Në salolin, dy substancat toksike, fenoli dhe acidi salicilik, janë kombinuar në ester i cili kur përdoret në brendi ngadalë hidrolizon në zorrët deri në komponenta aktive. Ky parim më vonë ka qenë e përdorur që të kombinohet një substancë toksike me bartës që do ta bartë deri në vendin e ndikimit („parimi i salolit të pjesërishtëm“). Saloli (fenil salicilat) (figura 3.4) paraqet pluhur të bardhë kristalorë me erë dhe shije karakteristike. Nuk tretet në ujë, por tretet në tretës organik. Përdoret si antiseptik gjatë infeksioneve të traktit urinar dhe analgjetik. Nga ana e jashtme përdoret si filtër që të pengohen djegiet nga dielli. Shembuj për salole të pjesërishtëme të cilat përmban acid aktiv janë etilsalicilati dhe metilsalicilati, ndërsa për salole të pjesërishtëme të cilat përmbajnë fenol aktiv janë timol karbonati, krezol karbonati etj.

Përfaqësues i këtij grupi është edhe salicilamidi (figura 3.4). Efekti analgetik dhe antipiretik i salicilamidit është afër me atë të aspirinës. Ai nuk hidrolizon deri në acid salicilik.

### Pyetje:

---

- Shpjego racionalitetin në dizajnimin e saloleve të vërteta dhe të pjesërishtëme? Cilat janë përparësitë e tyre në raport të aspirinës?
- Kur është i dobishëm salicilamidi të përdoret si zëvendësim me salicilatet tjera?

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në librin e kimit farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

---

### Salicilate – lloji II

---

**Përkujtesë:** aspirina (figura 3.3) është pluhur i bardhë kristalorë, dobët i tretshëm në ujë, i tretshëm në alkool, kloroform dhe eter. Është stabil në ajër të thatë, por në prezencë të lagështisë ngadalë hidrolizon deri në acid salicilik dhe acetik. Aspirina nuk hidrolizon në kontakt me mjedisin acidik të lukthit, hidrolizon diçka më shumë në intestinum e sipërm, por pjesa më e madhe absorbohen pa ndryshim. Për shkak se aspirina është jo stabil në mjedis ujorë, në tretje ujore zbërthehet gati plotësisht në periudhë prej një jave. Përdoret në formë të tabletave, kapsulave ose pluhur.

---

Aspirina posedon ndikim analgetik, antipiretik, antiinflamator dhe antiagregatike. Përdoret gjatë dhimbjeve të buta deri në

ato mesatare, temperatura trupore e zmadhuar, për inhibimin e agrecionit të trombociteve tek angina pectoris, gjatë sulmeve kalimtare iskemike të trurit, pengesa e sërishe e infarkt të trurit dhe infarkt të zemrës akut,, pas intervenimeve operative ose intervenimet e enëve të gjakut, dhimbje dhe ndezje te sëmundjet reumatike dhe te sëmundjet muskul skeletorë. Kur përdoret në mënyrë lokale tregon ndikim të caktuar antiseptik. Llogaritet se ndikimi analgetik paraqitet për shkak të acidit acetilsalicilik të johidrolizuar. Nga efektet e pa dashura, përveç ndikimit ngacmues të mukozës, shpesh vërehen reaksione alergjike në formë të asmës dhe urikardisë dhe kur paraqiten, ato janë dukshëm akute dhe vështirë mënjanohen.

Salicilateve të llojit II u takon edhe acidi salicilic, salicilat (figura 3.5), ester i dy acideve salicilike deri tek të cilat hidrolizon pas apsorpcionit. Bara diflunisal, po ashtu, i përket këtij grupi. Dëshmitë thuan se posedon dy herë ndikim analgetik më efikas dhe dy herë kohëzgjatje më të gjatë të ndikimit të aspirinës.

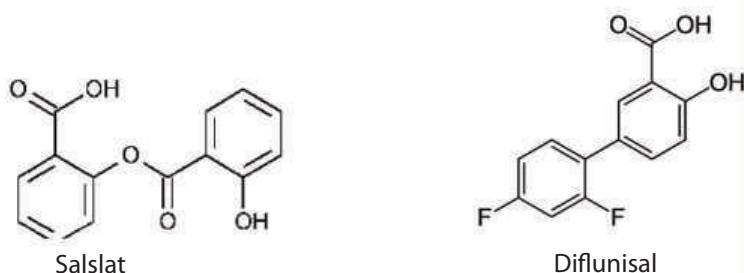


Figura 3.5.

## Acide N-arilantranile

**Përkujtesë:** derivatet N-arilantranile janë barëra jo steroide antiinflatore, ndërsa disatë prej tyre posedojnë edhe veti analgetike. Në këtë grup marrin pjesë acidi mefenaminik dhe meklofenamati (figura 3.6).

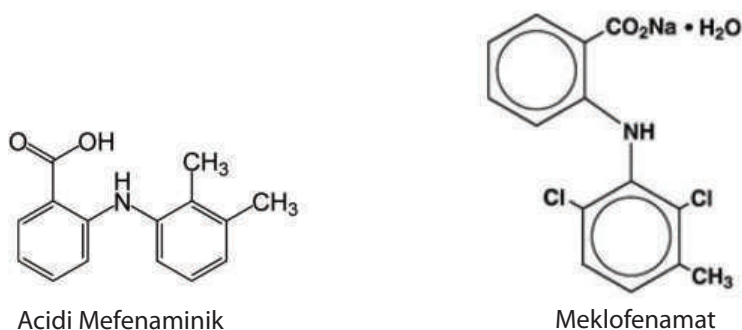
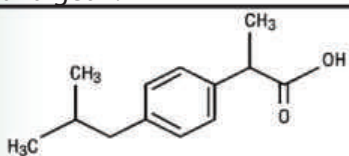


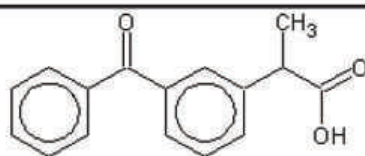
Figura 3.6.

## Derivate të acidit ariloacetik

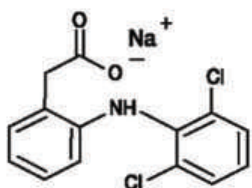
**Përkujtesë:** Ky grup barërash tregon ndikim antiinflamator, antipiretik dhe analgetik.



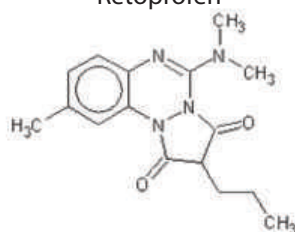
Ibuprofen



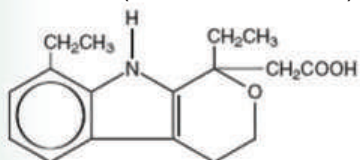
Ketoprofen



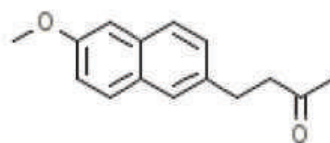
Diklofenak (natrium dhe kalium)



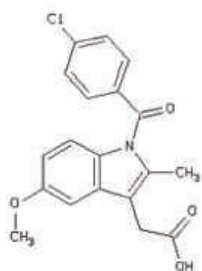
Azapropazon



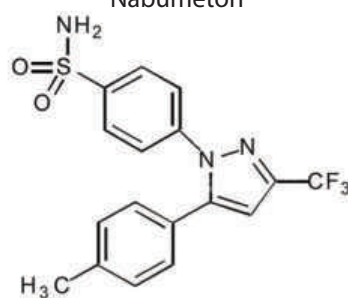
Etodolak



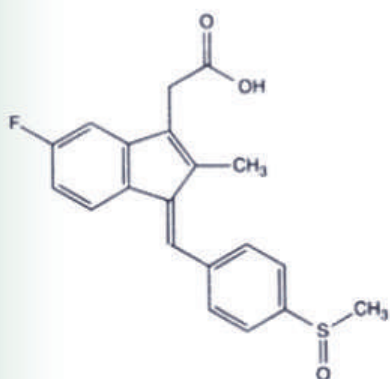
Nabumeton



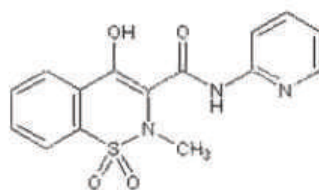
Indometacin



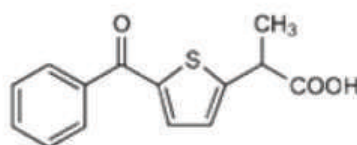
Celekoksib



Sulindak



Piroksikam



Acidi tioprofenike

Figura 3.7.

Përfaqësues janë indometacin, sulindak, tolmetin, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, fulbiprofen, diklofenak, acetklofenak, acemetacin, nabumeton, ketorolak, etodolak, oksaprozin, piroksikam, meloksikam, celekoksib dhe vildekoksib. (figura 3.7).

## Derivate të anilinës dhe p-aminofenolit

**Përkujtesë:** Anilina (figura 3.8) ka ndikim të fortë antipiretik. Derivatet anilina tregojnë ndikim shumë të vogël ose nuk tregojnë ndikim antiinflamator. Ndikojnë në qendrën termorregulatore në hipotalamus ose në termoreceptorët periferik.

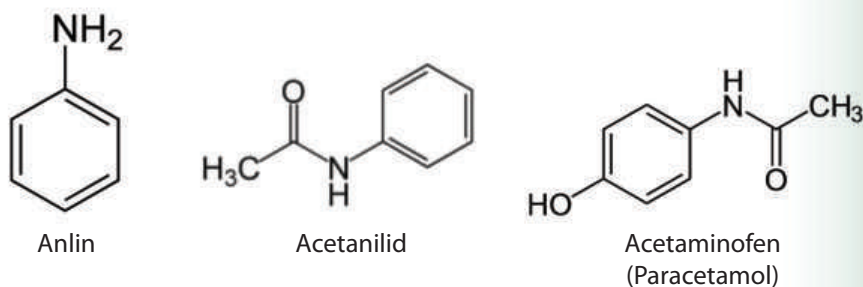


Figura 3.8.

Janë bërë varg modifikacionesh në strukturën e anilinës ndërmjet të cilave edhe acilimi deri në acetanilid (figura 3.8) që të fitohen antipiretikët më efikas dhe të sigurt dhe/ose analgjetikë. Modifikacioni i parë i suksesshëm ka qenë acilimi i grupit amino deri në N-acetil-*p*-aminofenoli (acetaminofen/paracetamol) (figura 3.8). Modifikacion tjetër ka qenë eterifikimi i grupit fenol dhe fitimi i anizideve dhe fenitidin, metil dhe etil etere, përkatëse. Përgjegjëse për ndikimin antipiretik të këto komponime është grupi amino i lirë, i cili njëkohësisht është përgjegjëse për efektin e padashur më të shprehur, formimi i metilhemoglobinës i cili nuk e përçon oksigjenin në gjak, efekti i padashur i cili quhet methemoglobinemia toksike. Ky efekt ka kushtëzuar përgatitjen e alkil etereve të N-acetil-*p*-aminofenolit nga i cili etil eteri i njohur si fenacetin ka qenë më i mirë. Nga gjithë këto barëra sot në përdorim është acetaminofenit (paracetamol).

## Pirazoloni dhe derivatet pirazolidinedion

**Përkujtesë:** shumica e barëve janë derivate të 5-pirazolinit, ndërsa disatë të 3,5-pirazolidindionit. Përfaqësues të këtij grupi janë antipirin, fenilbutazon dhe metamizol (figura 3.9).

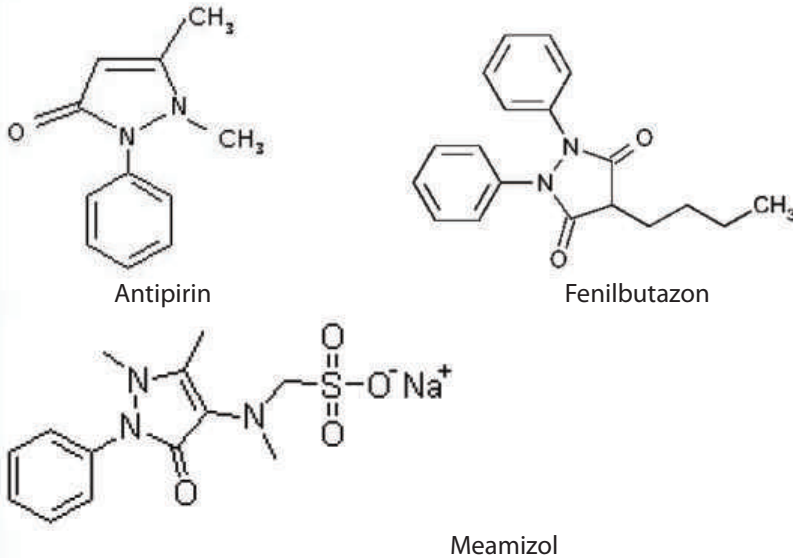


Figura 3.9.

### Hulumtim:

#### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatorës ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mblidhë informacione për analgetikët antiinflamatorë, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi dhe t'i klasifikon analgetikët antiinflamatorë sipas strukturës kimike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të analgetikëve antiinflamatorë, mekanizmit të ndikimit dhe ndikimet e pa dashura në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



**Tabela 3.2 Analgetikët antiinflamatorë**

<b>Barëra</b>	<b>Grupi/ Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ ndikacionet</b>	<b>Ndikime të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Aspirina					
Paracetamol					
Nefopam					
Metamizol					
Ibuprofen					
Acemetacin					
Celekoksib					
Diklofenak					
Diflunizal					
Etodolak					
Fenbufen					
Fenoprofen					
Flurbiprofen					
Indometacin					
Ketoprofen					
Lornoksikam					
Acidi mefenamik					
Meloksikam					
Nabumeton					
Naproxen					
Piroksikam					
Rofekoksib					
Sulindak					
Tenoksikam					
Acidi tiaprofenik					

## Përkujtesë:

---

Në terapinë e sëmundjeve reumatike përdoren edhe varg barërash tjera ndërmjet cilëve:

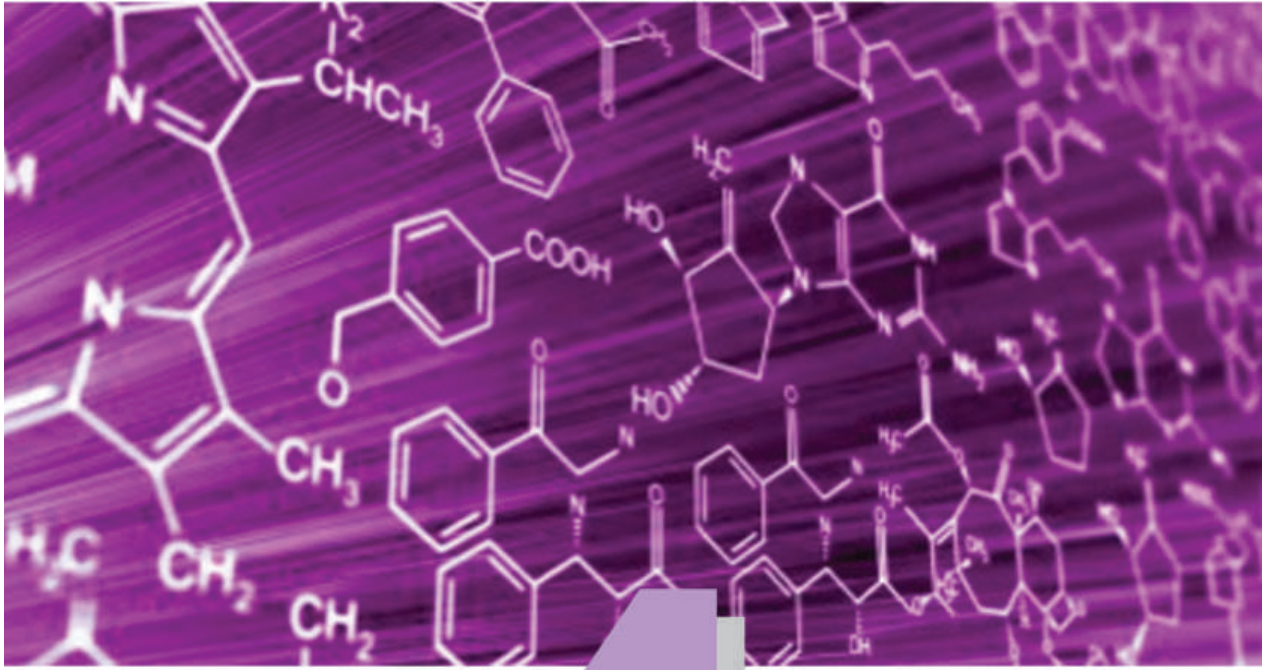
- Supresorë i proceseve reumatike (ari, penicilamin, hidroksiklorokin dhe klorokin, sulfasalazin, metotreksat dhe azatioprin), të njohur edhe si barëra antireumatike të cilët e modifikojnë sëmundjen
  - Imunosupresorë (azatioprin, ciklosporin, metotreksat), dhe
  - Kortikosteroidet (deksametazon, betametazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon, triamcinolon etj) të cilët përdoren në mënyrë sistematike dhe lokale.
- 

## Detyrë:

---

Duke u konsultuar me literaturë përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, mundohuni të përgjigjeni dhe të diskutoni për pyetjet që vijojnë:

- Kur përdoren barërat të paraqitura si barëra antireumatike të cilët e modifikojnë sëmundjen? Cilët janë mungesat e tyre? Me cilin mekanizëm e manifestojnë efektin antiinflamatorë?
  - Kur përdoren kortikosteroidet? Me cilin mekanizëm e manifestojnë efektin antiinflamatorë? Cilat janë mungesat e tyre?
-



4

**BARËRAT  
ANTIINFEKTIVE**



# BARËRAT ANTIINFEKTIVE

## Klasifikimi i komponimeve antiinfektive

Komponimet antiinfektive mund të klasifikohen sipas: strukturës kimike, vetive biologjike dhe indikacionit terapeutik. Tabela e komponimeve antiinfektive është dhënë në tabelën 4.1.

**Tabela 4.1. Klasifikimi I komponimeve antiinfektive**

Lloji i komponimit	Definicion
Antiseptikët dhe dezinficientët - komponime të cilat ndikojnë në mënyrë lokale (alkoolet, fenolet, komponimet oksiduese, komponime të cilat përmbajnë halogjen, materie aktive sipërfaqësore kationike, komponimet e zhivës)	Substancat që e shkatërrojnë (-cidet) ose e ndalojnë rritjen, zhvillimin dhe shumimin (-statikët) e mikroorganizmve kur përdoren në inde të gjalla ose kur vendosen në lëndët.
Konzervanset	Substanca natyrore ose sintetike të të cilat i shtohen produktit (ushqim, barë etj.) që të ndalohet degradimi ose ndryshimet kimike të pa dashura të komponimeve aktive të cilat ndodhin për shkak të prezencës së mikroorganizmave.
Antibiotikët antibakterial	Substancat të cilat formohen nga mikroorganizmat ose sipas metodës sintetike, me kapacitet që ta inhibojnë rritjen, shumimin ose zhvillimin e mikroorganizmave tjera ose ti shkatërrojnë.
Barërat sintetike antibakterijale	Komponimet organike të cilat fitohen me sintezë kimike në bazë të model komponimit dhe përdoren për infeksione lokale, sistematike dhe /ose urinare.
Komponimet antituberkuloze	Komponimet të cilat përdoren për trajtimin e tuberkulozës.
Komponimet antiprotozoike	Substancat të cilat përdoren për trajtimin e sëmundjeve të shkaktuara nga protozoet (sh. malaria, amebiaza, pneumoni e shkaktuar nga <i>Pneumocystis carinii</i> dhe të tjera).
Antihelmintikët	Barëra të cilat kanë aftësi ti mënjanojnë ose ti shkatërrojnë skrrajat parazitare nga organizmi.
Skabacidet dhe pedikulocidet	Skabacidet janë komponime të cilët përdoren për kontrollin e shkaktuesit të skabies (zgjebe), parazitit <i>Sarcoptes scabiei</i> . Pedikulocidet janë komponime të cilat përdoren për mënjanimin e morrave nga trupi.

Lloji i komponimit	Definicion
Komponimet antifungale	Komponime të cilat përdoren për trajtimin e mikoza-ve sistematike, infeksionet oportuniste mikocite (të cilat paraqiten si pasojë e funksionit të shkatërruar të sistemit imunologjik), infeksione mikocite të lëkurës dhe nënlëkurës.
Komponime antiviruale	Komponime të cilat përdoren për trajtimin e nfek-sioneve të shkaktuara nga viruset.
Antibiotikët antineoplastike	Antibiotikët të cilët përdoren për trajtimin e kancerit.

## Analgetikët antiinflamatorë

Substanca klasifikohet si antibiotik përderisa:

- fitohet si produkt i metabolizmit të mikroorganizmave të caktuara;
- fitohet sipas metodës sintetike si analog struktural i antibiotikut natyrorë;
- e antagonizon rritjen ose mbijetesën e një ose më shumë lloje të mikroorganizmave;
- është efikase në përqëndrime të ulëta.

Antibiotiku i caktuar që të përdoret në farmakoterapi duhet:

- të tregojë toksicitet selektiv, dhe me këtë edhe efikasitet ndaj mikroorganizmave të caktuara patogjene ose inde neoplastike (të cilat karakterizohen me rritje abnormale) pa shkaktuar toksicitet të rëndësishëm tek individ;
- tregon stabilitet kimik të mjaftueshëm që të jetë i izoluar, i përpunuar dhe i inkorporuar në formë përkatëse të dozimit;
- ruhet një periudhë relativisht e gjatë kohore pa e shkatërruar aktivitetin e tij;
- biotransformohet dhe eliminohet nga organizmi me shpejtësi e cila njëkohësisht do të sigurojë regjim të saktë të dozimit dhe eliminim të shpejtë dhe complete nga trupi shpejtë pasi barëra do të shmangjet nga terapia.

Aktiviteti klinik i antibiotikëve e kahëzuar kah mikroorganizmat specifik quhet *spektër i ndikimit*. Në varshmëri nga lloji i mikroorganizmave patogjene mbi të cilët ndikojnë, antibiotikët klasifikohen në antibiotikë me *spektër të ngushtë dhe të gjerë të ndikimit antimikrob*. Antibiotikët mund të ndikojnë në mënyrë baktericide ose bakteriostate në nivel të murit qelizorë ose membranës, ose duke u lidhur për ribozomet dhe acidet nukleike. Dizajnimi i antibiotikëve me strukturë

kimike të ndryshme është me rëndësi të madhe, duke e pasur parasysh se qelizat patogjene zhvillojnë rezistencë ndaj antibiotikëve.

Sipas strukturës kimike, antibiotikët antibakterial klasifikohen në këto grupe (tabela 1.2):

- **Antibiotikët  $\beta$ -Laktame** (penicilina, cefalosporina, monobaktame);
- **Antibiotikët aminoglikozide** (streptomycin, neomicin, paromomicin, kanamicin, amikacin, gentamicin, tobramicin, netilmicin dhe të tjera);
- **Antibiotikët tetraciklike** (tetraciklin, politetraciklin, oksitetraciklin, klortetraciklin, metaciklin, doksiciklin etj);
- **Antibiotikët makrolidin** (eritromicin, klaritromicin, azitromicin, telitromicin, roksitromicin, midekamicin);
- **Linkomicinët** (linkomicin, klindamicin);
- **Antibiotikët polipeptid** (vankomicin, teikoplanin, bacitracin, polimiksin B, kolistin, gramicin.
- **Antibiotikët e joklasifikuar** (kloramfenikol, novobiocin, linezolid, acidi fuzidinik etj.).

Jashtë nga ky grup, por me ndikim antimikrob janë barërat sintetike antibakterijale, **kinolinët**, dhe **asulfonamidet antibakterijale**.

### Antibiotikët $\beta$ -laktamik

Antibiotikët  $\beta$ -laktamik (të cilat përmbajnë amid katëranëtarësh ciklik) janë grup dominant i antibiotikëve. Këtë grup e përbëjnë penicilinat dhe cefalosporinët. Përfaqësuesit e këtij grupi karakterizohen me spektër të gjerë të ndikimit, aktiv dhe ndikim të shpejtë të efektit baktericid në fazë të rritjes së baktereve dhe shpeshtësi shumë të ulët të reaksioneve toksike dhe të pa dashura të individit. Mekanizmi i ndikimit përfshin inhibim të biosintezës së dipeptidoglikanit, komponim i cili i jep fortësi murit qelizorë.

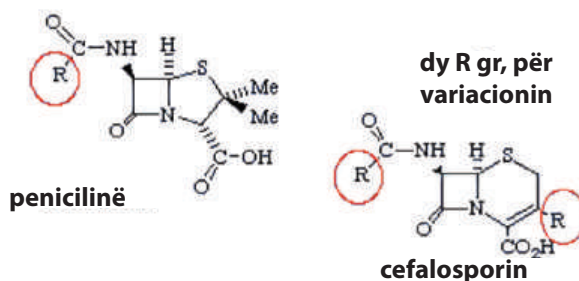


Figura 4.1. antibiotikë  $\beta$ -laktamik

Penicilinat dhe cefalosporinët (figura 4.1) karakterizohen me tre kërkesa strukturore themelore: kompozimet me strukturë beta-laktamike, grup i lirë karboksil dhe një ose më shumë vargje anësore të substituara aminoacidike.

## Penicilinat

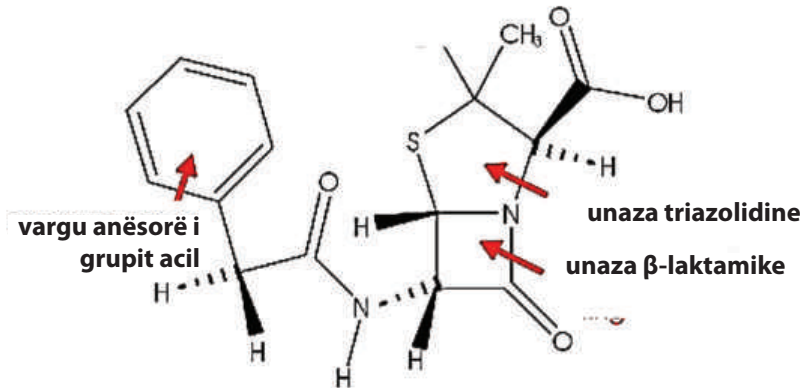


Figura 4.2. Penicilinë G

---

**Përkujtesë** (të shqyrtohet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): derivatet peniciline të acidit 6-penicilamik ose të acidit 6-karbonilamino-penicilamik e cila shënohet si penicilinë, e mandej komponimi emërohet në bazë të grupit R nga pjesa acile e molekulës.

---

Ato kryesisht janë hemikale të bardha kristalore, shumica e tyre kanë shije të jo të këndshme. Shumica e penicilinave janë acide, por disa kanë edhe veti amfoterne. Acidet e lira nuk janë kompetente për përdorim oral ose parenteral, për dallim nga kripërat natriumike dhe kaliumike të penicilinave të cilët janë të tretshëm në ujë dhe lehtë absorbohen pas përdorimit oral. Degradimi acidik në lukth mundëson absorpcionin të dobët oral të penicilinave. Kripërat e penicilinave me baza organike, si benzatin dhe prokain, kanë tretshmëri të kufizuar në ujë dhe si depo forma sigurojnë efekt të gjatë që i bën të dobishme gjatë infeksioneve kronike. Disa nga kripërat kristalore të penicilinave janë higroskopike dhe duhet të ruhen në ambalazh mirë të paketuar. Tretjet ujore të penicilinave të tretshëm mund të ruhen deri në disa javë në frigorifer me mbajtjen e pH ndërmjet 6,0 dhe 6,8.

Baktere të caktuara, veçanërisht shumica e bacileve Gram-negative janë në mënyrë natyrale rezistente ndaj ndikimit të penici-

linave, ndërsa të tjerat mund të krijojnë rezistencë.

Rruga nëpër cilën do të përdoren, efikasiteti, spektri i ndikimit antimikrob, rezistenca dhe vetitë farmakokinetike të penicilinave varen nga faktorët sterik, gjegjësisht lipofilitetin/hidrofilitetin e penicilinave dhe kripërat e tyre si dhe stabiliteti në mjedis acidik. Zakonisht, faktorët sterik të cilat mundësojnë rezistencë më të madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave nuk kontribuojnë për stabilitetin më të madh të penicilinave ndaj hidrolizës acidike.

Më i shprehur, me efekt më të dëmshëm jetësorë është reaksioni alergjik në penicilinë i cili manifestohet me fryrje të lëkurës dhe mukozave membranore deri në ethe dhe shok anafilaktik. Reaksione alergjike më së shpeshti vërehen me përdorimin e ampicilinës dhe penicilinë G (figura 4.2)

Penicilinë G ku R = eti fenil grupi është me afinitet më të lartë nga të gjithë derivatet e penicilinës. Mungesat janë ato që është aktiv vetëm për bakteret Gram-pozitive, që hidrolizojnë në mjedis acidik dhe nuk absorbohet dukshëm dhe atë që shumë stafillokoke formojnë enzime me veti që ta degradojnë. Që të tejkalohen këto mungesa, janë sintetizuar shumë derivate gjysmë sintetike. Grupet e forta elektron-akceptore të lidhur me vargun anësorë aminoacidik në mënyrë sterike e pengojnë sulmin enzimatik (për shembull, te metacilina). Me zmadhimin e karakteristikave polare, si për shembull tek ampicilina ose karbenicilina, është zmadhuar shtaktiviteti ndaj bakteve Gram-negative.

Penicilinat klasifikohen në bazë të:

- burimit nga të cilët fitohen: biosintetike, gjysmë sintetike, sintetike;
- vetitë kimike: rezistente ose labile në acide
- vetitë farmako kinetike: orale dhe/ose aktive parenterale
- koha e ndikimit: e shkurtër dhe e zgjatur
- spektri antimikrob: spektër i ngushtë, i mesëm, i gjerë dhe i zgjeruar i ndikimit;
- rezistenca ndaj enzimave: rezistente dhe jo rezistente ndryshim klinik: përdorim i gjerë dhe i kufizuar

## Hulumtim:

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikët penicilinik, në formë të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim të ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



Tabela 4.2. Antibiotikët peniciline

Penicilinë	Përbërja	Ndikimi / Indikacionet	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Penicilin G, benzilpenicilin					
Prokain penicilin G					
Benzatin penicilin G					
Penicilin V fenoksimetil-penicilin					
Meticilin					
Oksacilin					
Ampicilin					
Amoksicilin					
Karbenicilin					
Piperacilin					

## Inhibitorët e $\beta$ -laktamazave

**Përkujtesë** (të shqyrtohet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): Zbulimi i acidit klavulonik i cili e shkakton inaktivim të  $\beta$ -laktamazave e ka nxitur interesin për kombinimin e penicilina me inhibitorë të këtyre enzimave. Ato ndikojnë ashtu që, falë strukturës së ngjashme me penicilinë, lidhen për  $\beta$ -laktamazat dhe bëhen substrate të tyre, në atë mënyrë duke e pamundësuar që ti degradojë penicilinat. Në këtë grup marrin pjesë inhibitorët e grupit I, acidit klavulonik dhe sublaktami, dhe të grupit II, karbapeneme (tienamicin dhe imipenem-cilastatin) (figura 4.3).

Karbapenemet nga aspekti struktural janë shumë të ngjashme me penicilinat, por atomi i sulfurit në pozitën 1 në strukturën është i zëvendësuar me atomin e karbonit dhe nga kjo, vjen edhe emri i grupit karbapeneme. Këto mjete kanë spektër të gjerë antibakterial në krahasim me grupet tjera beta laktamike, kryesisht janë rezistenete në beta-laktamazat të baktereve tipike. Ndikojnë në bakteret dhe anaerobet Gram-pozitive dhe negative, me përjashtim të baktereve intraqelizore, atipike siç është *Chlamydiae*.

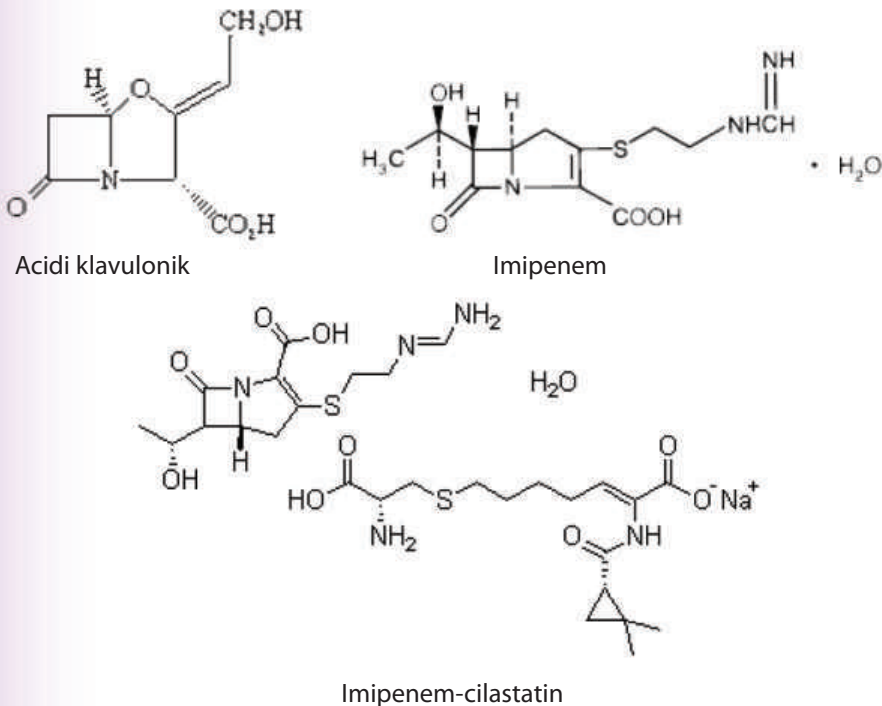


Figura 4.3.

## Detyrë:

Gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën jua rekomandon arsimtari, mblidhni informacione për:

- kombinacionet e antibiotikëve peniciline janë inhibitorë të  $\beta$ -laktamazave;
- preparatet e antibiotikëve beta laktamike të cilët janë rezistentë në  $\beta$ -laktamaza;
- rëndësia e kombinacionit imipenem-cilastatin.

Komponimet vendosi në tabelë!

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

**Tabela 4.3.** *Antibiotikët beta laktamik (me) inhibitorë të  $\beta$ -laktamazave*

Penicilinë	Përbërja	Ndikimi/ ndikacionet	Ndikime të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme



## Cefalosporinët

**Përkujtesë** (të lexohet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): Cefalosporinet (figura 4.4) janë grup i dytë i madh i antibiotikëve beta-laktamik. Dallohen nga penicilinat për nga ajo se unaza beta-laktamike është unazë gjashtë anëtarësh. Dallimi tjetër, i cili është shumë më i rëndësishëm nga aspekti i kimisë farmaceutike është ekzistimi i grupit funksional R në pozitën 3 nga sistemi unazor i kondensuar. Kjo mundëson variacione molekulare në pozitën 3 që rezultojnë me komponime me veti të ndryshme. Cefalosporinët gjysmë-sintetik me grupin NH<sub>2</sub> në pozitën 7 (grupi 7-acilamino) kanë spektër të gjerë antibakterial, stabilitet më të madh në mjedis acidik, apsorpcion më të mirë oral, aktivitet të zmadhuar ndaj mikroorganizmave rezistente, alergjeniteti i zvogëluar dhe më mirë tolerohet pas përdorimit parenteral. Përkundër kësaj, derivatet me grup acetoksi në pozitën 3 dobët absorbohen pas përdorimit oral, zakonisht për shkak të hidrolizës së lidhjes esterike në mjedis acidik.

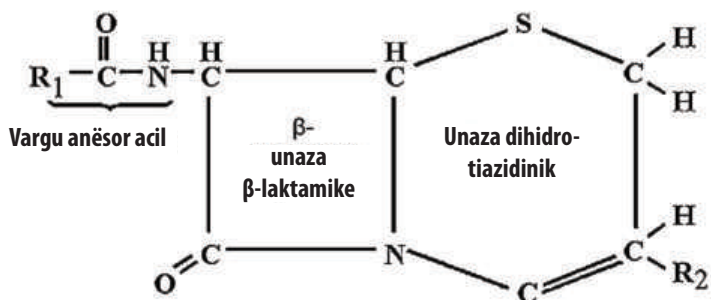


Figura 4.4. Struktura e përgjithshme e cefalosporineve

Ajo çka po ashtu i dallon nga penicilinat është rezistenca më e madhe ndaj  $\beta$ -laktamazave që e përbëjnë bakteret Gram-pozitive, që paraqitet për shkak të unazës biciklike cefame.

Mekanizmi i ndikimit të cefalosporineve është i ngjashëm me penicilinat. Ato e inhibojnë sintezën e murit qelizorë tek bakteret Gram-pozitive dhe negative. Si edhe penicilinat, ato janë të rëndësishme për shkak të toksicitetit të vogël dhe spektrit të gjerë të ndikimit. Efekte e pa dashura më të shpeshta janë reaksionet alergjike dhe hipersenzitive që ndryshojnë nga fryrja e dobët e deri në rrezik jetësorë të shokut anafilaktik. Ekziston mundësi për reaksion kryqëzorë – pacientët të cilët kanë manifestuar reaksion alergjik në penicilinë të manifestojnë edhe në cefalosporin. Përveç këtij reaksioni, cefalosporinet të caktuara mund ta zvogëlojnë përqendrimin e protrombinës që mund të shkaktojë gjakderdhje te pacientët të caktuar me predispozicion.

Cefalosporinët klasifikohen në bazë të kohës kur kanë qenë të zbuluara, të cefalosporineve nga gjenerata e parë, dytë, tretë dhe të katërt.

Zhvillimi ka lëvizur në kahe të zgjerimit të spektrit antibakterial të baktereve Gram-negative, zvogëlimi i aktivitetit për disa mikroorganizma Gram-pozitive dhe zmadhimi i rezistencës ndaj  $\beta$ -laktamazave. Hulumtimet aktuale në fushën e cefalosporinëve janë kahëzuar kah dy veti: përmirësimi i permeabilitetit në bacilet Gram-negative, para së gjithash *Enterobacteriaceae* dhe *Pseudomonas aeruginosa*, dhe afiniteti i zmadhuar ndaj membranave qelizore të proteinave përgjegjëse për lidhjen e cefalosporineve për qelizë bakteriale.

## Hulumtim:

---

### Aktivitete:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikë cefalosporine, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësit duhet ta shpjegojnë rolin e antibiotikut që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i ndikimeve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi e mbush tabelën.



**Tabela 4.4 Antibiotikë cefalosporine**

<b>Cefalosporin</b>	<b>Përbërje</b>	<b>Ndikimi/ Indikacione</b>	<b>Ndikime të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Cefaleksin					
Cefadroksil					
Cefradin					
Cefaklor					
Cefoksitin					
Cefuroksim					
Ceftazidim					
Cefotaksim					
Ceftriakson					
Cefiksim					
Cefpirom					

## Monobaktame

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): siç edhe vetë emri tregon, ato janë komponime tek të cilat unaza  $\beta$ -laktamike nuk është e lidhur me unazë tjetër. Përfaqësues i këtij grupi është aztreonami (figura 4.5) i cili është aktiv vetëm ndaj baktereve Gram-negative, veçanërisht bacilet aerobe. Përdoret për trajtimin e infektiveve urinare, infeksionet e traktit respirator të poshtëm, abdominale dhe infeksioneve gjinekologjike dhe sepsa. Grupi metil në pozitën 4 e zmadhon stabilitetin ndaj  $\beta$ -laktamazave dhe aktivitetin ndaj bacileve Gram negative.

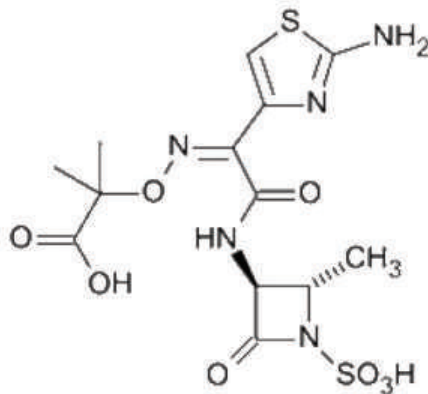


Figura 4.5. Aztreonam

## Detyrë:

Duke u konsultuar me literaturë përkatëse, e rekomanduar nga arsimtari juaj, informohuni për:

- format farmaceutike të dozuar të cilat në përbërjen e tyre kanë aztreonam (ndikimi, indikacionet, efektet e pa dashura, dozimi);
- komponimet tjera të cilat marrin pjesë në grupin e monobaktameve dhe karakteristikat e tyre.

## Aminoglikozidet

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): aminoglikozidet (figura 4.6) Përbëhen nga aminosheqere të lidhura me lidhje glikozide. Të gjithë kanë më së paku një aminoheksozë, ndërsa disa të kenë pentoza në të cilat mungon grupi amin. Gjithë aminoglikozidet kanë unazë qendrore të substituuar 1,3-diaminocikloheksanik për ndikimin bakterial me rëndësi të veçantë është prania e unazës I dhe ai është qëllimi kryesorë për sulmin e enzimeve me të cilat bacilet zhvillojnë rezistencë të aminoglikozideve. Ndryshimet strukturale të grupeve funksionale të unazës I rezultojnë me zmadhim ose zvogëlim të aktivitetit të aminoglikozideve, përdërisa ndryshimet strukturale të unazave II dhe III nuk ndikojnë mbi afinitetin e aminoglikozideve. Ato janë substanca bazike të cilat në tretje fiziologjike të pH 7,4 janë në formë kationike. Kripërat e tyre inorganike janë shumë të tretshëm në ujë. Të gjithë janë të përshtatshme si sulfate.

Për shkak se kryesisht janë të tretshme në ujë edhe pas përdorimit oral gati as që nuk absorbohen, por disa nga ato, përdoren në mënyrë orale vetëm nëse trajtohet infeksioni në TGI (trakti gastro intestinal). Kur trajtohen infeksionet sistematike, përdoren në mënyrë parenterale.

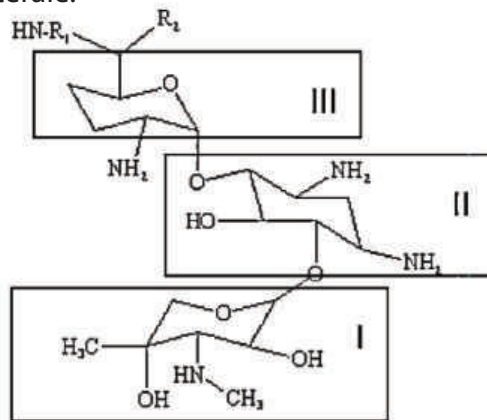


Figura 4.6. Struktura e përgjithshme kimike e aminoglikozideve

Edhe pse llogariten për antibiotikë me spektër të gjerë, më së shumti përdoren për trajtimin e infeksioneve serioze sistematike të shkaktuara nga bacilet Gram-negative aerobe. Nga këto shkaqe, kur infeksioni është i shkaktuar nga bacilet aerobe dhe koke, kombinohen me antibiotikët  $\beta$ -laktamike, por jo në tretje të njëjtë sepse kimikisht janë jo kompatible. Dëmtimet e murit qelizorë të shkaktuar nga antibiotikët  $\beta$ -laktamik e lehtësojnë kalimin e aminoglikozideve nëpër

membranat qelizore. Aminoglikozidet ndikojnë ashtu që e inhibojnë sintezën e proteinave pasi në mënyrë ireverzibile do të lidhen për 30S nën njësinë ribozomale. Të gjithë aminoglikozidet janë baktericide përveç streptomocina. Bakteret e caktuara tregojnë rezistencë ndaj aminoglikozideve.

Mungesa të terapisë me aminoglikozide janë ototoksiciteti dhe nefrotoksiciteti.

Ndërmjet antibiotikët e aminoglikozideve më shpesh të përdorura janë: gentamicina, tobramicina dhe amikacina (figura 4.7).

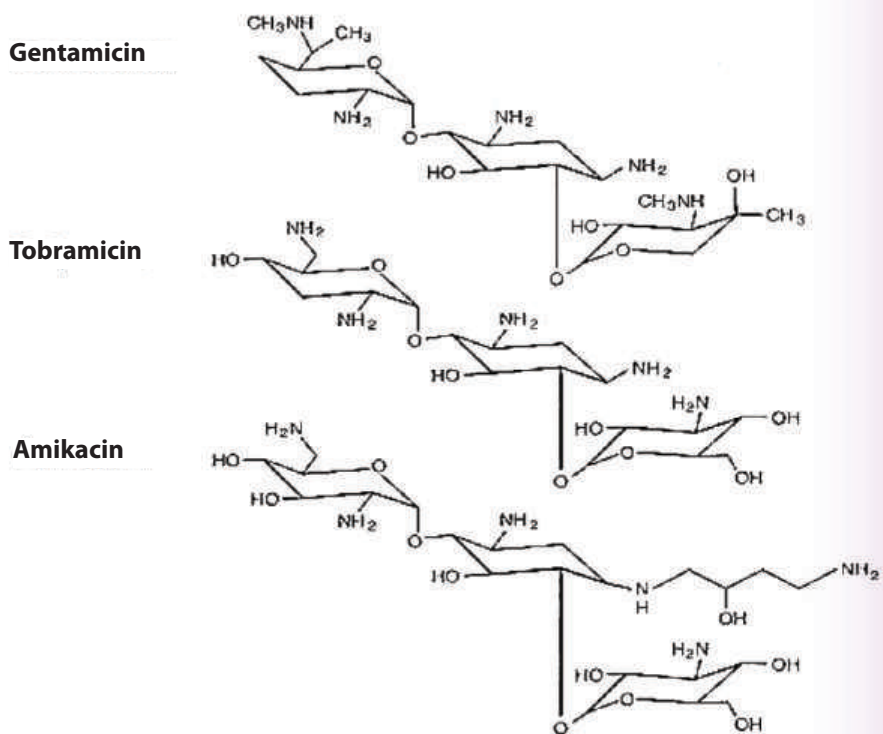


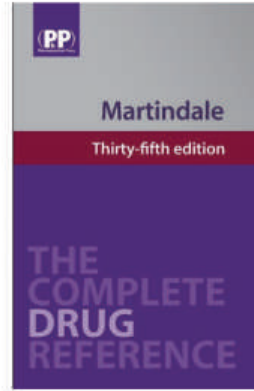
Figura 4.7.

## Hulumtim:

---

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikët aminoglikozide, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta zbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.



*Tabela 4.5 Antibiotikët aminoglikozide*

Aminoglikozid	Përbërja	Ndikimi/ ndikacionet	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Streptomycin					
Neomicin					
Amikacin					
Gentamicin					
Netilmicin					
Tobramicin					
Streptomycin					
Neomicin					
Amikacin					
Gentamicin					
Netilmicin					

## Tetracikline

Tetraciklinet janë derivatet e oktahidronaftacenit, sistem hidrokarbur i përbërë prej 4 unaza gjashtë anëtarësh, me stereokimi komplekse (figura 4.8).

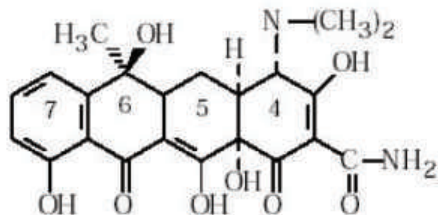


Figura 4.8. Struktura themelore e tetraciklineve

	<b>C5 grupi</b>	<b>C6 grupi</b>	<b>C7 grupi</b>
tetraciklin	H	CH <sub>3</sub> , OH	H
klortetraciklin	OH	CH <sub>3</sub> , OH	Cl
Oksitetraciklin	OH	CH <sub>3</sub> , OH	H
doksiciklin	OH	CH <sub>3</sub>	H

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional):aktiviteti antimikrob paraqitet për shkak të prezencës së strukturës dikarbonile keto-enole C1-C3, grup amid në pozitën C2, stereokimia në pozitat C4, C4a, C5a, C12, substituentët në pozitat C1, C2, C3, C4, C10, C11, C12 dhe C12a. Ciklet duhet të jenë të lidhura në pozitën *cis*. Ciklet duhet të jenë të lidhura në konformacionin *cis*. tetraciklinet janë komponime amfoterne të cilat formojnë kripëra edhe me baza edhe me acide. Kripërat acidike janë substanca kristalore të tretshme në ujë. Në mënyrë orale, më së shpeshti përdoren kripërat hidrokloride në kapsula sepse kanë shije të hidhët. Kripërat bazike nuk janë stabile në tretje ujore.

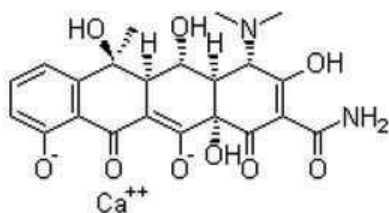


Figura 4.9 Helat i tetraciklinës me Ca<sup>2+</sup>

Me metalet dy- dhe shumëvalente- formojnë kripëra të patretshme në ujë përkatësisht helate komplekse stabile(figura 4.9). Helatet, si komponime të patretshme nuk absorbohen nga TGI. Nga këto shkaqe, si edhe për shkak të faktit që helatet precipitojnë në dhëmbë dhe eshtrat e posa formuara, duhet të tejkalohet përdorimi



i njëkohësishëm i tetraciklineve me komponimet/barërat të cilat përmbajnë metale dyvalente dhe me qumësht.

Ndikimi antibakterial varet nga aftësia që ti lidhin metalet të cilat janë me rëndësi për mbijetesën e baktereve. Duke u lidhur për 30S nën njësi ribozomale, tetraciklinet e ndalojnë sintezën e proteinave. Tetraciklinet ndikojnë në mënyrë bakteriostatike dhe kanë spektër të gjerë antibakterial e cila përfshin bakteret Gram-pozitive dhe negative, spiroheta, mikoplazma, rikeci dhe klamide. Për shkak se kanë ndikim bakteriostatik e jo baktericid nuk përdoren për infeksionet që e rrezikojnë jetën e njeriut. Bakteret mund të zhvillojnë rezistencë ndaj tetraciklineve.

Si mungesë nga aspekti i efekteve të pa dashura mund të përmendet edhe mundësia për paraqitjen superinfeksionit nga *Candida* (inicimi i florës patogjene në TGI) për shkak se tetraciklinet nuk absorbohen plotësisht në TGI. Tetraciklinet parenterale mund ta dëmtojnë mëlçinë e zezë.

## Hulumtim:

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikët tetracikline, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta zbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabela 4.6** Antibiotikët tetracikline

Tetraciklin	Përbërja	Ndikimi/ Indikacionet	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Tetraciklin					
Doksiciklin					
Oksitetraciklin					
Minociklin					

## Makrolidet

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional)): Makrolidet janë grup antibiotikësh të cilët kanë unazë të madhe të pangopur laktonike (nga dhe rrjedh emri makrolide), grupi ketonik dhe amino sheqeri i lidhur në mënyrë glikozide. Unaza mund të jetë 14- ose 16-anëtarësh. Përfaqësues më shpesh të përdorur të këtij grupi janë eritromicinet dhe klaritromicinet (figura 4.10). Ato janë relativisht substanca jo toksike, më aktive për bakteret Gram-pozitive. Eritromicina është po ashtu edhe barë e zgjedhur për sëmundjen e Legionnaire-it e cila e nxit bacilin Gram-negativ *Legionella pneumophila*. Po ashtu aktiv është edhe për *Haemophilus influenzae*, bacil tjetër Gram-negativ. Eritromicina lidhet për 50S nën njësinë ribozomale dhe e çrregullon sintezën e proteinave. Makrolide më të reja janë azitromicina (figura 4.10) dhe klaritromicina të cilat kanë ndikim të njëjtë, por veti më të mira farmakologjike. Rezistenca e cila paraqitet tek bacilet Gram-negative ndaj antibiotikëve makrolide paraqitet për shkak të pengesës së antibiotikut të hyjë në qelizën bakteriale ose në formimin e enzimave të cilat e pengojnë lidhjen e antibiotikut për njësinë ribozomale.

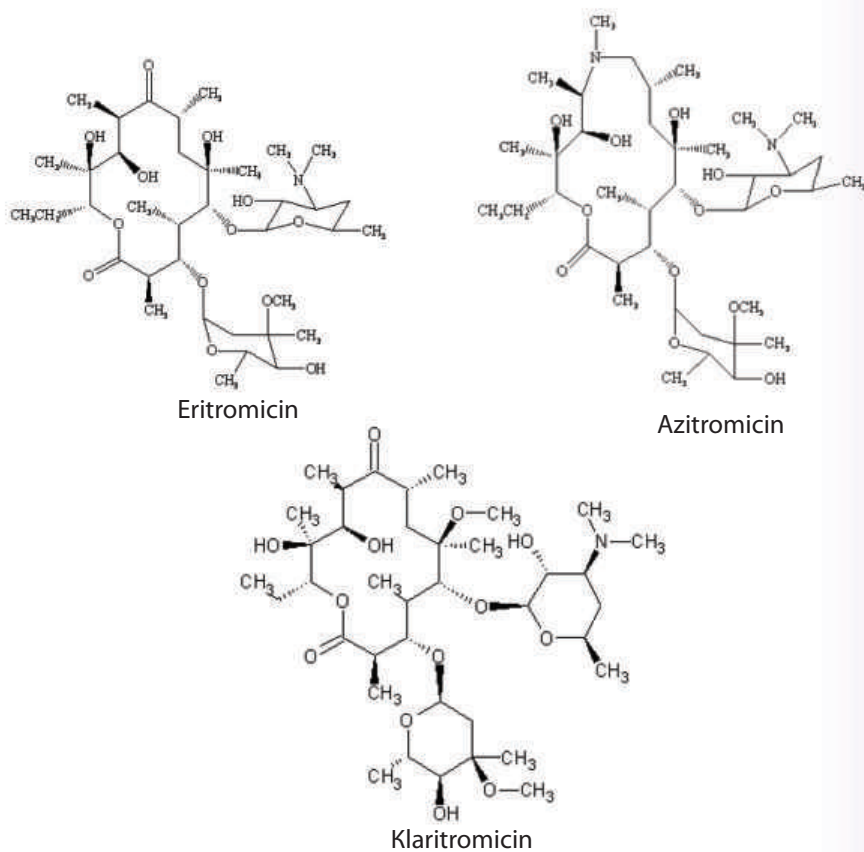


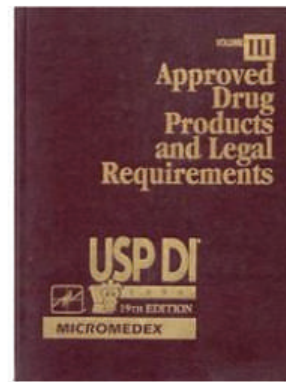
Figura 4.10.

Makrolidet janë substanca bazike të cilat formojnë kripëra. Bazat janë dobët të tretshëm në ujë, por në mjedis acidik ose bazik dhe në temperaturë të lartë ato inaktivohen. Baza të këtilla përdoren në mënyrë orale dhe lokale. Që të pengohet degradimi i lukthit dhe që të tejkalohet shija e hidhët, zakonisht përdoren si kapsula ose forma shëruese enterosolvente.

## Hulumtim:

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikëve makrolide, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet



krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike

- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabela 4.7** Antibiotikët makrolidë

Makrolid	Përbërja	Ndikimi/ ndikacionet	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Eritromicin					
Klaritromicin					
Azitromicin					

## Linkomicine

---

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): nga grupi i linkomicineve, më së shpeshiti antibiotikë të përdorur në terapinë janë linkomicina dhe klindamicina. Linkomicina përmban grup funksional bazik, azot piroolidinik, përderisa klindamicina është derivat gjysmë sintetik, 7(S)-kloro-7-deoksilinkomicin

---

Linkomicina dhe klindamicina paraqiten në formë të kripërave hidroklorure, substanca kristalore të tretshme në ujë. Hidrokloruri i linkomicinit degjenerohet ngadalë në mjedis acidik, por absorbohet mirë nga TGI. Klindamicina është i përshtatshëm edhe si palmitat (në forma orale të dozuara) dhe ester fosfat (në forma parenterale të dozuara). Të gjitha format janë stabile në tretje ujore.

### Detyrë:

---

Mësoni vetitë fizikokimike të esterit palmitat dhe fosfat të klindamicinit dhe shpjegoni se pse njëri është përkatës për përdorim oral, dhe jo për përdorim parenteral dhe e kundërta!

---

Nga të dyja antibiotikët, klindamicini ka fuqi më të madhe antibakteriale dhe veti më të mira farmakokinetike, apsorpcion, distribuim, eliminim. Spektri antibakterial dhe mekanizmi i ndikimit janë të ngjashme me ato të makrolideve, i ngjashëm është edhe mekanizmi me të cilat bakteret formojnë rezistencë në linkomicinet. Linkomicinet kryesisht janë aktive ndaj baktereve Gram-pozitive, veçanërisht koket, por po ashtu edhe ndaj bakteret anaerobe të cilat formojnë spore, aktinomicete, mikoplazma dhe disa lloje të *Plasmodium*. Karakterizohen me ndikim bakteriostatik dhe baktericid në varshmëri nga shumë faktorë, pikërisht edhe doza në të cilën përdoren.

Deri vonë janë llogaritur relativisht të sigurta, me shpeshtësi të vogël të reaksionit alergjik dhe vështirësi gastrointestinale. Por sipas të dhënave më të reja tregojnë për paraqitjen e paraqitjes së shpeshtë të diarresë dhe kolitit pseudomembranoz, që mund të ketë efekt të rrezikshëm jetësorë tek pacientët të caktuar të predisponuar. Nga këto shkaqe këto antibiotikë janë rezervuar për infekti-

me serioze kur antibiotikët tjerë nuk tregojnë efekt.

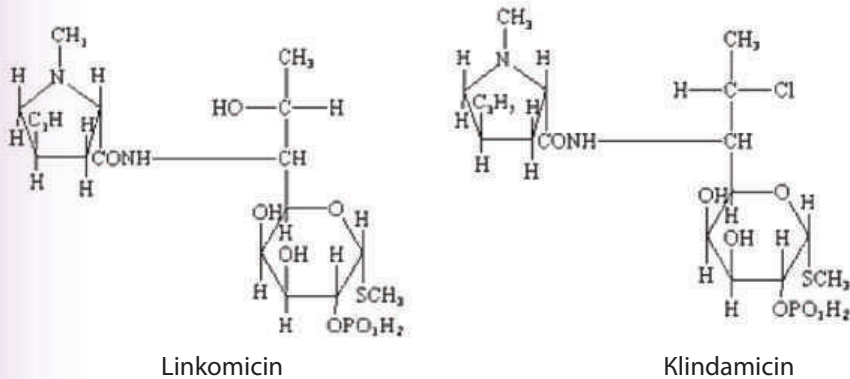


Figura 4.11.

## Hulumtim:

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për linkomicinet, në forma të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

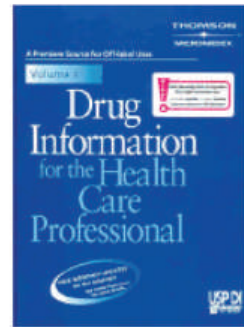


Tabela 4.8 Linkomicinet

Linkomicin	Përbërja	Ndikimi/ ndikacionet	Efektet e pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Linkomicin					
Klindamicin					

## Polipeptidet

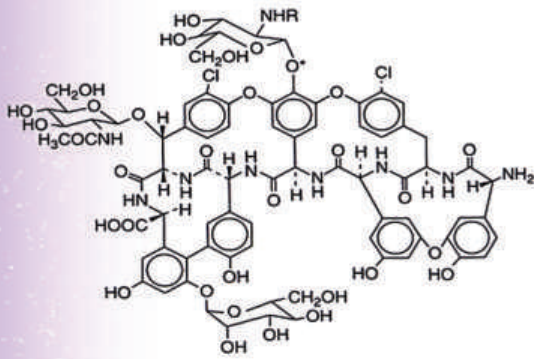
---

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): Shumica e polipeptideve janë ciklike, me përjashtim të gramicidiket. Shpesh përmbajnë acide të D-amino ose amino acide të cilat nuk ndodhen në bimët dhe shtazët më të larta. Shumica e tyre përmbajnë heterocikle, acide yndyrore, sheqere etj.

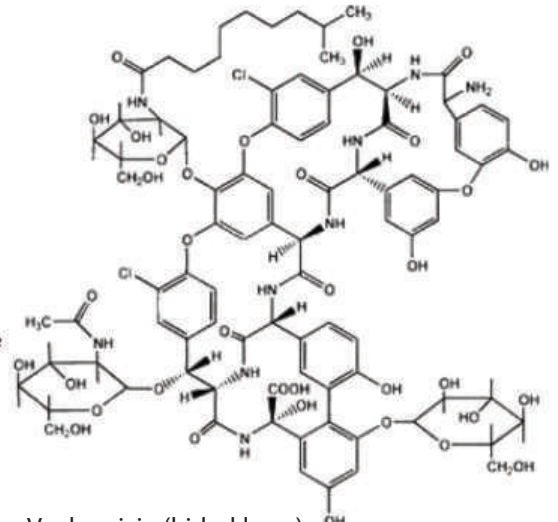
---

Antibiotikët polipeptid janë acide, baza, cviter jone ose neutrale në varshmëri nga numri i grupeve të lira karbonile, amino dhe guanidine në strukturën e tyre. Në formë të kripërave ato janë të tretshme në ujë dhe stabile në mjedis acidik. Në këtë grup marrin pjesë vankomicina (figura 4.12), teikoplanina (figura 4.12), bacitracin, gramicidin dhe polimiksinine (polimiksin B (figura 4.12) dhe kolistin/ polimiksin E (figura 4.12)).

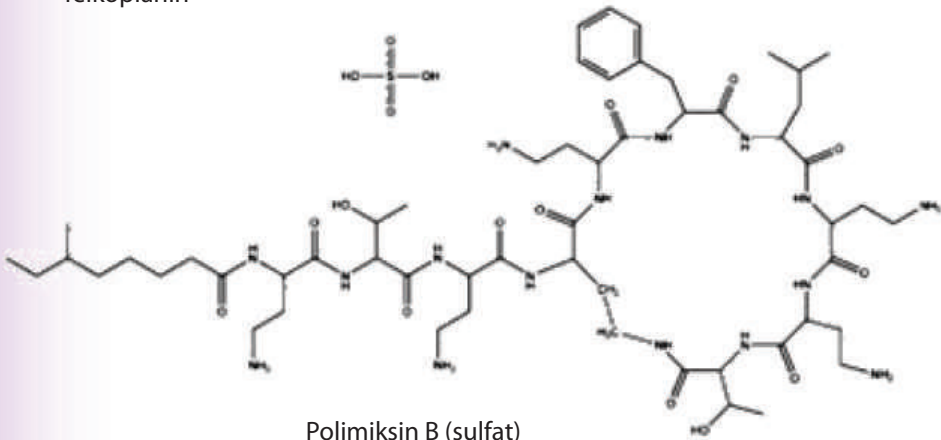
Antibiotikët polipeptide dallohen për nga mekanizmi i ndikimit dhe vetitë antimikrobe. *Bacitracina* dhe *vankomicina* e shkatërrojnë sintezën murit qelizorë dhe janë efikase ndaj bakterieve Gram-pozitive. *Bacitracina* është antibiotik baktericid, që përdoret në mënyrë parenterale për infeksionet lokale dhe sistematike dhe orale për infeksionet e TGI. *Teikoplanina* është shumë i ngjashëm me *vankomicinën*, por ka ndikim të dukshëm më të gjatë që mundëson aplikimin e tij një herë në ditë. Nuk merret në mënyrë orale dhe për dallim nga *vankomicina* mund të përdoret në mënyrë intramuskulare. *Gramicidinet* dhe *polimiksinet* ndikojnë në funksionin e membranës qelizore; të parat janë efikase gram-negative. *Polimiksinet* janë polipeptide kationike të cilët e shkatërrojnë membranën qelizore nëpërmjet të mekanizmit të materieve sipërfaqësore-aktive. Si materie aktive sipërfaqësore polikationike kanë komponentë hidrofile dhe lipofile që u mundëson të reagojnë me membranën qelizore dhe ta ndryshojnë lëshimin e saj. Afekti është baktericid. Ekzistojnë dëshmi dhe se *polimiksinet* hyjnë në qelizën dhe i precipitojnë komponentat citoplazmatike, para së gjithash ribozomet. Me zhvillimin e mjeteve më pak toksike, siç janë penicilinat dhe cefalosporinet, përdorimi patenteral i *polimiksineve* tejkalohehet, përveç kur janë në pyetje infeksionet respiratorë te pacientët me fibrozë cistike të shkaktuara me mikroorganizmat rezistente në shumë barëra. Përdorimi i tyre bëhet aktual veçanërisht kur shkaktues janë bakteret Gram-negative si *Pseudomonas aeruginosa* dhe *Acinetobacter baumannii*.



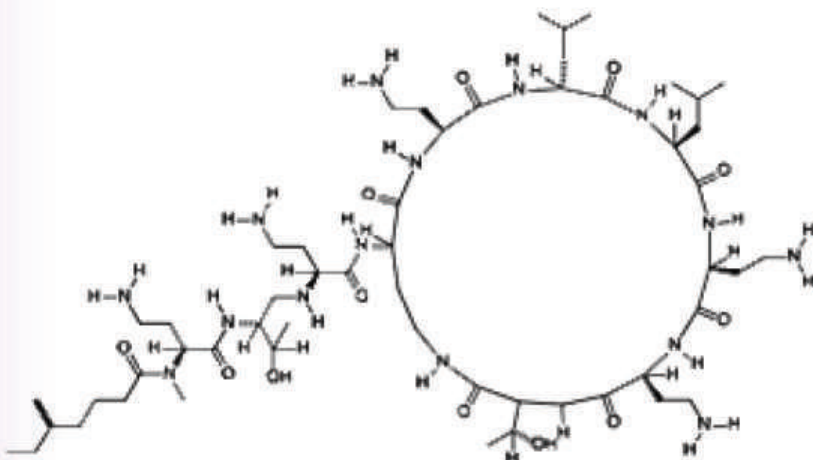
Teikoplanin



Vankomicin (hidroklorur)



Polimiksin B (sulfat)



Kolistin (polimiksin E)

Figura 4.12.

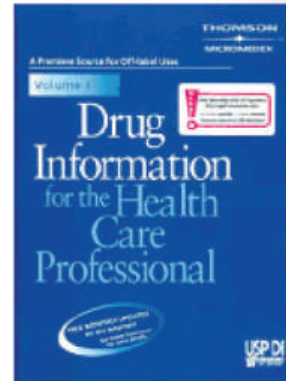


Përveç llojeve të ndryshme, bakteret nuk zhvillojnë rezistencë të këtyre antibiotikëve. Efektet e pa dashura janë specifike për çdo antibiotik të këtij grupi. Vankomicina mund të shkakton dëmtim renal, paraqitja e puçrrave, dhe dëmtimi i dëgjimit. Teikoplanina dhe polimiksinet, B, E, janë më pak toksike.

## Hulumtim:

### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për polipeptide, në formë të ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërjen e këtyre formave farmaceutike
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet



krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike

- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabla 4.9 Polipeptide**

Linkomicin	Përbërja	Ndikimi/ ndikacionet	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Vankomicin					
Teikoplanin					
Kolistin					
Bacitracin					
Polimiksin B					



## Antibiotikët e paklasifikuar

### Kloramfenikol

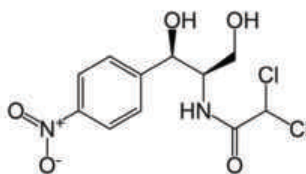


Figura 4.13. Kloramfenikol

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): kloramfenikoli është pluhur i bardhë kristalorë, shumë stabil, shumë i tretshëm në tretës apolar, por dobët të tretshme në ujë. Ka shumë shije të hidhët. Në tretje hidrolizon ngadalë, ku shpejtësia varet nga pH, temperatura dhe drita e paraqitur. Ndikimi bakteriostatik i kloramfenikolit e manifeston nëpërmjet të inhibimit të fortë të sintezës të proteinave në qelizën bakteriale. Për efektin me rëndësi kyçe është struktura specifike e vargut anësorë dhe grupi alkoolik i C1. Përdorimi i tij i kufizon efektet e pa dashura të cilat manifestohen si akimi plastike, depresioni i ashtit të brendshëm, sindroma e „bebs së përhimët“ te fëmijët e posa lindur, e cila paraqitet për shkak të precipitimit të metaboliteve toksik të kloramfenikolit, dhe reaksione tjera toksike. Rekomandohet kur antibiotikët të tjerë nuk kanë afekt, gjatë infeksioneve serioze të shkaktuara nga bakteret Gram-pozitive dhe Gram-negative të cilët kanë zhvilluar rezistencë në peniciline. Ai është veçanërisht alternativë e rëndësishme për terapinë e meningitisit.

### Detyrë:

---

Gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse, e rekomanduar nga arsimtari juaj, mblidhni informata për kloramfenikolin, në forma të ndryshme farmaceutike. Kushtoni kujdes përbërjes së dozimit, gjegjësisht në çfarë forme (kripë, ester) është kloramfenikoli. Diskutoni me arsimtarin tuaj për:

- Lidhshmërinë ndërmjet formës së kloramfenikolit, vetitë e tyre fiziko kimike dhe mënyra në të cilën përdoret?

Në grupin e antibiotikëve të paklasifikuar janë kyçur edhe antibiotikë të tjerë si novobiocin, linezulid, acidi fuzidinik etj.

---

## Detyrë:

---

- Gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse, e rekomanduar nga arsimtari juaj, mblidhni informata për të gjitha antibiotikë të tjerë, vetitë e tyre fiziko kimike, efektin dhe indikacionet specifike. Të dhënat e fituara shënoni në tabelën!

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në librin e kimit të farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

---

<b>Antibiotik i paklasifikuar</b>	<b>Vetitë fiziko kimike /forma</b>	<b>Ndikimi</b>	<b>Indikacionet</b>	<b>Efektet e pa dashura</b>

# Barërat sintetike antibakteriale

## Kinolone

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): barërat sintetike antibakteriale fitohen me sintezë kimike në bazë të model komponimit. Model komponimi për sintezën e kinoloneve ka qenë acidi nalidiksik (figura 4.14), derivat i naftiradinës, e cila së pari ka qenë e përdorur për trajtimin e infeksioneve urinare. Të gjithë kinolonet tjera kanë qenë të zbuluara si produkte dytësore në vitin 1960. Kyçe për ndikim antibakterial është acidi 1,4-dihidro-4-okso-3-piridinkarboksile i lidhur me unazë aromatike dhe alkil substituentin në pozitën 1 (figura 4.15).

Kinolonet janë familje e antibiotikëve sintetikë me spektër të gjerë e cila shpejtë i shkatërrojnë bakteret pas përdorimit oral. Ato e ndalojnë replikacionin ADN së bakteve pa ndikuar në replikacionin e ADN humane.

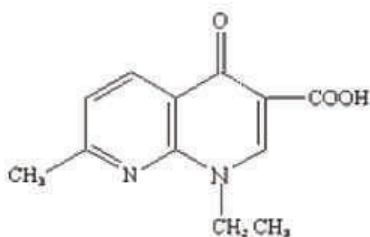


Figura 4.14. Acidi nalidiksik (acidi 1-etil-7-metil -4-okso -[1,8] naftiridin -3-karboksilik)

Aktivitet tregojnë kinolonet të cilat posedojnë substituentë në pozitën 5, 6, 7 dhe 8, si edhe atom i F në pozitën 6 (figura 4.15). Grupin e parë e përbëjnë kinolonet të cilat kanë vetëm grup 3-karboksilik – acidi nalidiksik, ndërsa grupi i dytë i fluorokinoloneve me spektër të gjerë – norfloksacin, enoksacin, ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin, perfloksacin.

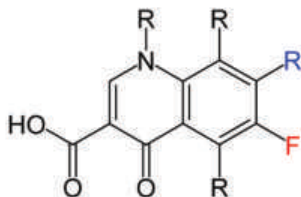


Figura 4.15 .Struktura e përgjithshme kimike e kinoloneve

## Detyrë:

---

Paraqiteni strukturën kimike specifike të çdonjërës prej përfaqësuesve të antibiotikëve kinolone!

---

Antibiotik konolonë	R (pozita 1)	R (pozita 5)	R (pozita 7)	R (pozita 8)
Norfloksacin				
Enoksacin				
Ciprofloksacin				
Ofloksacin				
Levofloksacin				
Perfloksacin				

---

### MËSO MË SHUMË!

Kinolonet tregojnë interaksion me shumë barëra. Ato helojnë me metale kationike dy valante (Ca, Mg, Al) për shkak të prezencës së grupit keto dhe karboksilik. Në këtë mënyrë formohen komplekse të patretshme të cilat nuk mund të absorbohen. Pacientët duhet të këshillohen që të mos i përdorin kinolonet me antacide, shtesa që përmbajnë minerale ose produkte qumështore. Kinolonet (për shembull, ciprofloksacina) mund të marrin pjesë në interaksion dhe me varfarinën (antikoagulant) për shkak se nënshtrohen në transformimin metabolik me ndërmjetësimin të enzimave të njëjta. Pacientët duhet të këshillohen që të kenë kujdes në shenjat eventuale të gjakderdhjes, si gjakderdhje nga hunda etj. Këto barëra mund të marrin pjesë edhe në interaksionet me teofilinën (bronkodilatator) në nivel të eliminimit nëpërmjet të veshkave që mund ta zmadhojë përqendrimin e teofilinës dhe të shkakton ndikime të pa dashura. Pacientët duhet të përdorin terapinë alternative antibiotike, ndërsa përderisa është e domosdoshme përdorimi i antibiotikut kinolonë, duhet rregullisht të maten përqendrimit e teofilinës.

---

## Hulumtim:

---

### **Aktivtete:**

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antibiotikët kinolone, në format e ndryshme farmaceutike;
  - Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
  - Nëpërmjet diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
  - Nëpërmjet diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
  - Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.
- 

*Tabela 4.10 Antibiotikët kinolone*

<b>Kinolon</b>	<b>Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ Indikacione</b>	<b>Efektet e pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Acidi nalidiksik					
Norfloksacin					
Enoksacin					
Ciprofloksacin					
Ofloksacin					
Levofloksacin					

## Nitrofurane

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional)): nitrofuranet janë derivate të 5-nitro-2-furaldehid. Këtë grup e përbëjnë nitrofurazoni (figura 4.16), furazolidon, nitrofurantoin dhe metronidazol. Efekti antimikrob është prezent vetëm kur grupi nitro është në pozitën 5. Mekanizmi i efektit anti mikrob nuk është i njohur. Nën kushte të caktuara, këto barëra tregojnë efekte mutagjene dhe karcionogjene.

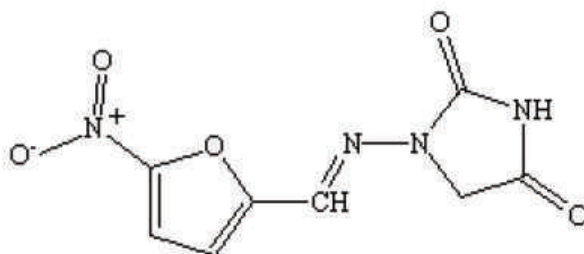


Figura 4.16. Nitrofurantoin

### Detyrë:

- Shënoni indikacionet specifike dhe efektet e pa dashura të antibiotikëve nitrofurane
- Gjatë vizitës në barnatoret ose deri në literaturë përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, mblidhni informacione për antibiotikët nitrofuranike, në forma të ndryshme farmaceutike.

## Metenamina dhe kripërat e tyre

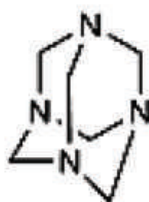


Figura 4.17. Metenamina

Metenamina (metenamin mandelat, metenamin hipurat) (figura 4.17) përdoret si antiseptik urinar.

## Detyrë:

Metenamina është probarë. Përgjigjuni në pyetjet e mëposhtme:

- Cila është forma aktive e probarës?
- Kur lirohet forma aktive?
- Kur lirohet forma aktive?
- Vallë probara përdoret në mënyrë orale?

*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në kiminë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për shkolla të mesme profesionale!*

## Sulfonamide antibakteriale

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional)): njerëzit nuk mund të sintetizojnë acidin folik e cila është prekursor i sintezës së purinave dhe këtë metabolit e marrin nëpërmjet të ushqimit. Përkundër kësaj, shumë nga bakteret mund të formojnë acid folik, e cila është domosdoshme për rritjen dhe zhvillimin e mikroorganizmave, nga acidi *p*-aminobenzoik (PABA) (figura 4.18). Ky proces është qëllim i ndikimit të komponimeve sintetike antimikrobe si sulfonamide dhe trimetoprimi.

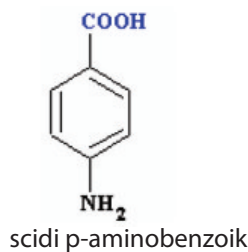
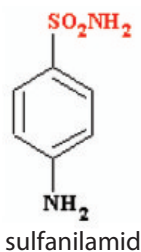


Figura 4.18.

Sulfonamidet ndikojnë ashtu që e inhibojnë sintezën e dihidropteroatit, e cila e ndërmyetëson në sintezën e acidit folik, sepse ndikojnë si analogë struktural të substratit normal PABA. Trimetoprimi e inhibon reduktazën e dihidrofolatit, fazë e ardhshme në biosintezën e acidit folik. Llogaritet se ndikimi i sulfonamideve dhe trimetoprimi është sinergjike, që domethënë kombinacioni është më aktiv nga barërat e veçanta, por në raport të këtij efekti ekzistojnë të dhëna të kundërshtuara. Ekzistojnë të dhëna edhe se përdorimi i njëkohësishëm i dy barërave rezulton me efekt më të shprehura të pa dashura. Rrjedh se përdorimi i kombinacionit duhet me kujdes të vlerësohet në raport të shfrytëzimit dhe përfitimit për pa-

cientin. Prandaj trimetoprimi mund të gjendet edhe si barë e veçantë.

Sipas vetive biofarmaceutike sulfonamidet (figura 4.19) mund të ndahen në tre grupe:

- sulfonamide të cilat absorbohen në mënyrë orale (për efekte sistematike);
- sulfonamide të cilat absorbohen në mënyrë orale (*sulfasalazin* për efekt në klonë);
- sulfonamide lokale (*sulfacetamid* ku përdoret në sy, *mafenid acetat* dhe *argjend sulfadiazin* për infeksionet gjatë djegieve dhe të syrit).

Sipas gjysmë periudhës së eliminimit, gjegjësisht kohëzgjatjes së ndikimit ndahen në sulfonamide me:

- gjysmë periudhë të shkurtër (6-9 orë) - sulfisoksazol dhe sulfametizol;
- gjysmë periudhë e mesme (10-17 orë) – sulfadiazin dhe sulfametoksazol;
- gjysmë periudhë e gjatë (7-9 ditë) – sulfadoksin.

Sipas përbërjes kimike, sulfonamidet mund të ndahen në tre grupe :

- sulfonamide të substituara aniline (sulfanilamid);
- probarëra të cilat lirojnë sulfonamide aktive;
- sulfonamide jo anilinike.

Për ndikim antibakterial me rëndësi të veçantë është grupi amino. Aktiviteti maksimal vërehet kur sulfonamidet kanë pKa ndërmjet 6,6 dhe 7,4.

Spektri i ndikimit të sulfonamideve i përfshin bakteret Gram-negative dhe pozitive, protozoet, infeksionet e shkaktuara nga *P. carinii*, toksoplazmoza dhe infeksione tjera bakteriale. Si rregull, nëse mikrobi është rezistent ndaj një sulfonamidi, ai është rezistent në të gjitha. Dukuria e rezistencës kryesisht paraqitet për shkak të zmadhimit të sintezës së acidit p-aminobenzoik nga ana e baktereve rezistente janë vërejtur varg reaksione hipersenzitive dhe toksike serioze.

---

### **MËSO MË SHUMË!**

Kristaluria është efekt i shpeshtë i padashur, veçanërisht kur përdoren sulfonamidet me tretshmëri të vogël në urinë. Pacientët këshillohen me sulfonamidet që me sulfonamide të merren shumë lëngje, derisa edhe kur përdoren sulfonamidet më të reja, me qëllim që të zmadhohet tretshmëria e tyre në urinë dhe të zvogëlohet potenciali për formimin e kristaleve në kanalet urinare.

Kur përdoren më shumë sulfonamide njëkohësisht, ndikimi antibakterial është shumë e aktivitetit e të gjithë sulfonamideve, por tretshmëria është e pavarur nga prezenca e komponimeve të ngjashme. Prej këtu, me kombinimin e më shumë



sulfonamideve me doza më të vogla mund të sigurohet efekti i përshtatshëm me potencial më të vogël për paraqitjen e kristalorisë.

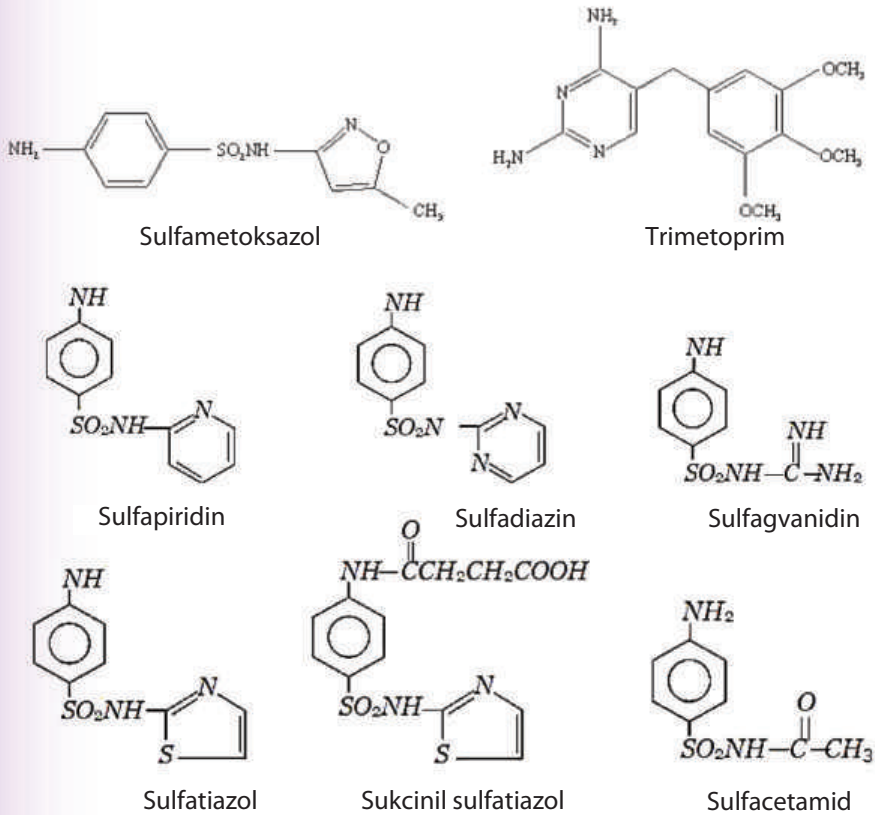


Figura 4.19.

## Sulfone

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): sulfonet kryesisht përdoren në terapinë e infeksioneve malinje dhe infeksionet të shkaktuara nga riketsia. Mekanizmi i veprimit është i ngjashëm me mekanizmin e sulfonamideve, por tregojnë afinitet më të vogël. Në përdorimin klinik është dapsoni (figura 4.20) e cila përdoret për trajtimin e leprës.

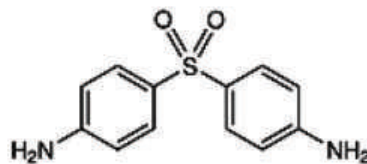


Figura 4.20. Dapson

## Hulumtim:

---

### **Aktivite:**

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për sulfonamidet dhe antibiotikët sulfonamidë, në format e ndryshme farmaceutike;
  - Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
  - Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
  - Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
  - Pasi ta mbarojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.
- 

*Tabela 4.11 Sulfonamide dhe antibiotikët sulfonamidë*

<b>Sulfonamid/ Sulfon</b>	<b>Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ ndikacionet</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Kohëzgjatja e ndikimit / Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Sulfadiazin					
Sulfasalazin					
Sulfasol					
Sulfametoksazol					
Dapson					

## Komponimet antituberkulare

**Përkujtesë:** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): - Shkaktar më i shpeshtë i tuberkulozes është *Mycobacterium tuberculosis* – mikobakterie tipike, përderisa tek pacientët me imunitet të zvogëluar (për shembull, pacientët të sëmurë nga SIDA), tuberkulozë mund të shkaktojë edhe mikobakteriet jotipike. Trajtimi i mikobakterieve është gati i pamundur përderisa përdoren protokolle standarde dhe atë për këto shkaqe: struktura e murit qelizorë është dylllore, që e vështirëson hyrjen e shumë barërave antimikrobe. (Nga këto shkaqe, trajtimi zgjat një kohë më të gjatë);

- për dallim nga të tjerat patogjene, rezistenca te mikobakteriet paraqitet për shkak të mutacioneve në kromozomet, që rezulton me ndryshime të qëllimeve, që kanë lidhje me barërat antimikrobe.

Sot, praktika standarde klinike është që të përdoren dy ose më shumë komponime antituberkuloze të cilat ndikojnë në faza të ndryshme të zhvillimit të bacilit me qëllim që të zmadhohet efikasiteti dhe ta zvogëlojë dukurinë e rezistencës.

Në terapi përdoren komponimet antimikrobe me strukturë kimike të ndryshme. Rëndin e parë të terapisë e përbëjnë rifampin, etambutol, izoniazid dhe pirazinamid, ndërsa i dyti, cikloserin, kanamicin, kapreomicin, etionamid dhe acidi *p*-aminosalicilik (PAS) (figura 4.21). Barëra e parë e zbuluar për trajtimin e mikobakterieve ka qenë streptomocina, inhibitor i sintezës së proteinave. Rifampicina ndikon ashtu që e ndalon formimin e mARN dhe me këtë e pengon sintezën e proteinave. Izonazidi e inhibon formimin e acideve yndyrore në vargje të gjata siç janë prezentë në murin qelizorë të mikobakterieve. Etambutoli e inhibon sintezën e murit qelizorë, ndërsa pirazinamidi, metabolizmin e mikobakterieve. Acidi *p*-aminosalicilik ndikon ashtu që vendoset në metabolizmin e bacilit në vend të *PABA*, ndërsa cikloserina ashtu që e pengon sintezën e proteinave në murin qelizorë. Hulumtimet klinike tregojnë se kur në regjimin e terapisë përdoren barëra të rendit të parë, dukshëm shkurtohet periudha për terapi të suksesshme (prej 2 vjet në 9 muaj).

### MËSO MË SHUMË!

Nga sëmundjet infektive, tuberkulozja është shkak për vdekjen e pacientëve të sëmurë nga SIDA. Tuberkulozja mund të jetë edhe shenjë e hershme për infeksionin me HIV. Me rëndësi vitale është që njerëzit e sëmurë nga SIDA të

jenë të trajtuar me komponime antituberkulare përderisa kanë tuberkulozë aktive. Për pacientët të caktuar, përdorimi i barërave për trajtimin e SIDA dhe tuberkulozes mundet të paraqet problem, nga aspekti i efekteve të pa dashura dhe interaksionet e mundshme. Me rëndësi është terapia të pranohet rregullisht, në të kundërtën mundet shumë shpejtë të krijohet rezistenca.

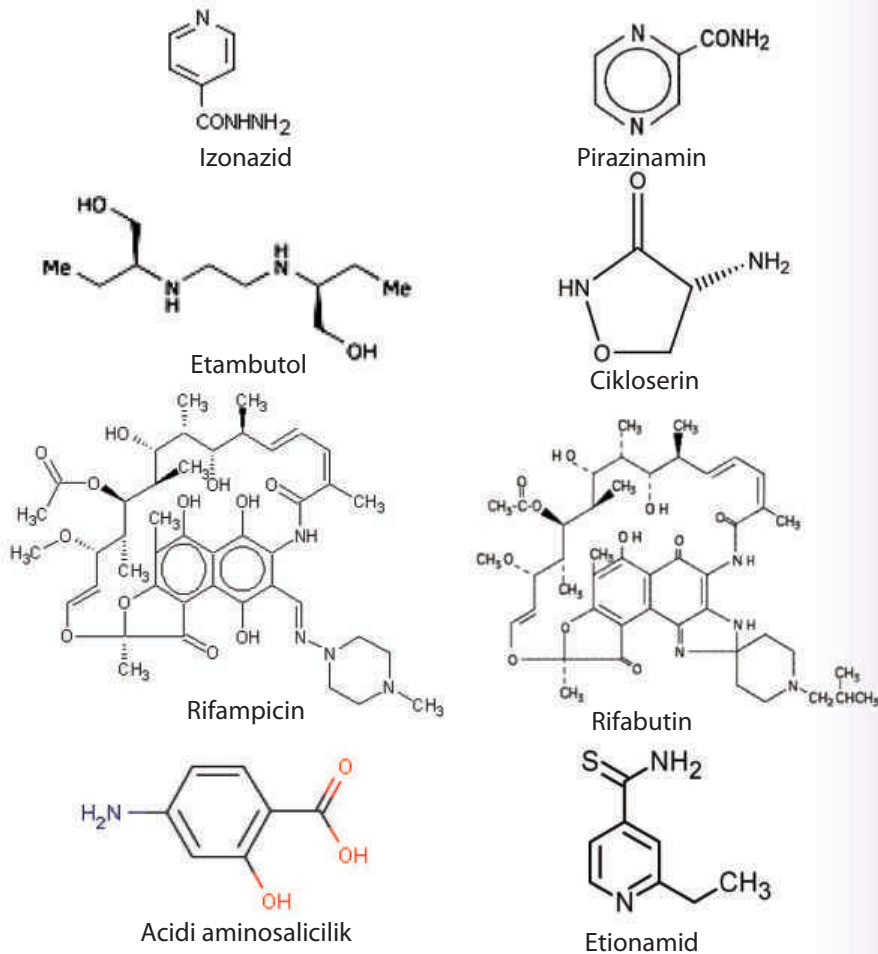


Figura 4.21

### Hulumtim:

#### Aktivite:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë

informacione për komponimet antituberkulare, në format e ndryshme farmaceutike;

- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e antibiotikut që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të antibiotikëve, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabela 4.12** *Komponimet Antituberkulare*

<b>Sulfonamid/ Sulfon</b>	<b>Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ Interaksionet</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Kohëzgjatja e veprimit / Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Izonazid					
Rifampicin					
Rifabitin					
Pirazinamid					
Streptomycin					
Kapreomicin					
Cikloserin					
Etambutol					

## Komponimet antiprotozoike

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): komponimet antiprotozoike janë komponime me strukturë të ndryshme kimike të cilat përdoren për trajtimin e sëmundjeve protozoike: malaria, amebiaza, gardiaza, trihomonijaza, toksoplazmoza, lajshmaniaza dhe si pasojë direkte të virusit të SIDA, infeksionet me *P. carinii* (tabela 4.13).

**Tabela 4.13**      *Komponimet antiprotozoike*

Sëmundje protozoike	Terapia
Amebiaza	Alkaloidët (emetin dhe dihidrometin), derivate të nitroimidazolit (metronidazol dhe hlorokvin), paromomicin, derivat i 8-hidrohinolinit (jodokvinol) dhe komponimet e arsenit (karbazon).
Gardiaza	Metronidazol, mepakrin, jodokvintol dhe kvinakrin
Trihomonaza	Metronidazol
Infektim me <i>P. carinii</i>	Trimetoprim + sulfametoksazol
Toksoplazmoza	Pirimetamin dhe sulfadiazin
Trihomonijaza dhe lajshmanijaza	Komponime të metaleve të rënda (natrium stiboglutarat), derivat i nitrofuranit (nifurtimoks).
Malarjsa	Alkaloid i cinhonës (kinin dhe kinidin dhe analogë të tyre desmetoksi, cinkonin dhe cinhodin), 4-Aminokinolone (klorokin dhe klorokinofosfat, hidroksiklorokin, amodiakin, meflokin) 8-Aminokinolone (primakain) Kombinacione të fiksuara (sulfodioksin plus pirimetamin, proguanil plus atovakvon) Barërat policiklike antimalarike (doksiciklin, halofantrin) Barërat të reja antimalarike (artemisinin, fosmidomicin).

### Hulumtim:

#### Aktivitetet:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për komponimet antiprotozoike, në format e ndryshme farmaceutike;

- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e komponimit antiprotozoik që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të komponimeve antiprotozoike, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
- Njëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabela 4.14** *Komponime antiprotozoike*

<b>Barë</b>	<b>Përbërja</b>	<b>Ndikimi/ Indikacionet</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Metronidazol					
Jodokvinol					
Klorokin					
Meflokin					
Primakin					
Proguanil/ Atokvin					
Atovakvon					
Primetamin/ Sulfadoksin					
Kininë					
Primetamin/ Sulfadoksin					

## Antihelmintikët

**Përkujtesë** ( të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): antihelmintikët janë komponime të cilat kanë afinitet të menjanojnë ose shkatërrojnë llojet e ndryshme të skrajave parazitare nga organizmi. Antihelmintikët janë efikase në terapinë e skrajave valore (oksiuri), parazitë rrethorë (askaris), skraja pllakore (tenija, ekinokoke), skrrajat në formë të kukut (ankilostmijaza, nekatorijaza), skraja shistozome, mikrofilarie dhe parazitë të *Loa loa*, larva të qenit ose maces (larva migrans). Ato janë me rëndësi të veçantë për mjekësin tropike humane dhe për mjekësi veterinare. Të gjitha antihelmintikët i shkatërrojnë skrrajat ashtu që i urtësojnë deri në vdekje ose i paralizojnë me çka i lehtësojnë eliminimin e tyre.

Për trajtimin e parazitëve përdoren disa grupe të kimikaleve: fenol dhe derivate të fenolit, piperazinë dhe komponime të ngjashme (figura 4.22), komponimet që paraqiten për trajtimin e malaries, komponime të ndryshme heterociklike. Antihelmintikët bashkëkohorë janë derivate të benzimidazolit (albendazol, mebendazol, tiabendazol (figura 4.22), agonistët nikotinic (imidazotiole dhe tetrahidropiramide-pirantel (figura 4.22), laktone makrolitike (ivermektin) dhe derivate të amino acetonitrilit.

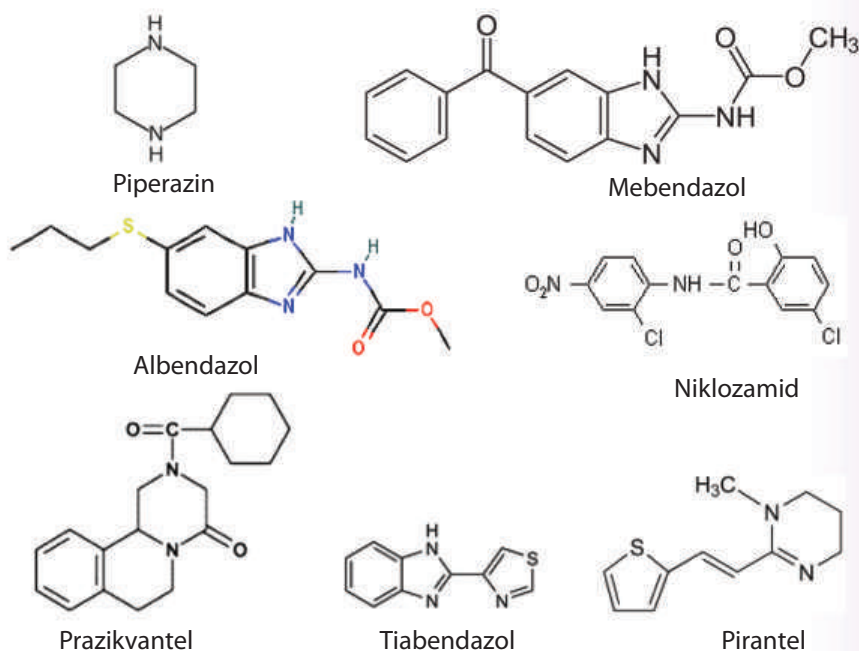


Figura 4.22



## Skabicidet dhe pedikulocitet

---

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesionale): kabicidet janë komponime të cilat përdoren për kontrollin e mikroorganizmit *Sarcoptes scabies* e cila zhvillohet gjatë higjienës së dobët personale. Pedikulocitet (komponimet antipedikulare) përdoren që ti mënjanojnë morat nga koka dhe nga trupi. Skabicidet dhe pedikulocitet ideale dhe duhet t'i shkatërrojnë parazitet e vjetra dhe ti shkatërrojnë vezët e tyre.

---

Si skabicide dhe pedikulocite përdoren: benzil benzoat, lindan, krotamiton dhe permetrin. Të gjitha substanca janë të patretshme në ujë, ndërsa të tretshme në tretës organik. Përdoren në formë lokale si pomada, losione ose shampun.

### Hulumtim:

---

#### **Aktivitetet:**

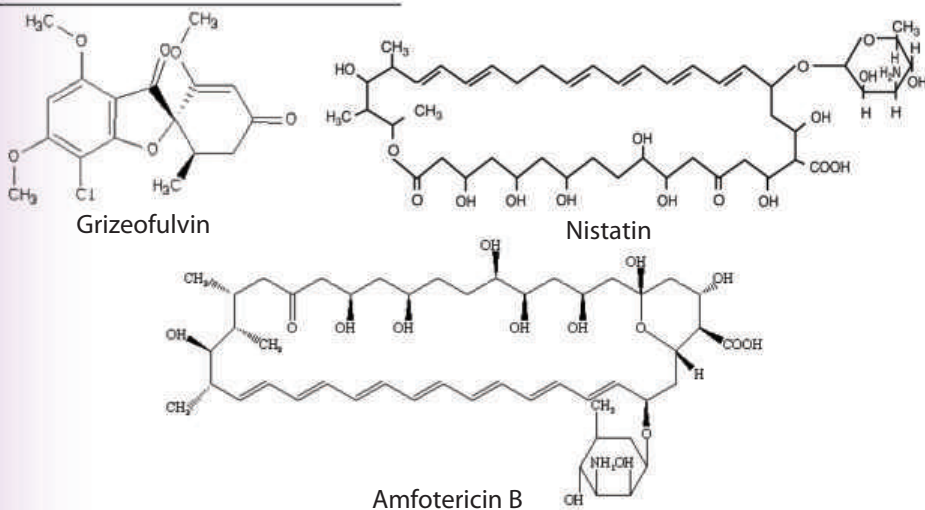
- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për antihelmintikët, komponimet skabicide dhe pedikulocite, në format e ndryshme farmaceutike;
  - Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e këtyre komponimeve që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
  - Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të barërave, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
  - Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
  - Pasi ta mbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.
-



## Komponime antifungjiale

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional): Infeksionet mikotike klasifikohen në infeksione sipërfaqësore dhe mukoza thellë të vendosura. Më të shpeshta janë mikoza sipërfaqësore dhe shpesh i shkakton relativisht grup homogen i mikozeve – dermatofite (dermatofitoza). Efekte të ngjashme shkakton edhe *Candida albicans*. Mikoza thellë të pozicionuara sistematike kanë prejardhje heterogjene. Shkaktarë të saprofitëve me aftësi të adaptohen në individin. Sporet mikotike inhalohen në mushkëritë e bardha ku zhvillohen simptome të ngjashme me ftohjen. Në raste të caktuara infeksioni mund të përparojë deri në dëmtime serioze të indeve dhe organeve deri në vdekje.

### Barërat antifungjiale (poliene)



### Barërat antifungjiale (azole)

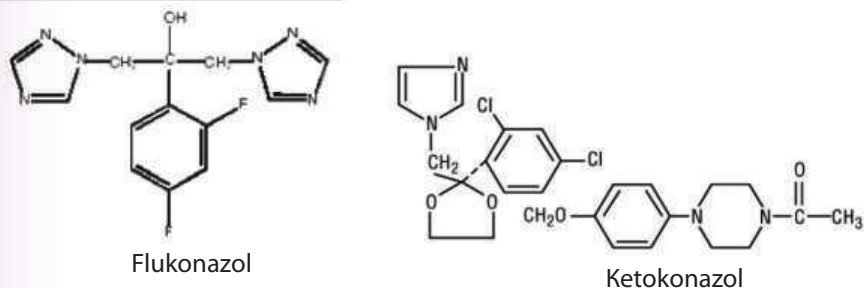


Figura 4.23.

Si fungicide për trajtimin e infeksioneve mikotike lokale, sipërfaqësore përdoren: acidi propionik, propionat zinku, kaprilat natriumi, kaprilat zinku, triacetin, acidi salicilik, rezorcinol, acidi benzoik, fenol

dhe derivatet e fenolit, poliene (nistatin (figura 4.23). Infeksionet mikotike sistematike trajtohen me komponimet nukleozide antifungiale (flucitozin, vetë ose në kombinim me amfotericin B), antibiotikët antifungial (poliene -amfotericin B, grizeofulvin (figura 4.23), alilamine (terbinafin, naftifin), komponimet azole (flukonazol, ketokonazol, itakonazol etj (figura 4.23).

## Hulumtim:

### Aktivitetet:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatores ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për komponimet antifungiale, në format e ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e këtyre komponimeve që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të barërave, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
- Nëpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta mbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

*Tabela 4.16   Komponimet antifungiale*

Komponim	Përbërja /grupi	Ndikimi	Efekte të pa dashura	Dozimi	Barëra të gatshme
Flucitozin					
Amfotericin					

<b>Komponim</b>	<b>Përbërja /grupi</b>	<b>Ndikimi</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Flukonazol					
Ketonazol					
Itrakonazol					
Mikonazol					
Vorikonazol					
Grizeofluvin					
Terbinafin					
Klotrimazol					
Ekonazol					

## Komponimet antiviruse

**Përkujtesë** (të shihet në librin e kimisë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitamin e IV për arsim të mesëm profesionale): shumica e infeksioneve virusale kalojnë spontanisht te pacientët me imunitet të mirë. Për pacientët me imunitet të zvogëluar prezenë janë një numër i madh i trajtimeve specifike farmakologjike. Zbulimi i terapisë antivirale është detyrë e vështirë sepse viruset rriten vetëm në inde të gjalla dhe rritja dhe zhvillimi i tyre nuk mundet plotësisht ta emitojë në kulturat sintetike. Vështirësi shkakton fakti që, kundër baktereve, kanë morfologji dhe biokimi të thjeshtë dhe me këtë numër i vogël i qëllimeve potenciale për sulm nga ana e hemoterapeutikët.

Homoterapeutikët janë të nevojshme për viruset të cilat shkaktojnë infeksione të vështira ose kronike si herpes të viruseve (në lëkurë, membrana mukoze, gjenitalet, sytë), varicela zoster (lija), virusi imunodeficient human (HIV), citomegalocirus (CMB), viruset e hepatitis B, viruset e influencës lloji A dhe B, të encefalitit etj. Si edhe te antibiotikët, për viruse specifike përdoren komponime antiviruse specifike.

Mjetet antivirale ndikojnë ashtu që ose e inhibojnë penetracionin në qelizat e individit (ndikim profilaktik) ose e inhibojnë replikacionin e ADN dhe ARN të qelizës virusale, e ndalojnë ADN nga virusi që të inkorporohet në kromozomin e individit ose e ndalojnë formimin e enzimave të virusit të cilat janë të domosdoshme për pjekjen e tij dhe propagimin (ndikim terapeutik).

Shumica e infeksioneve virusale ndalohen me imunitet *imuniteti artificialisht i arrirë aktiv me vaksina*. Vaksinat duhet të jenë mjaftë antigjene që ta shkaktojnë përgjigjen efektive të antitrupeve, të mos e shkaktojnë sëmundjen që duhet ta pengojnë, të mos i manifestojnë reaksionet toksike dhe ideale, të sigurojnë imunizacion të gjatë me doza minimale dhe shpeshtësi të përdorimit (të shikohet kapitulli 6: Vaksinat dhe serumet).

*Hemoprofilaksa* është alternativë e imunizacionit aktiv për pengimin e infeksioneve virusale. Vetitë hemiprofilaktike ndikojnë në fazën e hershme nga infeksionet virusale dhe e pengojnë ndërhyrjen në qelizat e individit. Barërat më të suksesshme të cilat ndikojnë dhe në mënyrë profilaktike dhe terapeutike janë amantadin dhe rimantadin. Interferonet (IFN) janë po ashtu kryesisht me afinitet të lartë të citokineve të cilat posedojnë efekt antivirale. Ato sintetizohen nga ana e qelizave të infektuara dhe nxisin formimin e të a.sh.q qelizat natyrale vdekjeprurëse të cilat i shkatërrojnë në

mënyrë initiale qelizat e infektuara. Ekzistojnë tre grupe të interferoneve humane me efekt të rëndësishëm antivirual: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  dhe IFN- $\gamma$ .

Në *qëllimet terapeutike* përdoren këto grupe barërash (figura 4.24):

1. Nukleozidet antimetabolite
  - Inhibitorët e ADNI polimerazës: indoksuridin, treifluridin, vidarabin, aciklovir, valaciklovir, ganciklovir, famciklovir, penciklovir, foskarnet etj;
  - Inhibitorët e transkriptazës reverse: zidovulin, didanozin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, abakavir, tenofovir dizoproksil;
  - Nukleozidet tjera antimetabolite: ribavirin;
2. Inhibitorët jonukleozidë të transkriptazës reverse: nevirapin, delaviridin, efavirenc;
3. Inhibitorët e HIV proteazës: sakvinavir, indinavir, ritonavir, meprenavir, nelfinavir;
4. Inhibitorët e neuroamidazës: zanamavir dhe oseltamavir.

### **Detyrë:**

---

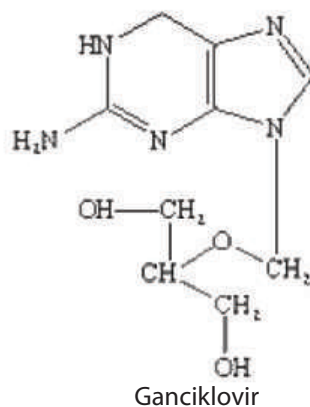
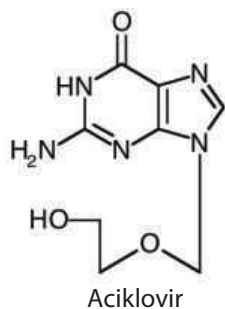
Duke e përdorur literaturën përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari juaj, diskutoni për:

- qëllimet e terapisë së kombinuar për trajtimin e virusit HIV;
- kombinacione më të shpeshta të barërave antiviruse;
- përparësitë potenciale dhe mungesat e terapisë përkatëse të kombinuar.

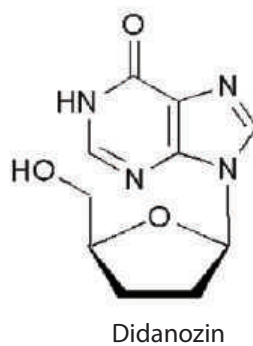
*Vërejtje: informacionet e nevojshme janë të përmbajtura edhe në kiminë farmaceutike, lëndë e rregullt për vitin e IV për arsim të mesëm profesional!*

---

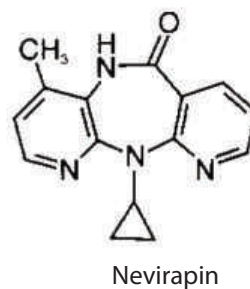
## Inhibitorët e ADN polimerazës



## Inhibitorët e transkriptazës reverse

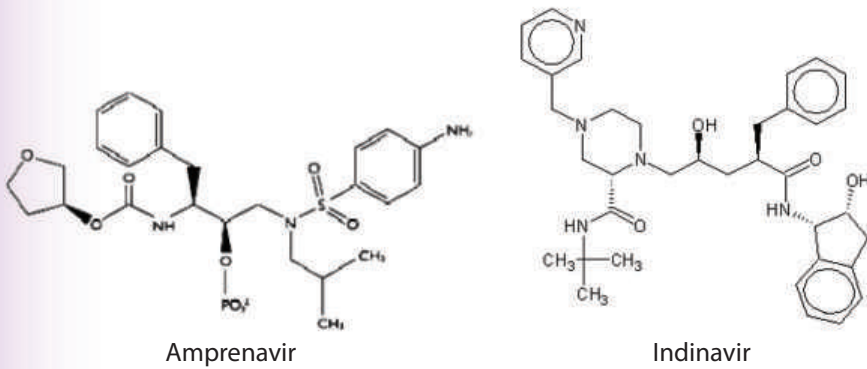


## Inhibitorët jonukleozidë të transkriptazës reverse





## Inhibitorët e HIV proteazës



## Inhibitorët e neuroamidazës

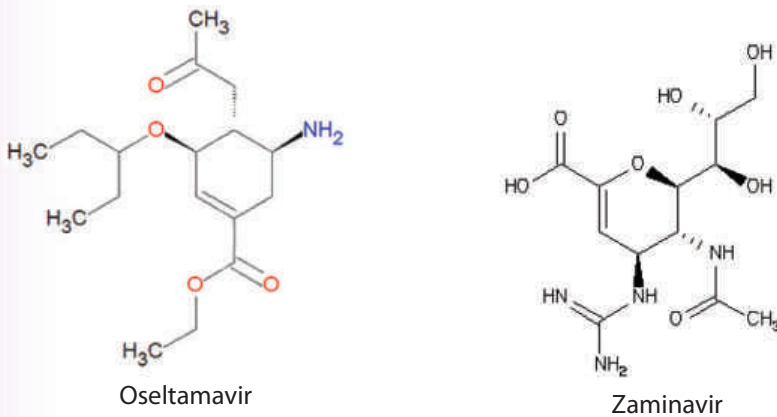
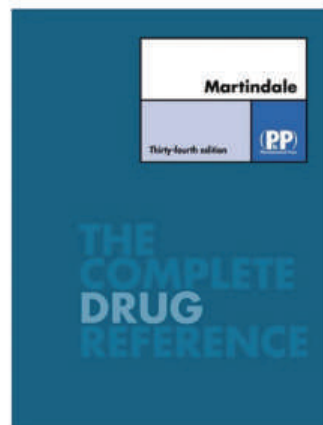


Figura 4.24

## Hulumtim:

### Aktivtete:

- Çdo nxënës, gjatë vizitës së barnatorës ose nga literatura përkatëse në të cilën e udhëzon arsimtari, duhet të mbledhë informacione për komponimet antiviruse, në format e ndryshme farmaceutike;
- Nxënësi duhet ta shpjegojë rolin e këtyre komponimeve që është në përbërje të këtyre formave farmaceutike;

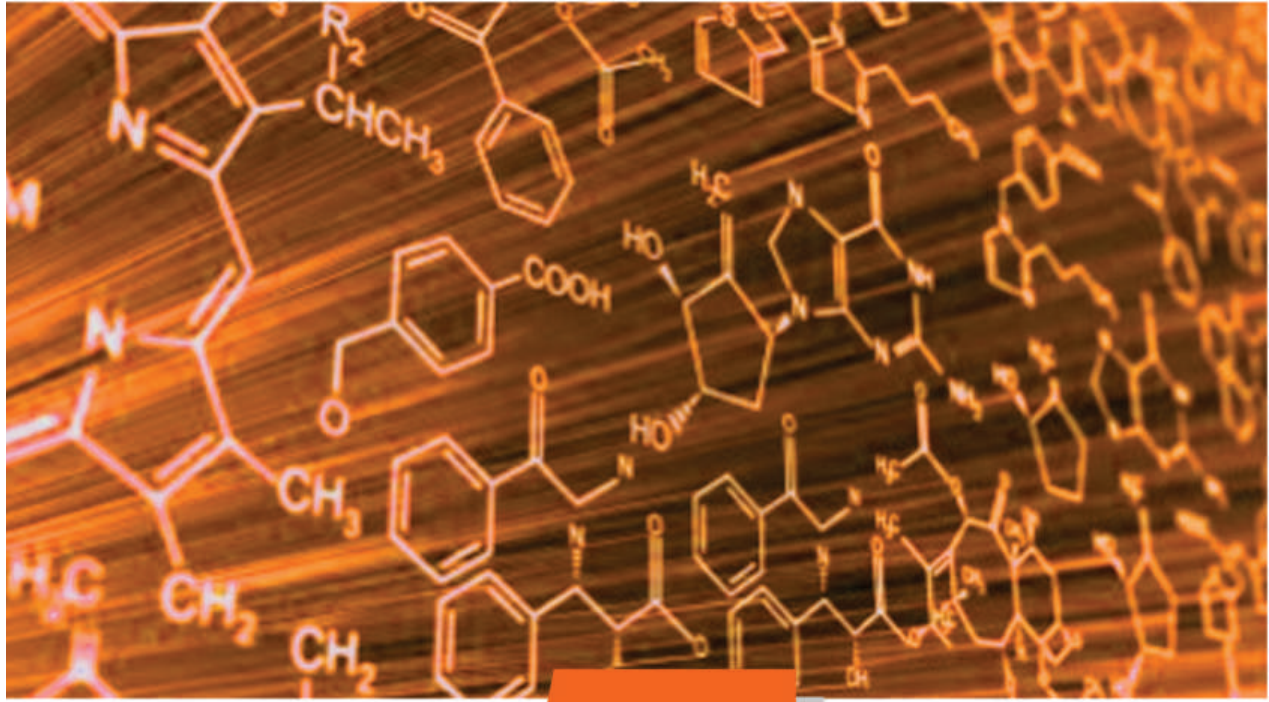


- NËpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim ndërmjet ndikimit të barërave, në varshmëri nga struktura kimike dhe forma farmaceutike
- NËpërmjet të diskutimit duhet të bëhet krahasim i efekteve të pa dashura të preparateve;
- Pasi ta zbatojë hulumtimin nxënësi duhet ta mbushë tabelën.

**Tabela 4.17** *Komponimet antiviruse*

<b>Komponimi</b>	<b>Përbërje /grupi</b>	<b>Ndikimi</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Aciklovir					
Famciklovir					
Valaciklovir					
Penciklovir					
Abakavir					
Didanozin					
Lamivudin					
Stavudin					
Tenofovir					
Zalcitabin					
Zidovudin					
Amprenavir					
Indinavir					

<b>Komponimi</b>	<b>Përbërje /grupi</b>	<b>Ndikimi</b>	<b>Efekte të pa dashura</b>	<b>Dozimi</b>	<b>Barëra të gatshme</b>
Lopinavir					
Ritonavir					
Nelfinavir					
Sakvinavir					
Efavirenc					
Nevirapin					
Cidofovir					
Ganciklovir					
Foskarnet					
Valganciklonavir					
Amantadin					
Zanamivir					
Oseltamivir					
Palivizimab					
Zalcitabin					
Ribavirin					



# 5

**MJETE KONTRASTE DHE  
RADIOFARMACEUTIKËT  
NË TERAPINË  
DIJAGNOSTIKE**

# MJETE KONTRASTE DHE RADIOFARMACEUTIKËT NË TERAPINË DIJAGNOSTIKE

## Mjetet kontraste

Incizimet diagnostike përfshijnë grup të teknikave të cilat përdoren për diagnostifikimin dhe trajtimin e sëmundjeve të ndryshme. Në këto teknika shpesh përdoren mjete kontraste. Teknikat për incizime mjekësore paraqesin risk më të vogël për pacientët nga vizuelizimi direkt kirurgjik. Fillimi i radiologjisë mjekësore lidhet për zbulimin e rrezatimit të rëntgenit ose X – rrezeve, të cilët në vitin 1895 e ka përshkruar Vilhem Konard Röntgen. Radiologjia e sotme në qëllimet diagnostike përveç se rrezatimit të rëntgenit, përdor edhe ultratingullin, radiovalë dhe radioizotope. Metodot të cilat përdoren në radiologjinë diagnostike janë:

- Incizime të Rëntgenit (RTG incizime )
- Kontroll ultratingullore (UZ)
- Tomografia kompjuteristike (CT)
- Rezonanca magnetike (MR) dhe spektroskopija (MRS)

Në diagnostikën-rogenore struktura anatomike ose procesi patologjik mund të paraqitet në formë të hijes-kontrast pozitiv ose me transparencë- kontrast negativ. Që të mund të vërehen, strukturat anatomike ose ndryshimet patologjike duhet të japin hije më të ndritshme ose më të errët nga rrethina e tyre e drejtpërdrejtë, gjegjësisht duhet të jenë kontraste. Kontrasti në radiologji paraqet dallim në dendësinë optike, gjegjësisht në shkallën e nxirjes së dy sipërfaqeve fqinje të filmit të ndritur dhe të përpunuar.

Te trupi i njeriut normal të radiogramit dallojmë katër intensitete fiziologjike të dendësisë:

- Hije dendësisë së ajrit (transparenca)
- Hije e dendësisë së indit yndyrorë
- Hije e dendësisë së indeve të buta

- Hije e dendësisë së indit eshtërorë

Intensiteti jo fiziologjik të dendësisë është hije e intensitetit të metalit.

Përderisa në trupin e njeriut ndërmjet organeve fqinje ka kontrast natyral, paraqitja e tyre është e mundshme vetëm me përdorimin e mjeteve kontraste. Mjetet kontraste janë komponime të cilat mundësojnë fitimin e fotos së rëntgenit të organeve të hulumtuara. Ato i absorbojnë rrezet e rëntgenit më shumë ose më pak nga indet trupore dhe organet. Në vitin 1897 ka qenë i përdorur nitrat bismuti për hulumtimin e peristaltikës së zorrëve, por së shpejti është lëshuar nga përdorimi sepse është i helmueshëm. Mandej janë përdorur sulfure dhe okside të metaleve të rënda në qëllime diagnostike. Megjithatë, të gjitha këto komponime kanë qenë të zëvendësuar me sulfat bariumi që është vështirë i tretshëm. Komponimet organike të jodit pas përdorimit më të gjatë tregojnë reaksione alergjike dhe anafilaktike. Megjithatë, përparësia e tyre është në atë se janë të tretshme në ujë dhe mund të përdoren në mënyrë orale dhe intravenoze.

Në radiologji përdoren dy grupe të mjeteve kryesore kontraste:

- **Mjete pozitive kontraste** të cilat e zmadhojnë dendësinë e indit gjegjësisht kanë dendësi më të madhe nga indet në afërsi dhe i absorbojnë rrezet e rëntgenit më shumë nga indet e caktuara ose organe dhe të radiogramit prezantohen si hijezim (preparate bariumike dhe jodure). Preparatet të ngjashëm të vajit sot janë të hedhur nga përdorimi përveç në intervencat siç është embolizim. Mjetet kontrastet pozitive mund të jenë të tretshme dhe të patretshme.
  - **Mjetet kontraste pozitive të patretshme** përdoren për vizualizimin e sistemit digjestiv – **sulfat bariumi**.
  - **Mjetet kontraste pozitive të tretshme** janë komponime të cilat përmbajnë **jod**. Të gjithë mjetet kontraste të cilat janë të tretshme në ujë janë derivate të triodobenzenit (unaza e benzenit në të cilin janë fiksuar tre atome të jodit).
- **Mjetet negative kontraste** të cilat kanë dendësi më të vogël nga indet përreth gjegjësisht i absorbon rrezet e rëntgenit më dobët nga indet e caktuara ose organe edhe tek radiogramit shihen si vende të tejdukshme ose transparencës (ajër, gazra, oksigjen, dyoksid karboni, heliumi, ksenoni). Sot, këto mjete, në përdorimin e rregullt përdoren vetëm në diagnostikën e

traktit digjestiv (për shembull ajri për vizuelizimin e zorrës së trashë).

Mjetet kontraste përdoren në organet e brendshme në mënyrë të ndryshme, si për shembull, në traktin digjestiv, sistemi kardiovaskular, rrugët trakejobronkijale, trakti biliar, trakti urogjenital, retroperitoneum, medijastinumi dhe në kanalet patologjike (fistula). Prej këtu, nga aspekti mjekësorë mjetet kontraste ndahen në diagnostika për:

- Sistemin digjestiv (gastroenterografia)
- Tëmthi dhe rrugët tëmthore (holecistografia dhe holangiografia)
- Rrugët veshkore dhe urinare (pielografia dhe urografia)
- Enët e gjakut (agiografija)
  - o Arteriet (arteriografia)
  - o Venat (flebografia)
- Nyjet (artrografia)
- Boshti kurrizorë (melografia)
- Bronket (bronkografia)
- Uterusi dhe kanalet vezore (histero – salpingografija)
- Fistula (fistulografija)

Mjetet kontraste të cilat përdoren në radiologji, përdoren edhe në tomografinë kompjuterike. Rezonanca magnetike përdor mjete të ndryshme me veti të ndryshme. Për rezonancë magnetike përdoren mjete kontraste të cilat përmbajnë jone të gadoliniumit, metal i rëndë, shumë toksik që në këto komponime nuk ka ndikim të dëmshëm.

## Veti fiziko-kimike të mjeteve kontraste

**Osmolaliteti (tonizimi)** – kjo veti është e caktuar nga numri i thërmijave në njësi vëllimi nga tretja. Tretja mund të jetë izotonik, hipertonic dhe hipotonik në raport të plazmës së gjakut të njeriut. Mjetet kontraste të cilët janë të tretshme në ujë mund të jenë hipotonike (hipoosmolare) dhe hipertontike (hiperosmolare). **Tretjet hipoosmolare** i përmbajnë këto përparësi:

- Nuk shkaktojnë dhimbje lokale gjatë injektimit në arteriet;
- Nuk shkaktojnë ndryshime hemodinamike dhe EKG ndryshime gjatë hulumtimit të zemrës dhe mushkëritë e bardha;
- Mund të jepen në më shumë doza në raport të mjeteve kontraste hiperosmolare.

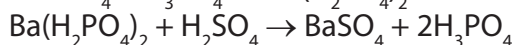
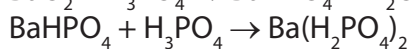
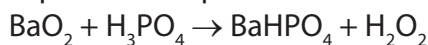
**Viskoziteti** – kjo veti varet nga fërkimi i brendshëm ndërmjet thërmijave të lëngut. Viskozitet të madh kanë vajrat, shurupet, mjalti dhe ngjashëm. Lëngjet me viskozitet të vogël janë uji, alkooli. Sa më i madh është viskoziteti i mjeteve kontraste, kjo më dobët rrjedh nëpër gjilpërë, veçanërisht përzihet me lëngje tjera, shkakton iritacion lokal në inde.

Sot kryesisht përdoren preparate të cilat kanë viskozitet më të vogël dhe japin efekte të pa dashura të rralla dhe reaksione alergjike. Efektet e pa dashura ndahen në të buta (përzierje, vjellje, kruarja e lëkurës, paraqitja e puçrrave dhe dhimbje në duar); të mesme (urtikaria, edem na fytyrë, hipotenzia, bronkospazëm) dhe të rënda (shok, edem në larinksin, konvulzione, ndalje respiratore dhe kardiale).

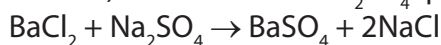
## Sulfat bariumi (barit) - Barii sulfas BaSO<sub>4</sub>

### **Përfitimi:**

BaSO<sub>4</sub> fitohet me pastrimin e baritit natyrorë ose nga kripërat e tretshme të bariumit dhe precipitimit me H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ky veprim përdoret edhe për përfitimin e peroksidit të hidrogjenit.

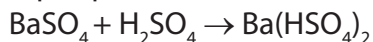


Fitohet edhe me precipitimin e tretjes së nxehtë të BaCl<sub>2</sub> (dobët aciduar me HCl) me tretësirën e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> që vlon, ose me H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> të holluar.



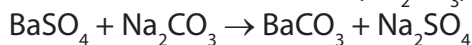
### **Vetitë:**

Sulfat bariumi është i bardhë, pluhur vëllimorë i imët, pa erë dhe shije, nuk tretet në ujë, alkool, acide dhe baza, tretet vetëm në H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Të përqendruar.

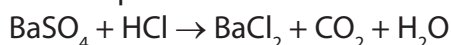


### **Vërtetimi:**

Për shkak se në pyetje është komponimi vështirë i tretshëm së pari shkrihet në karbonate alkale (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)



Karbonati i fitua tretet në HCl dhe vërtetohet joni i bariumit. Në tretje mbetet sulfati që vërtetohet me hidroksid bariumin ku fitohen sulfat bariumi i patretshëm





## **Përdorimi:**

Sulfati i bariumit përdoret si mjet kontrast në rëntgenologji, për vizualizimin e gjithë traktit gastrointestinal. Përdoret në formë të suspencionit ujorë. Merret në mënyrë parenterale, në sasi më të mëdha, ose rektale si klizmë për hulumtim kontrast të zorrës së trashë. Në suspencionin shpesh edhe shtohen mjete për korigjimin e shijes, më së shpeshti sheqer, masë çokollate etj. Sulfat bariumi është mjet kontrastë i përshtatshëm sepse mundëson absorpcioni i mirë i rrezatimit të rëntgenit. Nuk absorbohet në traktin digjektiv dhe nuk ka ndikime sistematike. Sulfat bariumi nuk ndikon në peristaltikën e lukthit dhe zorrëve. Lukthi e lëshon pas 30 minuta deri në dy orë, ndërsa në kolonë paraqiten pas 3 deri 4 orë nga përdorimi peroral. Për shkak se sulfat bariumi është jo i tretshëm në ujë, kimikisht është shumë stabil dhe për organizmin njerëzorë nuk është i dëmshëm. Sidoqoftë sulfat bariumi i nënshtrohet shumë kërkimeve të rrepta farmakopeje në raport të pastërtisë sepse në veprimin e fitimit mund të jetë i pa pastër në tretjen dhe kripërat bariumike të cilat janë të helmueshme dhe në doza miligramore.

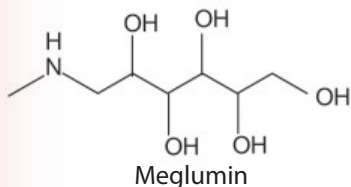
## **Mjete radiokontraste të cilat përmbajnë jod**

Jodi i bllokun X rrezet. Indet me mjet kontrast të akumuluar e cila përmban jod duken të bardha në incizimin rendgenorë që e jep dallimin e nevojshëm ndërmjet organit të hulumtuar dhe indit tjetër dhe ndihmon në zbulimin e gjendjeve specifike patologjike.

## **Derivate të acidit triodobenzoik**

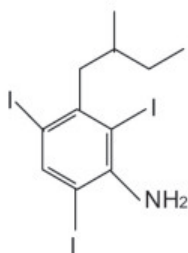
### **Natrium amidotrizotat**

Përdoret për vizuelizimin e veshkave dhe rrugët urinare, në kombinim me meglumin.



## Acidi Jopanoik

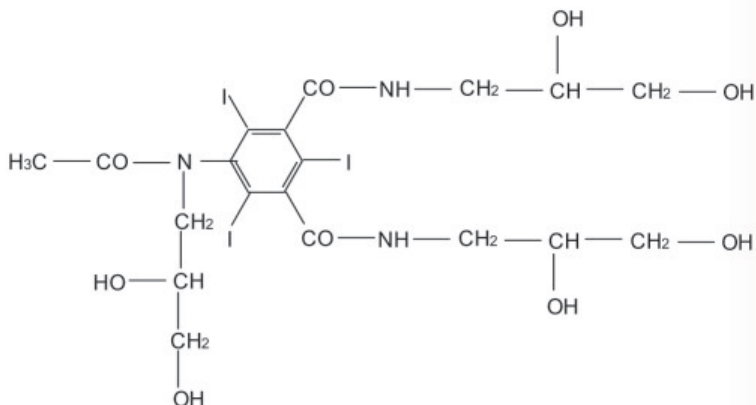
Substanca antihipertiroide dhe diagnostike. Përdoret si mjet radiokontrast gjatë holecistografisë. Merret në mënyrë perorale para hulumtimit radiografik të tëmthit dhe rrugët tëmthore, por mund të përdoret edhe gjatë hulumtimit të organeve tjera. Mirë re absorbohet nga sistemi digjektiv. Hulumtimi kryhet 12 orë pas marrjes së mjetit kontrast.



Acidi Jopanoik

## Joheksol

**Joheksol** përdoret si mjet kontrast për angiografi, urografi, tomografi e kompjuterizuar, mielografi, artrografi, histerosalpingografi. Gjatë përdorimit të jo heksolit, edhe pse rrallë, sidoqoftë mund të krijohen ndikime të pa dashura tipike për preparatet jodure. Reaksionet më të buta më së shpeshti manifestohen në lloj të ndjenjës së përgjithshme të nxehtësisë dhe shije metalike në gojë. Shtrëngimet e stomakut dhe dhimbjet, paraqitja e përzierjes dhe vjelljes janë shumë të rralla. Reaksionet e ndjeshmërisë janë të rralla dhe zakonisht janë në lloj të shtrëngimeve (dispnea) respiratore të buta ose ndryshime në lëkurë. Manifestimet e vështira janë shumë të rralla.



Johejsol

## Aktivite:

---

- Arsimtari i përcakton grupet e nxënësve të cilët do të bëjnë shqyrtim të preparateve kontraste të përmbajtura në farmakopenë Evropiane dhe doracakut farmoterapeutik;
  - Pas shqyrtimit të kryer, nxënësit të dhënat i shënojnë në tabelën e mëposhtme.
- 

Mjet kontrast	Përdorimi

## Radiofarmaceutikët

Fenomeni i radioaktivitetit është zbuluar nga shkencëtari Bekereel në vitin 1896. Në vitin 1899, Pjer dhe Marija Kiri e kanë fituar radioelementin natyral radium. Ky element në fillim të shek. të njëzetë është sjellë në terapinë e sëmundjeve maligne. Me zbulimin e fisionit nuklear në vitin 1938, është mundësuar prodhimi i radionuklideve në reaktorët nuklear dhe është hapur mundësia për përdorimin e tyre në mjekësi dhe në biologji.



*Radioaktiviteti është proces spontan* në të cilën bërthama atomike transformohet në bërthamë tjetër më stabile, mandej duke emituar një ose më shumë thërmija ose valë elektromagnetike. Madhësia fizike e radioaktivitetit më herët është shprehur në kiri (Ci), ose në njësi të nxjerra: mCi,  $\mu$ Ci, nCi. Në SI radioaktiviteti shprehet në njësi bekerel (Bq), e cila paraqet një zbërthim radioaktiv të bërthamës në sekondë.

*Nuklidi është lloj atomi që karakterizohet me numër të caktuar të protoneve dhe neutroneve në bërthamën e tyre* (numri atomik dhe i masës) dhe me nivel përkatës të energjisë nukleare.

*Izotope paraqesin nuklide të elementit të njëjtë që ka numër atomik të njëjtë* (numër të barabartë të protoneve në bërthamën atomike), ndërsa numër të masës së ndryshme (numër të ndryshëm të neutroneve).

*Radionuklidet janë nuklide që janë radioaktive dhe munden spontanisht të transformohen në nuklide tjera* (pa ndikim të faktorëve të jashtëm), ku emitojnë rrezatim dhe kalojnë në atome të tjera të elementit stabil ose jo stabil. Reaksioni nuklear mund të ndodhë me bombardimin e bërthamës stabile me thërmija me energji të lartë, ose me zbërthimin të bërthamave jo stabile. Bërthamat radioaktive kanë tepriçë të energjisë së brendshme dhe bëhen stabile me emetimin e energjisë në formë të thërmijave dhe rrezatim elektromagnetik. Forca e të përshkuemit të emisionit radioaktiv ndryshon dhe varet nga natyra e tyre dhe energjia. Sa është më e madhe dendësia e materialit, aq arritja e  $\alpha$  dhe  $\beta$ -thërmijave është më e shkurtër, ndërsa më e madhe është dobësimi i  $\gamma$ -rrezeve .

Zbërthimi i radionuklidit është proces gjatë së cilës nuk mundet të thuhet se cili atom ose grup atome do të zbërthehet në kohë specifike. Mund të flitet vetëm për numrin mesatar të radionuklideve të cilat zbërthehen në kohë të caktuar. Kjo e jep shpejtësinë e dezintegrimit të radionuklidit. Numri i dezintegrimeve në njësi të kohës (shpejtësia

e dezintegrit) është proporcional me numrin e përgjithshëm të atomeve radioaktive prezentë në këtë kohë. Në aspektin matematikor,

$$-dN/dt = \lambda N$$

ku,  $N$  – është numri i atomeve radioaktive, ndërsa  $\lambda$  është konstanta e shpejtësisë së zbërthimit.

Shpejtësia e dezintegrit (zbërthim) -  $dN/dt$  thjeshtë quhet aktivitet i radionuklidit dhe shënohet me  $A$ . Prej këtu,

$$A = \lambda N$$

Çdo radionuklid karakterizohet me gjysmë-periudhë, që paraqet kohë për të cilën aktiviteti i tij zvogëlohet për një të dytat. Zakonisht, shënohet me  $t_{1/2}$  dhe është specifike për radionuklid të dhënë. Gjysmë-periudha dhe konstanta e zbërthimit të radionuklidit janë të lidhura:

$$\lambda = 0.693/t_{1/2}$$

Koha e gjysmë zbërthimit matet me detektorë përkatës, siç është dhomëza jonizuese, numëruesi i Gajger-Milerit ose me numërues special.

Mjet themelorë për fitimin e radionuklideve dhe reaktorit nuklear, ndërsa lloji i veçantë është fitimi nga gjeneratorët. Gjeneratori i radionuklidit paraqet sistem radiofarmaceutik që përmban radionuklid, nga i cili me zbërthim radioaktiv lirohet radionuklidi tjetër. Radionuklidi i liruar veçohet me eluim ose me metodë tjetër dhe përdoret për pregaditjen e preparateve radiofarmaceutike.

### **Çka është radiofarmaceutik, preparat radiofarmaceutik?**

*Radiofarmaceutiku është mjet radioaktiv që përdoret për diagnozën dhe trajtimin e sëmundjeve humane.*

*Preparati radiofarmaceutik është produkt që përmban një ose më shumë radionuklide, të lidhura për komponentë jo radioaktive me afinitet specifik kah indi ose organi përkatës.*

Në mjekësinë nukleare përqindje më të madhe nga radiofarmaceutikët që përdoren për qëllime diagnostike, e më pak për qëllime terapeutike. Zakonisht, nuk tregojnë efekte farmakologjike, sepse përdoren në sasi shumë të vogla.

Radiofarmaceutik mund të jetë:

- Element (për shembull të,  $^{133}\text{Xe}$ )
- Komponim (për shembull,  $^{131}\text{I}$ -proteine jodure,  $^{99}\text{Tc}$  –komponime të shënuara )

Duhet të bëhet dallim ndërmjet *radiokemikalet* dhe *radiofarmaceutikët*. Të parat nuk janë të përshtatshme për përdorim human

sepse nuk i plotësojnë kërkesat të caktuara, si për shembull kërkesat për sterilitet dhe apirogjenitet.

Radiofarmaceutiku ka dy komponenta:

- Radionuklid
- Farmaceutik

Përdorimi i radiofarmaceutikët është shprehje e karakteristika-ve të dy komponentëve. Zgjedhja e farmaceutikut bëhet në bazë të distribuimit të tij dhe lokacionit në organ të caktuar ose ind ose në bazë të ndikimit të tij biologjik. Farmaceutiku lidhet me radionuklid përkatës dhe gjatë përdorimit në organizëm vjen deri në rrezatim që detektohet me detektor të rrezatimit. Në bazë të këtij rrezatimi përcaktohet struktura morfologjike ose funksioni fiziologjik i organit.



---

Foto normale (majtas) dhe foto (djathtas) të pacientit me kancer në mushkëritë e bardha (të paraqitur me shigjetë); në indin malinj është radiofarmaceutiku i lokalizuar  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukoza.

---

Farmaceutiku duhet të jetë i sigurt dhe të mos jetë toksik për përdorim human. Rrezatimi nga radionuklidi duhet lehtë të detektohet me instrumente nukleare, ndërsa doza e rrezatimit duhet të jetë minimale.

Për shkak se radiofarmaceutikët përdoret te njerëzit, ato duhet të posedojnë karakteristika të caktuara. Radiofarmaceutiku ideal:

- duhet lehtë të prodhohet, të jetë i shtrenjtë dhe të mund të prodhohet në institucion të çfarëdoshëm për mjekësi nukleare;
- duhet të ketë relativisht gjysmë-periudhë të shkurtër efektive e cila nuk duhet të jetë më e gjatë nga koha e nevojshme e kryerjes së hulumimi<sup>4</sup>;
- gjatë zbërthimit radioaktiv nuk duhet të emitojë  $\alpha$ - ose  $\beta$ -thërmija. Këto thërmija e dëmtojnë organizmin më shumë sesa  $\gamma$ -rrezet. Por, po ashtu, për hulumtime klinike përdoren edhe shumë radionuklide të cilat rrezatojnë  $\beta$ -thërmija, si për shembull  $^{131}\text{I}$ -komponimet joduese. Megjith atë, asnjëherë nuk duhet të përdoren radionuklide të cilat emitojnë  $\alpha$ -thërmija për *in vivo* hulumtime di-

---

<sup>4</sup> Radiofarmaceutikët nga organizmi eliminohen nga urinimi, frymëmarrja ose fecesi (eliminimi biologjik). Kështu, zvogëlimi i radioaktivitetit në organizmin është rezultat i shpërbërjes fizike (eliminim radionuklidik) dhe eliminimit biologjik.

jagnostike, sepse japin dozë të lartë të rrezatimit të pacientit. Radionuklidet të cilat emitojnë  $\alpha$ - dhe  $\beta$ - thërrmija të përdorshme për terapi;

- duhet të emitojë  $\gamma$ -rrezatim me energji ndërmjet 30 dhe 300 keV;
- duhet të pozicionohet në organin e cila është qëllim i hulumtimit/terapisë, sepse rrezatimi nga hapësirat tjera mund të interferojë me detale strukturale të fotos nga organi kryesor;
- duhet të jetë jo toksik;
- duhet të jetë efikas.

Prej këtu, radiofarmaceutiku ideal duhet ti posedojë të gjitha karakteristikat e lartpërmendura që të sigurohet efikasiteti maksimal në diagnozën/terapinë. Prej këtu, radiofarmaceutiku ideal duhet ti posedojë të gjithë karakteristikat e lartpërmendura që të sigurohet efikasiteti maksimal në diagnozë/terapi të sëmundjes në dozë minimale të rrezatimit. Kjo njëkohësisht domethënë se nuk ka radiofarmaceutik ideal dhe zgjedhja është kryesisht më e mira nga të gjitha kompromiset.

## Shënimi radioaktiv i farmaceutikut

Gjatë radio shënimit të komponimit, atomet ose grupet atomike të molekulës janë të substituara me atome ose grupe atomike radioaktive të molekulës së ngjashme ose të ndryshme. Në disponim janë disa metoda, ndërmjet *reaksionet e zëvendësimit me izotope* (një ose më shumë atome në molekulë zëvendësohen me izotope të elementit të njëjtë me numër të masës së ndryshëm).

- *Vendosja e radionuklidit* (radionuklidi sillet në molekulë me rol të njohur biologjik, në mënyrë primare me formimin e lidhjeve kovalente ose kovalente koordinative);
- *të shënuarit e helateve bifunksionale* (formohen komplekse ndërmjet proteinave dhe helateve bifunksionale si acidit etilen diamino tetraacetik (EDTA), acidit dietiamino tetraacetik (DTPA) dhe desferoksamin, e mandej komplekset shënohen me helatimin me radionuklid përkatës);
- *biosinteza* (organizmi i gjallë kultivohet në mjedis që përmban radionuklid, nuklidi inkorporohet në metabolitet të organizmit, e mandej metabolitet kimikisht ndahen);
- *ekscitacion* (gjatë kohës së beta rrezatimit formohen jone

të pasura energjetike të cilat kanë aftësi të vërejnë komponimet e ndryshme të rëndësishme);

- *të shënuarit gjatë reaksionit nuklear* (gjatë reaksionit nuklear, kur emitohen thërmijet nga nukleusi, formohen atome ose jone të cilat mund të lidhen me molekulat nga i gjithë farmaceutiku).

Shumica e radiofarmaceutikëve të cilat përdoren në praktikën klinike relativisht lehtë përgatiten në forma jonike, koloide, makroagregate ose helate. Gjatë të shënuarit duhet të kihet kujdes disa faktorë:

- *efikasiteti i të shënuarit* (çdo herë kërkohet përfitimi i farmaceutikut të shënuar të jetë më i lartë);
- *radioaktiviteti specifik* (llogaritet në bazë të përqendrimit të radioaktivitetit (radioaktiviteti në njësi të vëllimit) dhe përqendrimi i substancës kimike që hulumtohet);
- *stabiliteti kimik i preparatit/produktit* (varet nga lloji i lidhjes ndërmjet radionuklidit dhe farmaceutikut);
- *denatyrimi ose ndryshimi i preparatit* (Struktura dhe/ose vetitë biologjike të komponimit mund të jenë të ndryshuara nën ndikimin e kushteve të ndryshme fiziko kimike gjatë kohës së veprimit të të shënuarit);
- *efekt i izotopit* (vetitë fizike dhe biologjike të komponimit të shënuar mund të përdoren për shkak të ndryshimeve në peshat e izotopeve, për shembull të H me  $^3\text{H}$ );
- *kushtet për ruajtje* (temperatura lartë, drita mund të shkaktojë zbrërthimin e radiofarmaceutikut);
- *radioliza* (shumë radiofarmaceutikë degradohen nën ndikimin e rrezatimit nga radionuklidit- radioliza);
- *pastërtia radionuklide* (pjesëmarrja e radioaktivitetit të përgjithshëm në formë të radionuklidit të dëshiruar prezentë në radiofarmaceutikun);
- *pastërtia radiokimike* (pjesëmarrja e radioaktivitetit të përgjithshëm në formë të dëshiruar kimike në farmaceutikun);
- *pastërtia kimike* (pjesëmarrja e materialit në formë të dëshiruar kimike, pa marrë parasysh valë a është e gjitha me shënim radioaktiv ose jo).
- *gjysmë-periudha* (humbja e efikasitetit varet nga gjysmë-periudha fizike e radionuklidit, tretësit, aditivëve, molekula e shënuar, natyra e emetimit të rrezatimit dhe natyra e lidhjes kimike ndërmjet radionuklidit dhe komponimit të shënuar. Zakonisht, si periudhë e fundit të ruajtjes lloga-



ritet periudhë prej 3 gjysmë-periudha fizike ose maksimalisht 6 muaj).

### **Të shënuarit e izotopeve të jodit**

Një nga proceset më të shprehur gjatë të shënuarit e komponimeve nga interesi mjekësor dhe biologjik është jodimi. Nga radioizotopet jodit përdoren  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  dhe  $^{131}\text{I}$ , ku izotopi i vetëm stabil është  $^{127}\text{I}$ .  $^{123}\text{I}$  është më i përshtatshëm për *in vivo* diagnostikën për shkak të gjysmë periudhës ( $13.2 \text{ h}^{-1}$ ) së përshtatshme, foton energjia prej 159 ke V dhe doza e vogël e rrezatimit e cila është e nevojshme për ripërtëritjen e procedurës dijagnostike. Në mjekësinë klinike, më së shpeshti përdoret  $^{131}\text{I}$ , sepse ka gjysmë-periudhë prej 8 ditësh, foton energjia prej 364 ke V, por  $\beta$ -emitimi i tij jep dozë më të madhe të rrezatimit të pacientëve në raport të  $^{123}\text{I}$ .

### **Të shënuarit me $^{99m}\text{Tc}$**

Gati 80% nga të gjithë radiofarmaceutikët të cilat përdoren në mjekësinë nukleare janë  $^{99m}\text{Tc}$ -komponimet e shënuara. Shkaku është pikërisht tek karakteristikat e përshtatshme fizike: gjysmë-periudha e jetës  $6 \text{ h}^{-1}$ , emetimi i vogël elektronik e cila kushtëzon dozën të vogël të rrezatimit, përshtatshmëri në sterile, gjeneratorë apirogjene  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ . Forma kimike e  $^{99m}\text{Tc}$  e përshtatshme nga gjeneratorët është pertehnecat natriumi ( $^{99m}\text{Tc}-\text{NaTcO}_4$ ). Shënimi i radioaktivitetit është e mundshme pasi të kryhet reduktimi i  $^{99m}\text{Tc}$  deri në gjendje më të ulët oksiduese me çka përdoren sisteme të ndryshme reduktuese, më së shpeshti klorur kallaji.  $^{99m}\text{Tc}$  i reduktuar kimikisht është reaktiv dhe kombinohet me komonime të ndryshme helate. Komponimi helat zakonisht donon (jep) elektrone që të formohen lidhje kovalente koordinative me  $^{99m}\text{Tc}$ . Elektron donorë janë grupet si  $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{OH}^-$ ,  $-\text{NH}_2$  dhe  $-\text{SH}$  nga komponimet si acidi dietilamino tetraacetatit (DTPA) dhe proteine të ndryshme.

## **Identifikimi dhe hulumtimi i radiofarmaceutikëve**

Identifikimi i radionuklidit kryhet në bazë të kohës së gjysmë zbërthimit ose sipas llojit dhe energjisë së rrezatimit.

Preparatet radiofarmaceutike hulumtohen në sterilitet në materiet natyrale, distribuimi fiziologjik, radionuklide, radiokimike dhe pastërtia kimike.

Preparatet radio farmaceutike ruhen të mbyllura në ambalaj të mbyllur hermetikisht në vende të fshehura që të mbrohet personeli nga rrezatimi primar ose sekondar dhe që i përgjigjen kërkesave për ruajtjen e substancave radioaktive. Preparatet radioaktive janë në përdorim për një kohë të shkurtër.

## Rrezatimi i preparateve radiofarmaceutike

Në signaturë shprehet:

- Emri i preparatit;
- Emri i prodhuesit;
- Numri identifikues;
- Për preparatet e lëngta, radioaktiviteti i përgjithshëm në ambalazhin ose përqendrimin radioaktiv në mililitër nga preparati, koha kur ajo është e matur dhe vëllimi i lëngut në ambalazhin;
- Për preparatet të ngurta, siç janë për shembull, preparatet të liofilizuara, radioaktiviteti i përgjithshëm dhe koha kur ajo është e matur;
- Për kapsula, radioaktiviteti i përgjithshëm i çdo kapsule dhe koha kur ajo është e matur;
- Se preparati është për përdorim mjekësor;
- Mënyra e përdorimit;
- Periudha e prodhimit dhe periudha e skadencës;
- Emri dhe përqendrimi i çdo konzervansi të shtuar;
- Të gjitha kushtet specifike të ruajtjes.

## Përdorimi i radiofarmaceutikëve

Preparatet radiofarmaceutike që sot përdoren, vijnë në formë të:

- Tretje të vërteta, të cilat paraqesin tretje të acideve të ndryshme organike dhe kripërat e tyre, si për shembull, acidi orto-jod hipurik me  $^{131}\text{I}$ ;
- Tretjet koloidale dhe thërmija të shënuara, që sipas madhësisë së thërmijave ndodhen ndërmjet tretjeve të para dhe suspensione. Koloidet ndonjëherë quhen makroagregate kur thërmijat janë me madhësi ndërmjet 0.5 dhe 5  $\mu\text{m}$ . Për qëllime diagnostike përdoren koloide të ndryshme të shënuara me izotope radioaktive. Shembull karakteristik është  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur koloidi.
- Agenset helate, që përmbajnë atome me çifte elektrone të

cilat shërbejnë si donorë të elektroneve gjatë formimit të lidhjes koordinative. Në këtë grup është DTPA e shënuar me  $^{99m}\text{Tc}$ .

Me radiouklide mund të jenë të shënuar komponimet farmaceutike, kripërat, proteinat, aminoacidet, eritrocitet, leukocitet, trombocitet, antitropa etj. Në tabelën 7.1. janë paraqitur disa nga radiofarmaceutikët të cilat në mënyrë rutine përdoren në praktikën klinike.

**Tabela 7.1. Radiofarmaceutikët në praktikën klinike**

<b>Radiofarmaceutikët</b>	<b>Përdorimi</b>
<b>Të shënuara me <math>^{99m}\text{Tc}</math></b>	
$^{99m}\text{Tc}$ -albumin i njohur human serumik	Hulumtimi i qarkullimit të gjakut nëpër heparin, paraqitja e sistemit mononiklear-makrofag i heparit, shpretkës dhe brendia e ashtit.
$^{99m}\text{Tc}$ -albumin i njohur i mikroagreguar	Hulumtimi gjakderdhjes në mushkëritë e bardha
$^{99m}\text{Tc}$ -mikrosfera albumine	Hulumtimi i gjakderdhjes në mushkëri të bardha
$^{99m}\text{Tc}$ -fosfate dhe radiofarmaceutikët fosfat	Hulumtimi i humbjes së gjakut nga TGI, për shenjzimin e eritrociteve
$^{99m}\text{Tc}$ -sulfur koloidi	Hulumtimi i mëlçisë së zezë, shpretkës, rendinë e ashtit, sistemi limfatic
$^{99m}\text{Tc}$ -albumin koloid i verifikuar	Hulumtimi i sistemit retikuloendotelijal
<b>Të shënuara me I</b>	
$^{131}\text{I}$ -jodur natriumi	Hulumtimi i funksionit të tiroidesë, trajtim i kancerit të tiroidesë dhe hipertiroidizëm
$^{123}\text{I}$ -jodur natriumi	Hulumtimi i funksionit të tiroidesë
$^{125}\text{I}$ -albumini i shënuar	Hulumtimi i vëllimit të gjakut dhe vëllimit momental të zemrës
<b>Radiofarmaceutikët tjerë me rëndësi klinike</b>	
$^{75}\text{Se}$ -selenometionin	Hulumtimi i pankreasit
$^{111}\text{In}$ -DTPA	Hulumtimi i veshkave, trurit
$^{133}\text{Xe}$ -gazrat	Hulumtimi i funksionit të mushkërive të bardha, gjakderdhja e trurit
$^{76}\text{Ga}$ -citrat	Zbulimi i sëmundjeve malinje, limfome, lokalizimi i sëmundjeve me ndezje
$^{32}\text{P}$ -fosfat	Terapia e leukemisë
$^{57}\text{Co}$ -cijanokobaltamin	Hulumtim i apsorpcionit dhe distribuimit të vitaminës B12 tek pacientët anemik
$^{59}\text{Fe}$ -citrat	Hulumtimi i apsorpcionit të hekurit
$^{111}\text{In}$ -klorur indiumi	Hulumtimi i brendisë së ashtit dhe placentës
$^{75}\text{Cr}$ -kromat natriumi	Hulumtimi i mbijetesës së eritrociteve, hulumtimi i shpretkës
$^{32}\text{P}$ -fosfat kromi	Terapia e sëmundjeve malinje

## Detyrë:

---

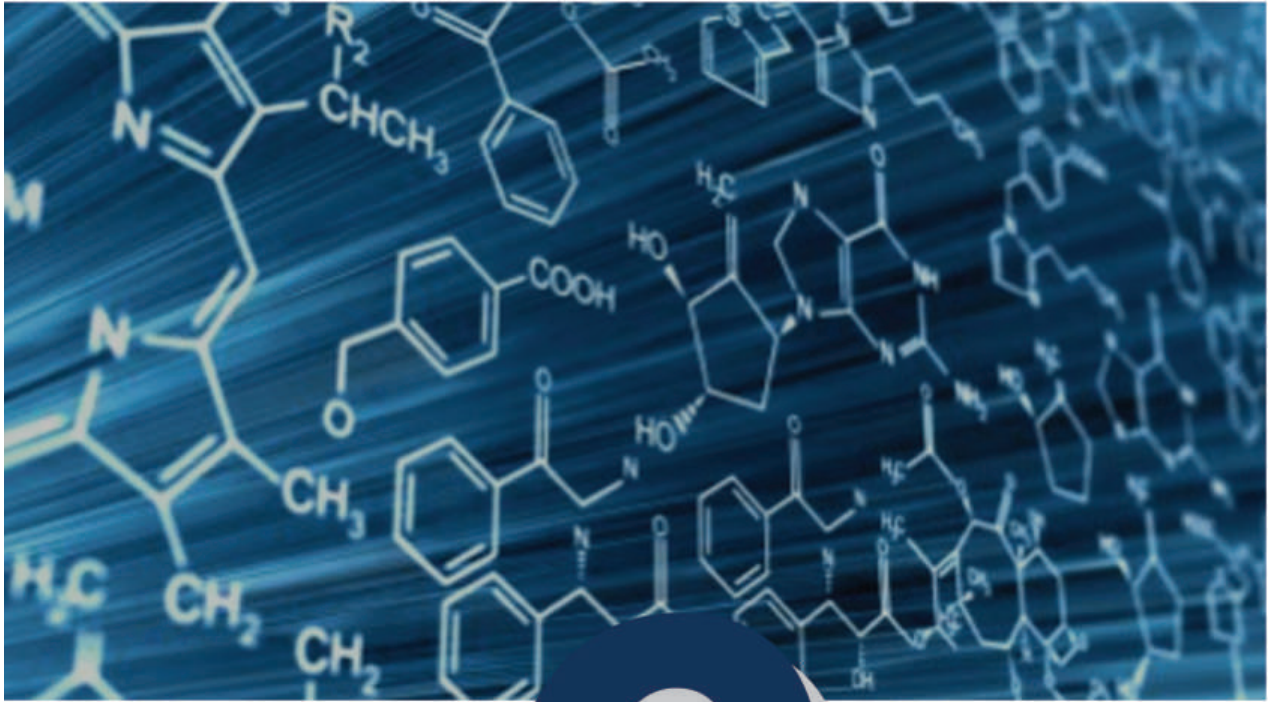
Shqyrtim i monografive të preparateve radiofarmaceutike të përmbajtura në farmakopenë Evropiane

### **Aktivtete:**

- Arsimtari i përcakton grupet e nxënësve që do të bëjnë shqyrtim të monografive të preparateve radio farmaceutike të përmbajtura në farmakopenë Evropiane;
  - Pas shqyrtimit të kryer, nxënësit i vendosin të dhënat në tabelë
- 

Titulli i monografisë	Radionuklid	Farmaceutik	Përdorimi

<b>Titulli i monografisë</b>	<b>Radionuklid</b>	<b>Farmaceutik</b>	<b>Përdorimi</b>



# 6

## **VAKSINAT DHE SERUMET**

# VAKSINAT DHE SERUMET

## Hyrje

Imuniteti është me rëndësi të madhe për njerëzinë që nga mijëra vite më parë. Nga Hipokrati e deri në shek. 19 kur janë vendosur themelet e mjekësisë moderne është llogaritur se sëmundjet si kolera dhe helmeve dimërore duke eksperimentuar me konsumimin e gjakut nga shtazët të cilat ushqehen me gjarpërinjtë e helmueshëm. Po ashtu, ka marrë edhe doza të vogla të helmit dimërorë që ta zhvillojë rezistencën. Kjo është shumë e ngjashme me metodat e sotme të përdorimit të serumeve anatoksike.

Sëmundja e parë që njerëzit kanë qenë munduar ta ndalojnë me vaksinim ka qenë lija. Llogaritet se vaksinimi kundër lijes është kryer më në shek 2 p.e.s në Kinë dhe Indi. Në vitin 1718 zonja Mari Vortli Montak (Mary Wortley Montague) ka shpallur se Turqit përdorin ndonjë lloj vaksine me lëng të fituar nga rastet më të lehta të lijes. Fjala „vaksinë“ për herë të parë e ka përdorur mjeku britanik Eduard Xhener (Edward Jenner), viti 1796.

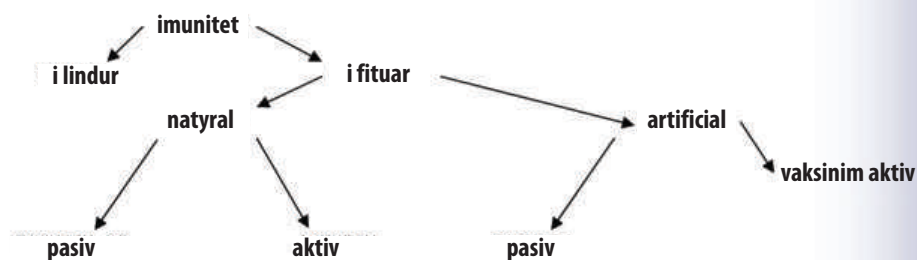
**Lui Paster** (1822-1895) në laboratorinë e tij. Kimisti dhe biologu francez, zbulues i vaksinës kundër tërbimit, antraks dhe erë e kuqe. Ka vërtetuar se shkaktues të sëmundjeve janë bakteret. E ka zbuluar metodën për konservimin e ngacmuesve e njohur si pasterizim, e çka pengohet shumimi i baktereve. Themelues i mikrobiologjisë dhe stereokimisë. Në vitin 1888 e ka themeluar institutin e njohur në Paris që quhet sipas emrit të tij.



Punimi i Lui Pasterit (Louis Pasteur) në të cilin shpjegohet se sëmundjet janë të shkaktuara nga mikroorganizmat dhe zbulimit se pas infeksionit të organizmit të njeriut zhvillon aftësi për mbrojtjen gjatë sulmeve të ardhshme të shkaktuesit të dhënë, e kanë mundësuar zhvillimin e shkencës -imunologji.

Imuniteti është term mjekësor me të cilin shprehet aftësia e organizmit të kundërshtojë dhe të mbrojë nga infeksionet, sëmundje ose disa rrezeqë tjera kimike ose biologjike. Imuniteti funksionon si mekanizëm roli i të cilit është vendosja e barrierës kundër patogjenëve (viruse, baktere, parazitë), qeliza kanserogjene, molekulat të dëmshme dhe të helme (për shembull helmi dimërorë). Imuniteti ka komponentë specifike dhe jo specifike. Komponentët jo specifike sillen si barriera ose eliminatorë të një numri të madh të patogjenëve pa marrë parasysh për vetitë e tyre antigjene. Komponentët e mbetura të sistemit imun i përshtaten (adaptohen) sipas çdo infeksioni të panjohur që domethënë se kanë aftësi potenciale për formimin e imunitetit ndaj çdo lloji të veçantë të patogjenit .

Në diagramin e mëposhtëm janë paraqitur llojet e imunitetit:



## Imunitet i lindur

Imuniteti i lindur është forma themelore e imunitetit dhe i përfshin sistemet imune të cilat janë prezentë në organizmin njerëzorë nga lindja. Imuniteti i lindur shumë dallohet nga imuniteti i fituar e cila krijohet pas lindjes si reaksion i antigjeneve të caktuara.

Ekzistojnë tre komponentë të imunitetit të lindur të cilat bashkë e mundësojnë përgjigjen imune: barrierat fizike, barrierat qelizore dhe faktorë të tretshëm.

Barrierat fizike e përfshijnë lëkurën, si organ më i ekspozuar i ndikimeve të jashtme, dhe nënlëkurën. Shtresa keratine në lëkurë (*Stratum corneum*), e përbërë nga proteinat dhe lipidet, mundëson mbrojtjen e organizmit nga mjedisi i jashtëm dhe nga sulmet biologjike dhe kimike. Mbrojtjen që e mundëson nënlëkura, si për shembull në fyt, gojë, hundë dhe TGI, i përket epitelit të jashtëm. Epiteli paraqet barrierë fizike e paleshura për mikroorganizmat. Shumë shpesh



epiteli është plotësisht i mbrojtur me sekrecionin e mukusit. Mukusi është materie viskoze e cila përbëhet nga glikopeptidi dhe glikoproteina e quajtur mucinë. Kjo mund ta pengojë ndërhyrjen e mikrobeve në epitelin dhe në këtë mënyrë ta zvogëlojë mundësinë për infeksion nëpërmjet të ndër lëkurës. Barriera tjera fizike në imunitetin e lindur janë lotët, mjedisi acidik në lukth, qelitë e mushkërive të bardha të cilat vazhdimisht i mënjanojnë thërrmijat frymëmarrëse dhe mikrobet.

Granulocitet e gjakut dhe makrofaget indore e përbëjnë përgjigjen qelizore të imunitetit të lindur. Ato i shkatërrojnë mikroorganizmat me fagocitozë.

Faktorët të tretshëm të imunitetit të lindur me faktorë të imunitetit të lindur janë faktorët baktericid dhe interferonet (IFN). IFN paraqesin sistem të rëndësishëm antivirus. Ato janë familje të proteinaeve të vogla ose glikoproteine me masë molekulare e cila lëviz prej 15 000-25 000 Da dhe 145-166 aminoacide. Gjatë ndërhyrjes së virusit në organizëm ato kryejnë tre funksione të ndryshme. Së pari, dërgojnë sinjal deri në qelizat natyrale vrasëse, që mundëson vetë shkatërrim të qelizave infra të kuqe. E dyta, shkaktojnë gjendje antivirusale në qelizat fqinje, me çka e pengojnë zgjerimin e infeksionit viral. E treta, kur receptorët interferone marrin pjesë në kontakt me qelizën qëllimore, formohen proteine antiviruse të cilat e ndalojnë ndërhyrjen e virusit në qelizë. IFN definohet edhe si citokine të cilat ndërmjetësojnë në ndikimin antiviral, antiproliferativ (e ndalojnë shumimin e qelizave maligne) dhe imunomodulatorik (e përmirëson imunitetin) në organizëm.

Ekzistojnë tre lloje të IFN:

- $\alpha$  (alfa) – glikoproteine të fituara nga leukocitet humane;
- $\beta$  (beta) – glikoproteinet të fituara nga fibrobaste dhe makrofage;
- $\gamma$  (gama) – glikoproteine të fituara nga limfocitet humane dhe qeliza natyrale „vrasëse“.

Këto tre grupe nuk janë homogjene. Për shembull, të njohura janë  $\alpha$ -IFN të ndryshme 18 gjenetike dhe molekulare të cilat dallohen në përbërjen e aminoacideve të caktuara. IFN posedojnë disa efekte anësore të përbashkëta: shkaktojnë simptome të ngjashme me ftohjen, kokë dhimbjen, zmadhimi i temperaturës trupore, shkaktojnë dhimbje muskulore, përzierje, vjellje, barkqitje. Disa nga preparatet komerciale të pranishme të IFN janë të paraqitura në tabelën 6.1.

**Tabela 6.1 Produktet e IFN**

<b>Produkt</b>	<b>Përdorimi</b>
Interferon alfa-2a	Përdoret për trajtimin e hepatitis S, lloje të caktuara të leukemisë dhe të a.sh.q Kaposi sarkom tek pacientët të sëmurë nga SIDA. Ka efekt direkt mbi proliferacionin e qelizave tumorë që zakonisht i nënshtrohet modulacionit të përgjigjes imune. Preparati, tretje e interferonit në pufër fosfat, ruhet në 2-8°C pa ngrirje, me kohëzgjatje deri në 30 muaj.
Pegiliran interferon alfa -2a	Konjugat kovalent i interferonit alfa-2a me polietilenglikol. E vazhdon kohëzgjatjen e ndikimit të interferonit. Përdoret për trajtimin e hepatitis C.
Interferon -2b	Përdoret për trajtimin e hepatitis C, disa lloje të leukemisë të ashtuquajtura Kaposi sarkom te pacientët e sëmurë nga AIDS. Ka efekt direkt në poliferacionin e qelizave të tumorit që zakonisht paraqitet për shkak të modulacionit të përgjigjes imune. Preparati, tretje interferonit në pufër fosfat, ruhet në 2-8°C pa u ngrirë, me kohëzgjatje deri 30 muaj.
Interferon beta -1a dhe 1b	Përdoret në mënyrë subkutane te pacientët te të cilët paraqiten simptome përsëritëse të sklerozës multiple. Te pacientët, procesi i cili e çon deri te joaftësia fizike ngadalësohet. IFN β-1h shkakton më shumë efekte të padëshiruara, gjakderdhje dhe nevrozë në vendin e iniektitë. Preparatet janë në formë të pluhurit për tretje e cila ruhet në 2-8°C pa ngrirë.
Interferon gama -1b	Përdoret për zvogëlimin e shpeshtësisë dhe peshës së infeksioneve serioze të cilat janë rezultat i mungesës së enzimeve oksidative kyçe të nevojshme për shkatërrimin e mikroorganizmave të cilat hyjnë në trup. Ky interferon mundet ta stimulojë oksidimin në makrofaget dhe në këtë mënyrë ta mbrojë organizmin nga interferimi. Injeksioni ruhet në 2-8°C pa ngrirë dhe qëndron 12 orë në temperaturë të dhomës.

## **Imunitet i lindur**

Imuniteti i fituar, në varshmëri nga mënyra në të cilën është fituar mund të jetë **imunitet i fituar natyral dhe artificial**.

Imuniteti i fituar natyral mund të jetë:

- **Imunitet aktiv** e cila fitohet gjatë kontaktit me shkaktuesin e infeksionit (bëhet fjalë për kontakt të rastësishëm me infeksionin ); dhe

- **Imunitet pasiv** që në mënyrë natyrale përçohet gjatë shtatzënisë, nga nëna në fetusin nëpërmjet të placentës dhe nëpërmjet të qumështit të nënës te fëmija i porsalindur. Qumështi i nënës përmban antitropa të formuara në trupin e nënës. Dhënia e qumështit paraqet mbrojtje e shkëlqyer nga shumë infeksione.

Imuniteti i fituar artificial arrihet kryesisht qëllimisht, për shembull përmes rrugës së imunizimit/vaksinimit. Imuniteti i këtillë i fituar, sipas mënyrës së fitimit mund të jetë:

- **Imunitet pasiv** – imuniteti i bartun në organizëm nga organizmi imun (duke vendosur antitropa). Arrihet nëpërmjet të bartjes së antitropave ose T-qelizat aktive, por nuk zgjat më gjatë se disa muaj. Sipas mënyrës artificiale, antitropat e patogjenit të caktuar ose toksinë përçohen nga një organizëm (nga disa shtazë, për shembull kuaj) në tjetër. Imunizimi pasiv përdoret kur ekziston risku i lartë nga infeksionit, ndërsa organizmi nuk ka mjaftë kohë në disponim që ta zhvillojë reaksionin përkatës imun.
- **Imunitet aktiv** - imuniteti i formuar në vetë organizmin (sjellja e antitropave të cilat shkaktojnë formimin e antitropave specifike). Ky imunitet në organizëm formohet sipas mënyrës së vendosjes së antitropave dhe zgjat shumë më gjatë, ndonjëherë gjatë gjithë jetës. Imuniteti aktiv është edhe aktiv edhe adaptim (i fituar). Sulmi i antitropave shkakton formimin e qelizave të caktuara në „memorien“. Infeksioni i sërishëm me patogjen të njëjtë shkakton reaksion të fortë, formim të shpejtë të antitropave dhe neutralizim i infeksionit.

Kur në qarkullim të organizmit do të ndërhyjë ndonjë makromolekulë e huaj, organizmi mbrohet ashtu që sintetizon proteine specifike të a.sh.q antitropa. Komponentet antigjene ose imunogjene janë molekula të larta të cilat për organizmin paraqesin, në pikëpamje gjenetike, trup të huaj dhe për këtë shkak shkaktojnë përgjigjen imune, gjegjësisht formimin e antitropave. Antitropat janë proteine të cilat kanë afinitet specifik që të lidhen me antigjene përkatëse.

---

### **Mbani mend!**

Emërimi *imunogjen* përdoret për materiet të cilat shkaktojnë formimin e antitropave kur do të sillen në organizmin.

Termi *antigjen* përdoret për të gjithë materiet të cilat reagojnë me antitropat, e mandej nuk duhet të kenë aftësi të shkaktojnë formimin e antitropave.

---

Antigjenet, më së shpeshti janë struktura proteinike, por mund të jenë polipeptide, lipide, acide nukleike. Për ndonjë substancë që të posedojë veti antigjene, duhet të ketë masë të madhe molekulare, të ketë natyrë proteinike dhe të paraqet trup të huaj për organizmin në të cilin vendosen. Molekula e çdo antigjeni përbëhet prej dy pjesë: bartës me molekulë të lartë dhe grup determinant specifik. Bartësi sipas rregullës është proteinë ose polisakarid, ndërsa grupi determinant është ndonjë aminoacid, peptid, monosakarid etj.

Antitruapat lidhen për antigjenin me interaksioni e cila quhet reaksion antigjen-antitруп. Ky interaksioni është shumë i rëndësishëm për mbrojtjen e organizmit dhe është shumë specifik. Njëherë antitрупi i krijuar e njih vetëm antigjenin specifik. Ky specifikitet shprehet me atë se struktura e antitрупave i përgjigjet karakteristikave strukturale të antigjeneve siç është çelësi që i përgjigjet bravës.

## Struktura e antitрупave dhe lidhja për antigjenin

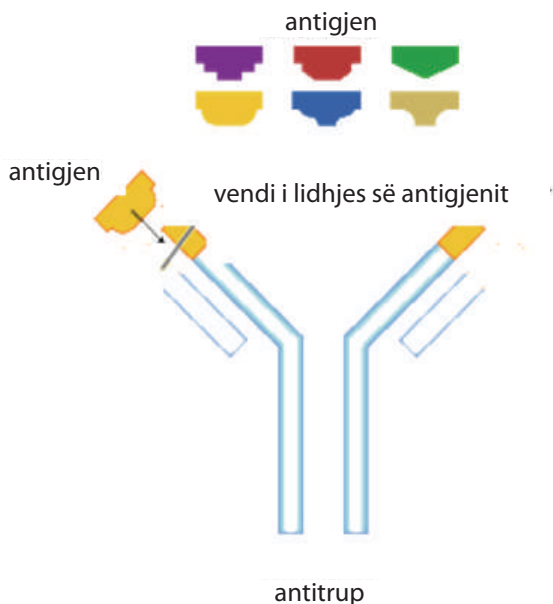


Figura 6.1. Ndërtimi i antitрупit tipik

Antitruapat janë proteine nga grupi i globulinave (imunoglobuline). Ato janë prezentë në gjak, limfë, inde dhe në membranat e

nënllëkurës. Kryesisht antittrupat nuk e njohin gjithë strukturën e antigjeneve nëpërmjet një pjese të tyre karakteristike të ashtuquajtur antigjen- determinantë (*epitop*). Vendi i antitrupit për të cilën lidhet antigjeni quhet *pratop*. Gjatë kontaktit me antigjenin, antitrupi e fillon të a.sh.q reaksionin imun humoral. Çdo antitrup përbëhet prej dy vargjeve të barabarta dhe dy vargje të lehta, të cilat me ura kobalente disulfide ndërmjet veti janë të lidhura në strukturën në formë të shkronjës Y. Të gjitha vargjet kanë pjesë të ndryshme të cilat e ndërtojnë vendin e lidhjes me antigjenin (figura 6.1).

Antitrupat ndikojnë nëpërmjet të mekanizmave të ndryshëm. Mekanizmi më i thjeshtë është nëpërmjet të neutralizimit të antigjenit ashtu që antiutrupat i lidhin antigjenet. Në këtë mënyrë antigjenet janë të bllokuara dhe nuk munden ta shprehin ndikimin e tyre toksik. Mundësia e dytë është antitrupat, duke u lidhur për strukturat sipërfaqësore të ndonjë antigjeni, për shembull bakteret, ta bëjnë antigjenin lehtë të njohshëm për qelizat mbrojtëse të organizmit – fagocitet, të cilat po ashtu antigjeni i shënuar (baktere) më lehtë e njeh dhe e shkatërron.

Antitrupat mund të klasifikohen në bazë të dallimeve strukturale nën kornizat e pjesëve të pandryshuara të vargjeve të rënda. Këto pjesë tek të gjithë antitrupat të një lloji kanë sekuencë aminoacidike të njëjtë. Në bazë të ndarjes së vargjeve të rënda antitrupat janë të ndarra në:

- Imunoglobulin A (IgA) – paraqitet në nënllëkurën të rrugëve për frymëmarrje, te sytë, lukthi, zorrët, trakti urogjenital dhe të gjëndrave rreth lythave të gjinjve dhe në këtë mënyrë e mbrojnë fëmijën e porsalindur nga patogjenët.
- Imunoglobulin D (IgD) – paraqitet në shumë sasi të vogla në gjak dhe limfë. Tani për tani nuk është i njohur funksioni i tij në organizëm
- Imunoglobulin E (IgE) – ka rol të rëndësishëm në mbrojtjen nga parazitët.
- Imunoglobulin M (IgM) – grup i antitrupave e cila formohet e para gjatë kontaktit me antigjenët dhe tregon fazë akute të sëmundjes së caktuar.
- Imunoglobulin G (IgG) – krijohet në fazën mbrojtëse skondare, plotësuese, dhe karakterizohet me mbajtjen më të gjatë në organizëm dhe në këtë mënyrë e mbron nga sëmundja e sërishme për një kohë të shkurtër. Nëpërmjet të vërtetimit të prezencës së këtij antitrupi në organizëm

mund të vërtetohet se më së pari ka ekzistuar sëmundje ose se është e krijuar imunizimi.

Imunoglobulina G është tretje sterile e cila përmban antitropa nga gjaku human. Përdoret në mënyrë intramuskulare për mbajtjen rutine të imunitetit tek pacientët të caktuar me imunitet të shkatërruar dhe për imunizim pasiv kundër lijes dhe hepatitit. A. IgG nuk e përçon virusin e hepatitit B, HIV dhe sëmundje të tjera infektuese. Imunoglobulina intravenoze përdoret para së gjithash për sëmundje tek të cilat mungojnë antitropat, si për shembull, tek llojet e caktuara të leukemisë, hipogamaglobulinemia, HIV infeksione të caktuara.

Preparatet e imunoglobulineve specifike fitohen nga gjaku human dhe përmbajnë përmbajtje të lartë të antitropave të kahëzuara kah antigenet specifike. (për shembull, hepatitit B imunoglobulin, varicella – zoster imunoglobulin, rabies imunoglobulin, tetanus imunoglobulin, citomegalovirus imunoglobulin). Këto preparate nuk përçojnë sëmundje infektuese.

## **Imunizimi aktiv (vaksinimi)**

Gjatë imunizimit aktiv, mikroorganizmi infektohet me mikroorganizëm të caktuar në të cilën i merret aftësia për shumim. Sistemi imun, mandej i aktivizon të gjitha mekanizmat për indentifikim, paraqitje dhe neutralizim i infeksionit. Është e mundshme në disa raste pacienti të ndjejë simptome më të vogla të reaksionit imunologjik (kokëdhimbje, temperatura trupore e zmadhuar, shqetësim), por për shkak se mikroorganizmi nuk mundet të shumohet, nuk manifestohen simptome tjera. Shkurtimisht, vaksinimi aktiv është simulacion i infeksionit dhe ka rol të prevencionit.

## **Imunizimi pasiv**

Gjatë imunizimit pasiv, në organizmin vendosen antitropa të caktuara për qëllime terapeutike (jo preventivë si te vaksinimi aktiv). Këto antitropa mundësojnë neutralizimin e antigenit të caktuar. Kundër disa mikroorganizmave (antigjene) mundet njëkohësisht të përdoret vaksinimi aktiv (prevençë) dhe imunizimi pasiv përderisa ekziston dyshim se ka infeksion.

Imunizimi pasiv me antitropa mundëson imunitet gjatë disa javëve. Për shkak se formojnë qeliza me memorie, imuniteti zhduket me zberthimin e antitropave.

## Vaksinat

---

### MBANI MEND

Vaksina është preparat mjekësor, tretje ose suspenzion, që përmban material të fituar nga mikroorganizmat ose pjesët e tyre të përpunuara në mënyrë të veçantë, me të cilin mënjanohen infeksionet e tyre dhe shërben për nxitjen e imunitetit të organizmit në të cilin vendoset. Imuniteti i nxitur formon antitropa të cilët e neutralizojnë mikroorganizmin përkatës. Influenca e sërishme e nxitjes së sëmundjes, rezulton përgjigje amnestike ose të memoruar.

---

Vaksinat në organizëm merren në mënyrë :

- *Orale*
- *Parenterale* (muskulorë, në lëkurë dhe nënlëkurë)

Sipas mënyrës së fitimit vaksinat mund të ndahen në:

- *Vaksina të fituara nga mikroorganizmat (atenuirane) të gjalla të dobësuara* (për shembull: vakcina kundër rubeollës ose lijes, vakcina kundër tuberkulozit)
- *Vaksinat të fituara nga mikroorganizmat të vdekura*
- *Anatoksine (toksoide)* – baktriale toksike toksiciteti i të cilit është i zvogëluar ose i mënjanuar me ndikim kimik ose ndikimi i nxehtësisë, por vetitë e tyre antigjene janë të ruajtura. Inaktivimi kimik kryhet ashtu që toksini trajtohet me 4% tretje të formaldehidit në temperaturë prej 37°C, gjatë 30 ditëve, gjegjësisht derisa hapja nuk mënjanohet plotësisht. Për shembull, anatoksina i tetanusit fitohet nga bakterja *Clostridium tetani* e cila shkakton tetanus. Anatoksinet përdoren si vakcina, për shembull, kundër, difterisë dhe tetanusit. Me vendosjen e vaksinës formohen antitropa të cilat e nxisin shkatërrimin e toksineve dhe e ndalojnë sëmundjen. Anatoksinet mund të jenë të përbëra nga pjesët e mikroorganizmit ose produktet/toksinet mikrobiotike.
- *Antigjenët të fituar me inzhinjering gjenetik* – antigjenet të përgatitura bioteknologjikisht me izolimin e ADN nga virusi dhe vendosjen e virusit në bartës (për shembull, E.

*coli*) ku shpejtë rritet dhe e formon proteinë-antigenin viral të enkoduar nga ADN e izoluar.

- Ekzistojnë tre lloje themelore të vaksinave:
- *Vaksina e thjeshtë e cila përbëhet prej një lloji të mikroorganizmi;*
- *Vaksina multivalente* – e përgatitur prej dy ose më shumë lloje të mikroorganizmave të cilat shkakton sëmundjen e njëjtë (polio vakcina është e përgatitur nga tre lloje të viruseve të cilat shkaktojnë poliomyelitis përkatësisht kjo vakcinë është trevalente);
- *Vaksina polivalente* – e përgatitur prej dy ose më shumë mikroorganizma të cilat shkaktojnë sëmundje të ndryshme (MMR vaksinimi kundër lijes së vogël, shtatit dhe rubeola është vakcinë gjysmë valente ).

Disa nga vaksinat më kryesore (tabela 6.2) janë vaksinat e fituara nga:

- viruse – kundër gripit, paralizës fëmijërore (polio, poliomyelitis), rubeolla, hepatitis A, B, C, rotavirus;
- bakteret- kundër pertusis, *Haemphilus influenza* lloji B (shkaktues i meningitisit), tuberkulozi, kolera, vakcina pneumokoke, vakcina polisaharide meningokoke; dhe
- toksoide – tetanus, difteria.

**Tabela 6.2**  *Vaksina*

Sëmundja /vaksina	Përbërja e vaksinës dhe përdorimi
<b>Vaksinat e fituara nga viruset</b>	
Vaksina kundër gripit	<b>Vaksinë multivalente e përbërë nga virusi inaktivizuar ose subnjësi viruse kundër gripit.</b> Gripi është infeksion i traktit respirator e cila paraqitet pas inkubacionit prej 2 ditësh. Mund të jetë e shkaktuar nga virusi i llojit A dhe llojit B. Infeksioni i llojit A është më e zakonshme për popullacionin human. Virusi ndryshon shumë shpejtë dhe vakcina zgjat 1 vjet.
Polimieliitis/orale polio- vakcina	<b>Vaksina kundër poliomyelitis</b> – orale polio-vaksina (vaksina trivalente) e cila përbëhet nga mikstura e tre llojeve të holluara polioviruse. Përgjigjja e parë imune manifestohet në mënyrë lokale në TGI nëpër IgA, e mandej kyçet përgjigjja imune sistematike nëpërmjet IgG dhe IgM.
Rubeola/rubeola vakcina	<b>Vaksina kundër rubeolës</b> përbëhet nga qelizat e atenuara të virusit rubeolla. Infektimi e cila manifestohet si lija e vogël, të cilat zgjasin 3 ditë, mund të shkaktojë pasojat serioze kur nënat janë të infektuara në trimestrinë parë të shtatzënisë të paraqiten defekte tek fëmijët e porsalindur të llojit të sëmundjeve të zemrës, shurdhia, verbimi, çrregullime në të mësuar.



Fruthi/Vaksina kundër fruthit	<b>Vaksina kundër fruthit</b> përbëhet nga qelizat e gjalla të atenuara të virusit. Infeksioni shkakton temperaturë të lartë, puçrra, kollitje e cila zgjat 1-2 javë. Disa pacientë janë të ndjeshëm edhe ndaj dritës.
Shytha/Vaksina kundër shytës	<b>Vaksina kundër shytës</b> përbëhet nga qelizat e gjalla të atenuara. Infeksioni manifestohet me temperaturë të lartë, kokëdhimbje, gjëndrat parotide të fryra nën nofullën. Në rast të vështira, mund të vijë deri në meningitis, fryrje në testise të cilat mund të shkaktojnë sterilitet. Gratë mund të kenë simptome të ngjashme te vezoret. Format më të vështira vërehen te tinejxherët meshkuj.
Hepatitis/vaksina kundër hepatitis A, B, C.	<b>Pesë vaksina kundër hepatitis A, B, C.</b> Vaksina të fituara prej viruseve inaktive. Hepatitisi është kompleks i sëmurjeve që manifestohen me zmadhimin e temperaturës së trupit, dhembje abdominale, verdhëz, funksion të zvogëluar i mëlçisë së zezë që mundet të përfundojë me vdekje. Hepatitisi A bartet duke marrë virusin nga goja, hepatitisi B me injeksion, gjakun, nga marrëdhënia seksuale me rrezikshmëri të lartë (rrezikshmëri më të lartë janë përdoruesit e drogës), hepatitisi C nga transfuzioni.
<b>Vaksina të fituara nga bakteret</b>	
Tuberkulozi/Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaksina	<b>Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaksina</b> paraqet lloji i gjallë i atenuara e fituar nga <i>Mycobacterium bovis</i> , që stimulon hipersenzitivitet ndaj <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Kjo baktere shkakton tuberkulozen. Infeksioni zhvillohet më së shpeshti në mushkëritë e bardha.
Haemophilus influenzae lloji /vaksina kundër meningitisi bakterial	<b>Vaksina kundër meningitit bakterial të shkaktuar nga H. influenza lloji B.</b> Është e përbërë nga polisakaridi kapsular i fituar nga <i>H. influenzae</i> i llojit B i konjuguar me fragmente të ndryshme proteinike.
Kolera/vaksina kundër kolerës	<b>Vaksina kundër Vibrio cholera.</b> Infeksioni manifestohet me barkqitje intensive ujore e cila e nxit endotoksinën nga <i>V. cholera</i> . Vaksina përbëhet nga qelizat e inaktivuara të <i>V. cholera 01</i> .
Pertusis/pertusis vaksina	<b>Vaksina kundër pertusis</b> përbëhet nga fraksionet bakteriale të bakteries <i>Bordetella pertussis</i> të kombinuara me taksinin e tetanusit dhe difterisë. Pertusis kryesisht paraqitet tek fëmijët dhe e iriton mukozën e trahesë, shkakton kollitje karakteristike e cila qëndron me muaj. Vaksina e kombinuar është e sigurt dhe me efikasitet të lartë, përdoret për imunizimin rutinë si preparat polivalent.
<b>Toksoidet (të gjithë sëmundjet i shkakton eksotoksina e cila e formon bakteria)</b>	
Difteria/difteria toksoid	<b>Vaksina kundër difterisë</b> është e përgatitur nga toksina e <i>Corynebacterium diphtheriae</i> dhe e vendosur në organizmin shkakton formimin e antitoksinës. Tek difteria, eksotoksina shkakton formimin e pseudomembranës në fyt e cila i mbron bajamet. Infeksioni manifestohet si kokëdhimbje, dobësim, temperatura e zmadhuar trupore, në shkallë të vështirë mund të shkaktojë vdekje.

Tetanus/tetanus vakcina	<b>Vaksina kundër tetanusit</b> paraqet toksin nga bakterja <i>Clostridium tetani</i> . Eksotoksina e sulmon sistemin nervor dhe manifestohet si spazmë i çdohershëm i muskujve të përgjegjshëm për lëvizjet e dëshiruara. Vdekja paraqitet për shkak të spazmës në traktin respirator (asfiksion).
-------------------------	---

Që të shkaktojnë përgjigje e caktuar imune gjegjësisht formimin e antitropave, vaksinat e inaktivuara duhet të përdoren në seri gjegjësisht injeksione të përsëritura. Zgjatja e imunitetit ndryshon prej disa muaj deri në më shumë vite. Vaksinat e atenuara, të gjalla më së shpeshti formojnë imunitet të çdohershëm, por jo çdo herë aq të vazhdueshëm siç është rast me imunitetin e fituar gjatë infeksionit natyral.

## **Pikëpamjet farmaceutike e vaksinave/preparate imunobiologjike**

### **Mbani mend!**

Preparatet imunobiologjike janë preparate të cilat përmbajnë substanca antigjene, si vakcina dhe toksoide, ose preparate të cilat përmbajnë antitropa, si globuline dhe antitoksine, nga donorë human ose animal. Këto produkte përdoren për imunizimin ose terapisë aktive ose pasive.

Preparatet biologjike siç janë vaksinat, imunoglobulinet, interferonet nuk janë stabile në nxehtësi. Vaksinat e liofilizuara (në formë të pluhurit) nuk janë stabil pas tretjes në tretje për injektim. Vaksinat e gjalla mund të jenë të injektuara edhe në prani të detergjenteve me të cilat lahet ambalazhi i qelqtë dhe prandaj përdoret vetëm ambalazhi plastik, specifike për vaksinat. Mjedisi i tretjes mund të jetë tretje fiziologjike, uji i sterilizuar ose sistem kompleks që përmban proteine ose komponenta tjera të përmbajtura në mjedisin në të cilin janë prodhuar vaksinat. Suspensionet e përqendruara të antitropave (γ-globuline) janë proteine tipike amfifile të cilat agregojnë gjatë ruajtjes. Kur injektohen mund të shkaktojnë shok anafilaktik. Në përbërjen e preparateve mund të ketë konzervanse që ta pengojnë rritjen dhe zhvillimin e baktereve ose që ti stabilizojnë antigjenet ose antitropat. Në raport të këtyre substancave ndihmëse (komponimet e zhiva-tiomerazol, fenolet, albuminat, glicin, neomicin) mund të paraqiten reaksione alergjike.

## Efekte të pa dashura të vaksinave

Disa vakcina shkaktojnë efekte të pa dashura jo të rëndësishme (për shembull, polimielit), përderisa të tjerat mund të shkaktojnë formë të butë të sëmundjeve (për shembull, fruthi dhe rubeolla). Disa vakcina mund të shkaktojnë reaksion në vendin e aplikimit dhe shqetësim. Reaksionet anafilaktike nga vaksinat janë të rralla, por mund të jenë fatale.

Vaksinimi duhet të tejkalohet përderisa njerëzit kanë sëmundje akute. Infeksionet e vogla pa ethe ose sëmundje sistematike nuk paraqesin kontraindikacion.

Përderisa pas imunizimit tek fëmijët u paraqitet gjendja febrile (zmadhim të temperaturës trupore), te fëmija duhet ti jipet dozë prej antipiretikut (për shembull, paracetamol), përderisa është e nevojshme dhe nuk është e kontrainduar.

## Orari I imunizimit

Vaksinimi në moshën fëmijërore duhet të jepet në institucionet lokale shëndetësore sepse ato nuk janë të realizueshme në barnatore. Në Maqedoni ekziston skemë e ndryshme e imunizimit në raport të disa vendeve tjera. Skema e imunizimit sipas të dhënave oficiale të SZO, me datën e fundit të rishqyrtimit në shtator të vitit 2004, është e paraqitur në tabelën 6.3.

*Tabela 6.3 Skema e imunizimit në Republikën e Maqedonisë*

Vaksina (antigjen)	Përmbajtja	Periudhë e dhënies së vaksinës (ose revaksinimit)
BCG	Bacillus Calmette-Guerin vakcina	Pas lindjes, në 7 dhe 14 vjetë
DT	Tetanus dhe difteria toksoid (dozë flminore)	Në 6 vjetë
DTwP	Difteria dhe tetanus toksoid me pertusisit gjithqelizorë	Në 4,5,6 dhe 18 muaj dhe në 7 vjetë
MMR	Fruthi, shytat dhe rubeolla-vaksina	Në 13 muaj dhe në 7 vjetë
OPV	Polio-vaksina orale	Në 4,5,7 dhe 20 muaj dhe në 7 dhe 14 vjetë
Rubeolla	Vaksina -rubeolla	Në 14 vjetë
Td	Difteria dhe tetanus toksoid (dozë për fëmijë më të mëdhenj dhe të moshuar)	Në 7 dhe 14 vjetë
TT	Tetanus toksoid	Në 18 vjetë

## **Detyrë:**

---

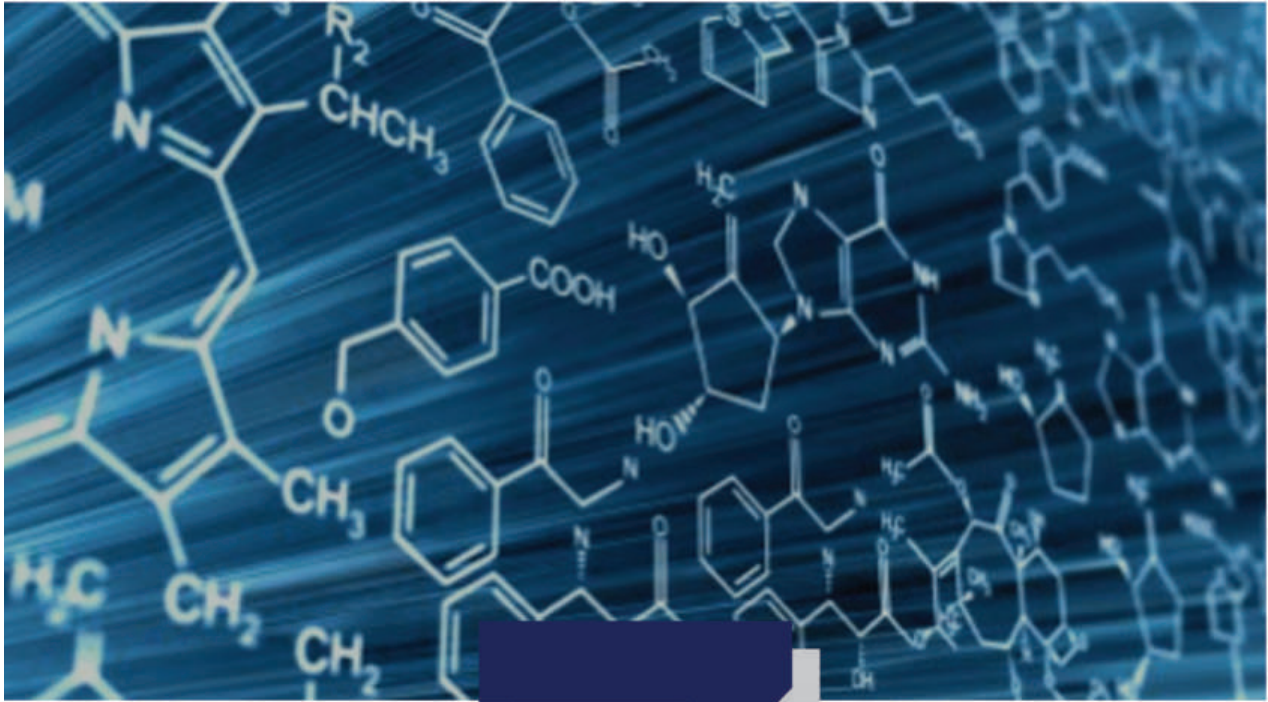
Shqyrtimi monografive të vaksinave dhe serumeve të përmbajtura në farmakopenë Evropiane

### **Aktivite:**

- Arsimtari i përcakton grupet e nxënësve që do të bëjnë shqyrtim të monografive të vaksinave dhe serumet të përmbajtura në farmakopenë Evropiane;
  - Pas shqyrtimit të bërë, nxënësit I shënojnë të dhënat në tabelë.
- 

<b>Titulli I monografisë</b>	<b>Serum/vaksina</b>	<b>Përdorimi</b>

<b>Titulli I monografisë</b>	<b>Serum/vaksina</b>	<b>Përdorimi</b>



# 7

## INTERAKSIONET E BARËRAVE

# INTERAKSIONET E BARËRAVE

## Hyrje

Interaksioni është dukuri kur një barë ose kemikale në organizmin e ndryshon ndikimin e një bare tjetër. Duke i njohur interaksionet ndërmjet barërave, ndërmjet barërave dhe ushqimit, dhe ndërmjet barërave, substancat ndihmëse në formë të dozuar dhe ambalazhi kontaktus mund të shkaktojë njohjen e hershme dhe pengesën e paraqitjes së reaksioneve të pa dashura nga barërat dhe farmakoterapi më efikase. Interaksionet e pa dashura mund të pengohen vetëm përderisa mirë njihen vetitë farmakokimike të barërave (veçanërisht të barërave me gjerësi të vogël terapeutike), substancat ndihmëse dhe ambalazhi kontaktus, vetitë biofarmaceutike të barërave dhe preparatet mjekuese, farmakokinetiket dhe vetitë farmakodinamike të barërave, duke i përfshirë edhe mekanizmat e ndikimit, ai mjekësor dhe profili medikamentoz i pacientëve të ndryshëm.

Në raste të caktuara, interaksionet e barërave mund të rezultojnë me efekte pozitive terapeutike, si për shembull, mjekimi i hipertenzionit arterik kur kombinohet diuretiku dhe barëra antihipertenzive, mjekimi i tuberkulozit kur përdoren më shumë tuberkulostatikë me mekanizëm të ndryshëm të ndikimit etj.

---

### MBANI MEND!

Termi *politerapi* përdoret që të shprehet përdorimi i më shumë se një bare, por me qëllim me efikasitet më të madh dhe/ose sigurim i terapisë.

Termi *polipragmacion* përdoret që të paraqitet zgjerimi joracional i më shumë se një bare.

---

Interaksionet e barërave mundemi ti klasifikojmë si interaksione të cilat paraqiten jashtë nga trupi i pacientit, interaksionet *in vitro*, dhe reaksionet të cilat ndodhin në rupin e pacientit, *in vivo* interaksione. Interaksionet e pa dashura *in vitro* njihen si ineteraksione farmaceutike ose inkompatibilitet farmaceutik,

përderisa *in vivo* interaksionet mund të jenë farmakokinetike dhe/ose farmakodinamike.

Inkompatibilitet farmaceutik mund të paraqitet gjatë kohës së formulimit, prodhimit, transportit, ruajtjes së preparatit mjekues dhe drejtpërdrejt para përdorimit kur, për shembull, barërat përzihen në tretje për injektim, kur më shumë barëra infundohen nga shishja infuzore e njëjtë ose përzihen dhe injektohen në/nga shprici i njëjtë injektues. Madje, ndryshimet e preparatit farmaceutik mund të jenë të dukshme dhe të padukshme. Ndryshimet e dukshme mund të jenë rezultat i degradimit të substancës aktive (enzime, mikrobiologjike, oksidative, hidroliza, nën ndikimin e dritës, në temperaturë, ndryshime në pH), të reaksionit kimik të substancës aktive në substancat tjera dhe ambalazhi, i ndryshimeve në vetitë fiziko kimike të substancës aktive (për shembull, thartësira, tretshmëria, gjegjësisht shpejtësia e tretjes). Këto ndryshime mund të manifestohen si ndryshime në disperzitetit/viskozitetit të preparatit, turbullimi, precipitimi, koagulimi, formimi i agregateve, të kristaleve, ndarja e fazave, ndryshimi i ngjyrës, era, shija. Ndryshimet e pa shikuara janë faktikisht ndryshime të strukturës kimike të substancës aktive të cilat mund më tutje të shkaktojnë pjesërisht ose plotësisht humbje të ndikimit ose reaksione të pa dashura toksike.

## **In vitro interaksione të pa dashura (inkompatibilitet)**

Inkompatibiliteti mund të klasifikohet në:

A. *Inkompatibilitet fizik.*

B. *Inkompatibilitet kimik.*

C. *Inkompatibiliteti fiziko kimik.*

D. *Inkompatibiliteti mikrobiologjik.*

### **Inkompatibiliteti fizik**

Manifestohen si ndryshime në vetitë fizike të substancave aktive dhe substancat tjera në preparatin. Shenjat e inkompatibilitetit fizik janë të dukshme dhe përfshijnë ndryshime në pikën e shkrirjes, ndryshim në ngjyrë, formimi i precipitatit, ndryshimi i tretshmërisë, ndryshimi i viskozitetit dhe ndarja e fazave tek sistemet disperse (emulzione, suspenzione).

Shembuj për inkompatibilitet fizik:



- Vajrat dhe uji nuk përzihen. Përzierja mund të arrihet vetëm me emulgimin në prani të emulgatorit.

• Rp/

Ephedrin sulfas 0,25 mg

Mentol 0,02 ml

Parafinum liquidum ad 30 ml

Efedrin sulfati është kripë alkaloidë e cila nuk tretet në parafin të lëngët, por efedrini i anhidruar tretet. Prej këtu, që të përgatitet tretje e kthjellët, efedrin sulfati duhet të zëvendësohet me efedrin të anhidruar.

- Rrëshirat nuk treten në ujë. Kur në ujë shtohet tinkturë e cila përmban rrëshira, ato aglomerojnë duke formuar precipitate të patretshme.
- Kur përzihen substancat e ngurta me pikë të ulët të shkrirjes formohen masa të lëngtë ose të ngurta të njohura si përzierje eutektike. Kjo ndodh për shkak të uljes së pikës së shkrirjes të përzierjes nën temperaturë të dhomës dhe lirimi i ujit. Komponentet të cilat tregojnë veti të këtilla janë kamfuri, mentoli, timoli, fenoli, kloralhidрати dhe aspirina. Këto substanca formojnë problem kur formohen në formë pluhurore.

## Inkompatibiliteti kimik

Manifestohen si ndryshime në vetitë kimike të përbërësve dhe para së gjithash substanca aktive në preparatin farmaceutik, ku mund të formohet produkt toksik ose joaktiv. Këto ndryshime i nënshtrohen reaksionit të neutralizimit, ndryshime të pH, reaksionet e oksidimit, hidrolizës, esterifikimit dhe reaksionet e substituimit dhe vërehen si ndryshimi i ngjyrës, eksplozionit, zbërthimit etj.

### **Shembuj për inkompatibilitetin kimik:**

- Kofein citrati mund të jetë i zëvendësuar me kofein në përzierje të salicilat natriumi dhe kofein citratit.
- Alkaloidët janë baza të dobëta dhe gati nuk treten në ujë, por kripërat alkaloidë treten në ujë. Nëse këto kripëra treten në tretje alkaline të acetat amoniumit, bikarbonat i amoniumit, atëherë precipiton alkaloidi i lirë.

• Rp/

Ferri chloride sol. 2 ml

Natrii salicylas 3 g

Aq. destilata ad 90 ml

Klorur hekuri reagon me salicilat natriumi me çka formohet precipitat prej salicilatit të hekurit.

- Joduret oksidojnë deri në jod që është produkt i padashur në preparatin.
- Kur subsnitrati i bismutit kombinohet me bikarbonat natriumi në prani të ujit lirohet dyoksid karboni.

## **Inkompatibiliteti fiziko kimik**

Paraqitet si rezultat i interaksionit të komponentave në preparatin gjatë së cilës me ndërmjetësimin e forcave fizike dhe kimike vjen deri në tërheqje (sorpcion) i komponentave në preparatin. Kur tërheqja është rezultat i forcave fizike vjen deri në athezion të komponentëve. Interaksioni i difundimit/depërtimit të komponentëve njëra në tjerat quhet adsorpcion. Athezioni i substancave të dobëta polare në sipërfaqen e substancës së ngurtë quhet adsorpcion molekular, përderisa lidhja kimike e dobët e elektrolitëve në sipërfaqen nga substanca e ngurtë quhet në ndërmjetësim të lidhjeve jonike quhet adsorpcion jonik. Lloj i veçantë i inkompatibilitetit fizikokimik paraqet formimin e micleve kur vjen deri në përputhjen e molekulave të substancës aktive në micle/thërrmija të formuara nga substancat ndihmëse. Këto interaksione mund të jenë pozitive si për shembull, duam që ta përmirësojmë tretshmërinë e barës lipofile në ujë, gjatë së cilës përdorim të a.sh.q solubilizatorë (për shembull, ciklodekstrine).

### ***Shembuj për inkompatibilitetin fiziko-kimik***

- Antioksidantet dhe konzervanset mund të jenë të adsorbuar në ambalazhin (për shembull, tretje ujore e konzervansit tiomersal në shishe plastike nga polietileni).
- Pacientët shpesh pranojnë më shumë barëra sipas mënyrës parenterale, ku dy ose më shumë barëra vendosen njëkohësisht nëpërmjet të linjës së njëjtë intravenoze. Në këtë rast ekziston rreziku nga inkompatibiliteti fiziko kimik. Për shembull, përzjerja e lidokainës dhe propofolit në linjë të njëjtë (kombinim i njëjtë në praktikën klinike) mund të qelizave yndyrore në emulsionin. Kjo përzjerje është fizikisht jo stabile, mund të vijë deri në ndarjen e fazave dhe shkaktimi i embolisë pulmonare në varshmëri nga doza e lidokainës.

## Inkompatibiliteti mikrobiologjik

Vërehet kur preparati farmaceutik është i pa pastruar me ndonjë kulturë mikrobiologjike ose sekret i mikroorganizmit. Ky inkompatibilim mund të rezultojë me humbjen e pjesërrishme ose të plotë të sepsës tek pacienti.

### Hulumtim!

---

Duke përdorur literaturë përkatëse, të rekomanduara nga arsimtari juaj, shënoni se cilat nga këto tretje: 5% glukozë, 0.9% NaCl, natrium laktat, Tretje e Ringerovit, dekstran do të jetë më i përshtatshëm për përdorim infuzorë të barërave të shënuara në këtë tabelë.

---

*Tabela 6.1 Tretjet kompatible infuzore*

Barë	Tretje infuzore
Cisplatin	
Insulin	
Rifampicin	
Aminofilin	
Benzilpenicilin	
Ciklosporin	
Klindamicin	
Noradrenalin	
Gentamicin	
Lidokain	
Heparin	
Aciklovir	
Metilprednizolon	

## **Interaksionet In vivo (in vivo interaksione të pa dashura)**

*In vivo interaksionet e pa dashura mund të paraqiten në nivel të apsorpcionit, distribucionit (lidhja e komponenteve plazmatike), metabolizëm dhe eliminim, etj. interaksione farmakokinetike, dhe në nivel të lidhjes për receptorët, të a.sh.q interaksione farmakodinamike. Për shkak të ndryshimit inter- dhe intraindividuale në dispozicion të barës, interaksionet farmakokinetike rrallë shkaktojnë përfundime serioze klinike, por mund ta interesojnë efikasitetin dhe sigurinë e barës.*

Interaksionet farmakokinetike shpesh rezultojnë me ndryshime në përqendrimin plazmatik të barërave, dhe kur është e mundshme dhe e domosdoshme, krijohet ndjekja e nivelit të serumit të barërave e cila bashkë me vëzhgim të gjendjes klinike të pacientit mund të japë informacion të dobishëm për interaksionet potenciale.

Interaksionet farmakodinamike të lidhura me aktivitetin farmakologjik të barës interaktive janë më të shpeshta. Mekanizmi me të cilën paraqiten interaksionet farmakodinamike janë sinergjizmi, antagonizmi, transporti qelizor i ndryshuar dhe efekti mbi vendet receptorë.

### **Interaksionet farmakokinetike**

Interaksionet farmakokinetike karakterizohen me ndryshimin në kinetikën e barës raportus, që i përfshin proceset e apsorpcionit, distribuimi, metabolizmit dhe eliminimit të barës.

#### **A. Ndryshimi i apsorpcionit Gastrointestinal (GI).**

Apsorpcioni i barës nga TGI mund të jetë e ndryshuar nën ndikimin e disa mekanizmave të ndryshëm, si për shembull, ndryshimi i pH, ndryshimi i florës bakteriale, formimi i helateve dhe komplekset e barërave, dëmtim mukotik të shkaktuar nga barërat dhe lëvizshmëria e ndryshuar gastrointestinale. Këto ndryshime mund të shkaktojnë apsorpcion të zmadhuar ose të zvogëluar të barës. Shpesh, interaksionet të cilat ndikojnë në apsorpcion kërkojnë prezencën e të dy barërave në lukth, dhe prandaj, përdorimi i të dy barërave në një periudhë kohore prej më së paku 2 orë mund ti ndalojë interaksionet e këtilla të pa dashura. Interaksionet e barërave të cilat e vlerësojnë kohën a apsorpcionit të barërave janë klinikisht më të rëndësishme kur bara ka gjysmë periudhë

të shkurtër të jetës<sup>5</sup> ose kur për efekt terapeutik është me rëndësi shpejtë të arrihen përqendrime plazmatike. Në këtë rast, zvogëlimi i shpejtësisë së apsorpcionit të barës mund të prodhon përqendrime nën nivele terapeutike (përqendrime subterapeutike). Interaksionet e nivelit të apsorpcionit të barërave me gjysmë periudhë të gjatë zakonisht nuk kanë pasojë klinike të rëndësishme, përveç nëse nuk është me rëndësi ndryshimi i shpejtësisë dhe/ose madhësia me të cilën bara arrin deri në qarkullimin qendror ose vendi i ndikimit. Interaksionet e barërave në nivel të absorbimit mund të paraqiten gjatë këtyre rrethanave:

*Ndryshimi i pH.* Forma jo e jonizuar e barërave është më shumë e tretshme në lipide dhe më shumë absorbohet nga TGI (sipas mënyrës së difuzionit pasiv) në qarkullimin sistematik sesa forma jonizuese. Shumica e barërave janë acide ose baza të dobëta. Barërat acidike të cilat janë të tretshme kanë tendencë që të absorbohen në një sasi më të madhe në pjesën e sipërme të TGI ku janë në mjedis acidik dhe në sasi më të madhe të treturave në formë jo të jonizuar. E kundërta vlen për barërat bazike.

**Shembull:**

- Antacidet e zmadhojnë vlerën e pH në lukth dhe mund ta zvogëlojnë sasinë e apsorpcionit të barërave të dobëta acidike (acidi nalidiksik, salicilatet, antikoagulanset orale), e ta zmadhojnë sasinë e apsorpcionit të barërave të cilat janë baza të dobëta (amfetamin). Antiacidi duhet të përdoret më së paku 6 orë para ose 2 orë pas dozës së barërave tjera.

*Ndryshimi i florës intestinale bakteriale.* Përdorimi i antibiotikut mund ta zvogëlojë vitalitetin e florës bakteriale në TGI.

**Shembull:**

- Antibiotikët me spektër të gjerë (për shembull, eritromicina) e shkatërrojnë florën e zorrës e cila e sintetizon vitaminën K, për shkak se mund ta zmadhojnë apsorpcionin dhe me këtë të potencohet toksiciteti i barërave tjera (për shembull, digoksin, metotreksat, antikoagulanset orale).

*Kompleksimi ose formimi i helateve.* Barërat të caktuara (për shembull, tetraciklin) kombinohen me tjera (për shembull, format e hekurit) ose me ushqim (për shembull, qumështi) në TGI, ku mund të formohen tretje komplekse të dobëta.

**Shembull:**

- Tetraciklina formon helat të patretshëm me kripëra të hekurit, me çka zvogëlohet apsorpcioni, e mandej edhe ndikimi i të dy barërave. Apсорpcioni i tetraciklinës është e zvogëluar

<sup>5</sup> Gjysmëperiudhë e jetës është kohë për të cilën nga organizmi eliminohet gjysma e sasisë së përgjithshme të barës.

me përdorimin e tabletave kvinapril (si substancë ndihmëse përmbajnë karbonat magneziumi). Përgjigjja antiinfektive mund të jetë i zvogëluar. Mekanizëm i ngjashëm është i parashtruar për apsorpcionin e zvogëluar të ciprofloksacinës dhe norfloksacinës gjatë përdorimit të njëkohshëm me sukralfat.

- Rrëshirat lidhëse holestiramine dhe kolestipol e zvogëlojnë apsorpcionin e tiroidës së shtuar ekzogjene ashtu që e lidhin hormonin tiroid në TGI.

*Dëmtimi i mukozës së shkaktuar nga barërat. Barërat e dëmtojnë mukozën e TGI mund ta ndryshojnë apsorpcionin e disa barërave, gjegjësisht ta zvogëlojnë, përderisa shkaktojnë atrofi, ose ta zmadhojnë, përderisa i shkatërrojnë fijet e zërave.*

**Shembull:**

- Apsorpcioni i zvogëluar i GI të disa preparateve të digoksinës i përshkruhet atrofisë së fijeve zërore e shkaktuar nga regjimi i hemoterapisë (për shembull, me ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin).

*Lëvizshmëria e ndryshuar e TGI. Barërat në sasi më të madhe absorbohen në intestinumin e sipërm për shkak të aftësisë së madhe absorbuese të këtij segmenti të zorrëve. Ndryshimet në lëvizshmërinë e TGI mund të rezultojnë me zmadhimin ose zvogëlimin e apsorpcionit të barërave. Lëvizshmëria e zmadhuar e zvogëlon apsorpcionin me çka e shkurton kohën e kontaktit të barës së dhënë orale me sipërfaqen absorbuese.*

**Shembull :**

- Lëvizshmëria e TGI mund të jetë e zvogëluar nën ndikimin e barërave antikolinergjike dhe barërat të cilat shkaktojnë opstipacion, ndërsa e zmadhuar me përdorimin e laksativëve. Apsorpcioni i zmadhuar i ciklosporinës, e cila paraqitet gjatë përdorimit të njëkohësishëm të metoklopramid, i përshkruhet në zmadhimin e kohës së zbrazjes së lukthit. Kjo mund të rezultojë me zmadhimin e efekteve imunologjike dhe toksike të ciklosporinës. E kundërta, me zmadhimin e lëvizshmërisë së TGI, metoklopramidi mund ta zvogëlojë apsorpcionin e digoksinës së përdorur orale. Këto interaksione mund të mos ndodhin me formulimet e digoksinës të cilat kanë biopërshtatje të lartë (për shembull, kapsulat dhe eliksir i digoksinës). Apsorpcioni i zvogëluar i klindamicinës në prani të barërave kundër barkqitjes mund të rezultojë me paraqitjen e kolitit zorrorë.

## **B. Interaksionet në nivel të lidhjes për komponentat plazmatike (albumina plazmatike)**

Shumë barëra, në sasi më të madhe ose më të vogël, në mënyrë reverzibile lidhen për komponentat plazmatike: proteine (albumin, glikoproteine  $\alpha$ 1-acidike), eritrocite etj. Dhënia e njëkohësishme e më shumë se një bare me afinitet për fraksionin e njëjtë proteinik mund të rezultojë me zëvendësimin e një bare tjetër nga vendi i lidhjes me çka zmadhohet përqendrimi i lirë i barës së zëvendësuar. Bara me afinitet më të lartë për vendin lidhës do ta zëvendësojë barën me afinitet më të vogël. Si plotësim, vetëm bara e lirë mund ta shkatërrojë qarkullimin dhe të bëhet i përshtatshëm në vendin e ndikimit dhe vetëm bara e lirë mund ti nënshtrohet metabolizmit dhe eliminimit sipas mënyrës reale. Prej këtui, pas zëvendësimit nga vendi lidhës, menjëherë rrjedh ri distribuimi në inde dhe zmadhimi kompenzues i metabolizmit ose ekskrecionit të barërave të zëvendësuar. Ky interaksioni është me rëndësi klinike kur barërat lidhen për proteinat plazmatike më shumë se 95%.

### **Shembull :**

- Shembujt për barërat të cilat lidhen në përqindje të madhe për albuminës janë fenitoina (90%), tolbutamid (96%) dhe varfarin (99%) Këto barëra mund të jenë të zëvendësuar nga sulfonamidet (për shembull, sulfisoksazol), aspirina dhe fenilbutazon.

## **C. Interaksionet në nivel të metabolizmit**

Efektet e një bare në metabolizmin e tjetrit janë mirë të dokumentuara. Dhënia e njëkohësishme e një bare bashkë me tjetër mund të mundësojë deri në zmadhimin (induksionit) ose zvogëlimin (inhibimi) e shpejtësisë së metabolizmit. Këto ndryshime mund të ndikojnë edhe në intensitetin dhe të gjatësisë së ndikimit të barës. Vendi kryesorë ku fitohet transformimi metabolik i barërave është mëlçia e zezë, megjithatë edhe indet tjera, duke e përfshirë edhe lëkurën, mushkëritë e bardha, veshkët, placenta dhe TGI janë vende ku zhvillohet metabolizmi i barërave. Transformimi metabolik i barërave zhvillohet me qëllim që bara lipofile të jetë e transformuar në metabolit hidrofil ku si tillë më lehtë eliminohet nga organizmi.

---

### **MËSO MË SHUMË!**

Metabolizmi i barërave mund të ndahet në dy faza. Faza e 1 e cila përfshin reaksione metabolike të hidrolizës, oksidimi dhe reduktimi dhe faza e 2, e cila përfshin konjugacion me acidin glukoronik, dulfate, glutation, gli-

cin, dhe glutamin, acetilimi dhe metilimi. Reaksionet e fazës së 2 shpesh ndodhin pas reaksioneve të fazës së 1. Në transformacionet metabolike ndërmjetësojnë varg sisteme enzimatike, ndërmjet cilave vendi dominant merr sistem-mikrozomal enzimatik të mëlçisë së zezë citokrom P-450, i përbërë nga oksigjenaza me funksion të përzier. Interaksion në nivel të sistemit enzimatik ndodhin vetëm nëse të dy barërat lidhen për vend aktiv të izoformës së njëjtë të enzimave.

---

*Metabolizmi i zmadhuar (induksioni enzimatik).* Këto interaksione paraqiten si rezultat i nxitjes së formimit të enzimave ose si rezultat i nxitjes së aktivitetit të enzimave të cilat metabolizojnë barëra, së pari enzime të kyçura në transformimet metabolike nga faza 1. Për shkak se është kyçur edhe sinteza e proteinave, ky interaksion në mënyrë tipike ka fillim të ngadalshëm dhe mund të kalojnë edhe deri 3 javë para se të vërehet efekti maksimal. Edhe pse barërat kryesisht i induktojnë enzimave të cilat ndërmjetësojnë në metabolizmin e barërave tjera, disa barëra (si për shembull, karbamazepin) e zmadhojnë edhe metabolizmin personal (*vetë induksion, vetë induktorët*). Kur do të ndërpritet përdorimi i barës i cili është përgjegjës për induksionin e enzimave, kthimi i aktivitetit të enzimave, a me këtë edhe përqendrimi i barërave në nivelin e mëparshëm është shpesh proces më i ngadalshëm.

**Shembull:**

- Fenitoina (antiepileptik) e indikon metabolizmin e teofilinës (bronkodilatator), ndërsa teofilina e indikon metabolizmin e fenitoinës. Kur të dyja barërat jipen njëkohësisht, përqendrimet e tyre mund të zvogëlohen, a me këtë edhe të humbet kontrolli mbi sulmet epileptike dhe të keqësohen simptomat e asmës. Ndërmjet barërave të cilat induktojnë enzime janë: barbiturate (fenobarbital), karbamazepin, grizeofluvid, primadon dhe rifampicin. Alkooli, një përbërje nga tymi i duhani-benzo[a]piren, vendi i përgatitur dhe kemikalet e përcaktuara të cilat e ndotin mjedisin jetësorë mund të shkaktojnë induksion të enzimave.

*Metabolizmi i zvogëluar (inhibimi enzimatik).* Ngjashëm me induksionin enzimatik, inhibimi enzimatik zakonisht i përfshin enzimave të cilat ndërmjetësojnë në transformacionin metabolik të barërave në mëlçinë e zezë. Ky mekanizëm përfshin garë të drejtpërdrejtë të barërave për vendin e njëjtë lidhës, që kushtëzon fillim më të shpejtë të efektit. Më rrallë, inhibicioni i enzimave i nënshtrohet lidhjes së barërave për vende lidhëse të ndryshme të enzimave. Interaksionet e barërave të cilat përfshijnë inhibicionin enzimatik shpesh rezultojnë me efekte klinike të cilat janë afatgjate.



**Shembull:**

- Omeprazoli (inhibitor i pompës protonike) e inhibon metabolizmin oksidativ të diazepamit, që rezulton, e nivele të larta serumike të benzodiazepinës dhe efekti i zmadhuar farmakologjik.
- Ngjashëm, izoniazidi e inhibon metabolizmin e fenotininës, me çka zmadhohet nivelet e fenotininës serumike dhe përkatësisht, efektet e tija farmakologjike dhe toksike. Në grupin e inhibitorëve të metabolizmit marrin pjesë: fenilbutazoni, metronidazoli, sulfonamid, kontrceptive orale etj.

**D. Interaksionet në nivel të eliminimit renal**

Ekskrecioni renal i një bare mund të zvogëlohet ose zmadhohet me përdorimin e njëkohësishëm të ndonjë bare tjetër. Në eliminimin e barërave nëpërmjet të veshkave mund të jenë të përfshira më shumë mekanizma: filtrimi glomerular, sekrecioni aktiv tubular dhe reapsorbicioni tubular. Interaksionet kryesisht zhvillohen në nivel të sekrecionit aktiv dhe reapsorbicionit tubular, sepse filtrimi glomerular është në mënyrë të barabartë e kapshme për të gjitha barërat të cilat nuk janë të lidhura për komponentët plazmatike.

*Sekrecioni aktiv tubular.* Sekrecioni aktiv tubular i barës zhvillohet në tubulat proksimale. Që të mundet bara të kalojë nga qarkullimi sistematik në lumen tubular, ai duhet të lidhet me proteinë specifike bartëse (transportues). Çdo protein-transporter ka afinitet ndaj barës së caktuar, gjatë së cilës ndërmjet barës dhe transporterit formohen lidhje jonike dhe elektrostatike. Barërat anionike lidhen për bartësit kationik dhe kundërta. Barërat të cilat ndajnë bartëse të njëjta mund të marrin pjesë në interaksion, e cila është garuese për nga natyra<sup>6</sup>. Ngopja e sistemit bartës me barën me afinitet/përqendrim më të lartë mund të zvogëlojë sekrecionin tubular të barës me afinitet/përqendrim më të vogël.

**Shembull:**

- Probenecidi e zvogëlon sekrecionin tubular të metotreksatit dhe e zmadhon përqendrimin e tij 3 deri në 4 herë.
- Diuretikët tiaزيدe dhe acetazolamidi bëjnë gara për bartësin e njëjtë me penicilinat gjatë së cilës e zmadhojnë përqendrimin e penicilinave.
- Kinidina e zvogëlon eliminimin renal të digoksinës për 30 deri 40% duke e zmadhuar nivelin e digoksinës serumike për përafërsisht 90% tek pacientët të cilët i përdorin të dyja barërat njëkohësisht.

---

<sup>6</sup> Bara me afinitet më të lartë ose në përqendrim më të madh e zëvendëson barën me afinitet më të vogël, gjegjësisht përqendrim më të vogël.

*Reapsorpcioni pasiv.* Shumë nga barërat të cilat arrijnë në tubulat renale me filtrimin glomerular ose sekrecioni aktiv reapsorbohen nga tubulat renale në qarkullimin qendror. Molekulat e pa jonizuara të barës ri absorbohen më së shpeshti para barëve jonizuese, në raport të përcaktuar prej pH të urinës dhe pKa të barës. Barërat të forta acidike dhe bazike kanë tendencë që të jonizohen në pH të zonës së zakonshme të urinës (pH 5 deri 8) dhe të mos ri absorbohen. Sasi më të madhe të barës së dobët acidike do të jetë e ri absorbuar nga urina acidike sepse pjesa më e madhe e barës do të jetë i tretur në urinë në formë të pa jonizuar. Përkatesisht, barërat bazike do të ekskretohen. E kundërta vlen për urinën alkale. Të gjitha barërat që mund ta ndryshojnë pH e urinës mund të ndikojnë mbi ri absorbimin pasiv të barëve tjera dhe me këtë mbi eliminimin e përgjithshëm renal.

**Shembull:**

- Përdorimi i hidrogjen karbonatit të natriumit e zmadhon ekskrecionin e litiumit, me mundësi për zvogëlimin e efikasitetit të tij klinik.
- Terapia kronike antacide me hidroksid magnezium dhe hidroksid alumini lidhet me eliminimin e zmadhuar të salicilatit dhe ulje të niveleve serumike.

## **Interaksione farmakodinamike**

Interaksionet farmakodinamike përfshijnë ndryshime në përgjigjen e pacientit në kombinacionin e barëve, pa ndryshime në përqëndrimin serumik ose farmakokinetikës të barëve të çfarëdoshme. Siç përgjigjet farmakologjike të barës janë të rënda për vlerësim, ashtu edhe hulumtimet e interaksioneve farmakodinamike janë të vështira për ti shfaqur. Hulumtimet tërësisht komplikohen sepse interaksionet farmakokinetike dhe farmakodinamike të barëve mund të ndodhin njëkohësisht.

Interaksionet farmakodinamike mund të paraqiten në nivel të receptorëve ose në nivel të bartjes së barëve deri tek receptorët. Për shkak se interaksionet farmakodinamike shpesh përfshijnë barë me ndikim farmakologjik të ngjashëm ode të kundërt, shumë nga këto interaksione mund të supozohen nëpërmjet të farmakologjisë të çdo bare në veçanti.

*Efekte sinergjike dhe antagoniste.* Kur interaksioni i barëve përfshin efekte antagoniste dhe sinergjike, efektet terapeutike ose toksike të të dyjave njëkohësisht barëra të pranuar janë më të mëdha ose më të vogla, përkatesisht, në raport të aktivitetit të tyre individual.

Këto interaksione shpesh përfshijnë barëra të cilat ndikojnë në sistemin e njëjtë (për shembull, SNQ) ose vendi i ndikimit.

Sinergjizmi është sigurisht mekanizëm më i shpeshtë nëpërmjet të cilës krijohen interaksionet ndërmjet barërave. Mund të jetë *aditiv*, kur ndikimi është i barabartë në shumën e ndikimeve të barërave të veçanta, dhe *supraaditive*, kur ndikimi e tejkalon shumën e ndikimeve të barërave të veçanta.

Antagonizmi është më së shpeshti *kompetitiv* dhe paraqitet kur barërat bëjnë gara për receptorët të njëjtë dhe /ose për vende të njëjta lidhëse në receptorët.

**Shembull:**

- *Sinergjizëm*: propranaloli dhe verapamilli kanë efekte kardiovaskulare sinergjike ose aditive. Që të dyja barërat kanë efekte negative inotrope dhe kronotrope. Propranaloli nuk ndikon mbi kinetikën e verapamilit, por verapamili ka vetëm efekte minimale në përqendrimin e propranaloli. Këto interaksione mund të jenë të rrezikshme sepse mund të vijë deri në potencimin e efekteve negative në kuptimin e paraqitjes së bradikardisë së vështirë dhe kolapsit qarkullues.
- *Antagonizëm*: nalorfina i zvogëlon efektet e morfinës, fitomeadionit i zvogëlon efektet e ankoagulancave orale etj.
- *Interaksionet në nivel të bartësve deri tek vendi i ndikimit* antidepressivët triciklik dhe disa fenotiazine e bllokojnë pompën aminike në mbaresat adrenergjike, me çka e zmadhojnë përqendrimin e kateholamineve në sinapsë. Në këtë mënyrë shpëtohen efektet vazopresive të transmitterëve endogjene.

**Detyrë:**

---

Me përdorimin e literaturës përkatëse, të rekomanduar nga arsimtari, të përgjigjeni në pyetjet që vijojnë:

- Pse përdorimi i njikohësishëm i inhibitorëve të AKE dhe me kripëra të litiumit rezulton me nivel të zmadhuar të litiumit në plazmë?
- Pse prodhuesi këshillon që të tejkalohet përdorimi i njikohësishëm i bupropionit me karbamazepin dhe 2 javë më tej?

- Pse duhet ti largohemi përdorimit oral të njikohësishëm të aspirinës dhe diklofenakut?
- Pse duhet ti largohemi përdorimit të njikohësishëm i fenitoinës dhe omeprazolit?
- Pse është përdorur efekti antidijabetik dhe antikoagulant kur përdoret glibenklamid dhe varfarin?
- Çka ndodh nëse njëkohësisht përdoret në mënyrë orale zidovudin si tableta dhe klaritromicin?
- Pse zmadhohet përqendrimi i ciklosporinës kur përdoret në të njëjtën kohë me doksiciklin?
- Pse nifedipina dhe diltiazemi e zmadhojnë përqendrimin e takrolimusit (barë immunosupresiv) në plazmë?
- Pse zmadhohet përqendrimi i diazepamit në plazmë dhe potencohet efekti i tij kur përdoren bashkë me omeprazolin?
- Pse zmadhohen përqendrimet plazmatike të alfentanil kur përdoret me ketokonazol?

## LITERATURA E SHFRYTËZUAR

1. A. Burger. Understanding Medications: What the Label Doesn't Tell You. American Chemical Society, 1995.
2. A. Dimitrievska, Z. Sterjev, A. K. Nestorovska, Z. Serafimovska. Doracak për mësim laboratorik dhe praktik nga Kimia farmaceutike 1. Fakulteti farmaceutik, 2010.
3. A. Simov. Teknologjia Farmaceutike, Makform -Shkup, 2001.
4. C. G. Wermuth. The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Ed. Barnes and Noble. 2008.
5. C. J. van Boxtel, B. Santoso, I. R. Edwards. Drug benefit and risks. John Wiley & Sons, 1st Ed., 2001.
6. D. Cairns. Essentials of pharmaceutical chemistry. 3rd edition. Pharmaceutical Press. 2008.
7. D. J. Abraham. Burger's medicinal chemistry and drug discovery. Vol. 1-6. Drug discovery. A John Wiley and Sons, Inc., Publication. 6th Edition. 2003.
8. D. Radulovic, S. Vladimirov. Farmaceutska Hemija I Part, 1st Ed. Grafopan, Beograd, April 2005.
9. G. B. Saha. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 3rd Ed. Springer-Verlag New York, Inc. 1992.
10. J. H. Block, J. M. Beale. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 11th Ed. Lippincott Williams Wilkins, 2004.
11. R. Walker, Catherine Whittlesea. Clinical pharmacy and therapeutics. 4<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone.
12. K. Mladenovska, Z. Sterjev, Z. Serafimova, A. K. Nestorovska. Praktikum i kimisë farmaceutike 1: Dizajnimi dhe metabolizmi i barërave. Fakulteti farmaceutik, 2010

13. S. Vladimirov, D. Zivanov-Staklic. Farmaceutska Hemija II Part, 1st Ed. Farmaceutski fakultet, Beograd, May 2006.
14. Z. Vujic, J. Brboric, O. Cudina, S. Eric, B. Lucic. Doracak për mësim praktik nga Kimia farmaceutike. SHKENCA, Beograd 2001.
15. Doracak farmakoterapeutik për mjekë, farmaceutë dhe stomatologë, Ministria e shëndetsisë së Republikës së Maqedonisë, FKM dhe LKM, 200