

## TERAPEUTICA ÎN ALERGIE ȘI ANAFILAXIE

## THERAPY IN ALERGY AND ANAPHYLAXIS

Romeo T. Cristina  
FMV Timișoara

Cuvinte cheie: terapie, alergie, anafilaxie,  
Key words: therapy, allergy, anaphylaxy

### Rezumat

Lucrarea tratează principalele aspecte terapeutice în alergie și anafilaxie la animale. Sunt prezentate mecanismele specifice precum și grupele terapeutice eficiente.

### Abstract

Paper emphasises the main therapeutic aspects in allergy and anaphylaxis to animals. There are presented the specific mechanisms an also the efficient therapeutic groups.

Glandele endocrine își eliberează secrețiile în circulația sanguină, iar hormonii sunt apoi vehiculați către locurile lor de acțiune. Deci, este posibilă extragerea hormonului atât din glanda sa secretoare cât și din sânge. Substanțele transmițătoare eliberate de fibrele voluntare automate pot fi de asemenea izolate.

Adrenalina eliberată în sânge prin intermediul medulosuprarenalei este asemănătoare cu hormonii endocri.

Acetilcolina, în schimb, nu se găsește în cantități semnificative în sânge, datorită faptului că este eliberată în vecinătatea locului de acțiune și astfel ea va fi rapid inactivată, ea este mult mai asemănătoare cu hormonii tisulari .

Hormonii tisulari, cunoscuți și sub denumirea de hormoni locali, sunt sintetizați, eliberați și inactivați în apropierea țesutului țintă. Aceste substanțe sunt de obicei vasoactive, adică au un anumit efect asupra pereților vaselor de sânge. Eliberarea hormonilor tisulari este declanșată de orice stimul care ar putea duce la distrucții sau vătămări celulare (de exemplu iritațiile produse de substanțe chimice, căldură, radiații ultraviolete, radiații ionizante, traumatisme, toxine bacteriene, reacții imunitare. Este cunoscut faptul că unii hormoni tisulari acționează ca mediatori chimici ai reacțiilor inflamatorii și ai șocului, de exemplu dublarea reacției inflamatorii acute prin eliberarea histaminei.

Funcțiile fiziologice ale acestor agenți activi, rămân însă numai parțial elucidate. Mulți dintre acești hormoni tisulari au fost

mai apoi identificați în sistemul nervos central și în alte organe interne, deși se știe ca unele din aceste substanțe funcționează ca transmițători sau modulatori ai transmiterii nervoase, se presupune că alții funcționează ca hormoni locali, exercitând în organism facilitarea sau o depresia unei anumite funcții. Abilitatea de a modifica funcția neuronală și de a stimula terminațiile nervoase senzitive, de exemplu receptorii algici, este o particularitate comună a hormonilor.

Primii hormoni tisulari care au fost descoperiți sunt aminele (ex. histamina, 5 hidroxitriptamina) și peptidele cu lanțul scurt (ex. bradikinina, kalidina), dar s-au descoperit și alte structuri cu funcții similare (ex. aminoacizi, peptide cu lanț lung, acizi grași). În această categorie care este încă în dezvoltare, vom discuta despre agenții ale căror acțiuni (în corelație cu simptomatologia proceselor patologice) sunt deja binecunoscute. De exemplu factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF) este un vasodilatator eliberat prin intermediul agoniștilor muscarinici din celulele endoteliale fără care acetilcolina produce vasoconstricție.

EDRF a fost identificat ca fiind de fapt un oxid nitric și s-a demonstrat că endoteliul mediază acțiunea unor vasodilatatori (ex. adenzina, peptida intestinală vasoactivă, bradikinina, trombina, etc.) și previne agregarea plachetelor sangvine și aderarea lor la pereții vaselor de sânge.

Având clar o mare importanță fiziologică, până acum un al doilea mesager și probabil

cu importanță patologică în deficiență, EDRF este un bun exemplu din lista deschisă a mediatorilor, a căror implicație în procesul inflamator este posibilă. În cazul acestuia, cel mai adesea în mod neobișnuit, agoniștii au fost folosiți în clinica veterinară timp de mulți ani, având în vedere că nitratul, nitriții, nitroprusidele din vasodilatatori eliberează cu toții oxidul nitric.

## 1. Alergia și anafilaxia

*Alergia* poate fi privită ca o reacție de hipersensibilitate locală, pe când anafilaxia este o reacție generalizată.

La om și la bovine, alergia la penicilină se manifestă prin leziunile pielii, în timp ce sensibilitatea la un alergen atopic inhalat se manifestă prin congestia nazală (febră) și/sau bronhoconstricție (astm).

*Alergenul* poate pătrunde și pe cale digestivă ducând la apariția simptomelor digestive. Multe din simptomele alergice pot fi reproduse prin administrarea histaminei, însă nu în totalitate, deoarece este clar la instalarea alergiei pot contribui și alți factori cum ar fi *complementul* sau *macrofagele*.

Acest lucru apare în special în cazul reacțiilor de *hipersensibilitate întârziată* (ex. dermatita de contact), opusul reacțiilor de *hipersensibilitate imediată* (ex urticaria, rinita, bronhoconstricția).

În toate reacțiile de hipersensibilitate proporțiile reacției vor depinde de cantitatea de antigen și tipul anticorpului participant.

Cantitatea și numărul substanțelor eliberate variază în funcție de tipul celulei afectate, enzimele activate, de gradul de accesibilitate a substraturilor precum și factorii care vor influența activitatea enzimei (ex: pH-ul).

Efectele clinice sau farmacologice produse sunt determinate de: distanța dintre situsul de acțiune și locul eliberării a substanței active, factorii care influențează activitatea substanței active (ex: rata inactivării) și tipul celulei influențate de către substanța activă.

Interacțiunea dintre aceste variabile este responsabilă de diferențele dintre exprimarea semnelor clinice în funcție de specie și individ.

Mediatorii care sunt implicați în reacțiile de *hipersensibilitate imediată* sunt redați în tabelul 1.

Tabel 1

Mediatori inflamatorii comuni	
	Angiotensina
	Bradikinină
	Kalidina
Plasmatici	Peptida intestinală vasoactivă (PIV)
	Histamina
	Substanța P
Celulari	5-hidroxitriptamina (5-HT)
	Prostaglandine
Precursori fosfolipidici	Leucotrienele
	Factorul de activare plachetară

Răspunsul obișnuit al sistemului reticulo-endotelial (RE) la acțiunea unei proteine străine sau a unei substanțe străine complexe (*haptene*) și a unei proteine endogene este producerea de anticorpi.

Anticorpul se găsește în fracțiunea globulinică a proteinelor plasmatiche, în care se află sunt mai multe fracțiuni de imunoglobulină (IG) distincte. O fracțiune și anume IGE s-a arătat că este sintetizată de către țesutul gazdă pentru reacția anafilactică sistemică sau locală și este denumit ca fiind *reagenică* atunci când se leagă la celulele țintă, ex. mastocitele.

O expunere ulterioară la același antigen duce la o reacție cu anticorpul fixat la celulă și poate avea ca urmare degranularea celulei și la eliberarea de constituenților vasoactivi ai acestuia, însă mult mai des (în asociere cu calciul) stimulează intrarea celulei într-o fază de eliberare activă a histaminei elaborate și a altor constituenți cum ar fi heparina, chemotaxinele, enzimele.

*Anafilaxia* este un termen utilizat pentru a defini stările de șoc, adesea grave, care apar după eliberarea histaminei. Oricum, un proces de nedistins față de anafilaxie poate apare ca urmare a reacției antigen-anticorp din plasmă.

În sânge, histamina este vehiculată în granulațiile bazofilelor și plachetelor.

Șocul anafilactic poate fi produs prin repetarea administrării antiserurilor produse pe o specie diferită (antiser heterolog), dar poate apare și în urma administrării anumitor medicamente

La câini, anafilaxia este concretizată prin constricția venelor hepatice, ceea ce duce la refularea sângelui venos în vasele ficatului și în cele portale, situație ce poate antrena hemoragia intestinală.

La cobai simptomul dominant este bronhoconstricția. La ambele specii simptomele pot fi reproduse prin

administrările de histamină. Anafilaxia poate fi prevenită prin injectarea unui antihistaminic înainte de administrarea histaminei.

Unele medicamente pot determina eliberarea histaminei acumulate.

## Aminele

### Histamina

Histamina poate fi un factor majoritar în apariția unor modificări locale sau la apariția șocului. Administrarea histaminei este urmată la majoritatea speciilor de modificări clinice care se observă și în cursul apariției șocului anafilactic, traumatic sau chirurgical. Oricum se știe că pe lângă histamină sunt implicați și alți factori.

În organismul animal, histamina se găsește complexată cu heparina iar proteinele în granulațiile mastocitelor și bazofilelor. Ea se formează prin decarboxilarea histidinei prin intermediul *histidin-decarboxilazei*, o enzimă prezentă în special în mastocite, mai putându-se produce și în tractul intestinal, ca urmare a activității bacteriene. Histamina este prezentă în piele, mucoasă gastrointestinală, țesuturi și în SNC. Absorbția histaminei este restricționată prin prezența în peretele tractului intestinal a enzimelor care oxidează și metilează histamina. Inactivarea ei mai poate avea loc în ficat și în rinichi. Principalele enzime implicate sunt *diamin-oxidaza (histaminaza)* și *imidazol-N-metil transferaza*.

Acetilarea histaminei poate avea loc în lumenul tractului intestinal și în țesuturi după absorbție (fig 1).

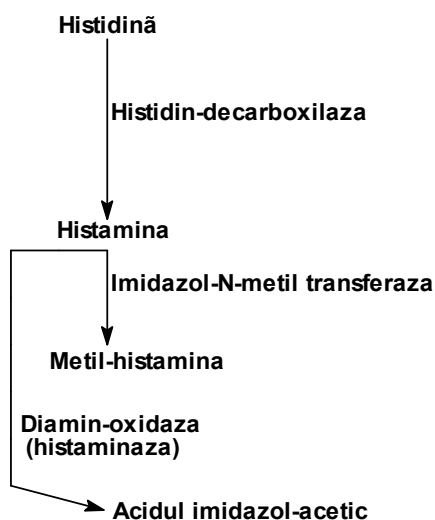


Fig. 1. Biosinteza și degradarea histaminei

În unele țesuturi cum ar fi mucoasa stomacului (unde menține secreția bazală de acid), histamina are un turn-over rapid, deci este sintetizată și acționează imediat. În alte locuri, cum este pielea, histamina poate fi sintetizată și depozitată în mastocite și de aici va fi eliberată din granulațiile mastocitelor prin competiția cu situsurile de legare a heparinei, prin exocitoză<sup>1</sup> din mastocit. Distrugerea mastocitelor are loc ca urmare a factorilor fizici care acționează asupra țesuturilor sau legarea antigenului cu anticorpii reaginici pe suprafața celulei (cu implicarea și activarea fosfolipazei A), astfel crescând permeabilitatea membranei.

Agoniștii  $\beta$ -adrenoceptorilor inhibă activitatea secretorie a mastocitelor, cum fac drogurile care blochează  $\alpha$ -adrenoceptorii și agenții care chelatează  $Ca^{2+}$ .

**Acțiune.** Histamina produce contracția musculaturii netede a tractului digestiv, uterului și bronhiilor. Capacitatea histaminei de a relaxa musculatura bronhială la ovine servește la accentuarea diferențelor interspecifice în ceea ce privește răspunsul la existența histaminei.

Histamina, de asemenea, antrenează contracția musculaturii netede a vaselor (ex: venele hepatice ale ficatului la câine, arteriolele pulmonare ale pisicilor) dar duce la relaxare în alte locuri cu ar fi venulele și arteriolele mici.

Vasodilatația asociată cu extravazarea de fluid și proteină, datorată permeabilității crescute a venulelor, duce la o scădere a presiunii sangvine, hemoconcentrare și tahicardie. Schimbarea permeabilității depinde de contracția și distanțarea celulelor endoteliale.

Administrată intradermic provoacă așa numitul *triplu-răspuns*.

Vasele mici de la locul injectării se dilată, apoi se dilată vasele din vecinătate pe calea unui reflex axonal.

În final, plasma extravazează pereții majorității vaselor dilatate considerabil, zona centrală de reacție devine edemațiată și apare mai ridicată. Această secvență de revărsare, umflare, ridicare care constituie triplul răspuns, apare după o înțepătură de ac (ce conține histamină) și a sugerat

<sup>1</sup> Exocitoza este un proces activ care necesită intervenția  $Ca^{2+}$  care contribuie la eliberarea histaminei indusă de unele substanțe (morfina, curara, penicilina, tetraciclina) la fel și unele toxine veninuri și alte componente-

denumirea medicală de *urticarie* pentru a identifica fenomenul.

Histamina poate stimula terminațiile nervoase, ceea ce se știe de la durerea și usturimea care apare ca urmare a înțepării cu un ac, ceea ce a dus la presupunerea faptului că histamina este mediatorul periferic al durerii și usturimii. Ca răspuns la histamină glandele exocrine secretă, în special în stomac unde este produsă o secreție acidă, astfel medulo-suprarenala eliberează catecolaminele. În sistemul nervos, histamina poate stimula terminațiile senzitive și facilitează transmiterea ganglionară, și funcționează ca transmițător pentru neuronii histaminergici în SNC.

Histamina acționează pe calea receptorilor de membrană și produce depolarizarea membranelor și ridicarea concentrației de calciu liber. În unele locuri produce de asemenea acumularea de AMPc.

Receptorii se divizează în subpopulații  $H_1$  și  $H_2$  care pot fi blocate sau stimulate relativ selectiv.

De exemplu **2metil-histamina** este un agonist  $H_1$  în timp ce **betazolul**, analogul pirazolic al histaminei, este un agonist  $H_2$ .

Betazolul se utilizează pentru a testa capacitatea secretorie a mucoasei gastrice. Pe lângă utilizarea în scop de diagnostic, histamina nu are alte aplicații medicale.

Semnele clinice produse de aceasta sunt salivația, voma (la specii capabile să vomite), durere abdominală (colică) și diaree, dilatația capilarelor de la nivelul pielii și pierdere însemnată de căldură, puls slab dar rapid, scăderea volumului de sânge circulant cu pierdere de fluid și posibil proteină, creșterea frecvenței respiratorii cu dispnee acută.

Efectele histaminei pot fi combătute prin utilizarea antagoniștilor farmacologici sau fiziologici.

**Antagoniștii fiziologici** sunt aminele simpaticomimetice:

- adrenalina,
- noradrenalina,
- efedrina etc.

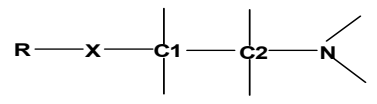
Aceste medicamente sunt încă utilizate în combaterea semnelor cardiovasculare.

Antagoniștii farmacologici includ antihistaminicele clasice care sunt antagoniști ai acțiunii histaminei la nivelul

receptorilor  $H_1$ . Aceste substanțe nu antagonizează unele activități ale histaminei cum ar fi capacitatea de stimulare a secreției gastrice. Asemenea acțiuni urmează activării receptorilor  $H_2$  pentru care există antagoniști specifici.

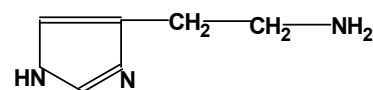
### Antihistaminicele clasice

În utilizarea clinică aceste substanțe nu au fost pe deplin eficiente. Acest lucru, acum știm, că se datorează numărului mare de mediatori implicați în reacțiile alergice și în cele inflamatorii. Oricum, aceste medicamente au fost de mare ajutor în lămurirea deplină a procesului inflamator, care decurge în faze și care are complexitate variabilă, și poate avea utilitate clinică la acele specii la care histamina este un mediator major cum ar fi omul și câinele. Majoritatea antihistaminicelor sunt baze slabe care conform structurii de bază:

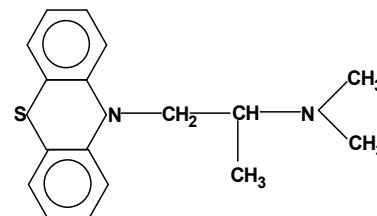


sunt similare histaminei.

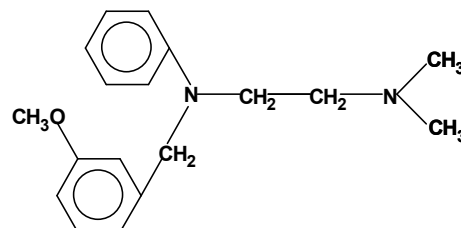
În prima formulă, R este compus din una sau mai multe grupări ciclice, care pot fi aromatice, heterociclice sau amândouă și în care X poate fi încorporat (prometazina). Locul lui X din formula generală poate fi luat de un atom de azot (tripelenamină); oxigen (difenhidramină), respectiv carbon (clorfeniramină)(fig. 2).



Histamina



Prometazina



Mepiramina

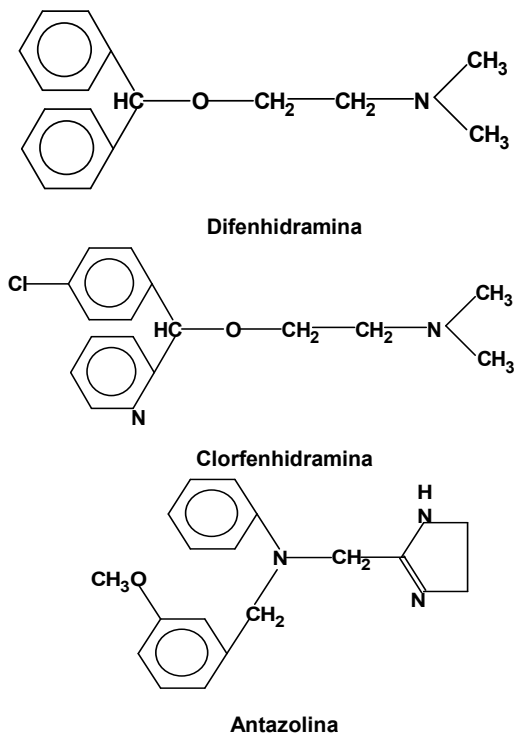


Fig.2. Histamina și principalele antihistaminice

Terapia antihistaminică este un tratament simptomatic și trebuie continuat până cauza primară încetează să mai acționeze. Dacă alergiile sunt acute și severe, antihistaminicele acționează prea lent pentru a fi utilizate deci, se recomandă ca prima dată să se utilizeze adrenalina, urmată de administrarea orală sau intramusculară a unui antihistaminic.

Terapia sistemică se va continua până la 3 zile. Calea intravenoasă compoartă riscul stopului cardiac deci mai bine se evită. Administrările topice pot determina sensibilizări.

Condițiile în care antihistaminicele sunt foarte eficiente sunt cele care sunt asociate cu congestia alergică, edemul, pruritul (cum ar fi urticaria), alergiile la ser și la mușcăturile de insecte. În plus, stările asociate cu distrucția tisulară masivă sunt menționate ca beneficiare ale utilizării antihistaminicelor prin combaterea cantităților mari de histamină eliberate și absorbite care ar putea fi în detrimentul animalului cum ar fi cazurile de mastită gangrenoasă septică acută, metrita septică, retenție placentară, mioglobinuria, azoturia.

Acțiunile asupra SNC s-au dovedit a fi sedative, supresia tusei și controlul oboselii la câini. Utilizarea antihistaminicelor în

combaterea problemelor bine cunoscute au dat adesea rezultate dezamăgitoare, și este unanim acceptat că aceste substanțe sunt mult mai valoroase în scop preventiv decât în scop curativ.

### Efectele secundare

Urmarea administrării antihistaminicelor poate să determine efecte secundare:

1. *Depresia SNC* care rezultă în urma scăderii sedării, în timpul tratamentului, putând fi de valoare. Acest efect se însumează cu cel al altor depresivi al SNC, și a dus la căutarea unui antihistaminic lipsit de efecte sedative.
2. *Efecte anestezice locale* de 3-4 ori mai mare decât cele ale procainei dar numai în cazul depășirii concentrației sau dozei terapeutice.
3. *Perturbări gastrointestinale* la animalele monogastrice când se prelungește administrarea orală.
4. *Perioade prelungite de excitație* poate să apară ca urmare a administrării intravenoase și poate necesita sedare cu barbiturice.
5. Interferență marcantă cu procedurile de diagnostic alergic cum ar fi tuberculizarea. Antihistaminicele trebuie evitate în cursul unor asemenea testări.
6. Antagonizează activitatea unor transmițători: acetilcolina, adrenalina, 5-hidroxitriptamina.

### Blocanții H<sub>1</sub>

#### Antazolina clorhidrică

Este un compus mai puțin activ dar și mai puțin iritant local decât multe alte antihistaminice. Acest fapt se poate valorifica în cazurile oftalmologice (instilațiile conjunctivale).

#### Difenhidramina clorhidrică

Este un agent mult mai activ decât precedentul efectele apar mult mai rapid iar acțiunea durează mai mult. Este un sedativ destul de puternic, iar proprietățile sale antiemetice pot fi utilizate în prevenirea răului de mașină. Efectul său anestezic local este util în combaterea pruritelui.

Acțiunea asemănătoare atropinei poate fi utilă în cazul combaterii iritației căilor respiratorii superioare.

*Dozele* la animalele mici este 1 mg/kgc., iar la animalele mari 0,25-0,5 mg/kgc.

### Maleatul de mepiramină

Este antihistaminic cu timpul de acțiune mai scurt decât precedentul și un efect mai slab sedativ și anestezic local.

### Clorfeniramina

Este un antihistaminic activ însă cu efect sedativ mai slab decât difenhidramina. Durata mai scurtă de acțiune nu are însemnătate practică dacă se obține eliberarea susținută prin administrare orală.

Doza pentru câini este 0,4-2 mg/kgc., o administrare o dată la 12 ore.

### Clorura de prometazină

Are o acțiune intermediară între clorfeniramină și difenhidramină dar are efectul cel mai depresant asupra SNC. Deasemenea, are cel mai bun efect în prevenirea răului de mașină și cel mai mare efect atropinic dintre toate antihistaminicele.

Doza pentru cai și bovine este 1,5-2 mg/kgc., în administrări i.m. o dată pe zi.

### Tripelenamina clorhidrică

Are o durată de acțiune scurtă, spre medie. Deși are efecte sedative la om, pare a avea efecte stimulante asupra vacilor cu febră de lactație dacă s-a administrat lent intravenos.

Dozajul pentru bovine și cabaline este de 0,5 mg/kgc., i.m. o dată la 8 ore, cu o doză maximă care să nu depășească 240 mg. La multe antihistaminice moderne s-a încercat excluderea componentei sedative cum ar fi terfenazina, astemizolul. Acest efect se poate obține prin utilizarea unor substanțe care nu pot sau au penetrabilitate scăzută a barierei H.E. *De reținut că depresia SNC nu este tot timpul un dezavantaj în terapia veterinară.*

### Blocanții H<sub>2</sub>

Una din puținele utilități clinice pe care histamina le are este testul de diagnostic care determină capacitatea secretorie a mucoasei gastrice și se măsoară după administrarea subcutanată a histaminei. Răspunsul stomacului la histamină nu este blocat de alte antihistaminice, ceea ce a dus la recunoașterea existenței a două tipuri de receptori pentru histamină.

Secreția crescută de acid, stimularea altor secreții exocrine, unele cazuri de inhibare a contracției musculaturii netede, intensificarea funcției cardice și contribuția

la dilatația susținută a vaselor de sânge de calibru mic sunt schimbări importante mediate de către receptorii H<sub>2</sub>. Alte acțiuni ale histaminei, exceptând cele blocabile de antihistaminice, sunt cele mediate de receptorii H<sub>1</sub>.

Medicamentele care posedă proprietăți care previn acțiunea H<sub>2</sub> ale histaminei au fost prima oară prezentate în anii 70 și s-au denumit blocanți H<sub>2</sub>.

Primul dintre reprezentanții grupului a fost **burimamida**, dar a avut dezavantajul că se absoarbe greu din tractul intestinal și de aceea a fost urmat în scurt timp de alți analogi mai eficienți cum ar fi **metiamida** (dar după o vreme s-a dovedit că și aceasta ar produce agranulocitoză), **cimetidina** și **ranitidina** (Fig. 3, 4).

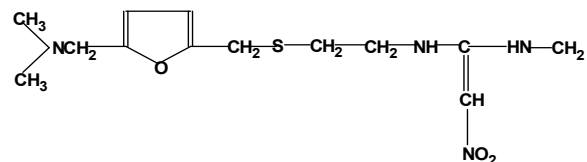


Fig. 3. Ranitidina

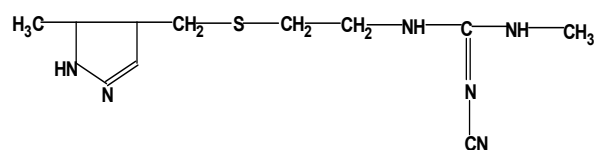


Fig. 4. Cimetidina

La amândouă substanțele moleculele sunt asemănătoare cu cele ale histaminei, aceste substanțe acționând ca antagoniști competitivi ai histaminei. Aceste substanțe sunt importante când este necesară controlarea producției de acid în mucoasa stomacală hiperproducătoare de acid.

Ulcerul duodenal este un exemplu elocvent în acest sens. Lipsa efectelor secundare grave se datorează slabei penetrări a SNC și prin lipsa importanței funcționale a altor structuri decât receptorii H<sub>2</sub> din mucoasa gastrică.

Medicamentele H<sub>2</sub> blocante sunt utilizate în mod curent în cadrul mai multor studii și a urmărit o înțelegere cât mai bună a rolului histaminei în anumite procese fiziologice și patologice și fără dubiu în urma acestor studii vor avea aplicabilitate terapeutică mult mai largă. De exemplu s-a demonstrat că acțiunile histaminei asupra vaselor de sânge au fost mai complet și mai durabil supresate

prin combinarea antihistaminicelor  $H_1$  și  $H_2$  blocante.

### Inhibitorii eliberării histaminei

**Cromoglicatul de sodiu** (*sodium cromolin*).

Este un medicament utilizat în prevenirea astmului la om dar poate avea potențiale utilizări la animale (Fig. 5).

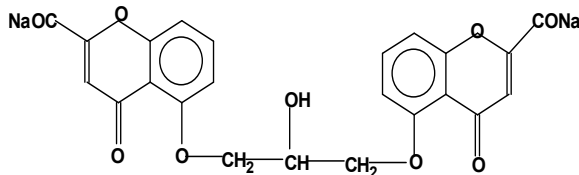


Fig. 5. Cromoglicatul de sodiu

**Acțiune.** Compusul nu are nici efecte antihistaminice și nici proprietăți de relaxare ale musculaturii netede însă previne eliberarea histaminei și a altor mediatori care intervin în reacțiile alergice pulmonare.

Acest efect este mediat prin intermediul mastocitelor pulmonare. În urma expunerii la medicament mastocitele încetează să se mai degranuleze în prezența antigenului.

Mai mult decât atât, nu se activează pătrunderea calciului în mastocite ca urmare a expunerii la antigen și se presupune că acest medicament mai limitează și disponibilitatea calciului pentru mastocite.

Oricum, modul lui de acțiune recunoscut este stabilizarea mastocitelor.

Studiile recente au arătat capacitatea cromoglicatului de a inhiba eliberările care sunt dependente de IgE a radicalilor liberi din plachete care duc la suferințe tisulare. Prezența masivă a plachetelor în plămân determină reacții de hiperestezie în paralel în bronhii. Medicamentul se găsește sub formă de pulbere și se administrează prin inhalare și nu se absoarbe complet din intestin, altă valoare decât profilactică nu are.

Firește, efectul cromoglicatului de sodiu este specific pulmonului. Se mai poate aplica local la nivelul ochiului și nasului.

Acest agent este valoros mai nou este util în controlul bolilor respiratorii alergice la cabaline. Soluția cu medicament se va pulveriza cu un dispozitiv portabil prin intermediul unei măști faciale.

Se vor utiliza *doze zilnice* de 80 mg.

### 5-Hidroxitriptamina (5-HT)

(*enteramine, thrombocytin*)(fig. 6).

Este 3-(2-Aminoethyl)-1H-5-indololul

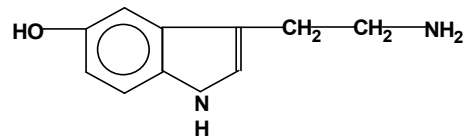


Fig. 6. Serotonina (5-HT)

Această substanță cunoscută și sub denumirea de **serotonină** sau **vasotonină**.

Substanță care a fost cristalizată în 1948 și sintetizată în 1951, fiind încadrată ca substanță vasoconstrictoare eliberată din plachetele expuse trombinei în cadrul procesului de coagulare.

Acum se știe că 5-HT apare în celulele argentafine ale tractului gastrointestinal. De asemenea a fost identificat și în mastocitele șobolanilor, șoarecilor și bovinelor, specii la care se eliberează în cadrul recțiilor anafilactice.

Serotonina este prezentă și în alte țesuturi și este o substanță transmițătoare inhibitoare SNC, (în neuronii care reglează nivelurile hormonilor pituitari care intervin în eliberare.

Producerea în celulele argentafine și în neuronii triptaminergici ai SNC prin hidroxilarea triptofanului la 5-hidroxi-triptofan și apoi decarboxilarea la 5-HT este redată în Figura 7. 5-HT sangvin este stocat în plachete doar ca ganulații ale celulelor argentafine și ale mastocitelor, care pot acumula 5-HT împotriva gradientului de concentrație.

**Eliminarea** 5-HT are loc ca urmare a unei reacții de oxidare catalizată prin intermediul monoamin-oxidazelor la acidul 5-hidroxiindolacetic și excreție prin urină.

Mai poate urma și calea acetilării la N-acetil 5-hidroxitriptamină sau metilare la 5-metoxitriptamină. Acetilarea urmată de metilare convertește 5-HT în **melatonină** în glanda pineală.

**Reserpina** eliberatoare de noradrenalină eliberează și 5-HT stocat și se presupune că, epuizarea 5-HT din creier este responsabilă de producerea depresiei de către reserpina.

În mod asemănător, antidepresivele triciclice inhibă repătrunderea neuronală atât a noradrenalinei cât și a 5-HT.

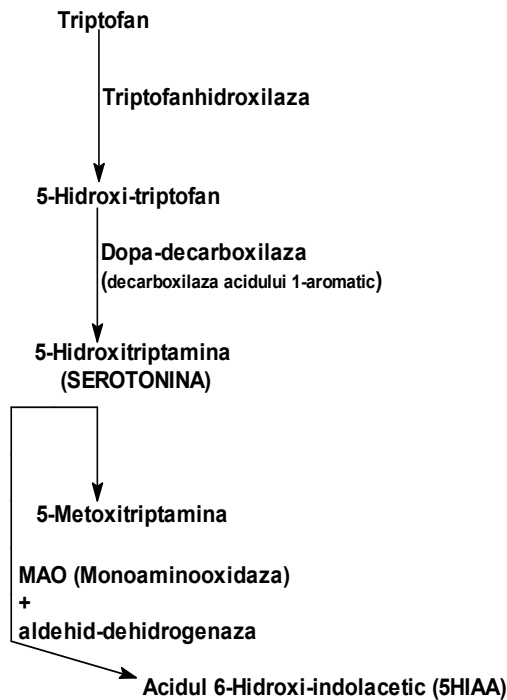


Fig. 7. Biosinteza și degradarea serotoninei (5-HT)

**Acțiunea** 5-HT determină contracția majorității mușchilor netezi din vasele de sânge însă dilată arteriolele și astfel permite extravazarea plasmei, efect dat de creșterea permeabilității.

Prin acțiunea directă se va produce și contracția musculaturii netede intestinale, uterine și a arborelui bronhic. Neuronii din SNC pot fi stimulați sau inhibați iar adrenalina va fi eliberată din medulosuprarenală.

Eliberarea noradrenalinei în schimb este inhibată presinaptic. Multe din efectele 5-HT sunt urmarea acțiunilor reflexe datorate stimulării terminațiilor nervoase senzitive, cum ar fi reflexul peristaltic al intestinului și scăderea motilității cardiace.

Interacțiunea dintre posibilitățile variate de acțiune este probabil baza pentru variațiile individuale și interspecifice ale răspunsului la 5-HT.

Acțiunea 5-HT este consecutivă legării la receptorii membranari, iar efectele care

urmează se vor răsfrânge asupra permeabilității membranare și a mesagerilor secundari.

Subdiviziunea unor asemenea receptori în două tipuri a fost făcută pe baza studiilor răspunsurilor agoniste/antagoniste.

### Antagoniști de 5-hidroxitriptamină

Se cunosc antagoniști competitivi ai efectelor vasculare ale 5-HT. Mulți dintre aceștia pot fi utilizați în controlarea anafilaxiei la bovine.

Majoritatea sunt membri ai grupei ergotaminelor (cum ar fi dihidroergotamina) sau derivați simpli ai acidului lisergic (LSD) cum este dietilamida acidului lisergic, acidul 2-bromolisergic și metisergidul.

La om aceste structuri sunt utilizate ca halucinogene în psihoterapie, în tratamentul migrenelor și în controlul preoperator al țesutului tumoral argentafin.

**Ciproheptadina** (Fig. 8.) este o structură care antagonizează competitiv atât histamina cât și serotonina.

Unele antihistaminice derivate din fenotiazină au de asemenea efecte anti 5-HT, cum ar fi trimeprazina o substanță utilă în controlul pruritului din bolile pielii la câini.

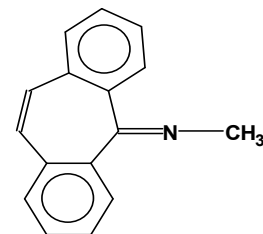


Fig. 8. Ciproheptadina

### BIBLIOGRAFIE

1. **Cristina T. Romeo (2006)** . Introducere în farmacologia și terapeutica veterinară. Ed. Solness Timișoara.