

FARMACOLOGIE PENTRU **MEDICINA DENTARĂ**

FARMACOLOGIE PENTRU MEDICINA DENTARĂ

Oana Andreia Coman, Liliana Stanciu, Isabel Ghiță, Mihnea Costescu

Copyright © 2014 Editura **ALL**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

COMAN, OANA ANDREIA

Farmacologie pentru medicina dentară / Oana

Andreia Coman. - București : Editura ALL, 2014

Bibliogr.

Index

ISBN 978-606-587-291-2

615:616.314

Toate drepturile rezervate Editurii **ALL**.

Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL**.

Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.

All rights reserved. The distribution of this book outside Romania, without the written
permission of **ALL**, is strictly prohibited.

Copyright © 2014 by **ALL**.

Editura **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

Distribuție: 021 402 26 30;

021 402 26 33

Comenzi: comenzi@all.ro

www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Corectură: Elena Georgescu

Design copertă: Alexandru Novac

FARMACOLOGIE MEDICINA PENTRU DENTARĂ

Prof. univ. dr. Oana Andreia Coman

Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Dermatovenerologie

Șef lucrări dr. Liliana Stanciu

Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Medicină internă

Șef lucrări dr. Isabel Ghiță

Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică

Asist. univ. dr. Mihnea Costescu

Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Medicină legală
Licențiat în Farmacie



CUPRINS

PREFAȚĂ	9
1. FARMACOLOGIA GENERALĂ (Dr. Oana Andreia Coman).....	11
1.1. Farmacocinetica generală.....	11
1.2. Farmacodinamia generală	18
1.3. Farmacotoxicologia generală.....	24
2. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV (Dr. Oana Andreia Coman).....	37
2.1. Sistemul colinergic.....	39
2.2. Sistemul adrenergic.....	51
3. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	63
3.1. Anestezicele generale (Dr. Oana Andreia Coman).....	63
3.2. Anestezicele locale (Dr. Mihnea Costescu).....	69
3.3. Sedativele, hipnoticele și anxioliticele (Dr. Oana Andreia Coman)	78
3.4. Stimulantele psihomotorii (Dr. Mihnea Costescu)	85
3.5. Anticonvulsivantele (Dr. Oana Andreia Coman).....	88
3.6. Antiparkinsonienele (Dr. Oana Andreia Coman).....	93
3.7. Miorelaxantele centrale (Dr. Oana Andreia Coman)	95
3.8. Antipsihoticele (Dr. Oana Andreia Coman).....	97
3.9. Antidepresivele (Dr. Oana Andreia Coman).....	101
3.10. Analgezicele opioide și antagoniștii (Dr. Oana Andreia Coman).....	104
4. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID ȘI A FUNCȚIEI HORMONALE (Dr. Oana Andreia Coman)	112
4.1. Histamina și antihistaminicele.....	112
4.2. Influențarea farmacologică a sistemului serotoninergic	115
4.3. Hormonii corticosuprarenalieni.....	116
4.4. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul.....	122
4.5. Hormonii tiroidieni și antitirodiennele	125
4.6. Hormonii sexuali.....	126
4.7. Prolactina și bromocriptina	129

5. ANALGEZICELE, ANTIPIRETICELE ȘI ANTIINFLAMATOARELE	
NESTEROIDIENE (Dr. Oana Andreia Coman)	130
5.1. Salicilații	134
5.2. Derivații de paraaminofenol.....	136
5.3. Derivații de pirazon	136
5.4. Acizii indolacetici și analogii	138
5.5. Acizii arilalifatici	138
5.6. Fenamații	139
5.7. Oxicamii.....	139
5.8. Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2	140
6. MEDICAȚIA METABOLICĂ (Dr. Oana Andreia Coman).....	142
6.1. Calciul și fosfații.....	142
6.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase	143
6.3. Fluorurile.....	146
7. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL	149
7.1. Ocitocicele	149
7.2. Tocoliticele.....	150
8. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR (Dr. Liliana Stanciu)	152
8.1. Medicația insuficienței cardiace	152
8.2. Antiaritmicele	160
8.3. Antianginoasele	167
8.4. Antihipertensivele	171
8.5. Medicația vasoactivă	183
8.6. Medicația antimigrenoasă	187
9. DIURETICELE (Dr. Liliana Stanciu)	190
9.1. Tiazidele și compușii asemănători.....	192
9.2. Diureticele de ansă.....	192
9.3. Diureticele antialdosteronice.....	193
9.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice.....	193
9.5. Diureticele osmotice	194
9.6. Antagoniștii receptorilor pentru vasopresină	194
10. MEDICAȚIA HIPOLIPIDEMIANȚĂ (Dr. Liliana Stanciu).....	197
11. MEDICAȚIA SÂNGELUI (Dr. Oana Andreia Coman)	201
11.1. Antianemicele	201
11.2. Stimulentele hematopoiezei	204
11.3. Antitromboticele	205
11.4. Hemostaticele	212
12. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR (Dr. Liliana Stanciu).....	216
12.1. Medicația antiastmatică	216

12.2. Medicamentele antitusive.....	225
12.3. Medicamentele expectorante.....	227
13. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV (Dr. Oana Andreia Coman).....	230
13.1. Antiulceroasele	230
13.2. Antivomitivle	237
13.3. Medicația antidiareică.....	239
14. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE.....	241
14.1. Chimioterapicele antibacteriene (Dr. Isabel Ghiță).....	241
14.2. Chimioterapicele antifungice (Dr. Oana Andreia Coman).....	288
14.3. Chimioterapicele antivirale (Dr. Oana Andreia Coman).....	292
14.4. Chimioterapicele active in amebiază, tricomoniază și giardioză (Dr. Oana Andreia Coman).....	295
15. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE ȘI IMUNODEPRESIVELE (Dr. Liliana Stanciu)	297
15.1. Chimioterapicele anticanceroase	297
15.2. Medicamentele imunodepresive	308
16. DEZINFECTANTELE, ANTISEPTICELE ȘI STERILIZANTELE (Dr. Oana Andreia Coman).....	311
BIBLIOGRAFIE.....	319
INDEX	321

PREFAȚĂ

Lucrarea *Farmacologie pentru medicina dentară* este adresată îndeosebi studenților Facultății de Medicină Dentară. În elaborarea acesteia, autorii au avut în vedere în primul rând prezentarea noțiunilor de bază în farmacologie – noțiuni de farmacocinetică și farmacodinamie, a principalelor clase de substanțe medicamentoase, a indicațiilor, a reacțiilor adverse și contraindicațiilor acestora. S-a urmărit însă și abordarea acestor noțiuni în funcție de specificul activității medicale desfășurate în domeniul stomatologiei. Întrucât în stomatologie se utilizează preponderent unele categorii de medicamente – anestezice locale și generale, analgezice, antiinflamatoare, fluoruri, antibiotice, antivirale, antifungice, antisep-tice și dezinfectante – s-a realizat o prezentare țintită a particularităților acestora. Deoarece la nivelul cavității bucale se întâlnesc adesea reacții adverse produse de o serie de medicamente administrate cronic, s-a avut în vedere menționarea acestora, astfel încât viitorul practician să le cunoască, să le poată identifica și eventual trata.

Prezenta lucrare poate veni și în sprijinul medicilor stomatologi, îndeosebi al tinerilor practicieni, constituind o reală sursă de informație în probleme legate de utilizarea medicamentelor în stomatologie. Întrucât stomatologul tratează adesea pacienți care primesc medicație cronică pentru diverse afecțiuni, s-a avut în vedere precizarea măsurilor de precauție necesare în astfel de situații. Nu în ultimul rând, medicul stomatolog se confruntă cu urgențe medicale sau urgențe stomatologice. Din aceste considerente, este necesară cunoașterea și înțelegerea acțiunii medicamentelor asupra organismului ca un întreg, astfel încât să se poată aplica tratamentul cel mai eficient.

Autorii speră ca această nouă carte să constituie un sprijin real în aprofundarea cunoștințelor de farmacologie de către studenții și medicii de medicină dentară.

Autorii

1. FARMACOLOGIA GENERALĂ

Dr. Oana Andreia Coman

1.1. Farmacocinetica generală

Medicamentele, ca orice substanță exogenă, pot fi introduse în organism pe mai multe căi. De la locul administrării, medicamentele pătrund în circulația sangvină trecând prin procesul specific de absorbție. În continuare, acestea sunt distribuite în diferite compartimente ale mediului intern (sânge, limfă, lichid extracelular, interstițial, lichid intracelular, respectiv organe și țesuturi). În paralel și ulterior, medicamentele sunt epurate prin procese specifice de metabolizare, care au loc în principal în ficat, precum și prin excreție, care se realizează în majoritate pe cale renală. Circuitul pe care medicamentul îl parcurge în organism este studiat de către farmacocinetică, parte a farmacologiei generale. Aceste procese farmacocinetice sunt determinanți majori ai intensității și duratei de acțiune a unui medicament.

Așa cum s-a menționat anterior, după administrare, medicamentele pătrund în torentul sangvin printr-un proces de absorbție. Administrarea directă în sânge, respectiv injectarea intravenoasă sau intraarterială, nu presupune un proces de absorbție, pentru că medicamentul a ajuns în totalitate în circulația sangvină. În rest, indiferent de calea de administrare aleasă, medicamentul suportă un **proces de absorbție**, adică trebuie să traverseze anumite membrane biologice. Traversarea membranelor biologice se poate face prin mai multe procese cum ar fi difuziunea pasivă, filtrarea sau transportul activ. **Difuziunea pasivă** presupune trecerea fără consum energetic a moleculei de medicament prin membrana celulară în sensul gradientului de concentrație, adică din compartimentul unde substanța este mai concentrată spre compartimentul unde este mai diluată. Pentru ca un medicament să difuzeze prin membranele biologice el trebuie să fie liposolubil, adică să se dizolve în lipide, deoarece membrana celulară este formată dintr-un strat bimolecular fosfolipidic, traversat de pori apoși de dimensiuni mici.

Filtrarea se face tot fără consum de energie și în sensul gradientului de concentrație, ca și difuziunea pasivă. Ea însă presupune trecerea medicamentelor prin porii apoși ai membranelor. De această dată trec moleculele medicamentelor hidrosolubile și în general de dimensiuni mici.

Transportul activ se face cu ajutorul unei molecule transportatoare specifice care formează un complex cu medicamentul și îl transportă de pe o parte în cealaltă a membranei. Trecerea se face cu consum de energie, chiar împotriva gradientului de concentrație și are un caracter saturabil, adică există un număr maxim de molecule care pot fi transportate.

Difuziunea facilitată este o formă aparte de transport activ, realizat în sensul gradientului de concentrație.

Pinocitoza este o formă rară de transport care constă în formarea la exteriorul celulelor a unor vezicule care înglobează medicamentul. Acestea se internalizează, cu eliberarea medicamentului în interiorul celulei.

Absorbția presupune anumite particularități, în funcție de calea de administrare. Cel mai des, medicamentele se administrează pe cale orală sau intern, prin înghițire. În rest, ele se pot administra parenteral, adică injectabil, pe cale intrarectală, prin inhalatie sau prin aplicare locală pe tegumente sau mucoase.

Un parametru larg utilizat care caracterizează absorbția este **biodisponibilitatea**. Aceasta reprezintă procentul de medicament din cantitatea administrată disponibil pentru acțiune, adică ajuns în circulația sistemică. Se consideră că pentru administrarea intravenoasă biodisponibilitatea este de 100%. Când are valori mai mici de 100% înseamnă că au apărut pierderi în procesul de absorbție – fie distrugerea medicamentului la locul administrării, fie absorbție incompletă (medicamente parțial polare), fie metabolizarea medicamentului la prima trecere prin ficat (fenomen de prim pasaj hepatic).

Concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor, care reflectă de fapt biodisponibilitatea acestora, variază în funcție de calea de administrare a acestora. Cele administrate intravenos vor determina rapid concentrații plasmatiche mari ale medicamentelor, egale cu cantitatea administrată, iar acestea vor fi mai mari decât în cazul injectării intramusculare sau a administrării pe cale orală. Factorii care influențează de fapt nivelul concentrațiilor serice și viteza obținerii lor depind de fluxul sangvin local precum și de obstacolele de la locul administrării. De aceea, pentru a obține concentrații serice terapeutice, dozele administrate oral trebuie să fie mai mari decât cele parenterale.

Administrarea orală este cea mai larg folosită deoarece este comodă, se poate face de către bolnav însuși și nu necesită personal calificat. Prezintă în general un risc de reacții adverse incomparabil mai mic decât injectarea. Sunt cazuri în care administrarea orală nu este posibilă, din cauza unor factori care țin fie de bolnav (nu cooperează la tratament, este comatos, varsă etc.), fie de medicament (nu se absoarbe pe cale orală sau este inactivat în tubul digestiv, adică nu mai ajunge în sânge într-o formă activă pentru acțiune). După înghițire, unele medicamente se absorb în stomac și acestea sunt în general moleculele acide, la care în aciditatea gastrică predomină forma liposolubilă, absorbabilă. Locul principal de absorbție al medicamentelor este însă intestinul subțire, în special prima parte (duoden și jejunul proximal) care are o suprafață mare de absorbție datorită vilozităților și o circulație bogată. În general, se absorb medicamentele liposolubile sau nepola-

re și anume acizii sau bazele slabe. Cele polare, neliposolubile, nu se absorb din intestin, de aceea nu sunt active după administrare orală.

Factorii care influențează absorbția medicamentelor după administrarea orală și implicit biodisponibilitatea țin pe de o parte de forma farmaceutică a medicamentului în sine, iar pe de altă parte de alți factori cum ar fi alimentele administrate concomitent. Acestea întârzie sau micșorează absorbția, așa cum sunt produsele lactate care formează chelați neabsorbabili cu tetraciclinele sau cu sărurile de fier. Uneori administrarea imediat după mese este favorabilă pentru medicamentele iritante gastric, cum ar fi aspirina sau alte antiinflamatorii – antireumatice. Unele medicamente sunt inactivate de aciditatea gastrică (ex. Penicilina G, heparina), altele de enzimele sucurilor digestive (catecolaminele sunt distruse de sulfatazele intestinale).

În ceea ce privește forma farmaceutică, cel mai rapid și mai complet se absorb soluțiile și alte forme lichide (siropuri, poțiuni etc.). De aceea, uneori este recomandată dizolvarea comprimatelor în apă înainte de a fi administrate (ex. aspirina sau comprimatele efervescente). Dintre comprimate, cele micronizate au o absorbție superioară celor obișnuite. Există anumite capsule care eliberează lent substanța activă, prelungindu-i absorbția și implicit durata de acțiune. Ele se numesc „preparate retard” sau cu eliberare prelungită.

După absorbție de la nivel gastric sau intestinal molecula de medicament este captată de sistemul port și transportată la ficat, unde suferă un **metabolism de prim-pasaj hepatic**. Cu această ocazie, medicamentul poate fi activat, inactivat sau transformat într-un metabolit cu același efect sau cu efect toxic. Aceste transformări suferite pot influența biodisponibilitatea medicamentului respectiv.

Administrarea **injectabilă** se poate face pe diverse căi: intramuscular, intravenos, uneori intraarterial, intrarahidian, în seroase și articulații, subcutanat. Este calea de administrare care se alege în situații de urgență, în special injectarea intravenoasă, care este utilizată în cazul pacienților necooperanți, intraoperator sau pentru medicamentele care nu sunt eficiente pe cale orală. Deoarece prezintă un risc potențial mai mare decât pentru alte căi de administrare, injectarea unei anumite substanțe trebuie făcută cu grijă și discernământ, în general sub supraveghere medicală, mai ales în cazul unor medicamente cu risc mare, cum ar fi adrenalina, efedrina, aminofilina, digoxina. Injectarea acestora se face intravenos sub formă diluată, foarte lent, în decurs de 10-20 minute. În orice caz, nici o substanță nu se introduce pe cale intravenoasă în mai puțin de 1 minut, timp necesar dizolvării medicamentului în volumul sangvin. De asemenea, nu se injectează intravenos decât soluțiile apoase (ce conțin medicamente hidrosolubile), nu și suspensiile sau soluțiile uleioase, deoarece există riscul apariției unei embolii. Suspensiile și soluțiile uleioase sunt forme farmaceutice care după injectarea intramusculară realizează un depozit la locul injectării, din care substanța activă trece treptat în sânge, realizând o concentrație plasmatică constantă pe o perioadă mai lungă de timp. Un exemplu în acest sens îl constituie Moldaminul. Dacă anumite soluții sunt iritante, ele se injectează intramuscular profund, diluate în ser fiziologic sau alți diluanți specifici. Solubilitatea în apă sau în lipide nu influențează în mod esențial absorbția după administrarea injectabilă intramusculară sau subcutanată

deoarece moleculele de medicament se depozitează în vecinătatea capilarelor și pot difuza ușor printre celulele endoteliale de la acest nivel.

Medicamentele administrate pe **cale sublinguală** sau injectate în mucoasa orală ocolesc de fapt primul pasaj hepatic, având un efect rapid și intens, sistemic sau local. Aceasta se datorează vascularizației bogate de la nivelul mucoasei bucale precum și faptului că sângele venos drenează direct în vena cavă superioară, ocolind ficatul. Cel mai bine se absorb de la acest nivel substanțele liposolubile. Un exemplu binecunoscut este nitroglicerina care se administrează sub formă de comprimate sublinguale sau aerosoli bucali în crizele de angină pectorală.

Administrarea **rectală** se utilizează pentru supozitoare sau medicamente condiționate sub formă de clisme cu efect de obicei local. Absorbția substanțelor active prin mucoasa rectală este lentă și relativ inegală, cu o biodisponibilitate inferioară căii orale. Există avantajul că medicamentele ajung direct în vena cavă inferioară, ocolind ficatul. Calea rectală se folosește atât pentru efecte sistemice cât și locale (antihemoroidale, antiinflamatorii, purgative).

Administrarea prin inhalatie se aplică medicamentelor sub formă de aerosoli, gaze sau vapori și poate urmări efecte locale sau sistemice. Se utilizează pentru acțiuni generale în anesteziologie precum și pentru acțiuni locale în afecțiuni nazale, buco-faringiene sau respiratorii (aerosolii presurizați dozați folosiți în tratamentul astmului bronșic).

Aplicarea locală se poate face pe mucoase, în general pentru efecte locale și mai rar sistemice – unii hormoni aplicați pe mucoasa nazală, supozitoarele administrate intrarectal pentru efect antiinflamator sistemic sau ovulele vaginale conținând hormoni cu efect general.

Mult mai des se utilizează administrarea direct pe mucoase (nazală, bucală, rectală, vaginală) pentru acțiuni locale, de tip antiseptic, antimicrobian, antimicotice, antiinflamator, anestezic etc. Ca forme farmaceutice se utilizează comprimate pentru supt, soluții, aerosoli buco-faringieni.

Tot pentru efecte locale se aplică pe piele diferite substanțe active înglobate în unguente, creme, paste, mixturi, soluții, suspensii, emulsii, loțiuni, spray-uri, pudre, folosite în diferite afecțiuni dermatologice. Chiar și utilizarea acestora trebuie făcută cu discernământ și la indicația medicului, deoarece pot apărea efecte nedorite, legate mai ales de absorbția sistemică a unor substanțe active din creme, unguente (ex. preparatele cu glucocorticoizi topici sau cu hormoni). În plus, aplicarea cremelor pe leziuni cutanate crește riscul absorbției substanței active, cu reacții adverse sistemice posibile.

După absorbția în sânge, medicamentele se pot distribui în lichidul extracelular, interstițial și unele pătrund și intracelular. **Distribuția** este esențială, deoarece astfel medicamentul ajunge la organul sau țesutul țintă, unde își va realiza acțiunea. Sunt anumiți factori care influențează distribuția tisulară a substanțelor active, cum ar fi liposolubilitatea (permite traversarea membranelor biologice), perfuzia cu sânge a diferitelor țesuturi (cu cât este mai mare cu atât medicamentul va ajunge în concentrație mai mare la acel nivel) sau legarea moleculelor de medicament de proteinele plasmatică. În general, medicamentele circulă în sânge legate

de proteinele plasmatică, în majoritate albumine, dar și de globuline. Legarea este reversibilă, adică moleculele medicamentoase se desfac rapid de pe proteine, deoarece forma liberă este în echilibru cu forma legată. Doar forma liberă este activă și poate pătrunde prin membrane, în țesuturi, pentru a-și realiza acțiunea și de asemenea se poate excreta renal.

În cazul administrării concomitente de medicamente care se leagă în proporție mare de aceleași proteine apare fenomenul de deplasare reciprocă de pe aceste proteine cu creșterea efectului farmacodinamic.

Pentru o anumită substanță medicamentoasă este important de știut dacă aceasta se distribuie în creier, adică dacă traversează bariera hematoencefalică, pentru că doar în acest mod are acțiune pe sistemul nervos central.

De asemenea, trecerea unei anumite substanțe de la mamă la embrion sau făt este condiționată de traversarea barierei fetoplacentare, informație importantă pentru alegerea medicamentelor care se pot administra în timpul sarcinii.

Unele medicamente se depozitează în anumite țesuturi și organe, cum ar fi țesutul adipos (grăsimia) pentru substanțele intens liposolubile (ex. anestezicele generale) sau oasele pentru tetraciclina. Pot apărea astfel reacții adverse locale sau poate crește timpul cât ele persistă în organism, deoarece ele se eliberează lent din țesutul adipos, cu consecințe nedorite.

Un parametru care oferă date informative privind distribuirea medicamentului în organism este **volumul aparent de distribuție**. În funcție de valoarea sa se poate aprecia în care compartiment al organismului s-a distribuit medicamentul (plasmă – 3 l, sânge total – 5,5 l, compartiment extracelular – 12 l, volum lichidian total – 42 l; aceste valori sunt valabile pentru un subiect de 70 kg). Dacă se obțin valori peste volumul întregului lichid din corp, se poate aprecia că medicamentul realizează depozite în organism.

Eliminarea medicamentelor din organism înseamnă de fapt îndepărtarea formei active a acestora din torentul circulator și se face, în majoritatea cazurilor, prin **metabolizare hepatică și/sau excreție renală**.

Procesul de **metabolizare** (biotransformare) a medicamentelor se desfășoară, în principal, în ficat și mai puțin în sânge sau în mucoasa digestivă. Metabolizarea se realizează de către enzimele microzomiale care sunt concentrate în vezicule în interiorul reticulului endoplasmic celular. Sunt interesate mai ales substanțele liposolubile, care pot pătrunde în hepatocit și care, în urma proceselor metabolizante se transformă în molecule mai polare, adică neliposolubile, care astfel se pot elimina renal.

Metabolizarea medicamentelor se face de obicei în 2 faze. Într-o primă fază au loc procese de oxidare, reducere sau hidroliză, în urma cărora rezultă compuși mai activi din punct de vedere chimic, dar nu și farmacologic. Această fază se desfășoară în sistemul reticulo-endotelial, sub acțiunea enzimelor microzomiale. Într-o a doua fază, care are loc în special în citoplasma hepatocitelor, compușii din prima fază suferă un proces de sinteză, prin reacții de conjugare (sulfo-, glucuro- și glucuronidare).

Prin metabolizare se realizează, de cele mai multe ori, bioinactivarea sau transformarea substanțelor active în substanțe inactive biologic. Sunt situații, mai rare însă, în care unele medicamente sunt inactive ca atare (promedicamente), ele necesitând activarea la nivel hepatic. Un exemplu este prednisonul, un derivat glucocorticoid, care fiind inactiv ca atare, necesită activare în ficat. Nu se poate administra local, pe tegumente sau mucoase, sau intraarticular, pentru efecte antiinflamatorii locale, deoarece este inactiv ca atare. La fel, codeina este convertită, după metabolizare, în morfină, care este activă biologic. Alte molecule sunt active ca atare, dar prin metabolizare hepatică se pot transforma în metaboliți cu altă acțiune farmacologică. Un exemplu îl constituie meperidina care are efect analgezic, al cărei metabolit, normeperidina, este un stimulant al SNC. Principalele enzime care participă la metabolizarea medicamentelor aparțin superfamiliei citocromului P450 (CYP). Cele mai importante familii ale CYP sunt CYP3A4 și CYP2D6. Activitatea acestor enzime poate fi modificată, în sens stimulator sau inhibitor, de anumite medicamente. Se descrie fenomenul de **inducție enzimatică**, adică de stimulare a activității cu creșterea acțiunii metabolizante a acestor enzime. Multe medicamente au efect inductor enzimatic, dintre care sunt de menționat barbituricele (fenobarbitalul etc.), unele antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), rifampicina, spironolactona. Asocierea substanțelor inductoare enzimatică cu alte medicamente le stimulează acestora din urmă metabolizarea, le scade nivelul plasmatic și deci eficacitatea. Un exemplu în acest sens ar fi asocierea rifampicinei, utilizată ca antituberculos și nu numai, cu anticoncepționalele orale. Va rezulta, după mai multe zile de tratament combinat, o favorizare a metabolizării estrogenului din asociația estro-progestativă, cu risc de apariție a unei sarcini nedorite.

În sens contrar se produce fenomenul de **inhibiție enzimatică**, adică de inhibare a activității metabolizante enzimatică. Folosirea unui inhibitor enzimatic va determina creșterea nivelurilor plasmatică ale medicamentelor asociate, cu risc crescut de reacții toxice, prin supradozare. Dintre medicamentele inhibitoare enzimatică sunt de menționat cimetidina, ranitidina, omeprazolul, metronidazolul, ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul, eritromicina, claritromicina etc.

Având în vedere că sediul principal de metabolizare a medicamentelor este ficatul, dacă acesta devine insuficient pot apărea deficiențe în metabolizarea medicamentelor, cu risc toxic. De aceea, la bolnavii cu afecțiuni hepatice (hepatită cronică, ciroză etc.) se reduce doza sau chiar se evită medicamentele care se epurează prin metabolizare hepatică.

Excreția urinară este o cale esențială de eliminare a moleculelor hidrosolubile rezultate fie din procesul de metabolizare hepatică, fie existente ca atare în sânge. Filtrează glomerular medicamentele care au molecule de dimensiuni mici, precum și cele care nu sunt legate de proteinele plasmatică. Deoarece au molecule hidrosolubile, medicamentele deja filtrate, deci prezente în tubii contorți, nu vor suferi procese de reabsorbție tubulară, ajungând să se elimine aproape toată cantitatea care a filtrat glomerular. Unele medicamente se excretă prin fenomene de secreție tubulară, procese care implică mecanisme transportoare specifice.

Pentru medicamentele a căror modalitate principală de epurare o constituie excreția renală este esențială prezența unei funcții renale neafectate, adică a

unei filtrări glomerulare normale. Exemple semnificative ar fi aminoglicozidele (gentamicina, amikacina etc.) care sunt indicate în diverse infecții renale deoarece se elimină în totalitate și sub formă activă pe cale urinară. În aceste situații, orice grad de insuficiență renală va impune o reducere corespunzătoare a dozei acestor medicamente pentru a nu apărea reacții toxice, prin supradozare.

Medicamentele liposolubile se elimină puțin prin excreție urinară. Pe de o parte se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu pot filtra glomerular. Pe de altă parte, fiind liposolubile, se reabsorb la nivelul tubilor contorți, astfel încât doar o mică parte din cantitatea filtrată glomerular ajunge în urină. Din această cauză, medicamentele liposolubile suferă inițial un proces de metabolizare hepatică, după care sunt transformate în produși hidrosolubili, care se pot excreta renal.

Excreția renală poate fi și ea supusă unor interacțiuni semnificative între moleculele care filtrează glomerular în proporție mare, în același timp. Modificarea pH-ului urinar se folosește în caz de intoxicații medicamentoase ca o metodă de stimulare a eliminării toxicului din organism. Astfel, în intoxicația cu acizi, cum ar fi acidul acetilsalicilic (aspirina) se alcalinizează urina. Va crește proporția formei ionizate de salicilați, care nu se mai reabsoarbe tubular, ci se va excreta în proporție mai mare. Din contră, în intoxicația cu baze, cum ar fi amfetamina (un psiho-stimulent) sau imipramina (un antidepresiv) se acidifică urina, tot pentru a crește excreția urinară a toxicului.

În principiu, medicamentele hidrosolubile se elimină predominant prin excreție urinară, iar cele liposolubile, în special prin metabolizare hepatică. Ficatul poate metaboliza complet anumite medicamente la prima trecere a acestora, prin așa-numitul fenomen de prim pasaj hepatic. Medicamentele care suferă acest fenomen de prim-pasaj hepatic sunt de obicei inactive dacă se administrează pe cale orală deoarece trec din circulația portală direct în ficat unde sunt aproape complet metabolizate și inactivate.

În afară de excreția urinară și metabolizarea hepatică, există și alte **căi minore de eliminare** a medicamentelor, cum ar fi saliva, laptele matern, respirația, fanerele (păr, unghii). Aceste căi de eliminare sunt importante terapeutic (eliminarea prin unghii a antimicoticelor le face utile în tratarea sistemică a ciupercilor unghiilor) sau toxicologic (eliminarea prin laptele matern poate avea consecințe nedorite la sugar).

Excreția salivară a medicamentelor a fost dovedită pentru multe medicamente, cum ar fi amfetamina, lidocaina, litiul, teofilina, unele antiepileptice (fenitoina, diazepamul, etosuximida), propranololul, metilprednisolonul, digoxina, unele antibiotice etc. Trecerea medicamentelor în salivă se realizează în principal prin difuziune simplă, fiind interesate mai ales cele cu liposolubilitate mare la pH-ul plasmatic și salivar. Concentrația salivară a unor medicamente poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, mai ales în cazul tratamentelor de lungă durată cu antiepileptice, teofilină, antiinflamatorii sau litiu.

Timul necesar reducerii la jumătate a concentrației plasmatică a medicamentelor din organism se numește **tim de înjumătățire (T_{1/2})** și are o valoare

constantă pentru o anumită substanță medicamentoasă, care se elimină după o cinetică de ordinul I. În cinetica de ordinul I, eliminarea medicamentului este exponențială, fiind direct proporțională cu cantitatea de medicament din organism. După un timp egal cu de 4 ori timpul de înjumătățire, concentrația plasmatică a unui astfel de medicament este practic nulă, ceea ce înseamnă că acesta s-a eliminat complet din organism. Cunoașterea valorii timpului de înjumătățire a unui medicament este utilă atât pentru stabilirea intervalului de timp după care medicamentul respectiv este complet eliminat din plasmă, dar și pentru ghidarea schemei terapeutice și de dozaj în vederea menținerii stabile a concentrațiilor plasmatică de echilibru. După cum se știe, acestea sunt atinse după un interval de timp egal cu de 4 ori timpul de înjumătățire, dacă dozele de medicament se administrează la un interval egal cu $T_{1/2}$. În unele cazuri, $T_{1/2}$ poate prevedea durata de acțiune a unui medicament, de exemplu în cazul digitalicelor. Orice afectare a funcției renale sau hepatice poate crește $T_{1/2}$, cu scăderea clearance-ului unui medicament. La persoanele de peste 65 de ani acesta poate fi redus cu până la 50%.

Unele substanțe, în speță alcoolul, se elimină după o cinetică de ordinul 0, în care cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp este constantă, indiferent de cât medicament există în organism. Eliminarea respectivei substanțe durează cu atât mai mult cu cât există o cantitate mai mare de medicament în organism.

1.2. Farmacodinamia generală

Farmacodinamia este acea parte a farmacologiei care studiază efectele și mecanismele de acțiune ale medicamentelor la nivelul sistemelor biologice.

Orice substanță activă, în speță un medicament, produce într-un sistem biologic o acțiune sau un efect prin interacțiunea specifică sau nespecifică cu o celulă, țesut sau organ.

Studiul farmacodinamiei unui anumit medicament se face plecând de la rezultatul acțiunii sale la nivel molecular și celular, dar efectele medicamentului asupra organismului ca un întreg se datorează nu numai acțiunii sale moleculare, ci și modificării controlului funcțional (nervos, umoral sau hormonal) al structurii receptoare, respectiv efectoare.

Efectul unei substanțe asupra unui sistem biologic este dependent de doză (fig. 1.1). Se poate astfel stabili o **relație doză-efect** în care efectul este cu atât mai intens cu cât doza este mai mare, până când se obține un efect maxim. Acesta reprezintă de fapt intensitatea de acțiune a unui medicament. Dacă se reprezintă semilogaritmica relația doză-efect se va obține o curbă sigmoidă (fig. 1.2) în care se poate figura **intensitatea de acțiune** a unui medicament prin proiecția pe ordonată (verticală) a înălțimii curbei.

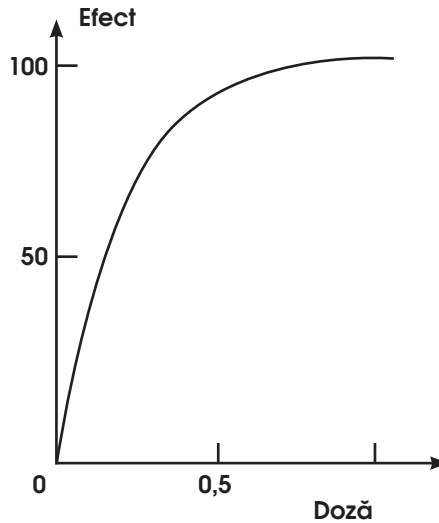


Fig. 1.1. Relația doză-efect a unei substanțe medicamentoase.

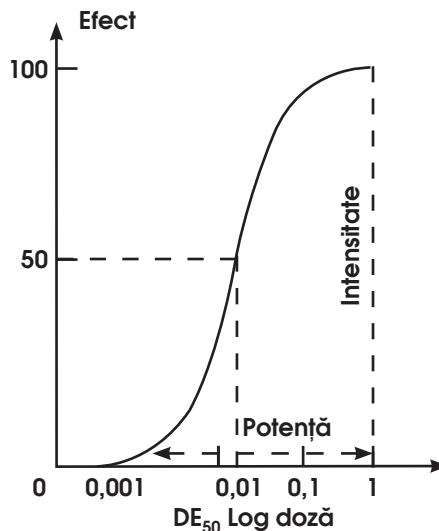


Fig. 1.2. Reprezentarea logaritmică a relației doză-efect pentru o substanță medicamentoasă (DE_{50} – doza efecă 50).

Un alt parametru care se descrie pentru un medicament este **potența**, care reprezintă de fapt domeniul dozelor sale efecă, fiind figurată prin proiecția curbei pe abscisă (orizontală). Potența unui medicament este cu atât mai mare cu cât sunt necesare doze mai mici pentru a obține un anumit efect. Cu alte cuvinte, medicamentele potente vor putea atinge o intensitate maximă de acțiune la doze mai mici decât altele. Aprecierea potenței unui medicament se poate face ținând cont de valoarea dozei care produce o jumătate (50%) din efectul maxim al substanței respective, doză notată cu DE_{50} . (fig. 1.2).

În general, există medicamente care au aceeași intensitate de acțiune (curbele lor sigmoide doză-efect ating aceleași valori maxime), dar au potențe diferite (sunt active în doze diferite). Aceste medicamente se deosebesc de fapt prin afinitatea lor pentru **receptorii farmacologici**. Aceștia sunt molecule endogene (macromolecule proteice) care leagă în mod specific anumite substanțe active cu care formează complexe. Formarea acestor complexe este posibilă datorită existenței pe suprafața macromoleculi receptoare a unui **situs receptor** pe care se poate lega stereospecific molecula endogenă sau exogenă (medicament).

Capacitatea unui medicament de a se lega specific de un receptor reprezintă afinitate și este esențială pentru formarea complexului medicament-receptor. Legăturile sunt în majoritatea cazurilor labile, ceea ce permite medicamentului să se lege și să se desfacă de pe receptori foarte repede. Substanțele care se fixează pe receptori se comportă diferit. Unele se cuplează cu receptorii, adică au **afinitate** pentru aceștia și îi activează, producând un efect farmacologic. Această activare semnifică existența unei **activități intrinseci**. Substanțele care au afinitate și activitate intrinsecă se numesc **agoniste** ale receptorilor farmacologici. Alte substanțe se fixează pe receptori, deci au afinitate, dar nu îi acționează, adică nu au activitate intrinsecă. Acestea sunt **antagoniste** sau **blocante**. Dacă două substanțe au afinitate pentru aceeași populație de receptori, ele intră în competiție între ele pentru sediul de legare de pe macromolecula receptoare și devin antagoniste competitive. În această competiție „învinge” substanța a cărei concentrație și respectiv afinitate pentru receptorul respectiv este mai mare. Fenomenul de antagonism competitiv este important pentru antagonizarea acțiunii unui medicament sau blocarea unui eventual efect toxic (antidotism). Există și antagoniști necompetitivi care acționează pe populații diferite de receptori.

Este descrisă și o altă categorie de substanțe agoniste și anume **agoniștii parțiali**, care la doze mici au efecte agonist, iar la doze mari efect antagonist. Comparativ cu agoniștii deplin, agoniștii parțiali produc un efect de o intensitate mai mică, datorită unei activități intrinseci mai mici. În prezența agonistului deplin, agonistul parțial poate avea un efect antagonist.

Receptorii farmacologici sunt macromolecule proteice preformate în organism cu structuri morfofuncționale diverse, de mici dimensiuni, fiind localizați fie în membrana celulară – receptori membranari, fie intracelular – în citoplasmă și respectiv în nucleu. În general, macromoleculele receptoare sunt de 4 tipuri structurale: **receptori - canale ionice, receptori enzimatici, receptori cuplați cu proteinele G (receptori în serpentină) și receptori nucleari**.

Receptorii canale ionice sunt structuri transmembranare de tip polipeptidic care străbat structura lipidică a membranei de 4 sau 5 ori și includ sau mărginesc un canal ionic (de sodiu, potasiu, calciu, clor etc.). Exemple de astfel de receptori sunt: receptorul colinergic nicotinic pentru acetilcolină, care este un canal pentru sodiu, sau receptorul GABA care include un canal pentru clor. Acționarea situsurilor de legare ale canalului determină în general deschiderea acestuia, cu depolarizare și excitație prin pătrunderea ionilor respectivi. Uneori poate apărea chiar hiperpolarizare și inhibiție (cum se întâmplă pentru canalele de clor sau de potasiu) sau chiar închiderea canalului, cu blocarea transmisiei impulsului. Perioada