

FARMACOLOGIE: NOTIUNI GENERALE

Farmacologia reprezintă știința care se ocupă cu studiul medicamentelor, respectiv a substanțelor/amestecurilor de substanțe care interacționează cu organismele vii prin intermediul unor procese biochimice.

Etimologic, **farmacologie** derivă din cuvântul grecesc **pharmakon**, însemnând medicament și **logos** care înseamnă știință.

Obiectul studiului farmacologiei este larg și cuprinde tot ceea ce se referă la **medicament**: originea și compoziția acestuia, proprietățile fizice și chimice, modul de preparare și formulare, efectele dorite și nedorite, modificările sale în organism și utilizarea acestuia pentru prevenirea, diagnosticul, ameliorarea sau vindecarea anumitor boli.

Cele două ramuri de bază ale farmacologiei fundamentale sunt: **farmacocinetica**, care studiază acțiunile organismului asupra medicamentului (drumul parcurs de medicament/evoluția acestuia de la intrarea în organism până la ieșire) și **farmacodinamica**, care studiază acțiunile medicamentului/efectele biologice asupra organismului și a sistemelor sale funcționale.

Farmacologia clinică a apărut ca ramură a farmacologiei, în condițiile apariției pe piață a unui număr tot mai mare de substanțe medicamentoase. Aceasta studiază toate aspectele privind administrarea corectă a medicamentelor de uz uman.

Toxicologia este o ramură a farmacologiei care studiază efectele adverse exercitate de către substanțele chimice asupra sistemelor unui organism viu, pornind de la celule individuale până la ecosisteme complexe.

Farmacovigilența reprezintă acea ramură a farmacologiei care se ocupă cu investigarea, colectarea și raportarea oricărei informații privind eventualele reacții adverse suspectate/apărute la utilizarea medicamentelor având ca scop evaluarea permanentă a raportului risc/beneficiu în context clinic și terapeutic.

Farmacoterapia studiază utilizarea rațională a medicamentelor în terapie (indicațiile terapeutice).

Farmacografia se referă la formele farmaceutice utilizate, căile de administrare, precum și stabilirea dozelor optime în prescrierea unui tratament medicamentos.

Farmacoepidemiologia studiază contraindicațiile și precauțiile, precum și impactul medicamentelor asupra evoluției bolilor în populație. Farmacologia contemporană nu este strict limitată la disciplina de farmacologie, în cadrul său există secțiuni speciale, interdisciplinare cum ar fi: neurofarmacologie, imunofarmacologie, psihofarmacologie, gerontofarmacologie etc. De asemenea, în cadrul farmacologiei moderne se studiază biotehnologii, farmacogenetică (farmacogenomică și farmacoproteomică) și farmacoconomie.

Farmacogenetica studiază influența polimorfismelor genetice asupra efectelor medicamentelor. **Farmacogenomica** reprezintă utilizarea informațiilor genetice cu scopul alegerii optime a terapiei pentru fiecare individ; cu alte cuvinte, cunoașterea genotipului personal **ar trebui să ne ofere opțiunea optimă de medicație (terapie personalizată).**

Farmacoeconomia **studiază** costurile legate de beneficiul utilizării anumitor medicamente.

Există numeroase mijloace de tratament complementare. Dintre acestea amintim:

- **homeopatia** bazată pe concepția că ceea ce este asemănător vindecă, legea similitudinii ("similia similibus curantur"), considerându-se că un remediu este eficient împotriva unei boli dacă determină la omul sănătos aceleași simptome cu maladia respective;

- **fitoterapia** cuprinde terapia cu ceaiuri, terapia cu plante aromatizate (aromaterapia), terapia cu uleiuri (oleoterapia), terapia cu muguri de plante (gemoterapia);

- **apiterapia;**

- **mineraloterapia/argiloterapia;**

- terapia cu factori naturali (**balneoterapia, talasoterapia, helioterapia, hidroterapia**);

- **dietoterapia** (oligoterapia, dieta cu suplimente nutritive, alimentația macrobiotică, alimentația vegetariană, posturile);

- terapia radiantă (**radioterapia, magnetoterapia, cristaloterapia**);

- **acupunctura** reprezintă un act terapeutic care constă în înțeparea cu ace fine a unor puncte, aflate la suprafața pielii, care corespund unor meridiane energetice. Ramură a medicinei tradiționale chinezești, acupunctura are ca scop echilibrarea funcționării organismului, fiind utilă și în completarea altor tratamente. În ultimii ani s-a dezvoltat foarte bine și în țările occidentale, cel mai adesea fiind indicată în caz de inflamații, spasme și dureri (nevralgii, migrene, mialgii, contractură musculară, dureri-fantomă ale amputațiilor), dar și în multiple afecțiuni din sfera reumatologică, pneumologie, gastroenterologie, otorinolaringologie (sinuzite, rinolaringite, traheite cronice), manifestări alergice (astm), tulburări de comportament (nervozitate, trac, angoase, enurezis nocturn, insomnii, afecțiuni consecutive stresului), și, nu în ultimul rând, în sindroamele de vărsătură din timpul sarcinii sau dismenoree.

- **bioenergoterapia;**

- **psihoterapia** (hipnoterapia, vizualizarea, meditația).

Scopul disciplinei de farmacologie este de a oferi viitorilor medici cunoștințele teoretice de bază pentru o utilizare rațională, bazată științific, a substanțelor medicamentoase atât în tratamentul bolilor cât și în intoxicațiile cele mai frecvente. Este necesar astfel ca ei să știe mecanismele de bază ale acțiunii, care sunt comune multor medicamente, precum și factorii cei mai importanți care influențează efectul și evoluția substanțelor medicamentoase în organism.

CĂI DE ADMINISTRARE ALE MEDICAMENTELOR

Medicamentele intră în mod normal în organism la distanță de țesutul sau organul țintă și, prin urmare, necesită transport prin circulație către locul de acțiune intenționat. Pentru a intra în fluxul sanguin, un medicament trebuie absorbit de la locul său de administrare (cu excepția cazului în care medicamentul a fost injectat direct în compartimentul vascular). Rata și eficiența absorbției diferă în funcție de calea de administrare a medicamentului. De fapt, pentru unele medicamente, cantitatea absorbită poate fi doar o mică fracțiune din doza administrată pe anumite căi.

Astfel, calea de administrare se va alege în funcție de diferiți factori dependenți atât de individ cât și de medicament, cum ar fi:

- bolnav conștient/inconștient/comă/prezintă vărsături/arsuri;
- stări fiziologice particulare (gravide, nou-născuți, vârstnici);

locul de acțiune urmărit;

- viteza de instalare a efectului;
- biodisponibilitatea medicamentului (coeficientul de absorbție, efectul primului pasaj hepatic).

Medicamentele, fie că sunt destinate uzului intern fie celui extern se administrează pe căi:

- **directe: digestivă/enterală** (calea orală, sublinguală, rectală); **respiratorie** (nazală, traheo-bronșică); **urinară** (uretrală); **cutanată/topică; mucoasă** (vaginală).

- **indirecte/parenterale: calea intradermică; subcutanată; intravenoasă; intramusculară.**

Alte căi indirecte sunt: **intraarterială** (cale rar utilizată; se folosește în scop terapeutic: în chimioterapia regională, în cancer (citostatice) sau în arteriopatie diabetică (vasodilatatoare în artera femurală) și în radiologie în scop diagnostic (substanțe radio-opace); **intracardiacă** (în mușchiul inimii, intratecal, intraventricular, intraatrial); **intrarahidiană; epidurală; medulară; intraarticulară** (articulațiile sunt căptușite la interior cu o seroasă, la nivelul căreia absorbția este redusă; se injectează intraarticular soluții sau suspensii ale unor medicamente cu acțiune locală (corticosteroizi,

acidul osmic) în condiții de sterilizare foarte riguroase); **sinusală**. Acestea sunt folosite exclusiv de medici.

Calea de administrare orală (per os)

Reprezintă calea naturală, fiind cea mai utilizată cale de administrare a medicamentelor, simplă și mai puțin riscantă, dar este și cea mai dificilă cale către țesuturi; este calea preferată de pacienți deoarece este cea mai puțin invazivă.

Per oral/ per os se administrează medicamentele (prin înghițire sau sublingual) cu absorbție rapidă la nivelul mucoasei bucale (ex.: Nitroglicerina), stomacului, intestinului subțire și al intestinului gros (medicamente gastrosolubile și enterosolubile).

Absorbția medicamentului administrat oral la nivelul stomacului este mai scăzută datorită unui pH acid (1-3,5) și unei vascularizații mai sărace (ex.: acizi slabi: Acid acetilsalicilic, Diazepam).

Medicamentele se absorb preponderent la nivelul intestinului datorită mărimii suprafeței de absorbție, vascularizației locale bogate, pH-ului aproximativ neutru, precum și prezența sărurilor biliare. (ex.: acizi și baze slabe, medicamente liposolubile, ioni monovalenți). NU se absorb la acest nivel: acizi și baze tari, medicamente hidrosolubile, ionizate, ioni trivalenți.

Medicamentele enterosolubile sunt protejate de atacul gastric acid, fiind administrate pentru a preveni iritația gastro-intestinală. În funcție de modul în care sunt formulate, medicamentele pot avea un timp de resorbție prelungit (o eliberare prelungită) și deci prelungirea efectului medicamentului (preparate retard).

Avantaje	Dezavantaje
- cea mai convenabilă cale de administrare; - permite și automedicația; - cale cu un risc redus: în cazul supradozajului involutar/voluntar excesul medicamentului se elimină prin spălături gastrice sau vărsături	- perioada de latență între administrarea medicamentului și apariția unui efect este de 1 – 3 ore, astfel nu poate fi utilă în urgențe; - nu pot fi administrate pe cale orală unele medicamente deoarece: sunt inactivate de HCl din stomac

provocate; această cale nu prezintă risc de infecții; - prețul de cost al producției industriale a formelor farmaceutice de uz oral este mai mic comparativ cu formele farmaceutice injectabile.	(Penicilina G) sau de enzimele digestive (Insulina, ACTH, Heparina); nu se absorb la nivelul tractului digestiv (Kanamicina, Genatmicina); sunt metabolizate în proporție mare la primul pasaj hepatic (Nitroglicerina, Xilina); sunt iritante puternice ale mucoasei gastrice (Fenilbutazona) fiind contraindicate la bolnavi cu antecedente de ulcer gastro-duodenal; - nu se poate utiliza la bolnavi inconștienți, cu vărsături, tulburări de deglutiție, psihotici, bolnavi cu crize convulsive, nou-născuți/sugari; - gustul sau mirosul neplăcut medicamentului este dificil de corectat. - după administrarea orală absorbția medicamentelor este incompletă și variabilă.
--	--

Calea de administrare sublinguală

Plasarea medicamentului în vestibulul bucal sau sublingual permite dezagregarea, eliberarea principiului activ și difuzia acestuia în rețeaua capilară, deci pătrunderea directă în circulația sistemică. Absorbția este rapidă prin mucoasa bucală, cu obținerea unui efect rapid în situații de urgență. (ex.: Nitroglicerina în criza de angină pectorală, Enalapril în criza hipertensivă).

Avantaje	Dezavantaje
- mucoasa sublinguală subțire, bogat vascularizată permite o absorbție rapidă, cu instalarea rapidă a efectului (în maximum 1 – 2 minute); - utilă în urgențe; - evită efectul primului pasaj hepatic (medicamentul ajunge prin vena cavă superioară direct în circulația sistemică, evită astfel intestinul și ficatul și nu este inactivat prin metabolizare).	- comprimatul sublingual poate produce iritații ale mucoasei în cazul administrării îndelungate (! Se recomandă alternarea locului de administrare, o dată în stanga, o dată în dreapta frenului lingual).

Calea de administrare rectală

Se utilizează ca alternativă pentru calea orală. 50% din drenajul regiunii rectale evită circulația portală, astfel metabolizarea hepatică a medicamentelor este minimalizată. Se previne, prin utilizarea căii rectale, degradarea medicamentelor de către pH-ul gastric acid sau de către enzimele intestinale.

Avantaje	Dezavantaje
- substanțele administrate pe cale rectală trec după absorbție în venele hemoroidale inferioare și ajung în vena cavă inferioară ocolind astfel ficatul; - difuzia medicamentelor în organism se realizează rapid, iar efectul este mai intens și prelungit; - este o cale utilă atât pentru acțiune locală (efect antihemoroidal), cât și pentru acțiuni generale	- după administrare cronică pot fi produse iritații locale; - nu se pot administra medicamente ce sunt degradate de către flora bacteriană a colonului; - nu este utilă la bolnavi cu afecțiuni rectale; - inutilizabilă în caz de boală diareică.

(antiinflamatoare, antispastice); - utilă la: bolnavi cu intoleranță digestivă (greață, vărsături), tulburări de deglutiție, intervenții chirurgicale pe tubul digestiv, copii mici, pentru administrarea unor medicamente inactivate de suc gastric sau care au gust neplăcut.	
--	--

Administrarea pe cale parenterală (injectabilă)

Administrarea pe cale parenterală (în afara tubului digestiv) se utilizează pentru substanțele medicamentoase instabile sau slab absorbite din tractul gastrointestinal, substanțe iritante sau toxice, în situații ce necesită instalarea rapidă a acțiunii medicamentului (viteza de absorbție depinde de intensitatea circulației, fluiditatea substanței injectabile și calea injectabilă aleasă), pentru a înlocui calea bucală la bolnavi cu tulburări de deglutiție, hemoragii digestive, intervenții chirurgicale pe tubul digestiv), bolnavi inconștienți.

Administrarea parenterală permite atât dozarea exactă a unui medicament ce ajunge în sânge, față de condițiile de absorbție din tubul digestiv, precum și cel mai bun control al eliberării medicamentului din corp.

Calea parenterală permite introducerea substanțelor medicamentoase sub formă lichidă în organism cu ajutorul unei seringi și prin intermediul unui ac adaptat la seringă (**injectia**).

Avantaje	Dezavantaje
- utilă atât în scop explorator cât și terapeutic; - permite absorbția rapidă și completă a substanțelor medicamentoase; - permite administrarea	- necesită instrumentar steril și personal medical calificat; - risc de transmitere a unor afecțiuni grave (hepatite cronice, HIV) - erorile de dozaj sau de tehnică de

medicamentelor neabsorbabile pe cale orală; - permite administrarea medicamentelor inactivate de suc gastric sau enzime digestive; - permite administrarea medicației la bolnavi ce nu cooperează.	administrare pot duce la incidente și accidente severe.
--	---

Calea intradermică

Este utilizată pentru efectuarea unor vaccinuri, reacției la tuberculină, testelor alergologice sau preanesteziei locale. Locul uzual de administrare este în grosimea pielii, pe fața anterioară a brațului.

Avantaje	Dezavantaje
- se injectează cantități mici de substanțe (0,1 – 0,2 ml).	- injecția intradermică este foarte dureroasă.

Calea subcutanată

Este utilizată în scopul introducerii în organism a unor substanțe medicamentoase izotonice lichide, nedureroase, prin intermediul unui ac care pătrunde în țesutul celular subcutanat. Locul de elecție pentru a se evita trunchiurile mari nervoase sau vasculare este: fața externă a brațului, fața superoexternă a coapsei, regiunea supra și subspinoasă a omoplatului, regiunea deltoidiană, regiunea subclaviculară, flancurile peretelui abdominal sau regiunile centrale fesiere. Injecția este deseori dureroasă.

Această cale de administrare implică un proces de absorbție și este mai lentă decât calea intravenoasă sau intramusculară, datorită vascularizației reduse și inervației bogate a pielii. Absorbția medicamentelor administrate subcutanat poate fi accelerată prin masaj local sau asocierea cu vasodilatatoare.

Avantaje	Dezavantaje
- se injectează cantități mici de substanțe (1 – 3 ml); - se pot utiliza dispozitive de tipul medicamentelor solide (capsule) sub formă de implant cu acțiune pe termen lung (ex.: contraceptive cu eliberare controlată a substanței medicamentoase) sau infuzoare mecanice programabile care pot elibera <i>insulină</i> în anumite cazuri de diabet.	- se pot injecta soluții uleioase numai în cazuri speciale; - nu se administrează compuși ionici metalici cu greutate moleculară mare (iod, bismut, mercur); - locul injectiei trebuie alternat; - nu se va efectua injectia subcutanată în regiuni care prezintă modificări dermatologice sau regiuni infectate (foliculite, furuncule etc.) - este strict interzisă administrarea pe această cale a <i>Clorurii de sodiu</i>; - poate apare durere violentă în cazul lezării unei terminații nervoase sau prin distensia bruscă a țesuturilor (! Se retrage acul puțin spre suprafață); - în cazul ruperii acului se efectuează retragere manuală sau chirurgicală; - risc de hematom prin perforarea unui vas, care se poate resorbi sau infecta pe cale hematogenă dând naștere unui abces.

Calea intravenoasă

Este cea mai utilizată cale parenterală deoarece oferă posibilitatea injectării soluției medicamentoase direct în sistemul vascular, producând un efect imediat (biodisponibilitate 100%), controlabil (administrarea se poate opri la primele semne de intoleranță), prelungit în cazul necesității administrării în cantități mari a soluțiilor injectabile (perfuzii sau transfuzii), fiind extrem de utilă în urgențe.

Injectia intravenoasă se efectuează prin puncție venoasă urmată de introducerea unei soluții medicamentoase în circulația venoasă. Pe această cale se introduc soluții izotonice, hipertotonice sau soluții iritante pentru țesuturi, NU se introduc i.v. substanțe care produc hemoliză, soluții uleioase, suspensii sau emulsii deoarece pot produce embolii grăsoase sau gazoase și consecutiv deces. Locul de elecție: venele de la plica cotului.

Pentru medicamentele care nu se absorb pe cale orală calea i.v. poate adesea constitui singura alternativă. Prin administrare i.v. medicamentele evită tractul gastrointestinal, deci primul pasaj de metabolizare (biotransformare) hepatică.

Avantaje	Dezavantaje
- efect terapeutic rapid, biodisponibilitate mare; - cea mai utilizată cale în situații de urgență; - posibilitatea injectării unei cantități mari de substanțe medicamentoase (perfuzie i.v.) sau sânge (transfuzie); - permite un grad maxim de control asupra nivelului circulant al medicamentului; - permite recoltarea sângelui în vederea efectuării investigațiilor paraclinice;	- risc de infecții (! puncționarea venei se realizează în condiții de asepsie perfectă); - risc crescut de reacții anafilactice (preparatele de fier dextran) sau deprimarea respirației (Tiopental sodic); - risc de flebită (infecție locală) și flebalgie datorită injectării prea rapide a unor substanțe iritante vasculare; - senzația de valuri de căldură însoțite de uscăciune în faringe (! necesită injectarea lentă a soluției medicamentoase); - hematom prin străpungerea venei sau retragerea acului înainte de îndepărtare garoului; - dureri accentuate cu tumefiere până la necroză în cazul injectării soluției medicamentoase paravenos; - amețeli, lipotimie, colaps (! se

	întrerupe imediat injectarea).
--	--------------------------------

Calea intramusculară

Este o cale de administrare cu proces de resorbție care constă în introducerea unor soluții apoase izotonice, substanțe coloidale sau suspensii apoase și uleioase în stratul muscular. Locurile de elecție sunt: în cadrantul supero-extern al feselor, fața anterioară a coapsei, în treimea mijlocie sau în regiunea externă a brațului în mușchiul deltoid. Pe cale intramusculară se administrează medicamente în volume de 5 – 10 – 20 ml.

Vascularizația bogată determină o absorbție și un efect relativ rapid (în 15 – 20 minute). Inervația senzitivă redusă face ca injectia intramusculară să fie în general mai puțin dureroasă comparativ cu calea subcutanată.

Absorbția poate fi accelerată prin masaj, vasodilatatoare și uneori încetinită prin asocierea cu un vasoconstrictor.

Avantaje	Dezavantaje
- efect terapeutic rapid (15-20 minute); - utilizată și pentru administrarea medicației de depozit (preparate depot sau retard), medicamentul se dizolvă lent și furnizează o doză susținută pe o perioadă lungă de timp (ex.: peniciline cu efect retard).	- risc de atingere a nervului sciatic (în cazul injectării în cadrantul supero-extern al fesei) cu durere vie (! se retrage rapid acul); risc de paralizie prin lezarea sciaticului; - hematom prin lezarea unui vas (! se verifică poziția acului prin aspirare în seringă înainte de începerea injectării substanței medicamentoase); - risc de supurație aseptică datorită unor substanțe care nu sunt resorbite; - risc de embolie prin introducerea accidentală într-un vas de sânge a unei suspensii sau soluții uleioase.

Administrarea pe cale inhalatorie

Se utilizează pentru introducerea în organism a unor substanțe sub formă de gaze; pulberi dizolvate; lichide fin pulverizate sau vapori (aerosoli) care se absorb prin epiteliul alveolar permeabil. Membrana alveolară permite pătrunderea medicamentelor în organism prin inhalatie. Inhalatia are ca scop dezinfectia sau decongestionarea mucoasei căilor respiratorii fiind utilă în rinite, rinofaringite, bronșite, astm bronșic.

Avantaje	Dezavantaje
- permite administrarea preparatelor cortizonice fără a provoca efecte sistemice; - nu este deprimată funcția corticosuprarenalei; - permite administrarea oxigenului în caz de hipoxie (oxigenoterapie); ! la nivelul țesuturilor oxigenul este utilizat sub forma dizolvată în plasmă (0,3 ml oxigen/100ml sânge), oxigenoterapia crește această cantitate dizolvată până la 1,8 – 2 ml oxigen/100 ml sânge, prin administrarea oxigenului la presiunea de o atmosferă.	- risc de apariție a bronhospasmului și a tusei; - eficacitate terapeutică deficitară la copii și bătrâni datorită unor tehnici inadecvate de utilizare a medicației administrate sub formă de aerosoli conținuți în recipiente presurizate dozatoare (ex.: bronhodilatatoare: Salbutamol, Fenoterol sau corticoterapice: Beclometazona, Fluticasona, Budesonida); - în cazul oxigenoterapiei există riscul pătrunderii gazului prin esofag ceea ce poate provoca distensie abdominală sau infiltrarea gazului la baza gâtului și în consecință emfizem subcutanat datorită fisurării mucoasei.

Calea de administrare a medicamentelor pe tegumente și mucoase

Constă în aplicarea substanțelor medicamentoase sub formă de: unguente, geluri, colire, picături nazale, auriculare, plasturi sau sisteme terapeutice transdermice cu cedare controlată (permit eliberarea principiului activ pe perioade de ore sau chiar zile) pe suprafața tegumentelor (topic / transdermic) sau pe mucoase pentru obținerea unui efect terapeutic:

- *local* (ex.: dezinfectant, calmant, decongestiv, antipruriginos, antiinfecțios, antifungic etc.)

- *sistemic* (ex.: plasturele cu Nitroglicerină pentru profilaxia crizei de angină pectorală; dispozitivul cu scopolamină aplicat retroauricular pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor din răul de mișcare, plasturi utilizați pentru combaterea durerii cronice severe etc.).

Absorbția medicamentelor la nivel cutanat este în general redusă, se realizează prin difuziune pasivă, iar pielea trebuie să fie integră. Permeabilitatea cutanată depinde de: zona anatomică (torace, abdomen, retroauricular), gradul de hidratare al pielii, integritatea tegumentului, modul de aplicare al preparatului (absorbția crește prin masaj local) și prezența unor excipienți care cresc viteza de absorbție a medicamentului.

Avantaje	Dezavantaje
- evitarea degradării substanței medicamentoase la nivel intestinal sau hepatic; - risc minim de efecte adverse; - posibilitatea utilizării sistemelor terapeutice (transdermice, intrauterine, intraoculare etc.) care realizează concentrații plasmatiche constante și elimină cu viteză controlată principiul activ pe un interval de minimum 24 de ore.	- necesitatea integrității tegumentului; - picăturile nazale provoacă reacții de sensibilitate până la atrofia mucoasei în cazul utilizării îndelungate; - colirele (picaturile administrate în sacul conjunctival) au termen scurt de valabilitate și prezintă risc de suprainfecție bacteriană; necesită prudență la aplicare pentru a nu leza ochiul; - picăturile auriculare necesită încălzire la temperatura corpului înainte de administrare, risc de vertij.

PRINCIPIILE FARMACOTERAPIEI

Putem considera fiecare act terapeutic ca fiind un experiment, acesta necesitând o logică științifică riguroasă, o evaluare obiectivă, urmată de o cuantificare și o estimare a efectului dorit, astfel încât alegerea tratamentului să reprezinte un act rațional.

Stabilirea planului terapeutic și a dozelor adecvate fiecărui bolnav necesită parcurgerea unor etape:

- **cunoașterea bolii**, respectiv a etiologiei și patogeniei acesteia constituie un prim pas în alegerea tratamentului (diagnostic complet și corect);

- **cunoașterea pacientului** este un factor extrem de important pentru succesul farmacoterapiei deoarece recomandarea tratamentului trebuie individualizată pentru fiecare bolnav în parte și trebuie să fie bazată pe criterii științifice și raționale (cunoașterea reactivității individuale din punct de vedere fiziologic, patologic, genetic);

- **cunoașterea medicamentului** este o condiție esențială în alegerea și prescrierea medicamentului potrivit la momentul potrivit la doza potrivită și pacientului potrivit.

Rațional poate fi considerat:

- raport maxim beneficiu/risc; beneficiu = eficacitatea / intensitatea clinică este demonstrată și garantată prin studii clinice (realizarea unei concentrații plasmatiche eficace dependentă de absorbție, distribuție, biotransformare, eliminare); risc = reacții adverse posibile (de intoleranță, alergice, toxice), incluzând frecvența și intensitatea lor. Indicele terapeutic = poate evalua siguranța sau riscul unui medicament (exprima raportul între doza toxică și doza utilă terapeutic);

- raport optim cost/beneficiu; este important de luat în considerare mai ales atunci când se face alegerea între grupe de medicamente sau medicamente de valoare terapeutică apropiată. Costurile medicamentelor pot fi suportate de către bolnav sau de către sistemul de asigurări de sănătate (se apreciază costul unei zile de tratament);

- alegerea grupelor de medicamente potrivite: se face în funcție de stadiul și forma bolii (acută/subacută/cronică) și bolnav (boli asociate, insuficiențe de organ). Se va evita *polipragmazia* (utilizarea de mai multe medicamente o dată). Numărul de medicamente prescris o dată, pentru un bolnav, trebuie să fie cât mai mic.

- alegerea farmacografiei (formă farmaceutică, cale de administrare, mod de administrare, ritm de administrare, doze, interval între doze, durata tratamentului) și prescrierea corectă;

- informarea și instruirea bolnavului și/sau familiei cu privire la scopul tratamentului, modul de administrare a medicamentului, raportarea imediată în cazul apariției reacțiilor adverse. În cazul apariției efectelor nedorite: medicul va scădea doza și/sau va mări intervalul dintre doze, va putea opri temporar/definitiv administrarea medicamentului sau chiar va înlocui medicamentul administrat cu un alt preparat medicamentos, dacă este cazul;

- monitorizarea tratamentului: se referă la controlul eficienței terapeutice și poate fi efectuată de către pacient (monitorizare pasivă), de către medic (monitorizare activă) sau într-un laborator specializat (monitorizare paraclinică);

- optimizarea terapiei: se realizează în cazul în care în timpul activității de supraveghere terapeutică se constată ineficacitatea tratamentului. În funcție de evoluția bolnavului, evoluția bolii (complicații, infecții supraadăugate, agravare) sau apariției unor efecte adverse ale medicamentelor/apariției rezistenței microorganismelor la medicamente se pot modifica dozele sau ritmul de administrare, se pot înlocui sau asocia medicamente;

- urmărirea complianței terapeutice (corectitudinea respectării indicațiilor medicului). Spunem că un pacient nu este compliant atunci când: nu ia deloc medicamentul prescris de medic;

- nu ia medicamentul așa cum i l-a prescris medicul (modifică doze, intervalul dintre doze, durata tratamentului etc.);
- pacientul oprește ocazional administrarea medicamentului (când starea i se îmbunătățește sau când este consumată cantitatea de medicament);
- pacientul își administrează singur medicamentul și doza, conform unui model din mediul înconjurător;

Succesul terapiei poate fi așteptat numai dacă pacientul este compliant. Complianța reflectă o bună relație între medic, pacient și farmacist.

- oprirea tratamentului medicamentos: se hotărăște fie atunci când se obține rezultatul dorit, fie la apariția efectelor adverse sau toleranței. La unele medicamente dozele trebuie reduse treptat până la suspendare (ex.: glucocorticoizi)

Farmacistul sau **Industria farmaceutică** asigură pregătirea formei farmaceutice adecvate care permite intrarea medicamentului în organism.

Farmacologul clinician se asigură în primul rând de respectarea tuturor drepturilor pacientului aflat sub tratament medicamentos și totodată impune terapia axată pe individ, cu creșterea ratei de vindecare și reducerea la minim a apariției efectelor nedorite.

Farmacoterapeutul (medicul de orice specialitate clinică sau medicul farmacolog clinic) furnizează informații dacă efectul farmacologic poate fi transformat în acțiune terapeutică.

FARMACOCINETICA

Prima fază de evoluție a medicamentului în organism de la administrare până la apariția efectului terapeutic este **faza biofarmaceutică** care constă în două etape: eliberarea din forma farmaceutică (dezintegrarea în granule și apoi dezagregarea în particule tot mai fine) și dizolvarea în

lichidele biologice de la locul de administrare (dispersarea substanței active la nivel molecular).

Pentru a-și demonstra efectul, medicamentul trebuie, în majoritatea cazurilor, să pătrundă în interiorul organismului și să ajungă la celulele, structurile celulare și organele țintă. Multe procese biocinetice, cum ar fi **absorbția** medicamentului de la locul de administrare, **distribuția** în țesuturile și fluidele organismului, **metabolizarea (biotransformarea** - o parte din medicament suferă modificări care îi fac mai ușoară excreția) și, în final, **excreția** din organism, iau parte la această mișcare.

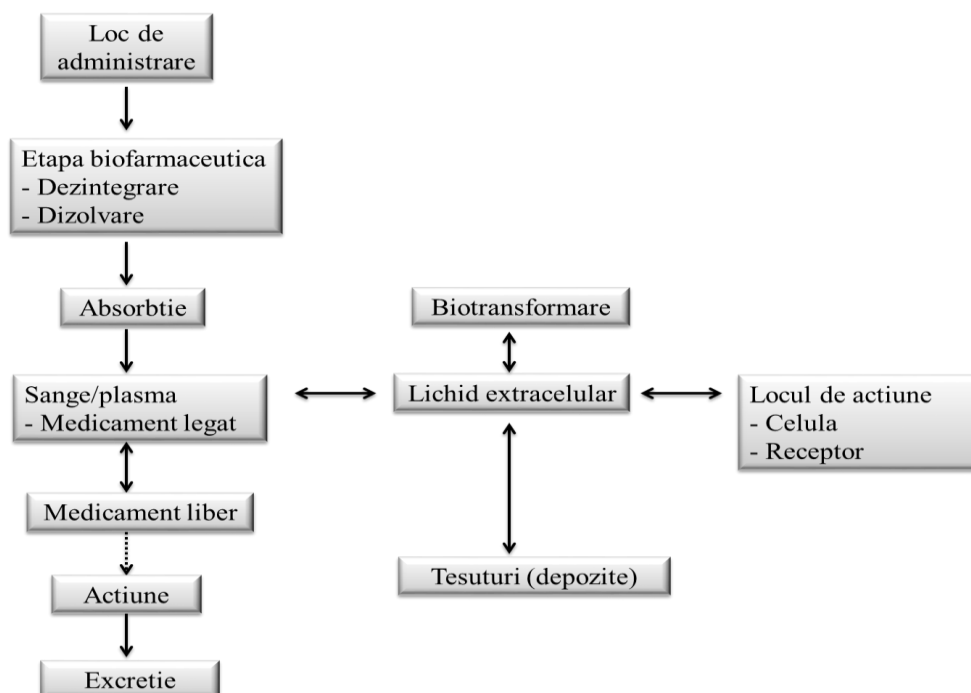


Fig. 1. Cinetica medicamentului în organism

Partea farmacologiei care studiază aceste procese în funcție de timp se numește **farmacocinetică**.

Parcursul proceselor farmacocinetice implică în mod obișnuit trecerea medicamentului prin una sau mai multe membrane biologice. Prin

aceste membrane nu trece indiferent ce substanță ajunge la suprafața lor, ele acționând ca bariere selective.

Membrana celulară constituie o barieră de bază pentru trecerea medicamentelor.

Toate membranele celulare sunt alcătuite din proteine și lipide, în principal fosfolipide. Proteinele formează partea exterioară și interioară a membranei, în timp ce stratul lipidic biomolecular, caracteristic membranei celulare, ocupă partea intermediară.

Stratul lipidic al membranei este întrerupt în diverse locuri de canale mici sau pori apoși care oferă membranei proprietăți hidrofile, ei permițând trecerea substanțelor polare cu greutate moleculară mică. În afara porilor, membrana este permeabilă numai pentru substanțele solubile în stratul lipidic al membranei (lipofile).

Membranele celulare sunt polarizate în stare de repaus: sarcini pozitive (+) la exterior și sarcini negative (-) la interior. Modificările permeabilității și polarizării permit trecerea de la starea de repaus la starea de activitate a membranei.

Majoritatea medicamentelor sunt baze slabe sau acizi organici slabi, care ajung în fluidele organismului sub formă de ioni (anioni și cationi). Ionii pot reacționa cu grupuri de proteine membranare încărcate pozitiv sau negativ, ceea ce îngreunează trecerea prin membranele poroase. De exemplu, membrana eritrocitelor este permeabilă numai pentru anioni, în timp ce prin membranele celulelor musculare și nervoase trec selectiv cationi.

Compușii care au încărcare dublă (de exemplu sulfat de magneziu) nu trec prin membrană sau trec foarte încet. **Medicamentele care ionizează pot străbate o membrană numai într-o formă nedisociată, ca substanțe liposolubile nepolare.** Trecerea acestor compuși prin membrană este, prin urmare, dependentă de gradul de disociere: cu cât este mai mare procentul moleculelor de medicament nedisociat, cu atât cantitatea de medicament care trece prin membrană este mai mare.

Gradul de disociere depinde de natura compusului însuși și de pH-ul mediului în care se află medicamentul. Lichidele din organism au pH diferit, astfel încât comportamentul medicamentului va fi diferit în medii diferite.

De exemplu, în mediu bazic, acizii organici slabi se găsesc în formă predominant ionizată, iar bazele într-o formă neionizată.

Cunoașterea acestei caracteristici este esențială pentru înțelegerea comportamentului medicamentelor în medii fiziologice cu pH diferit (suc gastric, urină) sau în țesuturi inflamate (pH = 5). O excepție în acest sens sunt medicamentele care conțin azot cuaternar în molecula lor. Aceste medicamente practic ionizează complet în soluție, indiferent de pH-ul mediului și rămân în permanență sub formă de cationi. Diferențele farmacocinetice dintre compușii polari și cei nepolari se pot observa în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1 Diferențele farmacocinetice dintre moleculele polare și nepolare ale medicamentelor

Procese	Moleculă polară	Moleculă nepolară
Absorbția din tractul digestiv	Lentă și incompletă	Bună și completă
Distribuție		
Lichid extracelular	+	+
Lichid intracelular	-	+
LCR și lichid ocular	-	+
Sânge fetal	±	+
Metabolizarea în ficat	-	+
Excreția în urină	+	-

Mecanisme de transport

În majoritatea cazurilor, mișcarea particulelor medicamentului (molecule și ioni) prin membrane este un proces pasiv, care este supus legilor fizice de difuziune și filtrare. Mai rar, transportul medicamentului este un proces activ și particulele de medicament sunt trecute prin membrana celulară cu ajutorul unor transportori membranari specifici.

1. Difuziunea pasivă - Cele mai multe medicamente trec prin membrana celulară printr-un proces de difuzie, dintr-un loc unde concentrația medicamentului este mai mare într-un loc unde concentrația este mai mică, în direcția și sub influența gradientului de concentrație. Dacă

diferența de concentrație este mai mare, difuzia moleculei este mai rapidă. Trec prin difuziune pasivă molecule neionizate în mediul apos și electroliți.

2. Filtrarea – Este un proces pasiv care se realizează în sensul gradientului de concentrație, este importantă pentru trecerea medicamentelor prin membranele care au pori cu un diametru relativ mare, cum ar fi, de exemplu, endoteliul capilar din rinichi. Membrana glomerulară permite trecerea tuturor moleculelor în afară de proteine și medicamentelor legate de proteine. Forța motrice în acest caz este presiunea de filtrare. Prin porii cu diametru mic pot difuza molecule polare sau nepolare cu greutate moleculară mică, apă sau ioni (Na^+ , K^+ , Cl^-).

3. Transportul cu transportori membranari - Trecerea moleculei prin membrană este uneori efectuată cu ajutorul transportorilor proteici specifici care formează sistemul de transport transmembranar. Prin sistemul de transport particulele ajung în celulă sau din celulă în mediul înconjurător. Această mișcare poate fi în direcția unei concentrații mai scăzute a medicamentului, fără consum de energie (difuziune facilitată) sau împotriva gradientului, adică spre concentrația mai mare a medicamentului și are legătură cu metabolismul energetic al celulei (transport activ). În acest fel, prin membrană trec ioni și molecule hidrosolubile mari care altfel nu pot trece.

Transportorul prezintă un grad ridicat de specificitate structurală. Dintre două substanțe cu structuri chimice similare și aceeași afinitate pentru transportorul corespunzător, acestea pot concura pentru același transportor și astfel se pot împiedica una pe alta să treacă prin membrana celulară.

Prin transportul activ se transportă în principal substanțe fiziologice (glucoză, aminoacizi), în timp ce medicamentele și alte substanțe străine organismului sunt transportate în acest mod mult mai rar. Cu toate acestea, multe medicamente sunt capabile să influențeze sistemul de transport transmembranar și să modifice activitatea metabolică a celulei și, prin urmare, schimbul de materie cu mediul.

4. Endocitoza - În acest fel ajung în celulă substanțele insolubile și macromoleculele (grăsimi, amidon, coloizi). Aceste substanțe interacționează cu un receptor de pe suprafața membranei celulare, are loc invaginarea unei porțiuni a membranei, care este apoi înglobată în

citoplasmă, se formează o veziculă, iar în cele din urmă conținutul vezicular se eliberează în interiorul celulei.

Endocitoza este o modalitate de trecere a substanțelor prin epiteliul mucoasei intestinale, dar se observă din când în când și în alte membrane. Procesul opus se numește exocitoză.

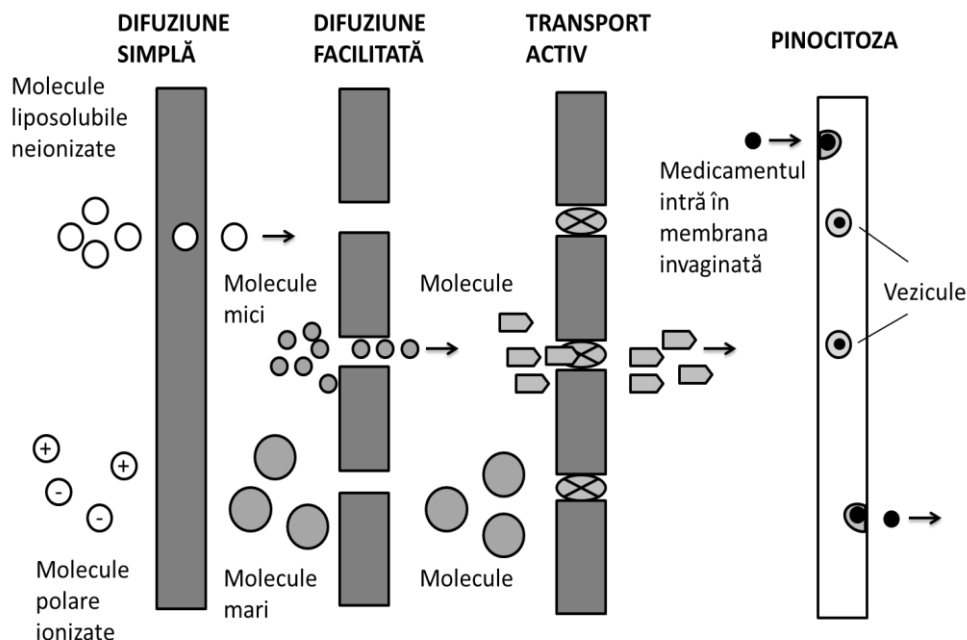


Fig. 2 Mecanismele de transport ale medicamentelor prin membrana celulară

ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Prin absorbție se înțelege procesul de trecere a medicamentului din mediul înconjurător în organism, în sistemul sanguin sau limfatic. Când se administrează medicamentul direct în sânge (i.v.), absorbția este de 100%.

Rata și viteza de absorbție depind de mărimea suprafeței de absorbție, tipul membranei prin care trebuie să treacă moleculele medicamentului, bogăția rețelei vasculare și rata fluxului sanguin la locul absorbției.

Pentru viteza de absorbție sunt importante proprietățile medicamentului (dimensiunea moleculelor, liposolubilitatea, gradul de ionizare), precum și forma farmaceutică, concentrația substanței active și timpul de contact al medicamentului cu suprafața de absorbție.

Starea generală a organismului (constituție, vârstă, sex) și, uneori, factorii externi (temperatura, prezența de alimente și/sau medicamente, radiațiile) au, de asemenea, un efect asupra vitezei și gradului de absorbție a medicamentului.

Absorbția din tractul digestiv

Condițiile de absorbție a medicamentului din anumite părți ale tractului digestiv sunt foarte diferite.

- Mucoasa bucală - Datorită reținerii pe termen scurt a medicamentului în gură, absorbția din mucoasa orală poate fi nesemnificativă. Cu toate acestea, dacă medicamentul este administrat sub forma unui comprimat sublingual, se prelungește contactul cu mucoasa și este posibilă absorbția rapidă, datorită epitelului subțire și bine vascularizat. Se administrează în acest mod, medicamentele de la care se așteaptă efect rapid, de exemplu, nitroglicerina (în angina pectorală).

- Stomac - absorbția gastrică este limitată, deoarece medicamentul rămâne la acest nivel un timp relativ scurt, mai ales când este luat pe stomacul gol. Epiteliul gros al mucoasei gastrice acționează ca o membrană lipidică prin care trec numai substanțe nepolare, liposolubile (de exemplu, alcoolul). Acizii organici slabi (acid acetilsalicilic, acid benzoic, barbiturice) nu disociază în mediul acid al stomacului ($\text{pH} = 2$) și, prin urmare, sunt parțial absorbiți. Substanțele bazice, dimpotrivă, sunt în mai mare parte ionizate în mediul acid din stomac și în general, sunt puțin absorbite.

Schimbarea acidității sucului gastric poate afecta în mod semnificativ absorbția medicamentului (hipoaciditatea la sugari, după utilizarea de antiacide etc.). Unele medicamente sunt persistente în mediul

acid și, prin urmare, își pierd activitatea dacă nu sunt administrate sub formă de capsule sau drajeuri acidorezistente.

Cele mai multe medicamente intră din stomac rapid în intestinul subțire, unde condițiile de absorbție sunt mult mai favorabile. Timpul de golire a stomacului este, prin urmare, de mare importanță pentru viteza de absorbție și efectul medicamentelor administrate pe cale orală.

Hiperaciditatea sucului gastric și spasmul piloric încetinește evacuarea stomacului, la fel ca și multe medicamente (anticolinergice, antihistaminice, fenotiazine). Cantitatea și tipul hranei au, de asemenea, un efect asupra retenției medicamentului în stomac.

- Intestin subțire - Majoritatea medicamentelor sunt absorbite rapid și complet prin mucoasa intestinului subțire. Pe lângă pH-ul optim, la absorbția intestinală bună a medicamentelor contribuie vascularizația bogată a mucoasei intestinale și suprafața mare de absorbție (aproximativ 200m). În plus, activitatea peristaltică continuă permite amestecarea substanței active cu conținutul intestinal și contactul direct cu mucoasa intestinală, care durează câteva ore.

Majoritatea medicamentelor sunt absorbite din intestinul subțire prin procesul de difuziune, liposolubilitatea substanței fiind crucială. Cu toate acestea, este necesar și un grad minim de solubilitate a medicamentului în apă, aceasta permițând contactul direct al substanței active cu epiteliul intestinal.

Pentru majoritatea medicamentelor, mucoasa intestinului subțire nu reprezintă o barieră semnificativă. Singurele excepții sunt compușii care ionizează complet în suc intestinal (streptomycină, gentamicină).

Sistemul de transport este important pentru absorbția unui număr mic de medicamente (unele zaharuri, aminoacizi și antimetaboliți nucleotidici). În anumite circumstanțe, din intestinul subțire se absorb și molecule foarte mari, cum ar fi proteine (alergii la unele tipuri de alimente) sau toxine bacteriene (intoxicații cu toxină botulinică). Probabil că în absorbția acestor macromolecule un rol important îl joacă procesul de endocitoză.

- Intestinul gros - Absorbția medicamentelor introduse sub formă de clismă sau supozitor la nivelul rectului, este, în principiu, similară absorbției intestinului subțire: vena hemoroidală superioară poate drena sângele în

sistemul port hepatic și astfel substanțele medicamentoase absorbite la nivelul rectului superior pot fi supuse unui prim pasaj hepatic. Diferența este că o parte semnificativă a medicamentului care este absorbit din mucoasa rectului inferior și mijlociu ajunge pe calea venelor hemoroidale inferioară și mijlocie direct în vena cavă inferioară, ocolind ficatul.

Factorii care influențează absorbția intestinală

După administrarea orală, concentrația medicamentului din sânge atinge un nivel maxim într-un timp de 30 până la 60 de minute. Diferențele de viteză și grad de absorbție care se observă la diferiți indivizi se datorează în primul rând diferențelor de **flux sanguin** intestinal. O absorbție redusă și inegală a medicamentelor se observă în bolile care provoacă scăderea fluxului sanguin în mucoasa intestinală (insuficiență cardiacă, stază venoasă, stări de șoc).

Absorbția medicamentului pe cale limfatică este limitată, deoarece viteza fluxului limfei în intestin este mult mai mică decât rata fluxului sanguin. În cazul bolilor severe a vaselor limfatice, totuși, există o tulburare marcată de absorbție a medicamentului.

Motilitatea intestinului este, de asemenea, importantă pentru absorbție. **Peristaltica** excesivă (un peristaltism intestinal accelerat) accelerează trecerea conținutului intestinal care provoacă diaree. Într-un astfel de caz, medicamentul poate fi îndepărtat din intestin înainte de a fi absorbit. **Atonia** intensifică absorbția. Atonia postoperatorie este cauza dificultății de absorbție a gazelor din intestin și a apariției meteorismului.

Prezența enzimelor proteolitice în sucul intestinal este importantă pentru scindarea și inactivarea tuturor proteohormonilor. Crearea de compuși insolubili poate preveni, de asemenea, absorbția medicamentului. Ionii bivalenți și trivalenți, de exemplu, reduc în mod drastic absorbția unor medicamente (tetraciclină) cu care creează complexe insolubile. O astfel de interacțiune nedorită este posibilă la administrarea simultană a acestor medicamente și a preparatelor care conțin fier sau medicamente antiacide care conțin Ca și Mg.

Absorbția din plămâni

Absorbția pulmonară are loc printr-o membrană alveolară subțire formată din epiteliul alveolelor pulmonare și capilare endoteliale. La o absorbție pulmonară bună contribuie suprafața mare a epiteliului alveolar (circa 70-100m²) și o vascularizație pulmonară bogată. În acest sens, trebuie avut în vedere faptul că prin plămâni trece în unitatea de timp o cantitate de sânge ca și prin tot restul corpului.

Prin plămâni, gazele și vaporii, precum și substanțele dizolvate, sunt dispersate sub formă de aerosoli. Inhalarea acestor substanțe poate fi reglată prin modificarea frecvenței și profunzimii respirației, precum și a timpului de inhalare a substanței. Rata de difuzie a gazelor și a vaporilor prin peretele alveolar pulmonar depinde de diferența de concentrație în aer și sângele alveolar, precum și de solubilitatea gazului în sânge.

Prin aerosoli sunt administrate bronhodilatatoare, suspensii cu acțiune antiinflamatorie, anestezice locale și medicamente pentru controlul mucusului în bronhii. Inhalația se face cu ajutorul unor dispozitive speciale (inhalatoare, atomizoare, nebulizatoare).

Cea mai importantă caracteristică fizică a aerosolilor, esențială pentru ca medicamentul să ajungă la plămâni, este dimensiunea particulelor. Particulele mai mari de 10-15 μm sunt aproape în întregime reținute în căile respiratorii superioare (nas și gură). Particulele între 5-10 μm traversează arborele bronșic până la nivelul bronhiilor pulmonare și respiratorii și numai cele cuprinse între 1 și 5 μm se absorb la nivel bronșiolar și alveolar.

La un individ normal, sănătos, penetrarea aerosolilor în plămâni este uniformă; la fumători, chiar și la cei cu funcția pulmonară normală, penetrarea este mai dificilă, cel mai probabil datorită îngustării bronhiilor. La pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă, penetrarea medicamentului în arborele bronșic este cea mai dificilă.

Absorbția din țesuturi

După injectarea soluțiilor apoase în **țesutul subcutanat**, medicamentul difuzează mai întâi prin substanța intercelulară de bază și apoi prin capilarul endotelial către sânge. Endoteliul capilar este o membrană lipidică cu pori intercelulari mari care reprezintă 1% din suprafața totală a capilarelor. Prin această membrană trec toate

medicamentele hidrosolubile și liposolubile. Molecule foarte mari (otrava de șarpe, de ex.) se absorb pe cale limfatică.

Abundența rețelei capilare și fluxul sanguin intens la locul injectării permit o absorbție rapidă și completă a majorității medicamentelor. În stare de șoc sau hipotermie, atunci când fluxul sanguin în țesut este redus, absorbția medicamentului este încetinită semnificativ.

Absorbția medicamentului din țesutul subcutanat poate fi accelerată prin utilizarea de hialuronidază (enzimă ce produce depolimerizarea acidului hialuronic, mucopolizaharid din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv). În acest mod, vâscozitatea țesutului subcutanat este semnificativ redusă și facilitează difuzia medicamentului în spațiul intercelular, crescând viteza de absorbție cu până la 40%.

Încetinirea absorbției se poate realiza prin **injectarea unei cantități mici de adrenalină** sau substanțe similare care provoacă vasoconstricție locală. De asemenea, absorbția este încetinită foarte mult dacă substanța activă este administrată sub formă de suspensie sau soluție uleioasă. Adăugarea în soluțiile pentru injectare a substanțelor care difuzează greu (protamină, gelatină, polivinilpirolidonă) încetinește semnificativ absorbția medicamentului din țesutul subcutanat. În acest fel, efectul medicamentelor care acționează pe termen scurt este prelungit.

Absorbția din **țesutul muscular** este semnificativ mai rapidă decât din țesutul subcutanat (flux sanguin mai mare), are loc la nivelul endoteliilor capilare din țesutul muscular, ce reprezintă o membrană lipidică cu pori mari. Efectul maxim este atins în 20-30 de minute, cu condiția ca medicamentul să fie administrat sub formă de soluție apoasă.

Uneori, totuși, medicamentul este injectat într-o formă greu solubilă, în acest mod se creează un depozit terapeutic activ la locul injectării, ceea ce asigură o absorbție treptată a substanței active și efectul prelungit al acesteia. Acesta este cazul, de exemplu, al benzatinpenicilinei, care este injectată intramuscular sub forma unei suspensii microcristaline ca preparat retard.

Intârzierea absorbției este un principiu care se aplică în special în cazul hormonilor steroizi. Acest lucru este cel mai adesea realizat prin injectarea de esterii ai acestor hormoni cu acizi organici slabi (acid acetic, benzoic, propionic). Cu toate acestea, modul cel mai eficient de a realiza o

activitate hormonală continuă pe parcursul mai multor luni este injectarea sau implantarea microcristalelor de steroizi în țesutul subcutanat.

Absorbția pe cale cutanată

Se așteaptă ca medicamentele aplicate pe piele să acționeze pe suprafața sau în stratul superior al pielii. Cu toate acestea, în anumite condiții, medicamentul poate fi absorbit prin piele și poate cauza efecte sistemice care sunt de obicei nedorite. Absorbția percutană a substanțelor toxice este cauza intoxicațiilor frecvente (substanțe toxice profesionale, agenți cosmetici).

Absorbția prin piele are loc prin stratul superficial, stratul cornos epidermic (transepidermic), direct în sânge, sau prin foliculii piloși și glandele sebacee (transfolicular). Această ultimă cale este cea mai importantă.

Stratul exterior al pielii este o membrană lipidică ce permite trecerea numai a substanțelor liposolubile. Substanțele solubile în apă și moleculele mari sunt foarte puțin absorbite sau nu sunt absorbite deloc.

Rata și gradul de absorbție a substanțelor liposolubile sunt proporționale cu concentrația acestora și cu mărimea suprafeței cu care intră în contact. Măsurile mecanice (masaj) măresc fluxul sanguin local și facilitează absorbția medicamentului. Medicamentul administrat sub forma unui bandaj ocluziv contribuie la menținerea umidității epidermice și a contactului pe termen lung cu pielea. Modificările patologice (eczemă, psoriazis) și leziunile cutanate facilitează absorbția medicamentului, deoarece dermul este permeabil pentru multe substanțe solubile.

Penetrarea medicamentului în piele depinde în mare măsură de forma în care se aplică. Unii solvenți, în special dimetilsulfoxidul (DMSO), stimulează penetrarea medicamentelor în piele, dar sunt toxici și utilizarea lor este limitată.

Dispozitivele terapeutice transdermice (plasturii terapeutici) sunt rezervoare mici cu substanță activă care este cedată controlat printr-o membrană semipermeabilă; sunt adezivi și pot fi aplicați pe piele într-un loc potrivit. Cele mai cunoscute medicamente utilizate sub formă de plasturi sunt: nitroglicerina, scopolamina și fentanilul.

Plasturii cu nitroglicerină (antianginos) se aplică pe pielea din regiunea precordială. Ca și în cazul administrării sublinguale, scopul este de a evita metabolizarea în primul pasaj hepatic.

Plasturii cu scopolamină (antiemetic) se lipesc de pielea din spatele urechii, din care scopolamina este absorbită în cantitate suficientă pentru a provoca protecția împotriva vărsăturii în răul de mișcare.

Plasturii cu fentanil (analgezic morfinomimetic) sunt utilizați pentru a controla durerea severă în cazul bolilor maligne.

Alte căi de absorbție

Conjunctiva ochiului, mucoasă nazală, epiteliul vezicii urinare și alte mucoase se comportă ca membranele lipidice tipice. Pe aceste mucoase se aplică de obicei medicamente care acționează la nivel local (antiseptice, vasoconstrictoare, anestezice locale). Chiar dacă în aceste cazuri, efectul este limitat la o zonă relativ mică, în anumite condiții medicamentul se poate absorbi de la locul de administrare și poate provoca efecte adverse sistemice și chiar reacții toxice. Aceasta se întâmplă atunci când substanțele liposolubile se administrează în concentrații mai mari sau dacă există leziuni ale mucoasei.

Concentrația plasmatică **exprimă direct disponibilul de medicament pentru acțiune**. Este corelată cu efectul terapeutic, dar și cu reacțiile toxice.

$$C \text{ (concentrația plasmatică)} = \frac{m \text{ (doza de medicament)}}{v \text{ (volum plasmatic)}}$$

Importanța practică: permite calculul dozei de încărcare (de atac) precum și a dozei de întreținere.

$$D \text{ (doza) încărcare} = V_d \text{ (volumul de distribuție)} \times C \text{ (concentrația plasmatică)}$$

$$D \text{ (doza) \u00een\u021ce\u0219inere} = Cl \text{ (Clearance-ul)} \times C \text{ (concentra\u021bia plasmatic\u0103)}$$

Biodisponibilitatea \u0219i echivalen\u021ba terapeutic\u0103 (bioechivalen\u021ba)

Cantitatea de medicament care ajunge \u00een s\u0103nge dup\u0103 diferite moduri de administrare poate fi foarte diferit\u0103. Biodisponibilitatea reprezint\u0103 procentul din doza medicamentului care ajunge \u00een circula\u021bia sistemic\u0103. Acest parametru poate varia de la 0% la 100% si depinde de **rata** \u0219i **gradul de absorb\u021bie** a medicamentului de la locul de administrare precum \u0219i de **viteza metaboliz\u0103rii** medicamentului.

Forma farmaceutic\u0103 a medicamentului are de asemenea un efect semnificativ asupra absorb\u021biei substan\u021bei active. Nu este vorba doar de faptul c\u0103 medicamentul este administrat sub form\u0103 de solu\u021bie sau sub o form\u0103 solid\u0103 (ex.: comprimat). \u00c\n cel de-al doilea caz, absorb\u021bia este mai lent\u0103, deoarece dureaz\u0103 un timp p\u00e2n\u0103 c\u00e2nd comprimatul s\u0103 se dezintegreze, dizolve \u0219i s\u0103 elibereze substan\u021a activ\u0103 a solu\u021biei \u00een sucul intestinal.

Rata \u0219i gradul de descompunere a comprimatului, precum \u0219i viteza de dizolvare a substan\u021bei active, depind par\u021bial de metoda de comprimare, de tipul substan\u021bei de baz\u0103, de aditivii care faciliteaz\u0103 descompunerea, de cantitatea substan\u021bei active \u0219i de solubilitate.

Biodisponibilitatea preparatelor medicamentoase preparate \u00een industria farmaceutic\u0103 este adesea foarte diferit\u0103, \u00een ciuda faptului c\u0103 astfel de preparate pot con\u021bine acelea\u0219i cantit\u0103\u021bi de substan\u021a activ\u0103. Diferen\u021bele \u00een biodisponibilitatea pot fi cauzate de activitatea inegal\u0103 a acestor preparate.

Dup\u0103 absorb\u021bia din intestinul sub\u0219ire, medicamentul trece prin sistemul venei porte \u0219i ajunge \u00een ficat. Multe medicamente sunt metabolizate prin primul pasaj hepatic sau excretate prin bil\u0103, astfel \u00eenc\u00e2t numai o parte din cantitatea absorbit\u0103 intr\u0103 \u00een circula\u021bia general\u0103 \u0219i poate prezenta un efect terapeutic. Biotransformarea medicamentului \u00een ficat are, de asemenea, un efect asupra biodisponibilit\u0103\u021bii medicamentului.

Cunoa\u0219terea biodisponibilit\u0103\u021bii este important\u0103 \u00een determinarea **echivalen\u021bei terapeutice** a dou\u0103 preparate diferite. Acest lucru are o importan\u021ba deosebit\u0103 la medicamentele cu indice terapeutic mic (digoxin), la

medicamente anticonvulsivante și la medicamente anticoagulante. La aceste medicamente și schimbarea medicamentului în sine, datorită diferenței de biodisponibilitate, poate avea consecințe drastice în eficacitatea terapeutică. Este posibil, de exemplu, preparate de digoxin, chiar dacă sunt identice din punct de vedere chimic, să nu fie echivalente terapeutic.

Biodisponibilitatea se poate calcula în funcție de concentrația plasmatică și reprezintă raportul între concentrația plasmatică a unui medicament după administrare orală și concentrația plasmatică după administrare intravenoasă (a aceleiași doze de medicament) înmulțit cu 100 sau aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (pentru calea orală respectiv intravenoasă) ori 100.

Se consideră prin definiție că **pentru administrarea intravenoasă a unui medicament biodisponibilitatea sa este 100%.**

$$\text{Bd\% (biodisponibilitatea)} = \frac{C_{po}}{C_{iv}} \times 100$$

$$\text{Bd\% (biodisponibilitatea)} = \frac{ASC_{po}}{ASC_{iv}} \times 100$$

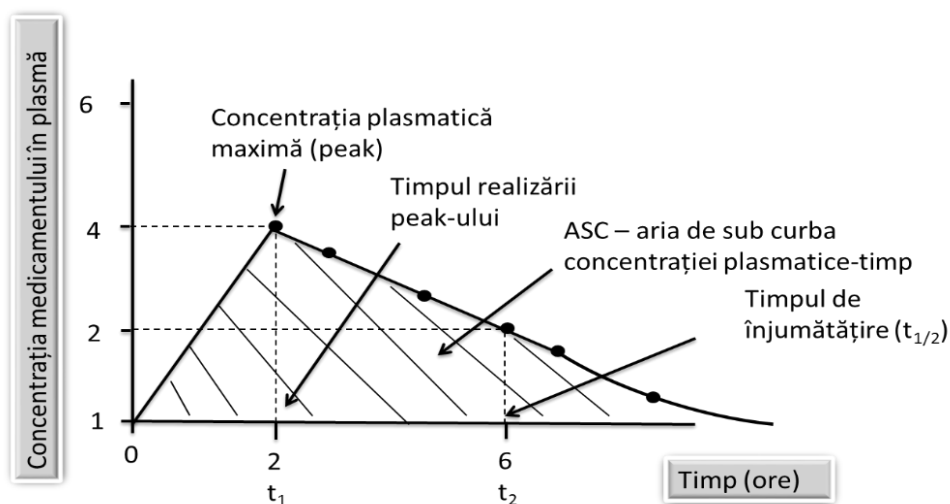


Fig. 3 Curba concentrației plasmatice în funcție de timp după administrarea orală, în doză unică a unui medicament

DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

După absorbție sau injecție intravenoasă, medicamentele sunt distribuite mai întâi în sânge. De acolo se răspândesc rapid în organism și ajung la țesuturile și organele pe care acționează, dar și la cele care nu sunt semnificative pentru acțiunea lor terapeutică. Cu această ocazie, unele medicamente sunt distribuite uniform între sânge și țesut, în timp ce altele nu. Barierele biologice și alți factori interferă cu distribuția uniformă a medicamentului în organism.

Distribuția în sânge

Medicamentul este diluat în sânge în timp de un minut, deoarece inima unui bărbat adult introduce aproximativ 70 ml de sânge în fluxul sanguin (aproximativ 5 l / min) cu ocazia fiecărei sistole. Medicamentele se găsesc în plasmă fie în formă liberă fie legate de proteine (de obicei albumină).

Doar moleculele libere de medicament sunt capabile să difuzeze prin capilare în țesut și să atingă o concentrație eficientă a medicamentului în

sânge și țesut. Procentul din fracțiunea legată a medicamentului este adesea foarte semnificativ și pentru unele substanțe acesta reprezintă mai mult de 90% din cantitatea totală de medicament din sânge.

Complexele formate din moleculele de medicament care se leagă de albumină reprezintă un tip de depozit, din care medicamentul este eliberat treptat, imediat ce în plasmă scade concentrația moleculelor sale libere datorită tranziției la țesut sau metabolizării și excreției. În acest fel se menține un echilibru dinamic între fracțiunea legată și fracțiunea liberă a medicamentului din sânge. Ca rezultat, biotransformarea și eliminarea medicamentelor care sunt în mare parte legate de proteinele plasmatică sunt încetinite și acțiunea lor este prelungită.

Moleculele de albumină din plasmă pot fi suprimate prin utilizarea unui alt medicament care are o afinitate mai mare pentru aceleași situsuri de legare a albuminei. Ca rezultat, concentrația de molecule de medicament libere crește rapid în plasmă, care uneori este însoțită de apariția efectelor adverse (interacțiuni nedorite). De exemplu, fenilbutazona este substanțial suprimată de dicumarol, care se leagă de albumina plasmatică în procent ridicat. O creștere bruscă a concentrației de dicumarol activ cauzează scăderea protrombinei în sânge sub nivelul dorit, urmată de obicei de sângerări.

Medicamentele pot, de asemenea, suprima substanțele endogene care sunt în mod normal legate de proteinele plasmatică. Astfel, de exemplu, sulfonamidele suprimă bilirubina de la locul de legare de albumină și, prin urmare, pot amplifica icterul la nou-născut și pot duce la acumularea acestui pigment în nucleul creierului (icter nuclear).

Distribuția în țesuturi

Moleculele libere de medicament difuzează din plasmă în lichidul tisular până când concentrația medicamentului pe ambele părți ale peretelui capilar este egalizată.

Abilitatea unui anumit medicament de a difuza din sânge în anumite țesuturi și organe, este diferită și depinde de proprietățile medicamentului (dimensiunea moleculară, gradul de ionizare, afinitatea chimică), precum și proprietățile țesuturilor și organelor (fluxul sanguin, pH-ul mediului, compoziția chimică).

Fluxul sanguin și distribuția

Capilarele vaselor sanguine pentru cele mai multe medicamente nu constituie o barieră specială în calea trecerii medicamentelor din sânge către lichidul tisular. Distribuția medicamentului într-o anumită regiune a corpului, prin urmare, depinde mai mult de rata fluxului sanguin în acea parte decât de rata de trecere prin membrana capilară. O excepție în acest sens sunt capilarele creierului și placentei.

Organele nu sunt vascularizate în mod egal. Prin urmare, rata de descărcare și livrare a unui anumit medicament este foarte diferită în țesuturile individuale. Țesuturile foarte bine vascularizate și creierul reprezintă doar 9% din greutatea corporală, dar ele primesc aproximativ 75% din sângele pe care inima îl pompează într-un minut.

Muschi, pielea și țesutul adipos reprezintă 70% din greutatea corporală și primesc doar 24% din volumul pompat de inimă pe minut. În faza inițială a distribuției, concentrația mare de medicament este obținută mai întâi în organele care sunt bine vascularizate. În regiunile în care fluxul sanguin este foarte slab sau din cauza modificărilor patologice, este insuficient, realizarea unei concentrații active a medicamentelor (de exemplu, antibiotice) este semnificativ îngreunată.

Uneori poate exista o redistribuire a medicamentului, prin care cantități semnificative de medicament trec de la organele bine vascularizate la cele slab vascularizate.

Situsuri de legare și de depozitare

Odată cu trecerea timpului, rolul circulației sângelui în distribuție scade, și mai mult se exprimă afinitatea chimică a medicamentului și solubilitatea acestuia în lipide. Acești factori sunt cruciali pentru distribuția ulterioară în organism.

În cele mai multe cazuri, distribuția medicamentului în organism este inegală. Diferențe de concentrație a medicamentului în anumite țesuturi provin de la compoziția diferită al unor constituenți celulari și tisulari de care medicamentul este legat în mod reversibil. Membrana celulară acționează într-o anumită măsură ca o barieră pentru medicamente foarte hidrosolubile și complet ionizate, care sunt conținute în lichidul extracelular

și nu penetrează celulele. Caracterul lipofil al țesutului este important pentru acumularea de substanțe liposolubile.

Acumularea medicamentului într-un anumit țesut nu indică neapărat locul efectului său specific. Acest loc se găsește numai în acele celule și țesuturi în care sunt prezenți receptori specifici pe care acționează un anumit medicament. În alte țesuturi și organe, medicamentul este reținut într-o stare inactivă din punct de vedere farmacologic.

Locul de acumulare uneori reprezintă un depozit semnificativ al medicamentului în organism, care este în echilibru cu concentrația medicamentului din sânge. Astfel, de exemplu, substanțele liposolubile sunt depozitate în țesutul adipos, care reprezintă 15 până la 20% (și la persoanele obeze și până la 50%) din greutatea corporală. Prin urmare, acumularea medicamentului în țesutul adipos ajunge până la 70% din cantitatea totală de medicament din organism. Un depozit similar îl reprezintă țesutul osos pentru plumb și stronțiu radioactiv.

Locurile secundare de legare și depozit sunt importante deoarece reduc concentrația medicamentului la locul de acțiune și încetinesc excreția acestuia din organism. Ca urmare, efectul medicamentului este mai slab și prelungit.

Menținerea medicamentului în depozite depinde de afinitatea medicamentului și de viteza cu care partea neutilizată a medicamentului este excretată din organism. Medicamentele care se leagă ferm sau care se elimină încet, rămân în organism foarte mult timp, chiar și după încetarea administrării.

Distribuția în creier

Penetrarea medicamentelor din sânge în țesutul cerebral este îngreunată de bariera hemato-encefalică. Această barieră este formată din pereți capilari și celule gliale, ale căror extensii sunt strâns atașate de pereții capilarelor. Substanțele liposolubile difuzează cu ușurință prin această membrană și sunt distribuite rapid în creier datorită vascularizării bogate a acestui organ. În schimb, substanțele hidrosolubile nu penetrează creierul decât dacă sunt transportate prin transport activ. Trecerea compușilor hidrosolubili din sânge în lichidul cefalorahidian (LCR) este împiedicată de bariera formată de capilarele endoteliale și epiteliul plexului coroid.

Din perspectivă terapeutică, existența acestor bariere este în multe cazuri de dorit deoarece limitează efectul medicamentului numai la organele periferice. Uneori, însă, acest lucru complică foarte mult utilizarea eficientă a medicamentelor în tulburările sistemului nervos central (de exemplu, în infecții cerebrale).

Compușii liposolubili ies din creier și LCR prin difuziune prin peretele capilar. Compușii hidrofilii trec de la creier la LCR de unde sunt eliminați în sistemul venos printr-un mecanism dublu: filtrarea prin arterele arahnoidale sau transportul activ în plexul coroid.

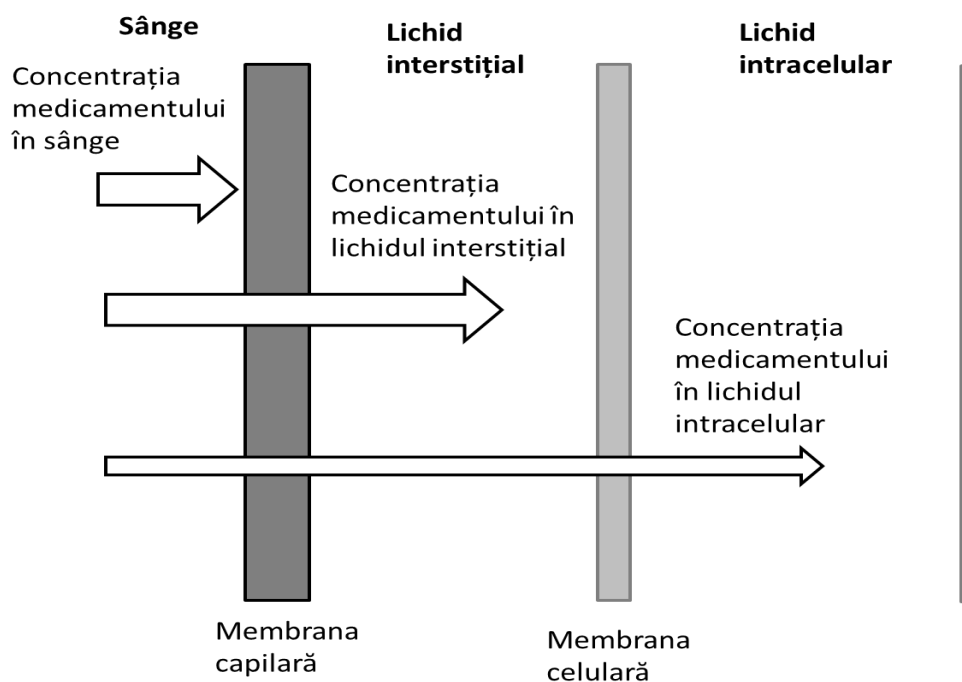


Fig. 4 Distribuția medicamentului în fluidele organismului

Țesuturile fetale

Vilozitățile placentei îngreunează într-un anumit grad ca unele substanțe medicamentoase să pătrundă în sângele fetal, dar placentă nu este o barieră sigură în calea trecerii medicamentelor prin ea. Aproape fiecare medicament introdus în organismul mamei ajunge în cantități semnificative

în sângele și țesutul fetal. Acest fapt trebuie luat în considerare în tratamentul femeilor însărcinate, mai ales într-un stadiu incipient de embriogeneză, deoarece multe medicamente afectează negativ dezvoltarea fătului.

Unele studii au arătat că, chiar și medicamentele obișnuite, care nu sunt toxice pentru mamă, pot provoca anomalii ale anumitor organe și sisteme ale fătului.

Volumul de distribuție

Volumul de distribuție reprezintă relația dintre cantitatea de medicament din organism și concentrația medicamentului în sânge sau plasmă, **exprimat prin formula:**

$$\text{Vd (volum de distribuție)} = \frac{\text{Doza de medicament}}{\text{Concentrația plasmatică}}$$

Pentru o persoană normală, cântărind 70 kg, volumul plasmatic este de 2,5 - 3 l, volumul sanguin este de aproximativ 5 l, lichidul interstițial este de 10 - 12 l și apa totală din organism este de aproximativ 35 - 40 l. Cu toate acestea, pe baza ecuației de mai sus, se poate observa ușor că volumul de distribuție a multor medicamente depășește cu mult volumul cunoscut al fluidelor corporale.

Dacă valoarea Vd pentru medicament este de aproximativ 5 l, înseamnă că acest medicament este distribuit numai în sistemul circulator. Dacă Vd este de aproximativ 10-20l, atunci se consideră că este distribuit și în lichidul extracelular (interstițial). Valoarea Vd de aproximativ 25-30l indică faptul că medicamentul este, de asemenea, distribuit și în fluidul intracelular. Valoarea Vd de aproximativ 40 l indică faptul că medicamentul este distribuit în lichidul corporal total.

Cu toate acestea, se întâmplă ca Vd să fie mai mare decât volumul de lichid corporal și chiar și greutatea corporală totală a pacientului. Aceasta indică faptul că medicamentul se acumulează selectiv într-un țesut periferic

(de exemplu, Vd pentru Digoxin este de 490 l, ceea ce indică faptul că acest medicament este distribuit selectiv în inimă și în mușchiul scheletic).

Acest lucru arată că volumul de distribuție nu reprezintă un volum real, ci trebuie înțeles ca mărimea compartimentelor organismului care ar fi necesară dacă medicamentul s-ar distribui uniform în toate compartimentele organismului, ceea ce, de obicei nu este cazul. De aceea utilizăm termenul de **volum aparent de distribuție**.

Volumul de distribuție variază foarte mult de la o persoană la alta, în funcție de diferențele individuale și de starea patologică a organismului. Există o diferență mare a volumului de distribuție între copii și adulți, acesta fiind unul dintre motivele importante pentru dozajul diferit de medicamente la copii și adulți.

BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR

Majoritatea medicamentelor sunt transformate prin reacții chimice și excretate sub formă de unul sau mai multe produse metabolice. Acest proces se numește biotransformare și este unul dintre principalii factori care afectează severitatea și durata efectelor multor medicamente.

Locurile biotransformării

Schimbările biochimice în molecula medicamentului apar sub influența enzimelor și sistemelor enzimatică din sânge și anumite organe și țesuturi.

În transformarea metabolică, un număr relativ mic de medicamente care sunt similare sau identice cu substraturile endogene implică enzimele metabolismului intermediar normal (oxidază, dehidrogenază, esterază). Majoritatea medicamentelor sunt substanțe străine organismului, astfel că ele metabolizează în celulele hepatice sub acțiunea unui sistem microzomal enzimatic specific, **ficatul** fiind principalul organ unde are loc biotransformarea medicamentelor.

Enzimele implicate în biotransformare

Două enzime microsomale care joacă un rol cheie în biotransformarea medicamentului sunt: NADPH-citocrom P450-reductaza și citocrom P450 (cunoscut și ca CYP sau numai P450).

Enzima P450 există în mai multe izo-forme, dintre care cea mai importantă clasă este CYP3A4. Această izo-formă a enzimei este responsabilă pentru metabolizarea a peste 50% din toate medicamentele prescrise clinic.

Se știe că sucul de grapefruit interacționează cu un număr considerabil de medicamente cunoscute a fi metabolizate de enzima CYP3A4. Utilizarea acestui suc crește concentrația unor medicamente, cum sunt: blocații canalului de calciu (felodipină), statinele (lovastatina, simvastatina), medicamentele antiaritmice (amiodarona) în organism. Această interacțiune crește concentrația activă a medicamentului în organism ceea ce poate duce la efecte secundare severe. Cel mai bine ar fi să se recurgă la încetarea completă de a se consuma grapefruit în timpul tratamentului. Portocalele și lămâile nu au acest efect deloc și pacientul își poate permite să le consume.

Tabelul nr. 2 Medicamente care se metabolizează prin sistemul CYP4503A4

Grupa farmacologică	Medicamente
Antiaritmice	Amiodarona
	Amlodipin
	Chinidina
	Diltiazem
	Disopiramida
	Lidocaina
	Nifedipin
	Verapamil
Anticonvulsivante	Carbamazepina
	Etosuximid
Antidepresive	Citalopram
	Fluoxetin
	Sertralin

Antifungice	Fluconazol
	Itraconazol
	Ketoconazol
	Miconazol
Antihistaminice	Loratadin
Benzodiazepine	Alprazolam
	Diazepam
	Midazolam
Statine	Atorvastatin
	Lovastatin
	Simvastatin
Imunomodulatori	Ciclosporina
	Tacrolimus
Antibiotice macrolide	Claritromicina
	Clindamicina
	Eritromicina
Alte medicamente	Dextrometorfan, Estrogeni, Fentanil, Lansoprazol, Omeprazol, Warfarina

Enzimele implicate în metabolismul farmacologic sunt localizate în membranele reticulului endoplasmatic, în citoplasma hepatocitelor. Fragmentele acestor membrane, împreună cu enzimele, pot fi separate de alte elemente prin metoda centrifugării diferențiale a țesutului hepatic omogenizat. Enzimele se găsesc în sedimente ca o fracție microzomală și, prin urmare, sunt numite enzime hepatice microzomale.

Reacții metabolice

Structura moleculei medicamentului se modifică în organism în două moduri: reacții chimice simple de descompunere, cum ar fi: oxidarea, reducerea și hidroliza, și reacții sintetice complexe, cum ar fi procesele de conjugare.

În cele mai multe cazuri, biotransformarea medicamentului are loc în două etape. În prima fază (reacțiile de fază I), în moleculele de medicament apar modificări structurale care afectează acțiunea medicamentului. În a

doua fază (reacțiile de fază II), medicamentul sau metabolitul său se leagă (se cojugă) cu constituenți ai organismului, cum ar fi acidul glucuronic, acetatul sau sulfatul activ, aminoacizii sau glutatiunea. Ca sursă de energie pentru aceste reacții se utilizează de obicei adenosin trifosfat (ATP).

De regulă, compușii conjugați sunt inactivi din punct de vedere biologic. În plus, ei sunt solubili în apă și sunt excretați prin urină sau prin bilă. Acest lucru este important deoarece secreția de medicamente liposolubile este foarte lentă datorită reabsorbției lor tubulare renale constante. Un medicament lipofil nu ar fi putut fi excretat dacă anterior nu ar fi fost transformat într-un compus hidrofil. Care este rolul proceselor care au loc în faza I și faza II în biotransformarea medicamentului se observă în fig. 5

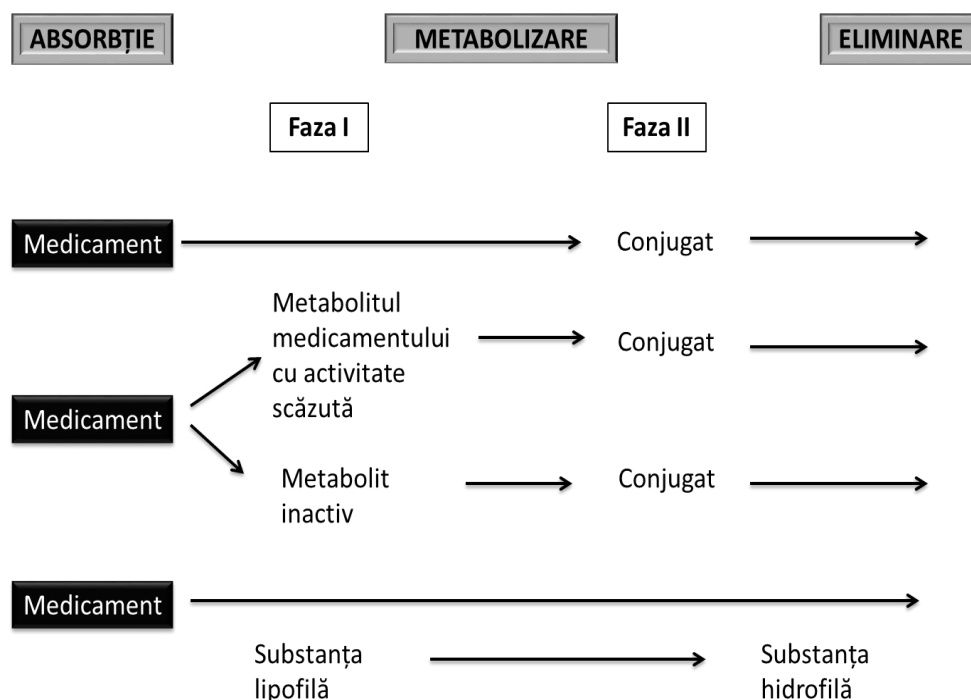


Fig. 5 Importanța biotransformării medicamentelor. Medicamentul poate fi excretat numai sub formă de compus conjugat (primul rând). De la medicament, în prima fază se poate forma un metabolit cu activitate redusă sau metabolit inactiv, aceștia fiind apoi conjugați, în faza a doua și excretați

(al doilea rând). Este posibil ca medicamentul să fie excretat nemodificat (al treilea rând). Ceea ce este important e ca substanța lipofilă să devină hidrofilă (ultimul rând).

În plus, în biotransformarea medicamentelor, participă într-un procent mai mic, și enzimele localizate în citoplasma și mitocondriile hepatocitelor.

Reacțiile de descompunere

1. Reacția de oxidare

Medicamentele sunt cel mai adesea supuse proceselor de oxidare în organism, acestea fiind mediate în principal de monooxigenaze microzomale. Numai în cazuri rare, reacțiile oxidative din ficat sunt catalizate de enzime care nu aparțin sistemului microzomal (de exemplu, alcool-dehidrogenaza).

Enzimele microzomale catalizează un număr mare de reacții oxidative. Toate aceste reacții se pot desfășura prin procesul de hidroliză a substratului sau prin introducerea directă a unui atom de oxigen în molecula de substrat. Acest proces nu are loc pur și simplu, ci implică un lanț complex de reacții. Cel mai important rol în acest proces îl reprezintă citocromul P450, o enzimă asemănătoare cu hemul, care permite transferul oxigenului activ pe substratul oxidat. Pentru această reacție sunt necesare o formă redusă de trifosfopiridin- nucleotidă (TPNH) și o reductază implicată în reducerea citocromului P450 (Fig. nr. 6).

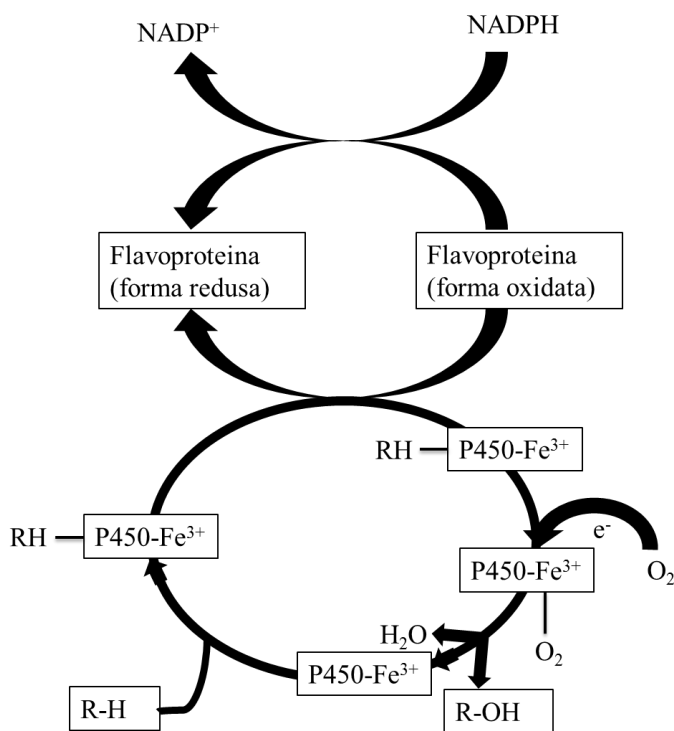


Fig. 6 Ciclul Citocromului P450 în oxidarea medicamentului. R-H = Medicamentul de bază; R-OH = Metabolitul oxidat

La această reacție primară se adaugă alte reacții care conduc la dezalchilare, deshidratare, dehalogenare și alte modificări în molecula medicamentului.

Reacțiile oxidative nu sunt specifice unui medicament particular, ci includ un număr mare de medicamente cu structură diferită. De regulă, medicamentele în biotransformarea cărora sunt implicate monooxigenaze microzomale sunt substanțe liposolubile care intră ușor în reticulul endoplasmatic.

2. Reacția de reducere

Medicamentele care conțin gruparea NO_2 (de exemplu, cloramfenicol și nitrazepam) sau gruparea azo ($-\text{N}-\text{N}$) sunt reduse la aminele corespunzătoare. Această reacție este catalizată de reductaze care se află în

fracțiunea microzomală a ficatului și a altor organe. Reducerea glicerol-trinitratului și a altor nitrați organici la nitriți este catalizată de reductaze care nu aparțin fracțiunii microzomale a ficatului.

3. Reacția de hidroliză

Hidroliza enzimatică a esterilor și amidelor este, de asemenea, una dintre căile de descompunere a medicamentelor și substraturilor endogene (de exemplu, acetilcolina). Esterii nespecifici din plasmă și țesuturi hidrolizează procaina, suxametoniu și acidul acetilsalicilic la metaboliți netoxici. În microzomii ficatului, există, de asemenea, un ester foarte activ, care descompune petidina. Amidele sunt mult mai încet hidrolizate decât esterii. Din acest motiv, de exemplu, procainamida este mai persistentă în organism decât procaina.

4. Reacțiile de conjugare

În organism au loc un număr semnificativ de reacții de conjugare, dintre care unele sunt de o importanță deosebită pentru biotransformarea medicamentelor.

- Glucuronoconjugarea

Legarea medicamentelor cu acid glucuronic este una dintre cele mai frecvente reacții de conjugare. Esența reacției este transferarea formei active a acidului glucuronic la grupările hidroxil (alcooli și fenoli), grupări carboxilice (acizi aromatici) sau la amine. În transferul acidului glucuronic activ pe substraturi, sunt implicate glucuronil-transferazele din celulele microzomale hepatice. Acidul uridin-difosfat-glucuronic activ se formează din glucozo-1-fosfat și uridin-trifosfat în citoplasma hepatocitelor.

- Sulfatarea

Această reacție are loc în ficat și include transferul grupării sulfat activ la grupările hidroxil și amino. Această reacție implică sulfotransferaze, care se găsesc în citoplasma celulelor hepatice și a altor țesuturi. Prin încorporarea unei grupări de sulfat activ, se formează unii compuși endogeni importanți, de exemplu, heparina. Formarea de sulfați joacă, de asemenea, un rol semnificativ în inactivarea hormonilor steroizi.

- Metilarea

În acest proces gruparea activă a S-adenozilmetioninei este transferată prin metiltransferază la un atom de oxigen (O-metilare) sau azot (N-metilare). Această reacție joacă un rol important în biotransformarea multor medicamente și a unor compușilor endogeni (catecolamine, histamină, nicotină, derivați de morfină).

- **Acetilarea**

Mecanismul de acetilare include în primul rând activarea acidului acetic și formarea de Acetil-CoA. Reziduul acetyl al coenzimei A este apoi transmis prin acetiltransferază la grupele amino din molecula substratului. Reacția de acetilare se desfășoară în celulele sistemului reticuloendotelial în ficat și parțial în celulele parenchimatoase ale ficatului și ale altor organe.

Acetilarea este calea metabolică majoră pentru inactivarea izoniazidei, sulfonamidei, procain-amidei, hidralazinei și a altor medicamente. Metaboliții acetilați nu prezintă întotdeauna o bună solubilitate în apă. Cu toate acestea, reacția schimbă întotdeauna grupările funcționale în molecula medicamentului și, prin urmare, efectul medicamentului.

- **Conjugarea cu aminoacizi**

În multe reacții de conjugare, în principal a compușilor aromatici sunt implicați aminoacizii. Cel mai cunoscut exemplu este legarea glicinei de acidul benzoic, rezultând acidul hipuric.

- **Conjugarea cu glutatiónul**

Glutatiónul reacționează cu mulți metaboliți foarte reactivi și potențial toxici. Aceștia sunt, de exemplu, epoxizii, care sunt generați în timpul oxidării hidrocarburilor policiclice carcinogene. Prin conjugarea cu glutatiónul, acești metaboliți sunt transformați în acid mercaptanic netoxic care este excretat în urină. Cu toate acestea, atunci când metaboliții reactivi sunt produși într-o cantitate care depășește cantitatea de glutatión disponibil în ficat, metaboliții pot provoca leziuni grave celulelor hepatice. De exemplu, acumularea în ficat a unui metabolit foarte reactiv și toxic al paracetamolului (probabil hidroxilamină) cauzează necrozarea masivă a ficatului după administrarea unor doze mari de acest medicament. Prin utilizarea cisteaminei, care accentuează sinteza glutatiónului, necroza hepatică poate fi prevenită sau cel puțin atenuată.

Metabolismul primului pasaj hepatic

Vorbim despre metabolismul primului pasaj atunci când medicamentul într-un procent ridicat este metabolizat presistemic, adică imediat după absorbție. În cazul medicamentelor administrate pe cale orală, este posibil ca metabolismul să înceapă în tractul digestiv (cavitate bucală → stomac → intestin subțire → vena portă → ficat). Astfel, orice metabolizare a medicamentului înainte de a ajunge în circulația generală se numește **metabolismul primului pasaj**. Este cunoscut un număr mare de medicamente susceptibile la acest tip de metabolism, de ex.: cimetidină, diltiazem, fluorouracil, lidocaină, nifedipină, nitroglicerina, prednison, propranolol, salbutamol. Timpul de înjumătățire biologic al acestor medicamente este scurt.

! Importanța farmacologică a biotransformării

Biotransformarea poate duce la pierderea activității farmacologice, deoarece în cursul metabolizării, medicamentul se transformă în unul sau mai mulți metaboliți inactivi. În consecință, concentrația medicamentului activ în organism scade și efectul acestuia se oprește. În cazul unor medicamente (în sens mai restrâns), un astfel de proces se numește **inactivare**. Dacă sunt în discuție substanțe toxice **atunci este vorba despre detoxifiere**.

Anumite substanțe pot servi ca **precursori** pentru medicamente (**pro-medicamente**), deoarece în timpul biotransformării unei substanțe inactive poate fi creat un medicament activ (unele medicamente nu au activitate farmacologică, ele devin biologice active numai după metabolizarea lor în organism.). Exemple: amitriptilina, ciclofosfamida, azatioprina etc.

În timpul biotransformării, un medicament activ poate fi transformat în altul, de asemenea, medicament activ. Un exemplu tipic este demetilarea oxidativă a codeinei în morfină.

Substanța inactivă poate fi transformată în **toxică** în timpul metabolizării. Această procedură se numește **sinteză letală**. Un exemplu tipic este acidul fluoroacetic, care în sine are o activitate farmacologică și toxică foarte slabă. Totuși, în timpul metabolizării, acest acid se transformă

în acid fluorocitric care acționează ca un antimetabolit al acidului citric în ciclul Krebs, provocând efecte toxice severe și chiar moartea.

În timpul metabolizării, toate medicamentele liposolubile devin hidrosolubile! Această schimbare fizico-chimică afectează distribuția medicamentului în organism și excreția medicamentului prin rinichi. Medicamentele liposolubile nu pot fi excretate în rinichi, în timp ce cele hidrosolubile pot fi. Prin urmare, procesele de biotransformare modifică nu numai afinitatea și activitatea internă a medicamentului, ci și distribuția, rata de eliminare și concentrația efectivă a medicamentului în plasmă.

Factorii care influențează metabolismul medicamentelor

Mulți factori influențează procesul de biotransformare a medicamentelor și sunt capabili să-l modifice în mod semnificativ.

Specia - Animalele de laborator, în special rozătoarele, metabolizează mai rapid medicamentele decât oamenii. La unele specii de animale, metabolismul este calitativ diferit de cel al oamenilor. Cunoașterea acestor diferențe este importantă atunci când se cercetează noi medicamente și se transferă date de la animale la oameni.

Diferențe individuale - La indivizi din aceeași specie există mari variații individuale în rata de biotransformare a medicamentelor. În consecință, concentrația unui anumit medicament în sânge și țesuturi (în starea de echilibru a distribuției) este foarte diferită la pacienții care au primit aceeași doză de medicament (în mg / kg). Există variante similare pentru alți parametri farmacocinetici (de exemplu, timpul de înjumătățire al eliminării medicamentului).

Factori genetici - Unele dintre diferențele individuale în metabolismul medicamentelor pot fi explicate prin factori genetici. De exemplu, persoanele cu un defect genetic de pseudocolinesterază metabolizează de două ori mai lent succinilcolina decât în mod normal.

Similar se întâmplă în cazul acetilării izoniazidei sau hidroxilării warfarinei. Defectele acetilatorilor lenți ai izoniazidei (și aminelor similare) se datorează sintezei inadecvate a enzimelor și nu datorită defectelor acestora. Fenotipul unui acetilator lent este o caracteristică recesivă autosomală ereditară, în unele țări este prezentă în aproximativ 50% din populație (fiind mai frecventă în țările din nordul Europei și mai puțin în

Asia). Datorită defectelor genetice, metabolismul unor medicamente este perturbat, de exemplu guanoxan, fenformin și altele. Un defect poate fi așteptat în oricare dintre reacțiile metabolice. Mutațiile genelor pot duce la anomalii metabolice congenitale care se manifestă prin nivele anormal de mari de medicament în sânge și țesuturi, după administrarea de doze obișnuite de medicament.

Pacienții care metabolizează încet medicamentul sunt expuși pericolului de efecte toxice. Astfel, de exemplu, persoanele care acetilează încet izoniazida, hidralazina și alte medicamente prezintă mai des efecte adverse decât cei care metabolizează rapid aceste medicamente.

Factori fiziologici - Unul dintre acești factori este **vârsta**. În primele săptămâni de viață, multe sisteme enzimatică sunt încă subdezvoltate și, prin urmare, organismul nou-născutului și copilului mic nu este capabil să inactiveze unele medicamente. Astfel, de exemplu, activitatea toxică a cloramfenicolului, care apare la nou-născut, este atribuită conjugării lente a acestui antibiotic cu acidul glucuronic.

La vârstnici, abilitatea de a descompune anumite medicamente este de asemenea redusă.

Stările patologice - Malnutriția severă prelungește activitatea hipnoticelor, neurolepticelor și a altor medicamente datorită funcției metabolice slabe a ficatului. Boala hepatică (ciroza, icterul obstructiv) și tulburările de circulație hepatică dăunează, de asemenea, metabolismului anumitor medicamente și prelungesc timpul de eliminare al acestora. Astfel de medicamente sunt, de exemplu, fenilbutazona, diazepamul, cloramfenicolul, izoniazida, rifampicina, lidocaina, tolbutamida. Scăderea metabolizării medicamentelor poate duce la efecte secundare și, în unele cazuri la deteriorarea ficatului (efecte hepatotoxice). Prin urmare, în bolile parenchimului hepatic, trebuie evitate toate medicamentele a căror cale principală de eliminare este biotransformarea hepatică.

Factori din mediul extern - Factorii de mediu pot contribui la variațiile individuale ale metabolismului medicamentelor. Fumătorii metabolizează mai rapid unele medicamente decât nefumătorii datorită inducției enzimelor hepatice. Lucrătorii din industrie, expuși la activitatea pesticidelor, au o probabilitate mai mare de a metaboliza unele medicamente

decât persoanele care nu sunt expuse. Acest lucru poate agrava foarte mult dozajul precis al medicamentelor cu indice terapeutic mic.

Timpul de înjumătățire – viteza de eliminare este exprimată de obicei în timpul în care **concentrația plasmatică inițială a medicamentului este redusă cu 50%**. Acest indice este numit timp de înjumătățire și este notat cu $t_{1/2}$. $T_{1/2}$ variază pentru diferite medicamente. Penicilinele, de exemplu, se excretă repede din organism, timpul lor de înjumătățire fiind cam de jumătate de oră. În majoritatea cazurilor, timpul de înjumătățire variază între 4 și 24 h, deși pentru unele substanțe se poate prelungi mai multe zile (digoxin) sau chiar mai mulți ani (stronțiu radioactiv).

Timpul de înjumătățire este un parametru important pentru **evaluarea duratei acțiunii anumitor medicamente**. Acest lucru se aplică, în primul rând, medicamentelor care au un timp relativ scurt de înjumătățire. Medicamentele cu $t_{1/2}$ foarte lung sunt menținute în organism pentru o lungă perioadă de timp datorită depozitării și legării de componentele tisulare, de unde sunt eliberate lent.

De aceea, concentrația moleculelor libere din sânge, ajunge adesea la un nivel inactiv înainte ca medicamentul să fie eliminat din organism.

Cea mai mare **valoare practică** a acestui parametru este că se poate determina pe baza acestuia cel mai favorabil interval de timp între administrarea dozelor individuale de medicament în timpul zilei. Acest interval este important pentru menținerea concentrației terapeutice a medicamentului în timpul tratamentului.

Dacă medicamentul este administrat frecvent, mai rapid decât este excretat, se produce o **cumulare** a medicamentului în organism. Dacă medicamentul este administrat la intervale mai mari decât timpul de eliminare, concentrația terapeutică a medicamentului scade rapid sub concentrația minimă eficientă și efectul medicamentului se oprește.

Parametrul $t_{1/2}$ este un indicator important pentru atingerea unei **stări de echilibru** (concentrația în platou sau steady state), o stare în care sunt echilibrate cantitatea de medicament administrat și cantitatea de medicament excretată. Pentru a realiza acest lucru, este de obicei necesar să

treaca de patru ori $t_{1/2}$. Cunoașterea $t_{1/2}$ este deosebit de utilă pentru determinarea **intervalului dintre doze** în schema de tratament.

Influența medicamentelor asupra procesului de biotransformare

Din punct de vedere terapeutic, este important ca unele medicamente și substraturi toxice din mediul exterior să fie capabile să accelereze sau să încetinească procesul de biotransformare.

- Stimularea (inducerea) metabolismului - Unele medicamente induc biosinteza sporită a enzimelor microzomale și astfel sporesc activitatea metabolică a ficatului. Acești **inductori enzimatici** își accelerează propriul metabolism (autoinducția), precum și metabolismul microzomal al altor compuși (heteroinducție). Astfel de proprietăți inductive au mai multe medicamente cu diferite structuri chimice: barbiturice, fenilbutazonă, rifampicină, contraceptive orale, corticosteroizi și alte medicamente. Proprietăți inductive au și multe substanțe care provin din exterior și ajung în moduri diferite în organism (insecticide, hidrocarburi policiclice, bifenoli, fum de tutun).

Mecanismul de inducție enzimatică nu este suficient cunoscut. Cu toate acestea, se știe că apare o cantitate crescută de enzime microzomale datorită biosintezei crescute a porțiunii lor proteice. Se presupune, prin urmare, că inductorii acționează asupra mecanismului de reglementare pentru sinteza proteinelor care controlează genele.

Inducția enzimatică este limitată la un anumit grad. Începe în câteva zile, dar este reversibilă și se termina în câteva zile după întreruperea administrării de inductor.

Semnificația clinică a inducției enzimatice microzomale este multiplă. În cele mai multe cazuri, metabolismul crescut al medicamentului, în administrarea repetată, duce la slăbirea și scurtarea efectului său. Aceasta, de exemplu, explică apariția toleranței față de barbiturice. Mai rar, inducția enzimatică duce la o creștere a efectului și a toxicității medicamentului. Acest lucru se întâmplă atunci când medicamentul acționează printr-un metabolit activ.

Administrarea simultană a două medicamente, dintre care unul acționează ca inductor, este o problemă deosebită. Într-un astfel de caz, efectul celui de-al doilea medicament este scăzut rapid, deoarece

concentrația sa în sânge și țesuturi scade rapid sub nivelul activ. Barbituricele, griseofulvinul și rifampicina, de exemplu, accelerează metabolismul dicumarolului și reduc efectul său anticoagulant. Când se administrează concomitent acești inductori, doza de dicumarol trebuie crescută. La întreruperea tratamentului, doza de dicumarol trebuie scăzută deoarece pot apărea sângerări, chiar fatale, datorate supradozajului cu dicumarol.

- **Inhibiția metabolismului** - Inhibarea metabolizării apare atunci când două sau mai multe substraturi concurează pentru un situs de legare în sistemul enzimatic microzomal. Dacă un medicament are o afinitate ridicată pentru acest sistem enzimatic și dacă este prezent în ficat în concentrație suficientă, acesta este capabil să suprimă un alt medicament de la locul de legare și astfel să inhibe degradarea acestuia. Ca rezultat, efectul medicamentului este crescut și prelungit și pot să apară efecte nedorite. Acest lucru este foarte important pentru apariția unor interacțiuni nedorite atunci când se administrează mai multe medicamente în timpul tratamentului (polipragmazie).

Un exemplu este alcoolul, care are, de asemenea, o anumită afinitate pentru sistemul enzimatic microzomal. Deoarece alcoolul este prezent în ficat în concentrație mare (în jur de 100 ori mai mare decât în sânge), el poate suprima alte substraturi de la locul de legare și astfel inhibă descompunerea lor. La pacienții care primesc un anumit medicament (de exemplu, unele barbiturice, sedative sau antihistamine) și, în același timp, consumă o băutură alcoolică, descompunerea medicamentului este încetinită. Prin urmare, trebuie avut în vedere creșterea efectului medicamentului și apariția unei depresii severe a sistemului nervos central.

Datorită utilizării frecvente a benzodiazepinelor în practica medicală, există o posibilitate deosebit de periculoasă de interacțiune între alcool și aceste medicamente, deoarece uneori se termină și letal. Motivul pentru aceasta este dublu: alcoolul și benzodiazepinele sunt deprimanți ai SNC, iar efectele lor sunt aditive; ambele medicamente sunt metabolizate de același sistem enzimatic microzomal, unul inhibând metabolismul celuilalt, ducând la prelungirea efectelor lor farmacologice. Cei mai cunoscuți inductori și inhibitori ai metabolismului medicamentos sunt prezentați în tabelul nr. 3

Tabelul nr. 3 Cei mai cunoscuți inductori și inhibitori ai metabolismului medicamentelor

Inductori enzimatici	Medicamente ale căror metabolism este accelerat
Fenobarbital (și alte barbiturice)	Barbiturice, cloramfenicol, clorpromazin, cortizol, anticoagulante cumarinice, desmetilimipramin, doxorubicina, estradiol, fenitoin, chinina, testosteron, fenilbutazona
Fenitoin	Cortizol, dexametazona, teofilina
Griseofulvina	Warfarina
Rifampicina	Anticoagulante cumarinice, glucocorticoizi, metadona, metoprolol, contraceptive orale, propranolol, chinidina
Inhibitori enzimatici	Medicamente ale căror metabolism este încetinit sau inhibat
Alopurinol, Cloramfenicol, Isoniazida	Dicumarol, tolbutamid
Cimetidina	Diazepam, warfarina
Dicumarol	Fenitoina
Disulfiram	Etanol, fenitoina, warfarina
Etanol	Diazepam, metanol
Ketoconazol	Ciclosporina, astemizol, terfenadin
Fenilbutazona	Fenitoina, tolbutamid

EXCREȚIA MEDICAMENTELOR

În eliminarea medicamentelor din organism nu sunt implicate numai procesele de biotransformare, ci și procesele de excreție. Acest lucru se aplică în mod special medicamentelor care sunt excretate din organism sub formă nemodificată sau sub formă de metaboliți activi.

Excreția medicamentului are loc în primul rând în **rinichi**, în timp ce alte organe excretoare au de obicei un rol limitat, deși în anumite situații pot fi importante pentru excreția unui medicament anume.

Excreția prin rinichi

În eliminarea medicamentelor prin rinichi, sunt implicate aceleași procese fiziologice prin care se formează și se excretă urina.

- **Filtrarea** - are loc fără dificultăți prin pereții foarte poroși ai capilarelor glomerulare. Frațiunea liberă a medicamentului, dizolvată în plasma sanguină, trece prin glomerulul endotelial și ajunge la tubul renal. Moleculele legate de proteinele plasmatică nu trec prin această barieră. În cazul în care filtrarea glomerulară este dificilă din cauza bolii renale, eliminarea medicamentului este lentă și există un risc de cumulare a medicamentului în organism.

- **Reabsorbția tubulară** - Acest proces are loc prin bariera lipidică formată din epiteliul tubulilor renali. Prin această membrană difuzează numai medicamentele liposolubile din lumenul tubului în sânge. Prin urmare, excreția acestor substanțe în urină este foarte lentă și ar ține foarte mult dacă nu ar exista un proces de biotransformare prin care acestea să fie transformate în metaboliți solubili. Dimpotrivă, moleculele ionizate și alte molecule hidrosolubile nu sunt reabsorbite în tubul renal, ci, sunt excretate rapid prin urină. Bazele și acizii organici sunt excretați prin urină doar într-o formă ionizată, hidrosolubilă. Excreția lor depinde de pH-ul urinar, care determină gradul de ionizare. Urina alcalină accelerează secreția de salicilat, barbiturati și alți acizi slabi. Bazele slabe (amfetamina, amitriptilina, nicotina) sunt excretate rapid în urina acidă. Prin introducerea substanțelor alcaline sau acide care schimbă pH-ul urinar, excreția unui anumit medicament poate fi uneori accelerată. O astfel de procedură este folosită pentru a elimina unele medicamente supradozate.

- **Secreția tubulară** - Este un proces activ prin care acizii organici ionizați și bazele sunt excretate din sânge în lumenul canaliculilor renali. Acest proces este foarte eficient, astfel încât multe medicamente în timpul trecerii prin rinichi sunt separate de plasmă și de elemente celulare, inclusiv cele care sunt legate de proteinele plasmatică. Excreția acestor medicamente depinde de viteza fluxului sanguin din rinichi.

Clearance-ul

Clearance-ul plasmatic reprezintă volumul de plasmă epurat de medicament în unitatea de timp (ml/minut).

Clearance-ul total înseamnă clearance-ul volumului plasmatic total al medicamentului în unitatea de timp, atât prin metabolizare, cât și prin toate căile de excreție (rinichi, ficat, plămân, piele, lapte, fecale).

Clearance-ul renal reprezintă o parte din volumul plasmatic al medicamentului nemodificat eliminat într-o unitate de timp prin excreție renală.

Clearance-ul hepatic reprezintă o parte din volumul plasmatic al medicamentului nemodificat eliminat într-o unitate de timp prin excreție hepatică.

Se înțelege că **clearance-ul** total este suma tuturor tipurilor de clearance.

$$\text{Clearance-ul} = \frac{\text{Viteza de eliminare}}{\text{Concentrația plasmatică}}$$

Alte căi de excreție

- **Plămâni** - sunt organul principal pentru excreția de gaze și vapori anestezici. În acest fel, substanțele liposolubile volatile (alcool, unii solvenți) sunt parțial excretate. Este semnificativ faptul că alcoolul din aerul expirat menține fidel nivelul alcoolului din sânge. Acest lucru permite determinarea cantitativă a gradului de ebrietate/beție (test de alcoolemie).

- **Ficat** – de asemenea reprezintă un organ excretor important. În plus față de acizii biliari și bilirubina, celulele hepatice elimină anumite medicamente (ampicilină, morfină) și metaboliții lor în canaliculele biliare.

Cele mai multe dintre aceste substanțe ajung în bilă sub formă de glucuronid solubil, care practic nu sunt reabsorbite din canaliculele biliare. Uneori concentrația medicamentului în ficat atinge un nivel ridicat, ceea ce este important atunci când vine vorba de toxicitate.

Unele substanțe sunt excretate prin secreție activă. Printre acestea, substanțele de contrast cu iod. Acestea se excretă predominant în bilă (ca un conjugat cu glutatation).

Prin intermediul ficatului medicamentele ajung în intestinul subțire, de unde sunt parțial reabsorbite în sânge (ciclul hepatoenterohepatic). Prin urmare, excreția acestor substanțe este lentă, iar persistența lor în organism este adesea foarte prelungită.

- Excreția prin **mucoasa intestinală** a fost dovedită numai pentru metalele grele. Unele medicamente sunt excretate prin **salivă** și **transpirație**.

- De importanță practică este prezența unor substanțe în **laptele matern**. Mici molecule neutre (alcool) apar în lapte la aceeași concentrație ca și în plasmă. Acizii slabi (penicilina) sunt prezenți în lapte (pH 6,6-7,0) la o concentrație mai mică decât în sânge. Compușii bazici sunt concentrați în lapte (eritromicină). Prezența substanțelor toxice în lapte poate duce la reacții adverse la copil (nicotină, medicamente tireosupresive, antrachinone, heroină, substanțe radioactive și antimetaboliți).

Cinetica eliminării

Rata de eliminare a medicamentului depinde de activitatea enzimelor metabolice și de rata de excreție. Cinetica acestor procese poate fi determinată dacă se monitorizează concentrația medicamentului în sânge după injectarea intravenoasă (când cinetica absorbției nu afectează eliminarea).

În majoritatea cazurilor, medicamentele sunt eliminate cu o viteză care este în orice moment proporțională cu concentrația medicamentului din sânge. Cu cât concentrația este mai mare, cu atât viteza de eliminare este mai mare. Imediat după injectarea intravenoasă, concentrația medicamentului în sânge este cea mai mare, astfel încât rata de eliminare este cea mai mare. Cu scăderea concentrației de medicament din sânge, rata de eliminare este, de asemenea, redusă.

Cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp reprezintă un procent constant din cantitatea prezentă în organism. Dacă, de exemplu, în prima oră se elimină 50% din medicament din organism, 50% din cantitatea rămasă în organism la sfârșitul primei ore va fi eliminată din organism în a doua oră 25%, în a treia oră 12,5% etc. Concentrația medicamentului în sânge scade cu timpul într-un ritm mai lent și se apropie de zero. Curba care arată cursul scăderii concentrației medicamentului în sânge are, prin urmare, un caracter exponențial (Fig. 7)

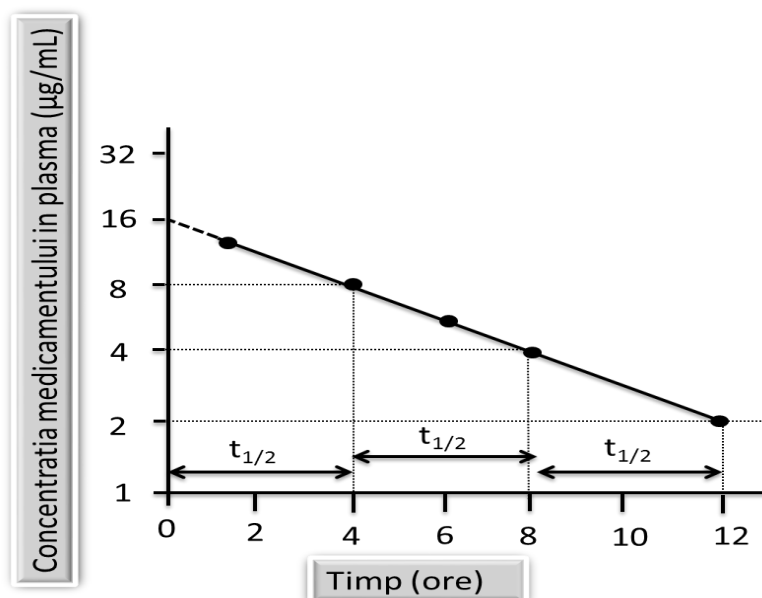


Fig. 7 Cinetica eliminării medicamentului după administrare intravenoasă: (O doză de 500 mg de medicament a fost injectat la un individ de 70 kg. Concentrațiile medicamentului sunt reprezentate pe ordonată la scară semilogaritmică, în timp ce pe abscisă este reprezentat timpul în ore. Medicamentul este eliminat prin cinetica de ordin I, ceea ce înseamnă că după o anumită perioadă de timp întotdeauna se elimină 50% din concentrația existentă a medicamentului din sânge. În acest caz după 4 ore concentrația scade întotdeauna cu 50% față de concentrația existentă precedent în sânge. Acest timp este de 4 ore, indiferent de locul unde se calculează pe linie. Această valoare reprezintă $t_{1/2}$.)

În cazuri foarte rare, procesul de eliminare are loc cu o rată constantă, indiferent de concentrația medicamentului din sânge. În acest caz, aceeași cantitate (absolută) de medicament este eliminată pe unitatea de timp. Prin urmare, eliminarea are un curent liniar. Astfel, de exemplu, este eliminat etanolul.

Chiar și o concentrație scăzută de etanol în organism duce la saturația de alcool dehidrogenază în ficat și, prin urmare, metabolizarea alcoolului decurge cu o viteză constantă de 0,1 g / kgc pe oră. Acest fapt este semnificativ în medicina legală, deoarece permite demonstrarea retrogradă a concentrației de etanol în sânge în momentul unui accident rutier).

Frecvența administrării medicamentului – trebuie stabilită astfel încât să mențină echilibrul medicamentului în organism. Scopul terapiei este de a atinge o anumită concentrație a medicamentului în sânge, care este cunoscută că produce un efect terapeutic optim. Pentru a menține echilibrul medicamentului, pentru a menține o concentrație terapeutică constantă a medicamentului în sânge, frecvența dozei trebuie ajustată pentru a compensa cantitatea de medicament care este excretată sau se metabolizează. Deci, rata de intrare a medicamentului în organism ar trebui să corespundă vitezei eliberării sale din organism. Acesta este motivul pentru care unele medicamente pot fi administrate doar o dată pe zi, în timp ce altele trebuie administrate de 3-4 ori pe zi.