

## **FARMACODINAMICA**

Ramura farmacologiei care se ocupă cu studiul interacțiunilor dintre medicamente și organism poartă numele de **farmacodinamică/farmacodinamie**.

Chiar și cantitățile minime de medicament introduse în organism pot provoca modificări ale funcțiilor fiziologice și ale proceselor biochimice, uneori putând provoca chiar și modificări ale structurilor individuale. **Orice modificare provocată de o anumită doză de medicament este cunoscută ca efect al medicamentului.** Gradul de manifestare a efectelor individuale ale medicamentelor, mecanismul de acțiune și locul acțiunii acestora sunt foarte diverse.

Cunoașterea efectelor medicamentelor, precum și a mecanismelor de acțiune ale acestora, reprezintă nucleul cunoașterii în farmacologie, baza pentru utilizarea sigură a substanțelor medicamentoase.

### **Tipurile și caracterul acțiunii medicamentelor**

Modificările cauzate de medicament apar la locul administrării (**acțiune locală**) sau numai după absorbția și distribuția medicamentului în organism (**acțiune sistemică**). Efectul terapeutic al majorității medicamentelor este rezultatul acțiunii lor sistemice, asupra funcțiilor organelor și sistemelor. Caracterul acestui efect este diferit. Unele medicamente în doze terapeutice stimulează funcțiile, altele le inhibă într-un procent mai mic sau mai mare.

**Efectul primar**, imediat al unui medicament asupra unui anumit organ sau funcție a organismului este de obicei tranzitoriu și depinde de prezența medicamentului în organism. Uneori această acțiune este însoțită de schimbări secundare (**efect secundar**) asupra aceluiași sau altui organ sau sistem. De exemplu, medicamentele diuretice cresc diureza și reduc volumul de lichid circulant din organism, care poate fi considerat un efect

primar. Ulterior, ca efect secundar, apare o scădere a tensiunii arteriale inițial crescute.

Acțiunile pe care le cauzează medicamentul pot exista și după dispariția acestuia din organism (ex.: inhibarea sintezei protrombinei după anticoagulante orale, modificări ale florei bacteriene după utilizarea antibioticelor etc.).

**Specificitatea acțiunii** - Efectul medicamentelor implică toate celulele și țesuturile organismului, acesta fiind rezultatul proprietăților lor biofizice și se exprimă în întreg organismul. Nu există niciun medicament care să provoace doar un singur și, prin urmare, specific efect. Este dificil de ca o singură moleculă să se lege de un singur tip de receptor, deoarece numărul acestora este foarte mare. De obicei, medicamentul acționează **selectiv și nu specific** în manifestarea efectelor sale, deoarece poate fi legat mai strâns de un anumit tip de receptor comparativ cu altul. În consecință, capacitatea medicamentelor de a se lega de mai multe tipuri de receptori diferiți nu este doar o problemă îngrijorătoare în timpul terapiei, ci și o provocare majoră pentru farmacologie în ceea ce privește dezvoltarea de medicamente noi și mai utile decât cele existente.

În funcție de acțiunea lor, medicamentele sunt, de obicei, împărțite/clasificate în **grupe farmacodinamice**, ceea ce ușurează atât studiul cât și cercetarea acestora.

**Selectivitatea acțiunii** - în cele mai multe cazuri, efectul medicamentului este mai mult sau mai puțin selectiv, afectează numai un tip de celulă, în timp ce asupra celorlalte celule și structuri efectele pot fi mai slabe sau fără efect. Selectivitatea nu este doar o însușire caracteristică a medicamentului, ea are și o importanță practică deosebită pentru administrarea sa în terapie. De exemplu, concentrațiile relativ scăzute de anestezice generale administrate inhalator deprimă treptat funcțiile acelor părți ale creierului care controlează starea de conștiență, dar, din fericire, ele nu afectează funcția centrilor vitali care controlează circulația sangvină și respirația.

Selectivitatea acțiunii are o importanță deosebită în chimioterapie, unde se așteaptă ca medicamentul să distrugă celulele care provoacă boala (bacterii, protozoare, celule canceroase) în corpul pacientului, fără a afecta celulele sănătoase. Acest lucru se poate realiza datorită diferențelor între

structura și funcțiile celulelor parazitare și celor normale. Penicilina, de exemplu, provoacă moartea a numeroase bacterii patogene, dar nu are efect asupra celulelor sănătoase ale organismului uman.

**Acțiuni principale și secundare ale medicamentelor** - Fiecare medicament prezintă mai multe efecte. Cu cât mai profund este studiat un medicament, cu atât mai mult pot fi dezvăluite noi efecte ale sale.

Pe lângă **efectul principal**, care este cel mai important pentru terapie, fiecare medicament poate prezenta o serie de alte efecte farmacologice, care pot fi exprimate mai mult sau mai puțin. Aceste efecte au legătură cu un mecanism specific de acțiune și, în majoritatea cazurilor, reprezintă **efectele adverse** (nedorite) ale medicamentului.

De exemplu, unele medicamente adrenergice provoacă bronhodilatație, care este utilă în terapia astmului bronșic. Cu toate acestea, aceleași medicamente, ca un efect advers, pot provoca tahicardie semnificativă, care este complet inutilă pentru tratamentul astmului. Pe de altă parte, aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul blocului atrio-ventricular de gradul trei, iar în acest caz, efectul asupra bronhiilor devine nedorit. Observăm că, același efect al medicamentului poate fi dorit într-un caz și nedorit în celălalt.

În general, selectivitatea unui efect depinde de doza de medicament administrată. Efectele terapeutice benefice apar la doze mici, în timp ce la doze mai mari se pot manifesta efecte nedorite ale medicamentului. Ele sunt uneori foarte pronunțate și pot limita în mod semnificativ eficacitatea terapeutică a medicamentului și utilitatea sa clinică. Prin urmare, intervalul/mărimea dintre doza care cauzează efect dorit și cea care cauzează efect nedorit este decisivă pentru valoarea terapeutică a medicamentului. Acest parametru se numește **interval terapeutic** al medicamentului.

### **Tipuri de terapie**

Efectul medicamentului este uneori îndreptat direct spre cauza bolii. În acest caz vorbim de **terapie etiologică** sau cauzală. Un exemplu de astfel de terapie este utilizarea de medicamente antimicrobiene în tratamentul infecțiilor sistemice. Acest tip de terapie se numește **chimioterapie**.

Multe medicamente nu au efect asupra tulburărilor care stau la baza bolii, ci anulează cu succes simptomele și semnele bolii, cum ar fi durerea,

tusea, febra etc. Într-un astfel de caz, spunem că efectul medicamentului este simptomatic (**terapie simptomatică**).

Adesea, tratamentul implică introducerea în organism de substanțe care fie lipsesc fie sunt prezente într-o cantitate insuficientă pentru funcționarea optimă a organelor sau sistemelor. Acest tip de terapie îl numim **terapie de substituție**. Un exemplu de astfel de terapie este tratamentul bolilor care se bazează pe lipsa sau insuficiența hormonilor sau vitaminelor.

### **Locul și mecanismul de acțiune al medicamentelor**

Situs-urile pe care medicamentele acționează pe sau în celule sunt:

- **Receptori**
- **Canale ionice**
- **Enzime**
- **Molecule transportoare**

Mecanismele de acțiune ale medicamentelor sunt uneori foarte complexe și adesea nu sunt bine cunoscute. Cu toate acestea, până în prezent, mecanismele cele mai cunoscute sunt cele care implică receptori și canale ionice.

În afară de farmacologie, conceptul de receptor s-a extins la endocrinologie, imunologie și biologie moleculară. Cunoașterea receptorului ajută la înțelegerea multor aspecte ale funcțiilor biologice.

Cunoașterea receptorilor a contribuit cel mai mult la dezvoltarea farmacologiei în general și, în special, la introducerea de noi medicamente în terapeutică. Importanța deosebită a receptorilor în farmacologie este următoarea:

- receptorii determină relațiile cantitative dintre concentrația medicamentului și efectele sale farmacologice,
- sunt esențiali pentru selectivitatea medicamentelor, și
- mediază acțiunea antagoniștilor farmacologici.

## Receptorii

Receptorii prezintă zone specifice din punct de vedere structural pe suprafața celulei (sau în celulă, în citoplasmă sau nucleu) pe care se leagă moleculele de medicament, a căror aranjament spațial de atomi și grupări funcționale corespunde structurii spațiale a receptorului. Aceste zone se numesc situs-uri receptor. Orice medicament sau substanță chimică ce se leagă de un situs receptor se numește ligant sau moleculă semnal. Două proprietăți importante sunt comune tuturor receptorilor: recunoașterea substanțelor extracelulare și transmiterea informațiilor intracelular.

Prin compoziția lor, receptorii sunt cele mai adesea proteine, dar ei pot fi, de asemenea, acizi nucleici. Exemple de receptori proteici sunt receptorii hormonal, factorii de creștere, neurotransmițătorii, enzimele pentru căi metabolice și de reglare esențiale (esterul acetilcolinei, dihidrofosfat reductaza), precum și proteinele care joacă un rol în procesele de transport ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aza}$ ).

Acizii nucleici sunt receptori importanți pentru unele medicamente, de exemplu medicamentele împotriva cancerului. O caracteristică izbitoare a efectului medicamentelor este interdependența dintre efectul lor și structura chimică. Uneori, doar mici modificări structurale în molecula medicamentului sau în aranjamentul spațial al atomilor sunt suficiente, astfel încât acțiunea se schimbă semnificativ.

Acest lucru poate fi înțeles atunci când se ia în considerare relația dintre structura și activitatea substanțelor relativ simple, dar semnificative din punct de vedere biologic, cum ar fi, de exemplu, noradrenalina sau acetilcolina. Cel mai bun exemplu în ceea ce privește schimbările din structura spațială a moleculei medicamentului care îi afectează efectul, este exemplul izomerilor optici, care sunt molecule identice din punct de vedere chimic, dar ele prezintă efecte cantitative diferite.

Toate acestea sugerează existența unui receptor și impun presupunerea că structura chimică și configurația spațială a medicamentului și a receptorilor sunt potrivite (complementare). Prin urmare, receptorul poate fi înțeles ca o amprentă negativă a moleculei de medicament. S-au depus eforturi substanțiale pentru a izola și identifica receptorii proteici.

**Natura macromoleculară a receptorului medicamentos** - Mulți farmacoreceptori au fost deja purificați din punct de vedere biochimic. După

cum s-a subliniat deja, majoritatea receptorilor sunt proteine, deoarece numai polipeptidele asigură diversitatea, specificitatea formei și încărcătura electrică necesară.

Receptorii cei mai cunoscuți sunt proteine reglatoare prin care se exercită efectele neurotransmițătorilor, hormonilor și autacoidelor.

O anumită clasă de proteine identificate ca receptori pentru medicamente sunt enzimele (de exemplu, dihidrofolat-reductaza), proteinele de transport (de exemplu Na-K-ATPaza) și proteinele structurale (de exemplu tubulină).

Reglarea receptorilor – receptorii au rol în multe funcții fiziologice și biochimice, ei înșiși fiind supuși controlului homeostatic și reglator. Astfel, menținerea prelungită a agonistului pe receptori determină inhibarea lor sau reglare „down” (down regulation), scăderea numărului și afinității lor. Pe de altă parte, acțiunea prelungită a antagoniștilor asupra receptorilor determină stimularea lor sau reglare „up” (up regulation), crescând numărul și afinitatea receptorilor. Acest lucru demonstrează că receptorii pot fi modificați. Atât numărul cât și afinitatea lor poate fi schimbată în funcție de nevoile fiziologice, dar și sub influența medicamentelor.

Fenomenul reglării „up”/stimulării (up regulation) și „down”/inhibării (down regulation) receptorului este foarte important pentru acțiunea medicamentelor. Astfel, de exemplu, în tratamentul astmului, efectul bronhodilatatoarelor adrenergice începe să slăbească într-o asemenea măsură încât eficacitatea lor terapeutică să fie redusă semnificativ. Singura modalitate de restabilire a acțiunii acestor medicamente este de a permite normalizarea numărului și afinității receptorilor adrenergici. Acest lucru se realizează prin introducerea unei "pauze de medicament" pe termen scurt (drug holiday) sau prin administrarea de hormoni glucocorticoizi.

Terapia beta-blocantă cronică determină reglarea „up”/ stimularea (up regulation) controlului beta-receptor al inimii, ceea ce crește semnificativ sensibilitatea la agoniștii beta (de exemplu, catecolaminele). Oprirea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate fi însoțită de probleme severe de aritmie și angina pectorală.

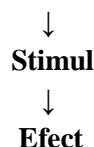
### **Interacțiunea medicament – receptor**

Reacția dintre medicament și receptor este reversibilă. Doar câteva medicamente, și în special substanțe toxice, se leagă de receptori cu legături

covalente solide și, prin urmare, funcția lor este ireversibilă. Ciclofosfamida și alte medicamente utilizate în tratamentul bolilor maligne sunt puternic legate de ADN și astfel împiedică răspândirea celulelor maligne.

Capacitatea medicamentului de a se lega de receptor se numește afinitate. Prin legarea de receptor, medicamentul provoacă modificări în macromolecule, declanșând o serie de procese în celulă care în cele din urmă conduc la un efect farmacologic. Interacțiunea are loc în următoarea ordine:

**Medicament (M) + Receptor (R) ↔ Complex Medicament-Receptor (M-R)**



Abilitatea medicamentului de a activa receptorul și de a provoca efectul este o expresie a eficienței sau eficacității (activitate intrinsecă) acestuia.

Efectul medicamentului este exprimat prin depolarizarea membranei celulare care este simultan însoțită de schimbări în comportamentul celulei (contractia sau relaxarea mușchiului, creșterea sau scăderea secreției glandulare, activarea sau inhibarea activității enzimatică, modificările metabolismului etc).

Uneori, efectul medicamentului se exprimă într-un organ care este separat de locul în care medicamentul acționează asupra receptorilor. Relația dintre receptor și organul efector este adesea realizată prin mediatori chimici, cum ar fi: neurotransmițătorii, hormonii, metaboliții, AMPc (adenozin monofosfatul ciclic) etc.

### **Receptorii și transmiterea semnalelor transmembranare**

Sunt cunoscute și descrise mecanisme moleculare care transformă semnalele extracelulare în mesaje intracelulare de care depinde funcția celulară. Receptorii joacă un rol important în aceste procese.

Funcția de receptor fiziologic constă în:

1. legarea substanțelor adecvate biologic active sau a medicamentelor (liganzilor) și

2. propagarea semnalului reglator în celula țintă. Aceste două funcții ale receptorului au loc în două domenii diferite: domeniul de legare și domeniul efector.

Uneori, medicamentul acționează direct pe proteina efectoră, dar uneori această acțiune se realizează prin intermediul unor molecule celulare intermediare speciale, care servesc ca transducere.

O proteină efectoră uneori sintetizează și eliberează o nouă moleculă de semnalizare cunoscută sub numele de mesager secund.

Sunt cunoscute cel puțin cinci mecanisme pentru transmiterea semnalelor transmembranare:

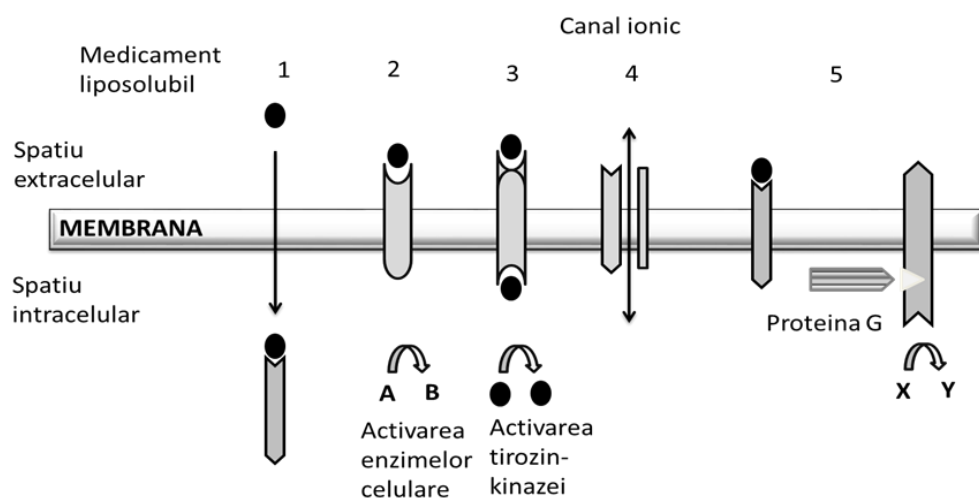


Fig. 8 Modalitati de legare de receptori ale medicamentului.

1 - Medicamentul liposolubil trece prin membrană și se leagă de receptorul intracelular (poate fi o enzimă sau un reglator de transcriere genică)

2 - medicamentul se leagă la domeniul extracelular al unei proteine transmembranare și astfel activează activitatea enzimatică a părții sale citoplasmice



3 - medicamentul se leagă de domeniul extracelular al unui receptor transmembranar care este legat de enzima tirozin kinază și provoacă activarea acestuia

4 - medicamentul se leagă la canalul ionic și reglează direct funcția acestuia

5 - medicamentul se leagă de un receptor de pe suprafața celulei care este legat de o enzimă efectoră cu ajutorul proteinei G

**1. Receptori intracelulari pentru medicamente lipofile** - permit anumitor medicamente să treacă ușor prin bariera membranei lipidice și să acționeze asupra receptorilor localizați în interiorul celulei. Trebuie subliniat faptul că acest mecanism se aplică numai medicamentelor lipofile. Astfel, funcționează glucocorticoizii, mineralocorticoizii, hormonii sexuali, vitamina D și hormonii tiroidieni. Toți acești hormoni se leagă de receptorul intracelular, stimulând astfel transcrierea genei în nucleul celulei. Legarea este efectuată pe secvențe ADN specifice în vecinătatea genelor a căror expresie este reglată. Receptorii intracelulari sunt, de asemenea, proteine.

Există două consecințe importante ale activării acestor receptori genetici:

- toate medicamentele și hormonii care activează receptorii intracelulari acționează după o perioadă latentă de 30 de minute până la câteva ore, corespunzând timpului necesar pentru sinteza proteinelor noi. (Aceasta, de exemplu, înseamnă că glucocorticoizii nu pot elimina imediat simptomele astmului bronșic, ci doar după o perioadă de latență mai lungă)

- efectele medicamentelor și ale hormonilor care activează receptorul genic pot fi menținute ore sau chiar zile, chiar și după eliminarea completă a medicamentului din organism. Acest lucru se explică prin circulația lentă a enzimelor și a altor proteine care sunt sintetizate sub efectul medicamentului

**2. Receptori proteici transmembranari** - sunt cunoscuți receptori proteici transmembranari a căror activitate enzimatică intracelulară este reglată sub acțiunea unui medicament care se leagă de partea extracelulară a proteinei

**3. Receptori transmembranari care stimulează tirozin kinaza** - acest tip de receptor este o polipeptidă constând dintr-o parte extracelulară care conține cel mai adesea o tirozin kinază, dar poate conține de asemenea

serin- kinază sau guanilil-ciclaza. Cei mai cunoscuți hormoni și substanțe biologice active care acționează asupra acestui tip de receptor sunt: insulina, factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de creștere trombotică (PDGF), factorul natriuretic atrial, factorul de creștere beta și alți câțiva hormoni trofici.

Receptorii citokinici - reacționează cu un grup heterogen de peptide cum ar fi: hormon de creștere, eritropoietină, mai multe tipuri de interferon și alte reglatoare de creștere și diferențiere. Acest tip de receptor este similar cu receptorul tirozin kinazei, dar este oarecum diferit. Aceasta implică un tip special de kinază (Janus kinaza, JAK) și un traducător de semnal și activator de transcripție. Acest mecanism de semnalizare în mai multe etape este o țintă atractivă pentru introducerea de noi medicamente în terapeutică.

**4. Canale ionice** - Multe medicamente imită sau blochează acțiunea liganzilor endogeni care reglează fluxul de ioni prin canalele ionice din membrana plasmatică. În acest fel, există un număr mare de transmițători sinaptici, cum ar fi: acetilcolină, acid gama-amino-butaric (GABA) și glicină, aspartat, glutamat etc. Transferul semnalului transmembranar se face prin creșterea conductivității transmembranare pentru un anumit ion, schimbând astfel potențial electric al membranei. Astfel, de exemplu, acetilcolina determină deschiderea canalului de ioni în receptorul colinergic nicotinic, ceea ce permite intrarea crescută a sodiului în celulă, iar aceasta, la rândul său, cauzează depolarizarea și apariția potențialului excitator postsinaptic. Depolarizarea deschide canale de calciu voltaj-dependente ceea ce activează influxul de calciu în celulă cu creșterea concentrației și determinarea unui efect specific (contrașie musculară, secreție glandulară etc.). Transmiterea semnalului prin canalele ionice este extrem de rapidă și este măsurată în milisecunde. Alte mecanisme de semnalizare moleculare sunt mult mai lente, iar durata lor se poate măsura în secunde, minute sau chiar ore.

**5. Receptori cuplați cu Proteinele G și alți mesageri intracelulari secunzi** - cel mai bine cunoscut este mecanismul transmiterii semnalului transmembranar, în care mesagerul primar este medicamentul, care doar lasă semnalul la nivelul membranei, iar transmițătorul acestui mesaj este unul din mesagerii secunzi din interiorul celulei. Cei mai cunoscuți mesageri

secunzi sunt: adenzin monofosfatul ciclic (AMPc), ionii de calciu și fosfoinozitolii.

În acest caz, sistemul de semnale transmembranare funcționează în trei faze. În primul rând, medicamentul (ligand) se leagă de receptorul situat pe suprafața membranei celulare. În al doilea rând, receptorul declanșează apoi activarea unei proteine G care este localizată pe partea citoplasmatică a membranei. În al treilea rând, proteina G activată modifică activitatea unui element efector, de obicei o enzimă sau un canal pentru ioni, ceea ce determină o creștere a concentrației intracelulare a celui de-al doilea mesager. O enzimă efectoră pentru AMPc este adenilat-ciclaza, care intracelular transformă ATP-ul în AMPc. Activarea proteinei G stimulatorie (Gs) poate fi efectuată de un număr mare de medicamente și hormoni (catecolamine, ACTH etc.)

Familia de Proteine G este diversă. În plus față de proteina Gs stimulatorie, există, de asemenea, proteină Gi cu acțiune inhibitoare asupra adenilatciclazei. Există și alte proteine G capabile să modifice funcția altor enzime decât adenilatciclaza, Go (others). Dintre proteinele Go cea mai cunoscută este proteina Gq capabilă să stimuleze activitatea fosfolipazei C.

Proteinele G utilizează un mecanism molecular care implică legarea și hidroliza GTP. Este deosebit de important deoarece prin acest mecanism se atinge o creștere semnificativă a semnalului transmis. De exemplu, noradrenalina acționează pe receptor doar câteva secunde. Cu toate acestea, proteina G activă rămâne activă timp de aproximativ zece secunde, amplificând în mod semnificativ semnalul inițial.

Nu este surprinzător faptul că receptorii legați de proteina G sunt asemănători structural unul cu celălalt și întreaga familie a acestor receptori este cunoscută sub numele "receptori în serpentină". Această denumire le-a fost dată deoarece lanțul polipeptidic de receptori trece treptat prin membrană de șapte ori (șapte domenii transmembranare). Terminațiile amino și carboxil ale fiecăruia dintre acești receptori se termină atât pe partea extracelulară, cât și pe partea plasmatică a membranei. Toți receptorii în serpentină transmit semnale prin membrană în același mod.

### **Mesagerii secunzi**

Cei mai bine cunoscuți mesageri secunzi sunt: mesageri citoplasmatici: AMPc, GMPc, Ca<sup>2+</sup>, DAG, IP<sub>3</sub> sau mesageri genetici: ARN.

AMPc - semnificația cea mai importantă a AMPc este medierea acțiunii hormonilor (glicogenoliza și lipoliza sub efectul catecolaminelor), reținerea apei în rinichi (sub acțiunea vasospasinei), în homeostazia calciului (sub acțiunea paratormonului) și în menținerea vitezei și forței de contracție a mușchiului inimii (sub acțiunea catecolaminelor). AMP ciclic mediază multe alte funcții, cum ar fi producția de steroizi în glandele suprarenale și gonade și este cunoscut și că participă la relaxarea unor mușchi netezi.

Mecanismul de bază al acțiunii **AMPc** este stimularea protein kinazelor. De îndată ce stimulul hormonal este redus sau complet oprit, AMPc intracelular este descompus sub acțiunea fosfodiesterazei. Inhibarea acestei enzime este mecanismul de bază al acțiunii teofilinei și cofeinei. (fig. 9)

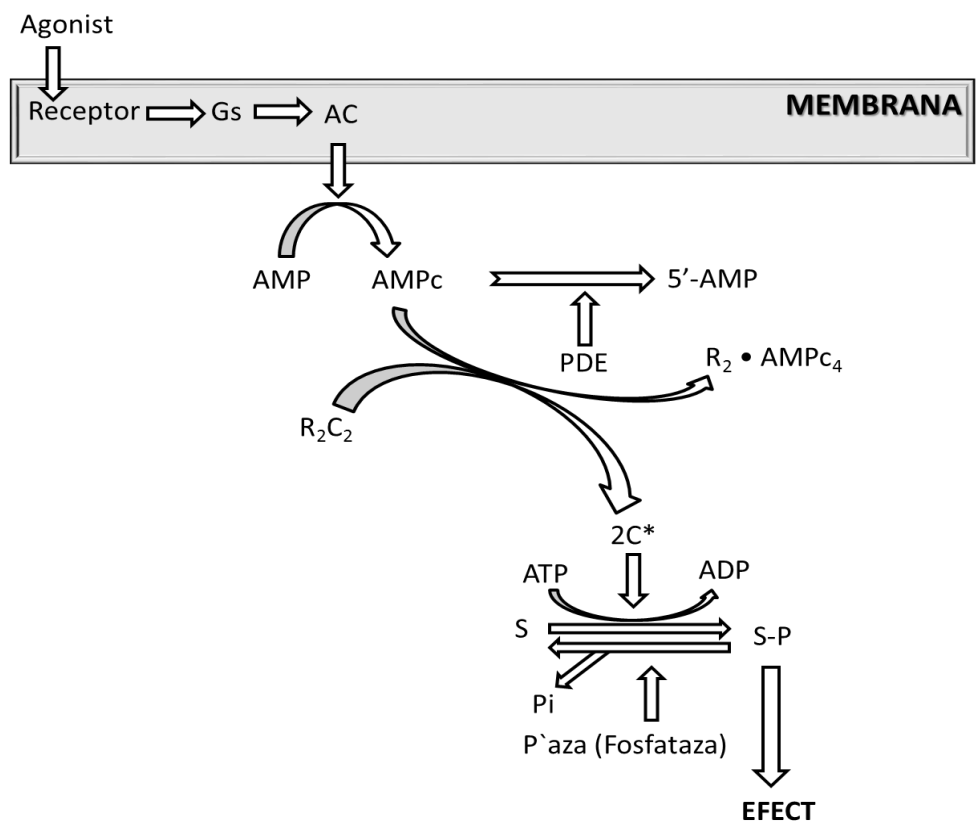


Fig. 9 Calea de semnalizare a AMPc ca mesager second. Agonistul stimulează receptorul (Rec) din membrană, după care se activează proteina G stimulatorie (Gs) și apoi se activează adenilatciclaza (AC). AMPc creat

este apoi stimulat de proteinkinazele care au lanțuri reglatoare (R) și catalitice (C). Legarea AMPc de lanțul R eliberează lanțul C activ care difuzează prin citoplasma și nucleul celulei, unde transferă fosfatul din ATP la proteina de substrat (S) corespunzătoare. Fosfodiesteraza (PDE) este o enzimă care degradează AMPc, iar fosfataza (P`aza) digere fosfații din proteinele substratului.

**Calciul și fosfoinozitolii** - Procesul inițial în mecanismul de transmisie a semnalului care utilizează calciu și fosfoinozitolii este stimularea fosfolipazei C din membrană, care apoi hidrolizează o componentă fosfolipidică mică a membranei plasmatică, cunoscută sub numele de fosfatidil-inozitol-bisfosfat ( $PIP_2$ ). Această substanță este apoi împărțită în alți doi mesageri: inositol trifosfat ( $IP_3$ ) și diacilglicerol (DAG). Primul dintre acești mesageri este hidrosolubil și difuzează în citoplasmă în care eliberează calciul din depozitele interne. Calciul eliberat se leagă de calmodulină, care reglează activitatea unui număr de enzime, inclusiv proteinkinazele dependente de Ca. Diacil-glicerolul este reținut în principal în membrană în care activează o enzimă cunoscută sub numele de proteinkinaza C (fig. 10).

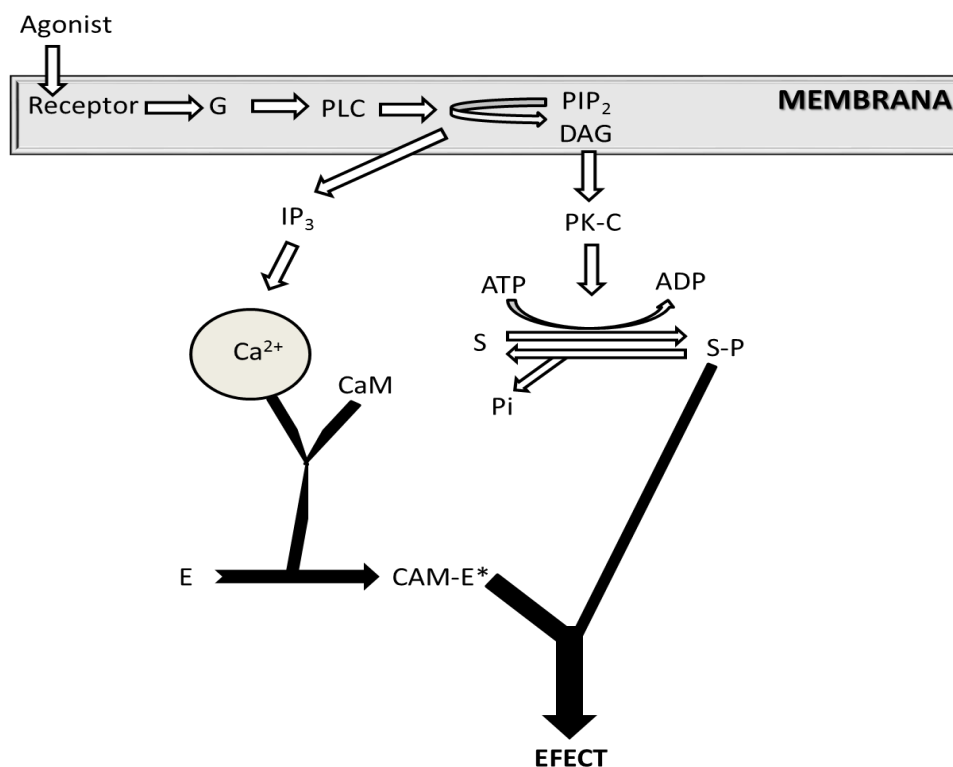


Fig. 10 Calea de semnalizare a Ca-fosfoinozitolii. Proteinele cheie sunt receptorii (R), o proteină G (G), fosfolipaza C (PLC), proteinkinaza C (PK-C), substratul kinazei (S), calmodulina (CaM) și alte enzime care leagă calmodulina (E).

Inozitol trifosfatul (IP<sub>3</sub>) este degradat rapid prin defosforilare, în timp ce diacilglicerolul este transformat în fosfolipide sau se dezacetilează în acid arahidonic. Calciul este îndepărtat din citoplasmă sub acțiunea unei pompe de Ca. S-a stabilit că litiul își exercită efectele prin intermediul **modificărilor în metabolismul fosfoinozitolilor.**

**GMPC** - Spre deosebire de AMPc, messengerul omniprezent și versatil al diferitelor mesaje, GMP-ul este într-un fel un „messenger specializat”, cu roluri bine definite în transmiterea semnalelor în numai câteva tipuri de celule. În acest mecanism de transmitere a semnalului, medicamentul este legat la receptorul de suprafață, activând astfel guanilciclaza membranară.

Sub influența acestei enzime, crește sinteza GMPc, care apoi stimulează proteine kinazele dependente de GMPc.

Creșterea concentrației de GMPc determină relaxarea mușchilor netezi ai vaselor de sânge. Prin GMP ciclic, acționează nitrații organici, factorul de relaxare endotelial (EDRF, de fapt oxidul de azot, NO) și factorul natriuretic atrial (ANF).

**Fosforilarea** - aproape toți ceilalți mesageri secunzi includ fosforilarea reversibilă, care apoi exercită două funcții esențiale: amplificarea și reglarea flexibilă. În primul proces, semnalul inițial reglator este puternic îmbunătățit. În reglarea flexibilă, alți mesageri folosesc fie absența kinazelor specifice (sau a substraturilor kinazei) pentru a provoca efecte complet diferite în diferite tipuri de celule. Din aceste motive, inhibitorii protein kinazei au un potențial mare ca agenți terapeutici, în special în bolile neoplazice.

### **Consecințele legării medicamentului la receptor**

Interacțiunea dintre medicament și receptor se manifestă în unul din următoarele moduri:

- interacțiunea dintre medicament și receptor generează un stimul, care provoacă apoi efectul corespunzător. Într-un astfel de caz, se spune că medicamentul acționează ca agonist.

- interacțiunea nu generează un stimul și, prin urmare, nu apare niciun efect. Cu toate acestea, în acest caz, receptorul este ocupat, prevenind astfel acțiunea agonistului. Astfel de medicamente sunt numite antagoniști.

- multe medicamente se leagă de aceiași receptori de care în mod normal se leagă anumite substanțe fiziologic active (adrenalină, acetilcolină, serotonină, histamină, etc.). Prin urmare, aceste medicamente exacerbează acțiunea substanțelor endogene și, uneori, se numesc mimetice (în lb. greacă mimesis = a imita, a copia).

- antagoniștii sunt asemănători structural cu agonii și se leagă de receptor, dar nu-l pot activa. Totuși, astfel de medicamente, care se leagă la receptor, vor împiedica accesul și legarea agonistilor fiziologici de receptor. Efectul lor se manifestă prin blocarea unei anumite funcții fiziologice și, prin urmare, sunt adesea denumiți blocați.

- dacă efectul farmacologic maxim este obținut într-o situație în care toți receptorii sunt ocupați, atunci medicamentele pot fi împărțite în agoniști deplini și agoniști parțiali. Agoniștii parțiali determină un efect farmacologic mai scăzut decât agoniștii deplini în situația în care sunt ocupați toți receptorii. Mecanismul exact al acestui fenomen nu este încă cunoscut, dar este sigur că multe medicamente care se utilizează ca antagoniști competitivi sunt de fapt agoniști parțiali slabi. Astfel de medicamente sunt uneori numite agoniști-antagoniști deoarece, în același timp acționează ca agoniști, dar pot preveni și acțiunea unui alt agonist.

- dacă după legarea medicamentelor de receptor nu există niciun stimul sau niciun efect, atunci vorbim de receptori orfani. Un exemplu tipic de astfel de legare este legarea medicamentelor de proteinele plasmatică. Internalizarea receptorului este un proces în care complexul medicament-receptor creat intră în interiorul celulei. În acest caz, medicamentul este legat de receptorul membranei, dar după internalizare, își manifestă activitatea în nucleul celular. Internalizarea este un proces special de endocitoză prin care medicamentul intră în interiorul celulei.

Mecanismul de internalizare a receptorului se întâlnește în acțiunea NGF (nerve growth factor), în acțiunea beta-agoniștilor asupra eritrocitelor, în timpul acțiunii unor polipeptide și în timpul activării receptorilor lipoproteici (de exemplu, receptorul LDL).

Importanța funcțională a internalizării receptorilor nu a fost încă pe deplin clarificată. Se crede că acest mecanism ar putea explica desensibilizarea receptorului, precum și faptul că unele medicamente prezintă două tipuri de acțiune: pe termen scurt, care rezultă din legarea de receptorii membranari și de lungă durată, care rezultă din internalizarea receptorului și efectul medicamentului în interiorul celulei.

### **Antagonismul competitiv și necompetitiv**

Antagonismul competitiv - Efectul antagoniștilor specifici se bazează pe principiul concurenței cu agonistul pentru același receptor. Acest tip de antagonism se numește antagonism competitiv. Pentru acest tip de antagonism, este caracteristic faptul că antagonistul este legat în mod reversibil de receptor și, prin urmare, poate fi suprimat dacă crește concentrația agonistului.



De exemplu, d-tubocurara (alcaloid curarea) cauzează o paralizie a mușchilor scheletici, deoarece se leagă de receptorii de acetilcolină de pe placa motorie. Aceasta împiedică legarea acetilcolinei. Acest efect relaxant al d-tubocurarei poate fi complet suprimat prin creșterea concentrației de acetilcolină în placa motorie. Aceasta se realizează prin administrarea neostigminei, care inhibă activitatea acetilcolinesterazei și astfel previne descompunerea rapidă a acetilcolinei.

Inhibiția enzimelor - Efectul specific al unor medicamente se datorează inhibitorilor competitivi ai activității enzimatică. Prin schimbarea activității enzimelor, medicamentele pot afecta procesul biochimic în sine, uneori, prin consecințe importante, mai ales când vine vorba de o enzimă care participă la funcții specializate ale celulei.

În majoritatea cazurilor, inhibitorul competitiv este similar din punct de vedere structural cu substratul natural și, prin urmare, se poate lega de centrul activ al enzimei, precum și de substrat. Un astfel de "substrat fals" nu este supus efectului catalitic al enzimei, dar datorită legării competitive a enzimei, este capabil să blocheze descompunerea catalitică a substratului natural. Un exemplu de astfel de inhibitori enzimatici sunt mulți compuși care inhibă activitatea acetilcolinesterazei.

Efectul antimetabolitului se bazează pe principiul concurenței substratului. În acest fel funcționează multe medicamente antimicrobiene (antibiotice, sulfonamide, etc.). În cele mai multe cazuri, aceste medicamente interferează cu transportul sau utilizarea anumitor metaboliți naturali care sunt vitali pentru creșterea și reproducerea microorganismului. Mulți antimetaboliți sunt utilizați în tratamentul tumorilor maligne. Unele dintre aceste medicamente (metotrexat, de exemplu) împiedică utilizarea acidului folic, care este necesar pentru viața tuturor celulelor (intervine în sinteza acizilor nucleici), în special a celor care se înmulțesc rapid. Prin urmare, acest antimetabolit împiedică proliferarea rapidă a celulelor maligne.

Antagonism necompetitiv - Mecanismul acestui tip de antagonism nu este suficient cunoscut. Antagonistul se leagă strâns de receptor, astfel încât agonistul nu îl poate suprima, chiar dacă este prezent în concentrații ridicate. O altă posibilitate ar fi că antagonistul nu blochează receptorul în

sine, dar acționează asupra uneia dintre acele reacții care apar după activarea receptorului și conduc la un efect.

Un antagonist necompetitiv este prin urmare capabil să inhibe anumite funcții organice, astfel încât nici unul dintre stimulatori să nu fie activ, chiar dacă fiecare acționează asupra unui receptor diferit. Papaverina, de exemplu, cauzează relaxarea musculaturii intestinale, iar acest efect nu-l poate depăși nici o substanță spasmogenă (acetilcolină, nicotină, histamină, serotonină, vasopresină etc.).

### **Canale ionice**

Multe medicamente modulează funcția canalelor de ioni membranare și astfel își exercită efectele lor terapeutice. De exemplu, așa funcționează anestezicele locale, medicamente antiaritmice, blocanții canalelor de calciu sau activatorii de canal de potasiu.

Caracteristicile de bază ale canalelor ionice - Membrana celulară a fiecărei celule conține un număr mare de canale cu pori asemănători. Membrana separă lichidul extracelular, bogat în sodiu și calciu, de citozol bogat în potasiu. Aceste canale pot fi închise și atunci nu pot trece ioni. Cu toate acestea, atunci când sunt deschise, aceste canale pierd milioane de ioni în fiecare secundă. Direcția de mișcare a acestor ioni este determinată, mai presus de toate, de gradientul de concentrație și, prin urmare, sodiul și calciul intră în celulă, iar potasiul părăsește celula.

Capacitatea de transfer a ionilor prin aceste canale este enormă. Astfel, fiecare canal de calciu poate transporta 3 milioane de ioni de calciu într-o secundă și este similar cu canalele de sodiu.

Clasificarea canalelor ionice - Canalele ionice pot fi clasificate pe baza specificității lor ionice, pe baza sensibilității lor la blocanții funcției lor și pe baza vitezei de activare a acestora. Cea mai obișnuită clasificare este în canalele rapide și canale lente. Activarea canalelor rapide se face în doar câteva milisecunde. Activarea canalelor lente necesită câteva sute de milisecunde.

Canalele rapide lasă să treacă preponderent ioni de sodiu, deci uneori sunt numite doar canale de sodiu. Canalele lente lasă să treacă preponderent calciu, dar ele sunt heterogene prin funcționalitatea lor, pe lângă calciu lăsând și alți ioni.

### *Canalele de sodiu*

Deschiderea canalelor de sodiu se poate realiza prin activarea receptorilor colinergici nicotiniici sau a receptorilor pentru acidul glutamic. Crescând influxul de Na se instalează depolarizarea membranei, se declanșează potențialul de acțiune și astfel activarea celulei.

Cele mai cunoscute medicamente, care provoacă blocarea (închiderea) canalelor de sodiu, sunt medicamente anestezice locale (blochează conductibilitatea nervoasă) și antiaritmice din grupa I (de exemplu, chinidina – blochează conductibilitatea în fascicolul His și în miocardul contractil).

### *Canalele de calciu*

Curenții de calciu produși prin mișcarea calciului prin canalele de calciu sunt implicați în multe procese fiziologice, cum ar fi: excitația și contractia, secreția glandulară, activitatea nervilor și propagarea impulsului. În timp ce canalele de sodiu (ca și potasiul) servesc numai pentru fluxul de sodiu (și potasiu) sau pentru formarea depolarizării și repolarizării, ionii de calciu care trec prin canalele de calciu au rolul de mesageri chimici.

Heterogenitatea canalelor de calciu - sunt cunoscute patru tipuri de canale de calciu: L („long lasting”- cu prag de activare înalt și rată de inactivare lentă, localizați în membrana neuronilor, miocite, celule endocrine; sunt blocate de dihidropirine), T („transient” – cu prag de activare jos și rata de inactivare rapidă, cu aceeași localizare ca și canalele L; insensibile la dihidropirine), N („neuronal” – cu prag de activare înalt și de inactivare intermediară, localizați exclusiv în membrana neuronală; insensibile la dihidropirine) și P („Purkinje” – cu prag de activare moderat și rată de inactivare rapidă, localizați exclusiv în membrana neuronală; insensibile la dihidropirine).

Canalele L de Ca pot fi blocate cu ușurință atât de antagoniști anorganici (cadmiu), cât și organici, cum ar fi medicamentele antiaritmice (verapamil, diltiazem, blochează fibrele cu răspuns lent, nodul sinusal și atrioventricular) sau antihipertensive blocante ale canalelor de Ca (nifedipină).

Canalele T sunt relativ insensibile atât la antagoniștii de calciu organici cât și la cei anorganici. Cu toate acestea, acest tip de canal de calciu poate fi ușor blocat cu nichel și tetrametină.

#### *Canalele de potasiu*

Numărul de canale de potasiu este de zece ori mai mic decât numărul canalelor de sodiu. Unele canale de potasiu sunt voltaj dependente (contribuie la repolarizarea membranei sau la prelungirea potențialului de acțiune; sunt blocate de aminopiridine) și altele sunt dependente și de creșterea concentrației de calciu în citosol (contribuie la repolarizarea membranei și modularea activității electrice spontane a celulelor miocardului excitator de tip „pacemaker”; sunt blocate de chinină).

Blocante ale canalelor de  $K^+$  voltaj dependente sunt medicamentele antiaritmice din grupa III (de exemplu, Amiodarona).

#### *Canalele de clor*

Prin canalul de clor, este posibil să se introducă ioni de clor din spațiul extracelular în spațiul intraneuronal, și astfel începe potențialul postsinaptic inhibitor (IPSP). Canalul de clor este un substrat comun pentru receptorii GABA și receptorii benzodiazepinei. Barbiturice cresc afinitatea GABA pentru receptorul său specific, dar pot, de asemenea, să activeze direct canalul de clor. Benzodiazepinele măresc frecvența, iar barbituricele și alcoolul cresc durata de deschidere a canalelor.

Medicamente care activează canalul de clor au efecte foarte semnificative asupra sistemului nervos central (anxiolitice, sedative, anticonvulsivante).

### **Enzimele**

Multe medicamente se leagă de enzimele care sunt prezente în organism și inhibă funcția lor. Astfel, de exemplu, neostigmina se leagă de enzima colinesterază, care, în condiții fiziologice, degradează acetilcolina. După inhibarea enzimei, efectele acetilcolinei sunt puternic amplificate. Același caz este cu inhibitorii de monoaminoxidază (MAO), care descompun aminele biogene și fac ca efectul lor să dureze pentru o perioadă scurtă de timp. După inhibarea MAO, efectele aminelor biogene sunt puternic îmbunătățite.

Medicamentele sunt uneori substraturi false pentru anumite enzime, care inhibă, de asemenea, funcția enzimatică. Astfel, de exemplu, fluorouracilul se leagă ca un substrat fals în timpul procesului de biosinteză a purinei, previne sinteza ADN-ului și îngreunează diviziunea celulară, ceea ce este util în tratamentul bolilor maligne.

### **Sisteme transportoare**

Transportul ionilor și al moleculelor organice mici prin membrana celulară se realizează folosind molecule de transport special: sisteme de transport activ dependente de hidroliza ATP-ului, denumite ATP-aze sau pompe ionice membranare ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza,  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza) și sisteme de tip cotransport ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ). Se știe că acest mecanism este implicat în transportul transmembranar de glucoză, aminoacizi, ioni și alte molecule organice, inclusiv precursori pentru neurotransmițători. Unele medicamente blochează aceste sisteme de transport, cum ar fi antidepressivele triciclice, rezerpina, diureticele de ansă și glicozidele cardiotonice.

### **Alte mecanisme de acțiune (mecanisme independente de noțiunea de receptor)**

Unele medicamente nu acționează prin legarea de macromolecule sau receptori funcționali. Ele pot reacționa cu molecule mici sau ioni care se găsesc în mod normal în organism sau sunt străine organismului. Un exemplu sunt substanțele chelante (chelatori) care creează legături puternice cu ionii de metale grele (reacții de chelare), neutralizând astfel efectele lor toxice (de exemplu EDTA este utilizat ca antidot în intoxicații cu metale grele,  $\text{Pb}^{2+}$ ). Un alt exemplu pot fi antiacidele care neutralizează chimic HCl gastric (reacții de neutralizare) sau substanțe care corectează dezechilibrele hidro-electrolitice sau acidobazice (alcaloză sau acidoză) cum ar fi  $\text{NaHCO}_3$  sau  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (reacții tampon).

Efectul unor medicamente nu depinde de structura lor chimică specifică, ci mai degrabă de consecințele proprietăților fizice ale medicamentului, cum ar fi solubilitatea în lipide, puterea adsorbantă (antiacide ce adsorb HCl, anti-diareice adsorbante sau anti-flatulente ce

adsorb gazele), activitatea osmotică (diuretice osmotice, purgative saline, substituenți de plasmă coloidală) etc.

### **Aspectul cantitativ al acțiunii medicamentului**

Efectele farmacologice se caracterizează printr-o schimbare cantitativă a funcțiilor fiziologice ale organismului: funcția poate fi stimulată sau inhibată. Gradul de abatere de la starea funcțională în momentul administrării medicamentului se numește potența sau intensitatea acțiunii (capacitatea de a avea activitate biologică).

Intensitatea efectului depinde de doza medicamentului. Prin dozarea adecvată a medicamentului, gradul de stimulare sau inhibare a unei anumite funcții poate fi reglat în anumite limite. În acest fel, se realizează normalizarea anumitor funcții, a căror tulburare caracterizează majoritatea bolilor (creșterea sau scăderea frecvenței cardiace, creșterea sau scăderea presiunii arteriale, creșterea sau scăderea motilității gastrointestinale etc.).

#### **Relația doză – efect**

Influența dozei asupra efectului farmacologic variază din punct de vedere cantitativ sau calitativ.

În mod ideal, așa cum se poate obține în studiile farmacologice in vitro, relația dintre doză (concentrație) și efectul medicamentului este proporțională: cu cât doza e mai crescută, efectul medicamentului crește.

! Doza influențează intensitatea și durata acțiunii farmacodinamice (din punct de vedere cantitativ).

Din punct de vedere calitativ, doza poate influența afinitatea față de un receptor, astfel determinând tipul și sensul acțiunii farmacodinamice. De exemplu, acidul acetilsalicilic, în funcție de doză poate inhiba specific Ciclooxygenaza (COX) din trombocite sau endoteliul vascular producând la doze mici efect antiagregant plachetar, iar la doze mari efect proagregant plachetar.

Odată cu creșterea dozei (concentrației), efectul farmacologic poate fi crescut, dar de două ori doza nu exercită efect de două ori mai puternic. O creștere progresivă a efectului apare până la atingerea eficacității

(intensității) maxime. Orice creștere în continuare a dozei nu produce niciun efect.

Eficacitatea maximă reprezintă capacitatea medicamentului de a avea activitate biologică cu un anumit efect maxim posibil, aceasta depinzând atât de substanța medicamentoasă cât și de organism.

### **Indicele (indexul) terapeutic**

Indicele terapeutic (IT) reprezintă raportul dintre doza medie letală (DL50) și doza medie eficientă (DE50), adică:

$$\text{IT} = \frac{\text{DL50}}{\text{DE50}}$$

Indicele terapeutic este foarte important deoarece este parametrul care evaluează riscul sau siguranța administrării medicamentului.

Cu cât IT este mai mic (< 10) cu atât medicamentul este mai activ, concentrația sa apropiindu-se de concentrația toxică. Aceste medicamente fie nu se introduc în terapie, fie sunt atent monitorizate.

Cu cât IT este mai mare (> 10) cu atât medicamentul are o siguranță mai mare de utilizare terapeutică, fără pericol, în doze medii eficiente.

Din punct de vedere grafic, pentru ca IT să fie semnificativ, trebuie să existe paralelism între curbele DE50 și DL50 (fig. 11).

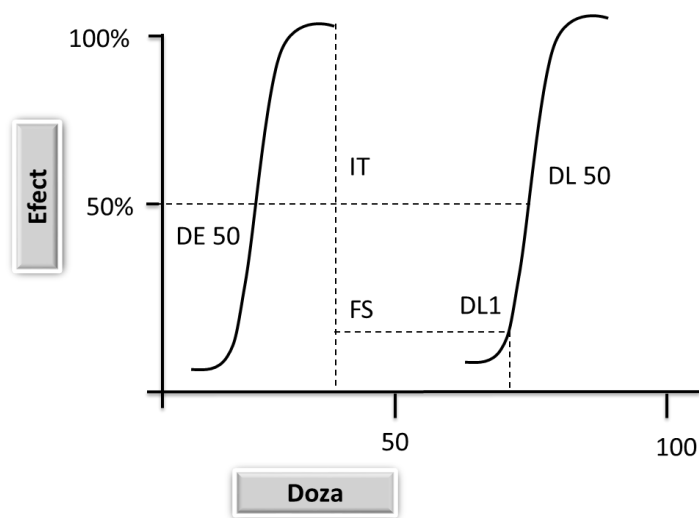


Fig. 11 Determinarea grafică a dozelor medii, eficace și letală.

Factorul de siguranță reprezintă raportul dintre doza terapeutică maximă (DE99) și doza letală minimă (DL1). Cu cât intervalul acestor doze este mai mare, factorul de siguranță al medicamentelor este mai mare, adică este mai puțin posibil de a ajunge la doze toxice și letale în timpul utilizării terapeutice a medicamentului.

Intervalul terapeutic/Lățimea terapeutică este diferența dintre doza toxică a unui medicament și doza terapeutică medie a acestuia. Această definiție îi ajută pe medici să se concentreze rapid asupra fiabilității/siguranței utilizării terapeutice a unui medicament.

Fiecare curbă doză-efect, indiferent de modul în care este reprezentată grafic, prezintă patru parametri farmacodinamici importanți: potența, eficacitatea maximă, variabilitatea individuală și înclinația curbei (panta) (Fig. 12).



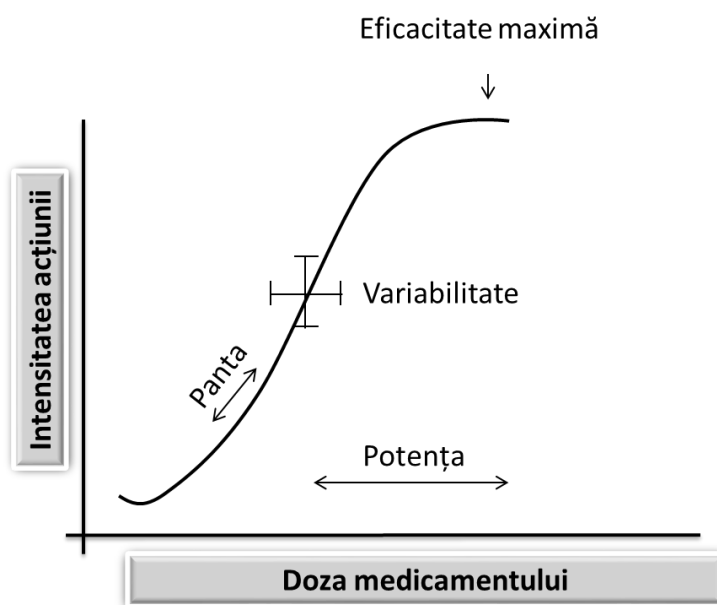


Fig. 12 Determinarea grafică a potenței și eficacității maxime pe curba sigmoidă logaritm doză-efect: potența = proiecția curbei pe abscisă; eficacitatea maximă = proiecția curbei pe ordonată

Potența este expresia afinității medicamentului receptor și poate fi estimată pe baza proiecției curbei în funcție de doză (pe abscisă). În unele manuale de farmacologie și alte publicații farmacologice pentru acest parametru se utilizează exprimarea afinitate.

Cu cât curba doză-efect este mai spre stânga, cu cât este mai aproape de ordonată, cu atât puterea medicamentului este mai mare. Practic, acest lucru înseamnă că medicamentul va funcționa și într-o doză mică.

În practică acest parametru (potență, afinitate) nu întotdeauna este foarte important, deoarece nu prezintă importanță dacă anumite efecte ale medicamentului pot fi induse de o doză de 5 mg sau de alt medicament care ar fi administrat într-o doză de 50 mg. Doar în cazurile în care doza terapeutică este foarte mare, deci prezintă risc, atunci potența poate fi semnificativă pentru alegerea medicamentului potrivit pentru terapie.

În cazul administrării transdermice, medicamentele cu acțiune puternică sunt mai avantajoase decât cele cu eficacitate mai scăzută (sau afinitate scăzută).

**Eficiența/eficacitatea maximă** - este așa-numita activitate intrinsecă. Calitatea acestei activități este rezultatul anumitor proprietăți ale medicamentului și gradul de legare a acestora de receptori.

Eficacitatea maximă este un parametru extrem de important pentru farmacoterapie. Pe curba doză-efect eficacitatea maximă este proiectată pe ordonată. În condiții experimentale este posibil să se determine cu maximă acuratețe eficiența maximă. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții să aibă efecte nedorite grave, chiar și după utilizarea unor doze mai mici, astfel încât eficiența maximă să nu poată fi realizată niciodată. Dintre două medicamente cu acțiune asemănătoare este mai bun cel al cărui eficacitate maximă e mai mare. Un bun exemplu este diferența dintre codeină și morfină. Ambele medicamente sunt analgezice, dar eficacitatea maximă a morfinei este mai mare decât cea a codeinei, astfel încât poate stopa și durerile asupra cărora codeina nu are efect (sau are efect foarte slab). Acest exemplu arată că termenii potență și eficacitate nu trebuie confundați.

**Variabilitatea biologică.** - Pacienții pot varia semnificativ în ceea ce privește răspunsul lor biologic la aceeași doză a unui medicament (un medicament poate declanșa efecte farmacologice diferite chiar dacă a fost administrat în condiții similare unei populații omogene ca vârstă, sex, rasă). Este posibil ca unul și același pacient la administrarea repetată a unui medicament să nu reacționeze în același mod cum a reacționat în timpul primei sale administrări.

La diferiți pacienți poate să apară hiperreactivitatea sau hiporeactivitatea la medicament. Consecințele hiporeactivității sunt toleranța și tahifilaxia.

Sensibilitatea medicamentului este în mod esențial dependentă de legarea medicamentului la receptor, de afinitatea medicamentului receptor și de numărul de receptori legați. O prezență mai lungă de agoniști la nivelul receptorului determină în mod regulat reglarea lor „down” (down regulation), adică scăderea numărului de receptori, datorită creșterii stimulării receptorului, scăzând astfel sensibilitatea la medicament. Contrar, o prezență mai lungă de antagoniști pe receptori determină reglarea lor „up”

(up regulation), adică crește numărul receptorilor, datorită scăderii stimulării receptorului, motiv pentru care crește sensibilitatea la medicamentul care acționează ca agonist al receptorilor. Aceasta explică faptul că efectul beta-agoniștilor adrenergici scade după utilizarea prelungită, dar, prin urmare, sensibilitatea la aceleași medicamente crește semnificativ după administrarea pe termen lung a beta-blocantelor adrenergice.

**Panta** – Panta de înclinare a curbei doză-efect reflectă mecanismul de acțiune al medicamentelor, respectiv doza sau intervalul de doze care pot fi administrate pentru a obține un efect terapeutic.

### Relația dintre efectul medicamentului și durata acțiunii acestuia

Viteza de acțiune a medicamentului depinde de calea de administrare și de caracteristicile sale farmacocinetice: rata de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare.

Timpul de latență reprezintă timpul scurs de la administrarea medicamentului până la apariția efectului biologic. (Fig. 13)

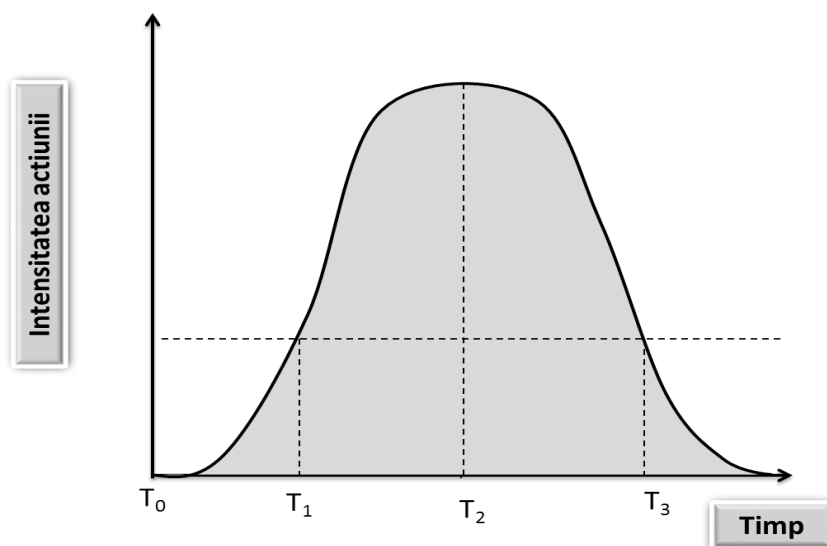


Fig. 13 Relația dintre efectul medicamentului și durata de acțiune a acestuia.  $T_0$  reprezintă momentul în care a fost administrat medicamentul. Spațiul dintre  $T_0$  și  $T_1$  reprezintă timpul până la debutul acțiunii

medicamentului (perioada de latență), până medicamentul atinge o concentrație minimă eficace. Spațiul dintre  $T_0$  și  $T_2$  reprezintă timpul până la atingerea concentrației/eficacității maxime (peak-ul maxim) a medicamentului. Spațiul între  $T_0$  și  $T_3$  reprezintă durata de acțiune a medicamentului.

Eficacitatea maximă a medicamentului coincide cu momentul în care medicamentul a atins concentrația maximă la locul de acțiune. De departe, cea mai rapidă eficacitate maximă apare după administrarea intravenoasă a medicamentului. Concentrația maximă a medicamentului este atinsă exact în momentul injectării medicamentului (timpul de latență este 0 minute). Pentru administrarea orală, subcutanată sau rectală timpul de latență este de 30-40 minute, pentru administrarea sublinguală timpul de latență este de 1-2 minute (utilă în urgențe), pentru administrarea intramusculară timpul de latență este de 15-20 minute.

! Creșterea dozei crește eficacitatea maximă a medicamentului, dar nu schimbă durata de acțiune al acestuia.

Efectul medicamentului durează de la câteva minute până la câteva ore, chiar și zile. Durata de acțiune a medicamentului depinde în primul rând de rata de eliminare a medicamentului din organism.

Atunci când este necesar, durata acțiunii medicamentului poate fi crescută în unul din următoarele moduri:

- perfuzia intravenoasă lentă a medicamentului;
- administrarea preparatelor retard care permit ca eliberarea medicamentului să se facă treptat și să dureze îndelungat;
- prin provocarea vasoconstricției locale la locul de administrare a medicamentului (de exemplu, prin adăugarea de adrenalină în soluții de anestezic local) și prin
- modificarea chimică a medicamentului pentru a obține derivați cu farmacocinetică semnificativ diferită, astfel încât medicamentul să fie reținut mai mult în organism.

Medicamentele diferă semnificativ unul față de celălalt în funcție de parametrii farmacodinamici descriși. În fig. 14 sunt prezentate curbele doză-efect a patru medicamente cu potență și eficacitate maximă diferite.

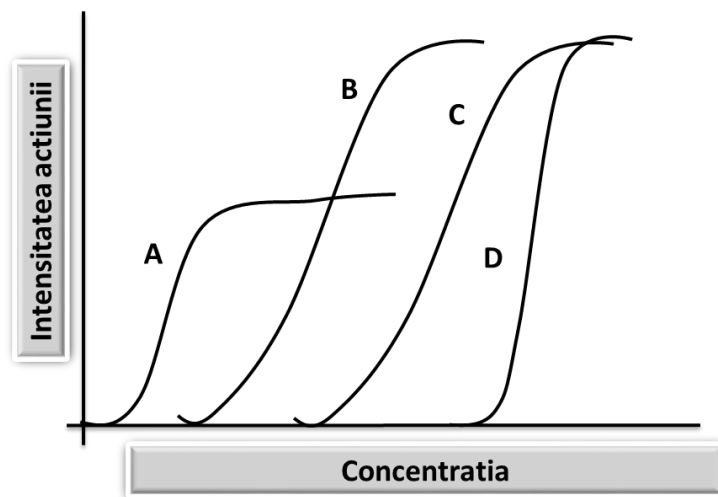


Fig. 14 Curbele doză-efect a patru medicamente cu potență și eficacitate maximă diferite. Se observă că cea mai mare potență o are medicamentul A, dar cea mai mare eficacitate maximă o au medicamentele B, C și D. Medicamentele C și D au aceeași eficacitate maximă, dar potență diferită.

#### **Doze și tipuri de doze**

Doza reprezintă cantitatea de medicament administrată unui om sau animal în scopul tratării, diagnosticării sau profilaxiei unei boli.

Doza fiziologică (doza ineficientă) este o cantitate mică de medicament care, în ciuda prezenței sale în organism, nu produce nici un efect vizibil (sau măsurabil).

Doza terapeutică (doza eficientă/uzuală) este cantitatea de medicament care determină un efect terapeutic benefic.

Doza toxică este cantitatea de medicament care provoacă efecte secundare severe și simptome de toxicitate (otrăvire).

**Doza letală este cantitatea de medicament care provoacă moartea.**

Severitatea efectului după administrarea tuturor dozelor menționate depinde de concentrația realizată de medicament la locul de acțiune din organism. De doză, prin urmare, depinde dacă efectul medicamentului se va

exercita, indiferent dacă va fi util din punct de vedere terapeutic sau va produce semne de toxicitate.

Relația dintre tipurile de doze și efectul care trebuie atins este prezentată în Fig. 15

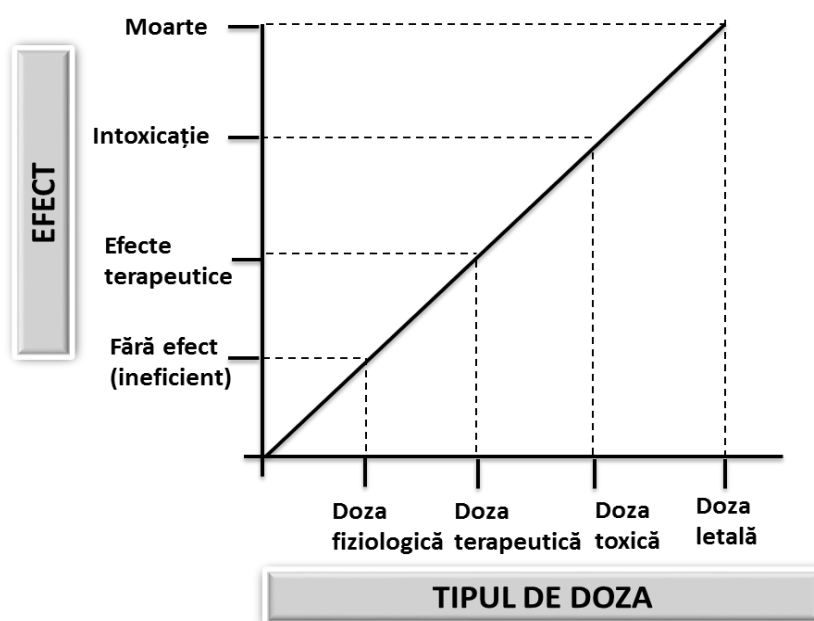


Fig. 15 Relația efect și tipul de doză.

Efectele diferitelor tipuri de doze pot fi exemplificate cel mai bine în cazul barbituricelor (medicamente cu efecte depresive asupra sistemului nervos central). Cea mai mică doză (fiziologică) nu produce efecte vizibile. Doza terapeutică, în funcție de mărime, cauzează doar sedarea ușoară, efectul hipnotic (somm) sau anestezia generală. Dozele toxice de barbituric cauzează o comă profundă, în timp ce dozele letale duc la moarte.

Doza zilnică este cantitatea de medicament care este administrată pacientului într-o singură zi. Acesta este de obicei împărțit în mai multe doze individuale, în funcție de caracteristicile farmacocinetice ale medicamentului. Frecvența administrării dozelor unice este ajustată astfel încât să fie menținute concentrațiile terapeutice necesare ale

medicamentului. Pentru unele medicamente, frecvența administrării poate fi de două ori pe zi, sau de trei ori pe zi. La antibiotice, de exemplu, această schemă este înlocuită cu administrarea de medicamente la fiecare 6 ore (peniciline semisintetice) pentru a menține concentrațiile terapeutice constante ale medicamentului.

Din cauza variațiilor individuale, intervalul dozelor terapeutice variază de la un minim, la mediu până la un maxim. O doză care realizează un efect terapeutic optim la majoritatea pacienților cu sensibilitate medie și greutate corporală medie este menționată ca o doză terapeutică medie. La pacienții hiperreactivi, se administrează doza terapeutică minimă, în timp ce la indivizii hiporeactivi trebuie administrată doza terapeutică maximă.

La unele medicamente, este necesară începerea terapiei cu o doză unică mai mare numită doză de încărcare, doză de atac sau doză de saturație și apoi după atingerea concentrației terapeutice, se continuă tratamentul cu doza de întreținere care este semnificativ mai mică decât cea de atac. De exemplu, această metodă de administrare a dozelor terapeutice se efectuează în timpul tratamentului cu sulfonamide.

Pentru ca după administrarea anumitor medicamente să se obțină un anumit efect, se poate să nu existe o doză predeterminată, ci dozarea să se facă "în funcție de efectul obținut". Astfel, de exemplu, anestezicele generale sunt injectate lent intravenos pentru a obține o anestezie generală suficient de profundă. Doza de anestezic injectat poate varia de la pacient la pacient. Singurul criteriu pentru mărirea dozei este de a obține o anestezie generală profundă, dar fără depresie respiratorie semnificativă. Dozajul este astfel efectuat în funcție de efectul obținut.

La unele medicamente, în special chimioterapice, dozele terapeutice sunt administrate la intervale regulate în timpul zilei și al nopții. În acest fel, se obține o concentrație mai uniformă a medicamentului în sânge și țesut decât atunci când se administrează medicamentul "de trei ori pe zi".

În timpul tratamentului, doza medicamentului poate fi uneori scăzută/oprită (în cazul unei cumulări excesive a medicamentului) sau crescută (datorită toleranței la medicament).

Doza maximă de medicament pentru o dată nu trebuie depășită, doar în cazuri excepționale. Depășirea acestei doze nu realizează un efect

terapeutic mai puternic, dar crește probabilitatea apariției efectelor adverse ale medicamentului. La fel și doza maximă pe 24 de ore.

### **Factorii care influențează acțiunea și dozajul medicamentelor**

Sensibilitatea la medicamente depinde de mulți factori, care pot fi înnăscuți sau dobândiți și trebuie luați în considerare la administrarea medicamentului.

Acești factori pot fi dependenți de organism: specia, etnia/rasa, sexul, tipul fiziologic (tipul de sistem nervos, tipul de metabolism, structura imuno-genetică, starea de graviditate), vârsta, starea patologică, calea de administrare sau factori dependenți de mediul înconjurător și de alte condiții: alimentația, stresul, viața socială, condiții de mediu (temperatură, altitudine, presiune atmosferică, radiații, lumină, zgomot), momentul administrării (înainte/în timpul meselor/după mese), bioritm etc.

### **Sensibilitatea individuală**

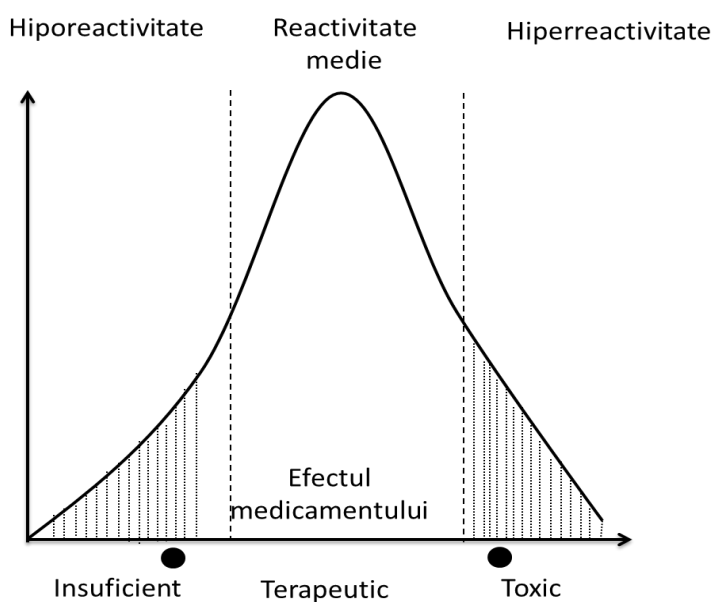


Fig. 16 Diferențe cantitative în intensitatea răspunsului individual la doza terapeutică medie a medicamentului



La majoritatea pacienților, cu doza terapeutică se realizează efectul terapeutic dorit. La unii indivizi, efectul este prea slab, în timp ce la alții, dimpotrivă, este foarte puternic, fiind atins pragul toxic. În primul caz, vorbim despre lipsa de sensibilitate la medicament sau hiporeactivitatea congenitală, iar în cel de-al doilea caz de hipersensibilitate sau hiperreactivitate congenitală. Pentru a obține efectul terapeutic dorit la indivizii hiporeactivi, sunt necesare doze mai mari, iar la subiecții hiperreactivi, doze semnificativ mai mici decât doza terapeutică medie.

Când se utilizează medicamentul pentru prima dată, nu se poate anticipa cum va reacționa pacientul la doza obișnuită de medicament, dar trebuie întotdeauna să se țină cont de hipersensibilitatea înnăscută a acestuia. Prin urmare, tratamentul trebuie inițiat prin utilizarea de doze mici de medicament, care, de obicei, sunt bine tolerate. Doza va fi apoi crescută treptat până când se obține efectul terapeutic dorit. Această procedură se aplică atunci când administrăm medicamente puternic active sau atunci când există riscul de supradozaj (medicamente cu indice terapeutic mic, efecte adverse grave).

Riscul de supradozaj poate fi evitat prin măsurarea concentrației medicamentului în sânge (monitorizare terapeutică).

Diferențele individuale în sensibilitatea față de medicament pot fi determinate genetic. Acestea sunt uneori atribuite diferențelor de sensibilitate a receptorilor pe care acționează medicamentul. În unele cazuri, sensibilitatea diferită se bazează pe diferențele determinate genetic în structura sau activitatea unor enzime importante pentru inactivarea medicamentului.

### **Greutatea corporală (masa)**

După cum s-a observat anterior, concentrația medicamentului la locul de acțiune în organism depinde în primul rând de doza utilizată. Cu toate acestea, aceeași doză de medicament la persoane cu greutate corporală diferită nu dă aceeași concentrație activă la locul acțiunii. Prin urmare, medicamentele trebuie administrate pe kilogram de greutate corporală, pentru a obține aproximativ aceeași concentrație terapeutică în organism la toți indivizii. Excepția este, desigur, o persoană subponderală sau supraponderală/obeză. În practică, totuși, doar medicamentele foarte active sunt administrate pe kilogram de greutate corporală.

### **Suprafața corporală**

Cu excepția greutății corporale, dozele terapeutice pot fi calculate în funcție de suprafața corporală. Acesta este probabil un mod mai precis deoarece suprafața corpului este direct proporțională cu viteza metabolismului.

În cazul în care este necesar un calcul foarte precis al dozei (de exemplu, în cazul administrării citostaticelor), doza este foarte des exprimată în raport cu suprafața corporală.

Dacă doza totală este precalculată pe kilogram de greutate corporală, atunci prin înmulțirea dozei cu 0,7, se obține o doză adecvată pentru 1 m<sup>2</sup> suprafață corporală. În practica medicală se utilizează scheme și grafice în care pe baza greutății și înălțimii este afișată suprafața corporală.

## FARMACOTOXICOLOGIA

Ramura farmacologiei care studiază efectele/reacțiile adverse produse de medicamente poartă numele de **farmacotoxicologie**.

**Reacțiile adverse** post medicamentoase sunt reacțiile nedorite care apar după administrarea unor doze terapeutice eficiente ( uzuale).

**Interacțiunile medicamentoase** pot avea loc *in vitro* (în seringă, în flacoanele de perfuzie) și pot fi datorate unor fenomene fizico-chimice (reacții de precipitare, complexare, hidroliză, efervescentă, modificare a culorii, modificări de pH, reacții de oxidare) care pot avea ca rezultat scăderea efectului farmacologic până la zero și/sau apariția unor compuși toxici. În acest caz vorbim de **incompatibilități medicamentoase**.

**Nu se amestecă în soluție injectabilă i.v. cu nici un alt medicament:** ampicilină, alfa-metil-dopa, cefazolină, ciclofosfamidă, diazepam, diazoxid, digoxină, fenitoină, fitomenadionă, gentamicină, insulină, metotrexat, manitol, nitroprusiat de sodiu.

Asocierile medicamentelor *in vivo* (în organism) pot determina scăderea acțiunii farmacodinamice sau apariția efectelor adverse (de evitat!) sau pot crește acțiunea farmacodinamică sau diminua riscul de efecte adverse (utile în terapeutică!).

**Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacocinetic** constau în modificarea survenită în comportamentul farmacocinetic al unuia sau ambelor medicamente asociate (la nivelul absorbției, distribuției, metabolizării sau excreției) și au ca rezultat modificarea eficacității terapeutice (efectului farmacologic) sau reacții adverse ale medicamentelor asociate.

**Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacodinamic** constau în:

**Sinergismul medicamentos** apare când medicamentele coadministrare acționează în același sens. Putem avea: **sinergism de adiție/sumație** care apare atunci când efectul global al medicamentelor asociate este egal sau mai mic decât suma efectelor individuale și substanțele medicamentoase asociate acționează pe același tip de receptori (de exemplu când asociem un analgezic cu un antipiretic: paracetamol + aspirină) sau **sinergism de potențare** când efectul global este mai mare

decât suma efectelor individuale și substanțele medicamentoase asociate acționează pe receptori diferiți (de exemplu asocierea unui analgezic antipiretic cu un analgezic morfinomimetic: paracetamol + codeină). Potențarea poate fi **directă** atunci când medicamentele asociate acționează în același sens, dar prin mecanisme diferite (de exemplu, acțiunea bronhodilatatoare obținută prin asocierea de simpaticomimetice care acționează pe receptorii adrenergici + Aminofilina care acționează prin stimularea adenilatciclazei și creșterea AMPc) sau **indirectă** atunci când două medicamente se administrează concomitent, dar unul dintre ele suprimă o funcție antagonică a celuilalt (de exemplu administrarea diureticelor saluretice care produc depleție de  $K^+$  + digitalice pentru care  $K^+$  este antagonist). **Importanța practică a sinergismului de potențare** este că permite scăderea dozelor și astfel scăderea incidenței efectelor adverse (asocierea antihipertensivelor + diuretice sau anestezice generale + tranchilizante). Uneori trebuie evitat, de exemplu, deprimante SNC + alcool deoarece declanșează comă sau chiar deces sau hipoglicemiant + beta-adrenolitice deoarece produc hipoglicemie până la comă hipoglicemică.

**Antagonismul medicamentos** apare când două medicamente coadministrare acționează în sens opus (au acțiune contrară), unul reducând (**antagonism parțial**) sau chiar suprimând (**antagonism total**) acțiunea celuilalt. Tipuri de antagonism medicamentos de ordin farmacodinamic: **chimic**, când un medicament acționează prin reacții chimice de neutralizare (de exemplu, medicamente antiacide care neutralizează HCl în hiperaciditatea gastrică); **fiziologic**, când două medicamente acționează pe receptori diferiți și efectul lor se anulează reciproc (de exemplu, adrenalina și histamina); **farmacologic**, atunci când antagonistul împiedică agonistul să acționeze asupra receptorilor și să producă efectele specifice. **Antagonism competitiv** apare când agonistul și antagonistul acționează pe aceeași receptori, este cel mai des întâlnit în practica medicală (de exemplu, administrarea de Atropină în intoxicația cu Pilocarpină). Antagonism necompetitiv apare atunci când antagonistul se leagă ireversibil de receptor sau de un alt sediu decât agonistul și perturbă astfel răspunsul la agonist (de exemplu, blocante ce  $Ca$  care determină relaxarea musculaturii netede sunt antagoniști necompetitivi cu Neostigmina care contractă selectiv musculatura striată).

**Importanța practică a antagonismului:** antidotismul în intoxicații (neostigmina în supradozarea curarizantelor depolarizante), antagonism de tip antimetabolit (anticoagulantele cumarinice sunt antimetaboliții vitaminei K sau citostaticele de tip antimetabolit), antagonizarea unor efecte adverse (propranololul antagonizează tahicardia reflexă și secreția de renină provocate de antihipertensivele vasodilatatoare). Antagonism de evitat: diuretice tiazidice nu se asociază cu antidiabetice, deoarece le micșorează efectul hipoglicemiant.

### **Tipuri de reacțiile adverse medicamentoase, după mecanismele de producere și manifestările clinice**

**Reacții adverse de tip toxic (efecte toxice)** sunt tulburări morfologice sau funcționale care se pot manifesta la nivelul tuturor organelor sau țesuturilor la indivizi tratați în condiții similare. Pot fi ușoare sau grave și chiar fatale. Sunt **direct proporționale cu doza administrată**, depind de reactivitatea particulară a indivizilor la anumite medicamente (unii pacienți prezintă reacții toxice la doze terapeutice de medicament datorită metabolizării particulare a medicamentului) sau de stările patologice asociate.

**Reacții adverse toxice propriu-zise:** cele mai cunoscute sunt localizate la nivel hepatic = **hepatotoxicitate** (ex. contraceptive orale, estrogeni, antidiabetice orale, corticosteroizi, izoniazida etc.); la nivel renal = **nefrotoxicitate** (ex. acid acetilsalicilic, aminoglicozide, cefalosporine, săruri de Li, săruri de Ca, vitamina D, fenacetina); la nivel sanguin = **aplazie medulară/medulotoxicitate** (ex. cloramfenicol); la nivelul SNC = tulburări psihice și neurologice (ex. glucocorticoizi, AINS) sau periferic, nevrite (ex. nitrofurantoin); la nivelul aparatului cardiovascular (leziuni degenerative provocate de citostatice, daunorubicin și doxorubicin); la nivelul aparatului digestiv (grețuri, vărsături, diaree, tulburări ale gustului, ex. IEC sau eroziuni și ulcerații, ex. AINS); la nivelul aparatului respirator = tuse seacă, astm bronșic alergic, fibroză pulmonară (ex. IEC, ciclofosamidă, clorambucil etc); la nivelul urechii = **ototoxicitate** (ex. aminoglicozide); la nivelul ochiului = pigmentare, atrofia retinei (ex. antimalaricele, neuroleptice fenotiazinice); la nivelul mușchilor și țesutului conjunctiv = miopatii, rabdomioliză, colagenoze (ex. corticoizi,

betablocante, fluorochinolone, antihistaminice H<sub>2</sub>, aminoglicozide, curarizante, diuretice, opiacee, hormoni, anestezice etc.); la nivelul pielii = prurit, erupții eritem, dermatite (barbiturice, antihistaminice, fluorochinolone, fenitoina, nitrofurani, izoniazida, sulfamide etc.) sau foliculului pilos (alopecia după tratamentul cu citostatice).

**Reacții adverse toxice cancerigene:** există unele substanțe chimice (nitrozamine, gudronul de cărbune, fumul de țigară) sau medicamente (ex. Cimetidina, citostaticele alchilante) care pot favoriza apariția sau evoluția mai rapidă a cancerului.

**Reacții adverse toxice mutagene:** constau în modificarea genotipului ce determină și afectarea fenotipului, pot fi radiații sau substanțe mutagene (ex. citostatice alchilante, Metronidazol, antiepileptice, neuroleptice)

**Reacții adverse toxice teratogene:** pot fi produse de medicamente administrate la gravide care traversează placenta și afectează embrionul sau fătul provocând malformații congenitale. Riscul cel mai mare este în primul trimestru de sarcină (ex. anticanceroase, aminoglicozide, anabolizante, fenitoina, glutetimida, hormoni androgeni, trombostop).

**Reacții adverse idiosincrazice (intoleranța congenitală)** reprezintă răspunsul anormal calitativ și/sau cantitativ la un medicament care apar doar la o parte din populație datorită particularităților genetice ale acesteia (absența unei gene sau o anomalie genetică ceea ce face ca enzima corespunzătoare să fie absentă sau anormală). **Sunt reacții independente de doza administrată.** Pot apare la prima doză administrată sau la scurt timp după începerea tratamentului. Exemple: deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază eritocitară => hemoliză, anemie hemolitică; hemoglobinopatii.

**Idiosincrazie cu manifestări farmacocinetice:** tulburări de acetilare (polimorfism al N-acetiltransferazei hepatice care se manifestă prin modificări în viteza de acetilare.) Indivizii pot fi acetilatori lenți (sunt homozigoți pentru o genă autosomal recesivă) sau acetilatori rapizi (sunt fie homozigoți pentru o genă autosomal dominantă, fie heterozigoți). Exemple de medicamente polimorfic acetilate: hidralazina, izoniazida, procainamida, sulfasalazina.

**Importanța practică:** Dozele terapeutice medii sunt ineficace la acetilatorii rapizi sau pot produce reacții adverse la acetilatorii lenți.

**Reacții adverse imuno-alergice (de hipersensibilitate)** sunt reacții care implică mecanisme imune. Pot fi date de medicament (substanța activă, de exemplu: Penicilina G, procaina, acid acetilsalicilic, aminofenazona, preparate injectabile cu fier, streptomicina), de metaboliți medicamentoși sau substanțe auxiliare. Sunt **independente de doza** de medicament administrată.

**Atopia** reprezintă particularitatea unor indivizi de a răspunde la contactul cu anumite substanțe xenobiotice printr-o imunizare intensă, aceasta putând fi transmisă genetic autosomal dominant. Indivizii atopici prezintă o predispoziție genetică la reacții alergice de tip imediat (anafilaxie) sau la diferite boli alergice: urticarie, astmă bronșic alergic, eczeme, febra de fân. Astfel că, acestor indivizi le sunt contraindicate substanțe alergizante sau li se administrează sub supraveghere și maximă precauție.

**Reacția alergică de tip I (anafilactic)** este o reacție imediată, declanșată prin cuplarea antigenului circulant (medicamentul) cu IgE fixate pe mastocitele celulare. Se produce eliberarea mediatorilor umorali (histamină, prostaglandine, leucotriene) și provoacă manifestări clinice de la urticarie, rinită seroasă, astm bronșic până la **șoc anafilactic**. Acesta poate surveni în câteva minute după administrarea i.v. a medicamentului sau la câteva ore după administrarea orală (mai ales după administrarea de peniciline sau procaină). Poate surveni după prima administrare precum și după următoarele administrări.

**Reacția alergică de tip II (citotoxic)** reprezintă reacția dintre anticorpii circulanți (IgG și IgM) și celulele sanguine sau tisulare devenite antigenice prin fixarea medicamentului. Se activează complementul și se produce liza celulelor (de exemplu, hematiilor) provocând manifestări clinice de tip trombocitopenie (ex. chinidina, diuretice tiazidice, sulfamide), granulocitopenie (aminofenazona) sau anemie hemolitică imună (penicilinele, rifampicina).

**Reacția alergică de tip III (mediată prin complexe imune)** antigenul formează un complex cu anticorpii circulanți IgG care se fixează în vasele mici (capilare) sau în membranele bazale, activează complementul și provoacă leziuni sau inflamații vasculare sau perivasculare care se

manifestă clinic prin boala serului (antiepileptice, antitiroidiene, ioduri, peniciline, sulfamide), edem Quincke sau urticarie (acid acetilsalicilic, peniciline).

**Reacția alergică de tip IV (de tip întârziat, mediată celular)** se datorează infiltrării cu limfocite sensibilizate care eliberează limfokine determinând inflamație și edem local manifestat clinic prin dermatita de contact (după aplicarea de gentamicină, neomicină).

### **Bolile iatrogene**

Bolile iatrogene sunt afecțiuni patologice medicamentoase cu incidență și gravitate variabile care sunt urmarea unui act medical sau a unei terapii necorespunzătoare efectuată de persoane care lucrează în mediul sanitar. (cuvântul grecesc *iatros* înseamnă medic, boală iatrogenă = boală produsă de medic). Prin urmare, indiferent ce face medicul sau nu face atunci când este necesar, poate fi cauza declanșării unei boli iatrogene. Apariția patologiei iatrogene poate fi urmarea fie a prescrierii unui tratament greșit, fie administrarea medicamentului corect în doză incorectă (doze mai mari).

Cele mai importante simptome ale bolilor iatrogene sunt de fapt efectele nedorite ale medicamentelor. Este greu de diferențiat clinic un sindrom iatrogen de alte stări patologice sau chiar de boala tratată, dar este obligatoriu deoarece prima măsură de urgență în cazul acesta este sistarea imediată a medicamentului administrat. Orice sindrom care survine neașteptat în cursul evoluției bolii poate reprezenta un sindrom iatrogen care nedescoperit poate evolua spre deces.

Relația dintre medici și boala iatrogenă este prezentată în Fig. 17.



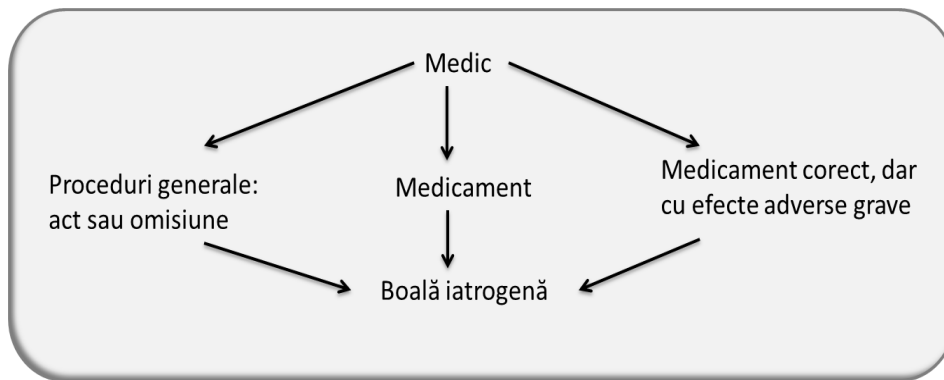


Fig. 17 Relatia medic-boala iatrogena

Cele mai frecvente cauze ale bolii iatrogene sunt supradozajul, interacțiunile medicamentoase și efectele toxice nedorite ale medicamentelor (Fig. 18).

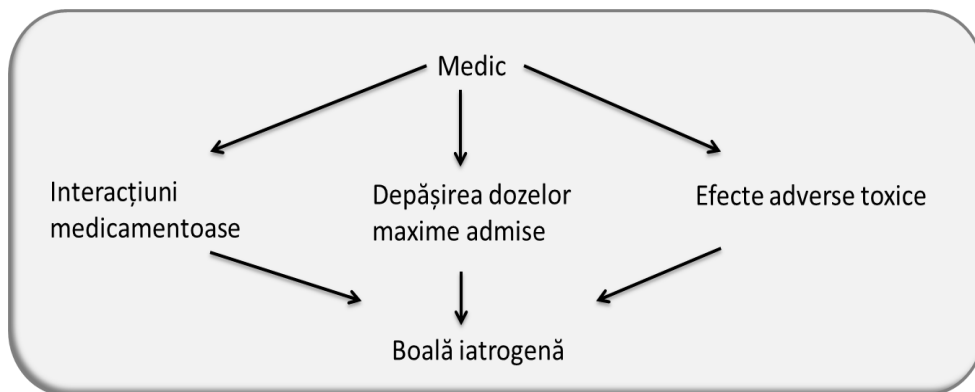


Fig. 18 Cauzele bolii iatrogene

### Toleranța și farmacodependența

**Toleranța** constă în scăderea sau chiar dispariția sensibilității organismului la acțiunile unui medicament. Poate fi **înnăscută/congenitală**: toleranță **de specie** (de exemplu iepurii au o toleranță înnăscută la atropină deoarece dețin o enzimă care metabolizează rapid atropina) sau **de grup** (de exemplu, acetilatorii rapizi prezintă rezistență la medicamentele

metabolizate prin acetilare, fiind necesare doze foarte mari). Toleranța **dobândită** poate fi **acută (tahifilaxie)** sau **cronică (obișnuință)**.

**Tahifilaxia/Toleranța acută** constă în scăderea progresivă a intensității efectului după administrări repetate la intervale scurte de timp. Se instalează rapid, este reversibilă și de scurtă durată după întreruperea tratamentului. Apare frecvent la: efedrină, bronhodilatatoare simpaticomimetice. Poate fi completă (până la dispariția efectului) și se produce prin epuizarea unor receptori sau factori intermediari în mecanismul de acțiune sau prin mecanismul de „down” reglare.

**Obișnuința/Toleranța cronică** constă în scăderea treptată a unor efecte ale medicamentelor administrate repetat. Pentru a obține același efect este necesară creșterea dozelor. Se instalează lent, nu este niciodată completă, are o durată variabilă și este reversibilă. Se caracterizează prin intensități diferite pentru diferite efecte ale unui medicament (de exemplu, morfina poate determina toleranță crescută pentru acțiunea analgezică și scăzută pentru acțiunea constipantă).

Se poate instala după administrare de: nitrați (nitroglicerină, isosorbit dinitrat), barbiturice (fenobarbital), tranchilizante minore (diazepam), morfinomimetice.

Atitudinea corectă din punct de vedere terapeutic este înlocuirea medicamentului.

**Midriatismul** reprezintă o formă de obișnuință care constă în capacitatea organismului de a suporta doze toxice ale unei substanțe administrate în cantități progresiv crescânde (de exemplu, nicotină, arsenic, atropină).

**Farmacodependența** este o stare psihică sau/și fizică, caracterizată prin modificări de comportament și prin alte reacții, incluzând nevoia de a lua substanța continuu sau periodic, pentru a resimți efecte psihice sau a evita suferințele privațiunii (definiția după OMS).

În această definiție, trebuie remarcat în special că există dependență atunci când se creează o constrângere sau o nevoie irezistibilă (sau o dorință) pentru a lua în considerare substanța (drogul).

Există anumiți factori care contribuie la instalarea farmacodependenței: particularitățile individuale, mediul social, profilul

farmacocinetic, farmacodinamic și farmacotoxicologic al substanței, cantitatea consumată, frecvența consumului și calea de administrare.

**Farmacodependența psihică** se referă la nevoia irezistibilă de ordin psihologic de administrare continuă sau periodică a unui medicament sau a unei substanțe pentru a obține anumite stări (de exemplu, euforie după analgezice opioide) sau cu scopul înlăturării unui discomfort psihic (de exemplu, consumul de băuturi alcoolice). Acest tip de dependență este foarte variabilă (dezvoltarea dependenței începe cu consumul de băuturi alcoolice în timpul așa numitor evenimente sociale și se termină cu consumul de alcool pentru a-și restabili efectele psihologice).

**Farmacodependența fizică** este o stare patologică apărută datorită administrării repetate a unei substanțe care se evidențiază doar la reducerea drastică a dozelor sau la întreruperea administrării și se manifestă prin **sindromul de abstinență**. Tulburările și simptomele caracteristice sindromului de abstinență sunt psihice, vegetative și somatice, opuse acțiunilor farmacodinamice ale substanței în cauză. Sindromul de abstinență în cazul administrării morfinei constă în: tahicardie, tahipnee, transpirații, grețuri, vărsături, stare de agitație, convulsii; acesta se va trata în spital prin administrarea antidotului specific (Naloxon).

**Toxicomania** este o stare de intoxicație cronică ce totalizează toate cele trei caracteristici ale farmacodependenței: dependența psihică, dependența fizică și toleranța. În funcție de numărul drogurilor există **monotoxicomanii** (un singur drog) și **politoxicomanii** (mai multe droguri), iar în funcție de tipul de drog există: **toxicomanii minore** (de exemplu, la alcool, barbiturice hipnotice, tranchilizante) și **majore** (de exemplu, la cannabis, heroină, LSD, morfină).