

# FARMACOLOGIE GENERALĂ

## INTRODUCERE

**Farmacologia**, în sens etimologic, prezintă știința despre acțiunea medicamentelor asupra materiei vii. În aspect aplicativ, fiind disciplină medicală, farmacologia descrie efectele principale ale substanțelor medicamentoase, mecanismul manifestării lor, principiile clasificării, indicațiile și contraindicațiile pentru administrare, reacțiile adverse etc.

A. N. Cudrin (1991) a propus ca farmacologia studiată la facultățile farmaceutice să fie numită “farmacologie farmaceutică”. Pe lângă compartimentele de bază ale farmacologiei medicale, cea farmaceutică mai include: controlul biologic (farmacologic) al calității și inofensivității substanțelor medicamentoase, instruirea farmaciștilor în calitate de consultanți ai medicilor și populației în problemele utilizării raționale a preparatelor farmacologice, însușirea metodologiei de corecție a rețetelor prescrise de către medici și validității remediilor curative.

Convențional farmacologia poate fi divizată în trei compartimente: farmacografia, farmacocinetica și farmacodinamia.

**Farmacografia** (receptura generală) descrie modalitățile de prescriere a medicamentelor în scopul folosirii lor raționale.

**Farmacocinetica** studiază legitățile absorbției, distribuției, metabolizării și epurării medicamentelor. Secvențele fundamentale ale farmacocineticii sunt prezentate în figura 1.

**Farmacodinamia** vizează efectele medicamentelor, locul și mecanismele acțiunii lor.

Scopul și sarcinile de bază ale farmacografiei nu sunt tratate în acest manual, întrucât au fost expuse în “Manual de receptură”, ediția a III-a, autori C. Matcovschi și al., Chișinău, 2000.

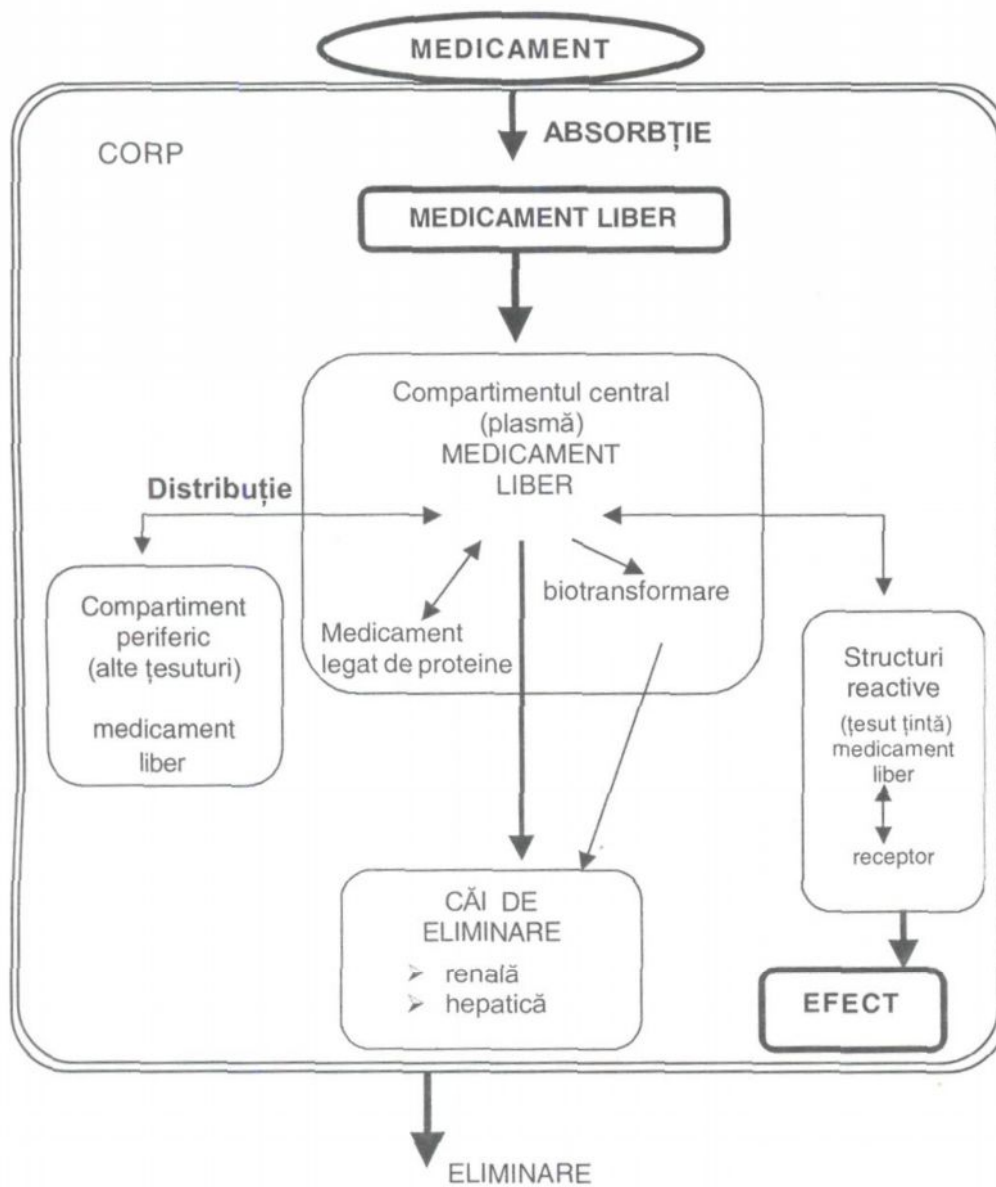


Fig. 1. Reprezentarea schematică a secvențelor farmacocineticii.

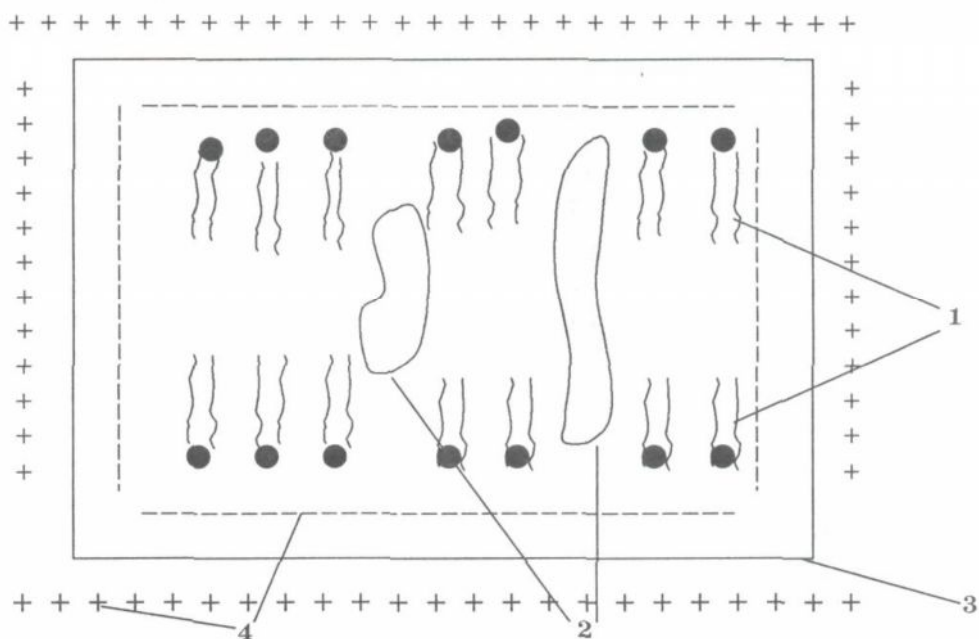
## Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ

### 1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice

În dinamica proceselor farmacocinetice, substanțele medicamentoase sunt obligate să penetreze diferite membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, peretele capilarelor, bariera hematoencefalică, placenta, epiteliul glandelor mamare, pielea etc.).

Membrana celulară, bariera biologică comună în calea tuturor medicamentelor, este alcătuită dintr-un strat bimolecular de fosfolipide. Lanțurile de carbon ale acestora sunt orientate spre interior, iar capătul polar – către cele două suprafețe. În stratul fosfolipidic sunt înglobate proteine care pot servi drept transportatori. Membranele celulare sunt traversate de pori umpluți cu apă (canalele apoase) care permit trecerea numai a moleculelor hidrosolubile mici. Stratul bimolecular fosfolipidic împreună cu proteinele globulare și glicoproteidele mărginesc canalele apoase prin care trece apa și preparatele medicamentoase hidrosolubile.

Suprafețele membranelor, pereții canalelor apoase poartă încărcătură electrică care împiedică filtrarea moleculelor ionizate.



**Fig. 2. Reprezentarea schematică a structurii membranei biologice:**  
1 – stratul bimolecular fosfolipidic; 2 – proteine globulare și glicoproteide; 3 – canale apoase; 4 – sarcină electrică.

### **Factorii ce intervin la transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice**

*Liposolubilitatea.* Trec mai ușor prin membrane substanțele medicamentoase liposolubile. Cele hidrosolubile și neutre se filtrează prin porii (canalele apoase) membranei conform gradientului de concentrație până la nivelarea concentrației pe ambele suprafețe ale acesteia.

*Gradul de disociere electrolitică.* Penetrează ușor membranele biologice substanțele neutre nedisociate, în timp ce moleculele ionizate practic nu traversează barierele biologice.

*Valoarea pH-lui mediului.* Alcalinizarea mediului în cazul preparatelor cu caracter acid, sau acidificarea lui pentru cele alcaline duce la creșterea conținutului formelor ionizate, care străbat cu mult mai greu membranele fosfolipidice.

### **Tipurile de transfer prin membranele biologice**

- Penetrarea barierelor biologice de către substanțele medicamentoase se desfășoară prin trei modalități:
  1. Difuziune pasivă;
  2. Pasaj prin intermediul unui sistem transportator;
  3. Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza.

#### **Difuziune pasivă**

Se cunosc două tipuri de difuziune pasivă: filtrare și transfer simplu. *Filtrarea* se efectuează la nivelul porilor membranei pentru preparatele hidrosolubile în sensul gradientului de concentrație și diferenței de presiune hidrostatică și osmotică, până la lichidarea diferenței. *Transferul simplu* se realizează la nivelul structurilor lipoproteice ale membranei pentru agenții farmacologici liposolubili nedisociați și are loc în sensul gradientului de concentrație.

#### **Pasajul prin intermediul unui sistem transportator**

Pasajul membranal al medicamentelor prin intermediul unui sistem transportator se realizează pe două căi:

- transport activ;
- difuziune facilitată.

**Transportul activ.** Unele medicamente sunt transportate prin membranele celulare împotriva gradientului de concentrație sau a potențialului electric, cu participarea unui sistem transportator. Această modalitate de pasaj este definită ca "transport activ", desfășurarea sa necesitând consum energetic.

**Difuziunea facilitată** de asemenea se efectuează prin intermediul sistemelor de transport, însă nu împotriva, dar în sensul gradientului de concentrație economisindu-se, astfel, energia celulară.

### ***Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza***

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza reprezintă o altă variantă de realizare a pasajului membranar. Prin *endocitoză* sunt introduse în celulă particule care, din cauza dimensiunii lor mari, nu au altă posibilitate de a străbate membrana celulară. Astfel de particule sunt cantonate (vremelnic instalate) într-o invaginație membranară, transformată ulterior în veziculă, organit care eliberează conținutul în citosol.

Procesul invers, *exocitoza*, reprezintă modalitatea de secreție a unor structuri sintetizate în celulă și depozitate în vezicule. În anumite condiții, veziculele fuzionează cu membranele celulare și evacuează conținutul în spațiul extracelular. Este cazul eliberării unor biomediatori, hormoni, secreții ale glandelor exocrine.

## **1.2. Absorbția medicamentelor**

Totalitatea proceselor prin care substanțele medicamentoase sunt deplasate de la nivelul căii de administrare în sânge se includ în noțiunea de **absorbție**. Amplitudinea absorbției depinde de următorii factori:

- a) caracteristicile formei farmaceutice;
- b) proprietățile fizico-chimice ale preparatului (solubilitatea, mărimea particulelor, valența, gradul de disociere);
- c) circumstanțe dependente de organism (permeabilitatea membranelor biologice și suprafața lor, timpul de contact, variațiile pH-ului, vascularizația locală etc.);
- d) starea funcțională a organismului:
  - fiziologică (vârsta, nutriția, sarcina, lactația, activitatea fizică, bioritmurile);
  - patologică (afecțiuni gastrointestinale, cardiovasculare, hepatice, metabolice, genetice etc.);
- e) asocierea cu alte substanțe medicamentoase (interacțiuni directe și indirecte).

Absorbția substanțelor medicamentoase se realizează diferit în funcție de calea de administrare a acestora.

### 1.3. Căile de administrare

Varietatea căilor de administrare a medicamentelor este dată în tabelul 1.

*Tabelul 1*

#### Formele farmaceutice și căile corespunzătoare de administrare ale medicamentelor

Calea de administrare		Structura traversată	Forma de prezentare
<b>Enterală</b>	<b>orală</b>	membrana mucoasă a tractului gastro-intestinal	preparate lichide (soluții și suspensii), preparate solide (pulberi, pilule, casete, comprimate, capsule)
	<b>sublinguală</b>	membrana mucoasă	comprimate
	<b>bucală</b>	membrana mucoasă	comprimate bucale
	<b>rectală</b>	membrana mucoasă	supozitoare, unguente
<b>Externă</b>	<b>nazală</b>	membrana mucoasă	picături, suspensii
	<b>inhalatorie</b>	membrana mucoasă a tractului respirator, epiteliul alveolar	aerosoli inhalatori, fumuri, gaze, vapori
	<b>conjunctivală</b>	conjunctiva și epiteliul cornean	picături, unguente, lamele
	<b>cutanată</b>	epiteliul cheratinizat	unguente, loțiuni, creme, paste, linimente, pulberi, coloranți
	<b>vaginală</b>	membrana mucoasă	supozitoare vaginale
	<b>uretrală</b>	membrana mucoasă	bujiuri
	<b>colonică</b>	membrana mucoasă	clisme
<b>Parenterală</b>	<b>injectabil subcutanat</b>	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	<b>injectabil intramuscular</b>	endoteliul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	<b>injectabil intravenos</b>	–	soluții
	<b>injectabil intraarterial</b>	–	soluții
	<b>injectabil intratecal</b>	–	soluții

### 1.3.1. Căile enterale de administrare

#### *Calea orală*

Administrarea medicamentelor pe cale orală reprezintă modalitatea cea mai frecvent utilizată datorită comodității și posibilității de autoadministrare. Absorbția medicamentelor după administrarea orală poate avea loc la nivelul stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.

Participarea stomacului la procesul de absorbție a medicamentelor este modestă și se realizează prin difuziune simplă (rareori prin transport activ) pentru medicamentele slab acide. Aciditatea gastrică poate altera structura chimică a unor medicamente, acestea devenind ineficiente după administrarea orală (unele peniciline, medicamente cu structură polipeptidică etc.).

Un rol deosebit în absorbția digestivă a medicamentelor revine intestinului subțire, mucoasa căruia este adaptată pentru realizarea acestei funcții. Datorită prezenței vililor, microvililor și vilozităților submucoasei, suprafața epitelului intestinal este mult mărită, atingând aproximativ 200 m<sup>2</sup>. Pe măsura înaintării de la flexura duodeno-jejunală spre valva ileo-cecală suprafața mucoasei descrește progresiv. În segmentul intestinal se absorb, de regulă, medicamentele cu structură bazică, deoarece la pH-ul alcalin al mediului ele se mențin în formă nedisociată. Absorbția intestinală rămâne semnificativă chiar dacă numai 0,01% din doza administrată rămâne nedisociată.

Mucoasa intestinului gros (colon, sigmoid și rect) oferă o suprafață de absorbție mult mai redusă, ea reprezentând o zonă de rezervă pentru captarea medicamentelor. La acest nivel se absorb apa, substanțele hidro-sau liposolubile și alte substanțe neabsorbite la nivelul intestinului subțire.

Pentru administrarea medicamentelor pe cale orală sunt caracteristice unele avantaje, precum și dezavantaje (Aurelia Nicoleta Cristea, 1999).

#### *Avantajele căii orale de administrare a medicamentelor:*

- Reprezintă cale naturală, fiziologică de aport cu o autoadministrare comodă a medicamentelor.
- Poate fi utilă mai ales pentru administrări repetate și tratament de întreținere, precum și pentru medicamente cu efect retard.
- Poate fi locul activizării unor substanțe medicamentoase, de exemplu: uleiul de ricin inactiv este transformat prin intermediul lipazei pancreatice în acid ricinoleic, activ pe chemoreceptorii intestinali, exercitând astfel acțiune purgativă.

- Substanțele cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se pot administra “pe stomacul plin” (după masă), asociate cu mucilagii sau în forme farmaceutice enterosolubile.
- Substanțele cu gust sau miros neplăcut se pot incorpora în forme farmaceutice orale sau pot fi transformate în esteri.

***Dezavantajele căii orale de administrare  
a medicamentelor:***

- ❑ Latența (debitul acțiunii) este relativ mare și, deci, nu reprezintă o cale pentru urgențele medicale.
- ❑ Biodisponibilitatea este mai mică decât la administrarea parenterală pentru că absorbția depinde de foarte mulți factori și poate fi uneori incompletă și variabilă. De aceea uneori dozele administrate per os sunt cu mult mai mari decât cele injectabile.
- ❑ Biodisponibilitatea este în mod particular influențată negativ de efectele primului pasaj intestinal (biotransformarea de către enzimele peretelui intestinal și bacteriile intestinale) și hepatic (biotransformarea de către sistemele enzimatiche hepatice).
- ❑ Viteza absorbției intestinale este influențată și limitată de timpul de golire a stomacului.
- ❑ Absorbția este dependentă de funcționalitatea tractului gastrointestinal.
- ❑ Este inutilizabilă la bolnavii inconștienți (în comă), cu stare de vomă, în crize convulsive și la sugari.
- ❑ Calea orală nu este utilizabilă pentru substanțele medicamentoase:
  - care nu se absorb digestiv (de exemplu: streptomycină);
  - inactive în mediu acid (de exemplu: penicilina G);
  - inactivate de enzimele proteolitice (medicamente cu structură polipeptidică, așa ca: heparina, insulina, hormonul adrenocorticotrop);
  - inactivate în ficat mai mult de 50-70% prin efectul primului pasaj hepatic (de exemplu: hormonii steroizi).

***Administrarea sublinguală***

Calea sublinguală reprezintă modalitatea optimală de administrare pentru medicamentele cu liposolubilitate mare și active în doze mici. Mucoasa sublinguală este bine vascularizată și drenează sângele în sistemul venos cefalic, iar apoi în vena cavă superioară, ocolind filtrul hepatic și efectul primului pasaj hepatic. Această cale de administrare este frecvent abordată în crizele de angină pectorală,



astm bronșic, hipertensiune arterială paroxistică etc. Pe calea sublinguală pot fi administrate nitroglicerina, izoprenalina, metil-testosteronul, progesteronul, pregnina, aldosteronul, oxitocina, nifedipina.

Pentru administrarea sublinguală sunt caracteristice următoarele avantaje:

- absorbția rapidă și latența scurtă, datorită cărui fapt este considerată o cale de urgență de administrare a medicamentelor;
- evită degradarea medicamentelor sub influența sucurilor digestive;
- ocolește bariera hepatică și, deci, consecințele primului pasaj hepatic.

#### *Administrarea pe cale bucală*

În acest caz medicamentele sunt așezate între gingie și buze sau gingie și peretele interior al obrazului. Calea bucală poate fi utilă pentru acțiune generală sau locală. Pentru acțiunea generală se întrebuițează comprimate bucale cu dizolvare lentă până la 4 ore, iar în scopul acțiunii locale – tablete cu dizolvare până la 1 oră.

#### *Administrarea rectală*

Administrarea rectală a medicamentelor poate avea drept scop obținerea unor efecte locale sau sistemice. Pentru acțiune generală se folosește la copii, la bolnavii inconștienți sau cu vărsături, cu leziuni buco-faringo-esofagiene, la bolnavii cu intoleranță gastrică față de unele medicamente (antipiretice, analgezice, antispasmatice, antiinflamatoare, antivomitivе ș.a.).

Fluxul sanguin rectal este drenat prin vena hemoroidală inferioară și medie în vena cavă inferioară și nu în sistemul portal. Astfel se face că medicamentele administrate pe această cale ocolesc bariera hepatică.

În scopul obținerii efectului local se utilizează antihemoroidale, antiseptice, purgative.

#### *Avantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:*

- ocolirea primului pasaj hepatic și a celui intestinal;
- posibilitatea utilizării la copii, bolnavi cu vărsături, inconștienți.

#### *Dezavantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:*

- absorbția incompletă și inegală;
- apariția eventuală a reflexului de respingere a medicamentului, ceea ce micșorează perioada de retenție a acestuia în rect, adică a timpului de contact. De aceea este necesar ca substanța activă și substanțele auxiliare ale medicamentului să nu fie iritante pentru a asigura o bună toleranță locală.



### 1.3.2. Căile parenterale de administrare

Administrarea prin injectare a medicamentelor poate avea următoarele motivații:

- medicamentul nu se absoarbe convenabil prin alte căi;
- medicamentul este inactivat la nivelul tractului gastrointestinal sau constituie substratul efectului de prima trecere hepatică (în unele cazuri există alternativa administrării sublinguale, rectale sau intranasale);
- necesitatea obținerii unui răspuns rapid;
- imposibilitatea administrării medicamentului pe cale orală;
- asigurarea adaptării la regimul de tratament (pacienți necooperanți, psihopați etc.).

Administrarea prin injectare permite obținerea unor efecte sistemice (calea intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intraperitoneală etc.) sau locale (infiltrații, calea intraarterială, intratecală, intraarticulară).

Căile parenterale (artificiale, prin injectare) pot fi divizate în trei grupe:

*intravasculare*: intravenoasă (i.v.), intraarterială (i.a.), intracardiacă;

*extravasculare*: intramusculară (i.m.), subcutanată (s.c.), intraosoasă;

*intraseroase*: intraperitoneală, intrapleurală, intrapericardiacă, intraarticulară, subarahnoidiană.

Formele farmaceutice injectabile trebuie să fie sterile și apirogene, izotone sau slab hipertone, iar pH 7,4.

***Avantajele căilor parenterale de administrare ale medicamentelor:***

- Manifestarea rapidă a efectului farmacologic.
- Respectarea strictă a dozării.
- Posibilitatea administrării medicamentelor degradate la administrarea pe cale orală.
- Accesibilitatea în cazul bolnavilor inconștienți.

***Dezavantajele căilor parenterale de administrare ale medicamentelor:***

- Obligatorietatea respectării unor standarde: sterilitate, apirogenitate.
- Necesitatea unui personal medical calificat și a instrumentarului (aparaturii speciale).
- Pericolul introducerii infecției.
- Dureri pe locul injectării.

#### ***Calea intravenoasă***

Prin injectare în venele periferice, substanța medicamentoasă este introdusă direct în circulația sistemică, timpul de absorbție reducându-se la zero.

***Administrarea intravenoasă este indicată în următoarele cazuri:***

- a) necesitatea instalării unui răspuns rapid: criză astmatică, criză epileptică, hiper- sau hipotensiune arterială; aritmii care periclitează viața;
- b) introducerea substituenților de sânge în hemoragii acute; antidoturilor în intoxicații; cardi tonicelor în edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută, etc.;
- c) administrarea unor volume mari de soluții, până la 500 ml (în perfuzii, timp de ore).

Injectarea intravenoasă se va face în minim 1 minut, timp în care are loc un circuit complet al sângelui. Administrarea rapidă a soluțiilor poate determina precipitarea substanței medicamentoase, tromboflebită, efecte brutale la nivelul chemo- și baroreceptorilor din glomerusul și sinusul carotidian și reflexe vegetative periculoase.

Pe cale intravenoasă se pot administra exclusiv medicamente hidrosolubile. Se pot injecta preparate iritante pentru țesuturi, soluții iritante ca urmare a pH-ului, ce se abate de la valoarea 7,4, caracteristică pentru sânge și lichidul interstițial, sau/și a unei presiuni osmotice mai mari de 0,9%. Se interzice administrarea substanțelor care produc hemoliză sau precipită proteinele plasmatic.

***Calea intramusculară de administrare a medicamentelor***

Administrarea medicamentelor pe cale intramusculară asigură o dozare bine controlată, absorbția însă se caracterizează printr-o largă variabilitate. Această cale este indicată pentru obținerea efectelor generale și administrarea preparatelor farmaceutice cu efect retard (de exemplu, procain- și benzatinpenicilina).

Absorbția la injectarea intramusculară este mai rapidă și mai puțin dureroasă comparativ cu cea subcutanată. Intramuscular se permite administrarea substanțelor lipo- și hidrosolubile și se interzice administrarea celor iritante pentru țesuturi.

Pentru injectarea intramusculară sunt admise următoarele forme farmaceutice: soluții și suspensii apoase, uleioase sau dizolvate în alți solvenți miscibili sau nemiscibili cu mediul interstițial. Soluțiile trebuie să fie izotone sau ușor hipertone și cu pH-ul ~ 7,4, iar volumul lor nu trebuie să depășească 20 ml.

Administrarea intramusculară a medicamentelor poate genera următoarele complicații: indurație locală, durere persistentă, eritem, abcese.

***Calea subcutanată de administrare a medicamentelor***

Subcutanat se injectează forme farmaceutice specifice:

- soluții apoase izotone cu pH=7,4 în volum de 0,5-2 ml. Se pot administra și volume mari (100-1000 ml) sub formă de perfuzii, timp de 1 oră;
- suspensii foarte fine de substanțe greu solubile ce se dizolvă lent (protamin Zn – insulină);

- implante subcutanate de formă plată sau sferică. Implantul plat are o absorbție mai rapidă decât cel sferic;
- micropompe osmotice reîncarcabile (micropompe cu insulină);

Calea subcutanată poate fi folosită și pentru nutriția parenterală și prevenirea deshidratării organismului. Este contraindicată administrarea subcutanată a substanțelor iritante pentru țesuturi.

Caracteristica comparativă a căilor intravenoasă, intramusculară și subcutanată de administrare a medicamentelor este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

**Caracteristica unor căi parenterale de administrare a medicamentelor**

(După B. M. Виноградов și coaut., 1972)

Indicii	Calea de administrare a medicamentului		
	Subcutanată	Intramusculară	Intravenoasă
Latența efectului	Pentru majoritatea medicamentelor hidrosolubile 10-15min		Maximal scurtă. Instantaneu
Durata acțiunii	Mai mică comparativ cu calea orală		Mai mică în raport cu căile subcutanată și intramusculară
Gradul acțiunii	În mediu de 2-3 ori mai mare decât pe calea orală în aceeași doză		În mediu de 5-10 ori mai mare comparativ cu administrarea orală
Sterilitatea preparatului	Obligatorie		Strict obligatorie
Solvenți	Apa, rareori uleurile neutre		Exclusiv apa; în cazuri excepționale – ultra-emulsii oficinale
Solubilitatea medicamentului	Obligatorie	Parțială. Pot fi injectate suspensii apoase, uleioase	Strict obligatorie
Lipsa de proprietăți iritante	Obligatorie (e posibilă necroza țesuturilor)	Obligatorie	E de dorit; uneori se administrează substanțe sau soluții iritante. După injectarea lor se "spală" vena cu ser fiziologic cald
Tonicitatea soluției (izoosmoticitatea)	Obligatorie; soluțiile marcat izo- sau hipertonică provoacă necroza țesuturilor		Nu este obligatorie în administrarea volumelor mici de soluții (până la 20-40 ml)

### ***Calea intraarterială de administrare a medicamentelor***

Administrarea intraarterială permite obținerea unei concentrații mai mari de medicament la nivelul organului vizat, comparativ cu administrarea intravenoasă. În practică, intraarterial se administrează și substanțele utilizate în diagnosticul radiologic.

Principalul domeniu de aplicare a acestui mod de administrare a medicamentelor este chemoterapia cancerului. Pe această cale se asigură, pe de o parte, mărirea concentrației de antineoplasic în zona tumorală, iar pe de altă parte, diminuarea concentrației acestuia în circulația sistemică cu reducerea corespunzătoare a efectelor adverse și creșterea indicelui terapeutic.

### ***Calea intraosoasă de administrare a medicamentelor***

Această cale prevede introducerea substanțelor în măduva oaselor scurte sau late (stern, osul iliac, femur). Efectul se instalează foarte rapid și se echivalează cu cel înregistrat la administrarea intravenoasă.

Se întrebuițează numai pentru acțiuni generale a medicamentului, îndeosebi în pediatrie, în situații speciale. Intraosos se pot administra soluții fiziologice, plasmă, sânge.

### ***Căile intraseroase de administrare a medicamentelor***

Seroasele sunt membrane ce căptușesc cavitățile închise ale organismului și învelesc organele abdominale, focarele și articulațiile. Ele sunt formate din două foițe între care există un spațiu capilar ce conține plasmă transsudată.

Căile intraseroase prevăd introducerea medicamentelor intraperitoneal (în peritoneu), intrapleural (în pleură), intrapericardiac (în pericard) și intraarticular (în capsula articulației).

Substanțele medicamentoase administrate intraperitoneal se absorb în volum deplin. Spre deosebire de cele injectate în cavitățile pleurală, pericardică și la nivelul articulațiilor, căile seroase sunt destinate, de regulă, tratamentului local.

Această cale de administrare a medicamentelor este rar utilizată din cauza durerilor provocate de injecție, riscului mare de introducere a infecției și de formare a aderențelor.

### ***Calea intrarahidiană (intratecală) de administrare a medicamentelor***

Substanțele medicamentoase se injectează în lichidul cefalorahidian introducând acul printre vertebrele lombare L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>. Intratecal se administrează anestezice locale în vederea obținerii anesteziei spinale; substanțe de contrast pentru diagnostic; citotoxice în caz de leucemie cu implicarea sistemului nervos central; morfina în dureri acute și cronice.

### 1.3.3. Căile externe de administrare (locale) a medicamentelor

Substanțele medicamentoase pot fi aplicate pe mucoasele conjunctivală, nazală, orală, faringiană, rectală, uretrală, vaginală, precum și cutanat. Particularitățile absorbției de pe mucoasele bucale și rectale au fost descrise mai sus (*vezi: Căile orale de administrare a medicamentelor*).

#### *Calea nazală de administrare a medicamentelor*

Administrarea nazală a medicamentelor permite obținerea unor efecte locale, iar în anumite situații poate fi abordată și în ideea obținerii unor efecte sistemice, deoarece mucoasa nazală este mai permeabilă decât cea intestinală. În scopul manifestării efectului topic, calea nazală este utilă în rinite, inflamații, infecții locale, aplicându-se decongestive: camforul, uleiuri volatile, mentol ș.a.

Pentru obținerea acțiunii generale, se pot folosi intranasal gel de propranolol, concentrația plasmatică a preparatului în acest caz este aproape identică cu cea obținută la administrarea intravenoasă și superioară celei rezultate după administrarea orală; pulbere de hipofiză posterioară (adiurecrin) în caz de diabet insipid; nitroglicerina în vederea reducerii creșterii valorilor presiunii sanguine cu insuficiență ventriculară stângă sau ischemie miocardică acută la efectuarea laringoscopiei și intubației traheale.

*Administrării nazale se pretează următoarele forme farmaceutice:*

- Soluții apoase (izo- și hipertone) și uleioase, administrate sub formă de instilații, badijonaj, spălături, spray-uri și inhalații (în cazul substanțelor volatile).
- Pulberi, administrate prin prizare.

#### *Calea inhalatorie (pulmonară) de administrare a medicamentelor*

Absorbția medicamentelor la nivelul pulmonar prezintă o eficiență remarcabilă datorită suprafeței mari de interacțiune, permeabilității crescute a epiteliului alveolar și irigației sanguine intense. În astfel de condiții se realizează un schimb bisensual rapid între aerul alveolar și sânge.

Administrarea pe cale inhalatorie a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale și, mai rar, a celor sistemice.

*Pentru acțiune generală se pot inhala:*

- anestezice generale gazoase sau volatile (protoxidul de azot, halotan, ciclopropan, metoxiluran etc.);
- vaccinuri.

*Pentru acțiune locală se pot inhala:*

- bronhodilatatoare (salbutamol, aminofilină), administrate în astm bronșic;
- expectorante din grupa mucoliticilor (acetilcisteină, bromhexină, ambroxol etc.);
- antiseptice și antibiotice administrate în bronșite, inflamații, infecții locale.

Pentru administrare pe cale inhalatorie sunt adecvate următoarele forme farmaceutice:

- gaze și lichide volatile administrate în anesteziologie cu ajutorul unei aparaturi speciale;
- soluții apoase sau pulberi inhalate sub formă de aerosoli, administrate cu aparate speciale (nebulizatoare sau inhalatoare). Se disting două tipuri de inhalatoare: a) dozatoare presurizate în care se menține o anumită presiune în elementele ermetic închise ale unui sistem; b) dozatoare cu pulbere uscată.

Aerosolii asigură o dispersie fină de particule lichide sau solide în aer sau în alt gaz inert. Penetrarea particulelor aerosolului în tractul respirator depinde de mărimea particulelor acestuia. Astfel, particulele cu un diametru mai mare de 10 mm sunt reținute în tractul respirator superior, cele cu un diametru de 2-10 mm ajung la nivelul bronhiilor mici și bronhioloanelor, iar cele cu un diametru sub 2 mm pătrund în alveole.

Inhalatoriu se administrează aerosoli de diverse tipuri: *lichide, gazoase, solide* (pulberi). Circa 80% din cantitatea de aerosol ajunge în urma deglutiției în stomac, fiind absorbită la acest nivel, fapt ce poate determina apariția efectelor sistemice.

### ***Calea conjunctivală de administrare a medicamentelor***

Administrarea conjunctivală a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale în mioză, midriază, reducerea presiunii intraoculare, efect decongestionant, antiinflamator, antimicrobian.

Forme farmaceutice specifice căii oculare de administrare

**1. Soluții apoase, soluții și suspensii uleioase.** Soluțiile oftalmice trebuie să îndeplinească un șir de exigențe:

- sunt preferabile soluțiile izotone;
- soluțiile hipertone sunt acceptabile, fiind relativ bine tolerate, deși nu modifică favorabil permeabilitatea corneană;
- soluțiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar nu sunt bine tolerate, provocând ulcerații corneene;
- pH-ul preferabil este 7,4-8,0. Nu sunt iritante soluțiile cu pH = 7,4 - 9,6.

Un neajuns al instilațiilor oculare este pierderea unei cantități de medicament prin drenaj. Pierderea este proporțională cu volumul de lichid instilat. Uzual, ochiul uman reține aproximativ 1 ml de lichid în timp ce pipetele utilizate pentru instilarea preparatelor oftalmice livrează picături într-un volum 50-75 ml. Crescând concentrația soluțiilor oftalmice și reducând volumul picăturilor până la 5-10 ml, se asigură sporirea eficienței terapeutice și reducerea efectelor adverse ale acestora.

**2. Unguente oftalmice cu temperatura de topire în jur de 33°C.** Ele prelungește timpul de contact al mucoasei cu medicamentul până la 24 ore.

**3. Forme farmaceutice moderne.** Este vorba de sistemele terapeutice oftalmice (STO) cu eliberare programată prelungită. De exemplu, sistemul adeziv "Ocuseri" cu pilocarpin este un rezervor între două membrane ce controlează difuzia substanțelor active timp de mai multe zile.

**4. Implantate terapeutice solubile (ITS).** Drept exemplu poate servi lacrisertul care conține lacrimi artificiale și este utilizat în deficitul lacrimal din boala ochiului sec.

#### **5. Lentile simple hidrofile.**

De menționat că administrarea locală a medicamentelor permite obținerea unor concentrații intraoculare superioare celor rezultate din administrarea generală. Un studiu experimental cu cloramfenicol a arătat că administrarea acestuia sub formă de unguent de 1% determină o concentrație a acestuia în umoarea apoasă de 20 mg/ml, în timp ce doza intravenoasă de 100 mg/kg realizează o concentrație numai de 2 mg/ml. Pe lângă efecte locale, în anumite circumstanțe pot apărea și efecte sistemice ca urmare a drenării medicamentelor prin canalul lacrimonazal în cavitatea nazală și ulterior, în tractul digestiv. Astfel, au fost semnalate cazuri de anemie aplastică la pacienții tratați cu cloramfenicol în soluție sau unguent oftalmic. Administrarea oculară a fenilefrinei poate determina creșteri însemnate ale presiunii sanguine.

### ***Calea cutanată de administrare a medicamentelor***

Tegumentul este alcătuit din trei straturi distincte: epidermul, dermul și țesutul adipos subcutanat. *Epidermul* este o structură nevascularizată, polistratificată. Componenta superioară a acesteia, stratul cornos, alcătuit din celule cheratinizate și impregnate cu sebum, constituie principalul obstacol în calea pătrunderii structurilor chimice hidrofile. *Dermul* este o zonă intens vascularizată de aceea la nivelul lui substanțele au șansa de a pătrunde în circulația sistemică.

Caracteristicile generale ale unei bariere lipidice face ca tegumentele să se opună pasajului moleculelor ionizate. Pierderea integrității tegumentare cu deranjarea stratului epidermic (psoriazis, micoze) sau dispariția lui (arsuri, leziuni, ulcerații) determină amplificarea ratei absorbției moleculelor, inclusiv a celor



ionizate. Substanțele neutre și cu liposolubilitate marcată au șansa de a penetra tegumentele și de a genera efecte sistemice, terapeutice sau toxice.

Pielea, fiind o membrană biologică lipidică, este permeabilă pentru gaze, substanțele volatile (solvenți organici, salicilatul de metil), substanțele organice liposolubile cu greutate moleculară mică (compuși fosfoorganici etc.).

Calea cutanată este utilizată pentru acțiune:

**1. Locală**, în afecțiuni dermatologice (medicamente antipruriginoase, antiinflamatoare, antimicrobiene, antifungice, cheratoplastice și cheratolitice).

**2. Reflexă**, cu efecte generale benefice (salicilatul de metil, sinapismele etc.).

**3. Generală**, în formele moderne TTS (dispozitive terapeutice transdermale), cu eliberare programată și prelungită a substanței active.

Pentru aplicare topică cutanată sunt recomandate următoarele forme farmaceutice: *soluții apoase și uleioase, emulsii, unguente, creme, geluri, emplastre, cataplasme*.

Forme farmaceutice moderne sunt dispozitivele terapeutice transdermice (TTS), care prezintă un rezervor foarte mic cu substanță activă adeziv, care poate fi aplicat pe piele la nivelul brațului, precordial, după ureche etc. Substanța activă este cedată dozat printr-o membrană semipermeabilă TTS conțin substanțe active cu coeficient de partaj lipide-apă favorabil. De exemplu: TTS cu nitroglicerină (antianginos), clonidină (antihipertensiv), scopolamină (antiemetic).

Modul de administrare – badijonări, comprese, frecții, băi. O formă specială de administrare este galvanoionoterapia sau ionoforeza, în care absorbția este favorizată de curentul electric, soluția cu ionul activ fiind plasată la electrodul cu același semn.

### *Calea vaginală de administrare a medicamentelor*

Un mare număr de produse farmaceutice sub formă de tablete, unguente, soluții, ovule etc. se administrează pe cale intravaginală în intenția virtuală de a obține diverse efecte locale: antibacteriene, antifungice, antipruriginoase, redresări ale modificărilor morfologice de la nivelul mucoasei vaginale, prevenirea sarcinii.

Posibilitatea absorbției sistemice a medicamentelor de la nivelul mucoasei vaginale este acceptată. Deocamdată dispunem de puține informații cu privire la posibilitatea administrării medicamentelor pe cale vaginală în scopul obținerii unor efecte sistemice.

#### 1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor

Căile de administrare, particularitățile fizico-chimice ale medicamentelor, caracteristicile formei farmaceutice, precum și starea funcțional-biochimică a organismului determină valoarea biodisponibilității preparatelor farmacologice.

*Biodisponibilitatea* este parametrul farmacocinetic exprimat prin cantitatea de substanță activă și nemodificată eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică, și viteza acestui proces. Din punct de vedere al metodologiei de determinare, se disting două tipuri de biodisponibilitate – absolută și relativă. În cazul administrării intravenoase, biodisponibilitatea este de 100%, deci este absolută. În alte căi de administrare, biodisponibilitatea medicamentelor se situează sub 100%, deci este relativă. Relativitatea biodisponibilității este determinată de particularitățile absorbției parțiale și a eventualității pasajului hepatic a unei fracții din doza administrată.

Metoda de determinare a biodisponibilității relative este expusă în compartimentul “Parametrii farmacocinetici”.

#### 1.5. Transportul și distribuția medicamentelor

Transportul medicamentelor de la nivelul căii de administrare și distribuția lor diverselor structuri morfofuncționale se realizează prin intermediul fluxului sanguin. Odată absorbite, medicamentele se diluează în volumul sanguin total.

Transportarea substanțelor medicamentoase în plasmă se realizează sub diferite forme:

a) legate de proteinele plasmatic; b) liberă, dizolvate în plasmă; c) prin intermediul elementelor figurate.

##### a) Transportarea medicamentelor sub formă legată de proteinele plasmatic

Un număr mare de medicamente se leagă nespecific și reversibil cu albuminele din plasma sanguină. Acestea prezintă afinitate marcată pentru substanțele slab acide și neutre. La transportul unor substanțe medicamentoase participă într-o măsură mai limitată și globulinele.

Gradul de legare a medicamentelor de proteinele plasmatic oscilează în limite mari chiar și în cadrul aceleiași grupe de preparate farmacologice. De exemplu, **legarea digitoxinei de proteinele plasmatic** este de circa 95%, iar a strofantinei – numai de 5%. Capacitatea de conjugare a medicamentelor cu proteinele plasmatic poartă repercusiuni practice, și anume:

1. Medicamentele legate de proteinele plasmatic nu pot difuza în țesuturi și manifestă atât acțiune farmacologică, cât și toxică. Mai mult ca atât, prin legarea de proteine, îndeosebi de globuline, medicamentele pot căpăta și proprietăți antigenice, provocând apariția anticorpilor specifici, care la o administrare repetată a medicamentelor pot genera o reacție alergică.

2. Substanțele medicamentoase legate de proteinele plasmatică în procent mare sunt supuse proceselor de biotransformare și eliminare lentă, durata de acțiune fiind mare. De exemplu, digitoxina (forma legată = 95%) se elimină în totalitate în 1-3 săptămâni, iar strofantina (forma legată = 5%) – în 1-3 zile.

3. Medicamentele cu afinitate diferită față de proteinele plasmatică, în cazul administrării lor în asociere, pot manifesta relații competitive pentru legarea cu proteinele. Învingătoare ies de regulă proteinele cu o afinitate mai mare. În consecință crește concentrația fracției libere a acestora, precum și intensitatea efectelor farmacologice și toxice.

4. Legarea de proteinele plasmatică este influențată de stările patologice (tabelul 3).

Tabelul 3

**Stările patologice care influențează concentrația albuminelor plasmatică**

Stări patologice care produc:	
hipoalbuminemie	hiperalbuminemie
Arsuri Boli hepatice Boli inflamatorii Fracturi Infecții acute Infarct de miocard Intervenții chirurgicale Malnutriție Neoplasmă Sindrom nefrotic și renal	Afecțiuni ginecologice Mialgii Schizofrenie Tumori benigne

**b) Transportarea medicamentelor sub forma liberă, dizolvate în plasmă**

Substanțele rămase libere în plasmă, difundează din patul sanguin în țesuturi în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de particularitățile țesuturilor. Distribuția medicamentelor în organism este dirijată de afinitatea lor pentru diverși constituenți celulari și de factorii care influențează pasajul prin membranele biologice. Pentru a ajunge la punctul țintă de acțiune, medicamentele trebuie să traverseze două bariere:

- în compartimentul interstițial, prin membrana capilară;
- în compartimentul intracelular, prin membrana celulară.

Distribuția medicamentelor în țesuturi și organe poate fi uniformă și neuniformă. *Distribuția uniformă* reprezintă difuziunea proporțională a medicamentelor în toate țesuturile. Astfel penetrează alcoolul, narcoticele. *Distribuția neuniformă* (selectivă) se caracterizează prin acumularea unor produse farmaceutice în anumite

țesuturi într-o concentrație mai mare decât cea sanguină, în funcție de afinitatea lor față de aceste țesuturi. Drept exemplu poate servi acumularea iodului în tiroidă, fierului în țesutul reticulohistocitar, calciului și fosforului în oase, glicozidelor cardiace în cord, acrichinei și vitaminei B<sub>12</sub> în ficat.

#### **c) Transportarea medicamentelor prin intermediul elementelor figurate**

Transportul preparatelor farmaceutice pe această cale este limitat, în acest proces fiind implicate eritrocitele. Pasajul substanțelor medicamentoase prin membrana eritrocitară depinde de gradul de liposolubilitate al acestora.

### **1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive**

Problema interacțiunii medicamentelor cu alimentele rămâne în permanentă actualitate întrucât administrarea substanțelor medicamentoase fără a ține cont de timpul mesei (pe nemâncate sau după mese) poate genera diverse reacții adverse, diminuând sau înlăturând efectul curativ.

Farmaciștii și medicii practicieni trebuie să cunoască, pe de o parte, modificările suportate de preparatele medicamentoase administrate oral la interacțiunea cu alimentele propriu-zise, cu sucurile și procesele digestive, iar, pe de altă parte, rolul componentelor alimentelor în asigurarea absorbției preparatelor farmacologice în sânge.

Interferența medicamentelor la administrarea lor orală cu diverse ingrediente ale alimentelor poate exercita influență marcată asupra manifestării efectului farmacologic, de asemenea poate fi cauza apariției complicațiilor farmacoterapiei. În sfârșit, utilizarea îndelungată a medicamentelor (de exemplu, persoanele în vârstă în cazul maladiilor cronice) poate determina dereglarea digestiei, apetitului și asimilării alimentelor.

Sunt posibile următoarele variante ale interferenței medicamentelor cu nutrimentele:

- Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice.
- Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimenților din tractul digestiv.
- Influența alimentelor și compușilor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor.

***Influența alimentelor asupra absorbției  
și biodisponibilității preparatelor farmacologice***

Modificarea absorbției preparatelor medicamentoase sub influența alimentelor poate fi condiționată de variațiile secreției gastrice și a pH-ului conținutului gastric, precum și de durata aflării alimentelor în stomac. Mediul acid al stomacului și cel alcalin al intestinului exercită influență asupra stabilității preparatelor și vitezei tranzitului intestinal. Deoarece ponderea absorbției gastrice a medicamentelor este redusă, accelerarea evacuării stomacului va amplifica rata absorbției intestinale a medicamentelor. Deprimarea evacuării gastrice poate fi determinată de dieta bogată în lipide și acizi grași, concentrațiile mari de electroliți și viscozitatea crescută a alimentelor ingerate.

Absorbția medicamentelor este influențată și de conținutul calitativ al hranei. Astfel, la utilizarea concomitentă a lactatelor, care de regulă sunt bogate în calciu, și a preparatelor din șirul tetraciclinelor, absorbția ultimelor se reduce considerabil ca urmare a formării complexului cazeinatului de potasiu cu antibioticul. Tetraciclinele se conjugă și cu fierul din componența alimentelor.

Absorbția multor substanțe medicamentoase din tractul digestiv este influențată de următoarele ingrediente ale alimentelor: zahărul, aminoacizii, acizii grași, sterinele, fitosterinele, ionii metalelor etc. Prezența acestor substanțe în hrana consumată scade viteza absorbției barbituricelor, izoniazidului, penicilinelor, rifampicinei, salicilaților, glicozidelor cardiace etc. și sporește absorbția amitriptilinei, anaprilinei, grizeofulvinei, difeninei, carbamazepinei, neodicumarinei, sincumarului. Pentru a exclude interacțiunea medicamentelor cu hrana, în lipsa unor indicații speciale, este recomandată administrarea medicamentelor "pe nemâncate", adică între mese. Excepție fac substanțele medicamentoase care irită mucoasele. Acestea se vor administra după mese sau asociate cu lapte.

***Acțiunea substanțelor medicamentoase  
asupra absorbției nutrimentelor în tractul digestiv***

La administrarea unor medicamente se inhibă din diverse motive absorbția nutrimentelor. Enumerăm principalele dintre ele:

- inhibiția enzimelor digestive din lumenul tubului digestiv și din mucoasa gastrică și intestinală;
- lezarea directă a mucoasei intestinului subțire;
- legarea și precipitarea de către medicamente a componentelor alimentelor;
- modificarea proprietăților fizico-chimice ale nutrimentelor.

Influență marcată asupra absorbției nutrimenților exercită următoarele grupe farmacologice:

1. Cel mai frecvent este dereglată absorbția vitaminelor. În acest aspect pe prim plan se plasează chimioterapicele. Spre exemplu: antibioticele, anticoagulantele, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele perorale, antidiabeticele orale, nicotina, acidul acetilsalicilic ș.a., inhibă absorbția vitaminelor hidro- și liposolubile.

2. Antiacidele (hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, carbonații de magneziu și calciu) dereglează absorbția aminoacizilor, glucozei, vitaminelor grupelor A și B, unor substanțe minerale, fosfaților alimentari. Astfel, la administrarea îndelungată a hidroxidului de aluminiu, almagelului se dezvoltă hipofosfatemia, se dereglează structura țesutului osos, se inhibă hematopoieza. Adsorbantele (cărbunele activat, amidonul, caolina) dereglează absorbția proteinelor, glucidelor, vitaminelor, alcaloizilor, substanțelor minerale.

3. Purgativele micșorează absorbția tuturor nutrimenților și vitaminelor, accelerând viteza tranzitului intestinal. Utilizarea îndelungată a purgativelor poate provoca hipokaliemie, hipocalciemie, alcaloze și hipoproteinemie. Acțiune inhibantă mai puternică manifestă purgativele saline (sulfatul de sodiu și sulfatul de magneziu). Ele cresc presiunea osmotică în lumenul intestinului reținând atât absorbția apei, cât și eliminarea ei din țesuturi în tubul digestiv.

4. Colinomimeticele și anticolinesterazicele (aceclidina, prozerina, oxazilul) și beta-adrenoblocantele (anaprilina, atenololul, talinololul) stimulează secreția glandelor mucoasei tubului digestiv și măresc activitatea motorie a intestinului, ceea ce contribuie la micșorarea absorbției nutrimenților și grăbirea evacuării lor din organism. Colinoblocantele (atropina, platifilina, pahicarpina, pirilenul) și beta-adrenomimeticele (salbutamolul, fenoterolul), dimpotrivă, inhibă peristaltismul intestinal, mărirind astfel durata de contact a bolului alimentar cu mucoasa, contribuind la mărirea absorbției nutrimenților.

5. Tranchilizantele (diazepamul, grandaxina) dereglează absorbția acidului folic, vitaminei B<sub>12</sub>, acidului glutamic, sărurilor de magneziu, de calciu și de cupru.

#### ***Influența alimentelor și a componentelor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor***

Unele alimente conțin substanțe farmacologic active care pot influența farmacodinamia medicamentelor utilizate concomitent. De exemplu, brânzeturile, ficatul de pasăre, scrumbia marinată și afumată, drojdiile, berea, vinurile (risling, heres) conțin tiramina, care manifestă efect vasoconstrictor și este predecesorul aminelor biogene active (serotonina). Administrarea inhibitorilor

monoaminoxidazei (nialamid, iprazid) după consumarea unora din produsele enumerate conduce la potențarea efectului vasoconstrictor și hipertensiv până la instalarea puseului hipertensiv.

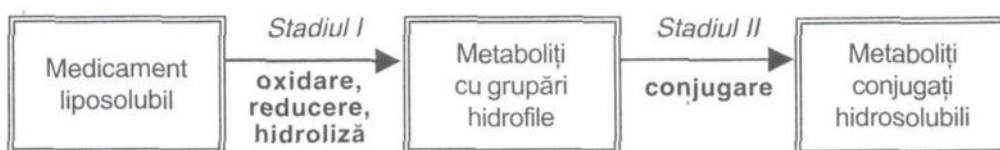
Unele legume (varza, salata, ridichea) conțin progvatrină, substanță biologic activă, cu acțiune antitiroidiană. Utilizarea asociată a acestor legume cu preparatele care atenuiază funcția glandei tiroide (mercazolilul, diiodtironina) sporesc efectul terapeutic al acestora. Castraveții, dovleceii, pătrunjelul conțin în cantități mari ascorbatoxidază, care catalizează reacția de oxidare a acidului ascorbic (vitamina C). Peștele conține tiaminază care provoacă scindarea hidrolitică a tiaminei (vitamina B<sub>1</sub>). Produsele alimentare ce conțin sulf (ouă) contribuie la formarea methemoglobinei, micșorând capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul. Folosirea abuzivă a produselor din carne modifică pH-ul urinei accelerând eliminarea din organism a medicamentelor (cu caracter slab acid sau bazic) și reducând astfel efectul lor farmacologic.

Substanțele biologic active din alimente sunt capabile să modifice și procesele biotransformării medicamentelor la nivelul ficatului, atât pe calea inducției cât și a supresiei activității enzimelor de metabolizare a substanțelor medicamentoase.

### 1.7. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea reprezintă etapa farmacocinetică de dezintoxicare specifică a organismului prin care se subînțelege un complex de transformări fizico-chimice și biochimice ale medicamentelor în urma cărora compușii liposolubili sunt convertiți în metaboliți mai polari sau ionizabili, hidrosolubili, ce se elimină ușor prin urină și nu sunt reabsorbiți.

Drept rezultat al metabolizării se modifică și farmacodinamia medicamentelor. Cel mai frecvent are loc inactivarea medicamentelor (dezintoxicarea). În unele cazuri, dimpotrivă, din metabolizare rezultă compuși activi.



Biotransformarea medicamentelor are loc în două etape:

- **etapa I** cuprinde reacții de oxidare, reducere și hidroliză. Pe parcursul acestei etape medicamentele sunt supuse unor transformări chimice, rezultând metaboliți cu grupări funcționale polare de tip hidroxil, carboxil, amină;

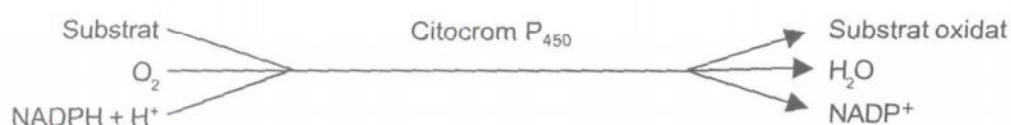
- *etapa a doua* include diverse reacții de conjugare a metaboliților rezultați în prima etapă.

### *Etapa I de biotransformare a medicamentelor*

#### **Oxidarea medicamentelor**

Reacțiile de oxidare pot fi microsomale și nemicrosomale prevalând cele realizate prin implicarea enzimelor microsomale hepatice. În cazul oxidării, substratul medicamentos este supus acțiunii a doi factori principali – NADPH și citocromul P<sub>450</sub>.

Reacția principală decurge după următoarea schemă:



Procesele de oxidare pot fi catalizate și de enzimele nonmicrosomale: monoaminoxidaza, xantinoxidaza, tirozin hidroxilaza și triptofan hidroxilaza.

#### **Reducerea medicamentelor**

Reacțiile de reducere sunt mai puțin frecvente în procesul de biotransformare a medicamentelor. Enzimele, care participă la reducerea medicamentelor, se numesc reductaze. La acestea se referă: aldehydoreductazele, nitroreductazele etc. Prin reducere, aldehidele sunt convertite în alcooli primari (cloralhidrat, triclorețanol), iar cetonele în alcooli secundari (estrona, estradiolul). În urma reducerii cortizonului și prednisolonului se obțin metaboliți activi: hidrocortizonul și prednisolonul. Digoxina este redusă în porțiunea distală a intestinului de către bacteriile anaerobe, rezultând inactivarea sa.

#### **Hidroliza medicamentelor cu formarea de compuși inactivi**

Hidroliza enzimatică reprezintă modalitatea prin care sunt metabolizate medicamentele cu structură esterică sau amidică cu formarea de compuși reactivi. La hidroliza medicamentelor participă esterazele și amidazele. Esterazele sunt prezente în sânge, ficat, rinichi și alte țesuturi.

Pe această cale se pot metaboliza levomicetina, glicozidele ditilina, novocainamida, penicilinele etc. Schematic procesul se prezintă astfel:





### ***Etapa a II-a de biotransformare a medicamentelor***

În cursul acestei etape medicamentele sunt supuse procesului de conjugare cu următorii metaboliți: acid glucuronic, acid acetic, sulfați, grupări metilice. Compușii conjugați devin foarte hidrosolubili. Drept exemplu al unei astfel de reacții poate servi *glucurono-conjugarea*, în care acidul uridin-difosfat glucuronic interacționează cu structurile medicamentoase la nivelul grupelor funcționale OH, SH, NH<sub>2</sub> sau COOH sub acțiunea catalitică a glucuronil-transferazei, enzimă microsomală hepatică.

Glucurono-conjugării sunt supuși următorii compuși endogeni: *bilirubina, hormonii steroizi de toate tipurile, tiroxina, triiodtironina și metaboliții de tip catecol, derivații catecolaminelor.*

Reacțiile *de conjugare prin acetilare* se realizează prin transferarea radicalului acetil-coenzimei A la nivelul atomului de azot al aminelor primare cu formarea legăturii de tip amidic. În aceste reacții participă acetiltransferaza. Acetilarea izoniazidei, hidralazinei, sulfametazinei, acidului paraaminosalicilic se desfășoară la nivel hepatic, în timp ce acizii *p*-aminobenzoic, *p*-aminosalicilic și sulfanilamida sunt acetilați extrahepatic.

*Sulfoconjugarea* constă în transferul radicalului sulfat și necesită prezența sulfotransferazei, prezentă în intestin, ficat, rinichi. Sulfoconjugării pot fi supuse: *morfina, salicilamidul, terbutalina ș.a.*

*Metilarea* este o variantă de conjugare ce constă în transferul radicalului metil din structura adenzilmetioninei cu formarea de derivați de tipul *N*-metil, *O*-metil (metoxi), *S*-metil. Reacția este catalizată de transferaze relativ specifice.

Metilarea aminelor biogene (noradrenalina, adrenalina, histamina, serotonina) modifică considerabil activitatea lor farmacologică. Metilării sunt supuși de asemenea compușii de tip piridinic (nicotina, acidul nicotinic și derivații lui).

### **Modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase**

Substanțele medicamentoase, precum și alți compuși chimici, pătrunzând în organism, influențează, de regulă, activitatea enzimelor participante la metabolizarea xenobioticelor. În consecință, este posibilă sporirea activității acestor enzime, sau dimpotrivă, inhibiția acestora.

### **Inducția enzimelor de metabolizare a medicamentelor**

Substanțele, care sporesc activitatea enzimelor de metabolizare a medicamentelor, se numesc *inductori*. În prezent se cunosc peste două sute de astfel de substanțe. Utilizarea preparatelor farmacologice în asociere cu inductorii accelerează, de regulă, inactivarea medicamentelor sau a produșilor lor de metabolizare, reducând durata acțiunilor, efectul farmacologic și toxicitatea.

Un număr mare de medicamente din diferite grupe farmacodinamice produc inducție enzimatică. Exemple de astfel de medicamente sunt prezentate în tabelul 4.

Ca urmare a inducției, medicamentele se inactivează mai rapid, efectul lor scade, durata acțiunii se micșorează, dacă inductorul se administrează cronic. Inducția enzimelor este un proces reversibil, inductorii însuși pot provoca fenomenul rebound.

Tabelul 4

**Inductorii enzimatici și medicamentele metabolizate accentuat**

Medicament-inductor enzimatic	Medicamente metabolizate accentuat de către agentul inductor enzimatic
Carbamazepină	Fenitoină, warfarină
Cloralhidrat	Dicumarol
Alcoolism cronic	Alcool etilic, fenazonă, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, meprobamat, tolbutamidă, warfarină
Glutetimida	Glutetimidă, noramidopirină, warfarină
Griseofulvină	Warfarină
Meprobamat	Meprobamat
Fenazonă	Dihidrocortizon, warfarină
Fenobarbital	Acetanilidă, amidopirină, chinină, cloramfenicol, clorpromazină, codeină, desipramină, dexametazonă, dicumarol, digitoxin, estradiol, etanol, fenilbutazonă, fenitoină, griseofulvină, hexobarbital, meprobamat, noramidopirină, nortriptilină, pentobarbital, prednison, stricnină, testosteron, tiroxină, warfarină
Fenilbutazonă	Amidopirină, digitoxină, dihidrocortizon, fenilbutazonă
Fenitoină	Dexametazonă, dicumarol, digitoxină, dihidrocortizon, fenobarbital, tiroxină
Rifampicină	Dicumarol, estrogeni, warfarină

**Inhibiția (supresia) biotransformării medicamentelor**

Sunt cunoscute un număr mare de substanțe medicamentoase capabile să reducă sau să inhibe activitatea enzimelor metabolizante ale compușilor chimici, inclusiv ale medicamentelor (vezi tabelul 5, p. 35). Astfel de substanțe se numesc *inhibitori* sau *supresori*. Ele măresc durata acțiunii și toxicitatea medicamentelor.

Sunt deosebit de periculoase asocierile anticoagulantelor cumarinice sau sulfamidelor hipoglicemiante cu medicamente inhibitori enzimatici. În acest caz pot apărea accidente hemoragice sau, respectiv, hipoglicemie, până la comă hipoglicemică.

Tabelul 5

**Inhibiția biotransformării medicamentelor la administrarea lor concomitentă cu alte preparate**

Substanțele care inhibă metabolismul altor compuși	Substanțele, metabolismul cărora este inhibat
Nialamid Amitriptilină	Dopamină Tiramină Serotonină Noradrenalină Digoxină
Alopurinol	Ciclofosfamid Uricozurice (probenecid)
Butadion	Butamid, Difenină
Aminazină	Difenină
Levomisetină	Butamid, Difenină
Disulfiram	Etanol Anticoagulante cumarinice (warfarină) Fenitoină Benzodiazepină
Izoniazidă	Sulfamide hipoglicemizante (tolbutamid)
Cimetidină	Anticoagulante cumarinice (warfarină) Teofilină Lidocaină Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid)
Anticoagulante cumarinice	Sulfamide hipoglicemizante Fenitoină

Generalizând cele spuse despre modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase, putem spune că:

- consecințele inducției enzimice sunt corelate cu particularitățile medicamentelor supuse biotransformării. Dacă metaboliții rezultați sunt inactivi, inductorii enzimatici determină reducerea potenței și duratei activității farmacodinamice, efectele farmacodinamice se susțin sau se intensifică prin convertirea medicamentului în metaboliți activi. În cazul promedicamentelor, inducția enzimatică accelerează transformarea acestora în metaboliți activi. În alte situații, inducția enzimatică poate facilita apariția și intensificarea efectelor toxice;
- spre deosebire de inducția enzimatică, care, în linii generale nu periclitează uzual funcțiile vitale, inhibiția enzimatică prin acumularea medicamentelor până la concentrații toxice poate determina efecte adverse de o gravitate extremă.

### 1.8. Epurarea medicamentelor din organism

Prin epurare se subînțelege procesul sumar al biotransformării și excreției (eliminării) substanțelor medicamentoase din organism. Întrucât procesele biotransformării medicamentelor au fost deja expuse, în continuare ne vom referi la etapa eliminării lor din organism.

Medicamentele se pot elimina pe mai multe căi simultan: renală, digestivă, respiratorie, cutanată, prin secreții (lacrimi, salivă, secreție biliară, secreție lactică).

#### Excreția renală

Rinichii sunt implicați în eliminarea tuturor medicamentelor și metaboliților lor. Excreția renală a medicamentelor este un fenomen complex care implică cel puțin unul din procesele formării urinei: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și retorsorbția tubulară.

*Filtrarea glomerulară* se realizează prin pereții capilarelor din glomerulul Malpighi situat în capsula Bowman. În urina primară pot pătrunde substanțele hidrosolubile neutre, moleculele liposolubile, precum și substanțele lipo- și hidrosolubile neconjugate. Din cei 180 de litri de ultrafiltrat glomerular formați în 24 ore, doar 1,5 litri reprezintă cantitatea de urină finală. Adică, rolul filtrării glomerulare în eliminarea substanțelor medicamentoase din organism este minor.

*Secreția tubulară* este un proces de transport activ desfășurat la nivelul tubului contort proximal, cu implicarea unor echipamente transportatoare specializate. Prin secreția tubulară medicamentele difuzează din capilarele sanguine în lumenul tubular împotriva gradientului de concentrație. Prin intermediul acestui mecanism, din organism sunt eliminate penicilinele, salicilații, unele diuretice, precum și metaboliții lor conjugați cu acidul glucuronic, sulfuronic, acetic, glicina etc. Deși, secreția tubulară reprezintă cel mai rapid mecanism de evacuare a medicamentelor din organism, ponderea ei în excreția renală sumară cedează celei exercitate la nivelul retorsorbției tubulare.

*Retorsorbția tubulară.* Medicamentele care nu au fost evacuate din organism în primele două etape (filtrarea glomerulară și secreția tubulară), sunt supuse procesului de reabsorbție la nivelul segmentelor distale ale nefronului. În consecință, o mare parte din aceste medicamente sunt reabsorbite în sânge. Retorsorbției tubulare sunt supuse, de regulă, moleculele lipotrope nedisociate. Reabsorbția depinde de pH-ul fluidului intratubular și de constanta de disociere. Valoarea pH-ului în tubul contort proximal este aproximativ egală cu cea a plasmiei (pH ≈ 7,4). La nivelul tubului distal, pH-ul fluidului intratubular variază între 4,5 și 8,0 cu o medie de 6,3. La pH-ul fiziologic acid al urinei, substanțele bazice disociază și se reabsorb neînsemnat, iar substanțele acide disociază slab și se reabsorb în volum deplin. Așadar, este posibilă dirijarea procesului de excreție a preparatelor în vederea optimizării farmacodinamicii și combaterii intoxicației acute cu medicamente. Spre exemplu, alcalinizând intenționat fluidul intratubular cu bicarbonat de sodiu sau alți compuși bazici, accelerăm considerabil viteza de

eliminarea renală a substanțelor slab acide. De menționat, că eliminarea substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor cu urina este diminuată în caz de insuficiență renală.

### Eliminarea digestivă

Pe cale digestivă sunt eliminate substanțele medicamentoase (vezi tabelul 6) care fiind administrate oral nu se absorb la nivel gastrointestinal (carbonatul de calciu, compușii magneziului, aluminiului, antibioticele din clasa aminoglicozidelor, sulfamidele neabsorbabile, chelații tetraciclinei etc.).

Prin intermediul secreției biliare medicamentele ajung în lumenul intestinal. La acest nivel funcționează trei tipuri de transport, specifice pentru anioni, cationi și molecule neionizate. Sistemele biliare de transport pentru anioni și cationi sunt similare cu cele de la nivelul tubului contort proximal. Prin implicarea acestora, concentrațiile medicamentelor realizate la nivelul căilor biliare pot depăși concentrațiile plasmatiche. Unele medicamente ajunse prin procesul de secreție biliară în intestin, se reabsorb la acest nivel și intră în circuitul enterohepatic. Acest circuit persistă până când biotransformările și excreția renală sau digestivă realizează eliminarea totală a medicamentelor.

Tabelul 6

### Medicamente eliminate prin secreție biliară

Nr. d/o	Denumirea medicamentului	Nr. d/o	Denumirea medicamentului
1	Amitriptilina		
2	Ampicilina	15	Indometacinul
3	Carbamazepina	16	Morfina
4	Carbenoxolona	17	Muscarincolinolitice cuaternare
5	Cloramfenicolul	18	Nortriptilina
6	Cromoglicatul disodic	19	Ouabaina
7	Daspona	20	Pesticide (clordecona)
8	Digitoxina	21	Rifampicina
9	Digoxinul	22	Steroizi
10	Eritromicina	23	Rulabromftaleina
11	Estradiolul	24	Rulindacul
12	Fenilbutazona	25	Tetraciclina
13	Fenobarbitalul	26	Warfarina
14	Fenotiazina		

### Excreția salivară

Unele medicamente sunt excretate activ în salivă. Deoarece pH-ul salivei (6,5) este mai mic decât al plasmăi (7,4), raportul concentrației salivă / plasmă este subunitar pentru acizii slabi și supraunitar pentru bazele slabe. Eliminarea salivară a medicamentelor prezintă o importanță practică redusă, excepție prezentând anumite situații concrete. De exemplu, eficiența terapeutică a rifampicinei în infecțiile nazofaringiene cu meningococ se poate explica prin realizarea unor concentrații salivare eficiente ale acestui antibiotic.

### Excreția cu laptele matern

Multe din medicamentele prezente în sângele matern sunt depistate și în lapte. Transferul lor din sânge în lapte se realizează în funcție de pH. Întrucât laptele este în general mai acid decât plasma, bazele slabe tind să se concentreze aici într-o măsură mai mare decât acizii slabi. Observările au arătat, că multe din medicamentele eliminate prin secreția lactată pot prezenta risc pentru sugari, de exemplu, penicilina induce hipersensibilitate la copii, iar acidul nalidixic și sulfonamidele determină anemie hemolitică. În același timp, trecerea medicamentelor în laptele matern poate fi folosită cu scopul tratamentului unor afecțiuni ale glandelor mamare.

### Eliminare pe cale respiratorie

Prin pulmoni se elimină substanțele volatile, administrate sub formă de vapori sau gaze (eterul, protoxidul de azot, fluorotanul), iar uneori și în stare lichidă (etanolul). Eliminarea pe cale respiratorie poate fi intensificată prin mărirea ventilației pulmonare. Ultima are întrebuințare în chirurgie atunci când trebuie redus timpul de revenire a bolnavului din starea de anestezie generală.

## 1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism

Procesele de transformare a substanțelor medicamentoase în organism (soarta medicamentelor) sunt caracterizate cantitativ printr-un șir de parametri farmacocinetici. În continuare ne vom referi la principalii dintre ei: biodisponibilitatea după administrarea orală, volumul aparent de distribuție, coeficientul distribuției, clearance-ul, timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică.

**Biodisponibilitatea (BD)** prezintă raportul dintre cantitatea de medicament absorbită în sânge în formă neschimbată din doza administrată într-o anumită formă farmaceutică și viteza de absorbție.

Valorile mici ale biodisponibilității indică o absorbție incompletă, care poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanței, tranzitul intestinal accelerat, precum și inactivarea acesteea la trecerea prin ficat.

Biodisponibilitatea se determină în procente (BD%) după următoarele formule matematice (L. F. Holodov și al., 1985; V. Stroescu, 2001).

$$Bd\% = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \times 100 \quad \text{sau} \quad F = \frac{C_{po}}{C_{piv}}, \text{ unde}$$

- $C_{po}$  – concentrația plasmatică a medicamentului după administrarea orală;
- $C_{piv}$  – concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a aceleiași doze de medicament;
- $F$  – fracția din cantitatea de medicament utilizată oral ajunsă în sânge.

Valoarea biodisponibilității poate fi determinată și după aria de sub curba concentrației ( $ASC$ ) în funcție de timp:

$$Bd\% = \frac{ASC_o}{ASC_{iv}} \times 100, \text{ unde}$$

$ASC_o$  – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare orală;

$ASC_{iv}$  – aria de sub curba concentrației la administrare intravenoasă.

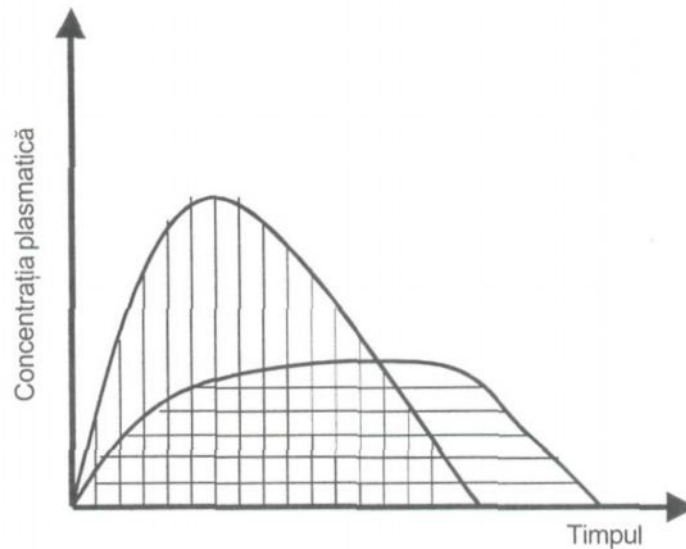


Fig. 3. Model de determinare a ariei de sub curba concentrației ( $ASC$ ).

**Volumul aparent de distribuție ( $V_d$ )** prezintă volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul după distribuția sa în organism. Se calculează după formula:

$$V_d = \frac{D}{C_o}, \text{ unde}$$

$D$  – cantitatea de medicament administrată, în mg;

$C_o$  – concentrația plasmatică inițială a medicamentului, în mg/l.

Valoarea  $V_d$  de circa 3 litri, indică că distribuția medicamentului s-a produs în lichidul vascular. Valorile  $V_d$  în jur de 12 l desemnează distribuția extracelulară a medicamentului, iar cele apropiate de 41 l – repartizarea preparatului în toate spațiile hidrice din organism.

**Coefficientul de distribuție ( $K_d$ )** reflectă capacitatea medicamentului de a se acumula în țesut. Se calculează după formula:

$$K_d = \frac{C_t}{C_p}, \text{ unde}$$

$C_t$  – concentrația preparatului într-un țesut oarecare;

$C_p$  – concentrația preparatului în sânge.

**Clearance-ul medicamentelor** desemnează viteza de epurare în raport cu concentrația produsului farmaceutic în lichide biologice. Se disting câteva tipuri de clearance. În continuare expunem două dintre ele:

1. *Clearance-ul plasmatic total* ( $CL_p$ )<sub>L</sub> caracterizează activitatea sumară a tuturor mecanismelor de epurare a plasmii sanguine de către preparatul dat calculată după formula:

$$CL_p = K_e \cdot V_d, \text{ unde}$$

$K_e$  – constanta de epurare (proprie medicamentului);

$V_d$  – volumul aparent de distribuție.

2. *Clearance-ul renal* ( $CL_r$ ) este determinat de relația:

$$CL_{r(ml/min)} = U \cdot V/P, \text{ unde}$$

$U$  – concentrația medicamentului / ml urină;

$V$  – volumul urinar / min;

$P$  – concentrația medicamentului / ml plasma.

În cazul compușilor ultrafiltrați glomerular, nesupuși secreției și reabsorbției ulterioare (creatinina, inulina), valoarea  $CL_r$  echivalează cu rata filtrării glomerulare (125-130ml/min). Cunoașterea *Clearance-ului* este importantă în cazul insuficienței organului de eliminare, deoarece permite estimarea riscului de acumulare a medicamentului administrat.

**Timpul de înjumătățire** sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convențional prin  $t_{1/2}$ , este timpul eliminării din organism a unei jumătăți din doza administrată și absorbită, și care corespunde timpului de reducere de două ori a concentrației plasmatice a preparatului. Cunoașterea timpului de înjumătățire este importantă pentru stabilirea dozelor de administrare și a intervalelor dintre ele; determinarea timpului în care concentrația preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade până la zero; constatarea instalării unei concentrații constante a preparatului în sânge la administrarea repetată a acestuia. Valoarea timpului de înjumătățire depinde de volumul de distribuție, clearance-ul plasmatic și particularitățile maladiei supuse tratamentului.