

Capitolul II. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Farmacodinamia reprezintă fundamentul cunoștințelor în domeniul farmacologiei. Ea descrie modul de acțiune a medicamentelor asupra organismului, efectele lor terapeutice și secundare, precum și posibilitatea utilizării lor cu scop profilactic și curativ.

2.1. Posologie

Doza este cantitatea de medicament administrată cu un scop anume sau care a pătruns ocazional în organism. Se exprimă în unități metrice (gram, decigram, centigram, miligram, microgram etc.), unități de volum (mililitri, picături) și unități convenționale biologice de acțiune (UA).

Stabilirea dozei se face în funcție de vârstă, greutatea corporală și sexul bolnavului, particularitățile farmacocinetice ale preparatului, natura maladiei, starea de toleranță, dependență, ritmul biologic etc.

M. Nechifor (1989), S. Leucuța (1989), A. Cristea (1998) au propus următoarea clasificare a dozelor:

I. În funcție de efectul terapeutic:

1. *Doza terapeutică minimă* – cantitatea minimă de medicament care provoacă efect terapeutic minim;
2. *Doza terapeutică maximă* – cantitatea maximă de medicament care poate exercita cel mai exprimat efect terapeutic fără a provoca efecte toxice. Diferența dintre doza terapeutică minimă și cea maximă se numește *latitudine terapeutică*;
3. *Doza toxică* – cantitatea de medicament care depășește doza terapeutică maximă și la care apar reacții toxice. Acestea din urmă periclitizează funcțiile unor organe sau chiar ale organismului în ansamblu;
4. *Doza letală* – cantitatea minimă de medicament care provoacă moartea individului;
5. *Doza optimă* – cantitatea de medicament care asigură efecte optime.

II. În funcție de modul de administrare:

1. *Doza parțială* – cantitatea de substanță administrată la o priză.
2. *Doza nictemerală* – suma dozelor parțiale administrate timp de 24 ore.
3. *Doza totală* (de cură) – suma dozelor parțiale de pe durata curei de tratament.
4. *Doza de atac* – doza administrată la începutul unui tratament pentru a obține o concentrație rapidă și înaltă a preparatului în sânge. Ea prezintă, de regulă, $1/3$ sau $1/4$ din doza totală.

O mare parte de medicamente folosesc în calitate de receptori proteine reglatoare. Complexele formate declanșează acțiuni biologice specifice. Se cunosc mai multe tipuri de receptori implicați în medierea semnalelor inițiate de diverse structuri endogene: hormoni, neuromediatori, autocoizi (histamina, serotonina, prostaglandinele etc.). Rolul de receptori poate fi exercitat și de diferite echipamente enzimatică (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, dihidrofolat-reductaza etc.), a căror activitate este inhibată, sau mai rar, stimulată de către agenții medicamentoși. Unele organite celulare (subunități ribozomale, mitocondriale, nucleare, membrana lizozomală ș.a.), de asemenea, pot servi drept receptori pentru diverse medicamente.

Acțiunea modulatoră a receptorilor poate fi exercitată direct asupra unor structuri efectoare sau poate fi transmisă acestora prin intermediul unor „mesageri secundari”. Cea de-a doua modalitate se datorează unor procese cu evoluție secvențială. Structuri caracterizate ca mesageri secundari sunt: AMPc, GMPc, sistemul Ca^{2+} , localizați pe membrana celulară. Activitatea acestora modifică funcționalitatea elementelor citoplasmatică efectorii.

După caracterul interacțiunii medicamentului cu receptorii, se disting substanțe agoniste și antagoniste. *Agonist* este medicamentul capabil să se cupleze cu receptorul specific datorită afinității sale față de acesta. Cuplajul se soldează cu manifestarea efectului farmacologic specific. Efectul declanșat de substanța agonistă poartă denumirea de „*activitate intrinsecă*” (lăuntrică). Acțiunea stimulatoră a agoniștilor asupra receptorilor poate conduce la activarea sau inhibarea funcției celulelor. Substanțele medicamentoase, care se leagă cu receptorii, dar nu induc un efect specific caracteristic pentru stimularea receptorului, poartă denumirea de *antagoniști*. Există structuri cu o poziție tranzitorie între agoniști și antagoniști, desemnați ca „*agoniști parțiali*”.

2.3. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor

Factorii care influențează acțiunea substanțelor medicamentoase se grupează în:

- A. Factori dependenți de medicament;
- B. Factori dependenți de organism;
- C. Factori dependenți de mediul ambiant.

A. Factorii dependenți de medicament

Structura chimică

Proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase în mare măsură depind de structura lor chimică – prezența grupărilor funcționale active, forma și diametrul moleculelor, solubilitatea. Substanțele cu structură chimică similară

posedă, de regulă, proprietăți farmacologice comune. Spre exemplu: diferiți derivați ai acidului barbituric inhibă sistemul nervos central și se utilizează în calitate de hipnotice și anticonvulsivante. Totodată, există situații când substanțele cu structura chimică asemănătoare manifestă proprietăți farmacologice diferite, de exemplu, hormonii sexuali masculini și feminini. Se cunosc și cazuri, când preparatele cu structură chimică diversă posedă proprietăți farmacologice identice, de exemplu, morfina și promedolul.

Cunoașterea dependenței acțiunii medicamentelor de structura lor chimică are importanță aplicativă, întrucât permite sinteza dirijată a substanțelor medicamentoase noi. Spre exemplu, implementarea în practica medicală a analgezicelor stupefiante (promedol, fentanil, pentazocină) a devenit posibilă datorită sintezei unor compuși chimici analogi cu cei de origine vegetală (morfina).

Forma farmaceutică

Pentru obținerea unei anumite forme farmaceutice sunt folosite diverse substanțe auxiliare (excipienți). Ultimele influențează caracterul interacțiunii medicamentului cu organismul, modificând activitatea proceselor de absorbție, distribuție și epurare a acestuia. Spre exemplu, pentru prepararea unguentelor oftalmice se utilizează ca excipienți vazelina cu lanolina în raport de 9:1. Vazelina asigură acțiunea medicamentului pe suprafața țesutului, iar lanolina contribuie la absorbția principiului activ din unguent.

Pentru prevenirea unor efecte nedorite ale medicamentelor acestea se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate. Astfel, preparatele ce conțin fier se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate pentru a evita contactul fierului cu mucoasa bucală: hidrogenul sulfurat din cavitatea bucală poate reacționa cu fierul formând sulfat de fier care colorează smalul dinților în culoare neagră.

Doza

Doza reprezintă un parametru de ordin cantitativ de care depinde geneza efectelor farmacodinamice și intensitatea lor. Valoarea dozei necesare pentru obținerea unui anumit efect este o caracteristică a fiecărei substanțe medicamentoase. Doza determină viteza, caracterul, potența și durata acțiunii medicamentului.

B. Factorii dependenți de organism

Specia

Sensibilitatea naturală a organismului față de medicamente variază în dependență de particularitățile individuale ale organismului determinate de

statutul biochimic, activitatea sistemului nervos, cardiovascular, gastrointestinal, excretor etc. Spre exemplu: omul, broaștele, cobaii, pisicile sunt mai sensibili față de glicozidele cardiace decât iepurii, șobolanii și șoarecii.

Masa corporală

Doza preparatului este, de regulă, direct proporțională cu greutatea corporală a bolnavului calculată în miligrame la 1kg corp.

Vârsta

Vârsta are importanță pentru stabilirea dozelor și pentru profilaxia unor efecte secundare. În funcție de vârstă se disting următoarele tipuri de doze (Moisă Lucia, vol.I, 1975):

- a) *doza pentru adult*, care corespunde cantității de medicament administrată unui bărbat adult de circa 20-25 ani cu greutatea medie de 70-80 kg;
- b) *doza pentru bătrân* (peste 60 ani) reprezintă de obicei, 2/3-3/4 din doza pentru adult. În cazul bătrânilor multe medicamente sunt mai toxice (morfină, alcoolul, nitriții, alcaloizii), iar altele pierd din eficacitate, de aceea doza lor trebuie mărită (hipnoticele, sedativele). Diferențele observate în ajustarea dozei la bătrâni prezintă consecința existenței unui echipament enzimatic modificat, a unor deficiențe funcționale, hormonale sau afecțiuni specifice vârstei;
- c) *doza pentru copil* se stabilește reieșind din particularitățile acestuia. Astfel, în primii trei ani de viață dezvoltarea fizică și psihică are un ritm extrem de rapid, iar echipamentul enzimatic este incomplet (metodele de calcul a dozelor pentru copii sunt expuse în compartimentul „Posologie”).

Sexul

Eventualele diferențieri ale activității medicamentelor în funcție de sex pot fi justificate prin conformația endocrină diferită. Nu există o regulă generală vizând ajustarea dozei în legătură cu sexul. Totuși, doza pentru femei va fi cu 1/3 sau 1/4 mai mică decât doza pentru bărbați. Cauza rezidă în particularitățile hormonale și unele deosebiri de biotransformare medicamentoasă la femei, precum și talia și greutatea corporală mai mică.

Calea de administrare

Calea de administrare poate modifica intensitatea, eficacitatea și toxicitatea tratamentului medicamentos. Perioada de latență a efectului medicamentului administrat pe cale orală este mai lungă decât la administrarea parenterală. Perioada de latență depinde și de metoda de administrare parentală. Astfel, la injectarea subcutanată perioada de latență constituie 30-40 minute, intramusculară – 10-15 minute, iar în cea intravenoasă este aproape nulă.

Eficacitatea unui medicament administrat pe cale orală, este, de regulă, mai redusă decât la administrarea parenterală. Valoarea dozelor de asemenea variază în funcție de calea de administrare. Doza aceluiași medicament administrat subcutanat este de 3 ori, iar pe cale intravenoasă – de 6 ori mai mică decât pe cale bucală. Deci, doza medicamentului trebuie adaptată căii de administrare.

Stările patologice

Fiecare maladie modulează specific efectul farmacologic al medicamentelor. Procesele patologice care afectează diversele organe sau sisteme de organe generează modificări de ordin farmacocinetic cu consecințe asupra efectelor farmacodinamice. Astfel, bolile renale afectează direct excreția medicamentelor, bolile hepatice – metabolizarea lor, maladiile cardiovasculare – transportul și indirect metabolizarea și eliminarea.

Factorii genetici

În cazul maladiilor ereditare (enzimopatii genetice) eficacitatea medicamentelor poate crește sau, dimpotrivă, se poate reduce (toleranța ereditară). Pot surveni reacții atipice sub formă de sporire marcată a toxicității substanțelor sau acutizarea maladiei ereditare în stadiul de remisie. Deprimarea activității unor enzime de metabolizare a medicamentelor, cauzată de maladii genetice, conduce la intensificarea acțiunii farmacologice și creșterea toxicității medicamentelor. Spre exemplu, insuficiența genetică a hidroxilazelor de tip mixt reduce intensitatea și modifică metabolismul difeninei, anticoagulantelor indirecte.

Mediul

Condițiile mediului în care se găsește pacientul pot modifica efectele finale ale unor medicamente. Lumina, zgomotul, frigul măresc toxicitatea multor medicamente. De exemplu, efectul convulsivant al insulinei se instalează mai ușor în cazul temperaturii crescute a mediului înconjurător.

În condiții de zgomot, vibrații, trepidații eficacitatea preparatelor psihotrope (tranchilizantele, neurolepticele, sedativele, anticonvulsivantele) se reduce considerabil, în timp ce psihostimulantele induc stări de agitație sau chiar convulsii.

Factorii psihologici

Modul în care a fost recomandat medicamentul, personalitatea celui care l-a prescris, aspectul medicamentului și chiar calea de administrare, contribuie la sporirea încrederii pacientului în tratamentul aplicat. Încrederea este factorul psihologic care lărgeste sau limitează eficacitatea medicamentelor. El generează

așa-numitul „efect placebo”. Placebo este un pseudomedicament, un mijloc terapeutic fals, simulat, inactiv prin el însuși, dar cu încărcătură psihologică, fără acțiune specifică și eficacitate proprie într-o anumită boală, folosit pentru producerea unui efect util pe cale psihologică.

Inițial placebo și medicamentul nou de referință exercită efecte similare, adică se manifestă factorul psihologic al placebo. Fiind întrebuințat un timp îndelungat, placebo își epuizează activitatea, în timp ce medicamentul adevărat continuă să-și manifeste proprietățile farmacologice.

Ritmul circadian

Unele procese fiziologice înregistrează variații semnificative pe parcursul celor 24 de ore. Absorbția, metabolizarea, excreția, potența, durata acțiunii, toxicitatea și alți indici farmacocinetici și farmacodinamici sunt influențați de ritmurile biologice. Modificarea proprietăților farmacologice ale medicamentelor în dependență de ritmurile biologice a devenit obiectul de studiu al unei discipline speciale „Cronofarmacologia” (vezi: *Capitolul II p. 2.9*).

2.4. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor

Acțiunea medicamentoasă prezintă totalitatea reacțiilor organismului instalate în urma contactului cu medicamentul. Drept consecință survin modificări fiziologice și biochimice, denumite efecte farmacologice. Este incorectă folosirea termenilor de acțiune și efect medicamentos în calitate de sinonim. Astfel, *acțiunea medicamentului* este modificarea inițială și lăuntrică produsă de interacțiunea medicament – celulă, pe când *efectul medicamentos* este rezultatul acțiunii preparatului ca răspuns la alte niveluri și corespunde modificărilor produse ulterior datorită acțiunii medicamentului.

După caracteristicile pe care le prezintă, acțiunile medicamentelor sunt grupate în mai multe categorii:

I. Locală (topică).

II. Resorbtivă (generală):

2.1 . Directă. 2.2. Indirectă. 2.3. Principală. 2.4. Secundară. 2.5. Reversibilă. 2.6. Ireversibilă. 2.7. Selectivă. 2.8. Neselectivă.

III. Reflectorie.

I. Acțiunea locală se manifestă și se limitează la nivelul locului de administrare a medicamentului, rezultând din contactul direct al preparatului cu țesuturile. Acțiunea topică este caracteristică pentru unguente, paste, linimente, pudre etc. Unele medicamente pot fi absorbite în patul sanguin la administrarea lor locală.

II. Acțiunea generală (resorbțivă) se instalează după reabsorbția medicamentului și transportarea lui la nivelul unor organe sau țesuturi unde declanșează reacții cu caracter general. Spre exemplu: anestezicele generale, neurolepticele, glicozidele cardiace etc.

Acțiunea directă se datorează acțiunii nemijlocite a medicamentului asupra substratului reactiv. De exemplu, strofantina mărește contractibilitatea cordului, acționând nemijlocit asupra miocardului.

Acțiunea indirectă se declanșează în urma modificării funcției organelor cu care preparatul nu a contactat direct. De exemplu, strofantina atenuează dispneea și cianoza tegumentelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă datorită intensificării funcției de pompă a miocardului, dar nu prin acțiunea asupra organelor respiratorii.

Acțiunea principală se manifestă prin instalarea efectului curativ principal al medicamentului. Spre exemplu, clofelina micșorează tensiunea arterială, morfina înlătură durerea, iar diclofenacul inhibă procesele inflamatorii.

Acțiunea secundară se face resimțită, de regulă, concomitent cu cea principală, însă ea nu este necesară în cadrul tratamentului maladiei în cauză. De exemplu, clofelina pe lângă micșorarea tensiunii arteriale provoacă uscăciunea mucoasei bucale. Acțiunea principală a morfinei este cea analgezică, iar secundară – constipația.

Acțiunea reversibilă se caracterizează prin restabilirea completă a funcției organului după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anestezicele).

Acțiunea ireversibilă se caracterizează prin tulburarea funcției, structurii organului sau substratului endogen după eliminarea preparatului din organism (de exemplu, anticolinesterazicele fosfororganice inactivează complet colinesteraza).

Acțiunea selectivă (specifică) se manifestă asupra unui organ, sistem sau asupra unor agenți patogeni, imprimând caracterele specifice ale unui medicament sau a unei clase de medicamente. De exemplu, glicozidele cardiace exercită acțiune înalt selectivă asupra miocardului, angiotenzina – asupra peretelui vascular; oxitocina – asupra uterului etc. Cu cât selectivitatea este mai pronunțată, cu atât preparatul se consideră mai valoros.

Acțiunea nespecifică este caracteristică pentru multe medicamente, nedeosebindu-se după aspectul mecanismului intern de acțiune. De exemplu, acțiunea hipnotică poate fi realizată nu numai de către somnifere, dar și de antihistaminice, tranchilizante, sedative ș.a.

III. Acțiunea reflectorie. Unele medicamente sunt capabile să excite terminațiile nervoase senzitive ale pielii, mucoaselor, peretelui vascular. În consecință se declanșează reflexe care modifică funcția unor organe localizate la distanță de locul receptorilor excitați. Astfel de schimbări reflectorii pot avea

importanță atât curativă, cât și patologică. Spre exemplu, la aplicarea sinapismelor pe piele reflector se ameliorează circulația sanguină pulmonară (acțiune curativă). Stopul cardiac reflector poate surveni la excitarea căilor respiratorii de către eter.

2.5. Mecanismele interne de acțiune ale preparatelor farmacologice

Mecanismul de acțiune prevede modificările provocate de medicamente în organism și modul de inducere a acestora. Se disting câteva tipuri de acțiune internă a substanțelor medicamentoase (D. R. Laurence et. al., 1987) în funcție de nivelul de acțiune.

Acțiunea la nivelul membranelor celulare

Acțiunea medicamentelor la acest nivel se exprimă prin:

- a) acțiune asupra receptorilor specifici ai membranei. În așa mod acționează agoniștii și antagoniștii adrenoreceptorilor, colinoreceptorilor, histaminoreceptorilor etc.;
- b) influența asupra penetrării selective a ionilor prin membrană (preparatele antiaritmice, antiepileptice);
- c) oprimarea activității enzimelor din componența membranei cu rol de pompă (transportatori activi ai unor substanțe). De exemplu: glicozidele cardiace inhibă Na^+ , K^+ – ATP-aza;
- d) interacțiunea cu membranele celulare soldată cu schimbarea proprietăților ei electrofiziologice. Astfel acționează anestezicele locale și generale.

Influența asupra proceselor metabolice intracelulare

În interiorul celulelor unele medicamente pot influența metabolismul în trei direcții:

- inhibarea enzimelor metabolismului celular (anticolinesterazicele inhibă colinesteraza, antigutoasele – xantinoxidaza ș.a.);
- inhibarea sistemelor transportatoare, prin intermediul cărora unele medicamente penetrează celula (probenecidul reține eliminarea penicilinelor);
- înglobarea preparatului în structura substanțelor endogene (majoritatea preparatelor antitumorale substituie unele componente ale acizilor nucleici).

Acțiunea la nivelul proceselor extracelulare

La acest nivel acționează, de regulă, majoritatea chimioterapicelor, antacidelor (substanțe ce neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric), diureticele osmotice (manitolul), purgativele saline (sulfatul de magneziu).

Mecanisme de acțiune declanșatoare

În organism există celule izolate sau grupuri de celule care posedă așa-numitele sisteme pragale sau sisteme de pornire. Activitatea lor se bazează pe mecanismul declanșator. De exemplu, recepționarea impulsului nervos declanșează eliminarea mediatorilor chimici din terminațiile nervoase. Apomorfina excită chimioreceptorii din ventriculul IV al bulbului rahidian, declanșând voma.

2.6. Aspecte ale acțiunilor adverse ale medicamentelor

Noțiunea de acțiune adversă a medicamentelor este reflectată de mai mulți termeni: reacție adversă, reacție secundară, complicațiile farmacoterapiei, intoleranță medicamentoasă, alergii medicamentoase, maladii cauzate de medicamente, patologie medicamentoasă ș.a. Mulți autori susțin ideea de a întruni toate reacțiile nedorite ale medicamentelor sub noțiunea universală de acțiune adversă a medicamentelor. Se disting următoarele tipuri de astfel de acțiuni ale medicamentelor.

1. Alergia medicamentoasă. Aceasta se poate declanșa imediat – *alergie imediată*, sau după câteva ore – *alergie întârziată*; poate fi *acută*, când apare după o doză unică a medicamentului, sau *cronică*, când survine la administrarea preparatului în doze repetate. Alergia medicamentoasă este frecventă la întrebuințarea antireumaticilor, sulfanilamidelor, antibioticilor, substanțelor proteice etc. Reacțiile alergice se manifestă prin erupții cutanate, pe mucoase, tulburări digestive, respiratorii, sanguine ș.a.

2. Reacții farmacologice indezirabile determinate de particularitățile farmacodinamice ale preparatului. Spre exemplu, rezerpina micșorează tensiunea arterială, exercitând concomitent acțiune inhibantă asupra funcției SNC. Acidul acetilsalicilic exercită acțiune antiinflamatoare, provocând totodată și efect embriotoxic.

3. Efecte indezirabile generate de supradozajul absolut sau relativ al substanțelor medicamentoase. Complicațiile de acest ordin se manifestă prin simptome caracteristice proprietăților farmacodinamice ale preparatului. De exemplu, xerostomia în tratamentul cu atropină al pacienților cu hiperaciditate gastrică, sau sindromul neuroleptic al rezerpinei la bolnavii cu hipertensiune arterială. Simptomele toxice generate de supradozarea preparatelor pot decurge sub formă de leziuni ulceroase ale mucoasei gastrice, afectarea nervilor acustici, psihoze, halucinații etc.

4. Dereglarea proprietăților imunobiologice ale organismului care contribuie la dezvoltarea disbacteriozei, candidomicozei. De exemplu, antibioticele, sulfanilamidele, antituberculoasele etc.

5. Reacții adverse *determinate de enzimopatiile genetice*. De exemplu, ditilina exercită acțiune miorelaxantă timp de 7-10 min datorită scindării ei rapide de către enzima butirilcolinesteraza. În caz de insuficiență genetică a activității fermentului nominalizat, acțiunea ditilinei se prelungește până la câteva ore.

6. *Sindromul de suspendare* (rebound). După întreruperea bruscă a tratamentului cu unele medicamente administrate timp îndelungat, are loc supercompensarea procesului patologic și acutizarea maladiei în comparație cu perioada precurativă. De exemplu, clofelina se utilizează în hipertensiune arterială. În cazul întreruperii inopinate a tratamentului cu acest preparat, survine creșterea spontană a tensiunii arteriale, ceea ce provoacă chiar puseuri hipertensive.

7. *Sindromul de anulare* deseori este confundat terminologic cu cel de suspendare, deși după conținut este diametral opus. Esența fenomenului constă nu în supercompensarea funcției dereglate, dar, dimpotrivă, în suprimarea funcției fiziologice ca rezultat al întrebuințării repetate a unor preparate, de regulă, cu acțiune mediatorie (β -adrenoblocantele), cu acțiune asupra sistemului nervos central (aminazina, morfina) și hormonale (glucocorticoizii). Întreruperea tratamentului cu aceste preparate se soldează cu insuficiența acută a factorului corespunzător.

8. *Efecte nefaste induse de interferența preparatelor*. Spre exemplu, la administrarea asociată a novocainei cu sulfanilamidele scade pronunțat activitatea microbiană a ultimelor.

2.7. Interacțiunea medicamentelor

Interacțiunea medicamentelor presupune utilizarea simultană sau succesivă a două sau mai multe medicamente, pe aceeași cale sau pe căi diferite.

Se disting 2 tipuri de interacțiune a medicamentelor:

- de ordin farmacocinetic;
- de ordin farmacodinamic.

Interacțiuni farmacocinetice

Interacțiuni de tip farmacocinetic pot surveni la toate etapele proceselor cinetice din organism cu consecințe asupra proceselor farmacocinetice.

Interacțiuni la etapa de absorbție

Interacțiunile medicamentoase în cursul absorbției digestive pot fi consecința modificării funcției motorii, gastrointestinale și pH-ului gastric sau intestinal.

Timpul de evacuare gastrică influențează rata de livrare a medicamentului către intestin, segmentul principal al absorbției. Factorii care rețin evacuarea stomacului scad, de regulă, absorbția medicamentelor și viceversa. Absorbția

intestinală este accelerată de către medicamentele care inhibă activitatea motorie digestivă și diminuată de cele care o stimulează.

Modificările medicamentoase ale pH-ului gastric și intestinal influențează absorbția în concordanță cu mărimea fracției disociate a medicamentelor.

Procesul de absorbție reprezintă un alt mecanism prin intermediul căruia unele medicamente pot reduce absorbția digestivă a altora. În categoria medicamentelor adsorbante sunt incluse subsalicilatul de bismut și rezinele schimbătoare de ioni (colistiramina). Ele pot reduce absorbția digoxinei, tetraciclinei, doxiciclinei cu 35-40%. Rezinele schimbătoare de ioni, administrate în tratamentul hipercolesterolemiei, interferează cu absorbția anticoagulantelor și tiroxinei.

Interacțiuni la etapa de transport și distribuție

Competiția între medicamentele cu situsuri comune de legare pe proteinele plasmatică este destul de frecventă. Menționăm câteva exemple din această categorie: acizii mefenamic, nalidixic, etacrinic etc. se numără printre medicamentele care deplasează anticoagulantele cumarinice de pe suportul proteic; acidul salicilic și fenilbutazona slăbesc legarea de proteinele plasmatică a fenitoinii; tolbutamida și indometacinul antagonizează legarea fenilbutazonei de proteinele plasmatică.

Interacțiuni la etapa de biotransformări

Din punct de vedere al consecințelor clinice, acest tip de interacțiune poate fi considerat ca cel mai important. Unele medicamente au capacitatea de a stimula activitatea metabolică a sistemelor enzimatice hepatice, diminuând astfel concentrația sanguină și intensitatea efectelor medicamentelor asociate. Există, de asemenea, o categorie de medicamente care inhibă diverse sisteme enzimatice cu acumularea medicamentelor-substrat și creșterea toxicității lor. Exemple de interacțiune prin inducție sau inhibiție enzimatică sunt descrise în compartimentul *Biotransformarea medicamentelor*.

Interacțiuni la etapa de eliminare

Eliminarea renală a medicamentelor poate fi influențată prin administrarea asociată a altor preparate, acestea acționând prin:

- modificarea pH-ului urinar;
- intensificarea sistemelor implicate în secreția tubulară;
- alterarea ratei filtrării glomerulare.

Variațiile pH-ului urinar corelează cu procesul de disociere al medicamentelor. Astfel, acidifierea urinei favorizează eliminarea structurilor bazice, a căror disociere se intensifică în aceste condiții. Eliminarea structurilor acide se accentuează la alcalinizarea urinei.

Paralel cu factorii patologici și alimentari, medicamentele induc variații ale pH-ului urinar modificând eliminarea renală a altor substanțe administrate concomitent.

Alcalinizarea urinei se realizează prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Antiacidele neutralizante (hidroxidul de magneziu, compușii de aluminiu) tind să mărească valoarea pH-lui urinar. În această condiție, clearance-ul renal al bazelor slabe scade, fiind favorizată eliminarea structurilor acide. Acidifierea urinei prin administrarea clorurii de amoniu are consecințe inverse asupra medicamentelor bazice și acide.

În cazul secreției tubulare, medicamentele administrate asociat pot concura. Aceasta se referă la unele structuri acide secretate la nivelul tubului contort proximal prin intermediul aceluiași sistem de transport. Din această categorie fac parte: sulfonamidele, diureticele tiazidice, diazoxidul, metotrexatul, penicilinele, probenecidul etc. Spre exemplu: acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene reduc efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice prin antagonizarea secreției lor la nivelul tubului proximal. Cimetidina inhibă secreția tubulară a procainamidei.

Intensificarea fluxului sanguin renal indusă de unele medicamente (de exemplu, vasodilatoarele) poate determina creșterea clearance-ului altor preparate. Interacțiunile medicamentoase pot surveni și în cursul eliminării biliare. Probenecidul reduce excreția biliară a rifampicinei și indometacinei. Colestiramina, împiedicând reabsorbția intestinală a unor medicamente eliminate pe cale biliară (digoxina), întrerupe circuitul enterohepatic și reduce timpul de înjumătățire al acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile medicamentoase pot avea loc și în faza farmacodinamică. În funcție de specificul acțiunii medicamentelor asociate, interacțiunile medicamentoase la etapa farmacodinamică sunt de două feluri:

- interacțiuni de tip sinergic;
- interacțiuni de tip antagonist.

Sinergismul farmacodinamic

Asocierea a două sau mai multe medicamente care determină un efect global egal sau mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numește ***sinergism*** sau ***asociere sinergică***. Deosebim sinergism aditiv sau de sumă și sinergism superaditiv sau de potențare.

Sinergismul aditiv sau de sumă se obține numai între medicamentele care produc același efect. Efectul general al acestei asocieri este egal cu suma efectelor fiecărei substanțe în parte. Sinergismul aditiv poate avea următoarele variante:

- Ambele substanțe ale unei asociații sinergice acționează pe același receptor. Sinergismul dintre astfel de substanțe se numește *sinergism aditiv de doză*, întrucât asocierea acestora ar putea fi înlocuită cu creșterea dozei numai a uneia din ele.
- Sinergismul aditiv dintre substanțe cu structură chimică diferită, care acționează după același mecanism sau după mecanisme diferite, efectele fiind însă asemănătoare. Un astfel de *sinergism* este numit *aditiv de efect* (inhibitorii monoaminoxidazei / adrenalina, noradrenalina, serotonina).

Sinergismul superaditiv sau de potențare. Asocierea medicamentoasă sinergică a cărei efect global este mai mare decât suma efectelor componentelor asociate se numește *sinergism de potențare*. Potențarea poate fi întâlnită atât la medicamentele cu efect similar, cât și la cele cu efect diferit. De exemplu, morfina potențează somnul narcotic, tranchilizantele – efectul analgezicelor, cocaina – efectul hipertensiv al adrenalinei etc.

Antagonismul farmacodinamic

Antagonismul farmacodinamic constă în diminuarea sau anularea efectelor farmacodinamice ale unei substanțe ca urmare a asocierii cu o altă substanță medicamentoasă care acționează în sens opus. În funcție de particularitățile farmacodinamice ale medicamentelor asociate, antagonismul poate fi generat prin mecanisme diferite.

Antagonismul competitiv se instalează atunci când medicamentele asociate interacționează cu același tip de receptori, un medicament fiind agonist, iar altul antagonist. La doze (concentrații) echivalente, antagonistul, beneficiind de afinitate înaltă pentru receptor, se opune interacțiunii agonist-receptor, blocând apariția efectelor caracteristice agonistului. Conform legii interacțiunii maselor, creșterea progresivă a dozei (concentrației) agonistului determină disocierea antagonistului de la nivelul receptorului cu reinstalarea efectelor agonistului. ***Drept exemple de antagonism competitiv pot servi: acetilcolina – muscarinocolinoliticele; acetilcolina – nicotinocolinoliticele; adrenomimetice – α -adrenoblocantele; histamina – antihistaminicele.***

Antagonismul necompetitiv este consecința asocierii a două medicamente care acționează în sens opus și care vizează diferiți receptori sau mecanisme. Astfel, medicamentul antagonist diminuează capacitatea de răspuns a structurii efectorii prin modificarea permeabilității membranei celulare, reducerea dinamicii calciului, modificarea activității unor sisteme enzimatic.

Antagonismul necompetitiv poate fi și rezultatul administrării asociate a unui medicament care acționează pe același tip de receptori ca și agonistul, efectul său blocant fiind ireversibil. Un exemplu în acest sens este antagonismul noradrenalină – fenoxibenzamină.

Uneori ambele medicamente asociate sunt agoniste, însă grație faptului că acționează pe receptori diferiți, a căror activare se soldează cu efecte de sens opus, efectul final se încadrează în noțiunea de antagonism funcțional. De exemplu, acetilcolina – adrenalina; histamina – noradrenalina; peniciline – tetraciline.

Incompatibilitățile medicamentoase sunt antagonisme ce țin de prescrierea unor medicamente într-o rețetă și care determină fie modificarea proprietăților fizice și chimice ale medicamentului sau formei farmaceutice, fie anularea unui efect scontat sau producerea unui efect indezirabil. Incompatibilitățile pot fi fizice, chimice, farmacodinamice sau farmaceutice.

Incompatibilitățile fizice sunt cauzate de o modificare a stării fizice, rezultată din contactul a două substanțe asociate. De exemplu, antipirina cu urotropina sau cu aspirina formează un amestec lichid.

Incompatibilitățile chimice pot surveni în urma prescrierii a două sau mai multe substanțe care la contactare reacționează chimic între ele, modificând calitativ forma medicamentoasă. Este cel mai răspândit tip de incompatibilitate și se produce preponderent în soluții. Din incompatibilitățile chimice rezultă compuși noi, uneori inactivi, ulterior toxici sau nocivi pentru organism. Ca exemple se pot cita iodura de sodiu în asociere cu apa oxigenată produce reacția de oxidare; atropina și iodura de sodiu formează o sare dublă insolubilă și inactivă; antipirina combinată cu nitritul de amidon formează un derivat nitros foarte toxic etc.

Incompatibilitățile farmacodinamice sunt cele în care medicamentele prescrise produc un antagonism nedorit și neavantajos pentru pacient. Exemple de incompatibilități de acest fel sunt diminuarea efectului penicilinei asociate cu cloramfenicolul; creșterea efectelor toxice ale metotrexatului combinat cu sulfamidele; ocitocicele asociate cu ciclopropanolul pot provoca aritmii cardiace prin sensibilizarea miocardului, iar asociate cu digitalicele pot induce bloc atrio-ventricular.

Incompatibilitățile farmaceutice sunt reprezentate de prescrierea unui medicament într-o formă necorespunzătoare sau a unei cantități prea mari pentru forma farmaceutică dată.

2.8. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor

La administrarea repetată a medicamentelor sunt posibile trei variante de modificare a efectelor farmacologice:

- a) intensificarea acțiunii preparatelor;
- b) diminuarea efectelor farmacologice;
- c) dependența medicamentoasă.

a). Intensificarea acțiunii preparatelor poate surveni ca rezultat al cumulării, sensibilizării sau fenomenului rebound (de suspendare).

Cumularea (lat. *cumulatio* – însumare, acumulare) poate fi de ordin material, când este diminuată excreția, dereglată funcția renală și hepatică, în caz de supradozaj, și de ordin funcțional, manifestată prin sporirea acțiunii farmacologice la administrarea repetată a aceleiași doze de medicament. Cumularea materială are loc la utilizarea repetată a preparatelor epurate lent din organism și este caracteristică pentru glicozidele cardiace, barbiturice, anticoagulante, bromura de sodiu etc.

Cumularea funcțională se dezvoltă, de regulă, la administrarea repetată a psihotropelor, anticolinesterazicelor ș.a.

Sensibilizarea (lat. *sensibilis* – sensibil) în sens larg se caracterizează prin răspunsuri anormale, cantitative sau calitative. Sensibilizarea (intoleranța) include două variante: congenitală și dobândită.

Intoleranța congenitală (idiosincrazia) este o reacție particulară observată la unii indivizi și care constă în apariția unui răspuns necaracteristic compusului medicamentos dat. Idiosincrazia este rezultatul prezenței unor enzimopatii.

Intoleranța dobândită este o varietate de răspuns la acțiunea medicamentelor de tip alergic. În acest caz medicamentul se cuplează cu anticorpii formați anterior și se declanșează reacția alergică (erupții cutanate, prurit, dermatită, conjunctivită, edem angioneurotic (Quincke), spasm bronșic etc.).

Fenomenul rebound a fost descris în compartimentul 2.6.

b). Diminuarea efectelor farmacologice la administrarea repetată a preparatelor se manifestă prin *desensibilizare, tahifilaxie, toleranță și fenomenul de anulare*.

Desensibilizarea reprezintă scăderea sensibilității organismului față de medicament sau dispariția treptată a efectului. Are loc, de regulă, la administrarea hormonilor sau a neuromediatorilor.

Tahifilaxia sau desensibilizarea acută constă în reducerea rapidă și progresivă a răspunsului până la dispariția lui ca urmare a întrebuințării repetate a unui medicament la intervale scurte de timp (amfetamina, efedrina).

Toleranța prezintă scăderea sau dispariția efectului terapeutic la utilizarea repetată a preparatului fără fenomene de dependență. Drept exemplu pot servi purgativele vegetale ce conțin antraglicozide. Spre deosebire de tahifilaxie, toleranța se instalează după o perioadă de timp mai îndelungată. Există două tipuri de toleranță: *innăscută și dobândită*.

Toleranța innăscută se depistează la nașterea copilului și se manifestă la administrarea internă și parenterală a preparatelor. Astfel, la om s-au înregistrat cazuri de toleranță față de anticoagulantele cumarinice care au necesitat mărirea dozei uzuale de 20 de ori.

Toleranță dobândită (individuală) constă în diminuarea gradată a răspunsului farmacodinamic la o administrare cronică de medicament. Ea se poate instala ca urmare a intensificării procesului de metabolizare sau a diminuării procesului de absorbție consecutive administrării repetate a unor medicamente (barbiturice, analgezice, antihistaminice, purgative etc.).

c). Dependența medicamentoasă (patimă) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției, precum și înlăturării senzațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, frică de moarte, bronhospasm, puseuri hipertentice etc.). Dependența poate fi *psihică* și *fizică*.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie), înlăturării stării de discomfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abstenență. Unele din simptomele acestuia sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte).

În funcție de medicamentele implicate în dezvoltarea dependenței, se disting următoarele tipuri de dependență:

- dependență de tip alcool: alcool, barbiturice și hipnotice nebarbiturice, tranchilizante;
- dependență de tip amfetaminic: amfetamina, dexamfetamina;
- dependență de tip canabis: preparate din Cannabis sativa, marihuana, ganja, hașis;
- dependență de tip cocaină: cocaină și frunze de coca;
- dependență de tip opioid: morfină, heroină, codeină, metadonă, petidină;
- dependență de tip halucinogen: LSD, mescalina, psilocibină;
- dependență de tip solvenți organici: acetonă, tetraclorură de carbon, toluen.

2.9. Elemente de cronofarmacologie

Acțiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensității sau vitezei proceselor biologice care survin la intervale de timp aproximativ egale. În dependență de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvență înaltă (mai puțin de 0,5 ore); cu frecvență medie (de la 0,5 ore până la 3 zile); cu frecvență mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an). Domeniul medicinei în care se descriu legăturile acțiunii medicamentelor asupra organismului în concordanță cu activitatea lui ritmică și influența preparatelor asupra ritmurilor biologice se numește *cronofarmacologie*. Variațiilor ritmice sunt supuse atât procesele farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase, cât și cele farmacodinamice.

Compartimentele de bază ale cronofarmacologiei sunt următoarele:

1. Cronofarmacocinetica studiază variațiile ritmice ale soartei medicamentului în organism, adică modificările ritmice ale absorbției, distribuției, biotransformării și excreției preparatelor.

2. Cronostezia descrie schimbările sensibilității organismului față de medicamente în dependență de activitatea lui ritmică.

3. Cronergia studiază oscilațiile ritmice ale intensității și duratei efectului farmacologic în concordanță cu variațiile fazelor bioritmului.

4. Cronodinamia are ca obiect de studiu mecanismele modificării efectelor farmacologice în dependență de timpul lor de apariție.

Din cele expuse se conturează două principii esențiale în utilizarea medicamentelor:

- Doza optimă a preparatului trebuie să coincidă cu perioada evaluării maxime a procesului patologic.
- Timpul administrării medicamentelor se va determina în baza studierii bioritmului concret (cronoterapia individuală).

2.10. Principiile de bază ale farmacogeneticii

Este cunoscut faptul că unul și același medicament provoacă efecte neunivoce de ordin cantitativ și calitativ la diferite persoane, dovadă a sensibilității individuale față de medicamente și alți xenobiotici.

În 1959 Vogel, în premieră, a constatat că reacția organismului la medicamente este controlată genetic. Astfel, a apărut o direcție nouă în farmacologie-*farmacogenetica* care studiază importanța factorilor ereditari în realizarea reacției organismului la medicamente.

Obiectivele de bază ale farmacogeneticii se formulează astfel:

1. Dezvăluirea mecanismelor transmiterii din generație în generație a particularităților individuale ale reactivității organismului la medicamente;
2. Elucidarea repercusiunilor funcțiilor alterate ale enzimelor care participă la metabolizarea medicamentelor;
3. Perfecționarea metodelor de depistare a persoanelor purtătoare de enzime atipice ale biotransformării preparatelor;
4. Elaborarea metodelor de profilaxie și tratament ale reacțiilor neobișnuite la medicamente cauzate de factorii genetici.

Actualmente sunt cunoscute multiple mutații (apariția bruscă într-un organism a unui caracter genetic nou), care determină reacții patologice la administrarea medicamentelor (vezi tab. 7).

Tabelul 7

Reacții patologice la medicamente determinate genetic

Indicele genetic	Medicamentul declanșator	Reacția patologică
Insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	Primachină, preparate sulfanilamide ș.a. (în total circa 30 de medicamente)	Hemoliza eritrocitelor
Acetilare lentă	Izoniazidă, hidranicină, sulfadimezină etc.	Reacțiile adverse caracteristice pentru fiecare preparat
Hipersensibilitate față de ditilină (colinesterază atipică)	Ditilină	Asfixie îndelungată
Insuficiența methemoglobinreductazei	Diafenilsulfon, osingalină, primachină	Cianoză
Creșterea tensiunii intraoculare după administrarea glucocorticoizilor	Utilizarea topică (în ochi) a glucocorticoizilor	Creșterea tensiunii intraoculare
Hemoglobine instabile (unele)	Oxidantți	Hemoliza eritrocitelor
Hipertermie malignă	Anestezice generale	Hipertermie
Methemoglobinemie indusă de fenacetină	Fenacetină	Cianoză
Insuficiența hidroxilării difeninei	Difenină	Ataxie, nistagm

Cunoașterea originii genetice a sensibilității individuale față de substanțele medicamentoase permite determinarea posologiei optimale a preparatului pentru fiecare pacient și elaborarea programelor farmacoterapiei eficiente și inofensive.

2.11. Controlul biologic al calității substanțelor medicamentoase

Controlul medicamentului utilizat deja în practică permite scoaterea din uz a preparatelor mai puțin eficiente și cu o toxicitate înaltă. Calitatea preparatelor se determină, de regulă, prin metode chimice și fizico-chimice. Uneori aceste metode nu sunt utile pentru aprecierea activității biologice a principiilor active. În aceste cazuri se efectuează standartizarea biologică care constă în cercetarea acțiunii medicamentelor în experimente pe animale de laborator. Activitatea biologică a

materiei prime sau a substanței medicamentoase se stabilește prin comparație cu activitatea preparatelor standard obținute în instituții de cercetări științifice specializate prin metode descrise în Farmacopeea de Stat. Ultimele manifestă activitate farmacologică constantă pe parcursul unui anumit termen, în condiții speciale de efectuare a experimentelor. Activitatea preparatului standard se exprimă în unități convenționale de acțiune (UA). Pentru unele preparate sunt stabilite standarde internaționale și unități de acțiune internaționale (UI). Activitatea biologică a medicamentelor se determină pe broaște, pisici și hulubi. Standardizării biologice sunt supuse, de regulă, glicozidele cardiace, hormonii, unele antibiotice, heparina, fraxiparina, fragmina. De exemplu, pentru determinarea activității biologice a frunzelor și preparatelor din *Digitalis purpurea* sau *Digitalis lanata* se folosesc extracte din aceste plante, purificate de substanțe de balast.

Metodele moderne de analiză a calității medicamentelor au redus necesitatea controlului biologic al unor medicamente.