

# FARMACOLOGIE MEDICINA PENTRU DENTARĂ

**Ediția a II-a, revizuită și adăugită**

**Prof. univ. dr. Oana Andreia Coman**

Doctor în Științe Medicale  
Medic primar Farmacologie clinică  
Medic primar Dermatovenerologie

**Șef lucrări dr. Liliana Stanciu**

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

**Conf. univ. dr. Isabel Ghiță**

Doctor în Științe Medicale  
Medic primar Farmacologie clinică

**Șef lucrări dr. Mihnea Costescu**

Doctor în Științe Medicale  
Medic primar Farmacologie clinică  
Medic primar Medicină legală  
Licențiat în Farmacie

**ALL**

# CUPRINS

<b>Prefață la ediția a 2-a</b> .....	9
<b>Prefață la ediția 1</b> .....	11
<b>1. FARMACOLOGIA GENERALĂ</b> (Dr. Oana Andreia Coman) .....	13
1.1. Farmacocinetica generală.....	13
1.2. Farmacodinamia generală.....	20
1.3. Farmacotoxicologia generală.....	26
<b>2. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV</b>	
(Dr. Oana Andreia Coman) .....	39
2.1. Sistemul colinergic .....	41
2.2. Sistemul adrenergic .....	53
<b>3. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL</b> .....	65
3.1. Anestezicele generale (Dr. Oana Andreia Coman).....	65
3.2. Anestezicele locale (Dr. Mihnea Costescu).....	71
3.3. Sedativele, hipnoticele și anxioliticele (Dr. Oana Andreia Coman) .....	84
3.4. Stimulantele psihomotorii (Dr. Mihnea Costescu) .....	92
3.5. Anticonvulsivantele (Dr. Oana Andreia Coman).....	94
3.6. Antiparkinsonienele (Dr. Oana Andreia Coman).....	99
3.7. Miorelaxantele centrale (Dr. Oana Andreia Coman).....	101
3.8. Antipsihoticele (Dr. Oana Andreia Coman) .....	103
3.9. Antidepresivele (Dr. Oana Andreia Coman).....	107
3.10. Analgezicele opioide și antagoniștii (Dr. Oana Andreia Coman).....	110
<b>4. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID ȘI A FUNCȚIEI HORMONALE</b> (Dr. Oana Andreia Coman).....	118
4.1. Histamina și antihistaminicele .....	118
4.2. Influențarea farmacologică a sistemului serotoninergic .....	121
4.3. Hormonii corticosuprarenalieni .....	122
4.4. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul.....	128
4.5. Hormonii tiroidieni și antitirodiencele.....	131
4.6. Hormonii sexuali .....	132
4.7. Prolactina și bromocriptina .....	134

<b>5. ANALGEZICELE, ANTIPIRETICELE ȘI ANTIINFLAMATOARELE</b>	
<b>NESTEROIDIENE</b> (Dr. Oana Andreia Coman) .....	136
5.1. Salicilații .....	140
5.2. Derivații de paraaminofenol .....	142
5.3. Derivații de pirazolon.....	142
5.4. Acizii indolacetici și analogii .....	144
5.5. Acizii arilalifatici.....	144
5.6. Fenamații.....	145
5.7. Oxicamii .....	145
5.8. Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2.....	146
<b>6. MEDICAȚIA METABOLICĂ</b> (Dr. Oana Andreia Coman) .....	148
6.1. Calciul și fosfații .....	148
6.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase .....	149
6.3. Fluorul.....	152
6.4. Medicația osteoporozei.....	154
<b>7. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL</b> (Dr. Oana Andreia Coman).....	157
7.1. Ocitocicele.....	157
7.2. Tocoliticele .....	158
<b>8. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR</b> (Dr. Liliana Stanciu) .....	160
8.1. Medicația insuficienței cardiace.....	160
8.2. Antiaritmicele .....	169
8.3. Antianginoasele.....	177
8.4. Antihipertensivele.....	182
8.5. Medicația vasoactivă .....	198
8.6. Medicația antimigrenoasă.....	202
<b>9. DIURETICELE</b> (Dr. Liliana Stanciu).....	205
9.1. Tiazidele și compușii asemănători .....	207
9.2. Diureticele de ansă .....	207
9.3. Diureticele antialdosteronice .....	208
9.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice .....	209
9.5. Diureticele osmotice .....	209
9.6. Antagoniștii receptorilor pentru vasopresină.....	209
<b>10. MEDICAȚIA HIPOLIPIDEMIANȚĂ</b> (Dr. Liliana Stanciu).....	212
<b>11. MEDICAȚIA SÂNGELUI</b> (Dr. Oana Andreia Coman).....	216
11.1. Antianemicele.....	216
11.2. Stimulentele hematopoiezei .....	219
11.3. Antitromboticele .....	220
11.4. Hemostaticele.....	228

<b>12. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR</b> (Dr. Liliana Stanciu) .....	232
12.1. Medicația antiastmatică .....	232
12.2. Medicamentele antitusive .....	245
12.3. Medicamentele expectorante .....	246
<b>13. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV</b> (Dr. Oana Andreia Coman).....	250
13.1. Antiulceroasele .....	250
13.2. Antivomitivle .....	257
13.3. Medicația antidiareică .....	259
<b>14. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE</b> .....	261
14.1. Chimioterapicele antibacteriene (Dr. Isabel Ghiță și dr. Oana Andreia Coman) .....	261
14.2. Chimioterapicele antifungice (Dr. Oana Andreia Coman).....	304
14.3. Chimioterapicele antivirale (Dr. Oana Andreia Coman).....	308
14.4. Chimioterapicele active în amebiază, tricomoniază și giardioză (Dr. Oana Andreia Coman) .....	311
<b>15. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE ȘI IMUNODEPRESIVELE</b> (Dr. Liliana Stanciu).....	313
15.1. Chimioterapicele anticanceroase .....	313
15.2. Medicamentele imunodepresive .....	341
<b>16. DEZINFECTANTELE, ANTISEPTICELE ȘI STERILIZANTELE</b> (Dr. Oana Andreia Coman) .....	347
<b>Bibliografie</b> .....	355
<b>Index</b> .....	357

# Prefață

## la ediția a 2-a

După 7 ani de la prima ediție a acestei cărți, am considerat necesară reeditarea sa, ținând cont pe de o parte de noutățile apărute în farmacologie, și pe de altă parte de necesitatea completării primei ediții cu noțiuni importante în practica de medicină dentară.

În acest sens, actuala ediție abordează, în plus față de ediția anterioară, noțiuni despre formele farmaceutice și modalitățile de aplicare a acestora la nivelul mucoasei bucale, precum și informații succinte despre utilizarea în practică a toxinei botulinice. Totodată a fost introdus un capitol nou care prezintă medicația antiosteoporotică, cu accent asupra bifosfonaților și Denosumab-ului, ce reprezintă clase de antiosteoporotice cel mai frecvent utilizate în prezent. Am considerat utilă prezentarea acestui tip de medicație deoarece, în administrare îndelungată poate determina ca reacție adversă osteonecroza de mandibulă sau maxilar. Această complicație severă nu are în prezent o terapie standardizată eficientă, deci necesită o abordare profilactică de către medicul stomatolog.

În plus, autorii au efectuat revizii, completări și actualizări ale tuturor capitolelor cărții, începând cu cel de „Anestezice generale și locale“ care poate fi considerat „piatra de temelie“ a acestei cărți, și continuând cu medicația diverselor aparate și sisteme (cardiovascular, diuretice, sânge, respirator, digestiv). Capitolul de „Chimioterapice antimicrobiene“ a fost parțial refăcut, iar capitolul „Chimioterapicele anticanceroase și imunodepresivele“ a fost completat considerabil, având în vedere progresele realizate în acest domeniu, cu apariția unui număr foarte mare de chimioterapice anticanceroase și mai ales de imunosupresoare sau imunomodulatoare. Acestea din urmă includ anticorpii monoclonali care tind să câștige tot mai mult teren în terapia diverselor afecțiuni.

Sperăm că această nouă ediție a cărții de *Farmacologie pentru Medicina Dentară* vă va deschide noi orizonturi spre înțelegerea și aprofundarea farmacologiei, în special spre aprecierea utilității cunoștințelor privind medicamentul în practicarea medicinei dentare.

Autorii

# Prefață la ediția 1

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

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

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

Autorii

# 1. FARMACOLOGIA GENERALĂ

*Dr. Oana Andreia Coman*

## 1.1. Farmacocinetica generală

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Medicamentele administrate pe **cale sublinguală** sau injectate în mucoasa orală ocolesc de fapt primul pasaj hepatic, având un efect rapid și intens, sistemic sau local. Aceasta se datorează vascularizației bogate de la nivelul mucoasei bucale,

precum și faptului că sângele venos drenează direct în vena cavă superioară, ocolind ficatul. Cel mai bine se absorb de la acest nivel substanțele liposolubile. Un exemplu binecunoscut este nitroglicerina, care se administrează sub formă de comprimate sublinguale sau aerosoli bucali în crizele de angină pectorală.

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

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

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

Mult mai des, se utilizează administrarea direct pe mucoase (nazală, bucală, rectală, vaginală) pentru acțiuni locale, de tip antiseptic, antimicrobial, antimicotice, antiinflamator, anestezic etc. Aplicarea medicației direct pe zona de tratat scade reacțiile adverse sistemice, iar efectul direct la nivel local are o intensitate mai mare. În acest sens, pentru tratamentul diverselor leziuni de la nivelul cavității bucale s-au dezvoltat multiple sisteme de eliberare a substanței active, reprezentate de forme farmaceutice cum ar fi comprimate pentru supt, patch-uri adezive, paste de tip *orabase* și diverse colutorii (geluri, ape de gură, soluții bucale, aerosoli buco-faringieni). Aceste preparate destinate utilizării la nivelul mucoasei bucale au un dezavantaj important legat de posibilitatea dizolvării în salivă, cu împrăștierea în gură sau în gât și terminarea efectului local. De aceea, ele trebuie să aibă adezivitate crescută la nivelul mucoasei bucale, pentru a nu se spăla rapid din aria de aplicare. Un produs care are aceste proprietăți este preparatul denumit generic *orabase*, care este un gel hidrofilic pentru uz local, la nivelul mucoasei bucale, care permite incorporarea de substanțe active, asigurând eliberarea lor lentă și prelungită, cu creșterea timpului de contact cu mucoasa orală.

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

După absorbția în sânge, medicamentele se pot distribui în lichidul extracelular, interstițial și unele pătrund și intracelular. **Distribuția** este esențială, deoarece

astfel medicamentul ajunge la organul sau țesutul țintă, unde își va realiza acțiunea. Există anumiți factori care influențează distribuția tisulară a substanțelor active, cum ar fi liposolubilitatea (permite traversarea membranelor biologice), perfuzia cu sânge a diferitelor țesuturi (cu cât este mai mare, cu atât medicamentul va ajunge în concentrație mai mare la acel nivel) sau legarea moleculelor de medicament de proteinele plasmatică. În general, medicamentele circulă în sânge legate de proteinele plasmatică, în majoritate albumine, dar și de globuline. Legarea este reversibilă, adică moleculele medicamentoase se desfac rapid de pe proteine, deoarece forma liberă este în echilibru cu forma legată. Doar forma liberă este activă și poate pătrunde prin membrane, în țesuturi, pentru a-și realiza acțiunea și de asemenea se poate excreta renal.

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

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

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

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

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

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

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

Metabolizarea medicamentelor se face de obicei în două faze. Într-o primă fază, au loc procese de oxidare, reducere sau hidroliză, în urma cărora rezultă compuși mai activi din punct de vedere chimic, dar nu și farmacologic. Această fază se desfășoară în sistemul reticulo-endotelial, sub acțiunea enzimelor microzomiale.

Într-o a doua fază, care are loc în special în citoplasma hepatocitelor, compușii din prima fază suferă un proces de sinteză, prin reacții de conjugare (sulfo-, glucurono-conjugare).

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

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

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

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

cantitatea care a filtrat glomerular. Unele medicamente se excretă prin fenomene de secreție tubulară, procese care implică mecanisme transportoare specifice.

Pentru medicamentele a căror modalitate principală de epurare o constituie excreția renală, este esențială prezența unei funcții renale neafectate, adică a unei filtrări glomerulare normale. Exemple semnificative ar fi aminoglicozidele (gentamicina, amikacina etc.) care sunt indicate în diverse infecții renale, deoarece se elimină în totalitate și sub formă activă pe cale urinară. În aceste situații, orice grad de insuficiență renală va impune o reducere corespunzătoare a dozajului acestor medicamente pentru a nu apărea reacții toxice prin supradozare.

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

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

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

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

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

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

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

## 1.2. Farmacodinamia generală

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

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

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

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